

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Diagnostische Kriterien des
hereditären, nicht
Polypose-assoziierten kolorektalen
Karzinoms (HNPCC)**

Oberhuber G, Rüschoff J

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2004; 2 (2), 6-10

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Diagnostische Kriterien des hereditären, nicht Polypose-assoziierten kolorektalen Karzinoms (HNPCC)

G. Oberhuber¹, J. Rüschoff²

Das hereditäre, nicht Polypose-assoziierte kolorektale Karzinom (familial non polyposis colorectal cancer, HNPCC) ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die für 1 bis 3 % aller Fälle mit kolorektalem Karzinom verantwortlich ist. Auch andere sog. HNPCC-assoziierte Karzinome, wie z. B. das Endometrium- und Magenkarzinom, werden bei HNPCC-Trägern gehäuft diagnostiziert. Typischerweise treten HNPCC-assoziierte Tumoren gehäuft in der Verwandtschaft ersten Grades und gewöhnlich auch früher als sporadische Tumoren auf. Da HNPCC-Genträger keine phänotypischen Merkmale aufweisen, kann dieses Syndrom nur durch die Familienanamnese oder eine molekulargenetische Untersuchung diagnostiziert werden. Es wurden Kriterien entwickelt, die helfen sollen, HNPCC-Träger zu identifizieren (Amsterdam II-Kriterien) und Patienten auszuwählen, bei denen entnommene Tumoren auf eine Mikrosatelliten-Instabilität, die bei ca. 95 % dieser Tumoren nachweisbar ist, untersucht werden sollen (Bethesda-Kriterien). Eine Keimbahnanalyse zur definitiven Sicherung der Diagnose darf erst nach schriftlichem Einverständnis des Patienten, der sich zuvor einer eingehenden humangenetischen Beratung unterziehen muß, erfolgen. Die diagnostischen Kriterien und die Möglichkeiten der genetischen Untersuchung werden in dieser Arbeit diskutiert.

Familial non polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome is an autosomal dominantly inherited disorder, which is responsible for 1–3 % of all cases of colorectal cancer. There is also an increased incidence of other so-called HNPCC-associated carcinomas, in particular endometrial carcinoma. No phenotypic markers do exist which allow an identification of the patients. HNPCC-associated cancers occur more often in first degree relatives and at a younger age when compared to sporadic cases. HNPCC gene carriers can only be recognized either by a molecular genetic analysis or by observing a history of HNPCC-associated cancer in the family. Criteria have been developed that allow identification of patients which might be HNPCC carriers (Amsterdam II criteria). Tumors of cases fulfilling the Bethesda criteria may be subjected to analysis of microsatellite instability, which is a molecular marker of this syndrome. The molecular demonstration of a gene mutation, which may follow the microsatellite analysis and which is the only means for a definite diagnosis of HNPCC, requires a signed informed consent of the patient after appropriate genetic counselling. In the present paper the Amsterdam II and Bethesda criteria and the possibilities of genetic testing are discussed. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2004; 2 (2): 6–10.

Hereditäre Faktoren sind bei ca. 20 % der Patienten an der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms maßgeblich beteiligt, wobei zumeist mehrere noch nicht identifizierte Gene involviert sind [1]. Diese Annahme wird durch die Tatsache bestätigt, daß eine positive Familienanamnese der wichtigste Risikofaktor ist. Patienten, in deren Familie einer oder mehrere Verwandte ersten Grades an einem kolorektalen Karzinom erkrankt sind, entwickeln 2- bis 3mal häufiger ein Karzinom des Kolons oder Rektums [2].

Nur bei ca. 5–6 % der Karzinompatienten kann ein hereditäres Syndrom mit genau definierten Genveränderungen für die Karzinogenese verantwortlich gemacht werden. Zu diesen Syndromen zählen u. a. die familiäre adenomatöse Polypose (FAP), das hereditäre nicht Polypose-assoziierte kolorektale Karzinom-Syndrom (familial non polyposis colorectal cancer, HNPCC), das Peutz-Jeghers-Syndrom und die juvenile Polypose. Diese hereditären Polypose-Syndrome stellen besondere Anforderungen an die betreuenden Ärzte, die nur durch eine genaue Kenntnis der diagnostischen Kriterien, der Früherkennung, Überwachung und des Managements der Patienten erfüllt werden können. Im folgenden Artikel soll eine Übersicht über diese Strategien beim HNPCC gegeben werden.

