

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik II
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität
in Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. med. W. F. Caspary)

**Untersuchungen zur Inzidenz und Identifikation von
Patienten mit hereditären nicht-polypösen
kolorektalen Karzinomen (HNPCC)
in einem Universitätsklinikum und in akademischen
Lehrkrankenhäusern**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
in Frankfurt am Main

vorgelegt von
Martina Schaffner aus Frankfurt am Main
Frankfurt am Main, 2004

Dekan:

Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent:

Prof. Dr. W. F. Caspary

Koreferent:

Priv.-Doz. Dr. A. Schmidt-Matthiesen

Tag der mündlichen Prüfung:

15. Juni 2005

In Gedanken für meinen Papa

1.	EINLEITUNG	11
1.1	GESCHICHTE DER KREBSENTSTEHUNG	11
1.2	EPIDEMIOLOGIE DES HNPCC	14
1.3	DIAGNOSE DES HNPCC	16
1.3.1	<i>Die Amsterdam-Kriterien</i>	16
1.3.2	<i>Die Kopenhagen-Kriterien</i>	17
1.3.3	<i>Die Bethesda-Kriterien</i>	17
1.3.4	<i>Richtlinien zur Testung von kolorektalen Karzinomen auf Mikrosatelliteninstabilität</i>	18
1.3.5	<i>Biologische Marker des HNPCC</i>	18
1.4	HÄUFIGKEIT DES HNPCC	20
1.5	PRÄVENTION DES HNPCC	21
2.	OFFENE FRAGEN UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT	22
3.	METHODIK.....	24
3.1	PRINZIP DER DATENERHEBUNG	24
3.1.1	<i>Erfassung der Patienten</i>	24
3.1.2	<i>Identifikation der Patienten</i>	24
3.1.3	<i>Kontaktaufnahme</i>	25
3.2	AUFARBEITUNG DER INTERVIEWDATEN	25
3.2.1	<i>Persönliche Daten</i>	25
3.2.2	<i>Klinische Daten</i>	26
3.2.3	<i>Kriterien zur Vorhersage der Erbllichkeit</i>	27
3.2.3.1	Einteilung der Kriterien	27
3.2.3.2	Klinische Diagnosekriterien	28
3.2.3.2.1	Amsterdam I – Kriterien.....	28
3.2.3.3	Prädiktionskriterien	28
3.2.3.3.1	Diagnosealter des Patienten, bzw. erkrankter Angehöriger	28
3.2.3.3.2	Familiäre Aggregation.....	29
3.2.3.3.3	Vertikale Transmission	29
3.2.3.3.4	Mehrfachkarzinome	30
3.2.3.3.5	Kombinationen verschiedener Vorhersagekriterien	30
3.2.4	<i>Familiäre Cluster</i>	30
3.2.5	<i>Familienanamnestische Items</i>	31
3.2.5.1	Kernfamiliengröße	31
3.2.5.2	Karzinome in der Kernfamilie des Patienten.....	31
3.2.6	<i>Statistische Berechnungen</i>	31
4.	ERGEBNISSE	32
4.1	AUSSCHLÜSSE / QUALITÄT DER ANAMNESE	32
4.1.1	<i>Universitätsklinik Frankfurt</i>	32
4.1.1.1	Familienanamnesen in der Universitätsklinik Frankfurt.....	32
4.1.2	<i>Nord-West-Krankenhaus Frankfurt</i>	33
4.1.3	<i>Städtische Kliniken Offenbach</i>	33
4.1.4	<i>Familienanamnesen in den akademischen Lehrkrankenhäusern</i>	33
4.1.5	<i>Gesamtzahl auswertbarer Patienten mit kolorektalem Karzinom</i>	34
4.2	DESKRIPTION	35
4.2.1	<i>Deskription der Population und Verteilung der Merkmale</i>	35
4.2.1.1	Diagnosealter des Patienten	35
4.2.1.2	Nationalität der Patienten	35
4.2.1.3	Anzahl der Karzinome der Patienten.....	35
4.2.1.4	Tumorlokalisation	35
4.2.1.5	Histologie des Karzinoms	35
4.2.1.6	Polypen	36
4.2.1.7	Lebensgewohnheiten und Medikamentenanamnese.....	36
4.2.1.8	Verwandte 1. Grades der Patienten mit Karzinom	36
4.2.1.9	Verwandte 2. Grades der Patienten mit Karzinom	36

4.2.1.10	Verwandte 3. Grades der Patienten mit Karzinom	36
4.2.1.11	Amsterdam-Kriterien.....	36
4.2.1.12	Familiäre Aggregation.....	36
4.2.1.13	Kernfamiliengröße	37
4.2.1.14	Karzinome in der Kernfamilie des Patienten.....	37
4.2.1.15	Diagnosealter erkrankter Angehöriger	37
4.2.1.16	Familiäre Cluster.....	37
4.2.1.17	Vertikale Transmission	37
4.2.1.18	Gesamtzahl der Karzinome in der Familie	37
4.2.1.18.1	Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit Diagnosealter ≤ 50 Jahre.....	38
4.2.1.18.2	Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit Diagnosealter ≤ 55 Jahre.....	38
4.2.1.18.3	Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit ≥ 2 Karzinomen	38
4.2.1.18.4	Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit vertikaler Transmission – CRC	38
4.2.1.18.5	Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit vertikaler Transmission – typischer Karzinome.....	39
4.2.1.18.6	Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit vertikaler Transmission – aller Karzinome.....	39
4.2.1.18.7	Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit positiver Familiärer Aggregation	39
4.2.1.18.8	Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre	40
4.2.1.18.9	Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 55 Jahre.....	40
4.2.1.18.10	Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit Diagnosealter ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre	40
4.2.1.18.11	Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit Diagnosealter ≤ 50 Jahre und/oder Vertikaler Transmission – typischer Karzinome	41
4.2.1.18.12	Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten in Abhängigkeit von der Lokalisation des Karzinoms	41
4.2.1.19	Durchschnittliche Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie	41
4.2.1.19.1	Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit Diagnosealter ≤ 50 Jahre	42
4.2.1.19.2	Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit Diagnosealter ≤ 55 Jahre	42
4.2.1.19.3	Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit ≥ 2 Karzinomen	43
4.2.1.19.4	Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit vertikaler Transmission – CRC	43
4.2.1.19.5	Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit vertikaler Transmission – typischer Karzinome	44
4.2.1.19.6	Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit vertikaler Transmission – aller Karzinome.....	44
4.2.1.19.7	Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit positiver Familiärer Aggregation	45
4.2.1.19.8	Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre	45
4.2.1.19.9	Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 55 Jahre	46
4.2.1.19.10	Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit Diagnosealter ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre.....	46
4.2.1.19.11	Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit Diagnosealter ≤ 50 Jahre und/oder Vertikaler Transmission – typischer Karzinome.....	47
4.2.1.19.12	Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten in Abhängigkeit von der Lokalisation des Karzinoms.....	47
4.2.2	<i>Assoziation von Prädiktionskriterien mit der familiären Häufung von Tumoren und Assoziation der Prädiktionskriterien untereinander.....</i>	48
4.2.2.1	Prädiktionskriterium: Alter des Patienten bei Diagnosestellung ≤ 50 Jahre.....	48
4.2.2.1.1	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Erfüllung der Amsterdam-Kriterien“	49
4.2.2.1.2	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“	49
4.2.2.1.3	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität.....	50

4.2.2.1.4	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Vertikale Transmission“	50
4.2.2.1.5	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre“ mit der „Familiären Aggregation“	51
4.2.2.1.6	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 , bzw. ≤ 55 Jahre“	51
4.2.2.1.7	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre“ mit dem Vorhandensein von Polypen	52
4.2.2.1.8	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre“ mit der Histologie des Karzinoms (muzinös versus nicht-muzinös)	52
4.2.2.1.9	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten	53
4.2.2.1.10	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten	53
4.2.2.1.11	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre“ mit der Lokalisation des Karzinoms (rechts- oder linksseitig)	53
4.2.2.2	Prädiktionskriterium: Alter des Patienten bei Diagnosestellung ≤ 55 Jahre.....	54
4.2.2.2.1	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit dem Kriterium „Erfüllung der Amsterdam-Kriterien“	55
4.2.2.2.2	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“	55
4.2.2.2.3	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität	56
4.2.2.2.4	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit dem Kriterium „Vertikale Transmission“	57
4.2.2.2.5	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“	57
4.2.2.2.6	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit dem Kriterium „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 , bzw. ≤ 55 Jahre“	58
4.2.2.2.7	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit dem Vorhandensein von Polypen	58
4.2.2.2.8	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit der Histologie des Karzinoms (muzinös oder nicht-muzinös)	59
4.2.2.2.9	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten	59
4.2.2.2.10	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten	59
4.2.2.2.11	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit der Lokalisation des Karzinoms (rechts- oder linksseitig)	60
4.2.2.3	Prädiktionskriterium: Lokalisation des Karzinoms rechtsseitig	61
4.2.2.3.1	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit dem Kriterium „Erfüllung der Amsterdam-Kriterien“	61
4.2.2.3.2	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit dem Auftreten Familiärer Cluster	62
4.2.2.3.3	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität	62
4.2.2.3.4	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit dem Alter der Patienten bei Diagnosestellung	63
4.2.2.3.5	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit dem Kriterium „Vertikale Transmission“	64
4.2.2.3.6	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“	64
4.2.2.3.7	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit dem Diagnosealter erkrankter Angehöriger	64
4.2.2.3.8	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit dem Vorkommen von Polypen bei den Patienten	65
4.2.2.3.9	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit der Histologie des Karzinoms (muzinös versus nicht-muzinös)	65
4.2.2.3.10	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten	66
4.2.2.3.11	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten	66
4.2.2.4	Prädiktionskriterium: Vertikale Transmission – CRC.....	67

4.2.2.4.1	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit dem Kriterium „Erfüllung der Amsterdam-Kriterien“	67
4.2.2.4.2	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“	67
4.2.2.4.3	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität	68
4.2.2.4.4	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit dem Kriterium „Alter des Patienten bei Diagnosestellung ≤ 50 oder ≤ 55 Jahre“	69
4.2.2.4.5	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“	69
4.2.2.4.6	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit dem Kriterium „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 , bzw. ≤ 55 Jahre“	70
4.2.2.4.7	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit dem Vorhandensein von Polypen	70
4.2.2.4.8	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit der Histologie des Karzinoms (muzinös oder nicht-muzinös)	71
4.2.2.4.9	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten	71
4.2.2.4.10	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten	71
4.2.2.4.11	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit der Lokalisation des Karzinoms (rechts- oder linksseitig)	71
4.2.2.5	Prädiktionskriterium: Vertikale Transmission – typischer Karzinome.....	73
4.2.2.5.1	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“	73
4.2.2.5.2	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität.....	74
4.2.2.5.3	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“	75
4.2.2.5.4	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Kriterium „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 , bzw. ≤ 55 Jahre“	75
4.2.2.5.5	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Vorhandensein von Polypen	76
4.2.2.5.6	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit der Histologie des Karzinoms (muzinös oder nicht-muzinös).....	76
4.2.2.5.7	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten	77
4.2.2.5.8	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten	77
4.2.2.5.9	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit der Lokalisation des Karzinoms (rechts- oder linksseitig)	78
4.2.2.6	Prädiktionskriterium: Vertikale Transmission – aller Karzinome	79
4.2.2.6.1	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“	79
4.2.2.6.2	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität.....	80
4.2.2.6.3	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“	81
4.2.2.6.4	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ mit dem Kriterium „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 , bzw. ≤ 55 Jahre“	81
4.2.2.6.5	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ mit dem Vorhandensein von Polypen	81
4.2.2.6.6	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ mit der Histologie des Karzinoms (muzinös oder nicht-muzinös).....	82
4.2.2.6.7	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten	82
4.2.2.6.8	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten	83
4.2.2.6.9	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ mit der Lokalisation des Karzinoms (rechts- oder linksseitig)	83
4.2.2.7	Prädiktionskriterium: Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre	84
4.2.2.7.1	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“	84

4.2.2.7.2	Assoziation des Prädiktionskriterium „Diagnosealter der Angehörigen ≤ 50 Jahre“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität.....	85
4.2.2.7.3	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“.....	86
4.2.2.7.4	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen ≤ 50 Jahre“ mit dem Vorhandensein von Polypen	86
4.2.2.7.5	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen ≤ 50 Jahre“ mit der Histologie des Karzinoms des Patienten (muzinös oder nicht-muzinös).....	86
4.2.2.7.6	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen ≤ 50 Jahre“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten	87
4.2.2.7.7	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen ≤ 50 Jahre“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten	87
4.2.2.7.8	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen ≤ 50 Jahre“ mit der Lokalisation des Karzinoms des Patienten (rechts- oder linksseitig)	88
4.2.2.8	Prädiktionskriterium: Alter erkrankter Angehörige ≤ 55 Jahre	89
4.2.2.8.1	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 55 Jahre“ mit dem Kriterium „Erfüllung der Amsterdam-Kriterien“	89
4.2.2.8.2	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 55 Jahre“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“	89
4.2.2.8.3	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 55 Jahre“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität.....	90
4.2.2.8.4	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 55 Jahre“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“	91
4.2.2.8.5	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 55 Jahre“ mit dem Vorhandensein von Polypen bei den Patienten	91
4.2.2.8.6	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 55 Jahre“ mit der Histologie des Karzinoms der Patienten (muzinös versus nicht-muzinös).....	92
4.2.2.8.7	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 55 Jahre“ mit der Lokalisation des Karzinoms (rechts- oder linksseitig)	92
4.2.2.9	Prädiktionskriterium: Familiäre Aggregation.....	93
4.2.2.9.1	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Familiäre Aggregation positiv“ mit dem Kriterium „Erfüllung der Amsterdam-Kriterien“	93
4.2.2.9.2	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Familiäre Aggregation positiv“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“	93
4.2.2.9.3	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Familiäre Aggregation positiv“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität	94
4.2.2.9.4	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Familiäre Aggregation positiv“ mit dem Vorhandensein von Polypen	95
4.2.2.9.5	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Familiäre Aggregation positiv“ mit der Histologie des Karzinoms (muzinös oder nicht-muzinös)	95
4.2.2.9.6	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Familiäre Aggregation positiv“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten	96
4.2.2.9.7	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Familiäre Aggregation positiv“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten	96
4.2.2.9.8	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Familiäre Aggregation positiv“ mit der Lokalisation des Karzinoms (rechts- oder linksseitig)	97
4.2.2.10	Prädiktionskriterium: Patienten mit ≥ 2 Karzinomen.....	98
4.2.2.10.1	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit dem Kriterium „Erfüllung der Amsterdam-Kriterien“	98
4.2.2.10.2	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“	98
4.2.2.10.3	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität	99
4.2.2.10.4	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit dem Kriterium „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 oder ≤ 55 Jahre“	100
4.2.2.10.5	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit dem Kriterium „Vertikale Transmission“	100
4.2.2.10.6	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“	101
4.2.2.10.7	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit dem Kriterium „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 , bzw. ≤ 55 Jahre“	101
4.2.2.10.8	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit dem „Vorhandensein von Polypen“	102

4.2.2.10.9	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit der Histologie des Karzinoms (muzinös versus nicht-muzinös)	102
4.2.2.10.10	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten	103
4.2.2.10.11	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten	103
4.2.2.10.12	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit der Lokalisation des Karzinoms (rechts- oder linksseitig)	104
4.2.2.11	Prädiktionskriterium: Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen ≤ 50 Jahre	105
4.2.2.11.1	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Erfüllung der Amsterdam-Kriterien“	105
4.2.2.11.2	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“	106
4.2.2.11.3	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität	106
4.2.2.11.4	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Vertikale Transmission“	107
4.2.2.11.5	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“	108
4.2.2.11.6	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit dem Vorhandensein von Polypen	108
4.2.2.11.7	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit der Histologie des Karzinoms des Patienten (muzinös versus nicht-muzinös)	109
4.2.2.11.8	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten	109
4.2.2.11.9	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit dem Alkohol, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten	110
4.2.2.11.10	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit der Lokalisation des Karzinoms des Patienten (rechts- oder linksseitig)	110
4.2.2.12	Prädiktionskriterium: Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission typischer Karzinome	111
4.2.2.12.1	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Kriterium „Erfüllung der Amsterdam-Kriterien“	111
4.2.2.12.2	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Kriterium „Familiärer Cluster“	112
4.2.2.12.3	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität	112
4.2.2.12.4	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“	113
4.2.2.12.5	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Kriterium „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 , bzw. ≤ 55 Jahre“	114
4.2.2.12.6	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Vorhandensein von Polypen	114
4.2.2.12.7	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit der Histologie des Karzinom (muzinös oder nicht-muzinös)	115
4.2.2.12.8	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit den Rauchgewohnheiten des Patienten	115
4.2.2.12.9	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum des Patienten	116

4.2.2.12.10	Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten \leq 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit der Lokalisation des Karzinoms des Patienten (rechts- oder linksseitig).....	116
4.3	EMPFINDLICHKEIT GEEIGNETER PRÄDIKTIONSKRITERIEN ZUR ERKENNUNG FAMILIÄRER TUMORCLUSTER	117
5.	DISKUSSION	118
5.1	DIE GERINGE BEDEUTUNG ETABLIERTER DIAGNOSEKRITERIEN DES HNPCC FÜR DIE IDENTIFIKATION VON FAMILIEN MIT TUMORHÄUFUNGEN (CLUSTERN)	118
5.2	HÄUFIGKEIT FAMILIÄRER TUMORCLUSTER UND BEDARF AN VEREINFACHTEN KRITERIEN ZUR KLINISCHEN IDENTIFIKATION VON RISIKOFAMILIEN	119
5.3	WERTIGKEIT VEREINFACHTER KRITERIEN ZUR KLINISCHEN IDENTIFIKATION VON FAMILIEN MIT HÄUFUNGEN VON KARZINOMEN	120
5.4	FEHLENDE ASSOZIATION DER KRANKHEITSMANIFESTATION UND BEKANNTER EXOGENER FAKTOREN MIT DEM AUFTRETEN FAMILIÄRER CLUSTER.....	124
5.5	BEDEUTUNG KLINISCHER ANAMNESEERHEBUNG.....	125
6.	ZUSAMMENFASSUNG	127
7.	VERZEICHNIS DER FACHBEGRIFFE	128
8.	LITERATURVERZEICHNIS	129
9.	DANKSAGUNG.....	135
10.	LEBENS LAUF	136
11.	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	138

1. Einleitung

1.1 ***Geschichte der Krebsentstehung***

Krebserkrankungen zählen zu den faszinierenden biologischen Phänomenen mit denen sich Mediziner seit Jahrhunderten beschäftigen. Der deutsche Arzt, Naturforscher und Philosoph *Paracelsus* glaubte an die Vorstellung, dass es sich bei der Geschwulstbildung um einen „dem Körper fremden Parasiten“ handle. Nach seiner im 15. Jahrhundert begründeten Lehre entstanden bösartige Erkrankungen durch eine gestörte Harmonie der „drei Grundsubstanzen, Salz, Quecksilber und Schwefel“ [10]. Man unterschied gutartige und bösartige, entzündliche und nicht entzündliche, harte und weiche Geschwülste. Ihr Aussehen und Inhalt entschied über die Einteilung in Knoten, Polypen, pilz- oder blumenkohlartige Gebilde. Die Ursache der Karzinombildung blieb aber weiterhin ein Rätsel.

Der Pathologe und Anthropologe *Virchow* bezeichnete Mitte des 19. Jahrhunderts Geschwülste, sowie alle anderen pathologischen Neubildungen, als nichts anderes, als eine Reproduktion physiologischen Gewebes. 1847 beschrieb er erstmals den alveolaren Bau eines Karzinoms. Er prägte den Begriff des Sarkoms, der sich von dem damaligen Begriff der Fleischgeschwulst abhob [10].

Für *Virchow* stellte das Bindegewebe den „Mutterboden“ aller Karzinome dar, was erst in den 70er Jahren des 19. Jahrhunderts durch den Chirurgen *Karl Thiersch* widerlegt wurde. *Thiersch* untersuchte 1865 den Epithelialkrebs der Haut und stellte fest, dass der Ursprung nur in den vorhandenen Epithelzellen zu suchen sei, niemals aber im Bindegewebe.

Unter dem in Straßburg arbeitenden Chirurgen *Albert Lücke* nahm schließlich die Embryologie immer mehr Einfluss auf die Lehre der Krebsentstehung. Der Pathologe *Cohnheim* war der Auffassung, alle Erscheinungsformen der Geschwülste, ihr Verlauf und ihre Krankheitssymptome, ließen sich durch einen Fehler der angeborenen Anlagen am einfachsten erklären. Die eigentliche Ursache der im Laufe des Lebens auftretenden Karzinome sei in der Veränderung der embryonalen Anlage zu suchen. Seiner Meinung nach werden Zellen, die die Fähigkeit besitzen sich enorm zu vermehren, über das physiologische Maß hinaus

produziert und dadurch die Möglichkeit einer Neoplasmaabildung gegeben. Dabei sei es gleichgültig, ob dieser Zellhaufen in seiner Gewebestruktur mit dem umliegenden Gewebe übereinstimmt.

Erst der Chirurg und Pathologe *Alexis Carrel* beschrieb Ende des 19. Jahrhunderts die Entstehung von Zellen und Zellkern, das Wachstums von Organen und Karzinomen. Die neuen Anschauungen über Zellkern und -plasma erschütterten die Zellularbiologie und -pathologie. Die Zelle verlor ihre Stellung als selbstständiger Elementarorganismus.

1888 prägte *Waldeyer* [64] den Begriff der Chromosomen. Er fand heraus, dass sie in erster Linie Träger des genetischen Materials sind. Durch Untersuchungen von Chromosomenanordnungen in Krebszellen gelang ein Einblick in die Pathogenese des Krebses.

Tjio und Levan [59] bestimmten in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts die exakte Chromosomenzahl, und entwickelten verschiedene Techniken der Chromosomenpräparation. Dies stellte eine zytogenetische Revolution in der Tumorforschung dar, die jedoch schon 10 Jahre später auf große Probleme stieß. Man hatte zwar herausgefunden, dass neoplastische Neubildungen mit Chromosomenanomalien einhergehen, es gelang aber nicht, die einzelnen Chromosome zu identifizieren.

1968 wurden von *Caspersson et al.* [6] durch Einführung des Farbstoffes Quinacrin die einzelnen Chromosome exakt identifiziert. Dies ermöglichte die Darstellung von Strukturen der Chromosomen in Form transversaler Bänder unterschiedlicher Farbintensität. Die Anordnung der Bänder erwies sich als spezifisch für das jeweilige Chromosom, unabhängig vom Entwicklungsstadium und der Art des Gewebes. So konnten wissenschaftlich strukturell abnorme Chromosomen erkannt werden. Es gelang, bestimmte Chromosomenaberrationen und veränderte Abschnitte von Chromosomen mit bestimmten Krankheitsbildern zu korrelieren.

Durch die Entdeckung so genannter Onkogene und den Nachweis, dass diese an Stellen lokalisiert sind, an denen bei unterschiedlichen Erkrankungen Chromosomenbrüche vorliegen, eröffneten sich ungeahnte neue Möglichkeiten in Hinblick auf die Erforschung der Krebsentstehung.

Lange Zeit gingen Wissenschaftler von der Vorstellung aus, Onkogene würden ausschließlich durch Viren übertragen. Bei Onkogenen handelt es sich jedoch um ganz normale zelluläre Gene, die bei Menschen und Tieren vorkommen. Diese zellulären Gene, die als solche nicht onkogen sind, werden Proto-Onkogene genannt. Ihre ursprünglichen Funktionen sind nur teilweise bekannt. Man vermutet, dass diese Gene eine Rolle bei der Zelldifferenzierung spielen. Die Proto-Onkogene können an der Entstehung von Tumoren beteiligt sein, wenn sie, zum Beispiel durch chromosomale Translokation, zu Onkogenen aktiviert werden. Onkogene repräsentieren die aktivierte Version solcher Proto-Onkogene, die in der Normalzelle wichtige Steuerfunktion in der Regulation des Zellwachstums und des Zellzyklus ausüben. Sie können demzufolge als fehlregulierte Aktivatoren des Zellwachstums angesehen werden.

Daneben existieren Suppressorgene, die bei der Tumorentstehung ebenfalls eine große Rolle spielen. Im gesunden Organismus verhindern sie die phänotypische Manifestierung anderer, nicht alleler² Gene. Sind diese Suppressorgene defekt, kann es zur unkontrollierten Zellvermehrung und damit zur Bildung von Geschwülsten kommen. Die Tumorsuppressoraktivität kann als „Bremse“ der Proliferation bezeichnet werden.

Mutationen in Tumorsuppressorgenen sind rezessiv. Das bedeutet, dass ein normales Allel ausreicht, um die normale Funktion aufrecht zu erhalten [19]. Erst ein zweites mutagenes Ereignis im 2. Allel desselben Gens führt zum Verlust der Tumorsuppressorfunktion [17].

Derartige Mutationen können spontan auftreten oder durch Karzinogene ausgelöst werden. Zu den Karzinogenen zählen exogene Faktoren, wie chemische Substanzen (z.B. chlorierte Kohlenwasserstoffe), natürliche Substanzen (z.B. Aflatoxine), anorganische Substanzen (z.B. Arsen, Cadmium, Nickel) oder physikalische Noxen (z.B. ionisierende Strahlung).

Da Krebs kein einheitliches, sondern ein sehr komplexes, multifaktorielles Geschehen darstellt, ist es eigentlich nicht verwunderlich, dass wir über die genauen Ursachen der Krebsentstehung noch immer sehr wenig wissen. Nur bei etwa der Hälfte der bekannten Karzinomformen konnte bisher die Ätiologie geklärt werden.

1.2 *Epidemiologie des HNPCC*

Kolorektale Karzinome sind normalerweise Erkrankungen des älteren Menschen über 60 Jahren. Die Patienten der Familien mit hereditären nicht polypösen kolorektalen Karzinomen (HNPCC) sind wesentlich jünger. Viele Betroffene sind im Alter ≤ 50 Jahre an einem Karzinom erkrankt. Nicht selten treten zwei oder mehr Karzinome gleichzeitig auf. Die häufigste Lokalisation ist das Kolon. Aber auch extrakolische Manifestationen des Magens, des Uterus, der Nieren und der ableitenden Harnwege, sowie des Larynx werden bei HNPCC-Familien häufiger als in der restlichen Bevölkerung gefunden. Im Gegensatz zum nicht vererbten Dickdarmkrebs treten Karzinome bei HNPCC bevorzugt im rechten Kolon auf. Die Erkrankung betrifft Männer und Frauen gleichermaßen.

Das hereditäre nicht-polypöse kolorektale Karzinom wird autosomal dominant vererbt [31,24,34,52,61]. Es wurde bereits im 19. Jahrhundert durch den Arzt Aldred Warthin beschrieben. Aus seinen Veröffentlichungen geht hervor, dass bereits im Jahre 1895 Familien mit Häufungen von Krebserkrankungen identifiziert wurden. Seine Näherin erzählte ihm zu dieser Zeit, dass sie in jungen Jahren an einem Dickdarmkarzinom sterben werde, da die meisten Angehörigen ihrer Familie daran gestorben seien. Sie starb tatsächlich in jungen Jahren, allerdings an einem Endometrium-Karzinom. Dies veranlasste Warthin zur Untersuchung ihrer Familie. Seine daraufhin folgenden Veröffentlichungen fanden jedoch nur wenig Beachtung [65].

