

Diplomarbeit

**Diagnostik und genetische Beratung
bei HNPCC Tumoren**

eingereicht von

Mag. rer. soc. oec Mag. iur.

Bernhard Haring

Mat.Nr.: 0013089

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Humangenetik

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Michael Speicher

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 11.4.2008

Mag Mag Bernhard Haring

Vorwort

Ich danke Prof Michael Speicher, Institut für Humangenetik, für die Betreuung der Diplomarbeit und seine Unterstützung.

Prof Gerald Höfler, Institut für Pathologie, sowie PD Walter Schippinger, Klinische Abteilung für Onkologie, sei für Ihre Hilfestellung und Gesprächsbereitschaft gedankt.

Zusammenfassung

Die Diplomarbeit „Diagnostik und genetische Beratung bei HNPCC Tumoren“ möchte einen umfassenden Überblick in die Thematik des hereditären nicht polypösen Colon Karzinoms sowie assoziierter Tumore geben. Medizinische Grundlagen sowie juristische und wirtschaftliche Aspekte werden angesprochen.

Das „Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer“ (HNPCC) Syndrom mit seinen Varianten (Muir-Torre Syndrome, Turcot Syndrome) ist eine autosomal dominante erbliche Prädisposition für Karzinomerkrankungen. Pathogenetisch ursächlich sind Mutationen verschiedener DNA – Reperaturgenen (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), welche das Erkrankungsrisiko für kolorektale Karzinome signifikant (Lebenszeitrisiko 80%) steigern und ferner eine Risikoerhöhung für andere Tumorerkrankungen insb Endometriumkarzinom (Lebenszeitrisiko 40-60%) darstellen.

Zur klinischen Diagnosestellung wurden die Amsterdam Kriterien entwickelt, welche in der gegenwärtigen Fassung der Amsterdam-II-Kriterien vorliegen. Als Erweiterung wurden die Bethesda-Leitlinien eingeführt, welche die klinische Diagnosefindung ergänzen sowie Anhaltspunkte für die molekulargenetische Testung liefern sollen. Für letztere stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung, darunter vor allem Immunhistochemie, Mikrosatelliteninstabilitätstestung, BRAF-V600E Mutationstestung sowie Sequenzanalyse und Mutationsscreening. Die Wahl eines geeigneten Diagnosealgorithmus auf molekulargenetischer Ebene ist in diesem Zusammenhang von medizinischer als auch wirtschaftlicher Bedeutung und wird in der Arbeit erläutert.

Der genetischen Beratung kommt eine Schlüsselstellung vor allem in der Vorsorge von HNPCC Tumoren zu. Medizinische Empfehlungen sollen dabei einerseits vermittelt, juristische Obliegenheiten andererseits eingehalten werden. Die Frage nach der „richtigen“ Aufklärung rückt in den Mittelpunkt. Nicht zuletzt wird ein kurzer Ausblick auf allfällig notwendige Chemotherapien gegeben sowie eine grundsätzliche Krankheitskostenanalyse im Hinblick auf die Bedeutung der Vorsorge durchgeführt.

Abstract

The master thesis “Diagnosis and genetic counselling of HNPCC Tumors” wants to give a concise review of hereditary non-polyposis colon cancers and its related tumors. It is intended to deliver the medical foundation as well as legal and economic aspects of this hereditary disease.

The hereditary non-polyposis colon cancer (HNPCC) disease along with its variants (Muir-Torre disease, Turcot disease) is an autosomal dominant inherited predisposition for cancer diseases. It is caused by mutations in certain DNA repair genes (ie MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) that significantly increase the life time risk for colon cancer (80%) and other particularly gynaecological tumors (eg life time risk for endometrium cancer is 40-60%).

The ‘Amsterdam Criteria’ were developed for clinical diagnosis. Currently the Amsterdam-II-criterias are in use. For supplementary purposes (the Amsterdam criteria had been partly proven to be too tightly formulated) the ‘Bethesda-guidelines’ were introduced which also serve as coordinating points for finding the necessary molecular test. There exist several possibilities of molecular approach in diagnosing HNPCC disease of which ‘Immunohistochemistry’, ‘Microsatellite Instability (MSI) analysis’, ‘Testing for BRAF-V600E mutation’ as well as ‘Sequencing’ and ‘Mutation scanning’ are to be named and explained. To find the correct algorithm in diagnosing the underlying genetic defect on a molecular level is hence of importance from a medical and economical perspective and will be discussed in the thesis.

Genetic counselling plays a key role in the medical check up of HNPCC affected individuals. Medical recommendations and guidelines are to be presented on the one, legal obligations are shown on the other hand. The question of how to correctly inform the patient is central. Finally short views on eventually necessary chemotherapies as well as on basic cost analysis of HNPCC underlining the impact of check up are being given.

Inhaltsverzeichnis

1.	Geschichte	1
2.	Einführung.....	2
2.1	Definition & Epidemiologie	2
2.2	HNPCC Varianten	3
3.	Klinische Diagnose	5
3.1	Überblick	5
3.2	Amsterdam Kriterien	6
3.3	Bethesda-Kriterien	7
4.	Molekulargenetische Diagnose	9
4.1	Grundlagen	9
4.2	Molekulargenetisches Testing	12
4.2.1	Sequenzanalyse und Mutationsscreening	12
4.2.2	Mikrosatelliteninstabilität.....	13
4.2.3	Immunhistochemie	15
4.2.4	BRAF-V600E Mutation	16
4.3	Zusammenfassung	17
5.	Genetische Beratung	19
5.1	Testen/Beratung von Erwachsenen.....	19
5.1.1	Medizinische Grundlagen.....	19
5.1.2	Rechtliche Grundlagen.....	20
5.2	Testen/Beratung von Kindern&Jugendlichen.....	24
5.2.1	Medizinische Grundlagen.....	24
5.2.2	Rechtliche Grundlagen	24
5.3	EXKURS: 5-Fluorouracil (5-FU) – Chemotherapie bei MSI-H Tumoren	25
5.3.1	5-FU Chemotherapie bei sporadischen MSI-H Tumoren	25
5.3.2	5-FU Chemotherapie bei HNPCC Tumoren	27
5.4	Familienplanung	27
5.5	Pränataldiagnose.....	27
5.5.1	Medizinische Grundlagen.....	27
5.5.2	Rechtliche Grundlagen	28
5.6	Präimplantationsdiagnose.....	29
6.	Differenzialdiagnosen	30
6.1	Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP).....	30
6.2	Cronkhite-Canada-Syndrom	30
6.3	Hamartomatöse Polyposis-Syndrome.....	31
6.3.1	Juvenile Polyposis Syndrom	31
6.3.2	Peutz-Jeghers Syndrom	31
6.3.3	Cowden Syndrom.....	31
6.3.4	Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRR;BRRS) Syndrom	32
6.4	APC (p.I1307K) Mutation	32
6.5	MYH.....	32
7.	Krankheitskostenanalyse.....	34
7.1	Einführung	34
7.2	Szenarienmodelle.....	36
7.3	Zwischenergebnis	38
7.4	Entscheidungsmodell	39
7.4.1	Einführung.....	39
7.4.2	Entscheidungsmodell.....	41
7.5	Zusammenfassung	45
8.	Anhang	47
8.1	Beispiele einer Immunhistochemie.....	47
8.2	Vergleich Überlebensrate MS-I Tumore vs MS-S Tumore.....	48
9.	Referenzen.....	49

1. Geschichte

Hereditäres, nichtpolypöses Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC), welches auch unter dem Namen „Lynch Syndrom“ bekannt ist, ist eine familiäre Neigung zu verschiedenen Krebsentitäten (prädominant Darmkrebs und Endometriumkarzinom).

Im Jahr 1913 beschrieb Dr. Alfred S. Whartin, ein Pathologe der Universität Michigan, erstmals das HNPCC-Syndrom. Whartins Schneiderin hatte ihren Krebstod bereits in jungen Jahren vorausgesagt, da die meisten ihrer Verwandten ebenfalls jung an Krebs gestorben waren. Tatsächlich erkrankte sie selbst früh an einem Uteruskarzinom und starb im Jahr 1895. Wharthin recherchierte in der Familiengeschichte von „Familie G“ nach und führte noch weitere Nachforschungen in anderen Familien durch. 1913 veröffentlichte er seine Arbeit und nannte seine Beobachtung „cancerous fraternity“ [Whartin 1913, Boland et al 2007].

Jahrzehnte später, 1978, wurde die ursprüngliche Familie aus 1913 von H.T. Lynch weiterverfolgt und ein Zusammenhang zwischen der familiären Häufung und der Wiedererscheinung verschiedener Krebsformen über Generationen postuliert [Lynch et al 1971]. Wurde in weiterer Folge noch zwischen Lynch I und Lynch II Syndrom zu Ehren der Arbeiten von H.T. Lynch, abhängig vom Befall extracolonscher Organe unterschieden, ist diese Unterscheidung mit der Kenntnis einer grundsätzlichen Tumorprädisposition für einige Organe außerhalb des Kolons der einheitlichen Bezeichnung „Lynch Syndrom“ oder hereditäres, nichtpolypöses Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC) gewichen.

2. Einführung

2.1 Definition & Epidemiologie

Das „Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer“ (HNPCC) Syndrom mit seinen Varianten (Muir-Torre Syndrome, Turcot Syndrome) ist eine autosomal dominante erbliche Prädisposition für Karzinomerkrankungen. Pathogenetisch ursächlich sind Mutationen verschiedener DNA – Reperaturgene (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), welche das Erkrankungsrisiko für kolorektale Karzinome signifikant steigern und ferner eine Risikoerhöhung für andere Tumorerkrankungen darstellen.

Angaben zur Häufigkeit in der Literatur schwanken: Deutsche Autoren gehen von einer Inzidenz von ca 1.7% von HNPCC basierenden Tumoren (diagnostiziert anhand der Amsterdam II Kriterien) unter den Kolorektalen Karzinomen in Deutschland aus [Lamberti et al 2006]. Jüngere Literatur geben für die USA Prävalenzen für das Zusammentreffen von HNPCC Syndrom sowie Kolorektalem Syndrom und Endometriumkarzinomen zwischen 1-3% an, was sich in einer Inzidenz zwischen 1:2000 und 1:660 innerhalb der Bevölkerung widerspiegeln dürfte [de la Chapelle 2005].

Das HNPCC Syndrom ist eine Tumorprädisposition, welche nebst erwähnter signifikanter Risikoerhöhung für das kolorektale Karzinom auch mit einer Wahrscheinlichkeit für Tumorerkrankungen im Bereich Endometrium, Ovarien, Magen, hepatobiliäre Ausführungsgänge, oberer Harnwege, Hirn und Haut einhergeht.

Tumorentität	Populationsrisiko	HNPCC	
		Risiko (Penetranz)	Durchschnittl Erkrankungsalter
Kolon	5.5 %	80 %	44 Jahre
Endometrium	2.7 %	20-60 %	46 Jahre
Magen	<1 %	11-19 %	56 Jahre
Ovar	1.6 %	9-12 %	42.5 Jahre
Hepatobiliäre Ausführungsgänge	<1 %	2-7 %	Keine Daten verfügbar
Harnwege	<1 %	4-5 %	55 Jahre
Dünndarm	<1 %	1-4 %	49 Jahre
Gehirn/ZNS	<1 %	1-3 %	50 Jahre

Tabelle adaptiert entnommen aus Kohlmann W, Gruber SB (2006) Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer. Onlineabfrage am 6.10.2007 unter www.genetests.org.

2.2 HNPCC Varianten

Muir Torre Syndrom

Das Muir-Torre Syndrom (MTS) ist eine Tumorprädisposition charakterisiert durch das Auftreten von Talgdrüsentumoren (Talgdrüsenadenome, -epitheliome und -karzinome), manchmal assoziiert mit Keratoakanthomen, und viszerale Malignomen (insb Kolonkarzinome und Harnleiterkarzinome). Nicht in das Spektrum von MTS fallen Talgdrüsenhyperplasien und Talgdrüsennävi nach Jadassohn, da diese relative häufig in der Allgemeinbevölkerung auftreten. Grundsätzlich sind Talgdrüsenkarzinome rar und treten vor allem bei Immunsuppression (bsp AIDS oder Transplantation) auf. Molekulargenetisch zeigen sich wie beim klassischen HNPCC Mutationen in den Mismatch-Reparaturgenen insb MSH2 und MLH1, wobei MSH2 zu überwiegen scheint [Ponti et al 2005, Lee et al 2005, Entius et al 2000, Mangold et al 2004].

Turcot Syndrom

Das Turcot Syndrom ist eine Tumorprädisposition, welche gekennzeichnet ist durch das klinische Auftreten von Hirntumoren und kolorektalen Adenomen. Molekulargenetisch wird zwischen zwei Untergruppen unterschieden: Einerseits ausgelöst durch Mutationen im APC

Gen, wodurch in der Kindheit eine Neigung zu cerebellären Medulloblastomen besteht, sowie andererseits verursacht durch Mutationen in den Mismatch-Reparaturgenen (MSH2, MLH1, und PMS2), welche sich in einer Tendenz während der Kindheit und Erwachsenenalter zu Gliomen äußert [Hamilton et al 1995, Lucci-Cordisco 2003, Gadish et al 2005].

Sonderfall: Biallelische Mutation im Mismatch-Reparatur (MMR) Mechanismus

Individuen, welche biallelische Mutationen (homozygot oder compound heterozygot) in MLH1, MSH2, MSH6 oder PMS2 tragen, entwickeln bereits in den ersten zwei Lebensdekaden Malignome. Das Tumorspektrum scheint abhängig von der Schwere der Mutation zu sein. Keine Funktion im Mismatch-Reparaturmechanismus führt eher zu hämatologischen Tumoren oder Gehirntumoren. Partielle oder inkomplette Reparatur tendiert zu hämatologischen Tumoren, Gehirn- sowie Gastrointestinaltumoren in der zweiten bis vierten Lebensdekade. Ferner zeigt sich der Hinweis, daß MMR defiziente Individuen einen Phänotyp ähnlich der Neurofibromatose Typ I aufweisen (ie Café-au-lait Flecken, Neurofibrome, Lisch Knötchen, axilläre Pigmentierung). Eine Bestimmung einer Alteration des NF1 Gens steht zu diesem Zeitpunkt noch aus. Aufgrund der Unterschiedlichkeit des Phänotyps bei biallelischen Mutationen wird von einigen Autoren die Einführung einer neuen klinischen Entität „Lynch III“ gefordert [Felton et al 2007 (1), Felton et al 2007 (2), Lucci-Cordisco et al 2003].

3. Klinische Diagnose

3.1 Überblick

Zur klinischen Diagnosestellung von HNPCC wurden bereits 1990 die *Amsterdam-I-Kriterien* eingeführt. Diese umfaßten nur kolorektale Karzinome, während die seit 1999 geltenden *Amsterdam-II-Kriterien* auch die HNPCC assoziierten extrakolischen Tumoren einschließen. Da jedoch nicht alle Patienten/Familien mit nachgewiesener Mutation die strengen Amsterdam-Kriterien erfüllen, wurden 1997 mit den *Bethesda-Leitlinien* erweiterte Richtlinien (update seit 2004) definiert, die verschiedene klinische und familiäre Charakteristika erblicher Tumorformen erfassen. Mit den Bethesda-Kriterien sollen ferner Risikopatienten identifiziert werden, deren Tumor zunächst auf eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI / s dazu weiter unten) und/oder Immunhistochemie (IHC / s dazu weiter unten) hin zu untersuchen ist. Bei einem positiven Befund kann eine direkte genetische HNPCC Diagnostik eingeleitet werden.

Bezüglich des Diagnosealgorithmus zeigt sich folgendes „grobes“ (eine Verfeinerung wird im weiteren Verlauf vorgenommen) Procedere als zweckmäßig und zielführend sowie nicht zuletzt kosteneffizient. Ausgehend von einem sich präsentierenden Patienten mit Kolonkarzinom (oder Endometriumkarzinom) oder familiärer Vorgeschichte wird mithilfe der Amsterdam I/II Kriterien eine Einschätzung unternommen. Je nach Ausgang der Datenerhebungen wird daraufhin bei Erfüllen der Amsterdam Kriterien entweder direkt eine genetische Diagnostik oder bei Nichtentsprechen dieser als Ergänzung eine Untersuchung nach den Bethesda-Kriterien vorgenommen. Tritt erneut ein negatives Ergebnis auf, ist das Vorliegen oder die Prädisposition eines Tumors im Rahmen des HNPCC Spektrums unwahrscheinlich. Ein Bejahen der Bethesda-Kriterien bedarf weiterer Abklärung, wobei an dieser Stelle verschiedene Möglichkeiten (Mikrosatellitenanalyse, Immunhistochemie, etc) existieren (s dazu weiter unten).

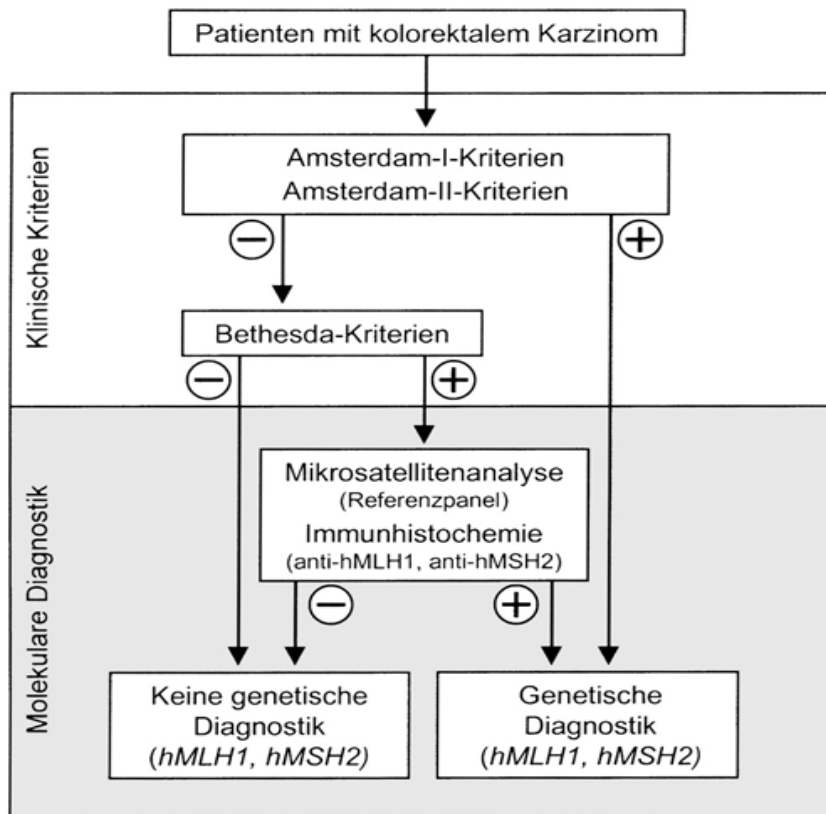


Abbildung: Diagnosealgorithmus für HNPCC [Entnommen aus Raedle al 2001]

3.2 Amsterdam Kriterien

Im Jahre 1990 wurden im Rahmen der „International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer“ Kriterien zur Diagnosestellung, „Amsterdam I Kriterien“ [Vasen et al 1991], erstellt, welche seit 1999 in der derzeit gültigen Form von „Amsterdam II Kriterien“ [Vasen et al 1999] vorliegen.