Das HNPCC-Syndrom

Ungefähr 1–3 % aller Fälle mit kolorektalem Karzinom sind auf ein HNPCC-Syndrom zurückzuführen [3]. Diese hereditäre, autosomal dominant vererbte Erkrankung wurde 1966 von Henry Lynch erstbeschrieben [4]. Sie ging ur-

sprünglich als „Cancer Family Syndrome“ und dann – benannt nach ihrem Entdecker – als Lynch-Syndrom in die Literatur ein. Ca. 50 % der diagnostizierten Fälle sind Neumutationen.

Der Name „Hereditäres, nicht Polypose-assoziiertes kolorektales Karzinom“ wurde nicht deshalb geprägt, weil die Karzinome nicht aus Polypen entstehen (was sie ja tun), sondern um zu betonen, daß diese Erkrankung im Gegensatz zur FAP nicht mit der Bildung von multiplen Polypen (Polypose) im Kolon assoziiert ist.

Das kolonoskopische Erscheinungsbild des HNPCC ist heterogen. Manchmal können einzelne Adenome, manchmal eines oder mehrere polypös oder flach wachsende Karzinome mit oder ohne assoziierte Adenome beobachtet werden, wobei die rechte Kolonhälfte häufiger betroffen ist. Die meisten der Karzinome entwickeln sich wahrscheinlich aus Adenomen über die Adenom-Karzinom-Sequenz. Für diese Annahme spricht die Tatsache, daß der Großteil der Adenome zum Zeitpunkt der Polypektomie bereits bekannte Risikokriterien wie flaches Wachstum, villöse Oberfläche und hochgradige intraepitheliale Neoplasien aufweist.

Genetische Charakteristika des HNPCC-Syndroms

Das HNPCC-Syndrom wird durch eine Mutation in einem der mismatch repair-Gene (MMR-Gene) ausgelöst. Zu dieser Gruppe von Genen gehören hMLH1 am Chromosom 3p21, hMSH2 und hMSH6 am Chromosom 2p16, hPMS1 am Chromosom 2p31 und hPMS2 am Chromosom 7q11. Zumeist sind die Gene hMLH1 und hMSH2 betroffen. Sie sind für mehr als 95 % der Erkrankungen verantwortlich.

Die MMR-Gene erfüllen bei der Zellteilung eine wichtige Aufgabe. Wenn aufgrund einer Fehlfunktion der DNA-Polymerase bei der DNA-Replikation einzelne Nukleotide

Aus dem ¹Institut für Pathologie in Überlingen und ²Institut für Pathologie, Klinikum Kassel

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. Georg Oberhuber, Pathologie in Überlingen, Alte Nußdorfer Straße 36, D-88662 Überlingen, E-mail: pathologie@t-online.de

vertauscht werden und die komplementären Basenpaare dann nicht mehr zusammenpassen (DNA-mismatch) oder kleine Insertionen oder Deletionen entstehen, dann korrigieren die MMR-Gene diesen Fehler (mismatch repair). Kann eines der MMR-Gene aufgrund einer Mutation nicht mehr richtig funktionieren, so werden die bei der DNA-Kopierung vertauschten Nukleotide nicht mehr von den richtigen Bausteinen ersetzt. Es entstehen Veränderungen (zumeist Punktmutationen) in der DNA, die zur Translation von nicht mehr funktionstüchtigen Proteinen führen können (z. B. durch Veränderung des Leserahmens, durch Einbau eines Stop-Codons etc.). Besonders gut sieht man die Akkumulation dieser Lesefehler in der DNA von einfachen repetitiven Sequenzen im Genom, den sog. Mikrosatelliten, deren Länge durch diese Art von Lesefehlern signifikant verändert werden kann. Dieses Phänomen, das ein genetischer Teilaspekt des HNPCC ist, wird Mikrosatelliten-Instabilität genannt. Tumoren von Patienten mit HNPCC weisen eine Mikrosatelliten-Instabilität in ca. 90 % auf, sporadische Tumoren in 15–20 % [5]. Die Mikrosatelliten-Instabilität ist für die Diagnostik von besonderer Bedeutung, da die entstehenden Längenpolymorphismen (Verkürzung und Verlängerung der Mikrosatelliten) durch einfache genetische Tests im Labor erkannt werden können.