Erst 1962 wurde von H.T. Lynch erneut das gehäufte Auftreten von Tumoren in einzelnen Familien beschrieben. Als Lynch einen jungen Mann im Delirium tremens fragte, warum er trinke, antwortete dieser, dass er bald an einem Karzinom sterben werde. Er starb wenige Jahre später an einem Malignom. Dies stellte den Beginn einer Deskription zweier Familien mit ungewöhnlicher Häufung von Karzinomen durch Lynch et al. dar [23].

Das hereditäre nicht-polypöse kolorektale Karzinom, auch als "Krebsfamiliensyndrom" bezeichnet, wird gleichermaßen auch nach einem der Erstbeschreiber "Lynch-Syndrom" genannt.

Lynch beschrieb zwei Arten von HNPCC: Typ I manifestiert sich ausschließlich als kolorektales Karzinom. Es betrifft bevorzugt das proximale Colon und weist oft

multiple Kolonkarzinome auf, die syn- oder metachron auftreten können [25,32,60]. Histologisch differenziert es sich meist als muzinöses Adenokarzinom. Typ II unterscheidet sich von Typ I durch das Karzinom-Spektrum. Nicht nur kolorektale Karzinome, sondern auch Malignome des Magens, des Pankreas, der Leber, des Larynx, des Urothels, sowie insbesondere des Endometriums zählen zu den typischen Karzinomen des Lynch II-Syndroms [22]. Beiden gemeinsam ist das junge Erkrankungsalter des Patienten bei gleichzeitig familiärer Häufung von Krebserkrankungen [22,33].

Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Es treten vorwiegend kolorektale, aber auch andere Karzinome familiär gehäuft auf. Das HNPCC folgt einem dominanten Erbgang mit hoher Penetranz. Die Krankheit betrifft Männer und Frauen gleichermaßen. 70% erkranken primär an einem kolorektalen Karzinom. Aber auch die Wahrscheinlichkeit, an einem extrakolischem Karzinom des Endometriums, des Magens, des Pankreas, des Larynx, sowie des Urothelialsystems zu erkranken ist für den Patienten, sowie für dessen Angehörige, um ein Vielfaches erhöht.

Die häufigsten zu Mutationen führenden DNS-Schäden sind modifizierte, fehlende oder fehlgepaarte („mismatched“) Nukleotide. Die DNS-Klonierung eines menschlichen Gens für „Mismatch-Repair“, des hMSH2-Gens, zeigte, dass dieses Gen des Chromosoms 2 (Position 2p22-21) in Tumorzellen des erblichen Kolonkarzinoms (HNPCC oder Lynch-Syndrom) mutiert ist [50]. Eine Mutation des hMSH2-Locus erzeugt Zellen, deren mutationsbedingte DNS-Schädigung nicht effizient repariert werden kann. Das veränderte hMSH2-Gen bewirkt eine so genannte Hypermutableität und wird deshalb als „Mutatorgen“ bezeichnet

Die Identifikation von rezessiven Tumorsuppressorgenen (wie zum Beispiel Rb, p53 oder APC) und rezessiven Mutatorgenen (wie zum Beispiel hMSH2 und hMLH1), sowie der Nachweis von Mutationen in einzelnen Allelen dieser Gene im Genom von Patienten mit familiärer Krebshäufung, erlauben jetzt eine molekulargenetische Erklärung für das Auftreten von kongenitalen Krebsdispositionen.

Es ist eine zahlenmäßig bisher unterschätzte und medizinisch bedeutende Patientengruppe, die an einem erblichen Karzinom erkrankt. Zu diesen erblichen Krebserkrankungen zählen zum Beispiel auch die familiären Formen des

Retinoblastoms³ (pRB), das Li-Fraumeni-Syndrom⁴ (p53) und die familiäre adenomatöse Polyposis (pRB). Eine der häufigeren Krebserkrankungen ist das hereditäre nicht-polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC oder Lynch-Syndrom).

1.3 *Diagnose des HNPCC*

1.3.1 *Die Amsterdam-Kriterien*

Die Diagnose eines HNPCC ist für den Patienten, sowie für seine Angehörigen von entscheidender Bedeutung. Patienten mit einem hereditären nicht-polypösen kolorektalen Karzinom weisen keinen Phänotyp auf, der pathognomonisch wäre. Die Diagnose muss also nach anderen Gesichtspunkten erfolgen.

Von größter Bedeutung ist vor allem die Anamnese. Zu diesem Zweck wurden von einer internationalen Studiengruppe die "Amsterdam-Kriterien" entwickelt [62]. Die Namensgebung dieser Kriterien erfolgte aufgrund des Treffens einer internationalen Arbeitsgruppe in Amsterdam im Jahre 1990. Alle beschriebenen Kriterien müssen positiv sein, um die Diagnose HNPCC, bzw. "Amsterdam-positiv" zu stellen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Amsterdam-Kriterien zur Diagnose des HNPCC

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Der Patient hat mindestens zwei Verwandte mit histologisch gesichertem Kolonkarzinom2. Mindestens einer dieser Verwandten ist erstgradig3. In mindestens zwei Generationen kommen kolorektale Karzinome vor4. Ein Betroffener ist jünger als 50 Jahre |
|---|

1.3.2 Die Kopenhagen-Kriterien

Die Kopenhagenkriterien wurden 1993 im Rahmen des EUROFAP-Meetings in Kopenhagen entwickelt. Grundlage dieser Kriterien sind die Amsterdam-Kriterien.

Die Kopenhagenkriterien wurden um folgende Karzinome erweitert:

- Endometriumkarzinome
- Dünndarmkarzinome
- Ovarialkarzinome vor dem 50. Lebensjahr
- Magenkarzinome vor dem 50. Lebensjahr
- Urothelkarzinome
- hepatobiliäre Karzinome

1.3.3 Die Bethesda-Kriterien

Im November 1996 tagte ein internationaler HNPCC-Workshop in Bethesda zur Klärung des genetischen Stellenwertes in der Pathologie von HNPCC. Diskussionspunkte waren die genomische Instabilität von HNPCC, die Rolle der mismatch-repair-Gene bei HNPCC und die Histopathologie der Tumore.

Weiterhin wurde auch über klinische Gesichtspunkte zur Identifizierung von HNPCC-Patienten diskutiert. Es wurden Richtlinien erstellt, anhand derer auffällige Patienten erkannt werden sollen. Die Bethesda-Kriterien sind also keine Diagnosekriterien, sondern werden als so genannte Screening-Kriterien bezeichnet. Mittlerweile gehört die Anwendung der Bethesda-Kriterien mit zu den molekulargenetischen Grundlagen bei der Identifizierung von Patienten mit HNPCC [8]. Tumorgewebe von Patienten, die die Bethesda-Kriterien erfüllen, soll einer molekulargenetischen Diagnostik zugeführt werden.

1.3.4 Richtlinien zur Testung von kolorektalen Karzinomen auf Mikrosatelliteninstabilität

Folgende Patienten sollten routinemäßig getestet werden:

- Patienten mit Krebserkrankungen in der Familie, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen
- Patienten mit zwei HNPCC-assoziierten⁷ Karzinomen (syn- oder metachron) oder damit verbundenen extrakolischen Karzinomen
- Patienten mit kolorektalen Karzinomen und einem Verwandten 1° mit kolorektalem und/oder HNPCC-typischem extrakolischen Karzinom und/oder kolorektalem Adenom. Eines der Karzinome muss im Alter ≤ 45 Jahre diagnostiziert sein, das Adenom im Alter ≤ 40 Jahre
- Patienten mit kolorektalen Karzinomen oder Endometrium-Karzinom. Diagnose im Alter ≤ 45 Jahre
- Patienten mit rechtsseitigen kolorektalen Karzinomen undifferenzierter Histologie (solide/kiriform). Diagnose im Alter ≤ 45 Jahre
- Patienten mit kolorektalen Karzinomen vom Siegelring-Zelltyp. Diagnose im Alter ≤ 45 Jahre
- Patienten mit Adenomen. Diagnose im Alter ≤ 45 Jahre

1.3.5 Biologische Marker des HNPCC

Bei der Suche nach dem verantwortlichen Gen für die Entstehung des HNPCC stieß man auf eine völlig neue Art von Genen, die zur Krebsentstehung disponieren: die mutierten Reparaturgene [30]. Zunächst wurde ein verdächtiger Genort auf Chromosom 2 (Position 2p22-21) lokalisiert [50,43]. Zusätzlich fand die Arbeitsgruppe in Karzinomen von HNPCC-Patienten eine unerwartete Längenveränderung der so genannten Mikrosatelliten [1]. Es handelt sich hierbei um kurze Nukleotidsequenzen, die gehäuft nur aus zwei Basen bestehen, sich oft wiederholen und über das gesamte Genom verteilt sind. Die Funktion dieser Nukleotidsequenzen ist nicht bekannt. Es lässt vermuten, dass die DNA-Polymerasen an diesen Stellen der DNA vermehrt „stolpern“ [18].

Man fand heraus, dass die Länge dieser Nukleotidsequenzen bei der Zellteilung stabil weitergegeben wird. In Tumorgewebe von HNPCC-Patienten konnte man

jedoch eine Instabilität der Länge dieser Mikrosatelliten feststellen. Man bezeichnet dies als Mikrosatelliteninstabilität (MI) oder auch als RER+-Typ (= replication error). Der RER+-Typ konnte bisher bei 86% der Kolonkarzinome und 57% der adenomatösen Kolonpolypen von HNPCC-Patienten gefunden werden. Bei sporadischen Kolonkarzinomen wurde der RER+-Typ nur bei 16% der Karzinome und bei 3% der Adenome gefunden [2]. Auch extrakolische Karzinome von HNPCC-Patienten weisen eine Mikrosatelliteninstabilität auf. Sie wurden auch in Geweben von nicht mit HNPCC assoziierten Karzinomen, wie zum Beispiel in Hauttumoren, Bronchial- oder Keimzelltumoren, gefunden [35,36,68].

Ursache der Mikrosatelliteninstabilität ist ein defekter Reparaturmechanismus im Zellkern. Die häufigsten zu Mutationen führenden DNS-Läsionen sind modifizierte, fehlende oder fehlgepaarte (mismatched) Nukleotide. Die Klonierung des hMSH2-Gens, eines menschlichen mismatch-repair-Gens (MMR) zeigte, dass das Gen des Chromosoms 2 in Tumorzellen von HNPCC-Patienten mutiert ist [12]. Diese defekten MMR-Gene lassen sich bei mehr als 90% der HNPCC-Patienten finden [7].

Bislang wurde eine Reihe von defekten Mismatch-Repair-Genen bei Patienten mit HNPCC entdeckt. Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Häufigkeit des Nachweis des Defektes einzelner dieser Gene im Tumorgewebe dieser Patienten.

Tabelle 2: Mismatch-repair-Gene und Chromosomen-Lokalisation [42]

Mismatch-repair-Gene	Chromosomen-Lokalisation	Anzahl der Mutationen (%)	
		1996	2001
MSH2	2p21	48(38%)	125 (38%)
MLH1	3p21-23	75(60%)	164(49%)
PMS1	2q31-q33	1(1%)	1 (0,3%)
PMS2	7p22	2(2%)	5 (2%)
MSH6	2p21	0(0%)	30 (9%)
MLH3	14q24.3	0(0%)	7(2%)
Insgesamt		126(101%)	332(100,3%)

In fast allen malignen Zellen von HNPCC-Patienten sind MI nachweisbar [41]. Es scheint zu einer stufenweisen Anhäufung von Mutationen zu kommen [2,41,11]. Nach bisherigen Forschungsergebnissen lässt sich eine Ereigniskette vermuten. Danach sind die defekten Reparaturgene Auslöser, da sich durch deren defekten Reparaturmechanismus Mutationen anhäufen. Die MI spiegeln letztlich als Marker das Ausmaß der Mutationsfrequenz wider.

Unklar bleibt jedoch, warum HNPCC-Familien ein bestimmtes Tumorspektrum aufweisen.

Zurzeit suchen Forschungsgruppen in aller Welt nach Methoden, die einen direkten Nachweis von mutierten Genen aus Lymphozyten möglich machen. Da es sich hierbei um eine sehr aufwendige Diagnostik handelt muss der Verdacht auf das Vorliegen dieser Erkrankung derzeit noch mit klinischen Diagnosekriterien gestellt werden.

1.4 Häufigkeit des HNPCC

Das HNPCC stellt vermutlich eine der häufigsten Erbkrankheiten überhaupt dar. Die Frequenz der Mutation der Reparaturgene wurde auf 1:200 geschätzt.

Die Wahrscheinlichkeit, ein HNPCC anamnestisch zu diagnostizieren steigt mit der Größe der Kernfamilie¹, da es in Kleinfamilien leicht übersehen werden kann. Die Diagnose gestaltet sich oft als schwierig, vor allem dann, wenn sich HNPCC primär durch ein extrakolisches Karzinom manifestiert.

Der Anteil der HNPCC an den kolorektalen Karzinomen wird in Deutschland auf 5-15% geschätzt. Bei einer Inzidenz des kolorektalen Karzinoms von 25/100 000 heißt dies, dass etwa 1000 bis 3000 Patienten jährlich dem HNPCC zuzuordnen sind. Jedoch gibt es bislang keine sicheren Zahlen die diese Schätzung belegen.

1.5 Prävention des HNPCC

Es existieren bisher keine allgemein anerkannten Richtlinien zur Früherkennung des HNPCC. Allerdings gibt es Empfehlungen zur Früherkennung bei Familien von HNPCC-Patienten [29]. So wird von der International Collaborative Group-HNPCC, dem Cancer Genetics Consortium und der American Cancer Society zur Prävention in HNPCC-Familien spätestens ab dem 30. Lebensjahr, frühestens jedoch ab dem 20. Lebensjahr, geraten. Es sollten dann bei allen Familienangehörigen in 1-3jährlichen Abständen Koloskopien durchgeführt werden [29]. Da des Weiteren für weibliche Familienangehörige ein hohes Risiko für extrakolische Karzinome im Bereich des Endometriums besteht, wird hier zu einer jährlichen transvaginalen Sonographie ab dem 25. Lebensjahr geraten [29].

Aufgrund des hohen Risikos für das Auftreten von Zweitkarzinomen sollte bei Patienten mit operablem kolorektalem Karzinom ggf. eine erweiterte Operation im Sinne einer totalen Kolektomie diskutiert werden.

Für Hochrisikopatienten werden derzeit auch pharmakologische Primärpräventionsmöglichkeiten geprüft. Zu den pharmakologischen Primärpräventionspräparaten zählen Acetylsalicylsäure, Sulindac und COX-2-Inhibitoren [3,13,57].

2. Offene Fragen und Zielsetzung der Arbeit

Es steht zu vermuten, dass viele Familien mit Häufungen HNPCC-typischer Tumoren im klinischen Alltag derzeit nicht erfasst werden. Hauptursache ist der zunehmende Trend zur Kleinfamilie mit der geringen Zahl von Nachkommen. Hinzu kommt das, wie zu vermuten steht, bei der Anamneseerhebung das weite Spektrum HNPCC-typischer Tumore keine ausreichende Beachtung findet.

Familien mit einer Häufung dieser Tumore könnten dem Syndrom des HNPCC zuzurechnen sein und der Diagnostik entgehen. Andererseits könnten mehr Familien ein HNPCC-typisches Tumorspektrum aufweisen, obgleich diese molekulargenetisch nicht die für das Syndrom typischen Befunde am Genom aufweisen. Dennoch könnten alle diese Patientengruppen von einer entsprechenden Prävention profitieren.

Treten in Familien Tumoren aus dem Spektrum des HNPCC gehäuft auf, ohne dass aber die Diagnosekriterien erfüllt sind, so wird von manchen Autoren von einer abortiven Erscheinungsform gesprochen [29,47,67].

Unter Berücksichtigung dieser Sachverhalte ergeben sich folgende Fragestellungen, denen in dieser Studie nachgegangen wurde:

- Wie häufig finden sich Patienten, deren Familien die Diagnosekriterien des HNPCC erfüllen, unter den Patienten mit kolorektalem Karzinom?
- Wie häufig finden sich Familien mit Clustern von Karzinomen, bzw. HNPCC-typischen Karzinomen, ohne dass die HNPCC-Diagnosekriterien erfüllt sind?
- Gibt es Teilkriterien, bei deren Vorliegen die Annahme einer familiären Häufung von Karzinomen überhaupt, bzw. HNPCC-typischer Tumoren anzunehmen ist? Anders formuliert: Ist das Vorliegen einzelner Teilkriterien, die selbst Bestandteil der Diagnosekriterien sind, mit familiären Häufungen von Karzinomen assoziiert?
- Sind Charakteristika der Krankheitsmanifestation bei den Betroffenen, bzw. die Häufigkeit der Neoplasien und das Tumorspektrums in betroffenen Familien mit den vorgenannten Diagnosekriterien assoziiert? Dies könnte auf biologische Besonderheiten des Syndroms hinweisen.
- Erlaubt die Kombination einzelner Diagnosekriterien eine bessere Vorhersage familiärer Tumorhäufungen oder gar von Familien, die dem HNPCC zuzurechnen sind? Anders formuliert: Könnte es gelingen, mittels anderer klinischer Kriterien oder Teilkriterien der bereits bekannten Diagnosekriterien,

bzw. Kombination von Kriterien, Häufungen HNPCC-typischer Tumoren in den Familien exakter zu erkennen?

- Die Anamneseerhebung erfolgt im klinischen Alltag vermutlich nur unvollständig. Wie oft werden in akademischen Krankenhäusern und Lehrkrankenhäusern Familienanamnesen mit hinreichender Ausführlichkeit erhoben? Genügt die Beschränkung der Anamnese auf den Bereich der Kernfamilie (erstgradige Verwandte, d.h. Kinder, bzw. Eltern der Betroffenen) um Karzinomhäufungen in den Familien vorherzusagen?
- Sind exogene Faktoren wie Rauchen, Alkoholgenuss, Medikamentenabusus mit dem Vorliegen von Diagnosekriterien, die auf eine Heredität hinweisen könnten, assoziiert?

Die Beantwortung der vorgenannten Fragen erlaubt Rückschlüsse auf die Wertigkeit einzelner Diagnosekriterien. Der Studie liegt die Hypothese zugrunde, dass einzelne Diagnosekriterien besser als andere geeignet sein könnten, Familien mit Häufungen HNPCC-typischer Tumore zu erkennen. Die Beschränkung der Anamnese auf diese Kriterien könnte im klinischen Alltag die Identifikation solcher Familien erleichtern. Dies gilt insbesondere unter der Annahme, dass die Versorgung der Patienten und der Zeitdruck der klinischen Tätigkeit nur selten die Erstellung familiärer Stammbäume erlaubt.

Ob die so identifizierten Familien mit Häufungen HNPCC-typischer Tumoren molekulargenetisch dem HNPCC zuzurechnen sind, ist von sekundärer Bedeutung. Häufungen solcher Tumoren in Familien könnten auch durch andere genetische Varianten, als die, die dem HNPCC zugrunde liegen, verursacht sein. Dennoch könnten diese Familien von entsprechenden präventiven Maßnahmen profitieren. Daher ist ihre klinische Identifikation von unmittelbarer Bedeutung.

3. Methodik

3.1 *Prinzip der Datenerhebung*

3.1.1 *Erfassung der Patienten*

Im Zeitraum von Januar 1993 bis Dezember 1995 konnten insgesamt 131 Patienten in die Untersuchung aufgenommen werden. Durchgeführt wurde diese Studie:

- retrospektiv in der gastroenterologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik II der Universitätsklinik in Frankfurt am Main
- prospektiv in der chirurgischen Klinik der Städtischen Kliniken in Offenbach am Main (akademisches Lehrkrankenhaus)
- prospektiv in der chirurgischen Klinik des Nord-West-Krankenhaus in Frankfurt am Main (akademisches Lehrkrankenhaus)

3.1.2 *Identifikation der Patienten*

In der Universitätsklinik in Frankfurt am Main wurden anhand der Koloskopiebefunde ambulanter und stationärer Patienten der Jahre 1993 - 1995 Patienten mit dem Befund eines kolorektalen Karzinoms erfasst und in die Studie aufgenommen.

72 Patienten der gastroenterologischen Ambulanz des Universitätsklinikums gingen in die Studie ein.

In der chirurgischen Klinik der Städtischen Kliniken in Offenbach, sowie in der chirurgischen Klinik des Nord-West-Krankenhaus in Frankfurt am Main wurden Patienten mit einem histologisch gesicherten kolorektalen Karzinom in die Studie aufgenommen. Es wurden auch Patienten berücksichtigt, die bereits früher an einem kolorektalen Karzinom erkrankt waren und sich nun aufgrund anderer Erkrankungen in den Kliniken aufhielten.

59 Patienten der akademischen Lehrkrankenhäusern wurden in die Studie aufgenommen.

3.1.3 Kontaktaufnahme

Die ermittelten Patienten der gastroenterologischen Ambulanz des Universitätsklinikums in Frankfurt am Main wurden angeschrieben. Das Anschreiben erklärte detailliert Sinn und Zweck der beabsichtigten Studie. Es wurde die Einwilligung der Patienten zur Studienteilnahme eingeholt und anschließend in einem telefonischen Gespräch eine Befragung zur Häufigkeit und Art, der in ihrer Familie aufgetretenen Krebserkrankungen durchgeführt.

Die Patienten der akademischen Lehrkrankenhäuser wurden persönlich aufgesucht. In einem Interview wurde anschließend eine ausführliche Familienanamnese über Art und Anzahl aufgetretener Karzinome in der Familie, sowie das Erkrankungsalter von Angehörigen.

3.2 Aufarbeitung der Interviewdaten

Es wurden erfasst:

1. Persönliche Daten
2. Klinische Daten
3. Kriterien zur Erblichkeit
4. Cluster von Tumoren in den Familien der Betroffenen

3.2.1 Persönliche Daten

Erfasst wurden:

- Nationalität
- Körpergröße und -gewicht
- Lebensgewohnheiten und Medikamentenanamnese
- Rauchgewohnheiten
 - Rauer
 - Ehemaliger Raucher
 - Nichtraucher

-
- Ernährungsgewohnheiten
 - Normal
 - Vegetarisch
 - Vorwiegend Fleisch
 - Vorwiegend Fisch
 - Vorwiegend Gemüse
 - Vorwiegend Obst
 - Sehr fett
 - Diabetiker
 - Medikamente
 - Abführmittel
 - Schmerzmittel

3.2.2 *Klinische Daten*

Erfasst wurden:

- Lokalisation des Primärtumors rechts- oder linksseitig
 1. Als rechtsseitig lokalisiert bezeichnet man Tumore im Bereich der/des
 - Coecums
 - Colon ascendens
 - Rechten Flexur
 - Colon transversums
 - Linken Flexur
 2. Als linksseitig lokalisiert bezeichnet man Tumore im Bereich der/des
 - Colon descendens
 - Sigmas
 - Rektums

- Histologie und TNM-Klassifikation
- Erkrankungsalter bei Erstdiagnose eines Karzinoms
- Art der Therapie, Verlauf und Rezidive
- Frühere Tumorerkrankungen / Anzahl der Karzinome
- Vorhandensein von Polypen
- Tumormarker
 - CEA
 - Ca 19-9
 - Ca 50
 - AFP

3.2.3 Kriterien zur Vorhersage der Erbllichkeit

3.2.3.1 Einteilung der Kriterien

Kriterien, die auf eine Krebsdisposition hinweisen können, sind zum einen die familiäre Häufung von Tumoren, d.h. Clustern. Zum anderen die Amsterdam I - Kriterien, die familiäre Aggregation⁵ und die vertikale Transmission⁶ von Tumoren.

Eine Reihe biologischer Kriterien wird mit dem HNPCC in Verbindung gebracht. Dazu zählen die muzinöse Histologie kolorektaler Karzinome, das Auftreten von Mehrfachkarzinomen bei den Betroffenen, sowie die rechtsseitige Lokalisation der Tumore.

Exogene Faktoren, die das Auftreten von Tumoren beeinflussen könnten, sind Nikotinkonsum, die Einnahme von Schmerzmitteln, Laxantien und Alkohol.

Wesentlicher Prädispositionsfaktor für die Entwicklung kolorektaler Karzinome ist die adenomatöse Neoplasie (Adenom).

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit die vorgenannten Kriterien, die gemeinhin als Kriterien der Heredität anerkannt sind, mit dem Vorhandensein von Polypen bei den Betroffenen assoziiert sind.

3.2.3.2 *Klinische Diagnosekriterien*

3.2.3.2.1 *Amsterdam I – Kriterien*

Alle Kriterien müssen erfüllt sein:

- mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom
- einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinander folgenden Generationen
- mindestens ein Patient mit der Diagnose des kolorektalen Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
- Ausschluss einer Familiären Adenomatösen Polyposis (FAP)

[26,54,63]

3.2.3.3 *Prädiktionskriterien*

Entsprechend der Fragestellung sollte untersucht werden, ob einzelne Teilkriterien der Diagnosekriterien (siehe oben) mit dem Auftreten familiärer Tumorzufungen assoziiert sind. Neben diesen Teilkriterien wurden aus der Literatur weitere Kriterien abgeleitet und deren Assoziation mit Tumorzufungen untersucht. Alle diese Kriterien werden im Folgenden als Prädiktionskriterien bezeichnet.

Es wurde anschlieÙend untersucht, inwieweit das Vorhandensein eines Prädiktionskriteriums mit dem Auftreten familiärer Tumorzufungen assoziiert ist. Gleichzeitig wurden Assoziationen der verschiedenen Prädiktionskriterien untereinander analysiert.

Folgend werden zunÙchst die einzelnen Kriterien vorgestellt, bzw. definiert.

3.2.3.3.1 *Diagnosealter des Patienten, bzw. erkrankter Angehoriger*

- Diagnosealter ≤ 50 – Indexpatient
- Diagnosealter ≤ 55 – Indexpatient

Das Kriterium galt als erfÙllt, wenn der Patient bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms ≤ 50 Jahre, bzw. ≤ 55 Jahre alt war.

- Diagnosealter ≤ 50 – Angehöriger
- Diagnosealter ≤ 55 – Angehöriger

Das Kriterium galt als erfüllt, wenn mindestens ein Angehöriger des Patienten im Alter ≤ 50 Jahre, bzw. ≤ 55 Jahre an einem Karzinom erkrankt war. Die Tumorart und –lokalisierung blieben unberücksichtigt

3.2.3.3.2 *Familiäre Aggregation*

Mindestens 50% der Familienmitglieder der Kernfamilie (inkl. Patient) sind an einem Karzinom erkrankt. Die Tumorart und –lokalisierung bleibt unberücksichtigt [16,58].

3.2.3.3.3 *Vertikale Transmission*

Kolorektale Karzinome in zwei aufeinander folgenden Generationen.

- Vertikale Transmission – typische Karzinome

HNPCC-typische Karzinome in zwei aufeinander folgenden Generationen.

Zu den HNPCC-typischen Karzinomen zählt man:

- Kolorektale Karzinome
 - Karzinome des Magens
 - Karzinome des Endometriums
 - Karzinome des Larynx
 - Karzinome der Nieren
 - Karzinome des Harntraktes
- Vertikale Transmission – alle Karzinome
 - Karzinome, gleich welcher Lokalisation, in zwei aufeinander folgenden Generationen.

3.2.3.3.4 *Mehrfachkarzinome*

Patienten mit mehreren Tumoren. Es musste sich hierbei um einen Zweittumor handeln. Rezidive oder Metastasen wurden nicht berücksichtigt.

