

Familiärer Darmkrebs

Das kolorektale Karzinom (CRC) ist mit etwa 70.000 jährlichen Neuerkrankungen die zweithäufigste Krebserkrankung in Deutschland und stellt sowohl bei Frauen als auch bei Männern die zweithäufigste Krebstodesursache dar. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 69 Jahre für Männer und 75 Jahre für Frauen.

Bei etwa 25% der Patienten mit Darmkrebs findet man eine familiäre Häufung der Erkrankung, bei etwa 5% der Fälle liegt eine der heute bekannten erblichen Dispositionssyndrome für Darmkrebs vor. Hierzu gehören das Lynch-Syndrom (hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis, HNPCC) mit etwa 2–3% und die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) mit etwa 1% aller kolorektalen Karzinome. Hamartomatöse Polyposissyndrome, wie das Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS) und die familiäre juvenile Polyposis (FJP), die ebenfalls mit einer erhöhten Disposition zu kolorektalen Karzinomen einhergehen, sind selten.

Kinder (und Geschwister) von Patienten mit erblichem Darmkrebs haben in der Regel ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für diese Tumorerkrankung. (Sie werden deshalb als *Risikopersonen* bezeichnet). Für diesen Personenkreis ist die richtige Einordnung der Tumorerkrankung bei den Erkrankten der Familie besonders bedeutsam, um das Erkrankungsrisiko und die notwendigen Früherkennungsuntersuchungen richtig einschätzen zu können. In einem großen Teil der Familien können die genetische Ursache der Erkrankung festgestellt und die Anlageträger unter den Risikopersonen prädiktiv identifiziert werden. Anlageträger werden einem engmaschigen Früherkennungsprogramm zugeführt, denn früh erkannte Tumoren haben gute Heilungschancen. Risikopersonen, bei denen die Veranlagung zur Tumorerkrankung ausgeschlossen wurde,

können aus dem Früherkennungsprogramm entlassen werden. Sie haben kein höheres Tumorrisiko als die Allgemeinbevölkerung und haben auch kein erhöhtes Risiko, die Tumordisposition an ihre Kinder zu vererben.

Klinische Hinweise für erblichen Darmkrebs

Der Verdacht auf erblich bedingten Darmkrebs liegt besonders dann nahe, wenn mehrere Personen einer Familie an einem kolorektalen Karzinom und/oder an einem anderen Tumor aus dem entsprechenden Tumorspektrum erkrankt sind. Auch die Entwicklung von mehrfachen Tumoren bei einem Patienten (synchron oder metachron) oder eine Einzelerkrankung bei einem jungen Patienten können auf erblichen Darmkrebs hinweisen. Polyposiserkrankungen gehen ebenfalls mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko einher.

Bei einem Teil der erblich bedingten Darmkrebserkrankungen ist die genetische Grundlage bekannt. Für die einzelnen Darmkrebserkrankungen sind Mutationen in verschiedenen Genen verantwortlich. Um eine gezielte molekulargenetische Diagnostik durchführen zu können, sollte *vorher* eine möglichst umfassende *klinische Differenzialdiagnostik* erfolgen. Sie basiert auf einer ausführlichen Eigenanamnese und dem Tumorspektrum in der Familie. Bei Polyposissyndromen sind zusätzlich die Zahl und die Lokalisation der Polypen und insbesondere deren *Histologie* wegweisend (■ **Abb. 1**).

Die spezifischen Aspekte der häufigsten erblichen Darmkrebserkrankungen sind in den folgenden Abschnitten und in ■ **Tab. 1** dargestellt. Dabei werden insbesondere die für die Praxis relevanten Aspekte (klinische Kriterien, Möglichkeiten

der molekulargenetischen Diagnostik und diagnostisches Prozedere sowie Früherkennungs- und Therapiemaßnahmen) hervorgehoben.

Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC)

Krankheitsbild

HNPCC („hereditary nonpolyposis colorectal cancer“) ist eine autosomal-dominant erbliche Disposition zu kolorektalen Karzinomen (CRC), die meist vor dem 50. Lebensjahr auftreten und vorwiegend im proximalen Kolon lokalisiert sind. Häufig wird ein synchrones oder metachrones CRC beobachtet. 20–60% der weiblichen Anlageträger entwickeln bis zum 70. Lebensjahr ein Endometriumkarzinom [10]. Zum Tumorspektrum von HNPCC gehören weiterhin Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts, des hepatobiliären Systems, des Urothels, der Ovarien, des Pankreas und der Haut.

Die Diagnose HNPCC wird klinisch gestellt, wenn die Familienanamnese des Patienten alle in den so genannten „*Amsterdam-Kriterien*“ angegebenen Bedingungen erfüllt (■ **Tab. 2**).

Wegen der Schwierigkeit der Abgrenzung zwischen HNPCC und dem in der Bevölkerung häufig auftretenden sporadischen CRC ist eine sorgfältige Familienanamnese unter Aufnahme aller Tumorerkrankungen in der Familie und Einsicht der histopathologischen Befunde erforderlich.

Das frühe Auftreten eines CRC (vor dem 50. Lebensjahr) oder das Auftreten von synchronen oder metachronen CRC oder anderen Tumoren des HNPCC-Spektrums sollten auch bei einem einzelnen

Patienten an das Vorliegen von HNPCC denken lassen. Der Personenkreis, bei dem – auch unabhängig von einer Familienanamnese – möglicherweise HNPCC vorliegen könnte, wird durch die Bethesda-Richtlinien festgelegt (■ Tab. 2, [6]).

Molekulargenetische Grundlagen

Bei etwa 60% der Patienten, die die klinischen Kriterien für HNPCC (Amsterdam-Kriterien) erfüllen, wird die Tumordisposition durch eine Keimbahnmutation in 1 von mindestens 4 bisher bekannten Genen des DNA-Mismatch-Reparatursystems (MMR) verursacht. Die Funktion der DNA-MMR-Proteine ist, eventuelle Fehler, die bei der Replikation der DNA vor jeder Zellteilung entstehen, zu erkennen und zu korrigieren. Diese durch Mutationen im DNA-MMR-System verursachte Untergruppe von HNPCC wird auch – nach dem Erstbeschreiber Henry Lynch – als Lynch-Syndrom bezeichnet. Keimbahnmutationen in den Genen *MSH2* und *MLH1* werden jeweils bei etwa 1/3 der Lynch-Syndrom-Patienten nachgewiesen, während der Anteil an Mutationen in den Genen *MSH6* und *PMS2* bedeutend geringer ist.

Charakteristisch für Tumoren von Patienten mit Lynch-Syndrom ist der Verlust eines DNA-MMR-Proteins. Dadurch kommt es zu einer raschen Akkumulation von Mutationen bevorzugt in repetitiven Gensequenzen. Dieses Phänomen wird als *Mikrosatelliteninstabilität* (MSI) bezeichnet.