Eine Mikrosatelliten-Instabilität muß nicht immer Folge einer Mutation in einem der MMR-Gene sein. Auch eine Promotorhypermethylierung kann die Aktivität eines dieser Gene reduzieren und so zu einer Minderfunktion der MMR-Gene führen. Dieser Mechanismus ist vor allem für die Entwicklung von Mikrosatelliten-instabilen sporadischen Tumoren verantwortlich.

Klinische Charakteristika des HNPCC

Patienten mit HNPCC können nicht durch spezifische phänotypischen Merkmale identifiziert werden. Das bedeutet, daß die Diagnose entweder durch die Familienanamnese und entsprechende genetische Tests oder durch den Nachweis eines HNPCC-assoziierten Karzinoms gestellt werden muß.

Individuen mit einer HNPCC-Gen-Mutation weisen ein Risiko von 70–80 % auf, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln. Zumeist entstehen die Tumoren früher als sporadische Karzinome, im Schnitt im 44. Lebensjahr. Die kolorektalen Karzinome entstehen zwar häufiger im Bereich des rechtsseitigen Kolons (60–70 %), zu bedenken ist aber, daß immerhin ein Drittel aller HNPCC-assoziierten Karzinome primär im Rektum auftreten. Bei 45 % der Genträger können multiple synchrone und metachrone kolorektale Karzinome innerhalb von 10 Jahren beobachtet werden.

Die Patienten mit HNPCC erkranken auch an anderen malignen, vorwiegend epithelialen Tumoren (sog. HNPCC-assoziierten Tumoren), am häufigsten nach dem kolorektalen Karzinom am Endometrium-Karzinom. Nach Daten des finnischen Krebs-Registers [6] wurden bei HNPCC-Genträgern bis zu ihrem 70. Lebensjahr Karzinome in folgenden Organen diagnostiziert: Kolon oder Rektum (82 %), Endometrium (60 %), Magen (13 %), Ovar (12 %), Harnblase, Ureter oder Urethra (4 %), Hirn (3,7 %), Niere (3,3 %), Gallenwege und Gallenblase (2 %).

Schwierig ist die Diagnostik bei Patienten, die zahlreiche Adenome im rechtsseitigen Kolon entwickelt haben, da differentialdiagnostisch neben dem HNPCC-Syndrom noch

die 2 folgenden Syndrome bedacht werden müssen: die attenuierte Form der FAP und die Mutation eines erst vor kurzer Zeit beschriebenen, mit familiärer Krebshäufung verbundenen sog. excision repair-Gens, MYH [7]. Auch bei diesen hereditären Syndromen ist eine rechtsseitige Kolonpolypose typisch.

Diagnose der HNPCC

Die Erkrankung kann nur anamnestisch oder molekularpathologisch diagnostiziert werden. Hilfreich sind die spezifischen diagnostischen Amsterdam-Kriterien, die als Checkliste für die Diagnostik erarbeitet wurden. Diese Kriterien nützen die Tatsache, daß die Karzinome gehäuft und zumeist früher als sporadische Tumoren in einer betroffenen Familie auftreten. Wenn die Amsterdam II-Kriterien (Tabelle 1) [8] erfüllt sind, muß man von einem HNPCC-Genträger-Status ausgehen.

Die ursprünglich entwickelten Amsterdam I-Kriterien unterscheiden sich von den Amsterdam II-Kriterien in Punkt 1. Nur das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms ohne Beachtung anderer HNPCC-assoziiierter Karzinome wurde in der ersten Fassung der Amsterdam-Kriterien als bedeutsam erachtet. Es stellte sich jedoch heraus, daß dann die Sensitivität der Diagnostik zu gering war.

