

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Hyperplastische Polypen, sessile  
serratierte Adenome, konventionelle  
Adenome: Molekulare Pathways und  
deren klinische Relevanz**

Holinski-Feder E, Morak M

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

2010; 8 (2), 18-25

Österreichische Gesellschaft  
für Gastroenterologie und  
Hepatology

[www.oeggh.at](http://www.oeggh.at)



**ÖGGH**

Österreichische Gesellschaft  
für Chirurgische Onkologie

[www.aco-asso.at](http://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](http://www.kup.at/gastroenterologie)

Member of the 

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

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

# Hyperplastische Polypen, sessile serratierte Adenome, konventionelle Adenome: Molekulare Pathways und deren klinische Relevanz

E. Holinski-Feder, M. Morak

**Kurzfassung:** In der Adenomentstehung kennt man den so genannten „Chromosomal instability“- (CIN-) Pathway seit vielen Jahren. Initial liegt hier eine Mutation im APC-Gen zugrunde, durch weitere Mutationsereignisse in der Zelle wird die Karzinogenese langsam (> 10 Jahre) durchlaufen. Diesem Weg folgen die sporadischen Adenome mit zunächst apikaler Neoplasie, aber auch die Adenome bei der erblichen adenomatösen Polyposis coli. Es folgte die Aufklärung des „Microsatellite instability“- (MIN-) Pathways zunächst in Patienten mit HNPCC-Syndrom. Hier wird durch eine hochgradige Mikrosatelliteninstabilität die Adenom-Karzinom-Sequenz beschleunigt durchlaufen. Histologisch liegt ebenfalls eine apikale Neoplasie vor. Man konnte mit diesem Pathway nicht alle Tumoren mit Mikrosatelliteninstabilität erklären, die vorausgehenden Polypen weisen oft eine andere Histologie auf, es handelt sich um sessile oder traditionelle serratierte Adenome, die man von hyperplastischen Polypen zu differenzieren lernte. Ein we-

sentlicher Pathomechanismus ist eine Methylierung des Genoms in diesen Zellen, was als „CpG-island methylator pathway“ (CIMP) bezeichnet wird. Der CIMP umfasst 3 verschiedene molekulare Pathways, die sich als wesentliches Merkmal in der vorliegenden oder nicht vorliegenden Methylierung des MLH1-Gens unterscheiden und somit vermutlich unterschiedlich schnell die Adenom-Karzinom-Sequenz durchlaufen.

**Abstract: Hyperplastic Polyps, Sessile Serrated Adenomas, and Conventional Adenomas: Molecular Pathways and Their Relevance.** The role played by the so-called CIN pathway in the development of adenomas has been known for many years. The cause is initially a mutation in the APC gene; carcinogenesis passes slowly (> 10 years) through additional mutation events in the cell. Sporadic adenomas with initial apical neoplasia follow this

path but so do adenomas associated with inherited adenomatous polyposis coli. This was followed by the clarification of the MIN pathway in patients with the HNPCC syndrome. Here, the adenoma-carcinoma sequence is accelerated by high-grade microsatellite instability. Histologically, neoplasia is apical in both forms. However, not all tumors with microsatellite instability could be explained by this pathway; preliminary polyps in these cases often show another histology involving sessile or traditionally serrated adenomas which were eventually differentiated from hyperplastic polyps. An essential pathomechanism is the aberrant genomic methylation in these cells, termed the CIMP pathway. The CIMP pathway encompasses 3 different molecular pathways which differentiate themselves as the most essential characteristic of existent or non-existent MLH1 gene methylation and which thus probably pass through the adenoma-carcinoma sequence at differing speeds. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2010; 8 (2): 18–25.**

## ■ Einleitung

Die Forschung der vergangenen Jahre hat unterschiedliche molekulare Pathways für die Entstehung eines kolorektalen Adenokarzinoms (CRC) in der Adenom-Karzinom-Sequenz aufgezeigt. Die wesentlichen, derzeit bekannten Unterschiede dieser einzelnen Pathways sind die Geschwindigkeiten, mit der die Adenom-Karzinom-Sequenz durchlaufen wird, das Auftreten einer chromosomalen Instabilität (CIN) oder Mikrosatelliteninstabilität (MIN) in den Tumorzellen, ein unterschiedliches Ausmaß an Methylierung der DNA und die Lokalisation der initialen Neoplasie basal oder apikal in der Krypte. Derzeit werden die in Abbildung 1 beschriebenen unterschiedlichen Karzinogenesewege für CRC differenziert [1]. Als erstes ist hier der lange bekannte Vogelstein-Pathway zu nennen, der bereits in den 1980er-Jahren in seinen molekularen Ursachen aufgeklärt werden konnte. Es folgen andere Pathways, die insbesondere durch ein unterschiedliches Ausmaß an Methylierung (CIMP) und/oder durch Mikrosatelliten- oder chromosomale Instabilität (MIN bzw. CIN) unterschieden werden. Zum besseren Verständnis dieser Pathways sollen im Folgenden einige Begrifflichkeiten definiert werden.

Aus der Medizinischen Klinik, Campus Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, und dem Medizinisch-Genetischen Zentrum (MGZ), München, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Dipl. chem. Elke Holinski-Feder, Medizinische Klinik, Campus Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, D-80336 München, Ziemssenstraße 1; E-Mail: holinski-feder@mgz-muenchen.de

## ■ Genetische Instabilität

Genetische Instabilität bedeutet die Anhäufung von multiplen Fehlern im Genom einer Zelle, bei zellulären Prozessen wie z. B. der Zellteilung mit Verdopplung des Genoms. Das Problem liegt in der fehlerhaften Beseitigung dieser Fehler, was zu einer genetischen Instabilität führt. Man unterscheidet Fehler in einzelnen Basenpaaren (Mikrosatelliteninstabilität) von Fehlern in der strukturellen Integrität einzelner Chromosomen bzw. numerischen Fehlern (chromosomale Instabilität). Zellen mit Mikrosatelliteninstabilität weisen in der Regel einen numerisch und strukturell unauffälligen diploiden Chromosomensatz auf, Zellen mit chromosomaler Instabilität weisen multiple chromosomale Translokationen oder numerische Veränderungen der Chromosomen auf (Abb. 2).

Die beiden Formen genetischer Instabilität schließen sich in Tumorzellen praktisch gegenseitig aus. Es ist anzunehmen, dass das gleichzeitige Vorliegen einer CIN und einer MIN für die Zelle letal ist.