Es wurde unterteilt in:

- Patient mit ≥ 2 Karzinomen
- Patient mit ≥ 3 Karzinomen

3.2.3.3.5 *Kombinationen verschiedener Vorhersagekriterien*

Ausgewählte Vorhersagekriterien wurden miteinander kombiniert.

Kombiniert wurden die Kriterien:

- Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und / oder Diagnosealter eines Angehörigen ≤ 50 Jahre
- Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und / oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome

3.2.4 *Familiäre Cluster*

Wesentliches Kriterium, das auf eine exogene oder hereditäre Krebsdisposition hinweist, ist das gehäufte Auftreten von Tumoren in Familien. Hier wird dieses Zielkriterium als familiäre Cluster bezeichnet und folgendermaßen definiert:

- Familiäre Cluster ≥ 3 Karzinome in der Familie: der Patient und mindestens zwei weitere Angehörige haben ein Karzinom
- Familiäre Cluster ≥ 4 Karzinome in der Familie: der Patient und mindestens drei weitere Angehörige haben ein Karzinom

Die erkrankten Angehörigen mussten nicht der Kernfamilie entstammen. Der Verwandtschaftsgrad, sowie das Erkrankungsalter blieb unberücksichtigt.

3.2.5 Familienanamnestische Items

Zur Erstellung der Familienanamnese wurde ein vereinfachter Stammbaum verwendet und alle Familienangehörigen des Patienten erfasst:

- Anzahl der Personen in der Familie (Familiengröße)
- Alter der einzelnen Familienmitglieder, falls verstorben das Sterbealter, sowie die Todesursache
- Karzinomatöse Erkrankungen
- Tumorlokalisationen
- Alter der Familienangehörigen bei Erstdiagnose

3.2.5.1 Kernfamiliengröße

Anzahl der Familienmitglieder in der Kernfamilie

Zur Kernfamilie zählen:

- der Patient
- Geschwister
- Eltern
- Kinder

3.2.5.2 Karzinome in der Kernfamilie des Patienten

Anzahl der Familienmitglieder (inkl. Patient) mit einem Karzinom beliebiger Lokalisation in der Kernfamilie.

3.2.6 Statistische Berechnungen

Die Assoziation von Kriterien zur Prädiktion untereinander oder mit dem Zielkriterium „familiäre Cluster“ wurde mittels Fisher-Test untersucht. Die statistische Berechnung erfolgte unter Zuhilfenahme von Vier-Felder-Tafeln (nach eingehender Beratung durch das Institut für medizinische Biomathematik an der Universitätsklinik in Frankfurt am Main, Herrn Dr. Ackermann).

4. Ergebnisse

4.1 **Ausschlüsse / Qualität der Anamnese**

In die Studie konnten insgesamt 131 Patienten aufgenommen werden.

4.1.1 **Universitätsklinik Frankfurt**

In der gastroenterologischen Ambulanz der Universitätsklinik in Frankfurt konnten in den Koloskopiebefunden von 1993-1995 insgesamt 72 Befunde mit Verdacht auf ein kolorektales Karzinom gefunden werden.

35 Patienten wurden nach Sichtung der Krankenakte aus der Studie ausgeschlossen.

Gründe für Ausschlüsse waren:

- Fehldiagnosen:
 - 3 Divertikulosen
 - 1 Metastase eines Endometrium-Karzinoms im Kolon
 - 1 Morbus Crohn
 - 1 gutartiges Adenom
 - 1 Karzinoid
 - 1 CMV-Colitis
- unvollständige Datensätze, die eine Auswertung nicht zu ließen:
 - 21 Datensätze waren nicht zu vervollständigen
 - 3 Patienten waren schriftlich nicht erreichbar
 - 3 Patienten lehnten die Teilnahme ab

4.1.1.1 **Familienanamnesen in der Universitätsklinik Frankfurt**

Im Rahmen der Sichtung der Krankenakten im Archiv der Universitätsklinik in Frankfurt wurde zusätzlich die Qualität der Familienanamnesen beurteilt.

51 Krankenakten wurden in der Universitätsklinik gesichtet.

13 Krankenakten enthielten eine ausreichende bis gute, das heißt verwertbare Familienanamnese (25,5%).

4.1.2 Nord-West-Krankenhaus Frankfurt

Aus dem Nord-West-Krankenhaus in Frankfurt gingen 18 Patienten in die Studie ein. 1 Patient musste nach Sichtung der Krankenakte aus der Studie ausgeschlossen werden.

Grund des Ausschlusses war:

- Fehldiagnose:
 - 1 Metastase eines Endometriumkarzinoms

4.1.3 Städtische Kliniken Offenbach

Aus den Städtischen Kliniken in Offenbach konnten die Daten von insgesamt 41 Patienten in die Studie einbezogen werden. 11 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Gründe für Patientenausschlüsse waren:

- Fehldiagnosen:
 - 1 Analkarzinom
 - 1 Metastase im Kolon, Primärtumor nicht bekannt
- unvollständige Datensätze, die eine Auswertung nicht zu ließen:
 - 6 Patienten waren nicht erreichbar
 - 1 Patient war verstorben
 - 2 Patienten lehnten eine Teilnahme an der Studie ab

4.1.4 Familienanamnesen in den akademischen Lehrkrankenhäusern

Auch in den akademischen Lehrkrankenhäusern wurde die Qualität der Familienanamnesen in den Krankenakten beurteilt. Insgesamt konnten 54 Krankenakten gesichtet werden.

In 8 Krankenakten fand sich eine ausreichende bis gute, d.h. verwertbare, Familienanamnese (14,8%).

4.1.5 *Gesamtzahl auswertbarer Patienten mit kolorektalem Karzinom*

Aus der Universitätsklinik in Frankfurt gingen von 72 in die Studie aufgenommen Patienten 37 Patienten in die Auswertung ein (51,4%).

Aus den akademischen Lehrkrankenhäusern konnten von 59 in die Studie aufgenommen Patienten 47 in die Auswertung eingehen (79,6%).

Von insgesamt 131 registrierten Patienten konnten somit 84 Patienten in die Auswertung einbezogen werden (64%).

4.2 *Deskription*

4.2.1 *Deskription der Population und Verteilung der Merkmale*

4.2.1.1 *Diagnosealter der Patienten*

19 von 84 Patienten waren bei Diagnosestellung eines kolorektalen Karzinoms jünger als 50 Jahre (22,6%), bzw. waren 26 Patienten bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre (30,9%).

Der jüngste Patient war bei Diagnosestellung eines kolorektalen Karzinoms 15 Jahre, der älteste Patient 92 Jahre alt.

Das Durchschnittsalter betrug 61 Jahre.

4.2.1.2 *Nationalität der Patienten*

Von 84 Patienten waren 78 Patienten deutscher, 2 Patienten iranischer, 2 Patienten rumänischer, 1 Patient italienischer und 1 Patient türkischer Nationalität.

4.2.1.3 *Anzahl der Karzinome der Patienten*

74 von 84 Patienten hatten ein Karzinom (88,1%), 7 von 84 Patienten zwei Karzinome (8,3%), 2 von 84 Patienten drei Karzinome (2,4%) und 1 von 84 Patienten vier Karzinome (1,2%).

4.2.1.4 *Tumorlokalisation*

23 von 84 Patienten hatten ein rechtsseitiges Karzinom (27,4%) und 60 von 84 Patienten ein linksseitiges Karzinom (71,4%). Bei 1 Patienten war die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt.

4.2.1.5 *Histologie des Karzinoms*

15 von 84 Patienten hatten ein Karzinom muzinöser Histologie (17,8%) und 36 von 84 Patienten ein Karzinom nicht muzinöser Histologie (42,8%).

Bei 33 Patienten war die Histologie des Karzinoms nicht bekannt.

4.2.1.6 Polypen

15 von 84 Patienten wiesen Kolonpolypen auf (17,8%).

4.2.1.7 Lebensgewohnheiten und Medikamentenanamnese

14 von 84 Patienten nahmen regelmäßig Schmerzmittel (16,7%).

8 von 84 Patienten nahmen regelmäßig Abführmittel (9,5%).

38 von 84 Patienten tranken regelmäßig Alkohol (45,2%).

4.2.1.8 Verwandte 1. Grades der Patienten mit Karzinom

47 von 84 Patienten hatten mindestens einen Verwandten 1. Grades mit einem Karzinom (55,9%).

4.2.1.9 Verwandte 2. Grades der Patienten mit Karzinom

26 von 84 Patienten hatten mindestens einen Verwandten 2. Grades mit einem Karzinom (30,9%).

4.2.1.10 Verwandte 3. Grades der Patienten mit Karzinom

3 von 84 Patienten hatten mindestens einen Verwandten 3. Grades mit einem Karzinom (3,6%).

4.2.1.11 Amsterdam-Kriterien

1 von 84 Patienten erfüllte die Amsterdam-Kriterien (1,2%).

4.2.1.12 Familiäre Aggregation

13 von 84 Patienten erfüllten das Kriterium „familiäre Aggregation“ (15,5%).

4.2.1.13 Kernfamiliengröße

Die Kernfamilie der untersuchten Patientengruppe bestand aus durchschnittlich 5,62 Personen.

4.2.1.14 Karzinome in der Kernfamilie des Patienten

In den Kernfamilien der untersuchten Patientengruppe kamen pro Kernfamilie durchschnittlich 1,75 Karzinome vor.

4.2.1.15 Diagnosealter erkrankter Angehöriger

16 von 84 Patienten hatten mindestens einen Angehörigen, der im Alter ≤ 50 Jahre (19%), bzw. 26 von 84 Patienten mindestens einen Angehörigen, der im Alter ≤ 55 Jahre (30,9%) an einem Karzinom erkrankte.

4.2.1.16 Familiäre Cluster

37 von 84 Patienten hatten ≥ 3 Familienmitglieder mit Karzinomen (44%) und 21 von 84 Patienten ≥ 4 Familienmitglieder mit Karzinomen (25%).

4.2.1.17 Vertikale Transmission

Die Familien von 5 Patienten erfüllten das Kriterium „vertikale Transmission – CRC“ (5,9%).

Die Familien von 19 Patienten erfüllten das Kriterium „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ (22,6%).

Die Familien von 29 Patienten erfüllten das Kriterium „Vertikale Transmission – alle Karzinome (34,5%).

4.2.1.18 Gesamtzahl der Karzinome in der Familie

Es wurde die Anzahl der Karzinome in den Familien der Patienten ermittelt und die durchschnittliche Zahl der Karzinome/Familie bestimmt. Wegen der kleinen Fallzahl wurde ausschließlich die deskriptive Darstellung gewählt.

4.2.1.18.1 Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit Diagnosealter ≤ 50 Jahre

Tabelle 3

	n	Gesamtzahl der Karzinome aller Familien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Familie
P \leq 50	19	56	2,9
P $>$ 50	65	178	2,7

4.2.1.18.2 Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit Diagnosealter ≤ 55 Jahre

Tabelle 4

	n	Gesamtzahl der Karzinome aller Familien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Familie
P \leq 55	26	74	2,8
P $>$ 55	58	160	2,7

4.2.1.18.3 Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit ≥ 2 Karzinomen

Tabelle 5

	n	Gesamtzahl der Karzinome aller Familien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Familie
≥ 2 Cas-positiv	10	32	3,2
≥ 2 Cas-negativ	74	202	2,7

4.2.1.18.4 Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit vertikaler Transmission – CRC

Tabelle 6

	n	Gesamtzahl der Karzinome aller Familien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinome pro Familie
vT–CRC - positiv	5	19	3,8
vT–CRC - negativ	79	215	2,7

4.2.1.18.5 **Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit vertikaler Transmission – typischer Karzinome**

Tabelle 7

	n	Gesamtzahl der Karzinome aller Familien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Familie
vT – typCa – positiv	19	72	3,8
vT – typCa – negativ	65	162	2,5

4.2.1.18.6 **Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit vertikaler Transmission – aller Karzinome**

Tabelle 8

	n	Gesamtzahl der Karzinome aller Familien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Familie
vT – alleCas - positiv	29	113	3,9
vT – alleCas - negativ	55	121	2,2

vT-alleCas-positiv: In den Familie dieser Patientengruppe ist die durchschnittliche Anzahl der aufgetretenen Karzinome erhöht. Dies lässt sich durch die Wahl des Kriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ erklären.

4.2.1.18.7 **Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit positiver Familiärer Aggregation**

Tabelle 9

	n	Gesamtzahl der Karzinome aller Familien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Familie
Fam-Agg-positiv	13	53	4,1
Fam-Agg-negativ	71	181	2,5

Fam-Agg-positiv: In den Familien dieser Patientengruppe treten, im Vergleich zur Patientengruppe „Familiärer Aggregation – negativ“, Karzinome fast doppelt so häufig auf. Dies ist durch die Auswahl des Kriteriums zu erklären.

4.2.1.18.8 **Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre**

Tabelle 10

	n	Gesamtzahl der Karzinome aller Familien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Familie
Ang≤ 50	16	67	4,2
Ang> 50	68	167	2,4

In den Familien der Patientengruppe **Ang ≤ 50** treten, im Vergleich zur Patientengruppe **Ang > 50** , Karzinome in der gesamten Familie fast doppelt so häufig auf.

4.2.1.18.9 **Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 55 Jahre**

Tabelle 11

	n	Gesamtzahl der Karzinome aller Familien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Familie
Ang≤ 55	26	103	4
Ang> 55	58	131	2,2

In den Familien der Patientengruppe **Ang ≤ 55** treten, im Vergleich zur Patientengruppe **Ang > 55** , Karzinome fast doppelt so häufig auf.

4.2.1.18.10 **Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit Diagnosealter ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre**

Tabelle 12

	n	Gesamtzahl der Karzinome aller Familien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Familie
Pat≤ 50+Ang≤ 50-positiv	31	96	3,1
Pat≤ 50+Ang≤ 50-negativ	53	128	2,2

4.2.1.18.11 Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten mit Diagnosealter ≤ 50 Jahre und/oder Vertikaler Transmission – typischer Karzinome

Tabelle 13

	n	Gesamtzahl der Karzinome aller Familien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Familie
Pat ≤ 50 +vT-typCas-positiv	32	96	3
Pat ≤ 50 +vT-typCas-negativ	52	128	2,5

4.2.1.18.12 Gesamtzahl der Karzinome in der Familie der Patienten in Abhängigkeit von der Lokalisation des Karzinoms

Tabelle 14

	n	Anzahl Ca's gesamt	Durchschnitt
Lokalisation rechtsseitig	23	67	2,9
Lokalisation linksseitig	60	167	2,8

Bei einem Patienten war die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt.

4.2.1.19 Durchschnittliche Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie

Die durchschnittliche Personenzahl der Kernfamilien aller Patienten wurde ermittelt. Anschließend wurde die durchschnittliche Anzahl der Karzinome pro Kernfamilie errechnet. Wegen der kleinen Fallzahl wurde ausschließlich die deskriptive Darstellung gewählt.

4.2.1.19.1 *Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit Diagnosealter ≤ 50 Jahre*

Tabelle 15

	n	Gesamtzahl der Karzinome in allen Kernfamilien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Kernfamilie
P\leq50	16	26	1,65
P$>$50	64	121	1,89

P \leq 50: Durchschnittliche Größe der Kernfamilie: 4,9 Personen. Die Größe der Kernfamilie ist bei 3 Familien nicht bekannt.

P $>$ 50: Durchschnittliche Größe der Kernfamilie: 6,2 Familienmitglieder. Die Größe der Kernfamilie ist bei 1 Familie nicht bekannt.

4.2.1.19.2 *Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit Diagnosealter ≤ 55 Jahre*

Tabelle 16

	n	Gesamtzahl der Karzinome in allen Kernfamilien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Kernfamilie
P\leq55	23	38	1,65
P$>$55	57	109	1,91

P \leq 55: Größe der Kernfamilie in dieser Gruppe im Mittel 5,21 Personen. Aus dieser Gruppe konnten 3 Familien nicht in die Berechnungen eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht bekannt war.

P $>$ 55: Größe der Kernfamilie durchschnittlich 6,17 Familienmitglieder. Aus dieser Gruppe konnte 1 Familie nicht in die Berechnungen eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht bekannt war.

4.2.1.19.3 *Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit ≥ 2 Karzinomen*

Tabelle 17

	n	Gesamtzahl der Karzinome aller Kernfamilien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Kernfamilie
≥ 2Cas-positiv	9	15	1,67
≥ 2Cas-negativ	71	132	1,86

≥ 2 Cas-positiv: In dieser Patientengruppe liegt die Anzahl der Familienmitglieder in der Kernfamilie bei durchschnittlich 6,1 Personen. Es konnte 1 Familie nicht in die Berechnungen eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht bekannt war.

≥ 2 Cas-negativ: In dieser Patientengruppe beträgt die Zahl der Familienmitgliedern durchschnittlich 5,9 Personen. Es konnten 3 Familien nicht in die Berechnungen eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht bekannt war.

4.2.1.19.4 *Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit vertikaler Transmission – CRC*

Tabelle 18

	n	Gesamtzahl der Karzinome in allen Kernfamilien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Kernfamilien
vT-CRC - positiv	5	12	2,4
vT-CRC - negativ	75	135	1,8

vT-CRC-positiv: Die durchschnittliche Anzahl der Familienmitglieder der Kernfamilie beträgt 6,8 Personen.

vT-CRC-negativ: Die durchschnittliche Anzahl der Familienmitglieder der Kernfamilie beträgt 5,84 Personen. 4 Familien konnten nicht in die Berechnungen eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht bekannt war.

4.2.1.19.5 *Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit vertikaler Transmission – typischer Karzinome*

Tabelle 19

	n	Gesamtzahl Karzinome in allen Kernfamilien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinome pro Kernfamilie
vT – typCa – positiv	19	47	2,47
vT – typCa – negativ	61	100	1,64

vT-typCa-positiv: Die durchschnittliche Anzahl der Familienmitglieder der Kernfamilie beträgt 5,89 Personen. In den Familien dieser Patientengruppe treten, bedingt durch das Prädiktionskriterium "Vertikale Transmission – typischer Karzinome", durchschnittlich mehr Karzinome auf

vT-typCa-negativ: In dieser Gruppe besteht die Kernfamilie aus durchschnittlich 5,9 Personen. 4 Familien konnten nicht in die Berechnungen eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht bekannt war

4.2.1.19.6 *Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit vertikaler Transmission – aller Karzinome*

Tabelle 20

	n	Gesamtzahl der Karzinome in allen Kernfamilien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Kernfamilie
vT – alleCas - positiv	29	75	2,58
vT – alleCas - negativ	51	72	1,41

vT–alleCas-positiv: In dieser Patientengruppe liegt die durchschnittliche Größe der Kernfamilie bei 6,24 Personen.

vT-alleCas-negativ: Die Kernfamilie der Patienten dieser Gruppe besteht im Mittel aus 5,7 Familienmitglieder. 4 Familien konnten nicht in die Berechnungen eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht bekannt war.

Die Karzinomfrequenz ist in den Kernfamilien der Patientengruppe „vT–alleCas-positiv“ fast doppelt so hoch, wie in der Gruppe „vT-alleCas-negativ“.

Dies ist durch die Auswahl des Prädiktionskriteriums "Vertikale Transmission – aller Karzinome“ zu erklären.

4.2.1.19.7 *Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit positiver Familiärer Aggregation*

Tabelle 21

	n	Gesamtzahl der Karzinome in allen Kernfamilien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Kernfamilien
Fam-Agg-positiv	13	38	2,92
Fam-Agg-negativ	67	109	1,63

Fam-Agg-positiv: Die Anzahl der Familienmitglieder der Kernfamilie beträgt durchschnittlich 5,3 Personen.

Fam-Agg-negativ: Die Anzahl der Familienmitgliedern der Kernfamilie beträgt durchschnittlich 6 Personen. In 4 Familien dieser Patientengruppe war die Größe der Kernfamilie aufgrund fehlender Daten nicht zu ermitteln.

4.2.1.19.8 *Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom \leq 50 Jahre*

Tabelle 22

	n	Gesamtzahl der Karzinome in allen Kernfamilien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Kernfamilie
Ang\leq50	16	40	2,5
Ang$>$50	64	107	1,57

Ang \leq 50: Die Anzahl der Familienmitglieder liegt in der Kernfamilie bei durchschnittlich 6,2 Personen.

Ang>50: Die Zahl der Familienmitgliedern beträgt durchschnittlich 5,8 Personen. In 4 Familien dieser Patientengruppe war die Größe der Kernfamilie aufgrund mangelnder Angaben nicht zu ermitteln.

4.2.1.19.9 *Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 55 Jahre*

Tabelle 23

	n	Gesamtzahl der Karzinome in allen Kernfamilien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Kernfamilie
Ang≤ 55	26	38	1,46
Ang> 55	54	109	2,02

Ang ≤ 55 : Die Zahl der Familienmitglieder liegt in der Kernfamilie bei durchschnittlich 5,2 Personen.

Ang > 55 : Die Zahl der Familienmitgliedern beträgt durchschnittlich 6,2 Personen. In 4 Familien war die Größe der Kernfamilie wegen fehlender Daten nicht zu ermitteln.

4.2.1.19.10 *Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit Diagnosealter ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre*

Tabelle 24

	n	Gesamtzahl der Karzinome in allen Kernfamilien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Kernfamilie
Pat≤ 50+Ang≤ 50-positiv	29	96	3,1
Pat≤ 50+Ang≤ 50-negativ	52	128	2,4

Pat ≤ 50 +Ang ≤ 50 -positiv: In 3 Familien ist die Größe der Kernfamilie nicht bekannt. Die Zahl der Familienmitglieder liegt in der Kernfamilie bei durchschnittlich 5,03 Personen.

Pat \leq 50+Ang \leq 50-negativ: In 1 Familie ist die Größe der Kernfamilie nicht bekannt. Die Zahl der Familienmitglieder beträgt durchschnittlich 5,96 Personen.

4.2.1.19.11 *Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten mit Diagnosealter \leq 50 Jahre und/oder Vertikaler Transmission – typischer Karzinome*

Tabelle 25

	n	Gesamtzahl der Karzinome in allen Kernfamilien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Kernfamilie
Pat\leq50+vT-typCas-positiv	29	60	2,07
Pat\leq50+vT-typCas-negativ	51	87	1,7

Pat \leq 50+vT-typCas-positiv: In der Gruppe dieser Patienten liegt die Anzahl der Familienmitglieder der Kernfamilie bei durchschnittlich 4,88. 3 Familien konnten nicht in die Berechnung eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht bekannt war.

Pat \leq 50+vT-typCas-negativ: In dieser Patientengruppe beträgt die Zahl der Familienmitgliedern durchschnittlich 6,1 Personen. 1 Familie konnte nicht in die Berechnung eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht bekannt war.

4.2.1.19.12 *Kernfamiliengröße und Gesamtzahl der Karzinome in der Kernfamilie der Patienten in Abhängigkeit von der Lokalisation des Karzinoms*

Tabelle 26

	n	Gesamtzahl der Karzinome in allen Kernfamilien	Durchschnittliche Anzahl von Karzinomen pro Kernfamilie
Lokalisation rechtsseitig	23	44	1,9
Lokalisation linksseitig	60	100	1,7

Lokalisation rechtsseitig: In der Gruppe der Patienten die an einem rechtsseitigen Karzinom erkrankt sind liegt die Anzahl der Familienmitglieder in der Kernfamilie bei durchschnittlich 5 Personen.

Lokalisation linksseitig: In der Gruppe der Patienten die an einem linksseitigen Karzinom erkrankt sind beträgt die Zahl der Familienmitglieder durchschnittlich 5,2 Personen. In 4 Familien war die Größe der Kernfamilie wegen fehlender Daten nicht zu ermitteln. Bei einem Patienten war die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt.

4.2.2 *Assoziation von Prädiktionskriterien mit der familiären Häufung von Tumoren und Assoziation der Prädiktionskriterien untereinander*

Die Eignung der Prädiktionskriterien zur Vorhersage einer möglichen Heredität wurde getestet.

4.2.2.1 *Prädiktionskriterium: Alter des Patienten bei Diagnosestellung ≤ 50 Jahre*

Da das junge Erkrankungsalter des Patienten bei der Diagnose von HNPCC laut Literatur zu den Hauptkriterien zählt, wurde dieses als erstes Kriterium getestet.

Es wurden zwei Gruppen von Patienten gebildet:

1. Patienten, die im Alter ≤ 50 Jahre an einem kolorektalen Karzinom erkrankt waren (**P \leq 50**)
2. Patienten, die im Alter > 50 Jahre an einem kolorektalen Karzinom erkrankt waren (**P $>$ 50**)

Die Assoziation des Kriteriums mit familiären Häufungen von Tumoren und mit dem Vorliegen anderer Prädiktionskriterien wurde getestet. Von 84 Patienten waren 19 bei Diagnosestellung ≤ 50 Jahre alt (22,6%), 65 Patienten waren bei Diagnosestellung > 50 Jahre alt (77,4%).

4.2.2.1.1 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Erfüllung der Amsterdam-Kriterien“**

P ≤ 50 : Die Amsterdam – Kriterien wurden in dieser Patientengruppe nicht erfüllt.

P > 50 : In dieser Patientengruppe erfüllte eine Familie die Amsterdam–Kriterien (1,5%; $p = 0,226$).

Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.1.2 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“**

Tabelle 27

	n	Familiäre Cluster ≥ 3 Karzinome	Familiäre Cluster ≥ 4 Karzinome
P≤ 50	19	11 (57,9%)	6 (31,6%)
P> 50	65	26 (40%)	15 (23,1%)
n	84	37	21
Fisher's p		0,196	0,548

P ≤ 50 : In den Familien dieser Patientengruppe findet sich ein vermehrtes Auftreten von familiären Clustern ≥ 3 Karzinome (57,9%) und ≥ 4 Karzinome (31,6%).

Es zeigt sich eine Tendenz zur Häufung von Karzinomen in der Patientengruppe mit positivem Prädiktionskriterium, jedoch statistisch kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.1.3 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität

Tabelle 28

Aufgetretene Karzinomarten	Karzinome in der Familie der Patientengruppe P \leq 50	Karzinome in der Familie der Patientengruppe P $>$ 50	Fisher's p
	n = 19	n = 65	
CRC	4 (21%)	18 (27,7%)	0,768
Magenkarzinom	6 (31,6%)	12 (18,5%)	0,339
Leberkarzinom	0	3 (4,6%)	0,585
Uteruskarzinom	3 (15,8%)	6 (9,2%)	0,677
Bronchialkarzinom	1 (5,3%)	6 (9,2%)	0,688
ZNS-Karzinom	1 (5,3%)	1 (1,5%)	1
Urotheliale Karzinom	1 (5,3%)	4 (6,1%)	1
Mammakarzinom	3 (15,8%)	11 (16,9%)	1
Prostatakarzinom	0	2 (3,1%)	1
Leukämie	1 (5,3%)	3 (4,6%)	1
Lymphknotenkarzinom	0	3 (4,6%)	1
Larynxkarzinom	2 (10,5%)	1 (1,5%)	0,127
Knochenkarzinom	1 (5,3%)	0	0,226
Sonstige Karzinome	3 (15,8%)	17 (26,1%)	0,387

Tabelle 28 zeigt das Tumorspektrum und die Anzahl der Familien mit Karzinomen definierter Entität in den verschiedenen Patientengruppen. Angegeben ist die Anzahl der jeweiligen Familien mit Karzinomen der jeweiligen Entität.

Kursiv und fett hervorgehoben sind die HNPCC-typischen Karzinome.