Amsterdam-I-Kriterien (1990) (alle Kriterien müssen erfüllt sein)
mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom, davon einer mit den beiden anderen erstgradig verwandt. FAP muß ausgeschlossen sein.
wenigstens zwei aufeinander folgende Generationen müssen betroffen sein.
bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem 50. Lebensjahr

Amsterdam-II-Kriterien (1999) (alle Kriterien müssen erfüllt sein)
mindestens drei Familienangehörige (davon mind ein erstgradig Verwandter der zwei weiteren) haben oder hatten einen mit HNPCC vergesellschafteten Krebs (Dickdarm oder Mastdarm, Gebärmutter, Dünndarm, Nierenbecken oder Harnleiter)
mindestens zwei aufeinander folgende Generationen sind oder waren von HNPCC Tumorentität betroffen
mindestens einer der Erkrankten ist oder war bei Diagnosestellung jünger als 50 Jahre
Ausschluß von Familiärer adenomatöser Polyposis Coli (FAP)

Eine HNPCC Tumorentität gilt demnach als sehr wahrscheinlich, wenn alle genannten Kriterien zutreffen. Die Mutationsdetektionsrate bei Erfüllung der Amsterdam-II-Kriterien liegt bei 50% [Park et al 2002].

Es soll abschließend kritisch angemerkt werden, daß nach Syngal et al (2000) bis zu 39% der Familien mit Mutationen in einem HNPCC verantwortlichen Gen nicht die Amsterdam I/II Kriterien erfüllen und somit klinisch nicht als HNPCC diagnostiziert werden. In der einschlägigen Literatur werden daher zunehmend zusätzliche Testungen (ie MSI Status sowie hMLH1 und hMSH2 Mutationsscreening) für die Diagnose/den Ausschluß HNPCC gefordert [Lynch et al 2005, Lackner et al 2005(1), Lackner et al 2005(2)].

3.3 Bethesda-Kriterien

Mit Hilfe der Amsterdam I/II Kriterien konnte erstmals eine standardisierte klinische Diagnose für HNPCC erfolgen. Als nachteilig erwies sich jedoch die mangelnde Sensitivität der Kriterien [Syngal et al 2000], wodurch sich die Notwendigkeit ergab das diagnostische Spektrum in Richtung molekulargenetische Diagnostik zu erweitern [Umar et al 2004].

1996 wurde in einem Workshop zum Thema HNPCC des "National Cancer Institutes" in den USA ein Regelwerk, „*Bethesda guidelines*“, aufgestellt [Rodriguez-Bigas et al 1997]. Die Bethesda-Kriterien empfehlen, bei welchen Patienten mit Kolorektalem Karzinom eine Mikrosatellitenanalyse und/oder genetisches Screening erfolgen sollte. 2004 wurde eine zweite revidierte Fassung mit neuen Empfehlungen erlassen, welche gegenwärtig die Amsterdam Kriterien in der Diagnosestellung von HNPCC ergänzen [Umar et al 2004].

Bethesda Kriterien (2004) (≥1 Kriterium muss erfüllt sein)
Person mit kolorektalem Karzinom, diagnostiziert vor dem Alter von 50 Jahren.
Person mit synchronen oder metachronen HNPCC-assoziierten Tumoren (Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Ureter, Nierenbecken, Gallengänge, Gehirn (meist Glioblastome), Talgdrüsenadenome und Keratoakanthome (bei Muir-Torre-Syndrom), Dünndarm).
Person mit kolorektalem Karzinom mit „MSI-H Histologie“ (Vorliegen von tumorinfiltrierenden Lymphozyten, Crohn-ähnlicher lymphozytärer Reaktion, muzinöser / siegelringzelliger Differenzierung oder medullärem Wachstumsmuster), diagnostiziert vor dem Alter von 60 Jahren.
Person mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), die einen Verwandten 1. Grades mit HNPCC-assoziiertem Tumor hat, diagnostiziert vor dem Alter von 50 Jahren.
Person mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), die mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein HNPCC-assoziiertes Tumor diagnostiziert wurde (unabhängig vom Alter).

4. Molekulargenetische Diagnose

4.1 Grundlagen

Seit 1993 wird der molekulargenetische Hintergrund der Erkrankung zunehmend aufgeklärt. Bisher wurden vier Gene (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) identifiziert, deren Keimbahnmutationen für das Auftreten von HNPCC verantwortlich sind. Alle diese Gene kodieren für so genannte DNA-Reparatur-Enzyme im Rahmen der Mismatch-Reparatur (MMR), deren Aufgabe es ist bei der DNA-Replikation vor der Zellteilung entstandene falsche Basenpaarungen zu korrigieren. HNPCC entsteht durch Mutationen in diesen Genen, wodurch der Mismatch-Reparatur Mechanismus (MMR) der Zelle gestört ist. Dabei sind die Mutationen in MLH1 und MSH2 für ungefähr 90%, MSH6 für ca 7-10% sowie PMS2 für weniger als 5% aller Mutationen assoziiert mit HNPCC verantwortlich.

Molekulargenetik von HNPCC		
Gen	Chromosomaler Locus	Protein
<i>MLH1</i>	3p21.3	DNA mismatch repair protein Mlh1
<i>MSH2</i>	2p22-p21	DNA mismatch repair protein Msh2
<i>MSH6</i>	2p16	DNA mismatch repair protein MSH6
<i>PMS2</i>	7p22	PMS1 protein homolog 2

Mismatch-Reparatur

Das Mismatch-Reparatur System besteht aus zahlreichen Proteinen, welche zusammenwirken, um Fehler entstanden, während der S-Phase der Zelle aufzuspüren, zu reparieren und die Zelle den gewohnten Verlauf von S-Phase über G2 Phase in die Mitose gehen zu lassen. Man unterscheidet zwischen dem „MutL homologue“ (MLH) und dem „MutS homologue“ (MSH) Proteinsystem [Peltomaeki 2005, Peltomaeki 2003, Boland et al 2007, Murken et al 2006].

Wie in der nachfolgenden Abbildung verdeutlicht, arbeiten Proteine des MSH Systems als Heterodimere, wobei MSH2 obligatorisch ist und fakultativ mit MSH6 (s Abbildung) oder MSH3 zusammenarbeitet. Aufgabe des MSH2–MSH6 (MutS α) Heterodimers ist die

Erkennung und Bindung an einen Fehler zB Basenfehlpaarung GT oder Mononukleotid-Wiederholungen wie in untenstehender Abbildung (a) bzw (b) gezeigt. Über einen energieabhängigen Prozess ($\text{ADP} \rightarrow \text{ATP}$) formt der Proteinkomplex MSH2-MSH6 einen beweglichen Ring um den Fehler.

Neben den MutS Heterodimeren braucht es jedoch noch andere Proteine aus dem MutL System (MLH), um den Reparaturprozess zu vollenden (nicht in der Abbildung gezeigt). Hierbei ist MLH1 der obligatorische Part, PMS2, PMS1, oder MLH3 der fakultative Teil. Wenig ist bis jetzt über das MutL System bekannt. Das Heterodimer MLH1-PMS2 (MutL α), welches nach jüngsten Erkenntnissen als Endonuclease fungiert, interagiert mit dem MSH2-MSH6 (MutS α) Heterodimer [Kadyrov et al 2006]. Nachfolgend wird die Basenfehlpaarung über die fehlerhafte Stelle hinaus durch Exonuclease I entfernt, eine Neusynthese der entfernten Nukleotide über DNA-Polymerase δ durchgeführt und letztendlich der DNA-Strang durch die DNA-Ligase wieder geschlossen. Alternativ und ähnlich arbeitet der MSH2-MSH3 (MutS β) Komplex, welcher präferentiell Insertionen/Deletionen innerhalb von Mikrosatellitensequenzen korrigiert (s Abbildung (b)).

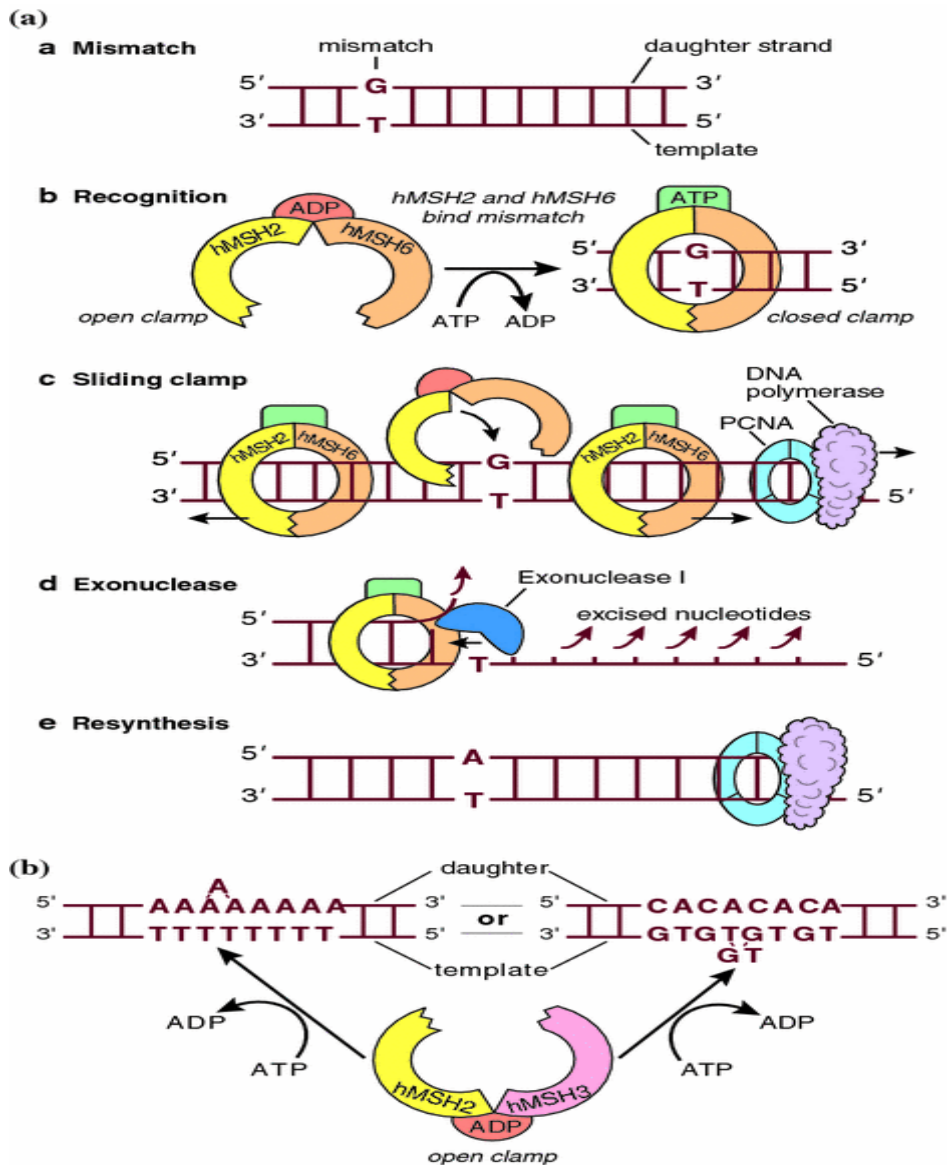


Abbildung Mismatch-Mutation Reparatur [entnommen aus Boland et al 2007]

Wie in obiger Abbildung verdeutlicht, ist MSH2 obligatorisch notwendig um MSH6 und MSH3 zu stabilisieren. Fällt MSH2 durch Mutation aus, geht die gesamte MMR Funktion verloren; nicht jedoch im Falle von MSH6 oder MSH3, wo Restfunktionen der MMR gewährleistet durch MSH2 vorhanden bleiben. Ähnlich verhält es sich mit dem obligatorischen MLH1 und PMS2, PMS1, oder MLH3. Ergo, verursacht ein Ausfall von MSH2 oder MLH1 das „klassische“ Spektrum von HNPCC. Interessanterweise ist bsp ein Überwiegen von MSH2 Mutationen in der HNPCC Variante: Muir-Torre Syndrom aufzufinden, wodurch einige Autoren bereits von einer klaren Genotyp-Phänotyp Korrelation sprechen [Mangold et al 2004, Lee et al 2005]. Der Funktionsverlust von MSH6 führt zu einer „abgeschwächten“ Form von Lynch Syndrom mit späterem Auftreten von Tumoren [Hendriks

et al 2004]. Ein Fehlen von MSH3 wiederum führt zu keinen krankheitsrelevanten Erscheinungen, da nach bisheriger Evidenz das verbleibende MutS α Heterodimer (MSH2 + MSH6) den Funktionsverlust zu kompensieren scheint. Auch im Falle einer Mutation im Gen PMS2 und folglichem Fehlen vom MutL α Heterodimer (MLH1 + PMS2) scheint die Kombination von MLH1 mit MLH3 oder PMS1 dies auszugleichen und einen späteren Krankheitsbeginn zu bedingen [de Jong et al 2004, Truninger et al 2005, Hendriks et al 2006]. Für Mutationen im Gen MLH3 oder ExoI 1 fehlt krankheitskausale Evidenz [Hienonen et al 2003].

4.2 Molekulargenetisches Testing

4.2.1 Sequenzanalyse und Mutationscreening

Hinsichtlich der DNA-Untersuchung bietet sich die *Sequenzanalyse*, mit welcher basierend auf den methodischen Grundlagen von Walter Gilbert und Fred Sanger eine direkte Abfolge der DNA-Basen bestimmt und Sequenzvariationen nachgewiesen werden können, sowie ein *Mutationsscreening* an, womit zwar eine schnelle Lokalisation der Mutation in einem Gen, aber keine Aussage über die exakte Veränderung der Nukleinsäure gemacht werden kann. Letzteres muß wiederum schlußendlich durch eine Sequenzierung beantwortet werden.

Zurzeit sind über 400 Mutationen in HNPCC Genen bekannt. Über 90% dieser betreffen die MMR Gene, MLH1 oder MSH2, welche daher erstes Ziel eines Screenings oder einer Sequenzierung sind. Ungefähr 5-10% der Mutationen betreffen MSH6 und sporadisch findet sich eine Veränderung im PMS2 Gen [Burt et al 2005].

Bezüglich eines Mutationsscreenings existieren eine Reihe von Präscreening-Verfahren, denen in der Regel eine PCR vorausgeht, um einen zu analysierenden Abschnitt genomischer DNA zB Exon eines Gens zu amplifizieren. Im Hinblick auf das Screening von unbekanntem MMR Genmutationen werden folgende Screeningverfahren empfohlen:

- IVSP (in vitro synthesized protein assay),
- SSCP (single-strand conformational polymorphism assay),
- DGGE (denaturing gradient gel electrophoresis),

- DHPLC (denaturing high performance liquid chromatography).

Problematisch sind Mutationsscreeningmethoden als auch Sequenzanalyse insb im Falle von Deletionen oder „Gen Rearrangements“, da eine PCR vorausgeht, welche eine Analyse in einer heterozygoten Situation durch die Präsenz eines nicht deletierten Allels erschwert. Zumindest 20% der Mutationen in MSH2 und 5% in MLH1 sind davon betroffen [Wagner et al 2003, Kohlman et al 2006]. Eine Deletionsanalyse empfiehlt sich ergo bei negativem Ergebnis eines Mutationsscreening bzw einer Sequenzierung mittels „Southern blot analysis“ und/oder „multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) analysis“ durchzuführen. Eine neuere vorgeschlagene Methode ist bsp die „Conversion Analyse“. Letztere ist potentiell geeignet Deletionen und Gen Rearrangements zu erkennen [Yan et al 2005].

4.2.2 Mikrosatelliteninstabilität

Mikrosatelliten oder Short-tandem-repeats Polymorphismen sind repetitive Di-,Tri- oder Tetra-Nukletide, die sich 8-25mal tandemartig wiederholen. Ungefähr 0,5% des Genoms bestehen aus verstreuten Mikrosatelliten [Murken et al 2006]. Diese sind für Schäden durch Deaminierung, Oxidation und Methylierung besonders anfällig, wodurch es zu Falschpaarungen von Basen kommt. Die „Mismatch-Reparatur (MMR)“ hat nunmehr die Aufgabe der Identifizierung und Behebung dieser Schäden. Defekte in den Mismatch-Reparatur-Genen wie bei Tumorzellen im Rahmen von HNPCC führen zu einer veränderten Anzahl von Mikrosatellitenwiederholungen verglichen mit normalen Zellen. „Mikrosatelliteninstabilität“ ist ergo definiert als eine Längenänderung aufgrund von Insertionen oder Deletionen von sich wiederholenden Einheiten, wofür Normal- und Tumorgewebe verglichen wird. MSI beschreibt keinen bestimmten Tumorphänotyp (obschon aus der MSI Tumoreigenschaften ableitbar sind), und bezieht sich nur auf die Beobachtung der Instabilität eines gegebenen Markers. Boland et al (1998) haben ein internationales Referenzpanel von fünf Markern [2 Mononukleotid- (BAT25, BAT26) und 3 Dinukleotid-Repeats (D2S123, D5S346, D17S250)] ausgearbeitet, welches über die Vervielfältigung von Markern durch PCR Veränderungen von Tumorgewebe im Vergleich zu Normalgewebe ausmachen soll. Mikrosatelliteninstabilität (MSI) gibt somit einen konkreten Hinweis auf einen Defekt in MMR, welcher wiederum auf das Vorliegen eines Tumors des HNPCC

Spektrums hindeuten würden [Liu et al 2000, Lamberti et al 1999]. Denn 85% aller Kolorektalen Tumore besitzen eine stabile MMR-Funktion, nur 15% eine funktionsbeeinträchtigte MMR Eigenschaft [Lindor et al 2002]. Was die Verlässlichkeit der Methode betrifft, bejahen viele Studien die Verlässlichkeit und Genauigkeit der Mikrosatelliteninstabilitätsbestimmung als einen wesentlichen Schritt hin zur Diagnose HNPCC [Terdiman et al 2001, Dietmaier et al 1997].

Mikrosatelliteninstabile Tumore wurden von Boland et al (1998) wie folgt eingeteilt:

- **MSI-high** (MSI-H) wenn mehr als 30% der Marker Instabilität zeigen
- **MSI-low** (MSI-L) wenn weniger als 30% der Marker Instabilität zeigen
- **MSI-stable** (MSI-S) wenn 0% der Marker Instabilität zeigen

Zunehmende Evidenz deutet darauf hin, daß klinische und pathologische Unterschiede zwischen MSI-H einerseits und MSI-S/MSI-L andererseits bestehen. Histopathologisch zeigt sich ein vermehrtes cribriformes/medulläres Wachstumsmuster sowie eine Histologie geprägt von Siegelringzellen sowie hochgradig medullärer Entität; darüber hinaus finden sich exophytisch/muzinöse Tumore.

Neben histopathologischen Unterschieden zwischen MSI-H und MSS/MSI-L Kolorektalen Tumoren bestehen ferner konkrete Unterschiede in ihren Eigenschaften, was konkreten Einfluß auf die Behandlung hat (vgl Kapitel: Exkurs 5-Fluorouracil (5-FU) – Chemotherapie bei MSI-H Tumoren). MSI-H Tumore weisen mit höherer Wahrscheinlichkeit Mutationen in TGFbR2, BAX2 sowie IGF2R Genen auf, währenddessen typische Mutationen in Verdachtsgenen für ein sporadisches Kolorektales Karzinom wie Mutationen in APC, p53 oder K-ras weniger häufig vorkommen [Konishi et al 1996, Olschwang et al 1997, Salahshor et al 1999]. Darüber hinaus sind MSI-H Tumor eher diploid oder fast diploid und CEA scheint mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit exprimiert zu werden. Auch sind MSI-H Tumore eher im rechten Kolon platziert, zeigen eine positive Familienvorgeschichte und scheinen eine bessere Stage-spezifische Langzeitprognose zu haben [Lindor et al 2002].