### Mikrosatelliteninstabilität (MIN)

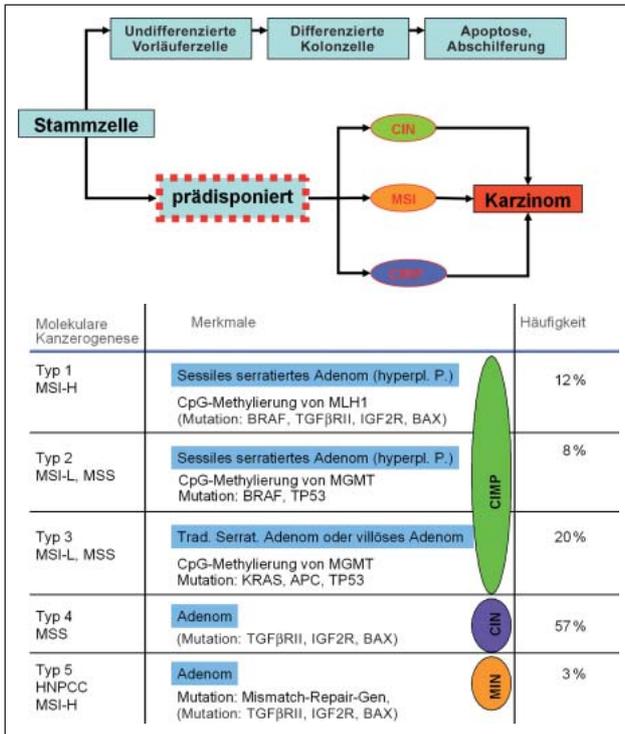
Das menschliche Genom bzw. die zelluläre DNA enthält ca. 3,4 Mrd. Nukleotide, von denen ca. 6 % für Proteine kodieren. Die übrigen Sequenzen enthalten zu 10–20 % repetitive Sequenzen, in denen bestimmte Abfolgen von Nukleotiden wiederholt werden. Diese repetitiven Sequenzen bezeichnet man als Mikrosatelliten. Bei der Replikation, der Verdopplung des Genoms vor der Zellteilung, werden im Allgemeinen im gesamten Genom ca. 500.000 DNA-Bausteine falsch einge-

baut, vorzugsweise in Mikrosatelliten. Diese Fehler werden aber zu > 99 % von den Proteinen der DNA-Reparatur korrigiert. Das DNA-Reparatursystem ist hoch komplex, die Natur hat dies für unterschiedliche Organismen nicht mehrfach erfunden, so ist z. B. das DNA-Reparatursystem zwischen Mensch und Hefe fast identisch. Für die Korrektur einzelner falsch eingebauter Nukleotide (so genanntes „mismatch“) sind beim Menschen im Wesentlichen die Genprodukte von MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 verantwortlich (Abb. 3).

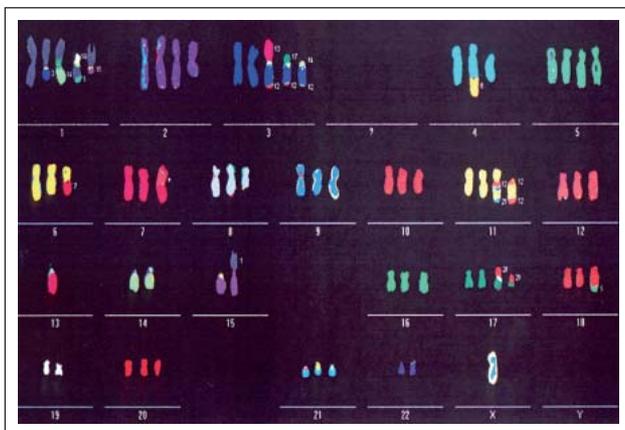
Neben der Stilllegung von Genen durch Mutationen kann auch eine Methylierung zur Inaktivierung eines Gens führen. Der Mechanismus der Methylierung von Genen zur Steuerung der Genaktivität wird als Epimutation bezeichnet.

**Mikrosatelliteninstabilität durch Keimbahnmutationen in DNA-Reparaturgenen MLH1, MSH2, MSH6 oder PMS2, HNPCC-Syndrom**

Beim „Hereditary non-polyposis colorectal cancer“ (HNPCC-) Syndrom bzw. Lynch-Syndrom haben Patienten eine Keim-



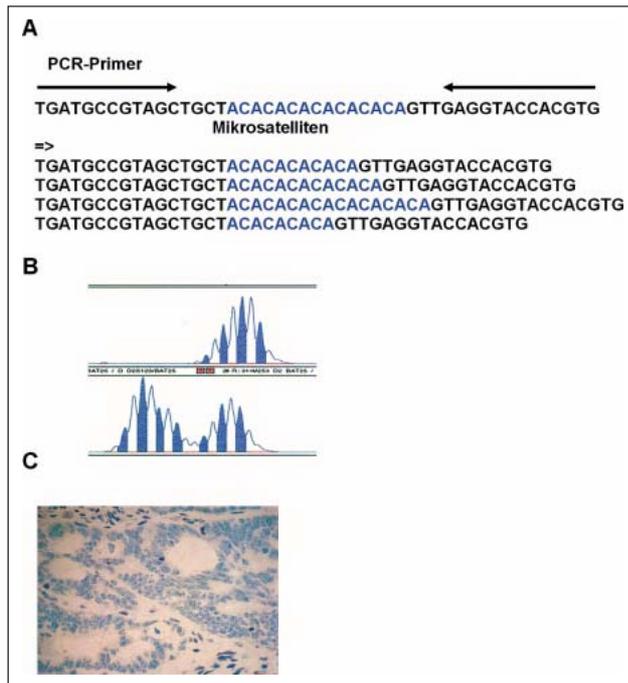
**Abbildung 1:** Verschiedene Karzinogenesewege einer Kolonstammzelle: Eine Stammzelle des Kolons kann in Abhängigkeit von verschiedenen Mutationen unterschiedliche Karzinogenesewege einschlagen. Der CIMP-Pathway umfasst unterschiedliche Karzinogenesewege, die sich wesentlich durch eine vorliegende oder nicht vorliegende Methylierung des MLH1-Gens unterscheiden. CIN: chromosomale Instabilität; MIN: Mikrosatelliteninstabilität; CIMP: CpG-island methylator pathway; MSI-H: hochgradige Mikrosatelliteninstabilität; MSI-L: mäßige Mikrosatelliteninstabilität; MSS: mikrosatellitenstabil; HNPCC: hereditary non-polyposis colorectal cancer. Erstellt nach Daten aus [1].



**Abbildung 2:** Chromosomale Instabilität einer Tumorzelle dargestellt mit Multi-Colour-FISH-Analyse: Bei diesem Verfahren wird durch Farbüberlagerung jedem Chromosom eine bestimmte Farbe zugeordnet. Man erkennt multiple chromosomale Umlagerungen (Translokationen) und numerische Aneuploidien wie z. B. Trisomie und Tetrasomien einzelner Chromosomen (Prof. Dr. M. Speicher, Graz).