Statistisch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

4.2.2.1.4 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Vertikale Transmission“

Tabelle 29

	n	Vertikale Transmission-CRC	Vertikale Transmission-typische Ca's	Vertikale Transmission-alle Ca's
P\leq50	19	1 (5,3%)	6 (31,6%)	6 (31,6%)
P$>$50	65	4 (6,1%)	13 (20%)	23 (35,4%)
n	84	5	19	29
Fisher's p		1	0,352	1

P \leq 50: Nur ein Patient erfüllt das Kriterium „Vertikale Transmission - kolorektaler Karzinome“ (5,3%).

Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Es besteht jedoch eine Tendenz zur Häufung „Vertikaler Transmission HNPCC-typischer Karzinome“ in der Patientengruppe mit dem gewählten Prädiktionskriterium \leq 50 Jahre.

4.2.2.1.5 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten \leq 50 Jahre“ mit der „Familiären Aggregation“**

Tabelle 30

	n	Patienten mit positiver Familiärer Aggregation
P\leq50	16	2 (12,5%)
P$>$50	64	11 (17,2%)
n	80	13
Fisher's p		0,731

P \leq 50: 3 Familien konnten nicht in die Berechnung eingehen, da die Größe der Kernfamilien nicht zu ermitteln war.

P $>$ 50: 1 Familie konnten nicht in die Berechnung eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht zu ermitteln war.

Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.1.6 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten \leq 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom \leq 50, bzw. \leq 55 Jahre“**

Tabelle 31

	n	Angehörige, die im Alter \leq 50 Jahre an einem Karzinom erkrankten	Angehörige, die im Alter \leq 55 Jahre an einem Karzinom erkrankten
P \leq 50	19	4 (21%)	5 (26,3%)
P $>$ 50	65	12 (18,5%)	23 (35,4%)
n	84	16	28
Fisher's p		1	0,584

P \leq 50: 21% der Patienten dieser Gruppe haben Angehörige \leq 50 Jahre mit einem Karzinom, 26,3% der Patienten dieser Gruppe haben Angehörige \leq 55 Jahre mit einem Karzinom.

P $>$ 50: In dieser Patientengruppe haben 18,5% einen Angehörigen \leq 50 Jahre mit einem Karzinom, 35,4% einen Angehörigen \leq 55 Jahre mit einem Karzinom.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.1.7 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten \leq 50 Jahre“ mit dem Vorhandensein von Polypen**

Tabelle 32

	n	Patienten mit Kolon-Polypen
P\leq50	19	4 (30,8%)
P$>$50	65	13 (20%)
n	84	17
Fisher's p		1

P \leq 50: 30,8% der Patienten haben nachgewiesene Kolon-Polypen in der Anamnese.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.1.8 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten \leq 50 Jahre“ mit der Histologie des Karzinoms (mucinös versus nicht-mucinös)**

Tabelle 33

	n	Patienten mit Karzinomen mucinöser Histologie	Patienten mit Karzinomen nicht mucinöser Histologie
P\leq50	10	5 (50%)	5 (50%)
P$>$50	41	10 (24,4%)	31 (75,6%)
n	51	15	36
Fisher's p		0,135	0,135

In den Krankenakten von 33 Patienten konnten keine Angaben zu der Histologie des Karzinoms gefunden werden.

Statistisch zeigt sich keine signifikante Erhöhung, jedoch eine Tendenz zur Häufung von Karzinomen muzinöser Histologie bei der Patientengruppe mit Diagnosealter ≤ 50 Jahre.

4.2.2.1.9 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten

Tabelle 34

	n	Raucher	Exraucher	Nichtraucher
P\leq50	19	2 (10,5%)	5 (26,3%)	12 (63,1%)
P$>$50	65	8 (12,3%)	15 (23,1%)	42 (64,6%)
n	84	10	20	54
Fisher's p		1	0,757	1

Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.1.10 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten

Tabelle 35

	n	Schmerzmittel-Konsumenten	Abführmittel-Konsumenten	Alkohol-Konsumenten
P\leq50	19	2 (10%)	3 (15,8%)	7 (36,8%)
P$>$50	65	12 (18,5%)	5 (7,7%)	31 (47,7%)
n	84	14	8	38

In beiden Patientengruppen zeigten sich keine auffälligen Häufungen.

Auf die Darstellung des Fisher-Testes wurde verzichtet.

4.2.2.1.11 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre“ mit der Lokalisation des Karzinoms (rechts- oder linksseitig)

Es wurde getestet, ob das Auftreten von kolorektalen Karzinomen an verschiedenen Lokalisationen mit dem Alter des Patienten korreliert.

Die Verteilung von rechts- und linksseitigen Karzinomen wurde in beiden Altersgruppen überprüft.

Tabelle 36

	n	Patienten mit rechtsseitigem Karzinom	Patienten mit linksseitigem Karzinom
P\leq50	19	6 (31,6%)	13 (68,4%)
P$>$50	64	17 (26,6%)	47 (73,4%)
n	83	23	60
Fisher's p		0,770	0,777

In der Gruppe **P $>$ 50** ist die Lokalisation des Karzinoms bei einem Patienten nicht bekannt.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.2 Prädiktionskriterium: Alter des Patienten bei Diagnosestellung \leq 55 Jahre

Als ein Kriterium der Heredität und ein Teilkriterium der Amsterdam-Kriterien ist ein junges Erkrankungsalter, meist jünger als 50 Jahre, akzeptiert. Da die Grenze zu niedrig angenommen sein könnte wurde das Alter des Patienten, abweichend von den Amsterdam I – Kriterien, auf 55 Jahre erweitert.

Es wurden zwei Gruppen von Patienten gebildet:

1. Patienten, die im Alter \leq 55 Jahre an einem kolorektalen Karzinom erkrankt waren (**P \leq 55**)
2. Patienten, die im Alter $>$ 55 Jahre an einem kolorektalen Karzinom erkrankt waren (**P $>$ 55**)

Von insgesamt 84 Patienten waren 26 bei Diagnosestellung \leq 55 Jahre alt (31%), 58 Patienten waren bei Diagnosestellung $>$ 55 Jahre alt (69%).

4.2.2.2.1 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit dem Kriterium „Erfüllung der Amsterdam-Kriterien“**

P ≤ 55 : Die Amsterdam-Kriterien wurden in dieser Gruppe einmal erfüllt (3,8%; $p = 0,309$).

P > 55 : Kein Patient erfüllte die Amsterdam-Kriterien.

Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.2.2 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“**

Tabelle 37

	n	Patienten mit Cluster ≥ 3 Karzinome	Patienten mit Cluster ≥ 4 Karzinome
P≤ 55	26	13 (50%)	7 (26,9%)
P> 55	58	24 (41,4%)	14 (24,1%)
n	84	37	21
Fisher's p		0,635	1

P ≤ 55 : Es zeigt sich eine Tendenz zum Auftreten von familiären Clustern ≥ 3 Karzinome in den Familien der Patienten dieser Gruppe.

Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.2.3 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität

Tabelle 38

Aufgetretene Karzinomarten	Karzinome in der Familie der Patientengruppe P \leq 50 n = 26	Karzinome in der Familie der Patientengruppe P $>$ 50 n = 58	Fisher's p
CRC	6 (23,1%)	16 (27,6%)	0,791
Magenkarzinom	6 (23,1%)	12 (20,7%)	1
Leberkarzinom	1 (3,8%)	2 (3,4%)	1
Uteruskarzinom	4 (15,4%)	5 (8,6%)	0,449
Bronchialkarzinom	1 (3,8%)	6 (10,3%)	0,428
ZNS-Karzinom	2 (7,7%)	0	0,093
Urotheliale Karzinom	2 (7,7%)	3 (5,2%)	1
Mammakarzinom	3 (11,5%)	11 (19%)	0,533
Prostatakarzinom	0	2 (3,4%)	0,567
Leukämie	2 (7,7%)	2 (3,4%)	0,584
Lymphknotenkarzinom	1 (3,8%)	2 (3,4%)	1
Larynxkarzinom	2 (7,7%)	1 (1,7%)	0,225
Knochenkarzinom	1 (3,8%)	0	0,309
Sonstige Karzinome	7 (26,9%)	13 (22,4%)	0,782

Tabelle 38 zeigt das Tumorspektrum und die Anzahl der Familien mit Karzinomen definierter Entität in den verschiedenen Patientengruppen. Angegeben ist die Anzahl der jeweiligen Familien mit Karzinomen der jeweiligen Entität.

Kursiv und fett hervorgehoben sind die HNPCC-typischen Karzinome.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.2.4 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit dem Kriterium „Vertikale Transmission“

Tabelle 39

	n	Vertikale Transmission – CRC	Vertikale Transmission - typische Ca's	Vertikale Transmission – alle Ca's
P\leq55	26	1 (3,8%)	7 (26,9%)	9 (34,6%)
P$>$55	58	4 (6,9%)	12 (20,7%)	20 (34,5%)
n	84	5	19	29
Fisher's p		0,675	0,578	1

P \leq 55: 26,9 % erfüllen das Kriterium „vertikale Transmission – typische Karzinome“. Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.2.5 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“

Tabelle 40

	n	Familiärer Aggregation
P\leq55	23	4 (17,4%)
P$>$55	57	9 (15,8 %)
n	80	13
Fisher's p		1

P \leq 55: Aus dieser Gruppe konnten 3 Familien nicht in die Berechnungen eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht bekannt war.

P $>$ 55: Aus dieser Gruppe konnte 1 Familie nicht in die Berechnungen eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht bekannt war.

Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.2.6 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit dem Kriterium „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 , bzw. ≤ 55 Jahre“**

Tabelle 41

	n	Angehörige, die im Alter ≤ 50 Jahre an einem Karzinom erkrankten	Angehörige, die im Alter ≤ 55 Jahre an einem Karzinom erkrankten
P≤ 55	26	5 (19,2%)	7 (26,9%)
P> 55	58	11 (19%)	21 (36,2%)
n	84	16	28
Fisher's p		1	0,461

P ≤ 55 : Die Anzahl der an einem Karzinom erkrankten Angehörigen ≤ 50 Jahre und ≤ 55 Jahre ist in beiden Gruppen nicht wesentlich erhöht.

19,2% der Patienten haben Angehörige, die im Alter ≤ 50 Jahre an einem Karzinom erkrankten. 26,9% der Patienten haben Angehörige, die im Alter ≤ 55 Jahre an einem Karzinom erkrankten.

P > 55 : In dieser Patientengruppe haben 18,9% der Patienten einen Angehörigen ≤ 50 Jahre mit einem Karzinom, 36,2% einen Angehörigen ≤ 55 Jahre mit einem Karzinom.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.2.7 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit dem Vorhandensein von Polypen**

Tabelle 42

	n	Anzahl der Patienten mit Kolon-Polypen
P≤ 55	26	5 (19,2%)
P> 55	58	12 (20,7%)
n	84	17
Fisher's p		1

In beiden Gruppen keine auffälligen Häufungen von Kolon-Polypen.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.2.8 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit der Histologie des Karzinoms (mucinös oder nicht-mucinös)**

Tabelle 43

	n	Patienten mit Karzinomen mucinöser Histologie	Patienten mit Karzinomen nicht mucinöser Histologie
P≤ 55	14	4 (28,6%)	10 (71,4%)
P> 55	37	11 (29,7%)	26 (70,3%)
n	51	14	36
Fisher's p		1	1

P ≤ 55 : Bei 12 Patienten ist die Tumor-Histologie nicht bekannt.

P > 55 : Bei 21 Patienten ist die Tumor-Histologie nicht bekannt.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.2.9 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten**

Tabelle 44

	n	Raucher	Exraucher	Nichtraucher
P≤ 55	26	4 (15,4%)	6 (23,1%)	16 (61,5%)
P> 55	58	6 (23,1%)	14 (24,1%)	38 (52,8%)
n	84	10	20	54
Fisher's p	0,716	0,716	1	0,804

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.2.10 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten**

Tabelle 45

	n	Schmerzmittel-Konsumenten	Abführmittel-Konsumenten	Alkohol-Konsumenten
P≤ 55	26	2 (7,7%)	3 (11,5%)	10 (38,5%)
P> 55	58	12 (20,7%)	5 (8,6%)	28 (48,3%)
n	84	14	8	38

P \leq 55: Die Zahl der Patienten, die regelmäßig Abführmittel zu sich nahmen, ist in dieser Gruppe geringfügig erhöht.

P $>$ 55: Patienten dieser Gruppe nahmen mehr Schmerzmittel und Alkohol zu sich. Auf die Darstellung des Fisher-Testes wurde verzichtet.

4.2.2.2.11 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten \leq 55 Jahre“ mit der Lokalisation des Karzinoms (rechts- oder linksseitig)**

Tabelle 46

	n	Patienten mit rechtsseitigem Karzinom	Patienten mit linksseitigem Karzinom
P\leq50	26	7 (26,9%)	19 (73,1%)
P$>$50	57	16 (28,1%)	41 (71,9%)
n	83	23	60
Fisher's p		1	1

P \leq 55: 26,9% der Patienten dieser Gruppe haben rechtsseitige Karzinome.

P $>$ 55: Die Lokalisation des Karzinoms ist bei einem Patienten nicht bekannt; 28,1% der Patienten dieser Gruppe haben rechtsseitige Karzinome.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.3 *Prädiktionskriterium: Lokalisation des Karzinoms rechtsseitig*

Es wurde unterschieden zwischen rechts- und linksseitigen Karzinomen:

1. Als rechtsseitig lokalisiert bezeichnet man Karzinome im Bereich der/des
 - Coecums
 - Colon ascendens
 - rechten Flexur
 - Colon transversums
 - linken Flexur

2. Als linksseitig lokalisiert bezeichnet man Karzinome im Bereich der/des
 - Colon descendens
 - Sigmas
 - Rektums

Bei einem Patienten war die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt. Von insgesamt 83 Patienten hatten 23 ein rechtsseitig lokalisiertes Karzinom (27,7%).

4.2.2.3.1 *Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit dem Kriterium „Erfüllung der Amsterdam-Kriterien“*

Lokalisation rechtsseitig: Die Amsterdam-Kriterien wurden bei Patienten mit rechtsseitigem Karzinom nicht erfüllt. In dieser Gruppe war die Lokalisation des Karzinoms bei einem Patienten nicht bekannt.

Lokalisation linksseitig: In der Gruppe der Patienten mit linksseitigen Karzinomen wurden die Amsterdam – Kriterien einmal erfüllt (1,7%).

4.2.2.3.2 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit dem Auftreten Familiärer Cluster**

Tabelle 47

	n	Cluster ≥ 3 Ca's	Cluster ≥ 4 Ca's
Lokalisation rechtsseitig	23	13 (56,5%)	5 (21,7%)
Lokalisation linksseitig	60	23 (38,3%)	15 (25%)
n	83	36	20
Fisher's p		0,216	0,786

Lokalisation rechtsseitig: Bei einem Patienten war die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt. Bei 56,5% der Patienten, die rechtsseitige Karzinome aufweisen, treten mehr als 3 Karzinome, bei 21,7% mehr als 4 Karzinome in der Familie auf.

Lokalisation linksseitig: In der Gruppe der Patienten mit linksseitigen Karzinomen weisen 38,3% mehr als 3 Karzinome, 25% mehr als 4 Karzinome in der Familie auf. Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.3.3 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität**

Tabelle 48

	n	CRC	Magen-Karzinom	Leber-Karzinom	Uterus-Karzinom	Bronchial-Karzinom
Lok. rechts	23	6 (26,1%)	4 (17,4%)	0	2 (8,7%)	2 (8,7%)
Lok. links	60	16 (26,7%)	14 (23,3%)	3 (5%)	6 (10%)	5 (8,3%)
n	83	22	18	3	8	7
p		0,781	0,767	0,557	1	1

Tabelle 49

	n	Mamma-Karzinom	Prostata-Karzinom	Leukämie	Lymphknoten	Larynx-Karzinom
Lok.: rechts	23	3 (13%)	0	1 (4,3%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)
Lok.: links	60	10 (16,7%)	2 (3,3%)	3 (5%)	2 (3,3%)	2 (3,3%)
n	83	13	2	4	3	3
p		0,752	0,594	1	1	0,061

Tabelle 50

	n	ZNS-Karzinom	Urothelial-Karzinom	Knochen-Karzinom	Sonstige Karzinome
Lok.: rechts	23	0	1 (4,3%)	0	7 (30,4%)
Lok.: links	60	2 (3,3%)	4 (6,6%)	1 (1,7%)	13 (21,7%)
n	83	2	5	1	20
p		0,594	1	1	0,567

Bei einem Patienten war die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt. Die Tabelle 48 - Tabelle 50 zeigen das Tumorspektrum und die Anzahl der Familien mit Karzinomen definierter Entität in den verschiedenen Patientengruppen. Angegeben ist die Anzahl der jeweiligen Familien mit Karzinomen der jeweiligen Entität. Es sind keine auffälligen Häufungen verschiedenster Karzinome erkennbar.

4.2.2.3.4 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit dem Alter der Patienten bei Diagnosestellung**

Tabelle 51

	n	Diagnosealter Patient ≤ 50	Diagnosealter Patient ≤ 55
Lokalisation rechtsseitig	23	6 (26,1%)	7 (30,4%)
Lokalisation linksseitig	60	13 (21,7%)	19 (31,7%)
n	83	19	26
Fisher's p		0,772	1

Bei einem Patienten war die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt.

26,1% der Patienten mit einem rechtsseitigen Karzinom, sind im Alter ≤ 50 Jahren, 30,4% im Alter ≤ 55 Jahren erkrankt.

In der Gruppe der Patienten mit linksseitigem Karzinom sind 21,7% im Alter ≤ 50 Jahren und 31,7% im Alter ≤ 55 Jahren erkrankt.

Es zeigt sich statistisch kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.3.5 *Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit dem Kriterium „Vertikale Transmission“*

Tabelle 52

	n	v. T. - CRC	v.T. - typische Ca's	v.T. - alle Ca's
Lokalisation rechtsseitig	23	1 (4,3%)	4 (17,4%)	6 (26,1%)
Lokalisation linksseitig	60	4 (6,7%)	15 (25%)	22 (36,7%)
n	83	5	19	28
Fisher's p		1	0,568	0,442

Bei einem Patienten war die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt.
Statistisch zeigt sich kein signifikantes Ergebnis.

4.2.2.3.6 *Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“*

Tabelle 53

	n	Familiäre Aggregation
Lokalisation rechtsseitig	23	4 (17,4%)
Lokalisation linksseitig	60	9 (15%)
n	83	13
Fisher's p		1

Aus der Gruppe der Patienten mit linksseitigem Karzinom konnten 4 Familie nicht in die Berechnungen eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht bekannt war. Bei einem Patienten war die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt.
Statistisch ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.3.7 *Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit dem Diagnosealter erkrankter Angehöriger*

Tabelle 54

	n	Angehörige ≤ 50 Jahre	Angehörige ≤ 55 Jahre
Lokalisation rechtsseitig	23	3 (13%)	6 (26,1%)
Lokalisation linksseitig	60	13 (21,7%)	21 (35%)
n	83	16	27
Fisher's p		0,537	0,602

Bei einem Patienten war die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt.

In 13% der Familien der Patienten, die an einem rechtsseitigem Karzinom erkrankt sind, gibt es mindestens einen Angehörigen ≤ 50 Jahre, in 26% mindestens einen Angehörigen ≤ 55 Jahre mit einem Karzinom.

In der Gruppe der Patienten mit linksseitigem Karzinom haben 21,7% der Patienten mindestens einen Angehörigen ≤ 50 Jahre, 35% einen Angehörigen ≤ 55 Jahre mit einem Karzinom.

4.2.2.3.8 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit dem Vorkommen von Polypen bei den Patienten

Tabelle 55

	n	Patienten mit Polypen
Lokalisation rechtsseitig	23	8 (34,8%)
Lokalisation linksseitig	60	9 (15%)
n	83	17
Fisher's p		0,004

Bei einem Patienten war die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt.

In der Gruppe der Patienten mit rechtsseitigen Kolon-Karzinomen zeigt sich eine leichte Häufung von Kolon-Polypen im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit linksseitigen Karzinomen.

Statistisch zeigt sich ein signifikanter Unterschied.

4.2.2.3.9 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit der Histologie des Karzinoms (muzinös versus nicht-muzinös)

Tabelle 56

	n	muzinös	nicht muzinös
Lokalisation rechtsseitig	23	9 (39,1%)	9 (39,1%)
Lokalisation linksseitig	60	6 (10%)	27 (45%)
n	83	15	36
Fisher's p		0,025	0,025

Bei einem Patienten war die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt. Die Histologie des Karzinoms war bei 33 Patienten nicht bekannt.

In der Gruppe der Patienten die rechtsseitige Karzinome aufweisen, treten Karzinome muzinöser Histologie bei 39,1% der Patienten auf. In der Gruppe der Patienten mit linksseitigen Karzinomen haben 10% der Patienten ein Karzinom muzinöser Histologie.

Der Unterschied ist statistisch signifikant.

4.2.2.3.10 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten

Tabelle 57

	n	Raucher	Exraucher	Nichtraucher
Lokalisation rechtsseitig	23	3 (13%)	2 (8,7%)	18 (78,3%)
Lokalisation linksseitig	60	8 (13,3%)	18 (30%)	34 (56,7%)
n	83	11	20	52
Fisher's p		1	0,048	0,081

Bei einem Patienten war die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt.

13% der Patienten die rechtsseitige Karzinome haben, sind Raucher, 8,7% sind Exraucher, sowie 78,3% Nichtraucher.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied,

4.2.2.3.11 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Lokalisation des Karzinoms“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten

Tabelle 58

	n	Schmerzmittel-Konsumenten	Abführmittel-Konsumenten	Alkohol-Konsumenten
Lokalisation rechtsseitig	23	5 (21,7%)	3 (13%)	9 (39,1%)
Lokalisation linksseitig	60	9 (15%)	5 (8,3%)	29 (48,3%)
n	83	14	8	38

Bei einem Patienten war die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt.

Der Schmerzmittel-, Abführmittel- und Alkoholkonsum zeigt in beiden Gruppen statistisch keine signifikanten Unterschiede.

4.2.2.4 **Prädiktionskriterium: Vertikale Transmission – CRC**

Es wurden zwei Gruppen von Patienten gebildet:

1. Patienten, in deren Familie eine vertikale Transmission eines kolorektalen Karzinoms auftrat (**vT-CRC-positiv**)
2. Patienten, in deren Familie eine vertikale Transmission eines kolorektalen Karzinoms nicht auftrat (**vT-CRC-negativ**)

Von insgesamt 84 Patienten erfüllten 5 Patienten das Kriterium vertikale Transmission - CRC (5,9%).

4.2.2.4.1 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit dem Kriterium „Erfüllung der Amsterdam-Kriterien“**

vT-CRC-positiv: Die Amsterdam – Kriterien wurden einmal erfüllt (20%, p: 0,06).

vT-CRC-negativ: In dieser Patientengruppe wurden die Amsterdam – Kriterien nicht erfüllt.

4.2.2.4.2 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“**

Tabelle 59

	n	Familiäre Cluster ≥ 3 Karzinome	Familiäre Cluster ≥ 4 Karzinome
vT-CRC-positiv	5	4 (80%)	2 (40%)
vT-CRC-negativ	79	33 (41,8%)	19 (24%)
n	84	37	21
Fisher's p		0,164	0,595

vT-CRC-positiv: In 80% der Familien der Patienten dieser Gruppe treten mehr als 3 Karzinomfälle auf, in 40% der Familien mehr als 4 Karzinomfälle.

vT-CRC-negativ: In 41% der Familien dieser Patientengruppe treten mehr als 3 Karzinomfälle, in 24% mehr als 4 Karzinomfälle auf.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.4.3 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität**

Tabelle 60

Aufgetretene Karzinomarten	Anzahl der Karzinome in der Familie der Patientengruppe vT-CRC-positiv	Anzahl der Karzinome in der Familie der Patientengruppe vT-CRC-negativ	Fisher's p
	n=5	n=79	
CRC	5 (100%)	17 (21,5%)	0,001
Magenkarzinom	2 (40%)	16 (20,2%)	0,580
Leberkarzinom	0	3 (3,8%)	1
Uteruskarzinom	0	9 (11,4%)	0,646
Bronchialkarzinom	0	7 (8,9%)	1
ZNS-Karzinom	0	2 (2,5%)	1
Urotheliale Karzinom	0	5 (6,3%)	1
Mammakarzinom	2 (40%)	12 (15,2%)	0,192
Prostatakarzinom	1 (20%)	1 (1,3%)	0,116
Leukämie	0	4 (5,1%)	1
Lymphknoten	0	3 (3,8%)	1
Larynxkarzinom	0	3 (3,8%)	1
Knochenkarzinom	0	1 (1,3%)	1
Sonstige Karzinome	0	20 (25,3%)	0,332

Tabelle 60 zeigt das Tumorspektrum und die Anzahl der Familien mit Karzinomen definierter Entität in den verschiedenen Patientengruppen. Angegeben ist die Anzahl der jeweiligen Familien mit Karzinomen der jeweiligen Entität.

Kursiv und fett hervorgehoben sind die HNPCC – typischen Karzinome.

Die Assoziation des Kriteriums mit der Zahl der Fälle von Kolonkarzinomen in den Familien erklärt sich durch die Definition des Kriteriums und hat daher keine Bedeutung.

4.2.2.4.4 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit dem Kriterium „Alter des Patienten bei Diagnosestellung ≤ 50 oder ≤ 55 Jahre“**

Tabelle 61

	n	Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre	Diagnosealter des Patienten ≤ 55 Jahre
vT-CRC-positiv	5	1 (20%)	1 (20%)
vT-CRC-negativ	79	18 (22,8%)	25 (31,6%)
n	84	19	26
Fisher's p		1	0,675

vT-CRC-positiv: 20% der Patienten, deren Familien das Kriterium erfüllen, sind im Alter ≤ 50 Jahre an einem Karzinom erkrankt. Die Erweiterung des Diagnosealters auf ≤ 55 Jahre erhöht die Anzahl der Familien mit vertikaler Transmission kolorektaler Karzinome nicht.

vT-CRC-negativ: 22,8% der Patienten sind im Alter von ≤ 50 Jahren, 31,6% im Alter ≤ 55 Jahren an einem kolorektalen Karzinom erkrankt.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.4.5 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“**

Tabelle 62

	n	Familiäre Aggregation
vT-CRC-positiv	5	1 (20%)
vT-CRC-negativ	75	12 (16%)
n	80	13
Fisher's p		1

vT-CRC-negativ: 4 Familien konnten nicht in die Berechnungen eingehen, da die Größe der Kernfamilie (für die Berechnung des Kriteriums familiäre Aggregation) nicht bekannt war.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.4.6 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit dem Kriterium „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 , bzw. ≤ 55 Jahre“

Tabelle 63

	n	Angehörige, die im Alter ≤ 50 Jahre an einem Karzinom erkrankten	Angehörige, die im Alter ≤ 55 Jahre an einem Karzinom erkrankten
vT-CRC-positiv	5	1 (20%)	3 (60%)
vT-CRC-negativ	79	15 (19%)	25 (31,6%)
n	84	16	28
Fisher's p		1	0,327

vT-CRC-positiv: 20% der Patienten, deren Familien das Kriterium erfüllen, haben Angehörige ≤ 50 Jahre mit einem Karzinom. 60% haben Angehörige ≤ 55 Jahre mit einem Karzinom.

vT-CRC-negativ: In dieser Patientengruppe haben 19% der Patienten einen Angehörigen ≤ 50 Jahre, 31,6% einen Angehörigen ≤ 55 Jahre mit einem Karzinom.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.4.7 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit dem Vorhandensein von Polypen

Tabelle 64

	n	Patienten mit Kolon-Polypen
vT-CRC-positiv	5	1 (20%)
vT-CRC-negativ	79	16 (20,2%)
n	84	17
Fisher's p		1

In beiden Gruppen keine auffälligen Häufungen von Kolon-Polypen.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.4.8 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit der Histologie des Karzinoms (muzinös oder nicht-muzinös)**

Tabelle 65

	n	Patienten mit Karzinomen muzinöser Histologie	Patienten mit Karzinomen nicht muzinöser Histologie
vT-CRC-positiv	2	0	2 (100%)
vT-CRC-negativ	49	15 (30,6%)	34 (69,4%)
n	52	15	36
Fisher's p		1	0,556

Die Histologie des Tumors ist in 33 Fällen nicht bekannt.