Etwa 40% der Patienten, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen, weisen keine MSI in ihren Tumoren auf. Die genetische Ursache dieser Fälle ist noch nicht geklärt.

Molekulargenetische Diagnostik

Bei HNPCC gilt es zunächst, unter den klinisch definierten HNPCC-Patienten diejenigen herauszufinden, bei denen eine Keimbahnmutation in einem DNA-MMR-Gen wahrscheinlich ist [7]. Deshalb erfolgt die Diagnostik in 2 Stufen (■ Abb. 2):

Untersuchung von Tumorgewebe. Tumorgewebe eines Patienten (meist par-

medgen 2007 · 19:216–224 DOI 10.1007/s11825-007-0015-5
© Springer Medizin Verlag 2007

W. Friedl · P. Propping Familiärer Darmkrebs

Zusammenfassung

Bis zu 5% der Fälle von erblichem Darmkrebs beruhen auf einer monogenen erblichen Veranlagung. Hierzu gehören das erbliche kolorektale Karzinom ohne Polyposis (Lynch-Syndrom, HNPCC) mit 2–3% und die adenomatösen Polyposissyndrome (familiäre adenomatöse Polyposis, FAP- und MUTYH-assoziierte Polyposis, MAP) mit etwa 1% der Fälle. Hamartomatöse Polyposissyndrome (familiäre juvenile Polyposis, Peutz-Jeghers- und Cowden-Syndrom), die ebenfalls mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko einhergehen, sind weitaus seltener. Für die genannten Tumorsyndrome ist die genetische Grundlage weitgehend bekannt. Die Identifizierung der ursächlichen Keimbahnmutation in den entsprechenden DNA-Reparatur-Genen (z. B. bei HNPCC und MAP) oder in Tumorsuppressorgenen (bei der FAP und den hamartomatösen Polyposissyndromen) ermöglicht die Sicherung der Diagnose bei den Erkrankten und die prädiktive Diagnostik bei deren gesunden Familienangehörigen. Im Hin-

blick auf eine gezielte und sinnvolle molekulargenetische Diagnostik sollte der einweisende Kliniker dem Untersucher eine möglichst detaillierte Beschreibung des Krankheitsbilds mitgeben. Die zusätzlich erhobene Familienanamnese kann weitere Hinweise auf den vorliegenden Gendefekt liefern. Da HNPCC klinisch im Einzelfall schwer von sporadischen Krebsfällen unterschieden werden kann, wird eine Untersuchung des Tumorgewebes auf Vorliegen eines DNA-Reparaturdefekts der Mutationsanalyse in einer Blutprobe vorgeschaltet. Bei den Polyposissyndromen erfolgt die Mutationsanalyse direkt in der Blutprobe, nach sorgfältiger klinischer Einordnung (insbesondere histologische Klassifizierung und Anzahl der Polypen).

Schlüsselwörter

Erbliches kolorektales Karzinom ohne Polyposis · Adenomatöses Polyposissyndrom · Hamartomatöses Polyposissyndrom · DNA-Mismatch-Reparatur · Mutationsanalyse

Familial colorectal cancer

Abstract

Up to 5% of colorectal cancer cases are caused by a monogenic inherited disposition. Among these, hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome, HNPCC) accounts for 2–3% and adenomatous polyposis syndromes (familial adenomatous polyposis, FAP and MUTYH-associated polyposis, MAP) for about 1% of cases. Hamartomatous polyposis syndromes (juvenile polyposis syndrome, Peutz-Jeghers syndrome and Cowden syndrome) are rare disorders that are also associated with an increased colorectal cancer risk. The genetic basis is largely known for the tumour syndromes mentioned above. The identification of the causative germline mutation in the respective DNA repair genes (e.g. in HNPCC and MAP) or tumour suppressor genes (FAP or hamartomatous polyposis syndromes) allows confirmation of the diagnosis in affected individuals and provides predictive diagnostics for their healthy rela-

tives. To achieve a targeted and useful molecular diagnostics, it is important that the clinician provides a detailed characterisation of the clinical picture; moreover, family history may also give a hint of the underlying gene defect. The screening of tumour tissue for the presence of a mismatch repair defect should precede mutation analysis in suspected cases of HNPCC, as it is difficult to differentiate between this condition and sporadic colorectal cancer. In contrast, mutation analysis can be directly performed in polyposis syndromes provided the syndrome has been correctly classified by the histology of polyps.

Keywords

Hereditary non-polyposis colorectal cancer · Adenomatous polyposis syndrome · Hamartomatous polyposis syndrome · DNA mismatch repair · Mutation analysis

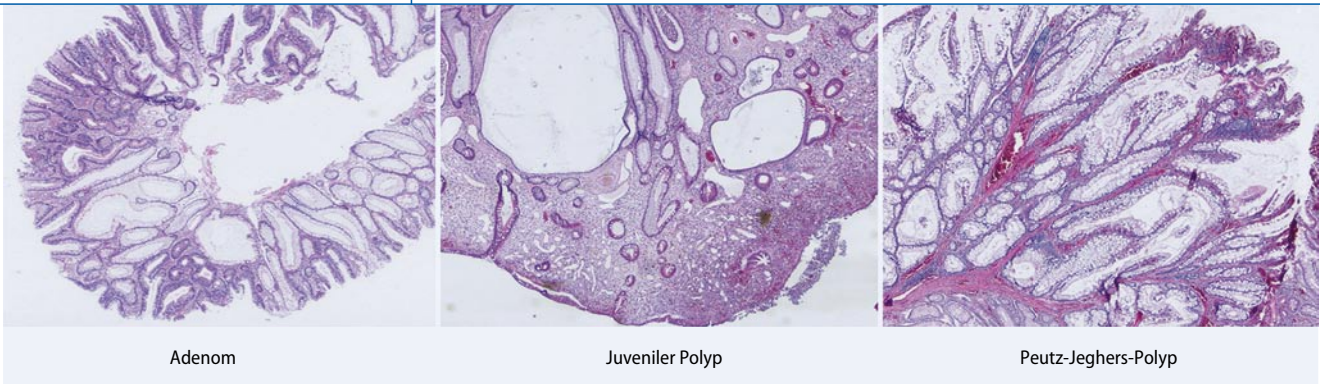


Abb. 1 ▲ Histopathologische Differenzierung der Darmpolypen (Bilder: N. Friedrichs, Pathologisches Institut der Univ. Bonn)