**Abbildung 3:** DNA-Mismatch-Reparatur: Ein Dimer aus MSH2 und MSH6 bildet eine Art „Donut“, das auf der DNA aufgeführt das Genom nach falschen Basenpaarungen absucht. Erkennt es eine Fehlpaarung, kommt ein Dimer aus MLH1 und PMS2 dazu, dieses aktiviert die Exonuklease, die den DNA-Strang mit dem falschen Nukleotid entfernt, es folgt eine Neusynthese des abgebauten DNA-Stranges mit den entsprechenden Polymerasen. Zur Reparatur von mehreren Tausend Fehlpaarungen benötigt die Zelle < 3 Minuten. Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature. Hoeijmakers JHJ. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. Nature 2001; 411: 366–74, © 2001.



**Abbildung 4:** Mikrosatelliten- und immunhistochemische Analyse. (a) Lokalisation der PCR-Primer flankierend zu einer Mikrosatellitensequenz. (b) PCR-Analyse eines instabilen Mikrosatelliten: PCR-Fragmente des normalen Mikrosatelliten gesunder Zellen oben, der Tumor-DNA mit von der Kontrolle abweichenden Längen unten. (c) Immunhistochemische Analyse mit Antikörper gegen MLH1 im Tumorgewebe: Eine positive Färbung ist nur in den Zellen des Bindegewebes und in einigen Lymphozyten zu erkennen. Die Tumorzellen zeigen einen Expressionsausfall für das MLH1-Protein.

bahnmutation in einer Genkopie eines DNA-Reparaturgens (MLH1, MSH2, MSH6 oder PMS2) von einem Elternteil geerbt. Fällt in einer Zelle des Darmepithels durch eine somatische Mutation auch die zweite Genkopie aus, ist das DNA-Reparatursystem defekt, es bleiben die bei jeder Zellteilung auftretenden Fehler unkorrigiert. Diese Fehler werden auch in so genannten Onkogenen auftreten, die die Zelle in ihrer Onkogenese voranbringen, ein Adenom wird die Adenom-Karzinom-Sequenz beschleunigt in ca. 1–2 Jahren durchlaufen [2].

Dieser Defekt in der DNA-Reparatur wird bei einer Analyse der Mikrosatelliten aus der DNA gesunder Zellen eines Patienten im Vergleich zu den Mikrosatelliten der DNA seiner Tumorzellen analysiert. Zur Analyse werden Sequenzen von 5 verschiedenen Mikrosatelliten mittels PCR aus Blut-DNA und Tumor-DNA amplifiziert und in ihrer Länge verglichen. Wenn die DNA-Reparatur defekt ist, wird die Tumor-DNA andere Längen aufweisen als die DNA aus gesunden Zellen, man bezeichnet dies als Mikrosatelliteninstabilität (Abb. 3a). Zur Standardisierung dieser Analyse hat man sich international auf die Analyse von 5 Mikrosatelliten-Systemen geeinigt („Bethesda Panel“) [3]. Ein Tumor wird als hochgradig mikrosatelliteninstabil (MSI-H) eingestuft, wenn mindestens in 2 Systemen Abweichungen zwischen Tumor-DNA und DNA aus gesunden Zellen vorliegen. Weist nur ein Marker eine Mikrosatelliteninstabilität auf, bezeichnet man dies als geringgradig mikrosatelliteninstabil (MSI-L), mit unauffälliger Markeranalyse wird der Tumor als mikrosatellitenstabil (MSS) klassifiziert.

Um einen Hinweis auf das beteiligte DNA-Reparaturgen zu bekommen, erfolgt im Anschluss eine immunhistochemische Analyse der DNA-Reparaturproteine im Tumor. Da im Tumor beide Genkopien des DNA-Reparaturgens inaktiviert sind, ist ein Expressionsausfall für das betroffene Genprodukt zu erwarten. In diesem Gen ist dann nach der Keimbahnmutation bei einem HNPCC-Patienten zu suchen (Abb. 3c).

Grundsätzlich kann auch eine alleinige immunhistochemische Analyse des Tumors erfolgen. Die Sensitivität zur Erfassung von DNA-Reparaturgendefekten ist bei der isolierten immunhistochemischen Analyse mit ca. 92 % etwas niedriger als die Mikrosatellitenanalyse mit ca. 96 % [4]. Grund hierfür ist das falsch-negative immunhistochemische Analyseergebnis bei Missense-Mutationen (Austausch einer Aminosäure). DNA-Reparaturproteine können durch einen Aminosäureaustausch funktionell inaktiviert werden, diese funktionslosen Proteine ergeben jedoch in der immunhistochemischen Analyse ein positives Signal. Optimal ist daher die Kombination der beiden Verfahren.

Neben einer Keimbahnmutation in einem DNA-Reparaturgen und der somatischen Inaktivierung der zweiten Genkopie in den Tumorzellen gibt es noch andere Mechanismen, die zu einer MIN meist in sporadischen Tumoren führen können.

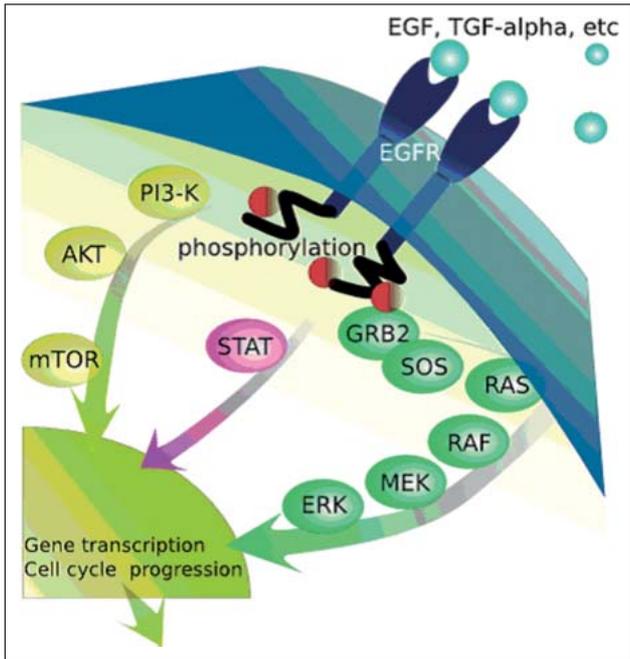
### Mikrosatelliteninstabilität bei sporadischen kolorektalen Karzinomen

Bei ca. 14 % der sporadischen CRC liegt eine MIN vor, Keimbahnmutationen in DNA-Reparaturgenen sind bei diesen Tumoren nicht als Ursache der MIN anzunehmen bzw. nachweisbar. Dennoch zeigt die immunhistochemische Analyse dieser Tumoren häufig einen Expressionsausfall für das MLH1-Protein, es müssen also außer Keimbahnmutationen im MLH1-Gen noch andere Mechanismen zu einer Inaktivierung dieses Gens führen. Eine der häufigsten Ursachen ist eine Methylierung der regulatorischen DNA-Sequenzen des MLH1-Gens (Promoter-Methylierung) z. B. als Folge einer somatischen Mutation im BRAF-Gen.