4.2.3 Immunhistochemie

Immunhistochemie basiert auf dem Konzept einer Antigen – Antikörperreaktion, wodurch eine Expression von MutL und MutS Proteinkomplexen (Mutationen in den Genen MLH1 und MSH2 sind mit 90% prädominant) sichtbar gemacht werden kann. Antikörper zu MLH1 und MSH2 Proteinsystemen sind bereits kommerziell erhältlich; für die Aufbereitung stehen unterschiedliche Schemata zur Verfügung. Nach Aufarbeitung der Paraffinblöcke des Präparats mit Xylen, Rehydrierung mit graduierten Alkoholstufen sowie Waschen in TRIS Puffer, wird dafür eine Kombination aus Wärmebehandlung mittels Mikrowellenofen oder Dampf sowie Zusatz von Zitrat oder EDTA als Puffer empfohlen [Müller et al 2001]. Als Ergebnis wird im Falle eines HNPCC Syndroms (dh bsp Mutation in MLH1 oder MSH2) ein Ausbleiben einer Reaktion erwartet, wodurch ein Aufscheinen des mit den Antikörpern zugesetzten Farbstoffs unterbleibt (s dazu Beispiel im Anhang). Der Hinweis auf eine Mutation im jeweiligen Gen ist dadurch gegeben [Chaves et al 2000, Giardiello et al 2001]. Grundsätzlich fällt die Beobachtung auf, daß der Zusatz von MSH2 Antikörper eindeutiger Ergebnisse liefert als von MLH1, wo manchmal nur eine schwache Färbung auszumachen ist, welche Erfahrung in der Interpretation bedürfen [Mangold et al 2005]. Denn Missense Mutationen in DNA MMR-Genen können nämlich zu Veränderungen der Enzymaktivität führen ohne (!) ein Fehlen des jeweiligen Proteins. Gewisse Mutationen im MLH1 oder MSH6 führen unter anderem zur Translation eines funktionsuntüchtigen Proteins, welches über eine Immunhistochemie detektiert wird. Folglich kann dies ein falsches Bild einer Funktion von MMR vortäuschen.

Obwohl Empfehlungen für HNPCC Testung eher von der Mikrosatellitenanalyse als Screening Methode ausgehen, ist die Immunhistochemie (IHC) als Alternative mittlerweile etabliert [Terdiman et al 2001, AGA 2001, Lindor et al 2002, de la Chapelle 2002]. Eine IHC hat den Vorteil eine schnellere und kostengünstigere Alternative zur MSI Testung in der Klassifizierung von Kolorektalen Tumoren zu sein. Lindor et al (2002) geben für IHC eine 100% Spezifität in der Vorhersage eines Tumors vom MSI-H Phänotypus bei gleichzeitiger 92% Spezifität in der Detektion von MSI-H Tumoren an. Gleichzeitig verweisen sie aber auf den Nachteil, daß bei 3,3% aller Tumore gleichzeitig einen MSI-H Phänotypus sowie eine normale Expression von hMLH1 und hMSH2 aufweisen. Ergo, müssen Teststrategien den Vorteil der IHC mit dem Nachteil einige Fälle von MSI-H Tumoren zu übersehen abwägen. Nichtsdestotrotz hat IHC – wie erwähnt – gegenüber MSI Testung den Vorteil eine schnellere

und vor allem preiswertere Alternative zu sein. Debniak et al (2000) schätzen die Kosten von IHC auf 14 bis 28% einer MSI Testung ein.

Abschließend gilt als Konsequenz für die Praxis: Es erscheint kostengünstig bei hoher Spezifität und Sensitivität zuerst eine Immunhistochemie und erst bei negativem Ergebnis eine Mikrosatellitenanalyse durchzuführen.

4.2.4 BRAF-V600E Mutation

BRAF ist ein Mitglied der RAF Genfamilie, und kodiert für eine zytoplasmatische Serin/Threonin Kinase. Nach Identifizierung der somatischen BRAF Mutation in Kolorektalen Tumoren [verursacht durch eine T > A Transversion auf Position 1799 (c.1799T > A)] wurde beobachtet, daß diese vor allem in MSI Tumoren vorkommen [Davies et al 2002]. Folglich zeigten Untersuchungen, daß die BRAF Mutation zwar in 31-83% aller sporadischen MSI Tumore vorkommt, jedoch sehr selten bis nie in HNPCC MSI Tumoren [Loughrey et al 2007, Domingo et al 2005].

Vergegenwärtigt man sich den im bisherigen Verlauf dieser Arbeit beschriebenen molekulargenetischen Diagnosealgorithmus von HNPCC Tumoren, so kann es vorkommen, daß sporadische MSI-H Tumore aufgrund epigenetischen Verlustes der MLH1, MSH2 oder MSH6 Proteinexpression ein ähnliches Bild in der Immunhistochemie wie eine Mutation in einen der MMR Gene vortäuschen können. Denn 15% aller sporadischen Kolorektalen Tumore sind MSI-H bei negativer Assoziation mit HNPCC [Burgart 2005]. Unter Zuhilfenahme einer Analyse auf BRAF-V600E kann der Diagnosealgorithmus nunmehr entscheidend verbessert werden. Kann nämlich nicht zwischen einem sporadischen oder HNPCC assoziierten Tumor unterschieden werden, schließt das Vorliegen einer BRAF-V600E Mutation HNPCC de-facto aus. Eine Implementierung dieses Mutationscreenings in den bisher etablierten Diagnosealgorithmus erscheint daher als durchwegs sinnvoll [Loughrey et al 2007, Domingo et al 2004].

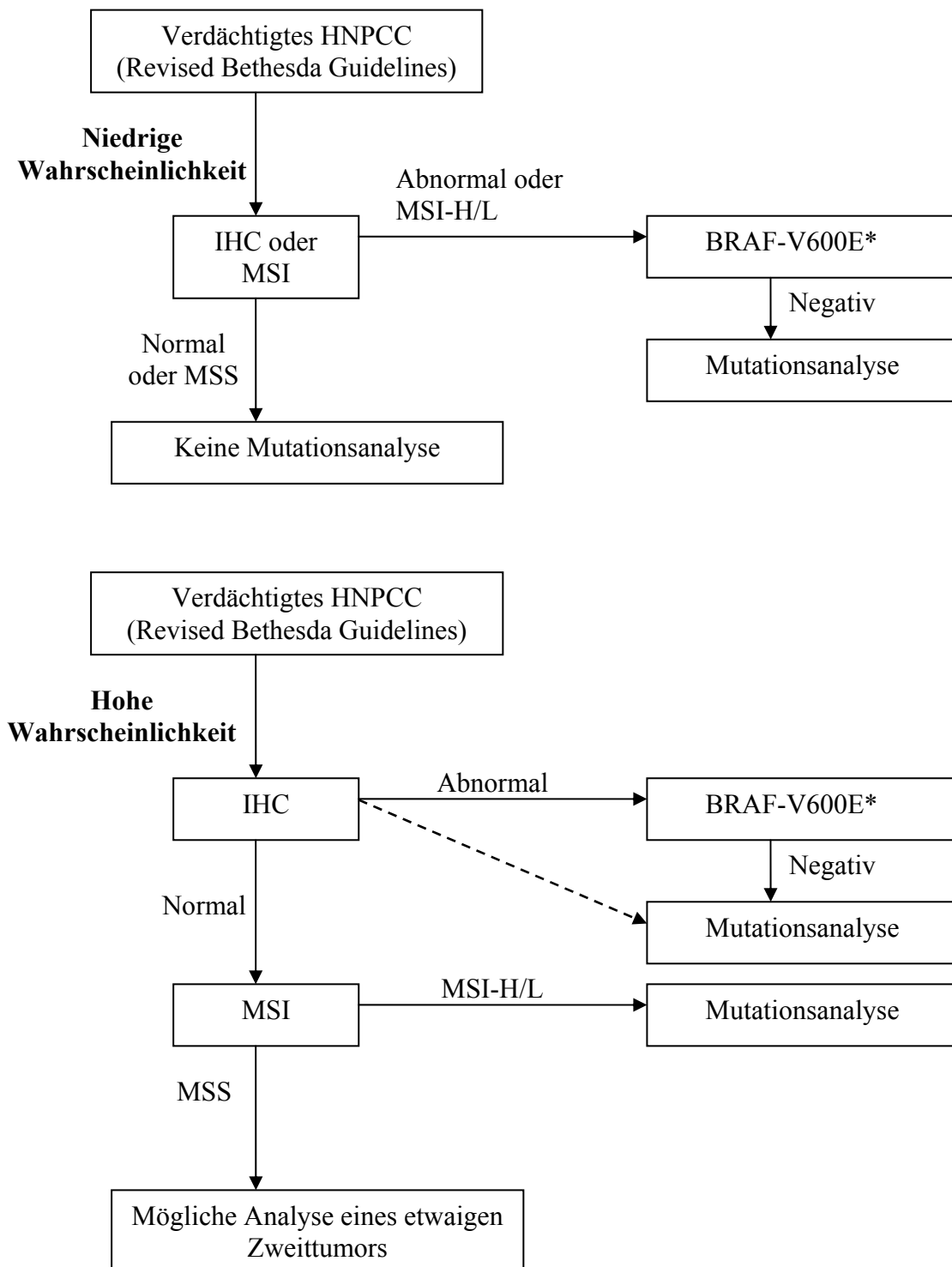
4.3 Zusammenfassung

Während für die klinische Beratung in erster Linie die Amsterdam I/II Kriterien zum Tragen kommen, deren Erfüllung direkt zur Veranlassung einer Mutationsanalyse führt (s dazu auch obigen Diagnosealgorithmus), ist das weitere Test- und Diagnoseverfahren im Falle eines oder mehrerer positiver Bethesda-Kriterien genauer zu betrachten:

Erfüllt der Patient nur ein Bethesda-Kriterium („Low probability of carrying a mutation“) wird die Prüfung auf eine Mutation mit einer Immunhistochemietestung (IHC) oder Mikrosatelliteninstabilität (MSI) fortgeführt. Nachdem – wie erwähnt – die Sensitivität von einer IHC als sehr gut bis exzellent sowie als kostengünstiger zu betrachten ist, ist diese Methode mE das Mittel der Wahl. Eine normale Proteinexpression oder Mikrosatellitenstabilität (MSS) macht das Vorliegen von Lynch Syndrom unwahrscheinlich, eine weitere Mutationsanalyse als unnötig. Abnormale Expression oder MSI-H/L bedürfen weiterer Abklärung. Da nach de la Chapelle (2002) 15% aller Kolorektalen Tumore als mikroinstabil gelten, wobei davon >66% sporadischer Herkunft und <33% zum Formenkreis HNPCC zu zählen sind, ist demnach ein sporadischer Tumor in Erwägung zu ziehen. Zur Abgrenzung von einem Tumor des HNPCC Spektrums kann nunmehr entweder eine Mutationsanalyse aller HNPCC assoziierten Gene erfolgen oder über eine Bestimmung der BRAF-V600E Mutation das Vorliegen eines HNPCC Syndrom de-facto ausgeschlossen werden, da diese im Rahmen von HNPCC äußerst unwahrscheinlich ist. Letztere ist mE Mittel der Wahl im Therapiealgorithmus.

Erfüllt der Patient mehr als ein Bethesda-Kriterium („High probability of carrying a mutation“) wird wiederum in erster Linie eine IHC unternommen. Ergibt sich eine abnormale Expression der Proteine, ist das Vorliegen eines HNPCC Syndroms sehr wahrscheinlich, die Durchführung einer Mutationsanalyse darauf gerechtfertigt. Differenzialdiagnostisch ist jedoch wiederum an einen sporadischen Tumor zu denken, dessen Diagnose über die Bestimmung der BRAF-V600E Mutation gesichert werden könnte. Angesichts der Situation eines nach den Bethesda-Kriterien vorliegenden Hoch-Risiko Patienten erscheint aber mE eine direkte Mutationsanalyse der Lynch Gene für sinnvoll. Ergibt sich eine normale Expression der Proteine, kann ein Lynch Syndrom nicht ausgeschlossen werden, da entweder wie in seltenen Fällen bei missense-Mutationen ein funktionsuntüchtiges Protein gebildet wird oder ein sporadischer Tumor vorliegt. Eine MSI ist ergo notwendig. Das Ergebnis MSI-

L/H berechtigt zur Mutationsanalyse auf HNPCC, MSS schließt ein HNPCC Syndrom nicht vollständig aus; an eine Analyse eines möglichen Zweitumors ist zu denken.



*Im Falle einer abnormalen MLH1 Expression bietet sich die DNA Analyse der BRAF Mutation im Tumor als eine Option an, da die Präsenz von BRAF-V600E ein Vorliegen eines HNPCC Tumors äußerst unwahrscheinlich macht.

5. Genetische Beratung

5.1 Testen/Beratung von Erwachsenen

5.1.1 Medizinische Grundlagen

Bei der bei weitem größten Mehrheit an HNPCC Diagnosen liegt eine Familienvorgeschichte im Sinne eines autosomal-dominanten Erbgangs zugrunde. Nur in seltensten Fällen wird eine de-novo Mutation berichtet. Aufgrund der, obschon sehr hohen, inkompletten Penetranz und Altersvariabilität für Tumore des HNPCC Spektrums sowie diverser anderer Gründe ist eine vollständige Familienanamnese in einigen Fällen nicht erhebbar, wodurch eine Mutationsanalyse auf beiden Elternseiten des Patienten durchgeführt werden sollte. Was die genaue Durchführung der Familienanamnese (Amsterdam I/II Kriterien; Bethesda-Kriterien) und ihre Bedeutung (MSI-Testung/IHC/Mutationsanalyse) anlangt, verweise ich auf bereits Ausgeführtes.

Jüngere systematische Reviews einerseits auf amerikanischer Seite [Lindor et al 2007] andererseits auf europäischer Ebene [Vasen et al 2007] empfehlen hinsichtlich der Krebsfrüherkennung für Risikopersonen folgendes Überwachungsprogramm [s auch Institut für Humangenetik der Universität Bonn 2008]. Dieses umfaßt die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Untersuchungen:

Beginn	Untersuchung	Häufigkeit
ab dem 25 (Koloskopie) bis 35. Lebensjahr (bei sehr jungem Erkrankungsalter in der Familie ggf. früher, nämlich 5-10 Jahre vor dem niedrigsten Erkrankungsalter in der Familie)	Körperliche Untersuchung	Einmal jährlich
	Abdomensonographie	Einmal jährlich
	Komplette Koloskopie	Einmal jährlich
	Gynäkologische Untersuchung (inkl Zytologie sowie CA-125 Bluttest) einschließlich transvaginalen Ultraschall im Hinblick auf Endometrium- und Ovarialkarzinome bei Frauen	Einmal jährlich
ab dem 25-35 Lebensjahr	Urinanalyse mit Zytologie	Einmal jährlich
ab dem 35 Lebensjahr	Magenspiegelung	Einmal jährlich

Hinsichtlich einer Chemoprävention von Kolorektalem Karzinom mit Substanzen des Typus „Nicht-steroidale Antiphlogistika“ sowie von Ovar- bzw Endometriumkarzinomen mit Antikontrazeptiva sind Lindor et al (2007) angesichts der Risiko-Nutzen Abwägung kritisch, was generelle Lifestylemodifikationen (bsp ballaststoffreiche, fettarme Kost, ausreichend Bewegung, etc) anbelangt, positiv eingestellt [auch Lynch et al 2003, Strate et al 2005]. Was die chirurgische Prävention [dh subtotale (Erhalt des Rektums) einschließlich totale Kolektomie] betrifft, sind nach Lindor NM et al (2007) sowie Vasen HF et al (2007) weder für noch gegen diese Maßnahme sehr wenige bis keine evidenzbasierten Daten oder Empfehlungen vorhanden. Die grundsätzliche Haltung ist daher abwartend bis ablehnend und eine Entscheidung dafür bleibt eher dem Einzelfall vorbehalten.

5.1.2 Rechtliche Grundlagen

Wesentlich für die genetische Beratung im Rahmen von HNPCC Tumoren ist die *Diagnoseaufklärung* (dh Information des Patienten über den ärztlichen Befund) mit ihren Konsequenzen. Die Diagnoseaufklärung hat dabei erst dann stattzufinden, wenn die Diagnose mit ausreichender Wahrscheinlichkeit gesichert ist. Wenn bisher nur eine Verdachtsdiagnose existiert, die durch einen medizinischen Eingriff (bsp Blutabnahme) in Konsequenz einer genetischen Analyse abgeklärt werden soll, ist es notwendig, daß der Patient auf die vorläufigen Befunde bzw auf die Zielsetzung der geplanten Maßnahme hingewiesen wird. Gem § 69 Abs 1 Gentechnikgesetz (GTG) ist der Patient über Wesen, Tragweite und Aussagekraft der Analyse aufzuklären und hat aufgrund eines auf diesem Wissen beruhenden freien Einverständnisses der genetischen Analyse schriftlich zuzustimmen. Zusammengefaßt dargestellt: Zur Diagnoseaufklärung im Rahmen der genetischen Beratung kommt es entweder noch vor tatsächlicher Krankheitsrealisation aufgrund eines klinischen Verdachts mit nachfolgender Diagnosesicherung oder nach Krankheitsrealisation aufgrund histologischer und weitergehender Untersuchungen [grundsätzlich dazu Prutsch 2004, Koziol & Welser 2007].

Grundsätzlich ist voranzustellen, daß einem Patienten die Aufklärung über die Diagnose nicht aufzudrängen ist und er wirksam auf diese verzichten kann. Beim Aufklärungsverzicht erklärt der Patient Informationen für entbehrlich, deren Inhalt er nicht kennt. Es liegt im Selbstbestimmungsrecht jedes Patienten auf Informationen zu verzichten; seine Motive sind dabei unerheblich. Für das genetische Beratungsgespräch im Allgemeinen bedeutet dies gem § 69 Abs 5 GTG, daß Beratungen vor und nach einer genetischen Analyse nicht direktiv

erfolgen dürfen. Der Ratsuchende ist bereits bei Beginn der Beratungsgespräche darauf hinzuweisen, daß er - auch nach erfolgter Einwilligung zur genetischen Analyse oder nach erfolgter Beratung - jederzeit mitteilen kann, daß er das Ergebnis der Analyse und der daraus ableitbaren Konsequenzen nicht erfahren möchte.

Ein Aufklärungsverzicht kann grundsätzlich ausdrücklich oder durch schlüssiges Verhalten zu erkennen gegeben werden (vgl § 863 Allgemein Bürgerliches Gesetzbuch (ABGB)), wobei gem §71a Abs 1 GTG indirekt die Notwendigkeit einer schriftlichen Ablehnung folgt. Jedenfalls bedeutet dies für den behandelnden Arzt konkret, daß er unzweifelhaft (!), dh wenn nötig durch Nachfragen, das Verhalten, die Aussagen des Patienten so zu verstehen hat, daß dieser im Bewusstsein der Schwere und Komplikationsmöglichkeiten keine weiteren Informationen hören will. Eine Dokumentation seitens des Arztes ist erforderlich (§ 10 Kranken- und Kuranstaltengesetz (KAKuG) und § 51 ÄrzteG). Im Zweifel sollte der Arzt immer aufklären. Bei wirksamen Aufklärungsverzicht dürfen Ergebnisse aus genetischen Analysen in Arztbriefen und Krankengeschichten nicht dokumentiert werden (§ 71a Abs 1 GTG). Eine Dokumentation der Ergebnisse innerhalb der Institution, welche diese erhoben hat, darf nur auf Veranlassung des behandelnden Arztes automationsunterstützt verarbeitet werden. Ferner sind diese Daten von anderen Datenarten gesondert aufzubewahren oder zu speichern und dürfen nur von jenen Personen, die in der Einrichtung mit der Ermittlung, Verarbeitung oder Auswertung der Daten unmittelbar befasst sind, und nur mit einer gesonderten Zugriffsmöglichkeit abrufbar sein (§ 71a Abs 2 GTG).