Man darf jedoch nicht vergessen, daß mindestens 5 % der Patienten, die die Amsterdam II-Kriterien nicht erfüllen, aber aus einer Familie mit hohem kolorektalem Karzinom-Risiko stammen, dennoch an einem HNPCC leiden könnten [3].

Wer soll genetisch untersucht werden?

Die molekulargenetische Analyse der MMR-Gene im Blut (Keimbahnanalyse) darf nur nach schriftlicher Zustimmung des Patienten nach eingehender humangenetischer Beratung mit Aufklärung über Vor- und Nachteile einer derartigen Diagnostik erfolgen. Molekulargenetische Untersuchungen der MMR-Gene sind sehr aufwendig und teuer und sollten daher nur den 1 bis 3 % der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom angeboten werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit an einem HNPCC-Syndrom leiden.

Als erste Stufe der Diagnostik kann die immunhistochemische Analyse der MMR-Gene gelten, da sie gut reproduzierbar und billig ist. Dabei dürfen aber nur solche histologischen Schnittpräparate ausgewertet werden, bei denen das Normalgewebe eine eindeutig positive nukleäre Immunreaktion zeigt (typischerweise in proliferierenden Kryptengrund- und Follikelzentrumszellen). Bei sporadischen Karzinomen sind die Zellkerne des Adenokarzinoms zumeist stark angefärbt, bei Patienten mit HNPCC fällt die Immunreaktion negativ aus. Problematisch sind Fälle, bei denen die Immunreaktion abgeschwächt oder nur

Tabelle 1: Die Amsterdam II-Kriterien

- Drei oder mehr Verwandte mit einem gesicherten HNPCC-assoziierten Karzinom (kolorektales Karzinom, Endometrium, Dünndarm, Ureter, Nierenbeckenkarzinom); einer dieser Verwandten sollte in einer Verwandtschaft ersten Grades zu den beiden anderen Erkrankten sein (Eltern, Geschwister, Kinder).
- Das kolorektale Karzinom sollte in zumindestens zwei Generationen gefunden werden.
- Eines oder mehrere dieser Karzinome sollten vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert worden sein.
- Eine familiäre adenomatöse Polyposis muß ausgeschlossen sein.

fokal erkennbar ist (in ca. 10 %). Bei solchen Tumoren empfiehlt es sich, neben dem „Basispanel“ (MLH1, MSH2) auch ergänzende Antikörper einzusetzen. MSH6 zeigt eine zu MSH2 und PMS2 eine zu MLH1 vergleichbare Reaktion, d. h. bei einem HNPCC-Syndrom muß die fehlende Expression des Antigens von MSH2 oder MLH1 von einer fehlenden Expression von MSH6 bzw. PMS2 begleitet sein. Bei unklarem Ergebnis sollte in jedem Fall eine Mikrosatellitenanalyse angeschlossen werden.

Wird eines der MMR-Gene nicht, wie üblich, in den Zellkernen der Tumorzellen exprimiert, besteht bei entsprechend auffälliger Familienanamnese eine hohe Wahrscheinlichkeit, daß der Patient HNPCC-Genträger ist. Dieser Befund kann durch Analyse des Mikrosatelliten-Status der Tumorzellen überprüft werden, bevor eine molekulargenetische Untersuchung der MMR-Gene im Blut erfolgt.

Eine zweite Möglichkeit ist die sofortige Untersuchung des Mikrosatelliten-Status der Tumorzellen, ohne vorherige Immunhistochemie. Die vereinfachten Bethesda-Kriterien (Tabelle 2) (Uma A et al. JNCI, in Druck), die die ursprünglichen Bethesda-Kriterien (Tabelle 3) [9] ersetzt haben, sollen Basis für die Entscheidung sein, bei welchen Patienten die kolorektalen Karzinome auf das Vorliegen einer Mikrosatelliten-Instabilität untersucht werden sollen. Bei Individuen mit einem Mikrosatelliten-instabilen Tumor können dann die MMR-Gene molekulargenetisch untersucht werden.