#### Mikrosatelliteninstabilität durch Mutationen im BRAF-Gen

Das BRAF-Protein ist Teil der Signalkaskade, die über die Tyrosin-Kinase-Rezeptoren des epithelialen Wachstumsfaktors („epidermal growth factor receptor“ [EGFR]) das extrazelluläre Signal von Wachstumsfaktoren in das Innere der Zelle vermittelt (Abb. 4). An eben dieser Signalkaskade ist auch das KRAS-Protein beteiligt. Mutationen in den Genen von BRAF (meist p.Val600Glu) oder KRAS (v. a. in Kodon 12 oder 13) können zu einer konstitutiven Aktivierung der Signalkaskade führen, die Signalübertragung wird also unabhängig von den Wachstumsfaktoren. Tumorzellen mit konstitutiv aktivierten Signalkaskaden der Wachstumsfaktoren sind durch Medikamente bzw. Antikörper (wie z. B. Avastin), die gegen die Wachstumsfaktor-Rezeptoren gerichtet sind, nicht zu beeinflussen.

Speziell Mutationen im BRAF-Gen führen über einen im einzelnen noch nicht bekannten Mechanismus zu einer teilweisen Methylierung des MLH1-Promoters und somit zu einer Inaktivierung der beiden MLH1-Genkopien in der Summe um ca. 50 %. Die Methylierung kommt also funktionell einer MLH1-Keimbahnmutation gleich, es resultiert ein DNA-Reparaturgen-



**Abbildung 5:** Signalweg des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors: Wachstumsfaktoren wie „epidermal growth factor“ (EGF) und andere binden an den EGFR-Rezeptor, bewirken eine Phosphorylierung und eine Aktivierung der Signalkaskade, in der KRAS (RAS) und BRAF (RAF) enthalten sind. Das Aktivierungssignal wird in den Zellkern übertragen, hier wird dann die Aktivität mehrerer Gene reguliert. Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie, Public Domain.

defekt und somit eine MIN. Dieser Mechanismus ist ein wesentlicher Bestandteil des so genannten CIMP-Pathways, welcher im Folgenden näher erläutert werden soll.

#### Mikrosatelliteninstabilität durch Mutationen im KRAS-Gen

Neben einer Mutation im BRAF-Gen führen auch Mutationen im KRAS-Gen zu einer vermehrten Methylierung. Da beide Proteine in der gleichen Signalkaskade aktiv sind, scheint diese konstitutive Aktivierung entweder über eine Mutation in BRAF oder eine Mutation in KRAS zu einer verstärkten Methylierung der jeweiligen zellulären DNA zu führen. Das Methylierungssignal über eine KRAS-Mutation scheint jedoch etwas andere Konsequenzen zu haben, da hier nicht in dem Ausmaß das MLH1-Gen betroffen ist, sondern andere Gene wie z. B. p16, MINT1, MINT2, MINT31, sodass man nur eine geringgradige oder keine Mikrosatelliteninstabilität (MSI-L oder MSS) findet.

#### **Chromosomale Instabilität (CIN)**

Der Wnt-Signalling-Pathway steuert epitheliales Wachstum und Differenzierung, APC hat die Aufgabe, das diesen Pathway aktivierende  $\beta$ -Catenin zu binden (Abb. 5). Ist APC mutiert, fällt diese Bindung weg,  $\beta$ -Catenin kann vom Zytoplasma in den Zellkern transloziert werden und dort als Transkriptionsfaktor unterschiedliche Gene aktivieren, die an Tumorzellwachstum und -invasion beteiligt sind. Mutationen in weiteren Genen, wie z. B. p53, sowie Verluste von genetischem Material auf Chromosom 18 („deleted in colorectal cancer“ [DCC]) führen zur malignen Entartung, dieser Karzinogeneseweg wurde erstmals von Vogelstein dargestellt [5]. Dieser Pathway mündet häufig in einer Fehlverteilung einzelner Chromosomen oder Chromosomenabschnitte in der Zellteilung, was als chromosomale Instabilität (CIN) bezeichnet wird (Abb. 2).

Tumorzellen mit KRAS-Mutation können im weiteren Verlauf diesen Karzinogeneseweg einschlagen und zu einer chromosomalen Instabilität führen.

#### **„CpG-Island Methylator Pathway (CIMP)“**

CpG-Inseln beinhalten in einem umschriebenen DNA-Abschnitt von ca. 100–200 Nucleotiden vermehrt die Abfolge der Nucleotide Cytosin und Guanin, also „C“ und „G“, die in der DNA immer durch eine Phosphorsäure „p“ verestert sind, daher als „CpG-Island“ bezeichnet werden. Diese CpG-Inseln stellen das Ziel einer vermehrten DNA-Methylierung in der Zelle dar. Häufig liegen diese CpG-Inseln in der Nähe von oder in Promotoren, welche die Aktivierung oder Inaktivierung eines Gens steuern. Eine vermehrte Methylierung führt in der Regel zu einer Inaktivierung eines Gens, da die Zugänglichkeit für aktivierende Proteine durch die Methylierung herabgesetzt wird. Dieser Mechanismus wird als „CpG-island methylator pathway“ (CIMP) bezeichnet [6].

Es ergibt sich für den CIMP-Pathway eine Abstufung für das Ausmaß der Methylierung, was zur Unterscheidung von CIMP-H und CIMP-L geführt hat.

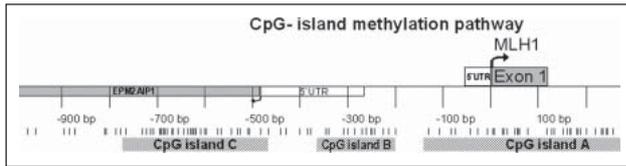
CIMP-H-Tumoren sind an einer Vielzahl von Loci *de novo* methyliert, sie weisen meist eine BRAF-Mutation auf, die über eine Methylierung des MLH1-Promotors zu einer hochgradigen Mikrosatelliteninstabilität führt. CIMP-L-Tumoren weisen in 92 % eine KRAS-Mutation auf, das Methylierungsmuster ist an manchen Stellen dichter als bei CIMP-H-Tumoren, es sind jedoch in Summe weniger Loci methyliert [7]. Mutationen im KRAS-Gen aktivieren zwar dieselbe Signalkaskade, induzieren jedoch über Methylierung insbesondere nicht von MLH1 sondern von anderen Zielgenen, wie z. B. MGMT (Methylguanin-DNA-Methyltransferase: liefert Nucleotide bei der DNA-Reparatur), eine geringgradige oder keine Mikrosatelliteninstabilität. Als letzter Punkt bleibt das Auftreten von geringgradiger Methylierung ohne Mutation in BRAF oder KRAS, das in der Regel nicht zu einer Mikrosatelliteninstabilität führt. Im CIMP-Pathway müssen also Tumoren mit MSI-H, MSI-L und MSS unterschieden werden.