Liegt eine gesicherte Diagnose und kein Aufklärungsverzicht vor, hat der Arzt den Patient über seine Krankheit und die Konsequenzen aufzuklären. Im Falle des HNPCC Syndroms liegt ein Aufklärungsfehler vor, wenn es der Arzt dabei unterlässt über die Behandlung (Präventivmaßnahmen) und ihre Alternativen aufzuklären oder, strenger, diese nicht ordnungsgemäß erfolgt. Denn nach ständiger Rechtsprechung gilt, daß der Arzt die Pflicht hat, als Teil der Heilbehandlung den Patienten vorher über die Behandlung oder ihre Unterlassung zu unterrichten [Zeitschrift für VersR 1990, Juristische Blätter 1982, österreichische Richterzeitung 1982].

Der Umfang der Aufklärung stellt eine Rechtsfrage dar, für welche keine spezifisch verbindlichen Normen existieren und hat sich an den Umständen des Einzelfalles zu orientieren. Grundsätzliche, nicht fallspezifische Richtlinien sind dabei neben der Verständlichkeit für den Patienten (die Aufklärung ist in einer dem Bildungsgrad des

Patienten angepaßten „Sprache“ zu führen dh Umgangssprache, nicht Fachjargon) und seiner seelischen Verfassung, die Art der Erkrankung und der vorgesehenen Behandlung, mögliche Risiken und Komplikationen [Vgl grundlegend dazu: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, Leitlinie zur Genetischen Beratung, medgen 19 (2007)]. Zusammenfassend ist als Generalklausel für die Aufklärung während einer genetischen Beratung § 69 Abs 4 u Abs 6 GTG zu nennen:

„Die Beratung nach Durchführung einer genetischen Analyse muss die sachbezogene umfassende Erörterung aller Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen sowie mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen umfassen. Dabei ist bei entsprechender Disposition für eine erbliche Erkrankung mit gravierenden physischen, psychischen und sozialen Auswirkungen auch auf die Zweckmäßigkeit einer zusätzlichen nichtmedizinischen Beratung durch einen Psychologen oder Psychotherapeuten oder durch einen Sozialarbeiter schriftlich hinzuweisen. Zusätzlich kann auf andere Beratungseinrichtungen und Selbsthilfegruppen hingewiesen werden.“

„Beratungen vor und nach einer genetischen Analyse sind mit einem individuellen Beratungsbrief an den Ratsuchenden abzuschließen, in dem die wesentlichen Inhalte des Beratungsgespräches in allgemein verständlicher Weise zusammengefasst sind.“

Insbesondere für operative Eingriffe haben sich im Laufe der Zeit schärfere Kriterien im Hinblick auf die Aufklärung entwickelt, welche nachfolgend präsentiert und anschließend auf ihre Anwendbarkeit für die genetische Beratung geprüft werden sollen [Pitzl et al 1996]:

Auf „typische“ Behandlungsrisiken ist unabhängig von der Wahrscheinlichkeit ihrer Verwirklichung hinzuweisen. Typizität ist dann gegeben, wenn das Risiko speziell diesem Eingriff anhaftet [bsp ist das typische Risiko bei einer Bronchoskopie eine Zahnbeschädigung. Über dieses Risiko muß aufgeklärt werden: OGH 18.10.1991, 8 Ob 620/91, KRSLg 754]. Auch das typische Risiko muß allerdings stets von einer Erheblichkeit und dadurch geeignet sein, die Entscheidung des Patienten zu beeinflussen. Unerheblich bsp OGH 7.9.1993, 10 Ob 503/93 = abgedruckt in Recht der Medizin (RdM) 1994/1: Über ein allgemeines, mit jeder Operation verbundenes und als bekannt vorauszusetzendes Infektionsrisiko von 1-2% muß nicht gesondert aufgeklärt werden. Andererseits OGH 31.1.1995, 4 Ob 509/95 = abgedruckt in RDM 1995/15: Ein typisches Operationsrisiko ist bei einer Entfernung der Gallenblase die Durchtrennung des Ductus choledochus, auf die der Arzt trotz der geringen Häufigkeit von 0,25% hinweisen muß; oder OGH 7.12.2000, 2 Ob 317/00g: Im Fall einer Fruchtwasseruntersuchung ist über typische Risiken für Mutter und Kind wie bsp Fehlgeburtsrisiko aufzuklären. Auch über andere Methoden, die für eine Abklärung des

Problems ausreichen, wie bsp Ultraschall, muß aufgeklärt werden. Umgelegt auf die Situation der genetischen Beratung bei HNPCC Tumoren bedeutet dies, den Patienten auf die erhöhte Tumorprädisposition in den verschiedenen Organsystemen hinzuweisen. Dabei ist es meines Erachtens durchaus notwendig neben den stark erhöhten Risiken für Kolon – und Endometriumkarzinom, auch auf seltenere Tumorentitäten (zB Harnwege) einzugehen. Denn, so gibt die Rechtsprechung vor, die Aufklärung hat umso umfassender zu sein, je weniger der Eingriff medizinisch indiziert bzw dringlich ist, dh die Aufklärungspflicht nimmt in dem Maß zu, in welchem die Indikation der Behandlung abnimmt; besonders strenge Anforderungen sind zu stellen, wenn der Eingriff nicht unmittelbar der Heilung sondern (nur) der Diagnose dient. Wiederum auf den Fall der genetischen Beratung von HNPCC bezogen, ist dies angesichts des Präventivcharakters als Hinweis auf ein ausführliches Gespräch mit dem Patienten über seine Tumorprädisposition zu werten. Aber, die herrschende Lehre einschränkend, die Aufklärung darf nicht im Widerspruch zum Wohl des Patienten stehen, dh sie darf ihn nicht übergebühlich beunruhigen und seelisch belasten [Pitzl et al 1996], zumal ein Übermaß an Informationen, die der Patient nicht verarbeiten kann, dasselbe bewirkt wie eine fehlende Aufklärung: Der Arzt haftet wie bei unterlassener Aufklärung. Folglich soll die ärztliche Aufklärungspflicht insgesamt nicht überspannt werden.

Nach der Rechtsprechung und herrschender Lehre können schriftlich eingeholte Zustimmungserklärungen und Aufklärungsbögen das persönliche Gespräch zwischen Arzt und Patienten nicht ersetzen [OGH 19.12.1984, 3 OB 562/84 = abgedruckt in Recht der Medizin 1995/15 mit Anmerkung Kopetzki]. Ergo, sind lediglich schriftlich gegebene Einwilligungen ohne ärztliches Aufklärungsgespräch unwirksam. Für die genetische Beratung hat dies zur Konsequenz, daß rein schriftlich gegebene Informationsbögen über die gesicherte Diagnose als Aufklärung nicht ausreichen und ein mündliches Gespräch nicht ersetzen, allenfalls ergänzen können. Abschließend ist auf die Pflicht des Arztes gem § 70 GTG hinzuweisen, „wenn zur Beurteilung des Ergebnisses einer genetischen Analyse die Einbeziehung von Verwandten der untersuchten Person erforderlich ist, oder wenn anzunehmen ist, daß eine ernste Gefahr einer Erkrankung von Verwandten der untersuchten Person besteht, der untersuchten Person zu empfehlen, ihren möglicherweise betroffenen Verwandten zu einer humangenetischen Untersuchung und Beratung zu raten.“ Insbesondere im Hinblick auf die genetische Beratung bei HNPCC Tumoren ist letzterem Aspekt Beachtung zu schenken.

5.2 Testen/Beratung von Kindern&Jugendlichen

5.2.1 Medizinische Grundlagen

Jedes Kind eines betroffenen Elternteils mit HNPCC hat eine 50% Wahrscheinlichkeit Anlageträger einer Mutation zu sein. Nachdem mit Tumoren des HNPCC Spektrum ungefähr ab Beginn des 40 Lebensjahres zu rechnen ist, wäre mE eine Mutationsanalyse bei Verdacht vorgenommen vor dem 18.Lebensjahr medizinisch gesehen eher unnötig, zumal es keine unmittelbare Konsequenz auf Vorsorge bzw Risikoverhalten hat. Diese Ansicht deckt sich mit der Stellungnahme der deutschen Gesellschaft für Humangenetik zur genetischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen (1995). Jedoch berichten Huang et al (2001) von Mutationen im Rahmen von HNPCC, welche bereits im Kindesalter auftraten. Es handelt sich dabei um rare Ausnahmefälle. Grundsätzlich ist eine Diagnosestellung sowie der Beginn einer Vorsorge – wie bereits – ausgeführt ab dem 20 bzw 25 Lebensjahr vorzunehmen und mit der Prävention bei sehr jungem Erkrankungsalter in der Familie ggf. früher, nämlich 5-10 Jahre, vor dem niedrigsten Erkrankungsalter in der Familie ein entsprechendes Vorsorgekonzept zu verwirklichen. Betont soll hier wiederum der Stellenwert der jährlichen Koloskopie werden, da die Adenom-Karzinomsequenz des Kolorektalen Karzinoms bei Lynch Syndrom im Vergleich zu einem sporadischen Tumor von ungefähr 5 auf bis zu 2 Jahre verkürzt ist.

5.2.2 Rechtliche Grundlagen

Ein Akt der Selbstbestimmung ist die Einwilligung in die Behandlung nur dann, wenn der Behandelte zumindest abschätzen kann, worum es bei der Behandlung geht. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit der Aufklärung. Diese setzt aber einen einsichts- und urteilsfähigen Menschen voraus, eine Bedingung, welche im vorangegangenen Teil über die rechtlichen Grundlager der genetischen Beratung bei Erwachsenen stillschweigend angenommen wurde, im Falle von Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren näherer Erläuterung bedarf.

Grundsätzlich gilt: Liegt Einsichts- und Urteilsfähigkeit vor, dann ist die Entscheidung des Kindes allein maßgebend, seine Einwilligung zur medizinischen Behandlung ist also ausreichend (es bedarf keiner weiteren Zustimmung durch Obsorgeberechtigte), aber auch notwendig. Gem § 69 Abs 2 GTG in Verbindung mit § 146c Abs 1 Allgemein Bürgerliches Gesetzbuch (ABGB) wird die erforderliche Einsichts- und Urteilsfähigkeit bei mündigen Minderjährigen (Personen, die das 14 Lebensjahr vollendet haben) vermutet, kann aber auch schon vorher bei Vorliegen der notwendigen geistigen Reife vorliegen und umgekehrt auch

bei Älteren fehlen. Jedoch bedürfen nach § 146a Abs 2 ABGB Behandlungen, die gewöhnlich mit einer schweren oder nachhaltigen Beeinträchtigung der körperlichen Unversehrtheit oder Persönlichkeit verbunden sind, zusätzlich der Zustimmung der mit der Pflege und Erziehung betrauten Personen. Fehlt es dem Kind oder mündig Minderjährigen an der notwendigen Einsichts- und Urteilsfähigkeit, ist von vornherein die Einwilligung an die Zustimmung der Obsorgeberechtigten (meist Eltern) gebunden. Verweigert der gesetzliche Vertreter seine Zustimmung zu einer aus Sicht des Kindeswohls notwendigen Behandlung, muß der Arzt außer im Falle eines Notfalls die Zustimmung des PflEGschaftsgerichts einholen [Fuchs et al 2003, Koziol&Welser 2001].

Umgelegt auf den Fall der Testung und genetischen Beratung von Kindern hat obig Ausgeführtes zur Konsequenz, daß eine etwaige Testung auf HNPCC relevante Mutationen, was angesichts des Manifestationsalters dieser Tumorprädisposition ein rarer Ausnahmefall sein wird [aber nach bsp Huang et al (2001) vorkommen kann], durchaus der Einwilligung des Kindes oder Jugendlichen bei notwendiger geistiger Reife bedarf. Die nach Diagnosesicherung vorzunehmende Aufklärung hat sich nach den im vorangegangenen Kapitel bereits aufgezeigten Richtlinien zu halten und sich am Bildungsniveau des Kindes oder Jugendlichen zu orientieren. Fehlen die geistigen Voraussetzungen richtet sich die genetische Beratung nach der Zustimmung und Aufklärung der Obsorgeberechtigten.

5.3 EXKURS: 5-Fluorouracil (5-FU) – Chemotherapie bei MSI-H Tumoren

5.3.1 5-FU Chemotherapie bei sporadischen MSI-H Tumoren

Wie bereits angesprochen, unterscheiden sich HNPCC Tumore aufgrund des MMR (ergo, MSI-H Tumor) von sporadischen Tumoren (ie vor allem MSI-L/MSS Tumore, aber auch -wiewohl seltener - MSI-H Tumore) in vielerlei Hinsicht. An dieser Stelle soll kurz das unterschiedliche Ansprechen von MSI-Tumoren auf 5-Fluorouracil (5-FU) angeschnitten werden, welche für nunmehr 40 Jahren die Standardtherapie bei fortgeschrittenen Kolorektalen Tumoren (UICC II/III) ist.

5-FU ist ein Uracil- bzw Thymin Antagonist, da Fluorouracil nach Umwandlung in 5-Fluordesoxyuridin-Monophosphat die Thymidilatsynthetase und damit die Methylierung von

Desoxyuridylsäure zu Thymidylsäure blockiert. Die Folge ist eine Hemmung der DNA-Synthese. Ferner, wird 5-FU auch als falscher Baustein in die RNA eingebaut [Mutschler et al 2001]. Dabei zeigte sich, daß ein funktionierendes MMR (wie bei MSI-L sowie MSS Tumoren) einen wichtigen, jedoch noch nicht explizit bestimmten Beitrag zur Wirksamkeit im Sinne einer Erhöhung der Chemosensitivität leistet [Carethers et al 1999, Meyers et al 2001].

Gerade in den letzten Jahren kam nach in-vitro Experimenten verstärkt die Frage auf, ob ein defektes MMR klinisch Einfluß auf die Chemotherapie mit 5-FU hat. Tatsächlich wurde von Ribic et al (2003) im New England Journal of Medicine in einer groß angelegten klinischen Studie festgestellt, daß Betroffene von einem Kolorektalen Karzinom charakterisiert durch MSI-L oder MSS im Stadium UICC II oder III von einer Chemotherapie mit 5-FU profitieren, nicht aber Tumore charakterisiert durch MSI-H (vgl Vergleich Überlebensrate MSI Tumore vs MSS Tumore im Anhang). Der genaue pathophysiologische Mechanismus ist noch nicht aufgeklärt. Das Ergebnis an sich wurde von mehreren Autoren bestätigt [Warusavitarne et al 2007, Jover et al 2006, Benatti et al 2005], bleibt jedoch trotzdem nicht unumstritten [Watanabe et al 2006]. Desweiteren deutet die vermehrte Datenlage darauf hin, daß ein Zusammenhang zwischen MSI und deutlich reduzierter Wahrscheinlichkeit für Metastasen in lokale Lymphknoten sowie Fernmetastasen besteht [Malesci et al 2007, Gryfe et al 2000]. Als molekulare Prädiktoren für ein reduziertes Metastasierungsrisiko und ergo einer besseren Prognose wird eine Mutation in TGFbRII für alle MSI-Tumore, Abwesenheit von hMSH2 für HNPCC Tumore sowie das Fehlen von einer p16 Methylierung für sporadisch auftretende hMLH1-defiziente Tumore angenommen [Malesci et al 2007, Gryfe et al 2000]. Parc et al (2004) kommen aufgrund ihrer Studienergebnisse zur Prognose von T3N0M0 Tumoren zur Aussage, daß die Eigenschaft MSI-H einen guten Prognosefaktor darstellt und Betroffene im Stadium T3N0M0 keine adjuvante Chemotherapie erhalten sollten.

Zusammenfassend gilt festzuhalten: Es besteht zunehmend vermehrte Evidenz für die Bedeutung von MSI in der Auswahl der Chemotherapie. 5-FU als adjuvante Chemotherapie zeigt sich bei sporadischen MSS Tumoren als statistisch signifikant prognostesteigernd. Ein Ergebnis, welches sich für MSI-H Tumore mehreren Arbeiten folgend tendenziell nicht replizieren läßt. Die Anwendung von 5-FU zur Prognoseverbesserung in der adjuvanten Chemotherapie bei MSI-H Tumoren wird daher eher abwartend bis – angesichts der Chemotherapie Nebenwirkungen – ablehnend beurteilt.

5.3.2 5-FU Chemotherapie bei HNPCC Tumoren

Vergegenwärtigt man sich obige Ausführungen für den Fall von HNPCC Tumoren, liegt der Schluß nahe, 5-FU ist als Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium dieser Tumorentität eher ungeeignet. HNPCC Tumore sind grundsätzlich per definitionem ihrer Pathogenese folgend mikrosatelliteninstabil, umso eindeutiger müßte das Nichtansprechen einer 5-FU adjuvanten Chemotherapie verlaufen. Studien bzw Untersuchungen dazu sind eher rar zu finden. De Vos Tot Nederveen Cappel et al (2004) untersuchten retrospektiv das Überleben von HNPCC Patienten im Stadium III mit oder ohne einem 5-FU Chemotherapie regime. Diese Studie zeigte keinen Benefit für Patienten in der Anwendung von 5-FU. Obschon dieses Ergebnis im Einklang mit der Vermutung des schlechten Ansprechens von mikrosatelliteninstabilen Tumoren auf 5-FU steht, ist die Conclusio zurückhaltend zu stellen, da De Vos Tot Nederveen Cappel et al (2004) selbst einige methodische Schwächen ihrer Studie aufzeigen. Eine prospektive Studie zum Vergleich des Nutzens der Anwendung einer auf 5-FU basierenden adjuvanten Chemotherapie mit Patientenkollektiv HNPCC Betroffener steht zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch aus. Den Analogschluß der schlechten Wirksamkeit von 5-FU bei MSI-H sporadischen Tumoren auf HNPCC Tumore zu ziehen, ist ergo empirisch noch nicht gesichert.

5.4 Familienplanung

Bei HNPCC handelt es sich um eine autosomal-dominante Erbkrankheit. Dies bedeutet ein 50% Vererbungsrisiko an die nachfolgende Generation.

5.5 Pränataldiagnose

5.5.1 Medizinische Grundlagen

Eine Pränataldiagnose auf HNPCC ist möglich, erscheint aber außer bei sehr rarer sehr früher Tumormanifestation in der Familienvorgeschichte als wenig zielführend. Als Methoden der Wahl stehen insbesondere die Chorionzottenbiopsie ab der 10 Schwangerschaftswoche (SSW) oder Amniozentese ab der 16 SSW zur Verfügung. Die krankheitsverursachende Mutation des betroffenen Familienmitglieds muß vorher bekannt sein. Das Risiko und der Nutzen des Eingriffs müssen gründlichst abgewogen werden [Murken et al 2006].