In der Gruppe **vT-CRC-positiv** treten keine Tumore muzinöser Histologie auf.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.4.9 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten**

Tabelle 66

	n	Raucher	Exraucher	Nichtraucher
vT-CRC-positiv	5	0	1 (20%)	4 (80%)
vT-CRC-negativ	79	10 (12,6%)	19 (24%)	50 (63,3%)
n	84	10	20	54
Fisher's p		0,625	1	0,650

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.4.10 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten**

Tabelle 67

	n	Schmerzmittel-Konsumenten	Abführmittel-Konsumenten	Alkohol-Konsumenten
vT-CRC-positiv	5	2 (40%)	1 (20%)	3 (60%)
vT-CRC-negativ	79	12 (15,2%)	7 (8,9%)	35 (44,3%)
n	84	14	8	38

vT-CRC-positiv: Diese Patientengruppe nimmt durchschnittlich mehr Schmerzmittel, Abführmittel und Alkohol zu sich.

Auf die Darstellung des Fisher-Testes wurde verzichtet.

4.2.2.4.11 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – CRC“ mit der Lokalisation des Karzinoms (rechts- oder linksseitig)

Tabelle 68

	n	Patienten mit rechtsseitigem Karzinom	Patienten mit linksseitigem Karzinom
vT-CRC-positiv	5	1 (20%)	4 (80%)
vT-CRC-negativ	79	22 (27,8%)	56 (70,9%)
n	84	23	60
Fisher's p		1	0,556

vT-CRC-positiv: 20% der Patienten, die das Kriterium erfüllen, haben rechtsseitige Tumore.

vT-CRC-negativ: Rechtsseitige Karzinome kommen bei 28,2% der Patienten dieser Gruppe vor. Bei einem Patienten ist die Lokalisation des Tumors nicht bekannt.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.5 **Prädiktionskriterium: Vertikale Transmission – typischer Karzinome**

Es wurden zwei Gruppen von Patienten gebildet:

1. Patienten, in deren Familien die für das HNPCC typischen Karzinome in vertikaler Transmission vorkommen (**vT-typCas-positiv**)
2. Patienten, in deren Familien die für das HNPCC typischen Karzinome in vertikaler Transmission nicht vorkommen (**vT-typCas-negativ**)

Von 84 Patienten erfüllten 19 das Kriterium "Vertikale Transmission – typischer Karzinome" (22,6%).

4.2.2.5.1 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“**

Tabelle 69

	n	Familiäre Cluster ≥ 3 Karzinome	Familiäre Cluster ≥ 4 Karzinome
vT-typCas-positiv	19	15 (79%)	8 (42%)
vT-typCas-negativ	65	22 (34%)	13 (20%)
n	84	37	21
Fisher's p		0,001	0,003

vT-typCas-positiv: 79% der Patienten dieser Gruppe haben mehr als 3 Karzinome, 42% mehr als 4 Karzinome in der Familie.

vT-typCas-negativ: Diese Patientengruppe weist zu 33,8% Patienten mit mehr als 3 Karzinomen und zu 20% Patienten mit mehr als 4 Karzinome in der Familie auf.

Die Auswertung mittels des Fisher-Tests zeigt ein hochsignifikantes Ergebnis bei Patienten mit familiären Clustern ≥ 3 Karzinome, sowie ein signifikantes Ergebnis bei Patienten mit familiären Clustern ≥ 4 Karzinome.

Das Ergebnis ist tautologisch durch das Auswahlkriterium „Vertikale Transmission“ zu erklären.

4.2.2.5.2 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität

Tabelle 70

	Karzinome in der Familie der Patientengruppe vT-typCas-positiv	Karzinome in der Familie der Patientengruppe vT-typCas-negativ	Fisher's p
	n=19	n=65	
CRC	9 (47,4%)	13 (20%)	0,035
Magenkarzinom	13 (68,4%)	5 (7,7%)	< 0,001
Leberkarzinom	0	3 (4,6%)	0,585
Uteruskarzinom	4 (21%)	5 (7,7%)	0,199
Bronchialkarzinom	1 (5,3%)	6 (9,2%)	0,688
ZNS-Karzinom	0	2 (3,1%)	1
Urotheliale Karzinom	1 (5,3%)	4 (6,1%)	1
Mammakarzinom	4 (21%)	10 (15,4%)	0,727
Prostatakarzinom	1 (5,3%)	1 (1,5%)	1
Leukämie	1 (5,3%)	3 (4,6%)	1
Lymphknotenkarzinom	2 (10,5%)	1 (1,5%)	0,127
Larynxkarzinom	0	3 (4,6%)	1
Knochenkarzinom	0	1 (1,5%)	1
Sonstige Karzinome	4 (21%)	16 (24,6%)	1

Tabelle 70 zeigt das Tumorspektrum und die Anzahl der Familien mit Karzinomen definierter Entität in den verschiedenen Patientengruppen. Angegeben ist die Anzahl der jeweiligen Familien mit Karzinomen der jeweiligen Entität.

Kursiv und fett hervorgehoben sind die HNPCC – typischen Karzinome.

vT-typCa-positiv: Es zeigt sich eine Häufung gastrointestinaler Karzinome, bedingt durch das Auswahlkriterium "Vertikale Transmission – typischer Karzinome".

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.5.3 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“**

Die Untersuchung der „Familiären Aggregation“ in Abhängigkeit von der „Vertikalen Transmission – typischer Karzinome“ ist klinisch und biologisch nicht sinnvoll, da die Kriterien sich überschneiden.

4.2.2.5.4 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Kriterium „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 , bzw. ≤ 55 Jahre“**

Tabelle 71

	n	Angehörige, die im Alter ≤ 50 Jahre an einem Karzinom erkrankten	Angehörige, die im Alter ≤ 55 Jahre an einem Karzinom erkrankten
vT-typCas-positiv	19	8 (42,1%)	11 (57,9%)
vT-typCas-negativ	65	8 (12,3%)	17 (87,7%)
n	84	16	28
Fisher's p		0,007	0,014

vT-typCas-positiv: 42,1% der Familien, die das Kriterium erfüllen haben Angehörige die im Alter ≤ 50 Jahre, 57,9% Angehörige, die im Alter ≤ 55 an einem Karzinom erkrankten.

vT-typCas-negativ: 12,3% der Patienten haben mindestens einen Angehörigen, der im Alter ≤ 50 Jahre, 26,2% einen Angehörigen, der im Alter ≤ 55 Jahre an einem Karzinom erkrankte.

Statistisch zeigt sich ein hochsignifikantes Ergebnis.

4.2.2.5.5 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Vorhandensein von Polypen**

Tabelle 72

	n	Anzahl der Patienten mit Kolon-Polypen
vT-typCas-positiv	19	1 (5,3%)
vT-typCas-negativ	65	16 (24,6%)
n	84	17
Fisher's p		0,102

Es zeigt sich eine leichte Häufung von kolorektalen Polypen in der Gruppe **vT-typCas-negativ** (größere Grundgesamtheit).

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.5.6 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit der Histologie des Karzinoms (muzinös oder nicht-muzinös)**

Tabelle 73

	n	Patienten mit Karzinomen muzinöser Histologie	Patienten mit Karzinomen nicht muzinöser Histologie
vT-typCas-positiv	11	4 (36,4%)	7 (63,6%)
vT-typCas-negativ	40	11 (27,5%)	29 (72,5%)
n	51	15	36
Fisher's p		1	0,556

vT-typCas-positiv: Die Histologie des Karzinoms war bei 9 Patienten nicht bekannt. 36,4% der Patienten dieser Gruppe haben ein Karzinom muzinöser Histologie.

vT-typCas-negativ: Die Histologie des Karzinoms war bei 24 Patienten nicht bekannt. In dieser Patientengruppe haben 27,5% der Patienten ein Karzinom muzinöser Histologie.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.5.7 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten**

Tabelle 74

	n	Raucher	Exraucher	Nichtraucher
vT-typCas-positiv	19	2 (10,5%)	3 (15,8%)	14 (73,7%)
vT-typCas-negativ	65	8 (12,3%)	17 (26,1%)	40 (61,6%)
n	84	10	20	54
Fisher's p		1	0,383	0,417

Keine Auffälligkeiten im Hinblick auf die Rauchgewohnheiten der Patienten und dem Auftreten von Karzinomen in beiden Gruppen feststellbar.

Statistisch kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.5.8 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten**

Tabelle 75

	n	Schmerzmittel-Konsumenten	Abführmittel-Konsumenten	Alkohol-Konsumenten
vT-typCas-positiv	19	7 (36,8%)	3 (15,8%)	9 (47,4%)
vT-typCas-negativ	65	7 (10,8%)	5 (7,7%)	29 (44,6%)
n	84	14	8	38

vT-typCas-positiv: Die Patienten dieser Gruppe nahmen häufiger Schmerzmittel und Abführmittel zu sich.

Der Alkoholkonsum ist in beiden Gruppen annähernd gleich.

Auf die Darstellung des Fisher-Testes wurde verzichtet.

4.2.2.5.9 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit der Lokalisation des Karzinoms (rechts- oder linksseitig)

Tabelle 76

	n	Patienten mit rechtsseitigem Karzinom	Patienten mit linksseitigem Karzinom
vT-typCas-positiv	19	4 (21%)	15 (79%)
vT-typCas-negativ	64	19 (29,7%)	45 (70,3%)
n	83	23	60
Fisher's p		1	0,566

vT-typCas-positiv: 21% der Patienten dieser Gruppe haben rechtsseitige Karzinome.

vT-typCas-negativ: Bei einem Patienten ist die Lokalisation des Tumors nicht bekannt. Rechtsseitige Karzinome kommen bei 29,7% der Patienten dieser Gruppe vor.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.6 Prädiktionskriterium: Vertikale Transmission – aller Karzinome

Es wurden zwei Gruppen von Patienten gebildet:

1. Patienten, in deren Familie eine vertikale Transmission von Karzinomen auftrat (**vT-alleCas-positiv**). Die Tumorart und –lokalisierung spielte hierbei keine Rolle.
2. Patienten, in deren Familie keine vertikale Transmission von Karzinomen auftrat (**vT-alleCas-negativ**).

Von insgesamt 84 Patienten erfüllten 29 Patienten das Kriterium (34,5%).

4.2.2.6.1 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“

Tabelle 77

	n	Familiäre Cluster ≥ 3 Karzinome	Familiäre Cluster ≥ 4 Karzinome
vT-alleCas-positiv	29	22 (75,9%)	13 (44,8%)
vT-alleCas-negativ	55	15 (27,3%)	8 (14,5%)
n	84	37	21
Fisher's p		< 0,001	0,003

vT-alleCas-positiv: Bei 75,9% der Patienten dieser Gruppe treten mehr als 3 Karzinome, bei 44,8% mehr als 4 Karzinome in der Familie auf.

vT-alleCas-negativ: 27,3% der Patienten haben mehr als 3 Karzinome, 14,5% mehr als 4 Karzinome in der Familie.

Ein statistisch hochsignifikantes Ergebnis, das aber durch die Überlappung der Kriterien „Vertikale Transmission - aller Karzinome“ und „Familiäre Cluster“ zu erklären ist.

4.2.2.6.2 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität

Tabelle 78

	Karzinome in der Familie der Patientengruppe vT-alleCas-positiv	Karzinome in der Familie der Patientengruppe vT-alleCas-negativ	Fisher's p
	n=29	n=55	
CRC	12 (41,4%)	10 (18,2%)	0,035
Magenkarzinom	14 (48,3%)	4 (7,3%)	< 0,001
Leberkarzinom	1 (3,4%)	2 (3,6%)	1
Uteruskarzinom	5 (17,2%)	4 (7,3%)	0,264
Bronchialkarzinom	4 (13,8%)	3 (5,4%)	0,227
ZNS-Karzinom	1 (3,4%)	1 (1,8%)	1
Urotheliale Karzinom	2 (6,9%)	3 (5,4%)	1
Mammakarzinom	7 (24,1%)	7 (12,7%)	1
Prostatakarzinom	2 (6,9%)	0	0,116
Leukämie	3 (10,3%)	1 (1,8%)	0,116
Lymphknoten	3 (10,3%)	0	0,038
Larynxkarzinom	3 (10,3%)	0	0,038
Knochenkarzinom	0	1 (1,8%)	1
Sonstige Karzinome	9 (31%)	11 (20%)	0,387

Tabelle 78 zeigt das Tumorspektrum und die Anzahl der Familien mit Karzinomen definierter Entität in den verschiedenen Patientengruppen. Angegeben ist die Anzahl der jeweiligen Familien mit Karzinomen der jeweiligen Entität.

Kursiv und fett hervorgehoben sind die HNPCC – typischen Karzinome.

Die Häufung von familiären Karzinomen ist zu erwarten (das Prädiktionskriterium schließt diesen Befund ein). Bemerkenswert ist aber die Assoziation mit dem Auftreten von Tumoren aus dem Spektrum des HNPCC, vornehmlich kolorektaler Karzinome und Magenkarzinome.

4.2.2.6.3 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“**

Die Untersuchung der „Familiären Aggregation“ in Abhängigkeit von der „Vertikalen Transmission – typischer Karzinome“ ist klinisch und biologisch nicht sinnvoll, da die Kriterien sich überschneiden.

4.2.2.6.4 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ mit dem Kriterium „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 , bzw. ≤ 55 Jahre“**

Tabelle 79

	n	Angehörige, die im Alter ≤ 50 Jahre an einem Karzinom erkrankten	Angehörige, die im Alter ≤ 55 Jahre an einem Karzinom erkrankten
vT-alleCas-positiv	29	12 (41,4%)	18 (62,1%)
vT-alleCas-negativ	55	4 (7,3%)	10 (18,2%)
n	84	16	28
Fisher's p		< 0,001	< 0,001

vT-alleCas-positiv: In 41,4% der Familien dieser Patientengruppe gibt es mindestens einen Angehörigen ≤ 50 Jahre, in 62,1% der Familien dieser Patientengruppe mindestens einen Angehörigen ≤ 55 Jahre, mit einem Karzinom.

vT-alleCas-negativ: 7,3% der Patienten haben mindestens einen Angehörigen ≤ 50 Jahre, 18,2% mindestens einen Angehörigen ≤ 55 Jahre mit einem Karzinom.

Es zeigt sich eine deutliche Erhöhung erkrankter Angehöriger ≤ 50 und ≤ 55 Jahre in dieser Gruppe.

Statistisch ein hochsignifikantes Ergebnis.

4.2.2.6.5 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ mit dem Vorhandensein von Polypen**

Tabelle 80

	n	Patienten mit Kolon-Polypen
vT-alleCas-positiv	29	3 (10,3%)
vT-alleCas-negativ	55	14 (25,5%)
n	84	17
Fisher's p		0,153

In der Patientengruppe „vT-alleCas-negativ“ zeigt sich eine leichte Häufung von Kolon-Polypen, die aber statistisch nicht signifikant ist.

4.2.2.6.6 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ mit der Histologie des Karzinoms (muzinös oder nicht-muzinös)**

Tabelle 81

	n	Patienten mit Karzinomen muzinöser Histologie	Patienten mit Karzinomen nicht muzinöser Histologie
vT-alleCas-positiv	17	6 (35,3%)	11 (64,7%)
vT-alleCas-negativ	34	9 (26,5%)	25 (73,5%)
n	51	15	36
Fisher's p		0,745	0,745

vT-alleCas-positiv: Bei 12 Patienten ist die Tumor-Histologie nicht bekannt.

vT-alleCas-negativ: Bei 11 Patienten ist die Tumor-Histologie nicht bekannt.

Es zeigt sich statistisch kein signifikantes Ergebnis.

4.2.2.6.7 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten**

Tabelle 82

	n	Raucher	Exraucher	Nichtraucher
vT-alleCas-positiv	29	4 (13,8%)	4 (13,8%)	21 (72,4%)
vT-alleCas-negativ	55	6 (10,9%)	16 (29,1%)	33 (60%)
n	84	10	20	54
Fisher's p		1	0,177	0,338

Keine Auffälligkeiten im Hinblick auf die Rauchgewohnheiten der Patienten und dem Auftreten von Karzinomen in beiden Gruppen.

Es zeigt sich statistisch kein signifikantes Ergebnis.

4.2.2.6.8 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten**

Tabelle 83

	n	Schmerzmittel-Konsumenten	Abführmittel-Konsumenten	Alkohol-Konsumenten
vT-alleCas-positiv	29	9 (31%)	4 (13,8%)	12 (41,4%)
vT-alleCas-negativ	55	5 (9,1%)	4 (7,3%)	26 (47,3%)
n	84	14	8	38

vT-alleCas-positiv: Die Patientengruppe nahm mehr Schmerz- und Abführmittel zu sich. Auf die Darstellung des Fisher-Testes wurde verzichtet.

4.2.2.6.9 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Vertikale Transmission – aller Karzinome“ mit der Lokalisation des Karzinoms (rechts- oder linksseitig)**

Tabelle 84

	n	Patienten mit rechtsseitigem Karzinom	Patienten mit linksseitigem Karzinom
vT-alleCas-positiv	28	6 (21,4%)	22 (78,6%)
vT-alleCas-negativ	55	17 (31%)	38 (69%)
n	83	23	60
Fisher's p		0,441	0,615

vT-alleCas-positiv: Bei einem Patienten dieser Gruppe ist die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt. 21,4% der Patienten haben rechtsseitige Tumore.

vT-alleCas-negativ: Rechtsseitige Karzinome kommen bei 31% der Patienten dieser Gruppe vor.

Statistisch ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

4.2.2.7 **Prädiktionskriterium: Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre**

Es wurden zwei Gruppen von Patienten gebildet:

1. Patienten, die mindestens einen an einem Karzinom erkrankten Angehörigen im Alter ≤ 50 Jahre in der Familie haben (**Ang ≤ 50**)
2. Patienten, die mindestens einen an einem Karzinom erkrankten Angehörigen im Alter > 50 in der Familie haben (**Ang > 50**)

Von 84 Patienten erfüllten 16 das Kriterium „Der Patient hat mindestens einen Angehörigen, der an einem Karzinom erkrankt und bei Diagnosestellung ≤ 50 Jahre alt ist“ (19%).

4.2.2.7.1 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“**

Tabelle 85

	n	Familiäre Cluster ≥ 3 Karzinome	Familiäre Cluster ≥ 4 Karzinome
Ang≤ 50	16	14 (87,5%)	9 (56,3%)
Ang> 50	68	23 (33,8%)	12 (17,6%)
n	84	37	21
Fisher's p		$< 0,001$	0,010

Ang ≤ 50 : 87,5% der Patienten dieser Gruppe haben mehr als 3 Karzinome, 56,3% mehr als 4 Karzinome in der Familie.

Ang > 50 : 33,8% der Patienten haben mehr als 3 Karzinome, 17,6% mehr als 4 Karzinome in der Familie.

Hier zeigt sich eine statistisch hochsignifikante Assoziation des Kriteriums „Diagnosealter eines Angehörigen ≤ 50 Jahre mit dem Auftreten „Familiärer Cluster“ von Karzinomen.

4.2.2.7.2 Assoziation des Prädiktionskriterium „Diagnosealter der Angehörigen ≤ 50 Jahre“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität

Tabelle 86

	Karzinome in der Familie der Patientengruppe Ang \leq 50	Karzinome in der Familie der Patientengruppe Ang $>$ 50	Fisher's p
	n=16	n=68	
CRC	7 (43,7%)	15 (22%)	0,112
Magenkarzinom	9 (56,2%)	9 (13,2%)	0,001
Leberkarzinom	1 (6,2%)	2 (2,9%)	< 0,001
Uteruskarzinom	4 (25%)	5 (7,3%)	0,062
Bronchialkarzinom	2 (12,5%)	5 (7,3%)	0,613
ZNS-Karzinom	0	2 (2,9%)	1
Urothelialekarzinom	1 (6,2%)	4 (5,9%)	1
Mammakarzinom	3 (18,7%)	11 (16,2%)	1
Prostatakarzinom	1 (6,2%)	1 (1,5%)	0,346
Leukämie	2 (12,5%)	2 (2,9%)	0,162
Lymphknoten	2 (12,5%)	1 (1,5%)	0,091
Larynxkarzinom	1 (6,2%)	2 (2,9%)	1
Knochenkarzinom	1 (6,2%)	0	0,190
Sonstige Karzinome	10 (62,5%)	10 (14,7%)	< 0,001

Tabelle 86 zeigt das Tumorspektrum und die Anzahl der Familien mit Karzinomen definierter Entität in den verschiedenen Patientengruppen. Angegeben ist die Anzahl der jeweiligen Familien mit Karzinomen der jeweiligen Entität.

Kursiv und fett hervorgehoben sind die HNPCC – typischen Karzinome.

Ang \leq 50: Mehr als doppelt so viele Familien mit an kolorektalem Karzinom Erkrankten in dieser Gruppe. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Dagegen finden sich statistisch hochsignifikante Ergebnisse für die Magen-, Leber- und sonstigen Karzinome.

4.2.2.7.3 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“**

Tabelle 87

	n	Familiäre Aggregation
Ang \leq 50	16	6 (37,5%)
Ang $>$ 50	64	7 (10,9%)
n	80	13
Fisher's p		0,019

Ang $>$ 50: 4 Familien konnten nicht in die Berechnungen eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht bekannt war.

Der Fisher-Test zeigt ein signifikantes Ergebnis.

4.2.2.7.4 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen ≤ 50 Jahre“ mit dem Vorhandensein von Polypen**

Tabelle 88

	n	Patienten mit Kolon-Polypen
Ang \leq 50	16	2 (12,5%)
Ang $>$ 50	68	15 (22,1%)
n	84	17
Fisher's p		0,506

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.7.5 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen ≤ 50 Jahre“ mit der Histologie des Karzinoms des Patienten (muzinös oder nicht-muzinös)**

Tabelle 89

	n	Patienten mit Karzinomen muzinöser Histologie	Patienten mit Karzinomen nicht-muzinöser Histologie
Ang \leq 50	9	5 (55,5%)	4 (44,5%)
Ang $>$ 50	42	10 (23,8%)	32 (76,2%)
n	51	15	36
Fisher's p		0,102	0,102

Ang \leq 50: Die Histologie des Karzinoms ist bei 7 Patienten dieser Gruppe nicht bekannt. Karzinome muzinöser Histologie treten in dieser Gruppe mehr als doppelt so häufig (55,5%).

Ang $>$ 50: Die Histologie des Karzinoms ist bei 26 Patienten der Gruppe nicht bekannt. 23,8% der Patienten haben ein Karzinom muzinöser Histologie.

Statistisch kein signifikanter Unterschied, jedoch eine Tendenz zu Karzinomen mit muzinöser Histologie in der Patientengruppe „Ang \leq 50“.

4.2.2.7.6 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen \leq 50 Jahre“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten**

Tabelle 90

	n	Raucher	Exraucher	Nichtraucher
Ang\leq50	16	3 (18,7%)	10 (62,6%)	3 (18,7%)
Ang$>$50	68	7 (10,3%)	10 (14,7%)	51 (75%)
n	84	10	20	54
Fisher's p		0,397	< 0,001	< 0,001

Ang \leq 50: 62,5% der Patientengruppe sind Exraucher, 18,7% sind Raucher, 18,7% Nichtraucher.

Statistisch ergibt sich eine hochsignifikante Assoziation des Kriteriums mit dem Status als „Exraucher“ und „Nichtraucher“.

4.2.2.7.7 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen \leq 50 Jahre“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten**

Tabelle 91

	n	Schmerzmittel-Konsumenten	Abführmittel-Konsumenten	Alkohol-Konsumenten
Ang\leq50	16	5 (31,3%)	2 (12,5%)	8 (50%)
Ang$>$50	68	9 (13,2%)	6 (8,8%)	30 (44,1%)
n	84	14	8	38

Die Patientengruppe „Ang \leq 50“ nimmt durchschnittlich mehr Schmerzmittel zu sich. Der Abführmittel und Alkoholkonsum ist in beiden Gruppen annähernd gleich.

Auf die Darstellung des Fisher-Testes wurde verzichtet.

4.2.2.7.8 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen ≤ 50 Jahre“ mit der Lokalisation des Karzinoms des Patienten (rechts- oder linksseitig)

Tabelle 92

	n	Patienten mit rechtsseitigem Karzinom	Patienten mit linksseitigem Karzinom
Ang\leq50	16	3 (18,7%)	13 (81,3%)
Ang$>$50	67	20 (29,8%)	47 (70,2%)
n	83	23	60
Fisher's p		0,538	0,380

Ang \leq 50: 18,7% dieser Patientengruppe haben rechtsseitige Karzinome.

Ang $>$ 50: Bei einem Patienten ist die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt.

Rechtsseitige Karzinome kommen bei 29,8% der Patienten dieser Gruppe vor.

Statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

4.2.2.8 **Prädiktionskriterium: Alter erkrankter Angehörige \leq 55 Jahre**

Es wurden zwei Gruppen von Patienten gebildet:

1. Patienten mit mindestens einem Angehörigen in der Familie, der im Alter \leq 55 Jahre an einem Karzinom erkrankt war (**Ang \leq 55**)
2. Patienten mit mindestens einem Angehörigen in der Familie, der im Alter $>$ 55 Jahre an einem Karzinom erkrankt war (**Ang $>$ 55**)

Von insgesamt 84 Patienten erfüllten 26 das Kriterium „Der Patient hat mindestens einen Angehörigen, der im Alter \leq 55 Jahre an einem Karzinom erkrankt ist“ (19%).

4.2.2.8.1 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom \leq 55 Jahre“ mit dem Kriterium „Erfüllung der Amsterdam-Kriterien“**

Ang \leq 55: Die Amsterdam – Kriterien wurden nicht erfüllt.

Ang $>$ 55: 1 Patient dieser Gruppe erfüllt die Amsterdam – Kriterien (1,7%; $p=1$).

Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.8.2 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom \leq 55 Jahre“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“**

Tabelle 93

	n	Familiäre Cluster \geq 3 Karzinome	Familiäre Cluster \geq 4 Karzinome
Ang\leq55	26	22 (84,6%)	13 (50%)
Ang$>$55	58	15 (25,9%)	8 (13,8%)
n	84	37	21
Fisher's p		$< 0,001$	$< 0,001$

Ang \leq 55: 84,6% der Patienten dieser Gruppe haben „Familiäre Cluster \geq 3 Karzinome“, 50% „Familiäre Cluster \geq 4 Karzinome“ in der Familie.

Ang $>$ 55: 25,9% der Patienten haben mehr als 3 Karzinome, 13,8% mehr als 4 Karzinome, in der Familie.

Statistisch ergibt sich eine hochsignifikante Assoziation mit dem Vorkommen familiärer Cluster (≥ 3 , bzw. ≥ 4 Karzinome“).