In der Summe findet man bei ca. 50 % aller kolorektalen Karzinome eine verstärkte Methylierung. Nicht alle Tumoren mit CIMP weisen eine Mutation in KRAS oder BRAF auf, es gibt also noch andere Mechanismen, die zu einer Methylierung der Tumor-DNA führen können. Die bei einer Methylierungsanalyse zu analysierenden Loci und die Cut-off-Kriterien für den Nachweis oder Ausschluss einer Methylierung müssen noch genau definiert und konsentiert werden.

#### **■ Klassische Adenome – serratierte Adenome – hyperplastische Polypen**

##### **Top-down-Neoplasie – klassische Adenome**

In einer normalen Krypte ist die zelluläre Proliferation auf die Zellen des Kryptenbodens beschränkt. Die Zellen wandern dann an der Kryptenwand entlang nach oben, sie können sich hier nicht mehr teilen und werden schlussendlich an der Kryptenspitze in das Darmlumen abgeschilfert. Liegt eine Mutation im APC-Gen vor, bleibt die Teilungsaktivität auch bei den nach



**Abbildung 6:** CpG-Island methylator pathway: Exon 1 des MLH1-Gens ist mit einer Box auf der Linie dargestellt, der gebogene Pfeil markiert das erste Kodon des MLH1-Proteins (Translationsstart). Die unter der Linie angegebenen Zahlen repräsentieren die Anzahl der Nukleotide, gezählt wird ab dem ersten Kodon von MLH1 nach rechts positiv, nach links negativ. Einzelne „CpG“-Einheiten sind mit vertikalen Strichen dargestellt, treten mehrere von diesen auf, bezeichnet man dies als CpG-Island, jeweils mit Großbuchstaben gekennzeichnet. Die Methylgruppen werden auf die Cytosine der CpGs aufgesetzt und verhindern so den Zugang von DNA-bindenden Proteinen.

oben wandernden Zellen erhalten, es entstehen kleine Sprossen, die sich durch weitere Verzweigungen zu klassischen Adenomen (tubulär oder villös) auswachsen können. Die Pathologie der traditionellen Adenome liegt also in der Krypte eher oben als unten, also „top down“ (Abb. 6).

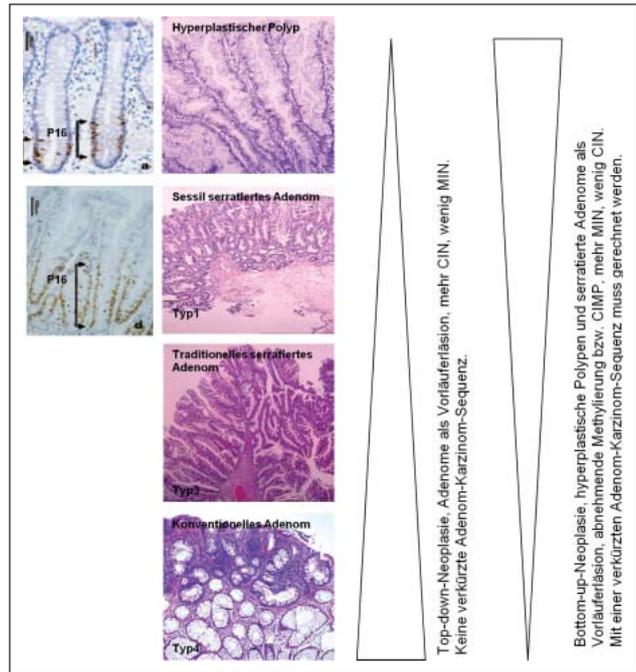
**Bottom-up-Neoplasie – hyperplastische Polypen und serratierte Adenome**

Bei den serratierten Adenomen und hyperplastischen Polypen liegt die Pathologie im Kryptenboden. Bei hyperplastischen Polypen ist im Wesentlichen die Apoptose herunterreguliert, sodass die nach oben wandernden Zellen eine längere Lebenszeit aufweisen, das Kryptenepithel staut sich auf, es entsteht eine so genannte Serratierung. Der molekulare Beleg hierfür ist die Herabregulation des Apoptose-Rezeptors Fas in diesen Zellen (CD95) [8]. Die Proliferationszone der Krypten ist bei hyperplastischen Polypen nicht verlängert. Fangen die Krypten durch Verlängerung der Proliferationszonen an, nach unten zu wachsen und sich zu verzweigen, spricht man von serratierten Adenomen, nicht von hyperplastischen Polypen. Insbesondere findet man hier vermehrte Mucin-Bildung, die Polypen tragen in der Endoskopie häufig ein durch Gallensäuren gelb gefärbtes Häubchen.

Liegt ausschließlich eine von der Proliferationszone ausgehende Apoptosehemmung vor (keine vermehrte Zellteilung, lediglich längeres Leben der Zellen), hält sich der Schaden in Grenzen, der dann vorliegende hyperplastische Polyp hat nach derzeitigem Stand der Kenntnis praktisch kein Entartungspotenzial. Ist hingegen die Zellproliferation in der Krypte betroffen, kann diese aberrante Zellteilung zu weiteren genetischen Veränderungen führen, für diese serratierten Adenome muss ein erhöhtes Karzinomrisiko ausgesprochen werden. In beiden Fällen liegt die Pathologie in der Krypte, man bezeichnet dies als Bottom-up-Neoplasie (Abb. 6) [9].

**■ Unterschiedliche molekularpathologische Karzinogenesewege**

Bei der Darstellung der Karzinogenesewege werden die molekularen Grundlagen der klassischen hyperplastischen Polypen nicht berücksichtigt, da für diese Polypen nach wie vor keine signifikante Risikoerhöhung für ein CRC ausgesprochen wird. In manchen Fällen ist jedoch die histopathologische Differenzierung von klassischen hyperplastischen Polypen und serratierten Adenomen schwierig, die histopathologischen Diagno-



**Abbildung 7:** Unterschiedliche Histologien einzelner Polypen: Erste Reihe: hyperplastischer Polyp mit Serratierung, der Kryptenboden ist nicht beteiligt, die immunhistochemische Färbung mit p16 links zeigt keine verlängerten Proliferationszonen. Zweite Reihe: sessiles serratiertes Adenom, die Proliferationszone ist, erkenntlich an der p16-Färbung, verlängert. Reihe 3: traditionelles serratiertes Adenom: Proliferationszone des Epithels basal und apikal, somit Mischform aus Typ 1 und 4. Reihe 4: konventionelles Adenom: Proliferation apikal in der Krypte. (Immunhistochemische Bilder: Dr. Reu, Pathologisches Institut der LMU München.)

sekriterien werden noch diskutiert, die verwendete Nomenklatur ist noch uneinheitlich. Dennoch ist klar geworden, dass an der Oberfläche hyperplastische Polypen auch serratierte Adenome mit völlig anderen Entartungsrisiken sein können. Die verschiedenen molekularen Karzinogenesewege sind im Folgenden dargestellt (Abb. 1).