5.5.2 Rechtliche Grundlagen

HNPCC ist ein Tumorprädispositionssyndrom, welches mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an die nachfolgende Generation vererbt wird. Es handelt sich um keine unmittelbar lebensbedrohende oder schwer lebensbeeinträchtigende Erkrankung weder für das Kind noch für den späteren Erwachsenen, sondern um eine Tumorprädisposition, wobei der mögliche Erkrankungsausbruch bzw Tumormanifestation variabel ist und im Durchschnitt ab dem 40. Lebensjahr damit zu rechnen ist. Präventionsmaßnahmen können die Grundprädisposition nicht heilen, denn alle Körperzellen sind betroffen. Lebensbedrohende Konsequenzen durch kontinuierliche Vorsorge lassen sich jedoch ab dem 25. Lebensjahr vermeiden. Hinsichtlich einer von Eltern gewünschten Pränataldiagnose nicht mit der Zielsetzung einer frühen Diagnose aufgrund besonderer Familienvorgeschichte, sondern zum Zwecke eines etwaigen Schwangerschaftsabbruchs ist folgendes klarzustellen:

Nach österreichischem Recht (§ 96 Strafgesetzbuch (StGB)) ist der vorsätzliche (Wissen und Wollen!) Schwangerschaftsabbruch strafbar. Strafflos bleibt der Schwangerschaftsabbruch bei Vorliegen der taxativ aufgezählten Rechtfertigungsgründe (§ 97 Abs 1 Z1-3 StGB). Im Falle der Pränataldiagnose zur Rechtfertigung eines Schwangerschaftsabbruchs wird prima facie versucht den Tatbestand von § 97 Abs 1 Z 2 2.Fall (eugenische Indikation) zu verwirklichen, welcher die Strafflosigkeit dann begründet, wenn „...eine ernste Gefahr besteht, daß das Kind geistig oder körperlich schwer geschädigt sein werde, ...“. Angesichts bisheriger Erläuterung des Lynch Syndroms erscheint eine Subsumtion dieses unter dem Tatbestand des § 97 Abs 1 Z2 2.Fall als abwegig und wenig überzeugend. HNPCC ist ergo keine eugenische Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Die Strafflosigkeit eines Schwangerschaftsabbruchs innerhalb der ersten drei Monate nach Schwangerschaftsbeginn (§ 97 Abs 1 Z1 StGB) sowie aus anderen Gründen (§ 97 Abs 1 Z2,3 StGB) bleibt freilich davon unberührt.

5.6 Präimplantationsdiagnose

Bei der Präimplantationsdiagnostik (PID) wird nach In-vitro-Fertilisation und Kultivierung des Embryos bis zum 8-Zellstadium (Blastozyste) eine Zelle (Blastomere) für die molekulargenetische Diagnostik vom Embryo abgespalten.

In Deutschland (§ 8 Abs 1 Embryonenschutzgesetz) und anderen europäischen Staaten wie bsp Österreich ist die Präimplantationsdiagnostik nicht erlaubt [s dazu grundlegenden Bericht der „Bioethikkommission beim Bundeskanzleramt“: Präimplantationsdiagnostik, Wien Juli 2004]. Juristisch ist folgendes festzuhalten. In Österreich existiert derzeit keine ausdrückliche gesetzliche Regelung über die Zulässigkeit der PID, weder im Fortpflanzungsmedizingesetz BGBl 1992/275 (FMedG) noch im Gentechnikgesetz (GTG), BGBl 13/2006. Es ist jedoch einhellige Meinung, daß sich aus § 9 Abs 1 FMedG eine indirekte Antwort auf die Frage nach der Zulässigkeit von Diagnoseverfahren am Embryo in vitro ergibt. § 9 Abs 1 FMedG besagt:

„Entwicklungsfähige Zellen dürfen nicht für andere Zwecke als für medizinisch unterstützte Fortpflanzungen verwendet werden. Sie dürfen nur insoweit untersucht und behandelt werden, als dies nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Erfahrung zur Herbeiführung einer Schwangerschaft erforderlich ist. Gleiches gilt für Samen oder Eizellen, die für medizinisch unterstützte Fortpflanzungen verwendet werden sollen.“

Nach herrschender Interpretation folgt aus dem zweiten Satz des § 9 Abs 1 FMedG ein implizites Verbot der PID, weil und sofern es sich dabei um keine Untersuchung an entwicklungsfähigen Zellen handelt, die „zur Herbeiführung einer Schwangerschaft erforderlich ist“. Dieses Verbot bezieht sich gem § 9 Abs 1 letzter Satz FMedG auch auf Untersuchungen an Samen und Eizellen, soweit diese für medizinisch unterstützte Fortpflanzungen verwendet werden sollen. Hinsichtlich der sog Polkörperdiagnostik wird diese jedoch als zulässig betrachtet, da der Polkörper als solcher nicht der Befruchtung dient und folglich auch nicht dem Untersuchungsverbot des § 9 Abs 1 FMedG unterliegt.

6. Differenzialdiagnosen

Aufgrund der Fülle der möglichen Differenzialdiagnose beschränkt sich der Autor auf einen Überblick.

6.1 Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)

Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) ist ein autosomal-dominant vererbtes Tumorprädispositionssyndrom, welches verursacht wird durch eine Mutation im „Adenomatous Polyposis Coli (APC) Gen“ auf Chromosom 5q21. Charakterisiert ist es durch Hunderte von kolorektalen Polypen mit einer unvermeidlichen Progression hin zu einem kolorektalen Karzinom im Alter von 35 bis 40 Jahre. Weitere assoziierte Eigenschaften sind Polypen im oberen Gastrointestinaltrakt, kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels, Desmoidtumore sowie andere extrakolonische Malignome [Lipton et al 2006].

Variante Attenuierte FAP

Attenuierte adenomatous polyposis coli (AFAP) wird charakterisiert durch multiple Adenome (<100) mit einem späteren Krankheitsbeginn (im Durchschnitt 15 Jahre später) als klassische FAP bei häufiger Abwesenheit von extrakolonischen Manifestationsorten.

6.2 Cronkhite-Canada-Syndrom

Das Cronkhite-Canada-Syndrom ist eine seltene gastrointestinale Polyposiserkrankung mit Häufung in Japan, die mit Diarrhö, Hyperpigmentierung der Haut, Alopezie und Nagelatrophie einhergeht. Familiäre Häufungen konnten bis dato nicht beobachtet werden; eine erworbene Mutation unbekannter Art sowie ein möglicherweise autoimmunologischer Hintergrund (Erhöhung der antinukleären Antikörper) werden vermutet. Die gastrointestinalen Polypen sind für gewöhnlich nicht neoplastisch, aber inflammatorisch. Jedoch werden gehäuft Kolorektale Karzinome beschrieben [Takeuchi et al 2003, Murata et al 2000, Zügel et al 2001].

6.3 Hamartomatöse Polyposis-Syndrome

6.3.1 Juvenile Polyposis Syndrom

Sporadische juvenile Polypen kommen in ca 2% der Fälle bei Kindern vor und sind nicht mit anderen Malignomen assoziiert. Bei der juvenilen Polyposis hingegen kommt es zum Auftreten von >10 juvenilen Polypen im gesamte Gastrointestinaltrakt, obschon Hunderte vorliegen können. Histologisch findet man inmitten eines entzündlich aufgelockerten Stromas dilatierte, zystisch ausgeweitete Drüsen. Das begrenzende Epithel zeigt eine ortsübliche Differenzierung. Glattmuskuläres Gewebe ist im Polypenstroma nicht nachweisbar. Das Syndrom geht einher mit einem gesteigerten Risiko an Kolorektalen Karzinomen (20-60% Risiko bis zum 60. Lebensjahr), Pankreaskarzinomen, Duodenal- oder Magenkarzinomen zu erkranken [Böcker et al 2004]. Bei etwa 10% der Patienten findet man variable Entwicklungsanomalien, wie pulmonale arteriovenöse Fisteln, Makrozephalie, Hypertelorismus, Kryptorchismus, Ventrikelseptumdefekte, Fehlbildungen der Nierenbecken, hypertrophe Osteoarthropathien und motorische Entwicklungsstörungen. Zumindest bei einem Drittel der Betroffenen scheint eine autosomal-dominante Familiengeschichte vorzuliegen und bei einem Drittel der Fälle liegt eine Mutation im SMAD4 sowie bei einem anderen Drittel im BMPR1A Gen vor. In Konsequenz wird hinsichtlich der Prävention und Kontrolle ab den Jugendalter eine jährliche Koloskopie empfohlen [Zbuk et al 2007].

6.3.2 Peutz-Jeghers Syndrom

Das Peutz-Jeghers Syndrom ist eine seltene autosomal-dominant vererbte Erkrankung, welche durch mukokutane Pigmentanomalien („Fleckenmelanose“) und einer im gesamten Gastrointestinaltrakt vorkommenden Polyposis charakterisiert ist. Häufig ist das Syndrom mit Invaginationen sowie mit intestinalen und extraintestinalen Tumoren (MagenCA, MammaCA, testikuläre Tumore, ua) assoziiert. Als verantwortliches Gen wurde das STK11-Gen auf Chromosom 19 identifiziert.

6.3.3 Cowden Syndrom

Cowden Syndrom wird charakterisiert durch Hamartome, welche sich erst im 2. und 3. Lebensjahrzehnt in verschiedenen Organsystemen ausbilden: es finden sich papilläre Hyperkeratosen an der Haut (eve Trichilemmomas im Gesicht) sowie an der oropharyngealen

Schleimhaut, fibrozystische Mastopathien und Mammakarzinome, eu- und hypothyreote Strumen sowie Schilddrüsenkarzinome, Ovarialzysten und Uterusmyome und nicht zuletzt gastrointestinale Polypen. Lipome, Fibrome und Hämangiome können vorkommen. Ferner, kann es zur Ausbildung eines progressiven Makrozephalus bei normaler Ventrikelgröße während der ersten zwei Lebensjahre bei gleichzeitig milder bis moderater mentaler Retardierung kommen. Die erwähnte Bildung von juvenilen Polypen, die zum Teil bereits im Kindesalter auftreten, sind mit juvenilen Polypen (Differenzialdiagnose!) histologisch ident, wodurch das Risiko für gastrointestinale Tumore unklar ist und keine spezifischen Screeningempfehlungen existieren. Dem Cowden Syndrom liegt eine Keimbahnmutation im PTEN-Gen zugrunde.

6.3.4 Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRR;BRRS) Syndrom

Bei BRRS dürfte es sich um eine allelische Variante des Cowden Syndroms handeln. Es ist charakterisiert durch multiple Lipome, gastrointestinale hamartöse Polypen, Makrozephalie, Hämangiome, Entwicklungsretardierung, Hochwuchs im Kindesalter und pigmentierte Maculae auf der Glans Penis [Zbuk et al 2007].

6.4 APC (p.I1307K) Mutation

Die APC Missense Mutation (p.I1307K), welche insbesondere bei Ashekanzi Juden (6%) vorkommt, zeigt sich nicht als klassischer FAP Phänotyp. Betroffene haben nichtsdestotrotz ein deutlich erhöhtes Risiko (Odds Ratio 1.4-1.9) vor allem für Kolorektale Tumore [Laken et al 1997, Frayling et al 1998].

6.5 MYH

Mutationen im MYH Gen führen zu multiplen adenomatösen Polypen. Das Vererbungsmuster ist autosomal rezessiv. Alle Patienten mit biallelischer MYH Mutation haben ein erhöhtes Kolorektales Tumorrisiko. Sieber et al 2003 berichten in einer Studie über 5% der Patienten mit 3 bis 100 Adenomen sowie fast 30% der Patienten mit ≥ 15 Adenomen wären von einer MYH Mutation betroffen. Auch bei 7,5% der Patienten mit klassischem FAP Phänotyp aber ohne APC Mutation konnte eine MYH Mutation nachgewiesen werden [Sieber et al 2003]. Es

liegen ferner Berichte über Individuen mit MYH Mutation mit Familienvorgeschichte eines Kolorektalen Karzinoms in der Abwesenheit von multiplen Polypen vor.

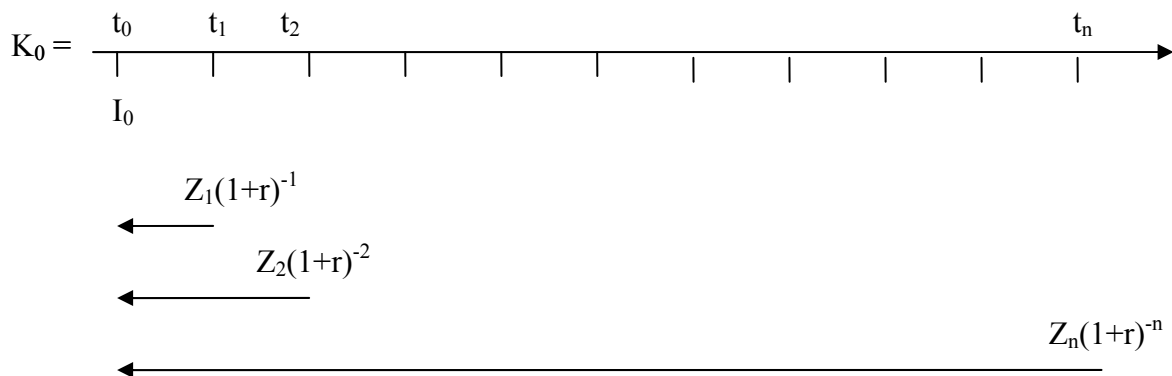
7. Krankheitskostenanalyse

7.1 Einführung

Ökonomen gelten frei nach Oscar Wilde als Leute, „die von allem den Preis kennen, aber von nichts den Wert!“. Die Idee menschliches Leben einen monetären Wert zuzuordnen oder Therapien unter monetären Gesichtspunkten zu verweigern stößt vielerorts auf breite Ablehnung, wobei einerseits die Idee Leben mit Geld zu vergleichen als moralisch abstoßend empfunden, andererseits dies zwar aus pragmatischen Gründen akzeptiert wird, jedoch der Wert nicht anders als „unendlich“ eingestuft werden könne und ergo jede, wenn nicht hoffnungslose Therapie rechtfertigbar ist. In der Realität kommt man letztendlich nicht umhin, die Tatsache zu realisieren, daß viele öffentliche Entscheidungen angesichts begrenzter Budgets zwangsläufig eine Abwägung zwischen der Verlängerung statistischer Menschenleben und anderen Gütern bzw ein grundsätzliches Kostenbewußtsein implizieren, wodurch es für die Wohlfahrt der Gesellschaft geradezu notwendig erscheint, wenn vor der medizinischen Bewertung von Therapien eine Kostenanalyse explizit vorgenommen wird. Letztere Diskussion muß jedoch offen und transparent geführt werden, um eine Ressourcenknappheit nicht durch versteckte Rationierung zu verschleiern. Gerade in diesem Zusammenhang läßt sich mit Blick auf das Thema der HNPCC Diagnostik&Beratung die provokante Frage stellen: „Überwiegen die pekuniären Kosten einer molekulargenetischen Diagnostik und klinischen Vorsorge den Kosten ohne molekulargenetische Diagnostik, oder vereinfacht ausgedrückt: Ist verbesserte Vorsorge unabhängig humanistischer Gesichtspunkte per se kostengünstig?“ Lynch & Lynch (2005) stellen in einem Editorial des New England Journal of Medicine bereits klar, daß die Ergebnisse einer molekulargenetischen Diagnostik HNPCC Risikoträger sowie jährlich durchgeführter Koloskopien auch positiven Einfluß auf das klinische Management sowie prognosefördernd sein müssen, um dem Kostendruck der Versicherungen stand zu halten. Nachfolgend möchte der Autor die Diskussion einer Kosten-Nutzen Analyse, welche in der Literatur insbesondere um den höchst umstrittenen Punkt einer monetären Bewertung bsp von Restüberlebensdauer und Qualität dieser mit Hilfe des sog QUALY („quality adjusted life years“) Konzeptes geführt wird, außer acht lassen, und zunächst versuchen über eine reine Krankheitskostenanalyse abrißhaft eine Antwort auf die Forderung der Ressourcenschonung in einer Knappheitssituation versuchen.

Zur Beurteilung der anfallenden Kosten eines HNPCC Screenings soll ausgehend von einem vereinfachten Alternativmodell eine *dynamische Investitionsrechnung* durchgeführt werden. Dieser liegt die sog *Kapitalwertmethode* (auch „Net Present Value“) zugrunde, wo mit Hilfe eines „Discounted Cash-Flow-Verfahrens“ zukünftige Zahlungsströme ($Z_1, Z_2, \dots Z_n$) auf den Beginn der Investition I zum Zeitpunkt t_0 abgezinst werden. Durch den sich daraus ergebenden Barwert (= Gegenwartswert = K_0) ist es möglich, bei gleich bleibendem Zinssatz r und jährlichen Zahlungen ($Z_1, Z_2, \dots Z_n$) die Höhe der Investition zum heutigen Zeitpunkt zu bestimmen:

$$K_0 = \underbrace{I_0}_{\text{Anfangsinvestition}} + \underbrace{Z * \frac{1 - (1+r)^{-n}}{r}}_{\text{Rentenbarwertfaktor}} \underbrace{\quad}_{\text{Zahlungen}}$$



Zusammengefaßt benötigt man zur Barwertkalkulation folgende Daten:

1. Die Höhe der Anfangszahlung (I_0) sowie der in Zukunft anfallenden Zahlungen $Z_1, Z_2, \dots Z_n$
2. Die Anzahl der Perioden (t_n), über welche die Zahlungen abgezinst werden sollen
3. Der Zinssatz r , welcher zur Abzinsung herangezogen werden soll

Aus der Kalkulation verschiedener Barwerte lassen sich hierauf unterschiedliche „Investitionsmodelle“ zum heutigen Zeitpunkt beurteilen und als Entscheidungsgrundlage dienen.

7.2 Szenarienmodelle

Nachfolgend soll ein Kostenvergleich zweier möglicher Szenarien [Planung (a) vs Planung (b)] in der Diagnose, Behandlung und Betreuung von HNPCC Patienten erläutert werden.

Grundsätzlich beschränkt sich der Autor auf das mögliche Auftreten eines Kolorektalen Karzinoms (Vereinfachung!) sowie es wird vorausgesetzt, daß das durchschnittliche Erkrankungsalter 44 Jahre bei einer Erkrankungswahrscheinlichkeit von 80% liegt. Als Zinssatz r wird – wie in der Betriebswirtschaftslehre üblich – der Vergleichssatz einer 20 Jahre laufenden deutschen Staatsanleihe (Rendite: 4,58%) herangezogen. Anfangszahlung (I_0), laufende Zahlungen (Z_n) sowie Periodenzeitraum werden szenarienspezifisch determiniert.

Planung (a)

In Planung (a) wird angenommen, es werde keine genetische Beratung sowie keine Vorsorgeuntersuchung vorgenommen dh keine Anfangszahlung (I_0) sowie laufende Zahlungen (Z_n) fallen an. Dies entspricht der Situation einer Normalperson ohne Tumorprädisposition und Kolonkarzinomvorsorgeuntersuchung ab dem 50. Lebensjahr. Ergo muß davon ausgegangen werden, daß für diese HNPCC Anlageträger das Erkennen eines Tumors, welcher annahmegemäß mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% auftritt, erst verspätet in einem höheren UICC Stadium (UICC III) erfolgt. Eine Tumorentfernung inklusive adjuvanter Chemotherapie sowie zeitweise stationärem Aufenthalt ist die Konsequenz.

Planung (b)

In Planung (b) wird im Alter von 25 Jahre (t_0) eine genetische Beratung sowie ein genetisches Screening vorgenommen. Dies entspricht der Höhe der Anfangszahlung (I_0). Daran anschließend folgen Vorsorgeuntersuchungen (Z) gemäß obig erwähnten Empfehlungen zur laufenden HNPCC Überwachung zwischen dem 26 und dem 79. Lebensjahr (durchschnittliche Lebenserwartung) dh t_1 bis t_{54} . Aufgrund einer annahmegemäßen hohen Compliance wird ein etwaig auftretender Tumor (80% Wahrscheinlichkeit) bereits im Frühstadium (UICC I-II) erkannt. Nach Tumorentfernung ist eine adjuvante Chemotherapie nicht notwendig.