Aus Kostengründen wird zunächst mit der Analyse des Gens begonnen, welches zuvor in der Immunhistochemie einen Ausfall gezeigt hat. Liegt keine Immunhistochemie vor, werden bei positiver Familienanamnese im Sinne der Amsterdam I-/II-Kriterien die Gene MSH2 und MLH1 analysiert, da hier die Chance, das entscheidende Gen zu finden, am größten ist. Erst dann kann man eine Analyse der

restlichen MMR-Gene erwägen. Bei fehlender Mikrosatelliten-Instabilität ist die Chance, eine Gen-Mutation tatsächlich zu finden, gering.

In einer Familie mit bekannter Mutation kann die molekulargenetische Untersuchung als echte präventive Maßnahme zur Identifizierung von noch nicht erkrankten Anlageträgern eingesetzt werden, da Genträger zu 100 % identifiziert werden können. Grundsätzlich sollten dabei vor allem Angehörige ersten Grades ab dem Alter von ca. 20 Jahren untersucht werden. Eine vorbereitende human-genetische Beratung wird ab dem 18. Lebensjahr empfohlen und sollte jeder molekulargenetischen Keimbahnanalyse vorgeschaltet sein.

Zu beachten ist, daß nur bei 50–60 % der Patienten, bei denen die Amsterdam II-Kriterien erfüllt sind und die ggf. auch einen immunhistochemischen Repair-Genverlust im Tumor und/oder eine MSI zeigen, auch tatsächlich mit den derzeitigen Analysemethoden die Mutationen in einem der MMR-Gene gefunden werden [10]. Deshalb sollen auch Patienten, bei denen keine Keimbahnmutationen der MMR-Gene nachgewiesen wurden, die aber die Amsterdam II-Kriterien erfüllen, wie HNPCC-Patienten behandelt werden.

Genetische Untersuchungen

Eine Mikrosatelliten-Instabilität (MSI), die mit Hilfe einer PCR nachgewiesen wird, kann in > 95 % der kolorektalen Karzinome von HNPCC-Patienten gefunden werden [11, 12] und kann den ersten Hinweis auf einen HNPCC-Genträger-Status geben. Für die Feststellung der MSI sollten nach den Empfehlungen des NIH 5 definierte Mono- und Dinukleotidsatellitenmarker verwendet werden [5]. Der MSI-Status wird wie folgt angegeben: MSI-high (> 1 Marker verändert), MSI-low (< 1 Marker verändert) oder MSI stabil (alle Marker unverändert). Nur der MSI-High-Status wird als indikativ für ein HNPCC gewertet.

Allerdings reicht der alleinige Nachweis von MSI nicht zur HNPCC-Diagnose aus, da MSI auch im Laufe des Lebens erworben werden kann (Abbildung 1). Demnach ist auch der Nachweis des Expressionsverlustes eines der genannten Reparaturgene allein nicht beweisend für ein HNPCC. Vielmehr dient dieser dazu, einen möglicherweise

Tabelle 2: Vereinfachte Bethesda-Kriterien

Der Status der Mikrosatelliten sollte bei Tumoren bestimmt werden bei:

- Auftreten eines kolorektalen Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr,
- Syn- oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren (ohne Altersbegrenzung),
- Kolorektalem Karzinom mit MSI-H-typischer Morphologie vor dem 60. Lebensjahr,
- Kolorektalem Karzinom und einem oder mehreren erstgradigen Verwandten mit kolorektalem Karzinom oder HNPCC-assoziiertem Tumor, wobei ein Karzinom vor dem 50. Lebensjahr oder ein Adenom vor dem 40. Lebensjahr aufgetreten ist,
- Bei kolorektalem Karzinom und zwei oder mehreren Verwandten mit CRC- oder HNPCC-assoziiertem Tumor (ohne Altersbegrenzung).