**Typ 1: CIMP-high/MSI-H/BRAF (12 %)**

Mutationen in BRAF (p.Val600Glu) führen über einen noch nicht geklärten Mechanismus unter anderem zu einer Methylierung des MLH1-Promoters, somit zu einem DNA-Reparaturdefekt und in der Folge zu einer meist erst im Karzinom nachweisbaren hochgradigen Mikrosatelliteninstabilität. Patienten mit MSI-H/BRAF-positivem CRC weisen gegenüber Patienten mit MSS/BRAF-negativem CRC 4,2x häufiger eine positive Familienanamnese auf [10], was als Hinweis auf eine erbliche Prädisposition zu werten ist [11, 12] (Abb. 7). Die Histologie der in diesen Familien gefundenen Polypen umfasst im Wesentlichen proximal lokalisierte sessil serratierte Adenome (SSA) [13], in selteneren Fällen wurden aber auch gemischte Polypen und bei 2 Patienten das klinische Bild einer hyperplastischen Polypose gefunden [14]. Die hieraus resultierenden MSI-H-Karzinome betreffen häufiger Frauen als Männer, die Histologie weist häufiger eine geringe oder muzinöse Differenzierung und eine lymphozytäre Infiltration („tumor-infiltrating tumor cells“ [TIL]) auf, eine chromosomale Instabilität (CIN) liegt nicht vor. 67 % aller sporadischen MSI-H-Tumoren weisen eine BRAF-Mutation auf, MSS-Tumoren in 5 % und MSI-H-Tumoren von Patienten mit Lynch-Syndrom in 0 % [7]. CIMP-H/-BRAF-positiven Karzinomen liegt ver-

mutlich eine genetische Prädisposition zugrunde, die aber wohl wesentlich durch exogene Faktoren beeinflusst werden kann; so konnte gezeigt werden, dass Nikotinkonsum häufiger zu SSA führt. Als molekulare Ursache wird hier ein Polymorphismus im MLH1-Promoter (c.1-93G>A) angenommen, der bei Rauchern mit SSA häufiger vorliegt als bei Rauchern ohne SSA [15].

**Typ 2: CIMP-high/MSI-L oder MSS/BRAF-positiv (8 %)**

Mutationen in BRAF müssen nicht in einer Methylierung des MLH1-Promoters enden, sie können auch über eine Methylierung von MGMT zu einer nur geringgradig eingeschränkten DNA-Reparaturdefizienz und somit zu einer nur geringgradigen (MSI-L) oder keiner (MSS) Mikrosatelliteninstabilität führen. Das Ausmaß der Methylierung ist bei Tumoren mit BRAF-Mutation dennoch für viele Loci hoch, sodass sie als CIMP-high zu klassifizieren sind [16]. Die histologischen und klinischen Charakteristika gleichen teilweise denen von Typ 1, d. h. man findet sessile serratierte Adenome, die aber auch Anteile traditioneller serratiertes Adenome haben können. Molekular kann man sie als Mischformen aus Typ 1 und 3 klassifizieren. Unterschiede zu Typ 1 sind ein bereits frühzeitiges infiltratives Wachstum mit entsprechend schlechter Prognose, TILs liegen nicht vor, eine chromosomale Instabilität ist selten. Hinweise auf familiäre Formen gibt es bisher nicht.

**Typ 3: CIMP-low/MSS oder MSI-L/KRAS (20 %)**

Eine Mutation in KRAS führt zu einer Methylierung von wesentlich weniger Loci als Mutationen in BRAF. Dennoch kann auch hier über eine Methylierung von MGMT eine geringgradige Mikrosatelliteninstabilität vorliegen. Histologisch finden sich sowohl serratierte Adenome als auch konventionelle Adenome. Hinsichtlich der Lokalisation wird keine Bevorzugung des rechten oder linken Hemikolons beobachtet.

**Typ 4: CIMP-neg/MSS (57 %)**

Hier handelt es sich um den von Vogelstein beschriebenen Karzinogeneseweg, der zunächst über eine Mutation im APC-Gen, gefolgt von Mutationen in p53 und anderen Genen zu einer chromosomalen Instabilität und histologisch meist zu konventionellen tubulovillösen Adenomen führt [17]. Die Adenom-Karzinom-Sequenz wird langsam durchlaufen, entsprechend einer Aussage von Jass wachsen die Adenome meist langsam in einem Zeitraum von >10 Jahren.

**Typ 5: CIMP-neg/MSI-H – Lynch-Syndrom (3 %)**

In diese Gruppe gehört der Karzinogeneseweg bei Patienten mit Lynch-Syndrom, die bereits in allen Körperzellen eine Keimbahnmutation in einem DNA-Reparaturgen aufweisen. Die in der Vorsorge (Schema siehe Tabelle 1) bei diesen Patienten entfernten Polypen weisen zumeist keine Mikrosatelliteninstabilität auf. Die Inaktivierung der zweiten Genkopie im Polypen ist ein sehr spätes Ereignis und scheint sehr schnell in ein Karzinom zu münden. Die Polypen der Patienten mit Lynch-Syndrom weisen unterschiedliche Histologien auf, meist handelt es sich um konventionelle, häufig tubulovillöse Adenome, seltener um serratierte Adenome. Was die Inaktivierung der zweiten Genkopie auslöst, ist bislang nicht bekannt, in Summe führt der Ausfall der zweiten Genkopie zu einem Ausfall der DNA-Mismatch-Reparatur, somit zu Akkumulation von