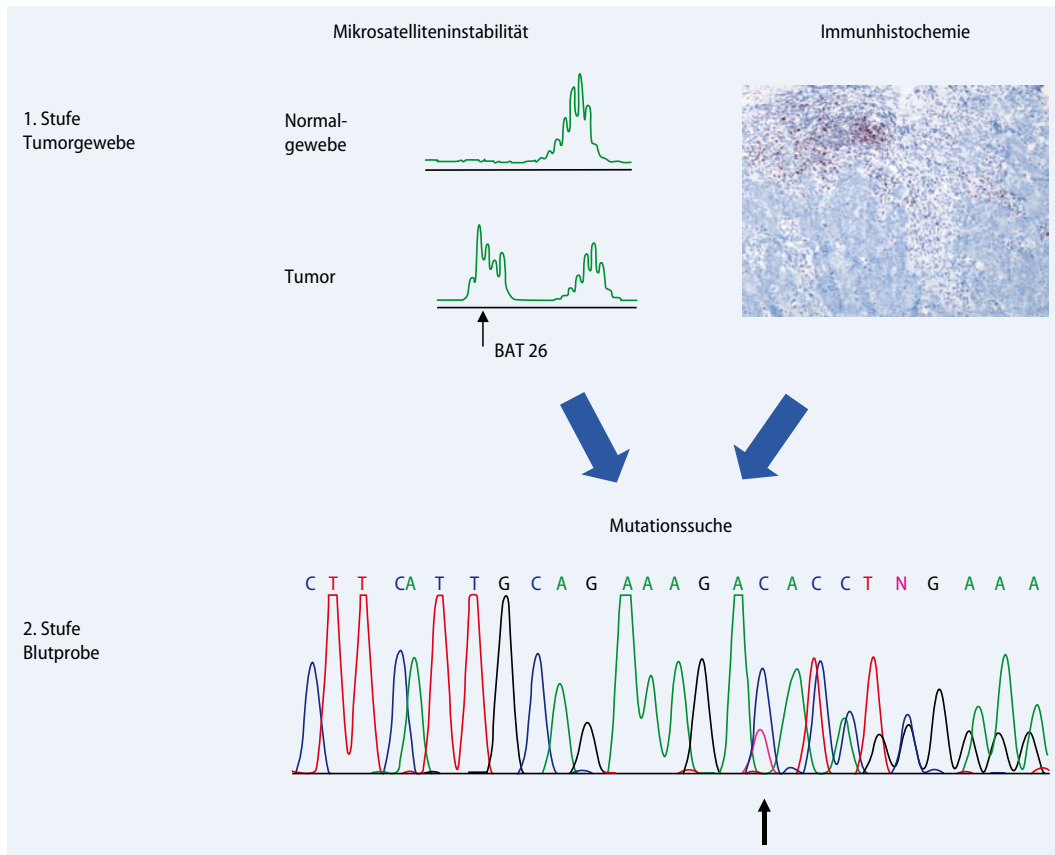


Abb. 2 ◀ Diagnostisches Vorgehen bei HNPCC

affineingebettetes Tumorgewebe) wird auf das Vorliegen eines DNA-*MMR*-Defekts untersucht. Hierfür werden die molekulargenetische Untersuchung auf MSI und/oder die immunhistochemische Untersuchung mit spezifischen Antikörpern gegen die *MMR*-Proteine *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* und *PMS2* eingesetzt.

Zum Nachweis des MSI-Status wird DNA aus Tumorgewebe und Normalgewebe (in der Regel Blut) mit Mikrosatellitenmarkern untersucht. Wenn mit mindestens 2 von 5 untersuchten Markern im Tumor zusätzliche Allele auftreten, weist dieser Tumor eine hohe Mikrosatelliten-

instabilität (MSI-H) auf. Die immunhistochemische Methode hat den Vorteil, dass sie zusätzlich den Ausfall eines einzelnen *MMR*-Proteins anzeigt und daher einen Hinweis auf das bei dem Patienten mutierte Gen geben kann. Der Nachweis von MSI-H im Tumor eines Patienten macht das Vorliegen eines Lynch-Syndroms wahrscheinlich: Etwa 72% der Tumoren von klinisch definierten HNPCC-Patienten weisen MSI-H auf, während nur etwa 15% der sporadischen CRC instabil sind.

Untersuchung einer Blutprobe auf Keimbahnmutationen in DNA-*MMR*-Genen. Beweisend für ein Lynch-Syndrom ist der Nachweis einer pathogenen Keimbahnmutation in einem der oben genannten DNA-*MMR*-Gene. Die Mutationsdetektionsrate wird mit 30–70% angegeben und ist abhängig von der Definition der untersuchten Patientengruppe.

Krebsvorsorgeprogramm und Therapie

Alle identifizierten Mutationsträger sowie auch alle Patienten und Risikoper-

Tab. 1 Genetisch charakterisierte Formen von erblicher Disposition zu Darmkrebs				
Bezeichnung	Abkürzung	Charakteristika	Erbgang	Gene
HNPCC (Lynch-Syndrom)	HNPCC	MSI-Tumoren (Darmkrebs, einzelne Adenome, Endometriumkarzinom, andere assoziierte Tumoren)	Autosomal-dominant	MSH2 MLH1 MSH6 PMS2
Muir-Torre-Syndrom	MTS	Zusätzlich Hauttumoren (Talgdrüsentumoren)		
Turcot-Syndrom ^a		Zusätzlich Hirntumoren (Glioblastome)		
Adenomatöse Polyposissyndrome				
Familiäre adenomatöse Polyposis	FAP	>100 adenomatöse Polypen	Autosomal-dominant	APC
Gardner-Syndrom		Zusätzlich Desmoide, Osteome		
Turcot-Syndrom ^a		Zusätzlich Hirntumoren (Medulloblastome)		
Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis	AFAP	<100 adenomatöse Polypen	Autosomal-rezessiv	MUTYH
MUTYH-assoziierte Polyposis	MAP	Adenomatöse Polypen		
Hamartomatöse Polyposissyndrome				
Peutz-Jeghers-Syndrom	PJS	Peutz-Jeghers-Polypen; Hyperpigmentierung	Autosomal-dominant	STK11
Familiäre juvenile Polyposis	FJP	Juvenile Polypen	Autosomal-dominant	SMAD4 BMPR1A
Cowden-Syndrom	CD	Hamartomatöse Polypen	Autosomal-dominant	PTEN
Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom	BRRS			
Lhermitte-Duclos-Erkrankung		Zusätzlich zerebelläre Gangliozytomatose		

^aDas Turcot-Syndrom, definiert durch Auftreten von Darmpolypen und Hirntumoren, gilt als besondere Form von Lynch-Syndrom und FAP.

sonen aus Amsterdam-Familien sowie aus Familien, die die Bethesda-Kriterien erfüllen und einen MMR-Defekt im Tumor aufweisen, in denen aber keine Mutation identifiziert werden konnte, sollten die speziellen Krebsvorsorgeuntersuchungen wahrnehmen. Das vom Verbundprojekt „Familiärer Darmkrebs“ der Deutschen Krebshilfe empfohlene Früherkennungsprogramm umfasst folgende Untersuchungen (ab dem 25. Lebensjahr jährlich):

- Körperliche Untersuchung
- Abdomensonographie
- Komplette Koloskopie
- Gynäkologische Untersuchung auf Endometrium- und Ovarialkarzinom einschließlich transvaginaler Sonographie
- Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ab dem 35. Lebensjahr)

Wenn im Tumor kein MMR-Defekt nachweisbar ist und die Amsterdam-Kriterien nicht erfüllt sind, werden dem Patienten und seinen erstgradig Verwandten die individuelle Tumornachsorge bzw. das Früherkennungsprogramm gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfohlen [8].