Krankheitskostenanalyse (Stand 1.1.2007)		
	Planung (b) in €	Planung (a) in €
Genetische Diagnostik im Alter 25J (I):	1393	0
Jährliche Körperliche Untersuchung	15	0
Jährliche Abdomensonographie	42,2	0
Jährliche Laborbestimmungen (Gerinnung/Blutbild)	14,08	0
Jährliche Koloskopie	160	0
fakultativ Probeexzision	46	0
<i>Summe jährliche Kosten (Z)</i>	277,28	0
adjuvante Chemotherapie (FOLFOX) im Alter 44J (Durchschnitt)	0	10030
Krankenhausverweildauerfolgekosten	0	„sonstige“ a priori nicht quantifizierbare Kosten
<i>Summe Kosten</i>	0	10030

[Anmerkung: Die Daten wurden der Honorarordnung aus dem Gesamtvertrag gem §§ 109,110 ASVG zw der Österreichischen Ärztekammer und dem HV der Sozialversicherungsträger entnommen; ferner lt Angabe Prof Höfler (Institut für Pathologie) sowie PD Schippinger (Abteilung für Onkologie)]

Planung (a)

Zeitpunkt t = 19 Jahre:

<i>Kosten adjuvante Chemotherapie (FOLFOX Schema)</i>	10030
<i>Zinssatz r [%]</i>	4,58
<i>Laufzeit [Jahre]</i>	19
<hr/>	
<i>Barwert (K₀)</i>	4283
	davon 80%
<i>adjustierter Barwert (K_{0adj})</i>	3426

Planung (b)

<i>Anfangsinvestition (I)</i>	1393
<i>jährlich anfallende Kosten (Z)</i>	277
<i>Zinssatz r [%]</i>	4,58
<i>Laufzeit [Jahre]</i>	19
<hr/>	
<i>Barwert (K₀)</i>	4858

7.3 Zwischenergebnis

Das sog *Pareto-Optimum* (benannt nach dem Wirtschafts- und Sozialwissenschaftler Vilfredo Pareto) ist ein in der Ökonomie gängiges Kriterium zur Bewertung von Veränderungen und Zuständen. Das Pareto-Optimum beschreibt dabei eine Situation, in der es nicht mehr möglich ist, jemanden besser zu stellen, ohne einen anderen schlechter zu stellen. Ergänzend wird von einer *Pareto-Verbesserung* gesprochen, wenn nach der Veränderung einer Ressourcenallokation gegenüber der Ausgangslage mindestens eine Person besser gestellt wird, ohne daß gleichzeitig ein anderes Wirtschaftssubjekt schlechter gestellt wird. Bezugnehmend auf das genannte Szenarienmodell ist es nicht möglich eine Planungsvariante zu verlassen, ohne daß sich prima facie eine Seite (Patient oder Krankenkassenfinanzierung) verschlechtert. Zwar zeigt sich aus der Kostenrechnung, daß eine Chemotherapie geringfügig billiger ist als eine Vorsorge, jedoch der Aspekt der Patientenheilungschancen außer Acht gelassen wird. Diese reichen bei einer Vorsorge im Stadium UICC I-II von 95% - 80%, hingegen bei einer UICC III-IV lediglich weniger als 55% [lt Angabe PD Schippinger (Abteilung für Onkologie)]. Ergo wird bei der Wahl der billigeren Behandlung die Überlebenschance drastisch reduziert und vice versa. Es ist daher bei Planung (b) von einem scheinbar Pareto-optimalen Punkt zu sprechen, da eine weniger kostenintensive Therapie (Planung (a)) zwar gesondert betrachtet eine Kostenentlastung verspricht, aber in diesem Model nicht berücksichtigte „sonstige Kosten“, welche in einer einfachen Analyse schwer zu quantifizieren sind (zB Berufsausfallkosten, individuell variierende Spitalsaufenthalte, palliativmedizinische Betreuung, usw) mit abnehmender Heilungschance die Gesamtkosten für die Krankenkassen wieder ansteigen lassen.

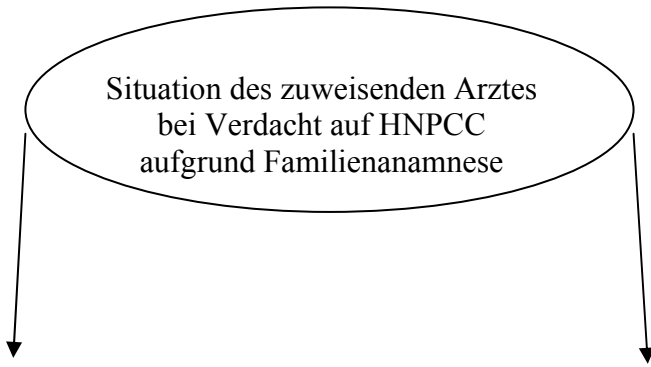
7.4 Entscheidungsmodell

7.4.1 Einführung

In nachfolgenden Abschnitten soll basierend auf einem Entscheidungsmodell geklärt werden, ob die grundsätzliche Versorgung von möglichen HNPCC Betroffenen mit genetischer Beratung & Testung in einem Gesundheitssystem ökonomisch sinnvoll ist. Dabei soll explizit versucht werden, die Auswirkungen von „sonstigen Kosten“ (nicht exakt quantifizierbare Kosten, welche als Folgekosten angesehen werden können, zB individuell variierende Spitalsaufenthalte bei Malignomerkrankung, Palliativmedizinische Betreuung, soziale Kosten resultierend aus der Aufgabe der Erwerbstätigkeit) in den Entscheidungsprozess zu integrieren:

Es werden zwei Situationsvarianten verglichen. Je nachdem, ob eine genetische Beratung/Testung durch das Gesundheitssystem angeboten wird („bezahlt/unterstützt wird“) oder nicht [I. Angebotssituation gegeben durch das Gesundheitssystem], steht der behandelnde Arzt vor der Frage, diese durchführen zu lassen, was sich in der Wahrscheinlichkeit γ den Patienten testen zu lassen, realisiert [II. Wahrscheinlichkeit γ den Patienten testen zu lassen]. Ausgehend von einem autosomal-dominanten (AD) Vererbungsmodus, ergibt das genetische Screening bei Testdurchführung in 50% ein positives Ergebnis bei Annahme einer nahezu 100% Sensitivität der Testung [III. AD Vererbung]. Dadurch Erkrankte werden in ein Vorsorgeprogramm eingebunden, welches ein frühzeitiges Erkennen maligner Prozesse sichert (Szenario (b) /vgl Kapitel 7.2). Gleichfalls sind Betroffene mit einschlägiger Familienvorgeschichte, bei welchen eine genetische Beratung mit nachfolgender Testung nicht durchgeführt wird [Wahrscheinlichkeit $1 - \gamma$] oder wenn grundsätzlich keine genetische Beratung/Testung durch das Gesundheitssystem angeboten wird, wiederum zu 50% Anlageträger (restliche 50% der möglichen HNPCC Betroffenen sind von HNPCC tatsächlich nicht betroffen und verursachen keine Kosten). HNPCC Anlageträger bei fehlender genetischer Beratung/Testung fallen zumeist erst durch Malignomentwicklung in jungem Alter mit fortgeschrittenem Stadium auf. Eine Chemotherapie ist ergo meist notwendig und sonstige Kosten (Berufsausfall, eve palliativmedizinische Betreuung, etc) fallen verstärkt an (Szenario (a) / vgl Kapitel 7.2).

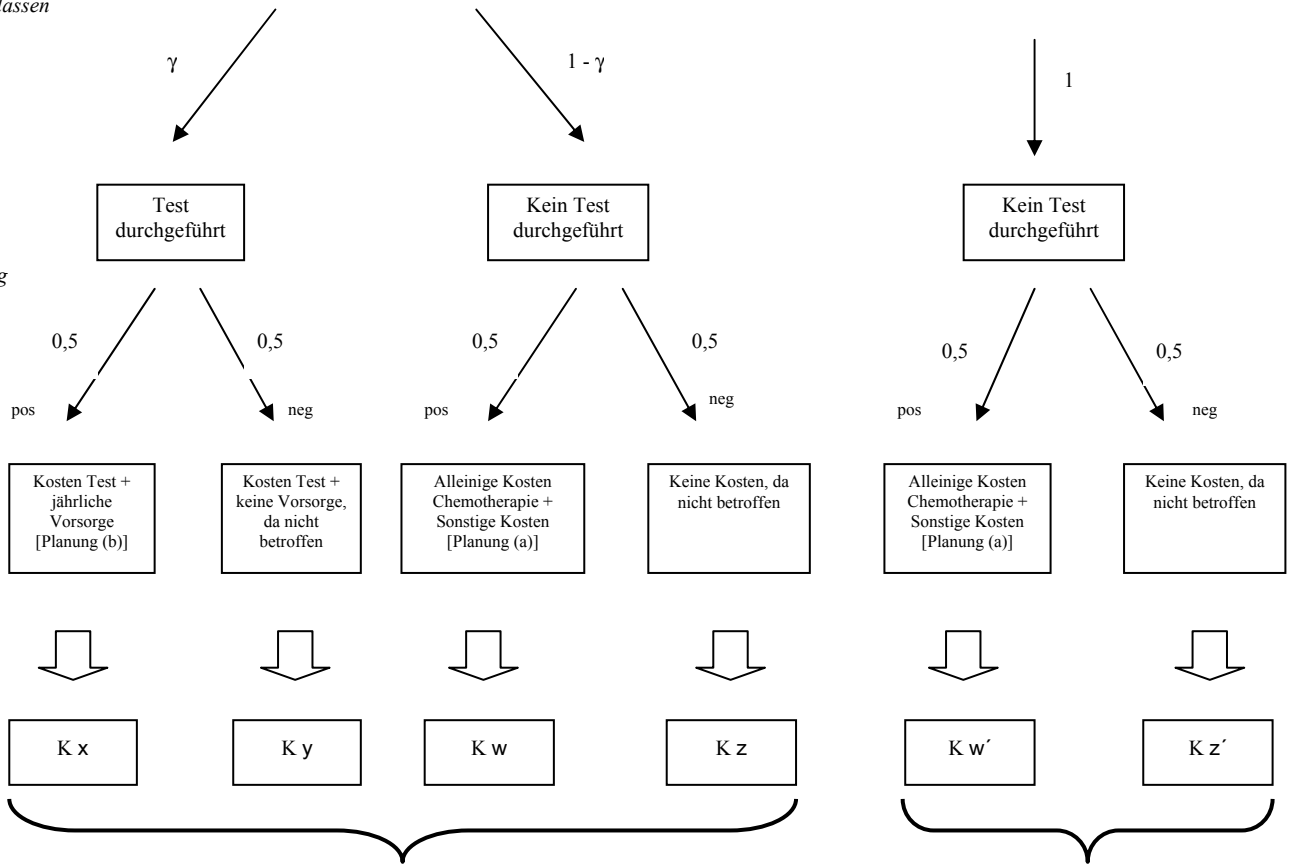
I.
Angebotssituation gegeben
durch Gesundheitssystem



II.
Wahrscheinlichkeit γ
Pat testen zu lassen



III.
AD Vererbung



$$G_1(K) = K x + K y + K w + K z$$

$$G_2(K) = K w' + K z'$$

Unter Verwendung der im vorangegangenen Abschnitt (vgl Kapitel 7.2) erläuterten Daten, ergibt sich für die einzelnen „Baumvarianten“ folgendes Bild:

γ = Wahrscheinlichkeit Patienten testen zu lassen (wobei $0 \leq \gamma \leq 1$)

$$\begin{aligned}
K_x &= \gamma * 0,5 * \text{Planung (b)} \\
&= (\text{Kosten der genetischen Testung} + \text{Kosten der jährlichen Vorsorge}) * \gamma * 0,5 \\
&= (1393 * 0,5 + 3465 * 0,5) * \gamma \\
&= 2429 * \gamma
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
K_y &= \text{Kosten der genetischen Testung} * \gamma + 0,5 * 0 \\
&= 1393 * \gamma
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
K_w &= (1 - \gamma) * 0,5 * \text{Planung (a)} \\
&= (1 - \gamma) * 0,5 * (\text{Alleinige Kosten Chemotherapie} + \text{etwaige Sonstige Kosten}) \\
&= (1 - \gamma) * 0,5 * (3426 + \text{etwaige Sonstige Kosten})
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
K_z &= (1 - \gamma) * 0,5 * 0 \\
&= 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
K_{w'} &= 1 * 0,5 * \text{Planung (a)} \\
&= 1 * 0,5 * (3426 + \text{etwaige Sonstige Kosten})
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
K_{z'} &= 1 * 0,5 * 0 \\
&= 0
\end{aligned}$$

„sonstige“ Kosten = a priori nicht quantifizierbare Kosten wie bsp Kosten des Berufsausfalls, palliativmedizinische Betreuung, etc.

Ist durch das Gesundheitssystem eine genetische Beratung/Testung grundsätzlich vorgesehen, berechnen sich die Gesamtkosten $G_1(K)$ für die möglichen Varianten der Betreuung möglicher HNPCC Betroffener wie folgt:

$$G_1(K) = K_x + K_y + K_w + K_z$$

Ist durch das Gesundheitssystem eine genetische Beratung/Testung nicht vorgesehen, bestehen die Gesamtkosten $G_2(K)$ der Betreuung möglicher HNPCC Betroffener aus:

$$G_2(K) = K_{w'} + K_{z'}$$

7.4.2 Entscheidungsmodell

Annahme: $\gamma = \text{fix}$; sonstige Kosten = var

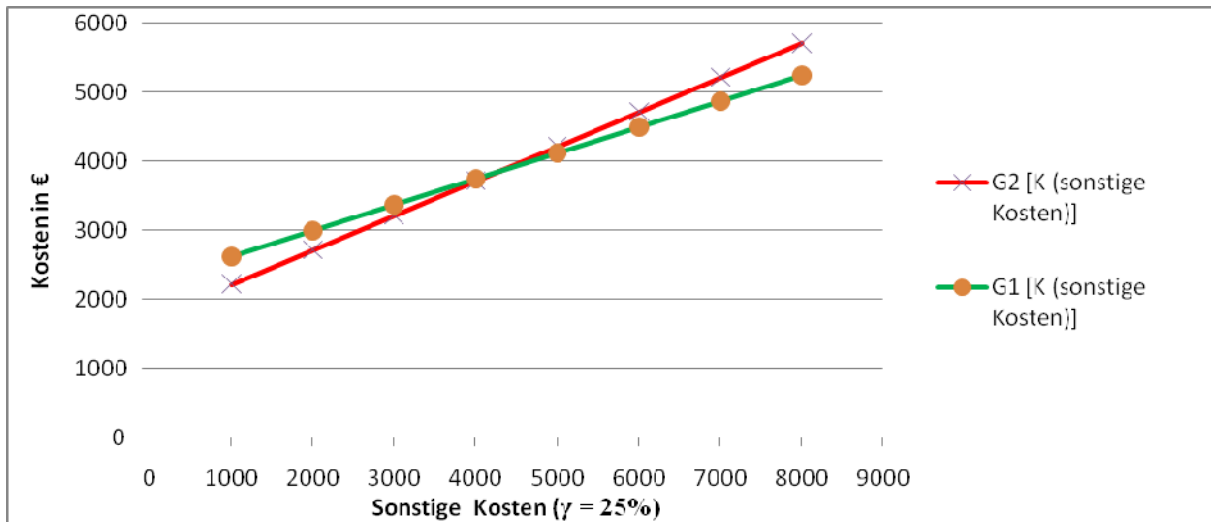
Wie bereits angesprochen, ist das Nichtberücksichtigen von sog „sonstigen Kosten“ (Kosten des Berufsausfall, eve palliativmedizinische Betreuung, etc) als nicht der Realität entsprechend zu sehen. Nachdem diese aber in ihrer Höhe höchst individuell ausfallen, soll im folgenden abhängig von der Höhe der „sonstigen“ Kosten bei gegebener Testungswahrscheinlichkeit γ die Kostenentwicklung der Situationsvarianten $G_1(K)$ sowie $G_2(K)$ verglichen werden. Hierdurch kann ermittelt werden, wie hoch bei gegebener Testungsrate ($\gamma = 25\%, 50\%, 75\%, 90\%$) von möglichen HNPCC Betroffenen aufgrund Familienanamnese etwaige „sonstige“ Kosten (1000€, 2000€, ..., 800D€) sein dürfen, um Aussagen über die Wirtschaftlichkeit des Einrichtens einer genetischen Testung sowie eines etwaigen Vorsorgeprogramms in einem Gesundheitssystem zu tätigen. Die den nachfolgend aufgestellten Varianten zugrundeliegende Frage lautet, wie hoch die sonstigen Kosten unter der Bedingung, daß 25%, 50%, 75% oder 90% aller möglichen HNPCC Betroffenen aufgrund ihrer Familienanamnese eine genetische Beratung & Testung durchführen lassen, sein müssen, damit die Einrichtung einer genetischen Beratung & Testung inkl Vorsorge in einem Gesundheitssystem wirtschaftlich sinnvoll erscheint.

$$G_1 [K_{(\text{sonstige Kosten})}] \leq G_2 [K_{(\text{sonstige Kosten})}]$$

$$K x + K y + K w_{(\text{sonstige Kosten})} + K z \leq K w'_{(\text{sonstige Kosten})} + K z'$$

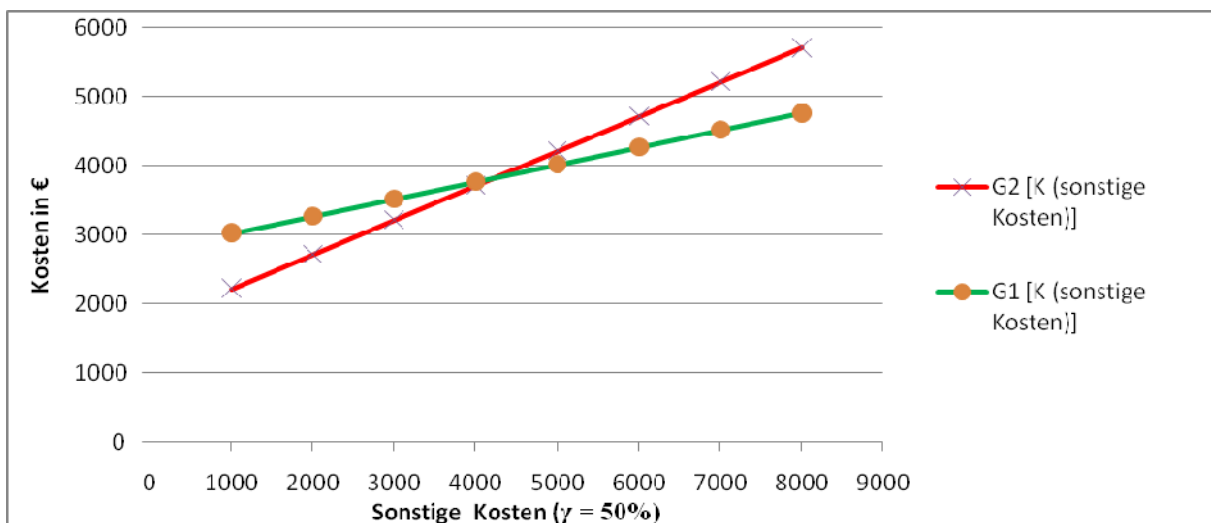
$$2429 * \gamma + 1393 * \gamma + (1 - \gamma) * 0,5 * (3426 + \text{sonstige Kosten}) + 0,5 * 0 \leq 0,5 * (3426 + \text{sonstige Kosten}) + 0,5 * 0$$