**Tabelle 1:** Vorsorgeempfehlungen

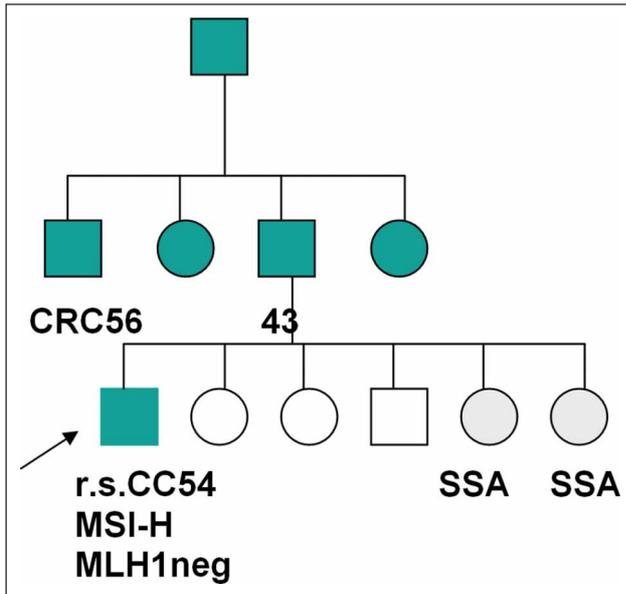
Histologie	Empfehlung DGVS
MIN: HNPCC-Syndrom	Koloskopie im Abstand von einem Jahr, ab dem 25. LJ
CIN: sporadisches Adenom	1–2 Adenome < 1 cm, keine HIN: Kontrolle nach 5 Jahren > 3 Adenome: Kontrolle nach 3 Jahren > 10 Adenome: Kontrolle nach 2 Jahren Villöse Histologie: Kontrolle nach 3 Jahren HIN mit vollständiger Abtragung: Kontrolle nach 3 Jahren
<b>Histologie</b>	<b>Noch keine Empfehlung von der DGVS, eingeschränkte Datenlage. Aufgrund molekularer Daten zu beachten:</b>
CIMP	Ein erhöhtes Karzinomrisiko ergibt sich vermutlich bei proximalen sessilen serratierten und traditionellen serratierten Adenomen. Hier u. U. verkürzte Adenom-Karzinom-Sequenz, daher zunächst eher kurzfristige Koloskopieintervalle von 2 Jahren. Gleiches gilt für proximale hyperplastische Polypen ohne genaue Beurteilung der Kryptenarchitektur.

LJ: Lebensjahr; HIN: hochgradige intraepitheliale Neoplasie

Mutationen in weiteren Onkogenen und einer deutlich beschleunigten Adenom-Karzinom-Sequenz. Zu diesen Onkogenen gehören auch die Gene von IGF2R, BAX und TGFβRII, die alle in ihren kodierenden Regionen repetitive Sequenzen aufweisen, die zur Instabilität und somit zu Inaktivierung neigen. Auch bei diesen Tumoren wird eine verstärkte Methylierung gefunden, sie unterscheidet sich jedoch hinsichtlich der methylierten Loci. So findet man keine Methylierung des MLH1-Promoters, wohl aber eine Methylierung des APC-Promoters in 48 % der Tumoren, wohingegen eine Methylierung in APC bei Tumoren aus Typ 1 und Typ 4 nur in jeweils 27 % gefunden wird [7]. Die möglicherweise sehr früh vorliegende Methylierung in APC könnte erklären, warum bei Patienten mit Lynch-Syndrom zunächst konventionelle Adenome (Top-down-Neoplasie, Typ 4) vorliegen, die offensichtlich erst im Verlauf eine MSI-H entwickeln, wohingegen Polypen aus Typ 1 und Typ 2 bereits früh eine Serratierung (Bottom-up-Neoplasie) aufweisen.

**■ Was ist in der Vorsorge zu beachten?**

Es führen zumindest 2 molekulare Karzinogenesewege (Typ 1 und 5) zu hochgradig mikrosatelliteninstabilen Tumoren. Für diese Karzinome ist eine verkürzte Adenom-Karzinom-Sequenz anzunehmen, da sie aufgrund eines DNA-Reparaturgendefekts und der daraus resultierenden Akkumulation von Fehlern letztlich auch in Onkogenen und in der Karzinogenese schneller vorankommen. Für Patienten mit Lynch-Syndrom ist dies akzeptiert, hier werden kurzfristige Koloskopieintervalle von einem Jahr in der Vorsorge empfohlen (DGVS-Leitlinien). Aber auch für die sessil serratierten Adenome von Typ 1 gibt es klare Hinweise auf eine verkürzte Adenom-Karzinom-Sequenz, so konnte Goldstein 2006 [18] das maligne Potenzial von kleinen, rechtsseitig lokalisierten SSAs zeigen. Diese wiesen in 6 von 8 Fällen MSI-H mit MLH1-Ausfall auf. Berücksichtigt man die



**Abbildung 8:** Stammbaum einer Amsterdam-positiven Familie: Der Indexpatient ist mit einem Pfeil gekennzeichnet, MSI-H im Tumor, kein Nachweis einer Keimbahnmutation. Das Erkrankungsalter an Kolonkarzinomen (CC) ist angegeben soweit bekannt. Von einem CC betroffene Patienten sind dunkel hinterlegt.

für einen Teil der Patienten mit Typ-1-Adenomen angegebene positive Familienanamnese, so könnte hier ein weiteres hereditäres Tumorsyndrom vorliegen. Die Charakteristika dieser Patienten bzw. Familien sind rechtsseitige CRCs, sessil serratierte Adenome sowie eine positive Familienanamnese im Sinne einer autosomal dominanten Vererbung. Auch für diese Patienten bzw. Familienangehörigen sollten verkürzte Vorsorgeintervalle empfohlen werden. Ein Beispiel ist in Abbildung 8 dargestellt: Die Familie erfüllt die Amsterdam-Kriterien, die Mikrosatellitenanalyse des Tumors des Indexpatienten ergab einen MSI-H-Tumor mit immunhistochemischem MLH1-Ausfall, eine BRAF-Mutation im Tumor lag nicht vor, eine Keimbahnmutation im MLH1-Gen war nicht nachweisbar. Der Familie wurde aufgrund der Anamnese und der molekularpathologischen Daten die Hochrisikovorsorge empfohlen. Zwei Geschwister des Indexpatienten fielen hier mit einzelnen proximalen sessil serratierten Adenomen auf, in einzelnen SSAs wurde eine BRAF-Mutation und ein partieller MLH1-Ausfall nachgewiesen. Die genetische Prädisposition in der Familie wird autosomal dominant vererbt und weist eine relativ hohe Penetranz auf. Es sind uns weitere Familien mit einem ähnlichen klinischen Phänotyp, aber geringerer Penetranz bekannt. Die genetischen Ursachen dieser Familien und die vermutlich ebenfalls genetischen modifizierenden Faktoren sind bislang nicht bekannt. Grundsätzlich würde man bei diesen Patienten eher kurze Vorsorgeintervalle empfehlen, aufgrund der beim Karzinom nachgewiesenen MIN und dem MLH1-Ausfall einzelner SSAs ist eine verkürzte Adenom-Karzinom-Sequenz zu erwarten.

Patienten mit einer hyperplastischen Polyposis im Sinne der WHO-Definition weisen häufig viele hyperplastische und teilweise serratierte oder traditionelle Adenome auf, die sich vermutlich aus den zunächst hyperplastischen Polypen entwickelt haben. Eine Mikrosatelliteninstabilität liegt in der Regel nicht

vor, die beschriebenen Karzinogenesewege sind meist vom Typ 2 und 3. Natürlich muss auch für diese Polypen ein erhöhtes Karzinomrisiko ausgesprochen werden, die Adenom-Karzinom-Sequenz ist jedoch in der Regel nicht erkennbar beschleunigt. Auch bei der hyperplastischen Polyposis findet man familiäre Häufungen, die sowohl mit dominanten aber auch mit rezessiven Erbgängen vereinbar sind (eigene Beobachtung).