4.2.2.8.3 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 55 Jahre“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität**

Tabelle 94

	Anzahl der Karzinome in der Familie der Patientengruppe Ang \leq 55	Anzahl der Karzinome in der Familie der Patientengruppe Ang $>$ 55	Fisher's p
	n=26	n=58	
CRC	11 (42,3%)	11 (18,9%)	0,032
Magenkarzinom	11 (42,3%)	7 (12,1%)	0,003
Leberkarzinom	1 (3,8%)	2 (3,4%)	< 0,001
Uteruskarzinom	6 (23,1%)	3 (5,2%)	0,022
Bronchialkarzinom	3 (11,5%)	4 (6,9%)	0,671
ZNS-Karzinom	0	2 (3,4%)	1
Urothelialkarzinom	1 (3,8%)	4 (6,9%)	0,675
Mammakarzinom	7 (26,9%)	7 (12,1%)	0,116
Prostatakarzinom	1 (3,8%)	1 (1,7%)	1
Leukämie	2 (7,6%)	2 (3,6%)	0,584
Lymphknoten	2 (7,6%)	1 (1,7%)	0,225
Larynxkarzinom	1 (3,8%)	2 (3,4%)	1
Knochenkarzinom	1 (3,8%)	0	0,309
Sonstige Karzinome	12 (46,1%)	8 (13,8%)	0,002

Tabelle 94 zeigt das Tumorspektrum und die Anzahl der Familien mit Karzinomen definierter Entität in den verschiedenen Patientengruppen. Angegeben ist die Anzahl der jeweiligen Familien mit Karzinomen der jeweiligen Entität.

Kursiv und fett hervorgehoben sind die HNPCC – typischen Karzinome.

Bemerkenswert ist die Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 55 Jahre“ mit der familiären Häufung von Tumoren des HNPCC-Spektrums, nicht aber etwa mit Bronchialkarzinomen.

4.2.2.8.4 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 55 Jahre“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“**

Tabelle 95

	n	Familiäre Aggregation
Ang≤ 55	26	10 (38,5%)
Ang> 55	54	3 (5,5%)
n	80	13
Fisher's p		< 0,001

Ang ≤ 55 : Das Vorkommen von „Familiärer Aggregation“ ist deutlich erhöht auf 38,5%.

Ang > 55 : 4 Familien konnten nicht in die Berechnungen eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht bekannt war.

Statistisch zeigt sich ein hochsignifikantes Ergebnis.

4.2.2.8.5 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 55 Jahre“ mit dem Vorhandensein von Polypen bei den Patienten**

Tabelle 96

	n	Anzahl der Patienten mit Kolon-Polypen
Ang≤ 55	26	4 (15,4%)
Ang> 55	58	13 (22,4%)
n	84	17
Fisher's p		0,565

In der Gruppe „Ang > 55 “ zeigt sich ein vermehrtes Auftreten von Kolon-Polypen.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.8.6 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 55 Jahre“ mit der Histologie des Karzinoms der Patienten (muzinös versus nicht-muzinös)**

Tabelle 97

	n	Patienten mit Karzinomen muzinöser Histologie	Patienten mit Karzinomen nicht-muzinöser Histologie
Ang≤ 55	14	4 (28,6%)	10 (71,4%)
Ang> 55	37	11 (19%)	26 (81%)
n	51	15	36
Fisher's p		1	1

Ang ≤ 55 : Die Histologie des Tumors ist bei 12 Patienten dieser Gruppe nicht bekannt. Karzinome muzinöser Histologie treten bei 28,6% der Patienten auf.

Ang > 55 : Die Histologie des Tumors ist bei 11 Patienten dieser Gruppe nicht bekannt. In der Patientengruppe Ang > 55 haben 19% der Patienten ein Karzinom muzinöser Histologie.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.8.7 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 55 Jahre“ mit der Lokalisation des Karzinoms (rechts- oder linksseitig)**

Tabelle 98

	n	Patienten mit rechtsseitigem Karzinom	Patienten mit linksseitigem Karzinom
Ang≤ 55	25	6 (24%)	19 (76%)
Ang> 55	58	17 (29,3%)	41 (70,7%)
n	83	23	60
Fisher's p		0,608	1

Ang ≤ 55 : Bei einem Patienten ist die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt. 24% der Patienten dieser Patientengruppe haben rechtsseitige Karzinome.

Ang > 55 : Bei 29,3% der Patienten kommen rechtsseitige Karzinome vor.

Statistisch ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

4.2.2.9 **Prädiktionskriterium: Familiäre Aggregation**

Es wurden zwei Gruppen von Patienten gebildet:

1. Patienten, in deren Familie mindestens 50% der Familienmitglieder der Kernfamilie (der Patient eingeschlossen) an einem Karzinom erkrankt sind. Die Art und Lokalisation des Karzinoms ist hierbei unerheblich (**Fam-Agg-positiv**).
2. Patienten, die nicht unter dem Kriterium "Familiäre Aggregation" einzuordnen sind (**Fam-Agg-negativ**).

Von 84 Patienten erfüllten 13 das Kriterium "Familiäre Aggregation" (15,5%).

4.2.2.9.1 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Familiäre Aggregation positiv“ mit dem Kriterium „Erfüllung der Amsterdam-Kriterien“**

Fam-Agg-positiv: Die Amsterdam–Kriterien wurden nicht erfüllt.

Fam-Agg-negativ: In dieser Patientengruppe wurden die Amsterdam – Kriterien einmal erfüllt (1,4%; $p=1$).

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.9.2 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Familiäre Aggregation positiv“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“**

Tabelle 99

	n	Familiäre Cluster ≥ 3 Karzinome	Familiäre Cluster ≥ 4 Karzinome
Fam-Agg-positiv	13	10 (76,9%)	6 (46,1%)
Fam-Agg-negativ	71	17 (23,9%)	15 (21,1%)
n	84	27	21
Fisher's p		< 0,001	0,079

Fam-Agg-positiv: Bei 76,9% der Patienten dieser Gruppe treten mehr als 3 Karzinome, bei 46,2% mehr als 4 Karzinome in der Familie auf.

Fam-Agg-negativ: 23,9% der Patienten haben mehr als 3 Karzinome, 21,1% mehr als 4 Karzinome in der Familie.

Es findet sich eine hochsignifikante Assoziation des Kriteriums mit dem Auftreten Familiärer Cluster (≥ 3 Karzinome), tendenziell auch mit dem Vorkommen von Clustern ≥ 4 Karzinomen.

4.2.2.9.3 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Familiäre Aggregation positiv“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität**

Tabelle 100

	Karzinome in der Familie der Patientengruppe Fam-Agg-positiv	Karzinome in der Familie der Patientengruppe Fam-Agg-negativ	Fisher's p
	n=13	n=71	
CRC	6 (46,1%)	16 (22,5%)	0,092
Magenkarzinom	5 (38,5%)	13 (18,3%)	0,139
Leberkarzinom	1 (7,7%)	2 (2,8%)	1
Uteruskarzinom	2 (15,4%)	7 (9,8%)	0,624
Bronchialkarzinom	2 (15,4%)	5 (7,0%)	0,589
ZNS-Karzinom	0	2 (2,8%)	1
Urotheliale Karzinom	0	5 (7,0%)	0,591
Mammakarzinom	3 (23,1%)	11 (15,5%)	0,685
Prostatakarzinom	1 (7,7%)	1 (1,4%)	0,287
Leukämie	1 (7,7%)	3 (4,2%)	1
Lymphknoten	1 (7,7%)	2 (2,8%)	1
Larynxkarzinom	2 (15,4%)	1 (1,4%)	0,061
Knochenkarzinom	0	1 (1,4%)	1
Sonstige Karzinome	7 (53,8%)	13 (18,3%)	0,011

Tabelle 100 zeigt das Tumorspektrum und die Anzahl der Familien mit Karzinomen definierter Entität in den verschiedenen Patientengruppen. Angegeben ist die Anzahl der jeweiligen Familien mit Karzinomen der jeweiligen Entität.

Kursiv und fett hervorgehoben sind die HNPCC – typischen Karzinome.

Statistisch zeigen sich keine signifikanten Unterschiede, jedoch eine sichtbare Tendenz zur Häufung von kolorektalen Karzinomen und Magenkarzinomen in den Familien der Betroffenen, die das Kriterium „Familiäre Aggregation“ erfüllen.

4.2.2.9.4 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Familiäre Aggregation positiv“ mit dem Vorhandensein von Polypen**

Tabelle 101

	n	Patienten mit Kolon-Polypen
Fam-Agg-positiv	13	4 (30,8%)
Fam-Agg-negativ	71	13 (18,3%)
n	84	17
Fisher's p		0,451

In der Patientengruppe „Fam-Agg-positiv“ zeigt sich eine Häufung von Kolon-Polypen im Vergleich zur Gruppe der Patienten „Fam-Agg-negativ“.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.9.5 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Familiäre Aggregation positiv“ mit der Histologie des Karzinoms (muzinös oder nicht-muzinös)**

Tabelle 102

	n	Patienten mit Karzinomen muzinöser Histologie	Patienten mit Karzinomen nicht-muzinöser Histologie
Fam-Agg-positiv	10	4 (40%)	6 (60%)
Fam-Agg-negativ	41	11 (26,8%)	30 (73,2%)
n	51	15	36
Fisher's p		0,454	0,454

Fam-Agg-positiv: Die Histologie des Karzinoms ist bei 3 Patienten nicht bekannt. 40% der Patienten haben Karzinome muzinöser Histologie.

Fam-Agg-negativ: Die Histologie des Karzinoms ist bei 30 Patienten nicht bekannt. 26,8% der Patienten haben ein Karzinom muzinöser Histologie.

Es zeigt sich statistisch kein signifikanter Unterschied, jedoch eine leichte Tendenz der Patientengruppe „Fam-Agg-positiv“ zu Karzinomen muzinöser Histologie.

4.2.2.9.6 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Familiäre Aggregation positiv“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten**

Tabelle 103

	n	Raucher	Exraucher	Nichtraucher
Fam-Agg-positiv	13	3 (23,1%)	8 (61,5%)	2 (15,4%)
Fam-Agg-negativ	71	7 (9,8%)	12 (16,9%)	52 (73,2%)
n	84	10	20	54
Fisher's p		0,349	0,002	< 0,001

23,1% der Patienten der Patientengruppe „Fam-Agg-positiv“ sind Raucher, 61,5% Exraucher und 15,4% Nichtraucher.

Statistisch zeigt sich eine signifikante, bzw. hochsignifikante Assoziation mit den Rauchgewohnheiten der Betroffenen (d.h. dem Status als „Exraucher“ und „Nichtraucher“).

4.2.2.9.7 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Familiäre Aggregation positiv“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten**

Tabelle 104

	n	Schmerzmittel-Konsumenten	Abführmittel-Konsumenten	Alkohol-Konsumenten
Fam-Agg-positiv	13	5 (38,5%)	1 (7,7%)	5 (38,5%)
Fam-Agg-negativ	71	9 (12,7%)	7 (9,9%)	33 (46,5%)
n	84	14	8	38

Die Patientengruppe „Fam-Agg-positiv“ nimmt dreimal so häufig Schmerzmittel zu sich.

Der Abführmittel und Alkoholkonsum ist in beiden Gruppen annähernd gleich.

Auf die Darstellung des Fisher-Testes wurde verzichtet.

4.2.2.9.8 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Familiäre Aggregation positiv“ mit der Lokalisation des Karzinoms (rechts- oder linksseitig)**

Tabelle 105

	n	Patienten mit rechtsseitigem Karzinom	Patienten mit linksseitigem Karzinom
Fam-Agg-positiv	13	4 (30,8%)	9 (69,2%)
Fam-Agg-negativ	70	19 (27,1%)	51 (72,8%)
n	83	23	60
Fisher's p		1	1

Fam-Agg-positiv: In dieser Patientengruppe kommen rechtsseitige Karzinome bei 30,8% der Patienten vor.

Fam-Agg-negativ: Die Lokalisation des Karzinoms ist bei einem Patienten nicht bekannt. 27,1% der Patienten dieser Gruppe haben rechtsseitige Karzinome. Statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

4.2.2.10 **Prädiktionskriterium: Patienten mit ≥ 2 Karzinomen**

Es wurden zwei Gruppen von Patienten gebildet:

1. Patienten mit ≥ 2 Karzinomen (**≥ 2 Cas-positiv**). Es musste sich hierbei um einen Zweitumor handeln. Rezidive oder Metastasen wurden nicht berücksichtigt.
2. Patienten mit nur 1 Karzinom (**≥ 2 Cas-negativ**).

Von insgesamt 84 Patienten waren 10 an mindestens zwei, bzw. mehr als zwei Karzinomen erkrankt und erfüllten somit das Kriterium (11,9%).

4.2.2.10.1 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit dem Kriterium „Erfüllung der Amsterdam-Kriterien“**

≥ 2 Cas-positiv: Die Amsterdam – Kriterien werden in dieser Gruppe einmal erfüllt (10%; $p=0,119$).

≥ 2 Cas-negativ: In dieser Gruppe werden die Amsterdam – Kriterien nicht erfüllt. Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.10.2 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“**

Tabelle 106

	n	Familiäre Cluster ≥ 3 Karzinome	Familiäre Cluster ≥ 4 Karzinome
≥ 2Cas-positiv	10	3 (30%)	1 (10%)
≥ 2Cas-negativ	74	24 (32,4%)	20 (27%)
n	84	27	21
Fisher's p		1	0,439

≥ 2 Cas-positiv: Bei 30% der Patienten dieser Gruppe kommen mehr als 3 Karzinome, bei 10% mehr als 4 Karzinome in der Familie vor.

≥2Cas-negativ: 32,4% der Patienten haben mehr als 3 Karzinome, 27% mehr als 4 Karzinome in der Familie.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.10.3 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität**

Tabelle 107

	Karzinome in der Familie der Patientengruppe ≥2Cas-positiv	Karzinome in der Familie der Patientengruppe ≥2Cas-negativ	Fisher's p
	n=10	n=74	
CRC	2 (20%)	20 (27%)	0,726
Magenkarzinom	2 (20%)	16 (21,6%)	1
Leberkarzinom	0	3 (4%)	1
Uteruskarzinom	1 (10%)	8 (10,8%)	1
Bronchialkarzinom	0	7 (9,4%)	0,591
ZNS-Karzinom	0	2 (2,7%)	1
Urotheliale Karzinom	0	5 (6,7%)	0,627
Mammakarzinom	1 (10%)	13 (17,6%)	0,689
Prostatakarzinom	0	2 (2,7%)	1
Leukämie	0	4 (5,4%)	1
Lymphknoten	0	3 (4%)	1
Larynxkarzinom	0	3 (4%)	1
Knochenkarzinom	0	1 (1,3%)	1
Sonstige Karzinome	1 (10%)	19 (25,7%)	0,154

Tabelle 107 zeigt das Tumorspektrum und die Anzahl der Familien mit Karzinomen definierter Entität in den verschiedenen Patientengruppen. Angegeben ist die Anzahl der jeweiligen Familien mit Karzinomen der jeweiligen Entität.

Kursiv und fett hervorgehoben sind die HNPCC – typischen Karzinome.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.10.4 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit dem Kriterium „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 oder ≤ 55 Jahre“

Tabelle 108

	n	Patienten mit Diagnosealter ≤ 50 Jahre	Patienten mit Diagnosealter ≤ 55 Jahre
≥ 2 Cas-positiv	10	4 (40%)	4 (40%)
≥ 2 Cas-negativ	74	15 (20,3%)	22 (29,7%)
n	84	19	26
Fisher's p		0,223	0,717

≥ 2 Cas-positiv: Von 10 Patienten, die ≥ 2 Karzinome aufweisen sind 40% im Alter ≤ 50 Jahre erstmals an einem Karzinom erkrankt. Die Erweiterung des Diagnosealters des Patienten auf ≤ 55 Jahre erhöht die Anzahl der gefundenen Patienten mit mehr als 2 Karzinomen nicht.

≥ 2 Cas-negativ: 40% der Patienten dieser Gruppe sind im Alter ≤ 50 Jahren, bzw. 29,7% im Alter ≤ 55 Jahren an einem kolorektalen Karzinom erkrankt.

Statistisch kein signifikanter Unterschied. Prozentual jedoch auffällige Erhöhung der im Alter ≤ 50 Jahren erkrankten Patienten in der Gruppe derjenigen, die an mindestens einem weiteren Primärtumor erkrankten.

4.2.2.10.5 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit dem Kriterium „Vertikale Transmission“

Tabelle 109

	n	Vertikaler Transmission- CRC	Vertikale Transmission- typischer Karzinome	Vertikale Transmission- aller Karzinome
≥ 2 Cas-positiv	10	2 (20%)	3 (30%)	3 (30%)
≥ 2 Cas-negativ	74	3 (4%)	16 (21,6%)	26 (35,1%)
n	84	5	19	29
Fisher's p		0,105	0,687	1

≥2Cas-positiv: 20% der Familien dieser Patientengruppe erfüllen das Kriterium „Vertikale Transmission - kolorektaler Karzinome“, 30% das Kriterium „Vertikale Transmission - typischer Karzinome“ und 30% das Kriterium „Vertikale Transmission - aller Karzinome“.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.10.6 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“

Tabelle 110

	n	Familiäre Aggregation
≥2Cas-positiv	9	1 (11,1%)
≥2Cas-negativ	71	12 (16,9%)
n	80	13
Fisher's p		1

Aus der Patientengruppe „≥2Cas-positiv“ konnte 1 Familie, aus der Patientengruppe „≥2Cas-negativ“ 3 Familien nicht in die Berechnungen eingehen, da die Größen der Kernfamilien nicht bekannt waren.

Ein statistisch signifikanter Unterschied findet sich nicht.

4.2.2.10.7 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit dem Kriterium „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 50, bzw. ≤ 55 Jahre“

Tabelle 111

	n	Angehörige, die im Alter ≤ 50 Jahre an einem Karzinom erkrankten	Angehörige, die im Alter ≤ 55 Jahre an einem Karzinom erkrankten
≥2Cas-positiv	10	1 (10%)	3 (30%)
≥2Cas-negativ	74	15 (20,3%)	25 (33,8%)
n	84	16	28
Fisher's p		0,679	1

≥2Cas-positiv: 10% der Patienten haben mindestens einen Angehörigen, der im Alter ≤ 50 Jahre an einem Karzinom erkrankte, bzw. 30% haben mindestens einen Angehörigen der im Alter ≤ 55 Jahre an einem Karzinom erkrankte.

≥2Cas-negativ: In dieser Gruppe haben 20,3% der Patienten mindestens einen an einem Karzinom erkrankten Angehörigen ≤ 50 Jahre. 33,8% haben mindestens einen Angehörigen, der im Alter ≤ 55 Jahre an einem Karzinom erkrankte. Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.10.8 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit dem „Vorhandensein von Polypen“**

Tabelle 112

	n	Patienten mit Kolon-Polypen
≥2Cas-positiv	10	2 (20%)
≥2Cas-negativ	74	15 (20,3%)
n	84	17
Fisher's p		1

Keine auffälligen Häufungen von Kolon-Polypen. Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.10.9 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit der Histologie des Karzinoms (muzinös versus nicht-muzinös)**

Tabelle 113

	n	Patienten mit Karzinomen muzinöser Histologie	Patienten mit Karzinomen nicht-muzinöser Histologie
≥2Cas-positiv	5	1 (25%)	4 (75%)
≥2Cas-negativ	46	14 (30,4%)	32 (69,6%)
n	51	15	36
Fisher's p		1	1

≥2Cas-positiv: Die Histologie des Karzinoms ist bei 5 Patienten nicht bekannt. Karzinome muzinöser Histologie treten bei 25% der Patienten auf.

≥2Cas-negativ: Die Histologie des Karzinoms ist bei 28 Patienten nicht bekannt. 75% der Patienten haben Karzinome muzinöser Histologie. Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.10.10 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten**

Tabelle 114

	n	Raucher	Exraucher	Nichtraucher
≥ 2Cas-positiv	10	1 (10%)	5 (50%)	4 (40%)
≥ 2Cas-negativ	74	9 (12,2%)	15 (20,3%)	50 (67,6%)
n	84	10	20	54
Fisher's p		1	0,056	0,157

≥ 2 Cas-positiv: 10% der Patienten sind Raucher, 50% Exraucher, sowie 40% Nichtraucher.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.10.11 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten**

Tabelle 115

	n	Schmerzmittel-Konsumenten	Abführmittel-Konsumenten	Alkohol-Konsumenten
≥ 2Cas-positiv	10	3 (30%)	1 (10%)	5 (50%)
≥ 2Cas-negativ	74	11 (14,9%)	7 (9,5%)	33 (44,6%)
n	84	14	8	38

Die Patientengruppe „ ≥ 2 -Cas-positiv“ nimmt doppelt so häufig Schmerzmittel zu sich. Der Abführmittel und Alkoholkonsum ist in beiden Gruppen annähernd gleich. Auf die Darstellung des Fisher-Testes wurde verzichtet.

4.2.2.10.12 Assoziation des Prädiktionskriterium „Patienten mit ≥ 2 Karzinomen“ mit der Lokalisation des Karzinoms (rechts- oder linksseitig)

Tabelle 116

	n	Patienten mit rechtsseitigem Karzinom	Patienten mit linksseitigem Karzinom
≥ 2 Cas-positiv	10	4 (40%)	6 (60%)
≥ 2 Cas-negativ	73	19 (26%)	54 (74%)
n	83	23	60
Fisher's p		0,450	0,461

≥ 2 Cas-positiv: 40% der Patienten haben rechtsseitige Karzinome.

≥ 2 Cas-negativ: Bei einem Patienten ist die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt. In dieser Gruppe kommen rechtsseitige Karzinome bei 26% der Patienten vor.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.11 Prädiktionskriterium: Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen ≤ 50 Jahre

Es wurden zwei Gruppen von Patienten gebildet:

1. Die erste Gruppe musste mindestens eines der beiden Kriterien erfüllen:
 - Der Patient ist bei Diagnosestellung eines kolorektalen Karzinoms ≤ 50 Jahre alt
 - und/oder
 - hat mindestens einen Angehörigen, der im Alter ≤ 50 Jahre an einem Karzinom, gleich welcher Lokalisation, erkrankte (**Pat ≤ 50 +Ang ≤ 50 -positiv**).
2. Die zweite Gruppe bestand aus Patienten, die die oben genannten Kriterien nicht erfüllten (**Pat ≤ 50 +Ang ≤ 50 -negativ**)

Von insgesamt 84 Patienten erfüllten 31 Patienten das Kriterium (36,9%).

4.2.2.11.1 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Erfüllung der Amsterdam-Kriterien“

Pat ≤ 50 +Ang ≤ 50 -positiv: 1 Patient erfüllte die Amsterdam – Kriterien (3,2%; $p=0,369$).

Pat ≤ 50 +Ang ≤ 50 -negativ: Die Amsterdam – Kriterien wurden nicht erfüllt.

Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.11.2 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Familiäre Cluster“**

Tabelle 117

	n	Familiäre Cluster ≥ 3 Karzinome	Familiäre Cluster ≥ 4 Karzinome
Pat≤ 50+Ang≤ 50-positiv	31	21 (67,7%)	13 (41,9%)
Pat≤ 50+Ang≤ 50-negativ	53	16 (30,2%)	8 (15,1%)
n	84	37	21
Fisher's p		0,001	0,009

Pat ≤ 50 +Ang ≤ 50 -positiv: 67,7% der Patienten dieser Gruppe haben mehr als 3 Karzinome, 41,9% mehr als 4 Karzinome, in der Familie.

Pat ≤ 50 +Ang ≤ 50 -negativ: In dieser Gruppe haben 30,2% der Patienten mehr als 3 Karzinomen und 15,1% mehr als 4 Karzinome in der Familie.

Statistisch zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Hinblick auf „Cluster ≥ 3 Karzinome“ bzw. „Cluster ≥ 4 Karzinome“ in den Familien.

4.2.2.11.3 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität**

Tabelle 118 zeigt das Tumorspektrum und die Anzahl der Familien mit Karzinomen definierter Entität in den verschiedenen Patientengruppen. Angegeben ist die Anzahl der jeweiligen Familien mit Karzinomen der jeweiligen Entität.

Kursiv und fett hervorgehoben sind die HNPCC – typischen Karzinome.

Erhöht ist das Auftreten von gastrointestinalen Karzinomen in den Familien der Patienten, die das Kriterium erfüllen.

Statistisch zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Blick auf das Auftreten von Magen-Karzinomen.

Tabelle 118

	Karzinome in der Familie der Patientengruppe Pat≤50+Ang≤50-positiv	Karzinome in der Familie der Patientengruppe Pat≤50+Ang≤50-negativ	Fisher's p
	n=31	n=53	
CRC	10 (32,2%)	12 (22,6%)	0,441
Magenkarzinom	12 (38,7%)	6 (11,3%)	0,005
Leberkarzinom	2 (6,4%)	1 (1,9%)	0,552
Uteruskarzinom	5 (16,1%)	4 (7,5%)	0,279
Bronchialkarzinom	3 (9,7%)	4 (7,5%)	1
ZNS-Karzinom	1 (3,2%)	1 (1,9%)	1
Urotheliale Karzinom	2 (6,4%)	3 (5,7%)	1
Mammakarzinom	6 (19,3%)	8 (15,1%)	0,763
Prostatakarzinom	1 (3,2%)	1 (1,9%)	1
Leukämie	2 (6,4%)	2 (3,8%)	1
Lymphknoten	2 (6,4%)	1 (1,9%)	0,552
Larynxkarzinom	3 (9,7%)	0	0,047
Knochenkarzinom	1 (3,2%)	0	0,369
Sonstige Karzinome	9 (29%)	11 (20,7%)	0,433

4.2.2.11.4 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Vertikale Transmission“

Tabelle 119

	n	Vertikale Transmission-CRC	Vertikale Transmission-typischer Karzinome	Vertikale Transmission-alle Karzinome
Pat≤50+Ang≤50-positiv	31	2 (6,4%)	12 (38,7%)	16 (51,6%)
Pat≤50+Ang≤50-negativ	53	3 (5,7%)	7 (13,2%)	13 (24,5%)
n	84	5	19	29
Fisher's p		1	0,014	0,017

In der Patientengruppe „Pat≤50+Ang≤50-positiv“ ist die Anzahl der Familien, die das Kriterium „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ erfüllen statistisch signifikant erhöht. Die vertikale Transmission aller Karzinome ist ebenfalls signifikant erhöht.

4.2.2.11.5 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“**

Tabelle 120

	n	Familiäre Aggregation
Pat ≤ 50 +Ang ≤ 50 -positiv	30	8 (26,7%)
Pat ≤ 50 +Ang ≤ 50 -negativ	50	5 (10%)
n	80	13
Fisher's p		0,064

Pat ≤ 50 +Ang ≤ 50 -positiv: 1 Familie konnte nicht in die Berechnungen eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht bekannt war.

Pat ≤ 50 +Ang ≤ 50 -negativ: 3 Familien konnte nicht in die Berechnungen eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht bekannt war.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.11.6 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit dem Vorhandensein von Polypen**

Tabelle 121

	n	Patienten mit Kolon-Polypen
Pat ≤ 50 +Ang ≤ 50 -positiv	31	6 (19,3%)
Pat ≤ 50 +Ang ≤ 50 -negativ	53	11 (20,7%)
n	84	17
Fisher's p		1

Es zeigen sich keine auffälligen Häufungen kolorektaler Polypen in beiden Gruppen.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.11.7 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit der Histologie des Karzinoms des Patienten (muzinös versus nicht-muzinös)

Tabelle 122

	n	Patienten mit Karzinomen muzinöser Histologie	Patienten mit Karzinomen nicht-muzinöser Histologie
Pat≤ 50+Ang≤ 50-positiv	17	8 (47%)	9 (53%)
Pat≤ 50+Ang≤ 50-negativ	34	7 (20,6%)	27 (79,4%)
n	51	15	36
Fisher's p		0,101	0,101

Pat ≤ 50 +Ang ≤ 50 -positiv: Die Histologie des Karzinoms ist bei 13 Patienten nicht bekannt. Karzinome muzinöser Histologie treten bei 47% der Patienten auf.