Variante 1: $\gamma = 25\%$; Sonstige Kosten = var



sonstige Kosten	G ₁ [K (sonstige Kosten)]	G ₂ [K (sonstige Kosten)]
1000	2615	2213
2000	2990	2713
3000	3365	3213
4000	3740	3713
5000	4115	4213
6000	4490	4713
7000	4865	5213
8000	5240	5713

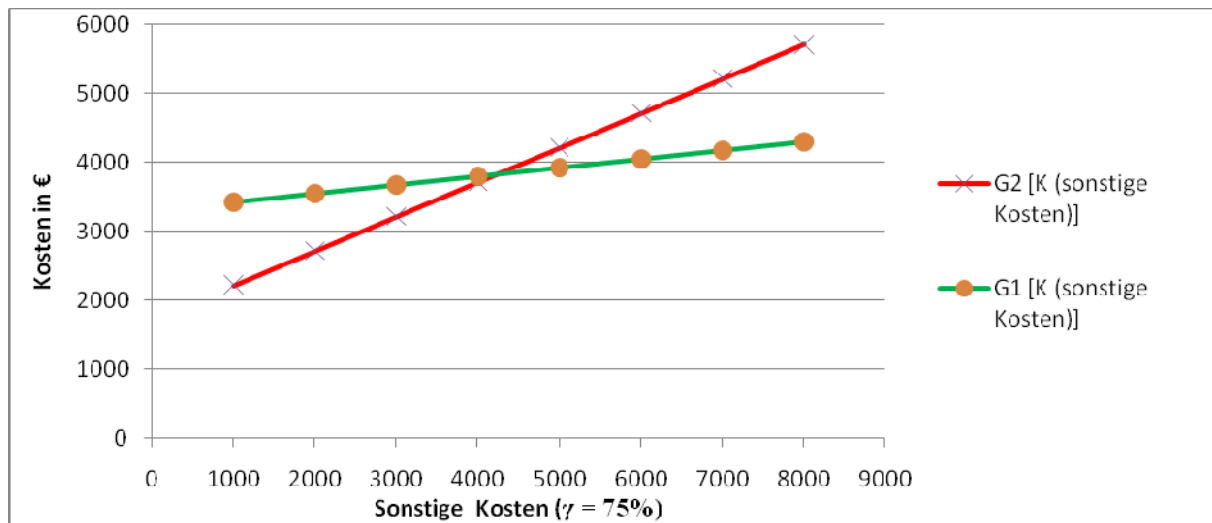
Variante 2: $\gamma = 50\%$; Sonstige Kosten = var



sonstige Kosten	G ₁ [K (sonstige Kosten)]	G ₂ [K (sonstige Kosten)]
1000	3000	2213
2000	3270	2713
3000	3540	3213
4000	3810	3713
5000	4080	4213
6000	4350	4713
7000	4620	5213
8000	4890	5713

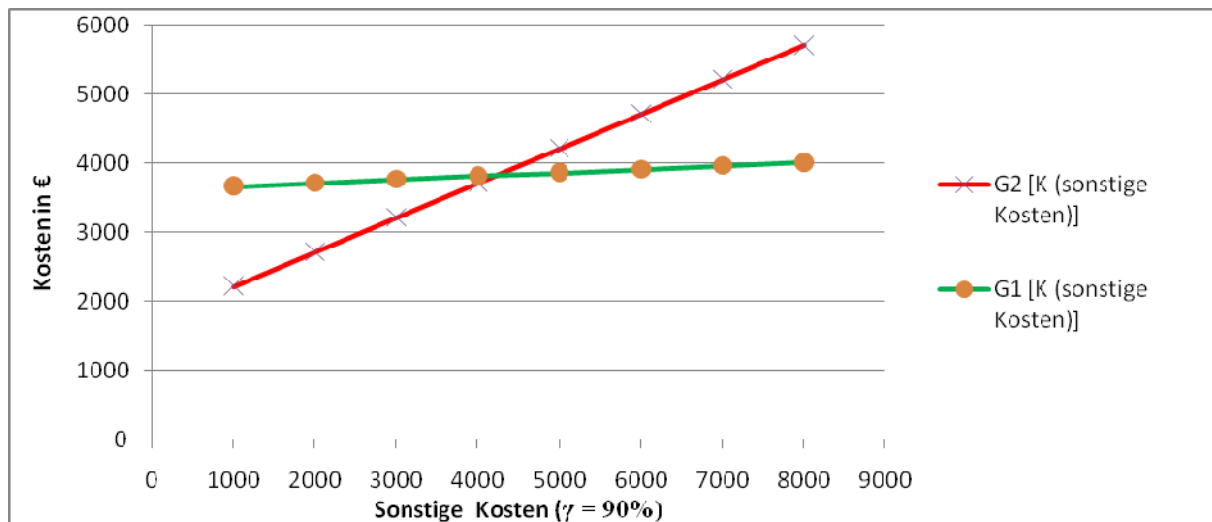
1000	3018	2213
2000	3268	2713
3000	3518	3213
4000	3768	3713
5000	4018	4213
6000	4268	4713
7000	4518	5213
8000	4768	5713

Variante 3: $\gamma = 75\%$; Sonstige Kosten = var



sonstige Kosten	G ₁ [K (sonstige Kosten)]	G ₂ [K (sonstige Kosten)]
1000	3420	2213
2000	3545	2713
3000	3670	3213
4000	3795	3713
5000	3920	4213
6000	4045	4713
7000	4170	5213
8000	4295	5713

Variante 4: $\gamma = 90\%$; Sonstige Kosten = var



sonstige Kosten	G ₁ [K (sonstige Kosten)]	G ₂ [K (sonstige Kosten)]
1000	3661	2213
2000	3711	2713
3000	3761	3213
4000	3811	3713
5000	3861	4213
6000	3911	4713
7000	3961	5213
8000	4011	5713

Interpretation

In den Varianten 1-4 zeigt sich, daß die Einrichtung einer genetischen Beratung/Testung in einem Gesundheitssystem bei steigenden „sonstigen Kosten“ kostengünstiger ist, als das Nichtanbieten einer genetischen Beratung/Testung. Es gilt $G_1 [K_{(\text{sonstige Kosten})}] < G_2 [K_{(\text{sonstige Kosten})}]$. Dieser Effekt verstärkt sich noch durch eine hohe Testungsrate γ . So ist das Anbieten einer genetischer Beratung/Testung bei einer grundsätzlichen Testungswahrscheinlichkeit γ von 50% bei „sonstigen Kosten“ von mehr als 4200€ wirtschaftlicher als das nicht zur Verfügungstellen dieser Leistungen. Bei steigender Testungswahrscheinlichkeit γ von möglichen HNPCC Betroffenen tritt dieser Effekt immer deutlicher hervor, dh, selbst wenn 90% aller möglichen HNPCC Betroffenen aufgrund Familienanamnese in ein genetisches Beratungs- und etwaiges Vorsorgeprogramm aufgenommen werden, ist diese Option ab sonstigen Kosten von ungefähr 4300€ kostengünstiger als die Alternative des Nichteinrichtens einer genetischen Beratung/Testung in einem Gesundheitssystem.

Als Conclusio für die Praxis ergeben meine Berechnungen, daß das Anbot einer genetischen Beratung/Testung in einem Gesundheitssystem mit relativ hohen „sonstigen Kosten“ wirtschaftlicher ist, als die nicht zur Verfügungstellung dieser Leistungen. Unter „sonstige Kosten“ werden in dieser Arbeit a priori nicht quantifizierbare Kosten wie bsp Kosten des Berufsausfalls, palliativmedizinische Betreuung, etc zusammengefaßt. Ab einer Schwelle von ca 4000-4500€ an „sonstigen“ Kosten ist die Einrichtung einer genetischen Beratung/Testung in einem Gesundheitssystem jedenfalls wirtschaftlicher als die Alternative.

7.5 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde bezüglich der Kostenanalyse einer genetischen Beratung & Testung ein weiter Bogen gespannt. Ausgehend von der Vorstellung zweier möglicher Szenarien in der Betreuung HNPCC Betroffener, nämlich genetische Beratung & Testung sowie Vorsorge einerseits (Planung (b)), keine genetische Beratung & Testung, keine Vorsorge und ergo höhere Wahrscheinlichkeit für Diagnostik eines Tumors im fortgeschrittenen Stadium mit notwendiger Chemotherapie andererseits (Planung (a)), wurde die Kostengrundlage der HNPCC Betreuung erläutert. Aufbauend auf diesem Fundament wurde ein Entscheidungsmodell zweier Alternativen (Genetische Beratung/Testung ist in einem Gesundheitssystem vorhanden oder nicht) entwickelt, um Konsequenzen für die Praxis ziehen zu können. Dabei wurde insbesondere die Notwendigkeit der Einbeziehung „sonstiger Kosten“ (a priori nicht quantifizierbare Kosten wie bsp Kosten der fehlenden Erwerbstätigkeit, Palliativkosten, soziale Kosten, usw) in den Entscheidungsprozess problematisiert.

Als Ergebnis kann festgehalten werden, daß das Einrichten einer genetischen Beratung/Testung in einem Gesundheitssystem mit steigenden „sonstigen Kosten“ zunehmend an Wirtschaftlichkeit gewinnt. Dies legt den Schluß nahe, daß mit steigendem medizinischen Versorgungsgrad sowie beruflich-sozialer Integration die Gesamtkosten der Bereitstellung genetischer Beratungen & Testungen inkl Vorsorge bei weitem geringer sind als bei grundsätzlicher Nichtberücksichtigung genetischer Beratungen und Testungen. Werden bei Vorhandensein einer genetischen Beratung/Testung bsp 25% aller möglichen HNPCC Betroffener aufgrund Familienanamnese einer genetischen Beratung & Testung unterzogen ($\gamma = 25\%$), ist ab einer Höhe von ca. 4300€ sonstigen Kosten (eine in praxi sehr niedrige Höhe)

diese Strategie wirtschaftlicher als die Nicht-Bereitstellung („Nicht-Anbot“) einer genetischen Beratung/Testung in einem Gesundheitssystem.

8. Anhang

8.1 Beispiele einer Immunhistochemie

Immunhistochemische Färbung mit MSH2 und MLH1 zweier Colonpräparate.

In (A): negative Färbung (Ausbleiben) für MSH2 im neoplastisch veränderten Colonpräparat (re oben im Bild) sowie positives Anfärben von normaler Colonmukosa (li unten im Bild); Ergo, ist ein Hinweis auf eine MSH2 Mutation gegeben.

In (B): eindeutig positives Anfärben für MLH1 Protein in Colontumorgewebe dh mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Vorliegen einer Mutation in MLH1.

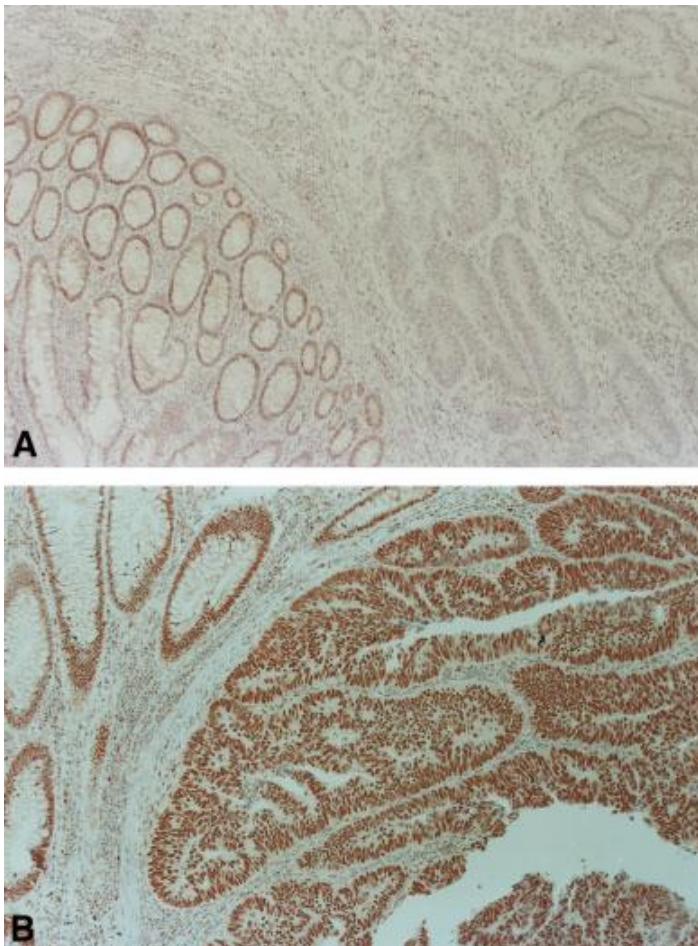


Abbildung: Immunhistochemie [Entnommen aus Christensen et al 2002]

8.2 Vergleich Überlebensrate MS-I Tumore vs MS-S Tumore

Basierend auf Kapitel 5.3.1 5-FU Chemotherapie bei sporadischen MSI-H Tumoren soll nachfolgend ein Vergleich zwischen MS-I vs MS-S sporadischen Tumoren präsentiert werden. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für MSI. Inwieweit diese Daten auf HNPCC Tumore übertragbar sind, bleibt offen.

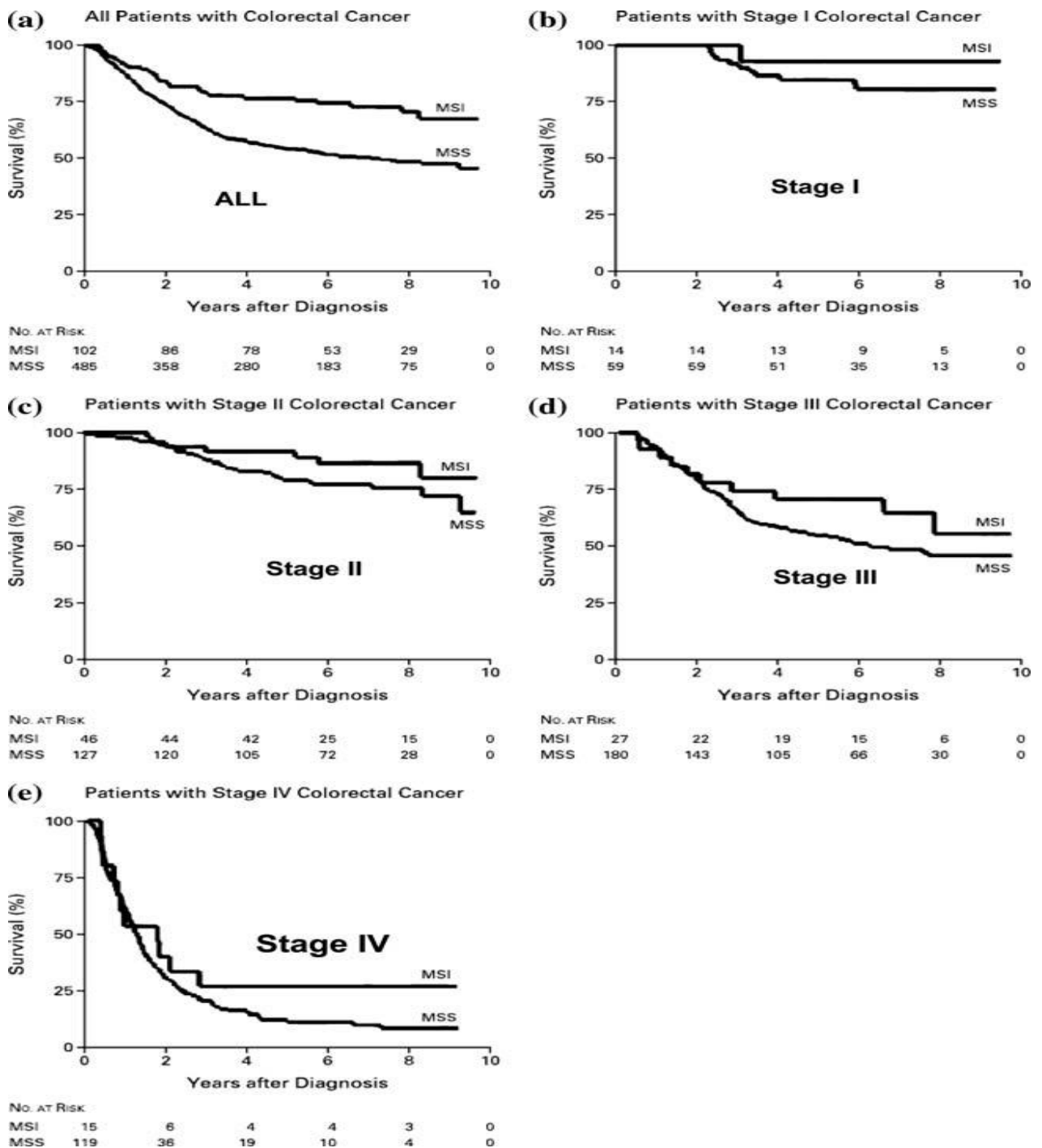


Abbildung: Überlebensrate MS-I vs MS-S Tumor [entnommen aus Boland et al 2007]

9. Referenzen

1. American Gastroenterological Association (AGA), American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing, *Gastroenterology* 2001;121(1):195-197.
2. Benatti P, Gafà R, Barana D, Marino M, Scarselli A, Pedroni M, Maestri I, Guerzoni L, Roncucci L, Menigatti M, Roncari B, Maffei S, Rossi G, Ponti G, Santini A, Losi L, Di Gregorio C, Oliani C, Ponz de Leon M, Lanza G, Microsatellite Instability and Colorectal Cancer Prognosis, *Clin Cancer Res* 2005;11(23):8332-40.
3. Böcker W, Denk H, Heitz Ph (Hrsg), Pathologie, 3 Aufl, München 2004, 750.
4. Boland, CR, Carethers JM in Emery AEH, Rimoin D, *Principles and Practice of Medical Genetics*, 4th ed 2007, 1620.
5. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S, A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58(22):5248-57.
6. Boland CR, Koi M, Chang DK, Carethers JM, The biochemical basis of microsatellite instability and abnormal Immunohistochemistry and clinical behavior in Lynch Syndrome: from bench to bedside, *Familial Cancer* 2007.
7. Burgart LJ, Testing for defective DNA mismatch repair in colorectal carcinoma: a practical guide. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129(11):1385–1389.
8. Burt R, Neklason DW, Genetic Testing for Inherited Colon Cancer, *Gastroenterology* 2005;128(6):1696–1716.
9. Carethers JM, Chauhan DP, Fink D, Nebel S, Bresalier RS, Howell SB, Boland CR, Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil, *Gastroenterology* 1999;117(1):123-31.
10. Casey G, Lindor NM, Papadopoulos N, Thibodeau SN, Moskow J, Steelman S, Buzin CH, Sommer SS, Collins CE, Butz M, Aronson M, Gallinger S, Barker MA, Young JP, Jass JR, Hopper JL, Diep A, Bapat B, Salem M, Seminara D, Haile R; Colon Cancer Family Registry, Conversion Analysis for Mutation Detection in MLH1 and MSH2 in Patients With Colorectal Cancer, *JAMA* 2005, 293(7):799-809.
11. Chaves P, Cruz C, Lage P, Claro I, Cravo M, Leitão CN, Soares J, Immunohistochemical detection of mismatch repair gene proteins as a useful tool for the identification of colorectal carcinoma with the mutator phenotype, *J Pathol.* 2000;191(4):355–360.
12. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones

- K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA, Mutations of the BRAF gene in human cancer, *Nature* 2002;417(6892):949–954.
13. 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* 2000;36(1):49-54.
 14. de la Chapelle A, The incidence of Lynch syndrome, *Fam Cancer* 2005;4(3):233-7.
 15. de la Chapelle A, Microsatellite instability phenotype of tumors: genotyping or immunohistochemistry? the jury is still out, *J Clin Oncol.* 2002;20(4):897-899.
 16. de Jong AE, van Puijenbroek M, Hendriks Y, Tops C, Wijnen J, Ausems MG, Meijers-Heijboer H, Wagner A, van Os TA, Bröcker-Vriends AH, Vasen HF, Morreau H, Microsatellite instability, immunohistochemistry, and additional PMS2 staining in suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer, *Clin Cancer Res* 2004;10(3):972–980.
 17. Dietmaier W, Wallinger S, Bocker T, Kullmann F, Fishel R, Ruschoff J, Diagnostic microsatellite instability: definition and correlation with mismatch repair protein expression, *Cancer Res.* 1997;57(21):4749-4756.
 18. Domingo E, Niessen RC, Oliveira C, Alhopuro P, Moutinho C, Espín E, Armengol M, Sijmons RH, Kleibeuker JH, Seruca R, Aaltonen LA, Imai K, Yamamoto H, Schwartz S Jr, Hofstra RM, BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes, *Oncogene* 2005;24(24):3995–3998.
 19. Entius MM, Keller JJ, Drillenburger P, Kuypers KC, Giardiello FM, Offerhaus GJ, Microsatellite Instability and Expression of hMLH-1 and hMSH-2 in Sebaceous Gland Carcinomas as Markers for Muir-Torre Syndrome, *Clinical Cancer Research* 2000;6(5):1784–1789.
 20. Felton KE, Gilchrist DM, Andrew SE, Constitutive deficiency in DNA mismatch repair, *Clin Genet* 2007(1);71(6):483–498.
 21. Felton KE, Gilchrist DM, Andrew SE, Constitutive deficiency in DNA mismatch repair: is it time for Lynch III?, *Clin Genet* 2007(2);71(6):499–500.
 22. Frayling IM, Beck NE, Ilyas M, Dove-Edwin I, Goodman P, Pack K, Bell JA, Williams CB, Hodgson SV, Thomas HJ, Talbot IC, Bodmer WF, Tomlinson IP, The APC variants I1307K and E1317Q are associated with colorectal tumors, but not always with a family history, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998;95(18):10722–10727.
 23. Fuchs H, Reindl S, Strafrecht: Besonderer Teil I, Wien 2003, 78.
 24. Gadish T, Tulchinsky H, Deutsch AA, Rabau M, Pinealoblastoma in a Patient With Familial Adenomatous Polyposis: Variant of Turcot Syndrome Type 2? Report of a Case and Review of the Literature, *Dis Colon Rectum* 2005;48(12):2343–2346.

25. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing, *Gastroenterology* 2001;121(1):198-213.
26. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, Redston M, Gallinger S, Tumor Microsatellite Instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer, *N Engl J Med* 2000;342(2):69-77.
27. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, Krush AJ, Berk T, Cohen Z, Tetu B, et al, The molecular basis of Turcot's syndrome, *N Engl J Med*. 1995;332(13):839-47.
28. Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, Menko F, Stormorken A, Quehenberger F, Sandkuijl L, Møller P, Genuardi M, Van Houwelingen H, Tops C, Van Puijtenbroek M, Verkuijlen P, Kenter G, Van Mil A, Meijers-Heijboer H, Tan GB, Breuning MH, Fodde R, Wijnen JT, Bröcker-Vriends AH, Vasen H, Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance; *Gastroenterology* 2004;127(1):17-25.
29. Hendriks YM, Jagmohan-Changur S, van der Klift HM, Morreau H, van Puijtenbroek M, Tops C, van Os T, Wagner A, Ausems MG, Gomez E, Breuning MH, Bröcker-Vriends AH, Vasen HF, Wijnen JT, Heterozygous mutations in PMS2 cause hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome), *Gastroenterology* 2006;130(2):312-322.
30. Hienonen T, Laiho P, Salovaara R, Mecklin JP, Järvinen H, Sistonen P, Peltomäki P, Lehtonen R, Nupponen NN, Launonen V, Karhu A, Aaltonen LA, Little evidence for involvement of MLH3 in colorectal cancer predisposition, *Int J Cancer* 2003;106(2):292-296.
31. Huang SC, Lavine JE, Boland PS, Newbury RO, Kolodner R, Pham TT, Arnold CN, Boland CR, Carethers JM, Germline characterization of early-aged onset of hereditary non-polyposis colorectal cancer, *J Pediatr* 2001;138(5):629-35.
32. Institut für Humangenetik der Universität Bonn: Onlineabfrage am 3.1.2008 unter: http://humangenetics.uni-bonn.de/forschung/erbliche_darmkrebskrankheiten/e1195/e1224/index_ger.html
33. Jover R, Zapater P, Castells A, Llor X, Andreu M, Cubiella J, Piñol V, Xicola RM, Bujanda L, Reñé JM, Clofent J, Bessa X, Morillas JD, Nicolás-Pérez D, Payá A, Alenda C; Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association, Mismatch repair status in the prediction of benefit from adjuvant fluorouracil chemotherapy in colorectal cancer, *Gut* 2006;55(6):848-855.
34. Kadyrov FA, Dzantiev L, Constantin N, Modrich P, Endonucleolytic function of MutLalpha in human mismatch repair, *Cell* 2006;126(2):297-308.
35. Kohlman W, Gruber S, Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer: Onlineabfrage am 2.1.2008 unter: www.gentests.org

36. Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e.V., Stellungnahme zur genetischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen, *Medgen* 1995;7:358–359.
37. Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R, Tanaka K, Muraoka M, Onda A, Okumura Y, Kishi N, Iwama T, Mori T, Koike M, Ushio K, Chiba M, Nomizu S, Konishi F, Utsunomiya J, Miyaki M, Molecular Nature of Colon Tumors in Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer, Familial Polyposis, and Sporadic Colon Cancer, *Gastroenterology* 1996;111(2):307–317.
38. Koziol H, Welser R, *Grundriss der bürgerlichen Rechts I*, 12 Aufl, Wien 2001, 54.
39. Koziol H, Welser R, *Grundriss des Bürgerlichen Rechts II*, 13 Aufl, Wien 2007, 341-242.
40. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, Oddoux C, Ostrer H, Giardiello FM, Hamilton SR, Hampel H, Markowitz A, Klimstra D, Jhanwar S, Winawer S, Offit K, Luce MC, Kinzler KW, Vogelstein B, Familial Colorectal Cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC, *Nat. Genet* 1997;17(1):79-83.
41. Lynch HT, Krush AJ, Cancer family “G” revisited: 1895-1970, *Cancer* 1971;27(6):1505-1511.
42. Lamberti C, Mangold E, Pagenstecher C, Jungck M, Schwering D, Bollmann M, Vogel J, Kindermann D, Nikorowitsch R, Friedrichs N, Schneider B, Houshdaran F, Schmidt-Wolf IG, Friedl W, Propping P, Sauerbruch T, Büttner R, Mathiak M, Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer among unselected patients with colorectal cancer in Germany, *Digestion* 2006;74(1):58-67.
43. Lamberti C, Kruse R, Ruelfs C, Caspari R, Wang Y, Jungck M, Mathiak M, Malayeri HR, Friedl W, Sauerbruch T, Propping P, Microsatellite instability - a useful diagnostic tool to select patients at high risk for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study in different groups of patients with colorectal cancer, *Gut* 1999;44(6):839–843.
44. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, Walsh-Vockley C, Petersen GM, Walsh MD, Leggett BA, Young JP, Barker MA, Jass JR, Hopper J, Gallinger S, Bapat B, Redston M, Thibodeau SN, Immunohistochemistry Versus Microsatellite Instability Testing in Phenotyping Colorectal Tumors, *J Clin Oncol* 2002;20(4):1043-1048.
45. Liu T, Wahlberg S, Burek E, Lindblom P, Rubio C, Lindblom A, Microsatellite instability as a predictor of a mutation in a DNA mismatch repair gene in familial colorectal cancer, *Genes Chromosomes Cancer* 2000;27(1):17–25.
46. Lackner C, Hoefler G, Critical Issues in the identification and management of patients with hereditary non-polyposis colorectal cancer, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(3):317-322.
47. Lackner C, Hoefler G, Clinical and genetic criteria are important for identification and management of hereditary non-polyposis colorectal cancer, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(10):1143-1144.

48. Lagerstedt Robinson K, Liu T, Vandrovcova J, Halvarsson B, Clendenning M, Frebourg Th, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Peltomäki P, Kolodner RD, Nilbert M, Lindblom A, Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) Diagnostics, *J Natl Cancer Inst* 2007;99:291–299.
49. Lee DA, Grossman ME, Schneiderman P, Celebi JT, Genetics of skin appendage neoplasms and related syndromes. Review, *J Med Genet* 2005;42(11):811–819.
50. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, Walsh-Vockley C, Petersen GM, Walsh MD, Leggett BA, Young JP, Barker MA, Jass JR, Hopper J, Gallinger S, Bapat B, Redston M, Thibodeau SN, Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors, *J Clin Oncol*. 2002;20(4):1043-1048.
51. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, Kinney AY, Miesfeldt S, Lu KH, Lynch P, Burke W, Press N, Recommendations for the Care of Individuals With an Inherited Predisposition to Lynch Syndrome A Systematic Review. *JAMA* 2006;296(12):1507-151.
52. Lipton L, Tomlinson I, The genetics of FAP and FAP-like syndromes, *Fam Cancer*. 2006;5(3):221-6.
53. Liu T, Wahlberg S, Burek E, Lindblom P, Rubio C, Lindblom A, Microsatellite instability as a predictor of a mutation in a DNA mismatch repair gene in familial colorectal cancer, *Genes Chromosomes Cancer* 2000;27(1):17–25.
54. Loughrey MB, Waring PM, Tan A, Trivett M, Kovalenko S, Beshay V, Young MA, McArthur G, Boussioutas A, Dobrovic A, Incorporation of somatic BRAF mutation testing into an algorithm for the investigation of hereditary non-polyposis colorectal cancer, *Familial Cancer* 2007;6(3):301–310.
55. Lucci-Cordisco E, Zito I, Gensini F, Genuardi M, Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer and Related Conditions, *American Journal of Medical Genetics* 2003;122(4):325–334.
56. Lynch HT, Lynch PM, Molecular Screening for the Lynch Syndrome: better than family history? *N Engl J Med* 2005;352(18):1920-1922.
57. Lynch HT, Krush AJ, Cancer family “G” revisited: 1895-1970. *Cancer* 1971;27(6):1505-1511.
58. Lynch HT, de la Chapelle A, Hereditary Colorectal Cancer. Review, *N Engl J Med* 2003;348(10):919-32.
59. Lynch HT, Lynch PM, Molecular Screening for the Lynch Syndrome-Better Than Family History?, *N Engl J Med* 2005;352(18):1920-1922.
60. Malesci A, Laghi L, Bianchi P, Delconte G, Randolph A, Torri V, Carnaghi C, Doci R, Rosati R, Montorsi M, Roncalli M, Gennari L, Santoro A, Reduced Likelihood of Metastases in Patients with Microsatellite-Unstable Colorectal Cancer, *Clin Cancer Res* 2007;13(13):3831-9.

61. Mangold E, Pagenstecher C, Leister M, Mathiak M, Rütten A, Friedl W, Propping P, Ruzicka T, Kruse R, A genotype-phenotype correlation in HNPCC: strong predominance of msh2 mutations in 41 patients with Muir-Torre syndrome, *J Med Genet* 2004;41(7):567–572.
62. Mangold E, Pagenstecher C, Friedl W, Fischer HP, Merkelbach-Bruse S, Ohlendorf M, Friedrichs N, Aretz S, Buettner R, Propping P, Mathiak M, Tumours from MSH2 mutation carriers show loss of MSH2 expression but many tumours from MLH1 mutation carriers exhibit weak positive MLH1 staining, *J Pathol* 2005;207(4):385–395.
63. Meyers M, Wagner MW, Hwang HS, Kinsella TJ, Boothman DA, Role of the hMLH1 DNA mismatch repair protein in fluoropyrimidine-mediated cell death and cell cycle responses, *Cancer Res* 2001;61(13):5193–201.
64. Müller W, Burgart LJ, Krause-Paulus R, Thibodeau SN, Almeida M, Edmonston TB, Boland CR, Sutter C, Jass JR, Lindblom A, Lubinski J, MacDermot K, Sanders DS, Morreau H, Müller A, Oliani C, Orntoft T, Ponz De Leon M, Rosty C, Rodriguez-Bigas M, Rüschoff J, Ruszkiewicz A, Sabourin J, Salovaara R, Möslein G; ICG-HNPCC (International Collaborative Group), The reliability of immunohistochemistry as a prescreening method for the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) –Results of an international collaborative study, *Familial Cancer* 2001;1(2):87–92.
65. Murata I, Yoshikawa I, Endo M, Tai M, Toyoda C, Abe S, Hirano Y, Otsuki M, Cronkhite-Canada syndrome: report of two cases, *J Gastroenterol* 2000;35(9):706–711.
66. Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E, Taschenbuch der Humangenetik, 7 Aufl, Stuttgart 2006.
67. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M, *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, 8. Aufl, Frankfurt 2001, 887.
68. Olschwang S, Hamelin R, Laurent-Puig P, Thuille B, De Rycke Y, Li YJ, Muzeau F, Girodet J, Salmon RJ, Thomas G, Alternative genetic pathways in colorectal carcinogenesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94(22):12122-7.
69. 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* 2002;17(2):109–114.
70. Parc Y, Gueroult S, Mourra N, Serfaty L, Fléjou JF, Tiret E, Parc R, Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer, *Gut* 2004;53(3):371-375.
71. Ponti G, Ponz de Leon M, Muir-Torre syndrome, *Lancet Oncol.* 2005;6(12):980-7.
72. Peltomaeki P, Lynch syndrome genes, *Familial Cancer* 2005;4(3):227–232.

73. Peltomaeki P, Role of DNA Mismatch Repair Defects in the Pathogenesis of Human Cancer, *J Clin Oncol* 2003;21(6):1174-1179.
74. Pitzl E, Huber GW, Behandlungsaufklärung – Risikoaufklärung – Aufklärungsbögen, *Recht der Medizin* 1996, 113, 114.
75. Prutsch K, Die ärztliche Aufklärung, 2 Aufl, Wien 2004.
76. Raedle J, Trojan J, Brieger A, Weber N, Schäfer D, Plotz G, Staib-Sebler E, Kriener S, Lorenz M, Zeuzem S, Bethesda guidelines –relation to microsatellite instability and MLH1 promoter methylation in patients with colorectal cancer, *Ann Intern Med* 2001;135(8):566–576.
77. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S, Tumor Microsatellite-Instability Status as a Predictor of Benefit from Fluorouracil-Based Ajuvant Chemotherapy for Colon Cancer, *N Engl J Med* 2003;349(3):247-257.
78. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, Lynch H, Perucho M, Smyrk T, Sobin L, Srivastava S, A National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines, *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(23):1758-1762.
79. Salahshor S, Kressner U, Pählman L, Glimelius B, Lindmark G, Lindblom A, Colorectal Cancer With and Without Microsatellite Instability Involves Different Genes, *Genes Chromosomes Cancer* 1999;26(3):247–252.
80. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RK, Bisgaard ML, Orntoft TF, Aaltonen LA, Hodgson SV, Thomas HJ, Tomlinson IP, Multiple Colorectal Adenomas, Classic Adenomatous Polyposis, and Germ-Line Mutations in MYH, *N Engl J Med* 2003;348(9):791-9.
81. Strate LL, Syngal S, Hereditary colorectal cancer syndromes. Review. *Cancer Causes and Control* 2005;16(3):201–213.
82. Syngal S, Fox EA, Eng C, Kolodner RD, Garber JE, Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1, *J Med Genet* 2000;37(9):641-5.
83. Takeuchi Y, Yoshikawa M, Tsukamoto N, Shiroy A, Hoshida Y, Enomoto Y, Kimura T, Yamamoto K, Shiiki H, Kikuchi E, Fukui H, Cronkhite-Canada syndrome with colon cancer, portal thrombosis, high titer of antinuclear antibodies, and membranous glomerulonephritis, *J Gastroenterol* 2003;38(8):791–795.
84. Terdiman JP, Gum JR Jr, Conrad PG, Miller GA, Weinberg V, Crawley SC, Levin TR, Reeves C, Schmitt A, Hepburn M, Sleisenger MH, Kim YS, Efficient detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene carriers by screening for tumor microsatellite instability before germline genetic testing, *Gastroenterology* 2001;120(1):21-30.

85. Truninger K, Menigatti M, Luz J, Russell A, Haider R, Gebbers JO, Bannwart F, Yurtsever H, Neuweiler J, Riehle HM, Cattaruzza MS, Heinimann K, Schär P, Jiricny J, Marra G, Immunohistochemical analysis reveals high frequency of PMS2 defects in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2005;128(5):1160–1171.
86. Umar A, Risinger JI, Hawk ET, Barrett JC, Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer, *Nat Rev Cancer*. 2004;4(2):153-158.
87. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S, Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability, *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(4):261-268.
88. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT, The International Collaborative Group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC), *Dis Colon Rectum* 1991;34(5):424-5.
89. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT, New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116(6):1453-6.
90. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Burn J, Capella G, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Mecklin JP, Møller P, Nagengast F, Parc Y, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Wijnen J, Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer), *J. Med. Genet*. 2007;44(6):353-362.
91. Wagner A, Barrows A, Wijnen JT, van der Klift H, Franken PF, Verkuijlen P, Nakagawa H, Geugien M, Jaghmohan-Changur S, Breukel C, Meijers-Heijboer H, Morreau H, van Puijenbroek M, Burn J, Coronel S, Kinarski Y, Okimoto R, Watson P, Lynch JF, de la Chapelle A, Lynch HT, Fodde R, Molecular Analysis of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer in the United States: High Mutation Detection Rate among Clinically Selected Families and Characterization of an American Founder Genomic Deletion of the MSH2 Gene, *Am. J. Hum. Genet*. 2003;72(5):1088–1100.
92. Warusavitarne J, Schnitzler M, The role of chemotherapy in microsatellite unstable (MSI-H) colorectal cancer, *Int J Colorectal Dis* 2007;22(7):739–748;
93. Watanabe T, Kanazawa T, Kazama Y, Tanaka J, Tanaka T, Ishihara S, Nagawa H, Benatti P, Ponz de Leon M, Gafá R, Lanza G, Barana D, Oliani C, Letters to the Editor: Adjuvant Chemotherapy in Colorectal Cancer Patients with Microsatellite Instability, *Clin Cancer Res* 2006;12(12):3866-7.
94. Whartin AS, Heredity with reference to carcinoma, *Arch Intern Med* 1913;12:546-555.
95. Yan H, Papadopoulos N, Marra G, Perrera C, Jiricny J, Boland CR, Lynch HT, Chadwick RB, de la Chapelle A, Berg K, Eshleman JR, Yuan W, Markowitz S, Laken SJ, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Conversion of diploidy to haploidy, *Nature* 2000;403(6771):723-4.

96. Zbuk KM, Eng Ch, Hamartomatous polyposis syndromes, *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4(9):492-502.
97. Zeitschrift für Versicherungsrecht (VersR) 1990, 510 = Juristische Blätter (JBl) 1982, 491 = österreichische Richterzeitung (RZ) 1982/20; RZ 1973/167.
98. Zügel NP, Hehl JA, Jechart G, Tannapfel A, Wienbeck M, Witte J, Colorectal carcinoma in Cronkhite-Canada syndrome, *Z Gastroenterol.* 2001;39(5):365-367.