In Familien, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen, aber deren Tumoren mikrosatellitenstabil (MSS) sind, ist das Erkrankungsalter in der Regel höher als bei Amsterdam-positiven Familien mit MSI-H-Tumoren. Für Risikopersonen aus solchen Familien wird daher der Beginn der oben angeführten Vorsorgeuntersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt empfohlen, und zwar 10 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie, und – bei unauffälligem Befund – im Abstand von 5 Jahren.

Adenomatöse Polyposissyndrome

Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)

Krankheitsbild

Die familiäre adenomatöse Polyposis (*typische FAP*) ist durch das Auftreten von Hunderten bis Tausenden von adenomatösen Polypen im gesamten Kolon gekennzeichnet. Das Adenomwachstum beginnt meist im 2. Lebensjahrzehnt im Rektosigmoid. Im Alter von durchschnittlich 40 Jahren entwickelt sich mit nahezu 100%iger Wahrscheinlichkeit ein kolorektales Karzinom, wenn die Polypen nicht rechtzeitig entfernt werden. Bei der mil-

deren Verlaufsform der Polypenerkrankung (*attenuierte FAP*, AFAP) entwickeln die Patienten meist weniger als 100 Adenome, und sie entstehen in der Regel 10–15 Jahre später als bei der typischen FAP. Die Adenome sind häufig im proximalen Kolon lokalisiert.

Einige Patienten entwickeln zusätzlich auch *extrakolonische Tumoren*, v. a. Adenome im Duodenum, Drüsenkörperzysten im Magenfundus, Osteome in Kiefer- und langen Röhrenknochen sowie Desmoidtumoren. Bei etwa 85% der Patienten wird zudem eine charakteristische Veränderung der Netzhaut, die so genannte kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE) beobachtet.

Die Häufigkeit der Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung liegt bei etwa 1:10.000. Die FAP wird autosomal-dominant vererbt, die Penetranz beträgt nahezu 100%. Etwa 11–25% der Fälle gehen auf eine Neumutation zurück.

Molekulargenetische Grundlagen und Diagnostik

Die FAP wird durch eine Keimbahnmutation im Tumorsuppressorgen *APC* verursacht. Das APC-Protein ist Teil des wnt/wingless-Regelkreises, der – durch Inter-

aktion mit β -Katenin – die Zellproliferation und Zelladhäsion steuert.

Eine Keimbahnmutation im APC-Gen wird bei etwa 80% der Patienten mit typischer FAP, aber nur bei etwa 30% der Patienten mit attenuierter FAP identifiziert. Die Mutationen liegen meist in der ersten Hälfte des APC-Gens. Etwa 10% der Patienten mit typischer FAP weisen eine große Deletion im APC-Gen auf.

Genotyp-Phänotyp-Beziehungen

Bei der FAP wurde ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Mutation und der Ausprägung der Polyposiserkrankung sowie der extrakolonischen Manifestationen beobachtet [5]. Patienten mit einer Keimbahnmutation im Bereich von Kodon 1309 haben häufig einen besonders schweren Verlauf der Polypenerkrankung: Die Zahl der Adenome ist größer, sie treten im Durchschnitt etwa 10 Jahre früher auf, und unbehandelte Patienten versterben im Durchschnitt etwa 10 Jahre früher als Patienten mit anderen APC-Mutationen. Patienten mit Mutationen am 5'-Ende des Gens, am 3'-Ende des Gens oder in der alternativ gespleißten Sequenz von Exon 9 haben oft einen besonders milden Verlauf (AFAP)

Die kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE) wird – mit sehr wenigen Ausnahmen – beobachtet, wenn die Mutation im Bereich der Kodons 463–1387 liegt; Patienten mit Mutationen proximal von Kodon 302 und distal von Kodon 1444 weisen keine CHRPE auf.

Desmoidtumoren werden bei etwa 13% der FAP-Patienten beobachtet. Patienten mit Mutationen innerhalb der Kodons 1445–1578 weisen extrem aggressive Desmoide auf; zudem zeigen sie häufig auch Osteome und Epidermoidzysten.

Trotz der konsistenten Genotyp-Phänotyp-Beziehungen werden auch große Unterschiede im Krankheitsverlauf bei Patienten mit der gleichen Mutation beobachtet. Deshalb erlaubt die Kenntnis der Mutation keine Vorhersage des Krankheitsverlaufs.

Vorsorgeuntersuchungen und Therapie

Den Risikopersonen aus Familien mit einer typischen FAP wird – gemäß den Leit-

Tab. 2 Klinische Kriterien für HNPCC (Lynch-Syndrom)

Amsterdam-II-Kriterien

Alle Kriterien müssen zutreffen

1. Mindestens 3 Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom oder einem Karzinom des Endometriums, Dünndarms, Ureters oder Nierenbeckens, davon einer mit den beiden anderen erstgradig verwandt
2. Wenigstens 2 aufeinander folgende Generationen betroffen
3. Bei mindestens 1 Patienten Diagnosestellung vor dem Alter von 50 Jahren
4. FAP muss ausgeschlossen sein

Revidierte Bethesda-Richtlinien

Tumoren von Patienten sollten auf das Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität untersucht werden, wenn eine der nebenstehenden Bedingungen vorliegt:

1. Patienten mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr
2. Patienten mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren^a, unabhängig vom Alter
3. Patienten mit kolorektalem Karzinom mit MSI-H-Histologie^b vor dem 60. Lebensjahr
4. Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der einen Verwandten 1. Grades mit einem kolorektalen Karzinom oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat
5. Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der mindestens 2 Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein kolorektales Karzinom oder ein HNPCC-assoziiertes Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurden

^aZu den HNPCC-assoziierten Tumoren gehören Tumoren in: Kolorektum, Endometrium, Magen, Ovarien, Pankreas, Urothel, Gallengang, Dünndarm und Gehirn (meist Glioblastome wie bei Turcot-Syndrom) sowie Talgdrüsenadenome und Keratoakanthome (bei Muir-Torre-Syndrom)

^bVorliegen von tumorinfiltrierenden Lymphozyten, Crohn-ähnlicher Lymphozytärer Reaktion, muzinöser/Siegelringdifferenzierung oder medullärem Wachstumsmuster

linien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – eine regelmäßige endoskopische Kontrolle ab dem Alter von 10 Jahren empfohlen (wenn Darmsymptome auftreten auch früher). In den meisten Fällen genügt eine Rektosigmoidoskopie, die in 2-jährigem Abstand wiederholt wird. Bei Nachweis von Adenomen müssen eine komplette Koloskopie durchgeführt und ggf. eine prophylaktische Kolektomie erwogen werden [8]. Hierfür stehen heute mehrere operative Methoden unter Erhaltung des Schließmuskels zur Verfügung (restaurative Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage; subtotale Kolektomie mit ileorektaler Anastomose). Das therapeutische Vorgehen sollte sich am klinischen Verlauf (Ausmaß und Dynamik des Polypenbefalls, Polypengröße, Dysplasiegrad) orientieren und nicht vom Nachweis einer Keimbahnmutation im APC-Gen abhängig gemacht werden. Die klinische Betreuung der Patienten sollte an hierfür spezialisierten Zentren erfolgen.