Pat ≤ 50 +Ang ≤ 50 -negativ: Die Histologie des Karzinoms ist bei 20 Patienten nicht bekannt. In dieser Patientengruppe kommen muzinöse Karzinome bei 21,2% der Patienten vor.

Statistisch ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.11.8 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit den Rauchgewohnheiten der Patienten

Tabelle 123

	n	Raucher	Exraucher	Nichtraucher
Pat≤ 50+Ang≤ 50-positiv	31	5 (16,1%)	7 (22,6%)	19 (61,3%)
Pat≤ 50+Ang≤ 50-negativ	53	5 (9,4%)	13 (24,6%)	35 (66%)
n	84	10	20	54
Fisher's p		0,487	1	0,814

Kein Auffälligkeiten im Hinblick auf die Rauchgewohnheiten der Patienten und dem Auftreten von kolorektalen Karzinomen in beiden Gruppen zu erkennen.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.11.9 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit dem Alkohol, Schmerz- und Abführmittelkonsum der Patienten

Tabelle 124

	n	Schmerzmittel-Konsumenten	Abführmittel-Konsumenten	Alkohol-Konsumenten
Pat≤ 50+Ang≤ 50-positiv	31	6 (19,3%)	5 (16,1%)	13 (42%)
Pat≤ 50+Ang≤ 50-negativ	53	8 (15,1%)	3 (5,7%)	25 (47,2%)
n	84	14	8	38

Die Patientengruppe „Pat ≤ 50 +Ang ≤ 50 -positiv“ nimmt etwas häufiger Abführmittel zu sich.

Der Schmerzmittel und Alkoholkonsum ist in beiden Gruppen annähernd gleich.

Auf die Darstellung des Fisher-Testes wurde verzichtet.

4.2.2.11.10 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patient ≤ 50 Jahre und/oder Diagnosealter eines Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 Jahre“ mit der Lokalisation des Karzinoms des Patienten (rechts- oder linksseitig)

Tabelle 125

	n	Patienten mit rechtsseitigem Karzinom	Patienten mit linksseitigem Karzinom
Pat≤ 50+Ang≤ 50-positiv	31	10 (32,2%)	21 (67,7%)
Pat≤ 50+Ang≤ 50-negativ	52	12 (23,1%)	40 (76,9%)
n	83	22	61
Fisher's p		0,443	0,443

Pat ≤ 50 +Ang ≤ 50 -positiv: 32,2% der Patienten haben rechtsseitige Karzinome.

Pat \leq 50+Ang \leq 50-negativ: Bei einem Patienten dieser Gruppe ist die Lokalisation des Karzinoms nicht bekannt. 23,1% der Patienten haben rechtsseitige Karzinome. Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.12 *Prädiktionskriterium: Diagnosealter des Patienten \leq 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission typischer Karzinome*

Es wurden zwei Gruppen von Patienten gebildet:

1. Die erste Gruppe musste mindestens eines der beiden Kriterien erfüllen:
 - Der Patient musste bei Diagnosestellung eines kolorektalen Karzinoms \leq 50 Jahre alt sein
 - und /oder
 - in der Familie des Patienten musste das Kriterium „Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ erfüllt sein (**Pat \leq 50+vT-typCas-positiv**).
2. Die zweite Gruppe bestand aus Patienten, die die oben genannten Kriterien nicht erfüllten (**Pat \leq 50+vT-typ-Cas-negativ**).

Von insgesamt 84 Patienten erfüllten 32 Patienten das Kriterium „Pat \leq 50+vT-typCas-positiv“ (38,1%).

4.2.2.12.1 *Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten \leq 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Kriterium „Erfüllung der Amsterdam-Kriterien“*

Pat \leq 50+vT-typCas-positiv: Die Amsterdam – Kriterien wurden einmal erfüllt (3,1%; $p=0,381$).

Pat \leq 50+vT-typCas-negativ: Die Amsterdam – Kriterien wurden nicht erfüllt. Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.12.2 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Kriterium „Familiärer Cluster“**

Tabelle 126

	n	Familiäre Cluster ≥ 3 Karzinome	Familiäre Cluster ≥ 4 Karzinome
Pat≤ 50+vT-typCas-positiv	32	21 (65,6%)	11 (34,4%)
Pat≤ 50+vT-typCas-negativ	52	16 (30,8%)	10 (19,2%)
n	84	37	21
Fisher's p		0,003	0,194

Pat ≤ 50 +vT-typCas-positiv: In dieser Gruppe haben 65,6% der Patienten mehr als 3 Karzinome, 34,4% mehr als 4 Karzinome in der Familie.

Pat ≤ 50 +vT-typCas-negativ: Die Familien dieser Patientengruppe weisen zu 30,8% mehr als 3 Karzinomen, bzw. zu 19,2% mehr als 4 Karzinome auf.

Statistisch zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied im Blick auf das Vorkommen von Clustern ≥ 3 Karzinome.

Cluster ≥ 4 Karzinome treten nicht signifikant gehäuft auf.

4.2.2.12.3 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem familiären Auftreten von Karzinomen definierter Entität**

Tabelle 127 zeigt das Tumorspektrum und die Anzahl der Familien mit Karzinomen definierter Entität in den verschiedenen Patientengruppen. Angegeben ist die Anzahl der jeweiligen Familien mit Karzinomen der jeweiligen Entität.

Kursiv und fett hervorgehoben sind die HNPCC – typischen Karzinome.

Hochauffällig und statistisch hochsignifikant ist das Auftreten gastrointestinaler Karzinome in den Familien der Patienten der Gruppe „Pat ≤ 50 +vT-typCas-positiv“.

Tabelle 127

	Karzinome in der Familie der Patientengruppe Pat≤50+vT-typCas-positiv	Karzinome in der Familie der Patientengruppe Pat≤50+vT-typCas-negativ	Fisher's p
	n=32	n=52	
CRC	11 (34,4%)	11 (21,1%)	0,208
Magenkarzinom	16 (50%)	2 (3,8%)	< 0,001
Leberkarzinom	1 (3,1%)	2 (3,8%)	1
Uteruskarzinom	4 (12,5%)	5 (9,6%)	1
Bronchialkarzinom	1 (3,1%)	6 (11,5%)	0,243
ZNS-Karzinom	1 (3,1%)	1 (1,9%)	1
Urotheliale Karzinom	2 (6,2%)	3 (5,8%)	1
Mammakarzinom	6 (18,7%)	8 (15,4%)	0,766
Prostatakarzinom	1 (3,1%)	1 (1,9%)	1
Leukämie	2 (6,2%)	2 (3,8%)	1
Lymphknoten	2 (6,2%)	1 (1,9%)	0,555
Larynxkarzinom	3 (9,4%)	0	0,052
Knochenkarzinom	1 (3,1%)	0	0,381
Sonstige Karzinome	6 (18,7%)	14 (26,9%)	0,441

4.2.2.12.4 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Kriterium „Familiäre Aggregation“

Tabelle 128

	n	Familiäre Aggregation
Pat≤50+vT-typCas-positiv	29	7 (24,1%)
Pat≤50+vT-typCas-negativ	51	6 (11,8%)
n	80	13
Fisher's p		0,208

Pat≤50+vT-typCas-positiv: Aus dieser Patientengruppe konnten insgesamt 3 Familien nicht in die Berechnungen eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht bekannt war.

Pat≤50+vT-typCas-negativ: 1 Familie konnte nicht in die Berechnungen eingehen, da die Größe der Kernfamilie nicht bekannt war.

Statistisch im Fisher-Test kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.12.5 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Kriterium „Diagnosealter der Angehörigen mit Karzinom ≤ 50 , bzw. ≤ 55 Jahre“

Tabelle 129

	n	Angehörige, die im Alter ≤ 50 Jahre an einem Karzinom erkrankten	Angehörige, die im Alter ≤ 55 Jahre an einem Karzinom erkrankten
Pat≤ 50+vT-typCas-positiv	32	10 (31,2%)	14 (43,7%)
Pat≤ 50+vT-typCas-negativ	52	6 (11,5%)	14 (26,9%)
n	84	16	28
Fisher's p		1	0,327

Pat ≤ 50 +vT-typCas-positiv: 31,2% der Patienten dieser Gruppe haben Angehörige die im Alter ≤ 50 Jahre, bzw. 43,7% Angehörige die im Alter ≤ 55 Jahre an einem Karzinom erkrankt sind.

Pat ≤ 50 +vT-typCas-negativ: In dieser Gruppe haben 11,5% der Patienten einen Angehörigen ≤ 50 Jahre, bzw. 26,9% einen Angehörigen ≤ 55 Jahre mit einem Karzinom.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.12.6 Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Vorhandensein von Polypen

Tabelle 130

	n	Patienten mit Kolon-Polypen
Pat≤ 50+vT-typCas-positiv	32	5 (15,6%)
Pat≤ 50+vT-typCas-negativ	52	12 (23,1%)
n	84	17
Fisher's p		0,577

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.12.7 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten \leq 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit der Histologie des Karzinom (muzinös oder nicht-muzinös)**

Tabelle 131

	n	Patienten mit Karzinomen muzinöser Histologie	Patienten mit Karzinomen nicht-muzinöser Histologie
Pat\leq50+vT-typCas-positiv	19	7 (36,8%)	12 (63,2%)
Pat\leq50+vT-typCas-negativ	32	8 (25%)	24 (75%)
n	51	15	36
Fisher's p		0,559	0,500

Pat \leq 50+vT-typCas-positiv: Die Histologie des Karzinoms ist bei 13 Patienten nicht bekannt. Karzinome muzinöser Histologie treten bei 36,8% der Patienten auf.

Pat \leq 50+vT-typCas-negativ: Bei 20 Patienten ist die Histologie des Karzinoms nicht bekannt. In dieser Patientengruppe treten muzinöse Karzinome bei 25% der Patienten auf.

Statistisch jedoch nicht signifikant.

4.2.2.12.8 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten \leq 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit den Rauchgewohnheiten des Patienten**

Tabelle 132

	n	Raucher	Exraucher	Nichtraucher
Pat\leq50+vT-typCas-positiv	32	5 (15,6%)	6 (18,7%)	22 (65,7)
Pat\leq50+vT-typCas-negativ	52	5 (9,6%)	14 (26,9%)	32 (63,5%)
n	84	10	20	54
Fisher's p		1	0,441	0,639

Kein Auffälligkeiten zwischen den Rauchgewohnheiten des Patienten und dem Auftreten kolorektaler Karzinome in beiden Gruppen.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.2.12.9 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit dem Alkohol-, Schmerz- und Abführmittelkonsum des Patienten**

Tabelle 133

	n	Schmerzmittel-Konsumenten	Abführmittel-Konsumenten	Alkohol-Konsumenten
Pat≤ 50+vT-typCas-positiv	32	7 (21,9%)	4 (12,5%)	14 (43,8%)
Pat≤ 50+vT-typCas-negativ	52	9 (17,3%)	4 (7,7%)	24 (46,2%)
n	84	16	8	38

Keine Unterschiede im Schmerzmittel-, Abführmittel- und Alkoholkonsums in beiden Gruppen.

Auf die Darstellung des Fisher-Testes wurde verzichtet.

4.2.2.12.10 **Assoziation des Prädiktionskriteriums „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und/oder Vertikale Transmission – typischer Karzinome“ mit der Lokalisation des Karzinoms des Patienten (rechts- oder linksseitig)**

Tabelle 134

	n	Patienten mit rechtsseitigem Karzinom	Patienten mit linksseitigem Karzinom
Pat≤ 50+vT-typCas-positiv	32	8 (25%)	24 (75%)
Pat≤ 50+vT-typCas-negativ	51	15 (29,4%)	36 (70,6%)
n	83	23	60
Fisher's p		0,802	0,802

Pat ≤ 50 +vT-typCas-positiv: 25% der Patienten dieser Gruppe haben rechtsseitige Karzinome.

Pat ≤ 50 +vT-typCas-negativ: Bei 29,4% der Patienten kommen rechtsseitige Karzinome vor. Bei einem Patienten war die Lokalisation des Tumors nicht bekannt.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.3 *Empfindlichkeit geeigneter Prädiktionskriterien zur Erkennung familiärer Tumorcluster*

Tabelle 135

	Cluster ≥ 3	Cluster ≥ 4
n	37	21
vT-typische Ca's	15 (40,5%)	8 (31%)
D-Alt Pat ≤ 50	11 (29,7%)	6 (28,6%)
D-Alt Pat ≤ 55	13 (35,1%)	8 (31%)
D-Alt Ang ≤ 50	14 (37,8%)	9 (42,8%)
D-Alt Ang ≤ 55	22 (59,4%)	13 (62%)
Fam. Aggregation	10 (27%)	6 (28,6%)
D-Alt Pat ≤ 55 + D-Alt Ang ≤ 55	21 (56,7%)	13 (62%)
D-Alt Pat ≤ 55 + vT- typische Ca's	21 (56,7%)	11 (52,4%)

Die Tabelle 135 zeigt wie viele Familien mit familiären Tumorhäufungen durch gezielte familienanamnestische Fragen erkannt werden können und wie spezifisch diese Fragen sind.

Die Frage nach einer Familiären Aggregation, bzw. an einem Karzinom erkrankten Angehörigen deckt 27% der Familiären Cluster ≥ 3 Karzinome auf. Wohingegen die Frage nach einem Angehörigen, der im Alter ≤ 55 Jahre an einem Karzinom erkrankt ist 59,4% der Cluster ≥ 3 Karzinome, bzw. 62% der Cluster ≥ 4 Karzinome findet.

5. Diskussion

Seit den Veröffentlichungen von Aldred Warthin wird eine Erbllichkeit von Tumorleiden in einzelnen Familien vermutet [65]. Wie im Kapitel 1.2 ausgeführt, zählt das Syndrom des HNPCC vermutlich zu den häufigsten Tumordispositionssyndromen. Die biologischen und molekulargenetischen Grundlagen dieses Syndroms wurden in den vergangenen Jahren beschrieben [54,65,27]. Derzeit besteht Anlass zu der Annahme, dass viele betroffene Familien nicht erkannt werden. Dies ist deshalb von Bedeutung, da diese Familien von einer entsprechenden präventiven Diagnostik profitieren können [28,52,54,44].

Nur wenige betroffene Familien - so steht zu vermuten - erfüllen die bisher etablierten Diagnosekriterien [48,49]. In dieser Arbeit wurde die Häufigkeit von Diagnosekriterien des HNPCC, die Frequenz von klinischen Teilkriterien des HNPCC, bzw. bisher nicht etablierter klinischer Kriterien, die mit einer familiären Häufung von Karzinomen vom Typ des HNPCC assoziiert sind, in Familien von Patienten mit kolorektalen Karzinomen untersucht.

5.1 Die geringe Bedeutung etablierter Diagnosekriterien des HNPCC für die Identifikation von Familien mit Tumorrhäufungen (Clustern)

Die klassischen Diagnosekriterien des HNPCC, die Amsterdam-Kriterien, waren nur in einer von 84 Familien erfüllt (1,2%). Andererseits fanden sich bei 37 der 84 Patienten familiäre Cluster ≥ 3 Karzinome (44%). 21 von 84 Familien wiesen Cluster ≥ 4 Karzinome auf (25%). D. h. ≥ 3 Familienmitglieder, bzw. ≥ 4 Familienmitglieder (inklusive des Patienten) haben ein Karzinom. Dieses Ergebnis steht in guter Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Untersuchungen, bei denen die klassischen Diagnosekriterien des HNPCC in den Familien ebenfalls nur selten erfüllt waren [53,67,45,48,49].

Auch die Erweiterung der Diagnosekriterien, wie sie von anderen Autoren vorgeschlagen wurden, etwa in Form der Amsterdam-II-Kriterien, verbessern die Erkennung familiärer Tumorrhäufungen nur wenig [40]. Solange nicht ein einfaches,

kostengünstiges und jederzeit verfügbares molekulargenetisches Verfahren zur Verfügung steht, mit denen sich Betroffene mit einem familiären Tumordispositionssyndrom erkennen lassen, ist die Anamnese und die Erhebung der Familiengeschichte das wichtigste Kriterium zur Identifikation dieser Familien. Zudem gibt es Hinweise, dass Betroffene derzeit aufgrund eines kulturellen Vorbehalts, der auf einem Mangel an Information beruhen könnte, eher selten eine molekulargenetische Untersuchung wünschen [44].

Die vorliegende Untersuchung bestätigt den Verdacht, dass die klassischen Diagnosekriterien angesichts des säkularen Wandels der Familienverhältnisse (Kleinfamilie!) zur Identifikation von Risikofamilien ungeeignet sind.

5.2 Häufigkeit familiärer Tumorcluster und Bedarf an vereinfachten Kriterien zur klinischen Identifikation von Risikofamilien

Obgleich nur eine von 84 Familien die Amsterdam-Kriterien erfüllt, finden sich in 37 Familien Cluster ≥ 3 Karzinome und in 21 Familien Cluster ≥ 4 Karzinome.

Die vorliegende Erhebung bestätigt die Annahme, dass familiäre Häufungen HNPCC-typischer Tumoren bei mehr Familien anzutreffen sind, als von den klassischen Diagnosekriterien des HNPCC erfasst werden. Dies wurde auch von anderen Autoren bestätigt [48,49]

Gleichzeitig kann vermutet werden, dass sich unter diesen Familien eine Reihe von Familien findet, bei denen die Tumorrhäufung durch eine genetische Disposition verursacht ist [49]. Ob diese dem molekular definierten Syndrom des HNPCC zuzurechnen ist, ist zunächst zweitrangig. Angesichts der Art der Tumorrhäufung, nicht zuletzt vom Typ des HNPCC, könnten diese Familien ebenfalls von präventiven Maßnahmen profitieren.

Auch in dieser Untersuchung betrifft die beobachtete Häufung von Karzinomen in vielen Familien überwiegend die kolorektalen Karzinome und die Magenkarzinome. Dies unterstützt die Annahme, dass es sich um eine Häufung von Tumoren aus dem Spektrum des HNPCC handelt. Auch dieser Aspekt der Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigt die Dringlichkeit, einfache Diagnosekriterien für den

klinischen Alltag zu entwickeln, die den Verdacht auf eine familiäre Tumorrhäufung und damit Heredität nahe legen. In diesen Familien sollte die Anamneseerhebung dann weiter differenziert werden. Ggf. sollten die Patienten, bei denen aufgrund neuer, vereinfachter Diagnosekriterien ein erbliches Tumordispositionssyndrom vermutet wird, den schon heute als Standard geltenden molekulargenetischen Untersuchungen zugeführt werden [9].

5.3 Wertigkeit vereinfachter Kriterien zur klinischen Identifikation von Familien mit Häufungen von Karzinomen

Die Ausführungen unter den Punkten 5.1 und 5.2 zeigen die Dringlichkeit, einfache Prädiktionskriterien zu entwickeln, die im klinischen Alltag die Identifikation von Familien mit Tumorrhäufungen vom Typ des HNPCC erlauben.

In der vorliegenden Studie wurde die Assoziation von Teilkriterien der klassischen Diagnosekriterien des HNPCC, sowie die Assoziation weiterer klinischer Kriterien mit einer familiären Tumorrhäufung untersucht. Außerdem wurde die Assoziation einzelner dieser Prädiktionskriterien miteinander geprüft.

Als wesentliche Kriterien, die eine familiäre Häufung von Karzinomen überhaupt, bzw. HNPCC-typischer Tumore nahe legen, wurden folgende Kriterien identifiziert. Sie alle sind mit dem Vorliegen familiärer Cluster statistisch signifikant assoziiert:

- Das Kriterium „Vertikale Transmission HNPCC-typischer Karzinome“
- Die „Vertikale Transmission aller Karzinome“
- Das Kriterium „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre, bzw. ≤ 55 Jahre“
- Das Kriterium „Diagnosealter eines Angehörigen ≤ 50 Jahre, bzw. ≤ 55 Jahre“
- Die „Familiäre Aggregation“
- Die Kombination „Diagnosealter des Patienten und/oder eines Angehörigen ≤ 50 Jahre, bzw. ≤ 55 Jahre“
- Die Kombination „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und vertikale Transmission“

Die vorgenannten Kriterien sind im klinischen Alltag alle leicht zu erfragen, zumal sie auch den Betroffenen oftmals gut erinnerlich sind. Dagegen trägt die Erinnerung von Menschen oft, wenn es darum geht, ausführliche Stammbäume der Familien zu erstellen. Die Mehrzahl der Patienten weiß aber über die Erkrankungen in der Kernfamilie Bescheid, bzw. erinnert sich an das Auftreten von Karzinomen in zwei aufeinander folgenden Generationen.

Bei Anwendung der vorgenannten Kriterien können familiäre Cluster in hohem Maße identifiziert werden. Besonders die Kriterien „Diagnosealter eines Angehörigen ≤ 50 , bzw. ≤ 55 Jahre“, „Vertikale Transmission HNPCC-typischer Karzinome“ und das Kriterium „Familiäre Aggregation“ erweisen sich als geeignet (vgl. Tabelle 135). Der Befund, dass diese Kriterien in der vorliegenden Untersuchung Familien mit ≥ 4 Fällen von Karzinomen in der Familie mit geringerer Empfindlichkeit erkennen, ist auf die geringe Zahl der Familien mit Cluster ≥ 4 Karzinome zurückzuführen.

Die vorgenannten, für die Identifikation von familiären Häufungen von Karzinomen geeigneten Kriterien weisen folgende Besonderheiten auf:

Die „Vertikale Transmission typischer Karzinome“ ist aufgrund der Definition des Kriteriums mit der Häufung von kolorektalen Karzinomen assoziiert. Bemerkenswert ist aber die Assoziation mit der Häufung eines jüngeren Diagnosealters der betroffenen Patienten (≤ 50 Jahre). Eine Häufung mit dem biologischen Risikofaktor „Nachweis von Polypen“ besteht nicht. Ebenso besteht keine Assoziation mit der Lokalisation der Karzinome.

Gleiches gilt für das Kriterium „Vertikale Transmission aller Karzinome“. Familiäre Cluster werden in größerer Häufigkeit identifiziert, wobei es sich überwiegend um kolorektale Karzinome und Magenkarzinome handelt. Ebenso finden sich mehr Patienten mit einem jüngeren Diagnosealter ≤ 50 , bzw. ≤ 55 Jahre. Ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Polypen besteht auch mit diesem Kriterium nicht.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass dieser familiären Häufung möglicherweise eine andere Biologie zugrunde liegt. Nicht die Häufung von Polypen

scheint das Auftreten von Tumoren in zwei Generationen zu begünstigen; möglicherweise handelt es sich eher um eine gehäufte Tendenz zur Entartung in Polypen als den bekannten Vorstufen kolorektaler Karzinome.

Als ein sehr wichtiges und für die Identifikation sehr geeignetes Kriterium erweist sich das „Diagnosealter eines Angehörigen ≤ 50 bzw. ≤ 55 Jahre“ (unabhängig von der Entität des Tumors!). Bei Anwendung dieses Kriteriums werden Familiäre Cluster in hohem Prozentsatz erkannt (37,8% für Cluster ≥ 3 und 42,8% für Cluster ≥ 4 bei Angehörigen ≤ 50 Jahre mit Karzinom, bzw. 59,4% für Cluster ≥ 3 und 62% für Cluster ≥ 4 bei Angehörigen ≤ 55 Jahre mit Karzinom). Dabei handelt es sich überwiegend um Karzinome vom HNPCC-Typ. Gleichfalls ist das Kriterium „Vertikale Transmission“ bzw. „Familiäre Aggregation“ mit dem Prädiktionskriterium assoziiert.

Das Kriterium „Diagnosealter eines Angehörigen ≤ 50 bzw. ≤ 55 Jahre“ ist im klinischen Alltag leicht zu erfragen. So können bereits mit dieser einzigen Frage an einen Patienten mit kolorektalem Karzinom („Gibt es in Ihrer Familie einen Angehörigen, bei dem die Diagnose Krebs im Alter jünger 55 Jahre gestellt wurde?“) 59,4% aller Familien identifiziert werden, bei denen sich maligne Tumoren häufen. Dies gilt für die Familien mit Clustern (siehe Tabelle 135).

Bemerkenswert ist auch die Beobachtung, dass das genannte Prädiktionskriterium (Diagnosealter eines Angehörigen ≤ 55 Jahre) nicht mit dem gehäuften Auftreten von Polypen in den Familien assoziiert ist. Auch hier gilt die schon weiter oben geäußerte Vermutung, dass die familiäre Tumorrhäufung von Karzinomen aus dem Spektrum des HNPCC, vornehmlich Kolonkarzinomen, weniger durch das Auftreten des biologischen Phänomens „Polyp“ bedingt ist, als vielmehr durch eine erhöhte Tendenz zur malignen Transformation in den polypösen Präkanzerosen, die aber an Zahl nicht vermehrt vorkommen.

Das Kriterium „Familiäre Aggregation“ ist sehr spezifisch für den Nachweis familiärer Tumorrhäufungen (76% der Familien, die das Kriterium erfüllen, weisen Cluster auf). Allerdings werden mit diesem Kriterium nur 27% der Familien mit Cluster identifiziert. Daher könnte es im klinischen Alltag als ein signifikantes

Kriterium, jedoch kein hinreichendes Kriterium zur Erfassung vieler Familien, bedeutsam sein. Bemerkenswert auch hier ist, dass kein Zusammenhang mit dem Auftreten von Polypen besteht.

Die Kombination des Kriteriums „Diagnosealter des Patienten \leq 50 Jahre“ mit dem Kriterium „Diagnosealter eines Angehörigen \leq 50 Jahre“ verbessert die diagnostische Erkennung familiärer Cluster nicht wesentlich. Gleiches gilt für die Kombination des Kriteriums „Diagnosealter des Patienten \leq 50 Jahre“ und der „Vertikalen Transmission“.

Bei Vorliegen einer der Kombinationen kann bei etwa $\frac{2}{3}$ der Familien ein familiäres Cluster angenommen werden.

Die hier vorliegende Studie zeigt, dass die Anwendung klinisch leicht zu erfragender Prädiktionskriterien die Identifikation von Risikofamilien auf einfache Weise ermöglicht. Es empfiehlt sich etwa, die vorgenannten Kriterien als Items in Anamnesebögen zu integrieren.

Bei den durch die hier beschriebenen Kriterien identifizierten Familien mit Häufungen von Karzinomfällen überwiegen die Tumore aus dem Spektrum des HNPCC. Eine signifikante Häufung von anderen malignen Neoplasien mit hoher genereller Inzidenz, wie etwa dem Bronchialkarzinom, dem Mammakarzinom oder dem Prostatakarzinom, sind in der durch die vereinfachten Prädiktionskriterien definierten Gruppe nicht nachzuweisen. Dies legt den Verdacht nahe, dass es sich bei den Familien um eine abortive Form des HNPCC oder ein differentes, aber in der Manifestation überlappendes Syndrom handeln könnte [49].

Bei den so identifizierten Familien muss in weiteren Studien geprüft werden, ob deren Familienmitglieder von einer intensivierten Prävention profitieren könnten, wie dies für die Familie mit klassischem HNPCC gezeigt ist.

