

Berit Zimmerling
Dr. med.

Langzeitverlauf der Duodenaladenomatose bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis coli – Eine Analyse aus dem Heidelberger Polyposisregister

Promotionsfach: Chirurgie
Doktormutter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. M. Kadmon

Die familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP) ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die durch das Auftreten von zahlreichen Adenomen im gesamten Kolon gekennzeichnet ist. Sie ist eine obligate Präkanzerose und führt unbehandelt zur Entwicklung eines Kolonkarzinoms. Außerhalb des Kolons manifestiert sich die Erkrankung unter anderem durch Adenome im Duodenum und im ileoanalen Pouch, Desmoide, Osteome und eine kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels.

Durch die prophylaktische Proktokolektomie mit J-Pouchanlage sowie das Screening betroffener Patienten konnten sowohl Mortalität als auch Morbidität von FAP-Patienten deutlich gesenkt werden. Dadurch rückten in den letzten Jahren extrakolonische Manifestationen in den Fokus des Managements. Neben Desmoidtumoren gelten heute Duodenalkarzinome auf Grundlage einer Duodenaladenomatose als Haupttodesursache betroffener Patienten. Zwar ist die Inzidenz von Duodenalkarzinomen im Vergleich zu Kolonkarzinomen bei FAP-Patienten sehr gering; tritt jedoch eine karzinomatöse Entartung im Duodenum auf, ist die Prognose schlecht. Dementsprechend sollte auch bei Patienten mit schwer ausgeprägter Duodenaladenomatose eine prophylaktische Duodenektomie diskutiert werden. Diese ist jedoch noch nicht so etabliert wie die prophylaktische Kolonektomie. Wichtig für die Entscheidung über einen optimalen Operationszeitpunkt ist eine suffiziente endoskopische Verlaufskontrolle des Duodenums, um eine schwergradige Adenomatose sowie progrediente Befunde möglichst frühzeitig zu erkennen.

Vor diesem Hintergrund war es Ziel dieser Arbeit, den Langzeitverlauf der Duodenaladenomatose an Patienten des Heidelberger Polyposis-Registers darzustellen und mögliche Risikofaktoren für einen schweren duodenalen Befall zu identifizieren um dadurch Anhaltspunkte für eine Optimierung der Behandlung zu erhalten. Dafür wurden die Daten von 284 FAP-Patienten, die zwischen 1994 und 2005 an der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg in stationärer oder ambulanter Behandlung waren, dokumentiert und analysiert. Zur Datenerhebung wurde das Heidelberger Polyposis-Register herangezogen, in dem seit 1991 prospektiv Patientendaten erfasst werden. Die Angaben des Registers wurden weiterhin durch die klinische Dokumentation aus ambulanten und stationären Patientenakten, sowie elektronische Patientendateien ergänzt. Es wurden für die eingeschlossenen Patienten auch Befunde berücksichtigt, die vor Beginn des Beobachtungszeitraumes erhoben wurden. Die Befunde wurden hinsichtlich des Schweregrades entsprechend der Spigelman-Klassifikation in vier Stadien eingeteilt.

Es konnten bei 58,4% der untersuchten Patienten Duodenaladenome festgestellt werden. Davon zeigten 29,5% einen progredienten Verlauf. Die Wahrscheinlichkeit einen Progress zu entwickeln ist bei einer frühen Manifestation der Duodenaladenomatose größer als bei einer späten Erstdiagnose der Adenome. Hervorzuheben ist, dass bei einem großen Teil der Patienten mit einer Duodenaladenomatose bereits zu Beginn des Beobachtungszeitraumes eine Duodenaladenomatose im Stadium II oder III diagnostiziert wurde. Das legt die Vermutung nahe, dass der tatsächliche Anteil von Progresspatienten größer ist als im Beobachtungszeitraum dokumentiert werden konnte. Weiterhin zeigte sich bei der Betrachtung des Progressverlaufes, dass ein Fortschreiten der Duodenaladenomatose kein linearer Prozess ist, sondern in diskreten zeitlich begrenzten Intervallen verläuft.

Weiterhin wurden Daten über das Auftreten von Adenomen im ileoanalen Pouch erhoben. Im Fall

der vorliegenden Arbeit betraf dies 41 von 227 Patienten mit einer ileoanal Pouchanlage. Bei der Untersuchung auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Duodenal- und Pouchadenomen zeigte sich, dass Patienten mit einer Duodenaladenomatose signifikant häufiger auch Pouchadenome aufwiesen als Patienten mit einem unauffälligen duodenalen Befund. Umgekehrt war auch bei den Patienten mit Pouchadenomen der Anteil mit Duodenaladenomen signifikant größer als in der Gruppe der Patienten ohne Pouchadenome. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Duodenaladenomatose und dem Auftreten von Pouchadenomen konnte nicht nachgewiesen werden. Dennoch war auffällig, dass bei 56% der Patienten mit Pouch- und Duodenaladenomen eine schwergradige Duodenaladenomatose im Spigelman-Stadium III oder IV diagnostiziert wurde. Hier sind weitere Studien mit einer größeren Anzahl an Patienten mit Pouch- und Duodenaladenomen notwendig, um diesen Aspekt weiter zu untersuchen und gegebenenfalls Rückschlüsse auf das endoskopische Screening zu treffen.

Da die FAP durch eine Vielzahl verschiedener Mutationen im APC-Gen verursacht wird, lag ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit auf der Analyse möglicher Genotyp-Phänotyp-Beziehungen. Die Ergebnisse dieser Arbeit geben Hinweise darauf, dass für das Auftreten von Duodenaladenomen Risikobereiche innerhalb des APC-Genes definiert werden können. Eine besonders schwere Duodenaladenomatose trat bei den hier untersuchten Patienten bei Mutationen zwischen der ersten und zweiten der 15-repetitiven Aminosäuresequenzen und in den direkt benachbarten Regionen auf. Ebenso fanden sich in den Regionen zwischen der zweiten NES-Domäne und Exon 8 sowie in den Armadilloregionen zwischen Exon 10 und 13 schwere Duodenalbefunde. Eine Manifestation der Duodenaladenomatose vor dem 20. Lebensjahr, ein Stadium IV nach Spigelman sowie ein Progress traten fast ausschließlich bei Mutationen distal von Codon 800 des APC-Gens auf. Weitere Studien sind erforderlich um zu überprüfen, ob sich daraus möglicherweise konkrete Implikationen für die Vorsorge ableiten lassen. Für Pouchadenome konnte keine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Beziehung festgestellt werden.