Tabelle 3: Die Bethesda-Kriterien

Der Status der Mikrosatelliten sollte bei Tumoren bestimmt werden bei:

- Patienten mit einem Karzinom, bei denen die Amsterdam-Kriterien erfüllt sind,
- Patienten mit zwei HNPCC-assoziierten Karzinomen, inklusive synchronen und metachronen kolorektalen Karzinomen und assoziierten extrakolonischen Karzinomen,
- Patienten mit einem kolorektalen Karzinom und einem erstgradigen Verwandten mit einem kolorektalen Karzinom und/oder HNPCC-assoziierten extrakolonischen Karzinomen; eines der Karzinome sollte vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert worden sein, oder ein Adenom vor dem 40. Lebensjahr,
- Patienten, bei denen ein kolorektales Karzinom oder ein Endometrium-Karzinom vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wird,
- Patienten mit einem rechtsseitigen kolorektalen Karzinom mit undifferenziertem Muster (solid/kribriform, eventuell mit lymphozytärem Stroma), das vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wird,
- Patienten mit einem Siegelringzell-Karzinom, das vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wird,
- Patienten mit einem kolorektalen Adenom, das vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert wird.

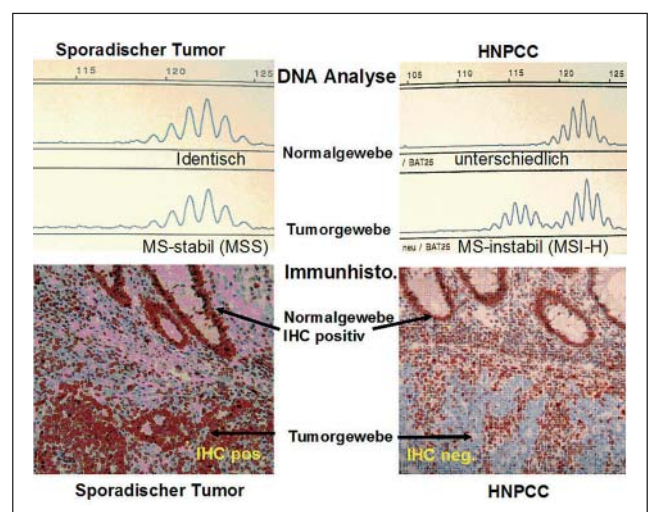


Abbildung 1: Vergleich der DNA-Analyse und der immunhistochemischen Analyse (IHC) eines sporadischen Kolonkarzinoms und eines HNPCC-assoziierten Karzinoms

klinisch angegebenen Verdacht mit entsprechender Familienanamnese zu erhärten und das Ergebnis als Grundlage für die weitere molekulargenetische Keimbahnanalyse heranzuziehen.

Grundsätzlich liegt die Sensitivität der Immunhistochemie um etwa 10 % niedriger als die der MSI-Analyse, so daß im Zweifel (bei auffälliger Tumorphäufung oder positiver Anamnese) in jedem Fall auch eine MSI-Testung erfolgen sollte. Der Nachweis eines MLH1-Ausfalles spricht bei jüngeren Patienten (< 50 Jahren) für eine erbliche Disposition, bei älteren Patienten (meist > 65 Jahre) für einen erworbenen Repair-Gen-Ausfall. Im Alter wird in ca. 15–20 % der kolorektalen Karzinome MLH1 durch sog. Promotormethylierung ausgeschaltet, ohne daß eine erbliche Keimbahnmutation vorliegt. Im Unterschied dazu spricht der Ausfall von MSH2 praktisch in jeder Altersgruppe für ein HNPCC, da für dieses Gen der Mechanismus einer Promotormethylierung nicht beschrieben ist. Der endgültige Beweis ist aber immer nur mittels molekulargenetischer Blut-/Keimbahnanalyse zu führen.

Die Analyse der MMR-Gene kann mit Sequenzierung, der CSPE-Methode (conformational sensitive gel electrophoresis) und der SSCP-Methode (single strand conformation polymorphism) durchgeführt werden.