Patienten mit einer attenuierten FAP sollten ebenfalls in Abhängigkeit von Alter, Polypenzahl und histologischem Befund therapiert werden. Bei endoskopisch nicht beherrschbarer Polyposis ist eine Kolektomie indiziert. Patienten, die nicht

kolektomiert sind, müssen zeitlebens regelmäßig koloskopiert werden. Risikopersonen aus Familien mit attenuierter FAP sollten im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung im Alter von 15 Jahren erstmals koloskopiert werden. Finden sich keine Polypen, sollten diese Personen ab dem 20. Lebensjahr jährlich koloskopiert werden (Leitlinien der DGVS, [8]).

Duodenaladenome und Desmoide zählen zu den klinisch relevanten extrakolonischen Manifestationen der FAP. Etwa 90% der FAP-Patienten entwickeln im Lauf ihres Lebens Adenome im Duodenum, die eine gewisse Entartungstendenz aufweisen. Deshalb wird den Patienten spätestens ab dem 30. Lebensjahr eine regelmäßige Gastroduodenoskopie empfohlen, die bei negativem Befund alle 3 Jahre wiederholt werden sollte. Desmoide sind gutartige, jedoch lokal aggressiv wachsende Bindegewebstumoren, die meist retroperitoneal, in der Mesenterialwurzel oder in der Bauchdecke auftreten.

MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP)

Die 2002 erstmals beschriebene MAP ist im Wesentlichen klinisch vergleichbar mit der durch APC-Mutationen verursachten attenuierten FAP (AFAP). Im Unterschied

zur FAP wird die MAP autosomal-rezessiv vererbt. Entsprechend wird sie häufig bei Einzelpatienten oder in Geschwisterschaften, deren Eltern gesund sind, diagnostiziert. Extraintestinale Manifestationen wurden bisher selten beobachtet.

Die MAP wird durch biallelische Keimbahnmutationen im *MUTYH*-Gen (*MYH*-Gen) verursacht. Das *MUTYH*-Protein ist für die Reparatur von Basenfehlpaarungen, die durch oxidative Schäden hervorgerufen werden, verantwortlich. Eine MAP wird bei 15–20% der Patienten mit attenuierter Polyposis diagnostiziert. 2 Missense-Mutationen (Y165C und/oder G382D) werden bei etwa 70% der *MUTYH*-Mutationsträger in homozygoter oder compound-heterozygoter Form festgestellt [2].

Die Entdeckung der autosomal-rezessiv erblichen *MUTYH*-assoziierten Polyposis erfordert ein Umdenken in der Bewertung des Erkrankungsrisikos in den Familien von Patienten mit adenomatöser Polyposis. Geschwister eines Erkrankten haben ein Risiko von 25%, ebenfalls die Krankheit zu entwickeln. Eltern und Kinder eines MAP-Patienten sind obligat heterozygot für eine der beiden bei ihm identifizierten Mutationen. Nach derzeitiger Erkenntnis haben heterozygote Träger einer pathogenen Mutation im *MUTYH*-Gen nur ein geringfügig erhöhtes Risiko für Darmkrebs (Farrington et al. [4]: relatives Risiko von 1,68 bei über 55-jährigen Personen). Aufgrund der Heterozygotenfrequenz von *MUTYH*-Mutationen in der Allgemeinbevölkerung (etwa 1%) haben Kinder eines Patienten ein Risiko von etwa 0,5%, 2 Mutationen im *MUTYH*-Gen zu tragen und an MAP zu erkranken.

Wegen des hohen Krebsrisikos wird MAP-Patienten das gleiche Früherkennungsprogramm wie Patienten mit attenuierter FAP empfohlen.

Hamartomatöse Polyposissyndrome

Im Gegensatz zu den adenomatösen Polypen gelten die hamartomatösen Polypen nicht als neoplastisch, in ihnen können sich aber Neoplasien entwickeln. Eine Hamartom-Karzinom-Sequenz wird diskutiert.

Familiäre juvenile Polyposis (FJP)

Krankheitsbild

Auch wenn solitär auftretende juvenile Polypen die häufigsten Dickdarmpolypen im Kindesalter sind, bezieht sich die Bezeichnung „juvenile Polyposis“ nicht auf das Erkrankungsalter, sondern auf den histologisch charakterisierten Typ der juvenilen Polypen (■ **Abb. 1**). Juvenile Polypen sind meist breitbasig gestielt, mit glatter, jedoch oft entzündlich erodierter Oberfläche. Die Histologie zeigt ungleichmäßig zystisch ausgeweitete Krypten und wucherndes faserreiches Stroma. Juvenile Polypen finden sich hauptsächlich im Enddarmbereich; einige Patienten weisen außerdem eine ausgeprägte Magenpolyposis auf. Die Patienten fallen häufig durch chronische gastrointestinale Blutungen mit Anämie auf.

Die Diagnose einer FJP ist wahrscheinlich, wenn entweder mindestens 5 juvenile Polypen bei einem Patienten vorliegen oder wenn bei Vorliegen von mindestens einem typischen juvenilen Polypen noch weitere Familienmitglieder mit juvenilen Polypen bekannt sind.

Molekulargenetische Grundlagen und Diagnostik

Die FJP wird autosomal-dominant vererbt. Bei etwa 20% der Patienten mit FJP wurde eine Keimbahnmutation im *SMAD4*-Gen und bei weiteren 20% der Patienten eine Keimbahnmutation im *BMPRI1A*-Gen festgestellt. Beide von diesen Genen kodierten Proteine spielen eine zentrale Rolle im TGFβ („transforming growth factor β“)-Signaltransduktionsweg.