Die konventionellen Adenome durchlaufen eine langsame Adenom-Karzinom-Sequenz, dies gilt für die sporadischen Adenome, die häufiger im höheren Lebensalter auftreten und mit der für die Allgemeinbevölkerung empfohlenen Vorsorgekoloskopie ab dem 55. Lebensjahr erfasst werden sollen. Dies gilt aber auch für die Adenome eines Patienten mit adenomatöser Polyposis coli (FAP), da diese demselben Karzinogeneseweg (Typ 4) folgen. Vor allem bei Patienten mit attenuiertem Verlauf kann zunächst eine konservative Behandlung (gegebenenfalls mit medikamentöser Prävention mit Sulindac) versucht werden, bevor präventive chirurgische Maßnahmen zum Zuge kommen.

### ■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Nach den aktuellen DGVS-Empfehlungen ist jeder Polyp vollständig abzutragen. Bei einer apikalen Biopsie ist ein hyperplastischer Polyp von sessilen serratierten oder traditionellen Adenomen nicht sicher zu differenzieren.

CIMP: Vor allem bei proximalen sessilen serratierten Adenomen kann eine verkürzte Adenom-Karzinom-Sequenz vorliegen, die Familienanamnese ist nicht selten für CRC positiv. Bei diesen Patienten würde man zunächst eher kurzfristige Koloskopieintervalle von 2 Jahren anraten, um sich ein Bild von der Geschwindigkeit des Polypenwachstums zu verschaffen.

MIN: Patienten mit gesichertem HNPCC-Syndrom sollen aufgrund der gesichert verkürzten Adenom-Karzinom-Sequenz im Abstand von 1 Jahr endoskopiert werden, wenn das Auftreten von gastrointestinalen Tumoren einigermaßen zuverlässig verhindert werden soll.

CIN: Sporadische Adenome werden in Abhängigkeit von Größe und Wachstumsform nach 2–5 Jahren kontrolliert.

Die genaue Bestimmung des molekularen Karzinogeneseweges hat noch keinen Einfluss auf die Wahl der Chemotherapie.

#### 1. Zur Beurteilung eines scheinbar hyperplastischen Polyps ist ausreichend bzw. notwendig:

- Eine apikale Biopsie
- Eine vollständige Entfernung

#### 2. Hyperplastische Polypen weisen in der Krypte auf:

- Keine Verzweigungen und/oder Verlängerungen
- Verzweigungen und/oder Verlängerungen

#### 3. Serratierte Adenome weisen in der Krypte auf:

- Keine Verzweigungen und/oder Verlängerungen
- Verzweigungen und/oder Verlängerungen

**Auflösung**

## Literatur:

- Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50: 113–30.
- Jass JR, Young J, Leggett BA. Evolution of colorectal cancer: change of pace and change of direction. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 17–26.
- Umar A. Lynch syndrome (HNPCC) and microsatellite instability. *Dis Markers* 2004; 20: 179–80.
- Engel C, Forberg J, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Plaschke J, Kloor M, Poremba C, Pox CP, Rüschoff J, Keller G, Dietmaier W, Rümmele P, Friedrichs N, Mangold E, Buettner R, Schackert HK, Kienle P, Stemmler S, Moeslein G, Loeffler M; German HNPCC Consortium. Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, immunohistochemistry and microsatellite analysis in the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2006; 118: 115–22.
- Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87: 159–70.
- Issa JP. CpG island methylator phenotype in cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 988–93.
- Nagasaka T, Koi M, Kloor M, Gebert J, Vilkin A, Nishida N, Shin SK, Sasamoto H, Tanaka N, Matsubara N, Boland CR, Goel A. Mutations in both KRAS and BRAF may contribute to the methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology* 2008; 134: 1950–60.
- Tateyama H, Li W, Takahashi E, Miura Y, Sugiura H, Eimoto T. Apoptosis index and apoptosis-related antigen expression in serrated adenoma of the colorectum: the saw-toothed structure may be related to inhibition of apoptosis. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 249–56.
- Jass JR. Colorectal polyposis: from phenotype to diagnosis. *Pathol Res Pract* 2008; 204: 431–47.
- Samowitz WS, Albertsen H, Herrick J, Levin TR, Sweeney C, Murtaugh MA, Wolff RK, Slattery ML. Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology* 2005; 129: 837–45.
- Frazier ML, Xi L, Zong J, Viscosity N, Rashid A, Wu EF, Lynch PM, Amos CI, Issa JP. Association of the CpG island methylator phenotype with family history of cancer in patients with colorectal cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 4805–8.
- Vandrovcova J, Lagerstedt-Robinson K, Pahlman L, Lindblom A. Somatic BRAF-V600E mutations in familial colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2270–3.
- Torlakovic E, Snover DC. Sessile serrated adenoma: a brief history and current status. *Crit Rev Oncog* 2006; 12: 27–39.
- Young J, Barker MA, Simms LA, Walsh MD, Biden KG, Buchanan D, Buttenshaw R, Whitehall VL, Arnold S, Jackson L, Kambara T, Spring KJ, Jenkins MA, Walker GJ, Hopper JL, Leggett BA, Jass JR. Evidence for BRAF mutation and variable levels of microsatellite instability in a syndrome of familial colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 254–63.
- Slattery ML, Curtin K, Sweeney C, Levin TR, Potter J, Wolff RK, Albertsen H, Samowitz WS. Diet and lifestyle factor associations with CpG island methylator phenotype and BRAF mutations in colon cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 656–63.
- Issa JP, Shen L, Toyota M. CIMP, at last. *Gastroenterology* 2005; 129: 1121–4.
- Jass JR, Baker K, Zlobec I, Higuchi T, Barker M, Buchanan D, Young J. Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of a 'fusion' pathway to colorectal cancer. *Histopathology* 2006; 49: 121–31.
- Goldstein NS. Serrated pathway and APC (Conventional-type colorectal polyps): molecular-morphologic correlations, genetic pathways and implications for classification. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 146–53.

**Prof. Dr. med. Dipl. chem. Elke Holinski-Feder**

Geboren 1961. 1981–1991 Studium der Chemie und Humanmedizin und Promotion an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1998 Facharzt für Humangenetik, 2002 Habilitation, 2008 Ernennung zum APL-Professor an der LMU München. Seit 1999 Sprecherin des Forschungsverbundes für hereditäre gastro-intestinale Tumorerkrankungen der Deutschen Krebshilfe für das Zentrum München-Regensburg.



---

**Lösung von S. 24: 1b; 2a; 3b**

# 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](#)