Histologische Charakteristika von HNPCC-assoziierten kolorektalen Karzinomen

Im Vergleich zu sporadischen kolorektalen Karzinomen weisen HNPCC-assoziierte kolorektale Karzinome signifikant häufiger folgende histologische Merkmale auf: sie erscheinen häufiger undifferenziert (G3) und wachsen dann entweder solide und/oder trabekulär oder medullär mit lymphozytärem Stroma. Dieses Wachstumsmuster muß in ca. 70 % der untersuchten Tumoroberfläche nachweisbar sein. HNPCC-assoziierte kolorektale Karzinome haben häufig einen > 10%igen muzinösen Anteil oder besitzen Siegelringzellen. HNPCC-verdächtig sind auch Neoplasien mit kribriformem oder gemischtem Wachstumsmuster und einer signifikanten intraepithelialen Lymphozytose [13–17]. Beim Nachweis solcher „auffälliger“ Wachstumsmuster sollte eine immunhistochemische Analyse der MMR-Gene angeschlossen werden.

Interessant ist, daß die HNPCC-assoziierten, undifferenziert erscheinenden Tumoren, ähnlich wie sporadische undifferenzierte Mikrosatelliten-instabile Karzinome, eine bessere Prognose als gewöhnliche sporadische Karzinome aufweisen.

Vor- und Nachsorge

Ohne Früherkennungsuntersuchung ist die Lebenserwartung von Risikopersonen deutlich reduziert. Auch bereits an HNPCC-Tumoren Erkrankte profitieren von einer engmaschigen Nachsorge, da das Risiko, einen kolorektalen Zweitumor oder ein extrakolonisches Malignom zu entwickeln, bei bis zu 40 % liegt. Die Nachsorge umfaßt die Organe, in denen HNPCC-Tumoren häufig auftreten: das Kolon, der obere Gastrointestinaltrakt, das Endometrium, die Ovarien und die Nieren.

Patienten mit einem genetisch oder klinisch diagnostizierten HNPCC-Syndrom sollten sich alle 1–2 Jahre einer

Kolonoskopie unterziehen [3]. Mit dieser Untersuchung sollte im 20.–25. Lebensjahr oder 10 Jahre früher als der jüngste Fall eines kolorektalen Karzinoms in der Familie begonnen werden, je nachdem, welches Kriterium früher auftritt. Eine Studie zeigte, daß die Inzidenz und Mortalität mit einer Kolonoskopie alle 3 Jahre bereits signifikant (62 %) gesenkt werden kann [18]. Das 2-jährige Follow-up wird deshalb empfohlen, da sich bei längeren Intervallen, wenn auch selten, zwischenzeitlich fortgeschrittene Karzinome entwickeln können. Das Auffinden und Entfernen von Adenomen kann – ebenso wie bei sporadischen Fällen – die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms verhindern. Das Alter, in dem das Screening beginnen sollte, basiert auf der Beobachtung, daß das mittlere Erkrankungsalter bei 44 Jahren liegt und daß vor dem 25. Lebensjahr die Entwicklung eines Karzinoms sehr ungewöhnlich ist.

Für die unten angeführten Vorsorgeprogramme ist der Nutzen noch nicht eindeutig durch prospektive kontrollierte Studien belegt: Da das Risiko, ein Endometrium-Karzinom zu entwickeln, beim HNPCC-Syndrom hoch ist, sollte, beginnend zwischen dem 25.–35. Lebensjahr, entweder das Endometrium histologisch oder zytologisch untersucht oder ein transvaginaler Ultraschall alle 1–2 Jahre durchgeführt werden [1]. Die vorgeschlagenen, ab dem 25. Lebensjahr durchzuführenden Screening-Methoden für Ovarkarzinome sind der transvaginale Ultraschall und die Bestimmung des Serum-CA-125. Magenkarzinome sollten durch Gastroskopien, Nierenkarzinome durch zytologische Untersuchung des Harnes und eine Abdomensonographie alle 1–2 Jahre ausgeschlossen werden. Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen hat, ebenso wie andere Gesellschaften [3, 20], entsprechende Richtlinien publiziert [19].