Vorsorgeuntersuchungen und präventive Optionen

Bei Patienten mit einer FJP liegt das Risiko, bis zum 60. Lebensjahr an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, bei 9–50%. Ferner besteht ein erhöhtes Risiko für Magen- und Duodenalkarzinome sowie für Pankreaskarzinome. Durch die Früherkennungsuntersuchungen sollen Polypen im Magen-Darm-Trakt frühzeitig erkannt und konsequent entfernt werden. Empfohlen werden jährliche endoskopische Untersuchungen des Magen-Darm-Trakts; die abgetragenen Polypen müssen histologisch auch auf ade-

nomatöse Dysplasien und möglicherweise schon bestehende Frühkarzinome begutachtet werden.

Peutz-Jeghers-Syndrom

Krankheitsbild

Dieses seltene Syndrom wird durch eine hamartomatöse Polyposis des Darms sowie typische Pigmentflecken auf den Lippen, der Mundschleimhaut und den Fingern charakterisiert. Bei der Diagnose des PJS spielt die histomorphologische Untersuchung der Polypen eine entscheidende Rolle. Peutz-Jeghers-Polypen weisen charakteristische, sich baumartig verzweigende glatte Muskelfasern auf, die zwischen den Krypten und Villi in feinen Bündeln bis zur Oberfläche ziehen (■ **Abb. 1**). Die Polypen treten bevorzugt im Jejunum und Ileum auf, wo sie durch Invagination des Polypen tragenden Darmabschnitts zu kolikartigen Schmerzanfällen bis hin zu einem Ileus und damit zu den Symptomen eines akuten Abdomens führen können.

Die Diagnose eines PJS gilt als gesichert, wenn 2 oder mehrere Peutz-Jeghers-Polypen bei einem Patienten oder ein PJS-Polyp im Gastrointestinaltrakt zusammen mit typischer Pigmentierung oder positiver Familienanamnese vorliegen. Ein Verdacht auf PJS besteht, wenn Peutz-Jeghers-Polypen oder typische Pigmentierungen ohne positive Familienanamnese auftreten [9]. Ein weiterer charakteristischer Befund ist das Auftreten von Keimleistentumoren mit anulären Tubuli in den Ovarien, die zumindest mikroskopisch bei fast allen Anlageträgerinnen nachweisbar sind. Diese Tumoren können hormonell aktiv sein und bei den betroffenen Mädchen zu einer Pubertas praecox führen.

Molekulargenetische Grundlagen

Das PJS wird autosomal-dominant vererbt und durch Keimbahnmutationen im *STK11*-Gen verursacht, die bei etwa 90% der Patienten mit klinisch diagnostiziertem PJS identifiziert wurden [1].

Patienten mit PJS haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein etwa 15-fach erhöhtes allgemeines Krebsrisiko. Zusätzlich zum erhöhten Risiko für gastrointestinale Tumoren haben sie ein er-

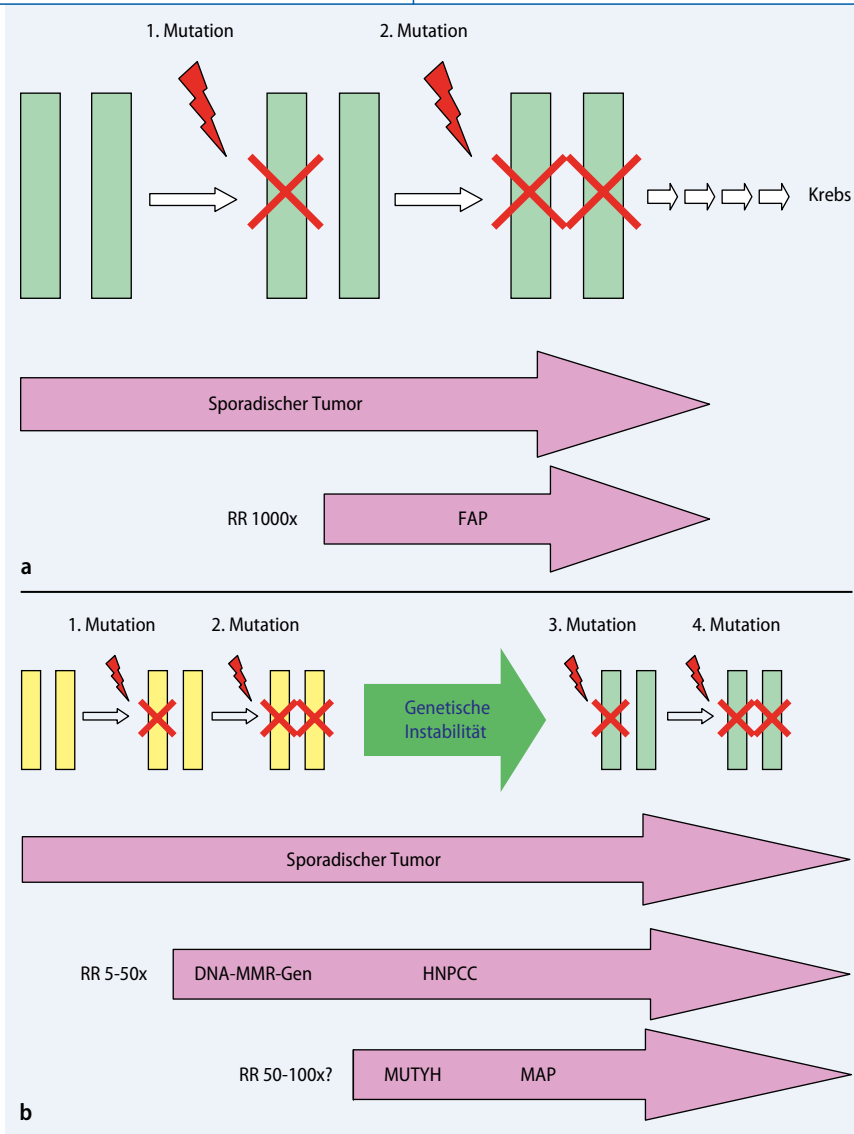


Abb. 3 ▲ Mechanismen der Tumorentstehung durch Mutationen in Tumorsuppressorgenen und DNA-Reparaturgenen (Erklärung s. Text), **a** Tumorsuppressorgene (z. B. APC-Gen), direkte Schlüsselfunktion bei Regulation des Zellwachstums („gatekeeper“), **b** DNA-Reparaturgene („caretaker“) zur Korrektur von während der DNA-Synthese oder durch Umwelteinflüsse (z. B. UV-Strahlen, Chemikalien) entstehenden Fehlern der Erbinformation

höhtes Risiko für bösartige Tumoren der Mamma und des Pankreas sowie auch von Lunge, Uterus und Ovarien; das relative Risiko für Zervix- und Hodentumoren ist nicht erhöht.