Mehr noch interessiert, ob sich in diesen Familien ebenfalls molekulargenetische Marker finden lassen, die eine biologische Identifikation erlauben, bzw. die Krankheitsentstehung und Tumorrhäufung ätiologisch erklären können.

Die vorbeschriebenen Ergebnisse sind daher sowohl für die Biologie der Erkrankung, aber auch für die klinische Identifikation und klinische Praxis von unmittelbarer Bedeutung.

5.4 *Fehlende Assoziation der Krankheitsmanifestation und bekannter exogener Faktoren mit dem Auftreten familiärer Cluster*

Biologische Charakteristika der Krankheitsmanifestation und exogene Faktoren, wie etwa die Lokalisation der Karzinome, die Histologie, die Einnahme von Medikamenten und der Konsum von Alkohol erlauben keine Vorhersage familiärer Cluster. Die fehlende Assoziation dieser Krankheitsmerkmale ist insofern von Bedeutung, als die rechtseitige Lokalisation und die Tumorphistologie in den frühen Beschreibungen des HNPCC als charakteristische Merkmale des Syndroms galten [15,39,22]. Sie spielen offenbar keine wesentliche Rolle und sind für die Krankheit in keiner Weise typisch.

Bei der Erhebung der Rauchgewohnheiten, bzw. des Status als Exraucher oder Nichtraucher, ergaben sich einige Auffälligkeiten, deren biologische Bedeutung jedoch angesichts der kleinen Zahl von Befragten nicht eindeutig ist. So finden sich mehr Exraucher in der Gruppe der Patienten mit einer linksseitigen Tumormanifestation im Kolon. Gleichzeitig finden sich aber auch mehr Nichtraucher. Ob der Nikotinkonsum zu einer Verschiebung der Manifestation kolorektaler Karzinome nach proximal führen kann, ist bisher nicht bekannt. Diese Ergebnisse könnten die Vermutung nahe legen. Angesichts der geringen Fallzahl sollte das Ergebnis jedoch nicht überinterpretiert werden.

Auch die Assoziation der Rauchgewohnheiten der Betroffenen mit der Häufung eines jüngeren Diagnosealter eines betroffenen Angehörigen ist schwer zu interpretieren (es finden sich in der Gruppe der Patienten mit einem Angehörigen mit Karzinom in jungem Alter bei Diagnose mehr Exraucher und mehr Raucher). Allerdings sollte dies in Zusammenhang mit dem Kriterium Familiärer Aggregation gesehen werden.

Nikotinkonsum ist offenbar mit der Familiären Aggregation von kolorektalen Karzinomen assoziiert. Dies deckt sich mit Angaben aus der Literatur, dass Nikotinkonsum auch bei Patienten mit Kolonkarzinomen häufiger anzutreffen ist [37,56]. So finden sich auch bei Patienten mit zwei Primärkarzinomen Raucher und Exraucher häufiger. Die hier erhobenen Daten bestätigen die Vermutung einer erhöhten Inzidenz kolorektaler Karzinome bei Rauchern. Ein Zusammenhang mit der in dieser Studie bearbeiteten Fragestellung der Heredität ergibt sich aus diesen Daten nicht.

5.5 *Bedeutung klinischer Anamneseerhebung*

Die Bedeutung einer vereinfachten Erhebung der Anamnese im Blick auf ererbte Tumordispositionssyndrome zeigt sich bei der Analyse der Krankenakten. Nur in einem kleinen Prozentsatz waren Angaben zur Häufung von Tumoren in der Familie dokumentiert. Die Aufnahme von einfachen Fragen als Items in die Anamnesebögen könnte die Aufmerksamkeit der Kliniker auf das Vorliegen eines Tumordispositionssyndroms lenken. Sofern diese Fragen positiv beantwortet werden, ist eine weitergehende Analyse notwendig und ggf. eine entsprechende molekulargenetische Analyse gerechtfertigt, sofern etwa die Bethesda-Kriterien erfüllt sind [38,21].

Für den klinischen Alltag von herausragender Bedeutung ist das Kriterium eines zweiten Tumorfalles in der Familie, bei dem das Diagnosealter des Betroffenen jünger als 55 Jahre ist. Dieses Kriterium ist leicht zu erheben und erlaubt in einem hohen Prozentsatz (> 60%) die Erkennung von familiären Tumorclustern. In diesen Familien sind Tumore aus dem Spektrum des HNPCC gehäuft vorzufinden. Diese Angaben decken sich mit Untersuchungen zu Patientinnen mit Endometriumkarzinom [14,20].

Solange die molekulargenetische Diagnostik zum Nachweis eines Tumordispositionssyndromes sehr aufwendig und kostenintensiv ist und die Anwendung wegen der Sicherheit der Daten als ethisch bedenklich gilt (es fehlt ein Gentechnikgesetz!), und zudem von nicht wenigen Betroffenen abgelehnt wird, ist

die Anamnese die einzige und wesentliche Maßnahme, solche Dispositionssyndrome zu identifizieren [44].

Hierzu hat die vorliegende Studie wesentliche Beiträge geleistet.

Teilkriterien, die eine einfache und schnelle Identifikation erlauben, wurden identifiziert.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie hat die Häufigkeit familiärer Tumorrhäufungen in Familien von Patienten mit kolorektalen Karzinomen und klinische Kriterien untersucht, die mit dem vermehrten Auftreten von Tumoren in diesen Familien assoziiert sind.

Die Bedeutung von klinischen Diagnosekriterien zur Erfassung familiärer Häufigkeiten von Tumoren wurde analysiert. Dabei zeigte sich, dass die klassischen Diagnosekriterien im Alltag keine Bedeutung haben (die Amsterdam-Kriterien werden kaum erfüllt). Dass sich andererseits familiäre Tumorrhäufungen mit einfachen klinischen Kriterien in hohem Ausmaß erfassen lassen, dazu zählt als wichtiges Kriterium:

- Ein weiterer betroffener Patient mit Tumorleiden in der Familien im Diagnosealter ≤ 55 Jahre,
- die Vertikale Transmission HNPCC-typischer Tumore

Bei Anwendung dieser Kriterien können nahezu $\frac{2}{3}$ der Familiären Cluster erkannt werden.

Die Kombination von Kriterien, wie etwa „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre mit Angehörigen mit Karzinom im Diagnosealter ≤ 50 Jahre“, sowie die Kombination „Diagnosealter des Patienten ≤ 50 Jahre und die Vertikale Transmission HNPCC-typischer Karzinome“ verbessert die Erkennung von Familien mit Tumorrhäufungen nicht.

Das Tumorspektrum in den so definierten Familien entspricht dem des HNPCC. Das legt den Schluss nahe, dass es sich um eine abortive Form des HNPCC oder aber um ein molekulargenetisch differentes, aber in der Manifestation mit dem HNPCC überlappendes Syndrom handeln könnte.

Ob bei den so definierten Familien eine präventive Diagnostik erfolgreich ist, bedarf weiterer Studien. Solange kein einfaches molekulargenetisches Verfahren leicht und kostengünstig zur Verfügung steht, sind diese Anamnese-kriterien für den klinischen Alltag und für die betroffenen Familien von außerordentlicher Bedeutung.

7. Verzeichnis der Fachbegriffe

- 1 Die Kernfamilie besteht aus dem Patienten, seinen Geschwistern, seinen Eltern und seinen Kindern.
- 2 (gr. allelos gegenseitig, zueinandergehörig) Ausprägungen eines Gens, die auf homologen Chromosomen am gleichen Genort lokalisiert sind
- 3 (engl.) retinoblastoma; syn. Glioma retinae, Neuroblastoma retinae; im Kindes- u. (seltener) Jugendalter vorkommender maligner Netzhauttumor; Ätiol.: spontane somatische (85% der Fälle, meist einseitig) od. genetische (meist beidseitig) Mutation, in 5% autosomal-dominant vererbt mit reduzierter Penetranz; Auftreten auch in Zus. mit Deletion des langen Arms von Chromosom 13.
- 4 früh manifestierendes Mammakarzinom, Weichteilsarkome, Gliome und andere Tumore.
- 5 Mindestens 50% der Familienmitglieder der Kernfamilie (inkl. Patient) sind an einem Karzinom erkrankt.
- 6 Kolorektale Karzinome in zwei aufeinanderfolgenden Generationen
- 7 Endometrium-, Ovarial-, Gastrointestinal-, Hepatobiliär-, Dünndarm-, Urothial-Karzinome

8. Literaturverzeichnis

1. Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, Sistonen P, Pytkäinen L, Mecklin JP, Järvinen H, Powell SM, Jen J, Hamilton SR, Petersen GM, Kinzler KW, Vogelstein B, de la Chapelle A, "Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer", *Science* 260 (1993); 812-815
2. Aaltonen LA, Peltomäki P, Mecklin JP, Järvinen H, Jass JR, Green JR, Lynch HAT, Watson P, Tallqvist G, Juholla M, Sistonen P, Hamilton SR, Kinzler KW, Vogelstein B, de la Chapelle A, "Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary non-polyposis colorectal cancer patients", *Cancer Res* 54 (1994); 1645-1648
3. Barnes CJ, Lee M, "Chemoprevention of spontaneous intestinal adenomas in adenomatous polyposis coli Min mouse model with aspirin", *Gastroenterology* 114 (1998); 873-877
4. Becker N., Frentzel-Beyme R., Wagner G., "Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland", Deutsches Krebsforschungsinstitut Heidelberg, Springer-Verlag (1984)
5. Bishop JM, "Molecular themes in oncogenesis", *Cell* 64 (1991); 235-248
6. Caspersson TS, Farber S, Foley GE, Kudynowski J., Modest EJ, Simonsson E, Wagh U, Zech L, "Chemical differentiation along metaphase chromosomes", *Exp. Cell Res.* 49 (1968); 219-222
7. Cawkwell L, Quirke P, "A new class of colorectal cancer gene", *Gut* 1995; 36: 641-643
8. Cravo ML; Fidalgo PO; Lage PA; Albuquerque CM; Chaves PP; Claro I; Gomes T; Gaspar C; Soares JO; Nobre-Leitao C "Validation and simplification of Bethesda guidelines for identifying apparently sporadic forms of colorectal carcinoma with microsatellite instability", *Cancer* 85 (1999); 779-85
9. Debniak T, Kurzawski G, Gorski B, Kladny J, Domagala W, Lubinski J, "Value of pedigree/clinical data, immunohistochemistry and microsatellite instability analyses in reducing the cost of determining hMLH1 and hMSH2 gene mutations in patients with colorectal cancer", *Eur. J. Cancer* 36 (2000): 49-54.
10. Diepgen P, "Geschichte der Medizin, Band I-II", De Gruyter-Verlag (1949)
11. Fearon ER, Vogelstein B, "A genetic model for colorectal tumorigenesis", *Cell* 61 (1990); 759-767

12. Fishel RF, Lescoe MK, Rao MR et al., "The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer", *Cell* 75 (1993); 1027-1038
13. Giardello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hyland LM, Celano P, et al., "Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis", *N. Engl. J Med.* 328 (1993); 1313-6
14. Hemminki K, Vaitinen P, Dong C, "Endometrial cancer in the family-cancer database", *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 8. (1999); 1005-10.
15. Kastl S, Gunther K, Merkel S, Hohenberger W, Ballhausen WG, "Hereditary colonic carcinoma without polyposis (HNPCC) without satisfying the Amsterdam criteria", *Chirurg* 71. (2000); 444-7.
16. Katballe N, Bentzen SM, Christensen M, Wikman FP, Orntoft T, Laurberg S, "Role of chance in familial aggregation of colorectal cancer", *Br J Cancer* 84 (2001); 1084-6.
17. Knudson AG, "Mutation and cancer – statistical study of retinoblastoma", *Proc Natl Acad Sci* 68 (1971); 820-823
18. Krawczek M, Cooper DN, "Gene deletions causing human genetic disease: mechanisms of mutagenesis and the role of the local DNA sequence environment", *Hum Genet* 86 (1991); 425-441
19. Levine AJ, "The tumor suppressor genes", *Ann Rev Biochem* (62) 1993; 623-651
20. Lorenzo Bermejo J, Buchner FL, Hemminki K, "Familial risk of endometrial cancer after exclusion of families that fulfilled Amsterdam, Japanese or Bethesda criteria for HNPCC", *Ann. Oncol.* 15. (2004); 598-604.
21. Lynch HT, Riley BD, Weissman SM, Coronel SM, Kinarsky Y, Lynch JF, Shaw TG, Rubinstein WS, "Hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (HNPCC) and HNPCC-like families: Problems in diagnosis, surveillance, and management", *Cancer* 1. (2004); 53-64.
22. Lynch HT, Lanspa SJ, Boman BM, et al., "Hereditary non-polyposis colorectal cancer. Lynch syndrome I and II", *Gastroenterology Clin North Am* 17 (1988); 679-712
23. Lynch HT, Shaw A.J, Magnuson CW, Larsen A., Krush AJ, "Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds.", *Arch Intern Med* 117 (1966); 206-212

24. Lynch HT, Smyrk TS, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, Cavalieri RJ, Boland CR, "Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of for hereditary non-polyposis colorectal cancer: an update review.", *Gastroenterology* 104 (1993); 1535-1549
25. Lynch HT, Watson P, et al., "Natural history of colorectal cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome I and II)", *Dis Colon Rectum* 31 (1988); 439-444
26. Lynch HT, Smyrk TC, Cavalieri J, Lynch JF, "Identification of an HNPCC family", *Am J Gastroenterol* 89 (1994); 605-609
27. Lynch H, Lynch J, "Genetics, natural history, surveillance, management, and gene mapping in the Lynch syndrome." *Pathol Biol* 43 (1993); 151-158
28. Lynch HT, Smyrk TC, Cavalieri J, Lynch JF, "Identification of an HNPCC family.", *Am J Gastroenteerol.* 89 (1994); 605-609
29. Lynch P, "Clinical Challenges in Management of Familial Adenomatous Polyposis and Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer", *American Cancer Society* (1999), 2533-2539
30. Marx J,"New colon cancer gene discovered", *Science* 260 (1993); 751-752
31. Mecklin J-P, Järvinen HJ., Peltokallio P, "Cancer family syndrome. Genetic analysis of 22 Finnish kindreds", *Gastroenterology* 90 (1986); 328-333
32. Mecklin J-P, Järvinen HJ, "Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome"; *Dis Colon Rectum* 29 (1986); 160-164
33. Mecklin J-P, Järvinen HJ, "Tumor spectrum in cancer family syndroma (hereditary non-polyposis colorectal cancer)", *Cancer* 68 (1991); 1109-1112
34. Mecklin J-P, Svendson LB, Peltomäki P, Vasen HFA, "Hereditary non-polyposis colorectal cancer", *Scand J Gastroenterol* 29 (1994); 673-677
35. Merlo A, Mabry M, Gabrielson E, Vollmer R, Baylin SB, Sidransky, "Frequent microsatellite instability in primary small cell lung cancer", *Cancer Res* 54 (1994); 2098-2101
36. Murty VV, Li RG, Mathew S, Reuter VE, Bronson DL, Bosl GJ, Chaganti RS, "Replication error-type genetic instability at 1q42-43 in human male germ cell tumors", *Cancer Res* 54 (1994); 3983-3985

37. Neagoe A, Molnar AM, Acalovschi M, Seicean A, Serban A, "Risk factors for colorectal cancer: an epidemiologic descriptive study of a series of 333 patients", *Rom. J. Gastroenterol.* 13 (2004) ; 187-93.
38. Palmirotta R, Matera S, Curia MC, Aceto G, El Zhobi B, Verginelli F, Guadagni F, Casale V, Stigliano V, Messerini L, Mariani-Costantini R, Battista P, Cama A, "Correlations between Phenotype and Microsatellite Instability in HNPCC: Implications for Genetic Testing", *Fam. Cancer* 3. (2004); 117-21.
39. Park JG, Vasen HF, Park KJ, Peltomaki P, Ponz de Leon M, Rodriguez-Bigas MA, Lubinski J, Beck NE, Bisgaard ML, Miyaki M, Wijnen JT, Baba S, Lynch HT, "Suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer: International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC) criteria and results of genetic diagnosis", *Dis. Colon Rectum* 42 (1999); 710-5, 715-6.
40. Park JG, Vasen HF, Park YJ, Park KJ, Peltomaki P, de Leon MP, Rodriguez-Bigas MA, Lubinski J, Beck NE, Bisgaard ML, Miyaki M, Wijnen JT, Baba S, Lindblom A, Madlensky L, Lynch HT, "Suspected HNPCC and Amsterdam criteria II: evaluation of mutation detection rate, an international collaborative study", *Int. J. Colorectal Dis.* 17 (2002); 109-14.
41. Parson R, Li GM, Longley M, Modrich M, Liu B, Berk T, Hamilton SR, Kinzler KW, Vogelstein B, "Mismatch repair deficiency in phenotypically normal human cells", *Science* 268 (1995); 738-740
42. Peel DJ, A. Ziogas, EA Fox, M. Gidea, B. Laham, E.Clements, RD Kolodner, H. Anton-Culver, "Characterization of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families from a population-based series of cases", *J. Natl. Cancer Inst.* 92 (2000), 1517-22
43. Peltomäki P, Aaltonen LA, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin JP, Järvinen H, Green JR, Jass JR, Weber JL, Leach FS, Petersen GM, Hamilton SR, de la Chapelle A, Vogelstein B, "Genetic mapping of locus predisposing to human colorectal cancer", *Science* 260 (1993); 810-812
44. Ponz de Leon M, Benatti P, Di Gregorio C, Pedroni M, Losi L, Genuardi M, Viel A, Fornasarig M, Lucci-Cordisco E, Anti M, Ponti G, Borghi F, Lamberti I, Roncucci L., "Genetic testing among high-risk individuals in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer", *Br J Cancer.* 2004; 90: 882-7.
45. Ponz de Leon M, Benatti P, Borghi F, Pedroni M, Scarselli A, Di Gregorio C, Losi L, Viel A, Genuardi M, Abbati G, Rossi G, Menigatti M, Lamberti I, Ponti G, Roncucci L, "Aetiology of colorectal cancer and relevance of monogenic inheritance", *Gut.* 2004 53:115-22.

46. Ponz de Leon M, Pedroni M, Benatti P, Percesepe A, Rossi G, Genuardi M, Roncucci L, "Epidemiologic and genetic factor in colorectal cancer: development of cancer in dizygotic twins in a family with Lynch syndrome", *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 31 (1999); 218-22.
47. Ponz de Leon M, Pedroni M, Percesepe A, Di Gregorio A, Foroni M, Rossi G, et al., "Hereditary colorectal cancer in the general population: from cancer registration to molecular diagnosis", *Gut* 45 (1999); 32-38
48. Percesepe A, Borghi F, Menigatti M, Losi L, Foroni M, Di Gregorio C, Rossi G, Pedroni M, Sala E, Vaccina F, Roncucci L, Benatti P, Viel A, Genuardi M, Marra G, Kristo P, Peltomaki P, Ponz de Leon M, "Molecular screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a prospective, population-based study", *J Clin Oncol.* 2001 Oct 1;19(19):3944-50.
49. Pinol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Rodrigo J; Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association, "Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study", *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 16:39-45.
50. Radmann M, Wagner R, "Missing mismatch repair", *Natur* 366 (1994); 722
51. Raedle J, Schaffner M, Esser N, Sahn S, Trojan J, Kriener S, Brieger A, Nier H, Bockhorn H, Berg PL, Frick B, Schafer D, Zeuzem S, "Frequency of the Amsterdam criteria in a regional German cohort of patients with colorectal cancer", *Z. Gastroenterol.* 40. (2002); 561-8.
52. Rustgi AK, "Hereditary gastrointestinal polyposis and non-polyposis syndromes", *N Eng J Med* 331 (1995); 1694-1702
53. Sagawa, T., H. Yamada, R. Yamamoto, N. Sakuragi, S. Fujimoto, "Two cases of endometrial cancer meeting new clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer", *Gynecol. Oncol.* 79 (2000); 327-331
54. Sahn, S. W., S. Zeuzem, W. F. Caspary, „Das hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinom“, *Dtsch. Med. Wschr.* 120 (1995), 1631-1635
55. Scand J, "Review - Hereditary non-polyposis colorectal cancer", *Gastroenterolo.* 29 (1994); 673-677
56. Sheikh RA, Kapre S, Calof OM, Ward C, Raina A, "Screening preferences for colorectal cancer: a patient demographic study", *South Med. J.* 97 [2004]; 224-30.

-
57. Sheng H, Shao J, Kirkland SC, Isakson P, Coffey RJ, Morrow J, et al., "Inhibition of human colon cancer cell growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2.", *J. clin. Invest.* 98 (1997); 2254-9
 58. Soliman AS, Bondy ML, Levin B, El-Badawy S, Khaled H, Hablas A, Ismail S, Adly M, Mahgoub KG, McPherson RS, Beasley RP, "Familial aggregation of colorectal cancer in Egypt", *Int J Cancer.* 77(1998); 811-6.
 59. Tjio J.H, Levan A, "The chromosome number of man", *Hereditas* 42 (1980); 215-222
 60. Vasen HF, den Hartog Jager FC, Menko FH, Negengast FM, "Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer. A study of 22 kindreds in the Netherlands", *Ann J Med* 86 (1989); 278-281
 61. Vasen HF, Offerhaus GJA, den Hartog Jager FCA, Menko FH, Negengast FM, Griffioen G, van Gigenzand RB, Heintz APM, "The tumor spectrum in hereditary non-polyposis colorectal cancer. A study of 24 kindreds in the Netherlands", *Int J Cancer* 46 (1990); 31-34
 62. Vasen HFA, Mecklin JP, Meera Khan P, Lynch HAT. "The international collaborative group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer". *Dis Colon Rectum* 34 (1991); 224-225
 63. Vasen H, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT, "New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC", *Gastroenterology.* 116 (1999); 1453-1456
 64. Waldeyer W, "Karyokinesis and its relation to the process of fertilization", *Quart. J. micr. Sci.* 30 (1890); 159-281
 65. Warthin AS, "Hereditary with reference to carcinoma", *Arch Intern Med* 12 (1913); 546-555
 66. Watson P, Lynch HT, "Extracolonic cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer", *Cancer* 71 (1993); 677-685
 67. Wijnen J, Vasen H, Meera K, Zwinderman A, Van der Klift H, Mulder A, Tops C, et al., "Clinical Findings With Implications For Genetic Testing in Families With Clustering of Colorectal Cancer", *N. Engl. J. Med.* 339 (1998); 511-8
 68. Zaphiropoulos PG, Soderkvist P, Hedblad MA, Toftgard R, "Genetic instability of microsatellite markers in region q22.3-q31 of chromosome 9 in skin squamous cell carcinomas"; *Biochem Biophys Res Commun* 201 (1994); 1495-1501

9. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Caspary für die Überlassung des Themas der Dissertation und die Unterstützung bei der Durchführung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Sahm von der DKD in Wiesbaden, der mir geduldig in allen Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand und mir das nötige Durchhaltevermögen gab.

Danken möchte ich auch meinem Mann Christian Schaffner, der so manche Nacht mit mir und der Datenverarbeitung verbrachte und der mir neben Studium, Familie und Beruf den erforderlichen Freiraum zur Fertigstellung dieser Arbeit gab.

Für die Erlaubnis Befunde und Krankenakten einsehen zu dürfen gilt mein Dank allen befragten Patientinnen und Patienten und den dafür notwendigen Krankenhäusern. Namentlich seien an dieser Stelle vor allem die Universitätsklinik in Frankfurt am Main, das Nordwestkrankenhaus in Frankfurt am Main und die Städtischen Kliniken in Offenbach, hier insbesondere Frau Dr. Tonus, erwähnt.

10. Lebenslauf

Name: Martina Schaffner, geb. Müller-Hardt

Geburtstag und -ort: 24. Februar 1969 in Frankfurt am Main

Familienstand: verheiratet seit dem 16.07.1999 mit
Christian Schaffner, Diplom-Biologe / Consultant
29.08.2000 Geburt von Sohn Lukas

Schulischer Werdegang:

1975 - 1979 Fraunhof-Grundschule in Frankfurt

1979 - 1980 Schiller-Gymnasium in Frankfurt

1980 - 1986 Gerhart-Hauptmann-Realschule in Frankfurt
Abschluss: Mittlere Reife

1986 - 1989 Helmholtz-Gymnasium in Frankfurt
Abschluss: Abitur

Berufsausbildung:

09.1989 - 09.1991 Robert-Gustav-Hufnagelschule der Städtischen Kliniken
in Offenbach
Abschluss: Staatsexamen als medizinisch-technische
Radiologieassistentin

Studium:

04.1992 - 04.1999 Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang
Goethe-Universität in Frankfurt
08/94 Physikum
08/95 1. Staatsexamen
03/98 2. Staatsexamen
04/98 – 04/99 Praktisches Jahr an den Städtischen
Kliniken in Offenbach
04/99 3. Staatsexamen

Berufstätigkeit:

- 10.1991 - 03.1992 MTRA in der Radiologischen Gemeinschaftspraxis am Bethanien – Krankenhaus in Frankfurt
- 10.1992 - 08.1999 MTRA im Bereitschaftsdienst der Röntgenabteilung und studentische Aushilfskraft der internistisch-chirurgischen Notfallambulanz im Tag-, Nacht- und Wochenenddienst des Krankenhaus Sachsenhausen in Frankfurt während des Medizinstudiums
- 09.1999 - 07.2001 Ärztin im Praktikum in der Inneren Medizin der Kreisklinik in Langen
- 08.2000 - 06.2001 Mutterschutz / Erziehungsurlaub
- 08.2001 - 01.2002 Ärztin im Praktikum in der Praxis Dr. Spichalsky und Partner für Allgemeinmedizin / Inneren Medizin in Friedberg
- 05.2002 - 12.2003 Assistenzärztin in der Inneren Medizin und Chirurgie des Marienkrankenhauses in Flörsheim
- seit 01.2004 Assistenzärztin in der Praxis Dres. Viola und Gerhard Scholz für Allgemeinmedizin / Inneren Medizin in Offenbach

Promotion:

- 05.1995 Beginn der Promotion in der Med. Klinik II des Universitätsklinikums in Frankfurt unter der Leitung von Herrn Prof. Caspary

11. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Untersuchungen zur Inzidenz und Identifikation von Patienten mit hereditären nicht-polypösen kolorektalen Karzinomen (HNPCC) in einem Universitätsklinikum und in akademischen Lehrkrankenhäusern

im Zentrum der Inneren Medizin des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main, Medizinische Klinik II,
unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. W. F. Caspary
mit Unterstützung durch Herrn Dr. med. St. Sahm der DKD in Wiesbaden

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt habe und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen, als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Teile der vorliegende Arbeit waren Gegenstand folgender Publikationen:

- Sahm St, Raedle J, Esser N, Mueller-Hardt M, Tonus C, Nier H, Bockhorn H, Caspary WF, Zeuzem S, „Häufigkeit des erblichen nicht-polypösen kolorektalen Karzinoms (HNPCC)“, Abstract P161, Zeitschrift für Gastroenterologie (1996)
- Raedle J, Schaffner M, Esser N, Sahm S, Trojan J, Kriener S, Brieger A, Nier H, Bockhorn H, Berg PL, Frick B, Schafer D, Zeuzem S., „Frequency of the Amsterdam criteria in a regional German cohort of patients with colorectal cancer“, Zeitschrift für Gastroenterologie (2002)

Frankfurt am Main, Dezember 2004

Martina Schaffner