Behandlung

Bei HNPCC-Genträgern mit einem kolorektalen Karzinom wird die subtotale Kolektomie mit ileorektaler Anastomose empfohlen. Die subtotale Kolektomie kann auch als Prophylaxe empfohlen werden. Alle 6 Monate sollte das zurückgebliebene Rektum nachuntersucht werden. Derzeit gibt es keine Richtlinien, die eine prophylaktische Chirurgie (insbes. Kolektomie, Hysterektomie oder Oophorektomie) betreffen [1].

Fazit für die Praxis

Veranlassen Sie bei Patienten, die an einem rechtseitigen, wenig differenzierten Kolonkarzinom leiden, die ungewöhnlich jung bei der Erstmanifestation eines kolorektalen Karzinoms sind oder die syn- und metachrone Karzinome entwickelt haben, eine immunhistologische Untersuchung der Mismatch Repair-Gene, um ein HNPCC-Syndrom auszuschließen.

Literatur:

1. Cruz-Correa M, Giardiello FM. Diagnosis and management of hereditary colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 537–49.
2. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 916–32.
3. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale. Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544–60.
4. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966; 117: 206–12.

5. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 198–213.
6. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Peltomäki P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214–8.
7. 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: 791–9.
8. 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: 1453–6.
9. 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: 1758–62.
10. Park JG, Vasen HF, Park YJ, Park KJ, Peltomäki 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: 109–14.
11. Aaltonen LA. Molecular epidemiology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Finland. *Recent Results Cancer Res* 1998; 154: 306–11.
12. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, Kane M, Kolodner R. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993; 75: 1027–38.
13. Alexander J, Watanabe T, Wu TT, Rashid A, Li S, Hamilton SR. Histopathological identification of colon cancer with microsatellite instability. *Am J Pathol* 2001; 158: 527–35.
14. Young J, Simms LA, Biden KG, Wynter C, Whitehall V, Karamatic R, George J, Goldblatt J, Walpole I, Robin SA, Borten MM, Stitz R, Searle J, McKeone D, Fraser L, Purdie DR, Podger K, Price R, Buttenshaw R, Walsh MD, Barker M, Leggett BA, Jass JR. Features of colorectal cancers with high-level microsatellite instability occurring in familial and sporadic settings: parallel pathways of tumorigenesis. *Am J Pathol* 2001; 159: 2107–16.
15. Wright CL, Stewart ID. Histopathology and mismatch repair status of 458 consecutive colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1393–406.
16. Shia J, Ellis NA, Paty PB, Nash GM, Qin J, Offit K, Zhang XM, Markowitz AJ, Nafa K, Guillem JG, Wong WD, Gerald WL, Klimstra DS. Value of histopathology in predicting microsatellite instability in hereditary nonpolyposis colorectal cancer and sporadic colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1407–17.
17. Ruschoff J, Dietmaier W, Luttges J, Seitz G, Bocker T, Zirngibl H, Schlegel J, Schackert HK, Jauch KW, Hofstaedter F. Poorly differentiated colonic adenocarcinoma, medullary type: clinical, phenotypic, and molecular characteristics. *Am J Pathol* 1997; 150: 1815–25.
18. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, De La Chapelle A, Mecklin JP. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829–34.
19. Schmiegel W, Adler G, Fruhmorgen P, Folsch U, Graeven U, Layer P, Petrasch S, Porschen R, Pox C, Sauerbruch T, Schmoll HJ, Zeitz M. [Colorectal carcinoma: prevention and early detection in an asymptomatic population – prevention in patients at risk – endoscopic diagnosis, therapy and after-care of polyps and carcinomas. German Society of Digestive and Metabolic Diseases/Study Group for Gastrointestinal Oncology]. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 49–75.
20. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002; 51 (Suppl 5):V21–7.



Univ.-Doz. Dr. med. Georg Oberhuber

Geboren 1961 in Innsbruck. Medizinstudium an der Universität Innsbruck, Promotion zum Dr. med. univ. 1985. Facharzt für Pathologie 1995. Habilitation 1998 an der Universität Wien. Seit 2001 niedergelassener Pathologe in Überlingen.

Forschungsschwerpunkte: Entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie, Dünndarmimmunologie.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)