Cowden-Syndrom

Der Morbus Cowden (Cowden-Syndrom, CS), auch als „multiples Hamartomsyndrom“ bekannt, ist eine autosomal-dominante Disposition zu Hamartomen und benignen Tumoren in verschiedenen Organen, insbesondere von Haut, Darm, Brust, Schilddrüse, Endo-

metrium und Gehirn. Neben den Hamartomen, die meist gutartig sind, entwickeln etwa 30–50% der weiblichen Anlageträger Brustkrebs und etwa 10% der Anlageträger Schilddrüsenkrebs. 1/3 der CS-Patienten weisen eine Makrozephalie auf. Ein Teil der Patienten entwickelt Hirntumoren, insbesondere Meningiome. Patienten mit Lhermitte-Duclos-Erkrankung entwickeln zusätzlich eine dysplastische zerebelläre Gangliozytomatose, die zu Ataxie und Krampfanfällen führt.

Das Cowden-Syndrom wird autosomal-dominant vererbt. CS wird durch Veränderungen in dem Tumorsuppres-

sorgen *PTEN* verursacht. Es wird angenommen, dass *PTEN* für den korrekten Aufbau der Zellen, Gewebe und Organe von Bedeutung ist. Die Inaktivierung des *PTEN*-Proteins durch eine heterozygote Keimbahnmutation bei CS und eine zusätzliche somatische Mutation oder LOH des Wildtypallels führen zu verstärktem und unorganisiertem Zellwachstum, es entstehen zunächst benigne Hamartome, die jedoch durch somatische Mutationen von anderen Tumorsuppressorgenen und Onkogenen die maligne Transformation begünstigen.

PTEN-Mutationen wurden auch bei anderen Syndromen mit überlappender klinischer Symptomatik festgestellt. Hierzu gehören das Bannayan-Riley-Ruvalcaba- (BRRS), das Proteus- und das Proteus-like-Syndrom. Aufgrund der gemeinsamen Ätiologie wurden diese auch – zusammen mit dem Cowden-Syndrom – als „*PTEN* hamartoma tumor syndrome“ (PHTS) bezeichnet [3].

Zugrunde liegender Pathomechanismus, Penetranz und klinischer Verlauf der Tumorerkrankung

Die Umwandlung einer normalen Darmzelle über mehrere, morphologisch gut definierte präneoplastische Vorstufen (in der Regel sind es adenomatöse Polypen, d. h. Adenome) zum metastasierenden Kolorektalkarzinom ist als Adenom-Karzinom-Sequenz bekannt. Sporadische Tumoren entstehen durch die Akkumulierung mehrerer somatischer Mutationen in Tumorsuppressor- und Protoonkogenen in der gleichen Kolonstammzelle. Veränderungen im Tumorsuppressorgen *APC* stehen dabei häufig am Anfang der kolorektalen Tumorentstehung.

Tumorsuppressorgene („gatekeeper“) haben eine direkte Schlüsselfunktion bei der Regulation des Zellwachstums (z. B. das *APC*-Gen). Beide Kopien eines Tumorsuppressorgens müssen in einer Zelle inaktiviert werden, um das Tumorentstehen zu initiieren (2-Treffer-Hypothese von Knudson). Bei Patienten mit familiärer Tumordisposition (z. B. FAP, PJS, FJP) liegt in allen Zellen eine Keimbahnmutation in dem betreffenden Gen vor. Die Inaktivierung der 2. Kopie erfolgt häufig durch Verlust eines größeren,

das betreffende Gen enthaltenden Chromosomenabschnitts (bekannt als „Verlust der Heterozygotie“ oder LOH); es werden aber auch somatische Punktmutationen oder eine Methylierung der Promotorregion beobachtet.

In der Allgemeinbevölkerung ist die Wahrscheinlichkeit, dass in der gleichen Zelle beide Genkopien verändert sind, sehr gering. Daher tritt das sporadische CRC auch relativ selten und meist in höherem Alter auf. Anlageträger einer FAP haben eine Keimbahnmutation in einer Kopie des *APC*-Gens; die Wahrscheinlichkeit, dass eine Mutation in der zweiten Kopie des *APC*-Gens in einer der vielen Darmzellen auftritt, ist – bei dem hohen Umsatz von Darmzellen – sehr groß (die Darmschleimhaut wird im Durchschnitt innerhalb von 6 Tagen erneuert). Deshalb entwickeln FAP-Patienten Hunderte bis Tausende von Darmpolypen, die Penetranz der Erkrankung ist nahezu 100%, und das Erkrankungsalter liegt bei einer typischen FAP in der 2. Lebensdekade (■ **Abb. 3a**). FAP-Patienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein >1000-fach erhöhtes relatives Risiko (RR) für Darmkrebs, wenn sie nicht rechtzeitig behandelt werden.

DNA-Reparatur-Gene („caretaker“) korrigieren Fehler in der Erbinformation, die während der DNA-Synthese (z. B. bei HNPCC) oder durch Umwelteinflüsse, wie UV-Strahlen und Chemikalien (z. B. bei MAP) entstehen. Die Inaktivierung beider Kopien eines Reparaturgens führt nicht direkt zur Auslösung der Tumorgenese, sondern zunächst zu einer genetischen Instabilität. In deren Folge werden weitere Mutationen auch in Tumorsuppressorgenen ausgelöst.

Bei Patienten mit einer Keimbahnmutation in einem DNA-Mismatch-Reparatur-Gen (HNPCC) sind daher noch 3 zusätzliche Mutationsereignisse erforderlich. Die Inaktivierung der 2. Kopie des DNA-Reparatur-Gens beschleunigt allerdings die Akkumulierung weiterer Mutationen. HNPCC-Patienten entwickeln in der Regel viel weniger Polypen, und sie erkranken später als FAP-Patienten; die Penetranz (d. h. die Wahrscheinlichkeit, dass sie bis zum Alter von 80 Jahren ein CRC entwickeln) liegt bei 80%. Sie haben im Ver-

gleich zur Allgemeinbevölkerung ein 5- bis 50-fach erhöhtes Krebsrisiko.

Patienten mit der autosomal-rezessiv erblichen *MUTYH*-assoziierten adenomatösen Polyposis (MAP) haben biallelische Keimbahnmutationen im *MUTYH*-Gen. Das von ihm kodierte Protein ist für die Reparatur von durch oxidative Schäden hervorgerufenen Basenfehlpaarungen im Genom verantwortlich. Durch homozygote oder compound-heterozygote Mutationen im *MUTYH*-Gen kann die Basenexzisionsreparatur beeinträchtigt werden, Folge hiervon ist eine Anhäufung somatischer Mutationen (insbesondere G→A-Substitutionen) z. B. im *APC*-Gen. Bei MAP-Patienten sind für die Auslösung der Tumorgenese noch 2 zusätzliche Mutationsereignisse in einer Zelle erforderlich. Polypenzahl und Alter bei der Diagnose von Darmpolypen liegen bei MAP-Patienten im Durchschnitt zwischen denen von FAP und HNPCC.

Diagnostisches Vorgehen beim Verdacht auf erblichen Darmkrebs

Stellenwert der klinischen vs. molekulargenetischen Diagnostik – Sicherung der Diagnose

Die Diagnose eines Peutz-Jeghers-Syndroms oder einer familiären juvenilen Polyposis wird eindeutig aufgrund der klinischen Kriterien gestellt. Hierbei sind die Histologie und die Zahl der Polypen beim Einzelpatienten sowie die Familienanamnese entscheidend. Der Nachweis einer Keimbahnmutation kann die klinische Diagnose nur bestätigen, die Diagnose kann aber bei einem klinisch betroffenen Patienten und fehlendem Mutationsnachweis in einem der relevanten Gene *nicht* ausgeschlossen werden. Auf die Vorsorgeempfehlungen und Therapie der Patienten hat der Nachweis der ursächlichen Mutation nach jetziger Erkenntnis keinen Einfluss.

Die Diagnose einer adenomatösen Polyposis wird ebenfalls klinisch gestellt. Die Differenzialdiagnose zwischen einer autosomal-dominant erblichen FAP und einer autosomal-rezessiv erblichen MAP kann jedoch nur durch die molekulargenetische Untersuchung des *APC*- bzw. des *MUTYH*-Gens gestellt werden. Eine eindeutige Zuordnung ist im Hinblick auf

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement

die Vorsorgeempfehlungen in den Familien von Bedeutung.

Im Gegensatz zu den Polyposissyndromen kann die Diagnose von HNPCC bzw. Lynch-Syndrom nicht aufgrund der klinischen Symptomatik bei einem einzelnen Patienten gestellt werden. Die Untersuchung des Tumorgewebes auf Vorliegen eines MMR-Defekts bzw. der Nachweis einer pathogenen Keimbahnmutation in einem der genannten *MMR*-Gene oder eine typische Familienanamnese (Amsterdam-Kriterien) sind für die Diagnosestellung erforderlich.

Molekulargenetische Diagnostik beim Indexpatienten – Untersuchungsmaterial

Für die molekulargenetische Diagnostik beim Verdacht auf ein Lynch-Syndrom ist die Untersuchung von Tumorgewebe als Vorscreening sinnvoll. Nur beim Nachweis eines *MMR*-Defekts im Tumor wird die Untersuchung einer Blutprobe des Patienten auf das Vorliegen einer Keimbahnmutation in einem der *MMR*-Gene angeschlossen.

Für die molekulargenetische Diagnostik bei einem der genannten Polyposissyndrome ist nur eine Blutprobe des Patienten erforderlich.

Prädiktive Diagnostik

Sie ermöglicht, unter den gesunden Familienangehörigen die Anlageträger zu erkennen und einer gezielten Früherkennungsuntersuchung zuzuführen. Voraussetzung für die prädiktive Diagnostik ist, dass die ursächliche Mutation bereits bei einem Erkrankten der Familie identifiziert wurde.

Wegen der vielschichtigen Problematik der prädiktiven Diagnostik sollten die „Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen“ der Bundesärztekammer befolgt werden. Entsprechend dieser Richtlinien sollte eine prädiktive molekulargenetische Diagnostik nur nach einer humangenetischen Beratung durchgeführt werden.

Bei den spätmanifesten Tumorerkrankungen (HNPCC) sollte die prädiktive Diagnostik nur ab dem 18. Lebensjahr und auf ausdrücklichen Wunsch der Ri-

sikopersonen durchgeführt werden, da in der Regel keine Vorsorgemaßnahmen vor der Volljährigkeit erforderlich sind. Bei den früh manifesten Tumordispositionserkrankungen (z. B. klassische FAP, Peutz-Jeghers-Syndrom, familiäre juvenile Polyposis) können die Eltern die Entscheidung für eine prädiktive Diagnostik treffen, da Vorsorgemaßnahmen häufig bereits vor dem Erwachsenenalter getroffen werden müssen.

Fazit

Bei allen Formen des erblichen Darmkrebses handelt es sich um Tumorsyndrome, die mit syndromspezifischen Krebsrisiken einhergehen. Es ist eine wichtige Aufgabe des genetischen Beraters, diese möglichen Organmanifestationen zu berücksichtigen. Die Kenntnis der genetischen Grundlagen erblicher Darmkrebserkrankungen ermöglicht in vielen Fällen eine eindeutige Einordnung des Krankheitsbildes. Voraussetzung für eine sinnvolle molekulargenetische Diagnostik sind die genaue klinische Charakterisierung der Patienten und insbesondere die Erfassung der Risikopersonen einer Familie, die von einer Identifizierung der ursächlichen Mutation bei dem Indexpatienten profitieren. Angesichts der steigenden Kosten im Gesundheitssystem nicht zuletzt auch aufgrund der Vielzahl von molekulargenetisch diagnostizierbaren Krankheiten sollte ein Patient bei klinischem Verdacht auf erblichen Darmkrebs an eine humangenetische Beratungsstelle überwiesen werden. Anhand der klinischen Befunde und der Familienanamnese können dadurch eine gezielte weitergehende Diagnostik veranlasst und die Patienten und ihre Familienangehörigen einer adäquaten klinischen Betreuung in hierfür spezialisierten Zentren zugeführt werden.

Infobox 1

Weiterführende Informationen

Ausführliche, ständig aktualisierte Übersichtsarbeiten zu den verschiedenen erblichen Darmkrebserkrankungen können z. B. bei Genetests/GeneReviews abgerufen werden (<http://www.geneclinics.org>).

Korrespondierender Autor

Dr. W. Friedl

Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum Bonn,
Wilhelmstraße 31, 53111 Bonn
waltraut.friedl@ukb.uni-bonn.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S et al. (2005) High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mutat* 26: 513–519
2. Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H et al. (2006) MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. *Int J Cancer* 119: 807–814
3. Eng C (2003) PTEN: one gene, many syndromes. *Hum Mutat* 22: 183–198
4. Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R et al. (2005) Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am J Hum Genet* 77: 112–119
5. Friedl W, Lamberti C (2001) Familiäre adenomatöse Polyposis. In: Ganten D, Ruckpaul K (Hrsg) Hereditäre Tumorerkrankungen. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 305–329
6. Holinski-Feder E, Grabowski M (2006) Erbliche nicht-polyposöse kolorektales Karzinom – HNPCC. Daten des HNPCC-Konsortiums der Deutschen Krebshilfe. *Med Genet* 18: 246–253
7. Mangold E, Pagenstecher C, Friedl W et al. (2005) Spectrum and frequencies of mutations in MSH2 and MLH1 identified in 1,721 German families suspected of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 116: 692–702
8. Schmiegel W, Pox C, Adler G et al. (2004) Leitlinienkonferenz „Kolorektales Karzinom“ 2004. *Z Gastroenterol* 42: 1129–1177
9. Tomlinson IPM, Houlston RS (1997) Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 34: 1007–1011
10. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP et al. (1999) New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 116: 1453–1456