

# Kolorektale Polypen

## Multiple Polypen des Dick- und Mastdarms im Kindes- und Erwachsenenalter – Wann sind Gentests angezeigt?

Hj. Müller, K. Heinimann

### Problemstellung

Polypen werden im Dick- und Mastdarm sowohl im Kindes-, wie auch im Erwachsenenalter häufig festgestellt. Gerade dann, wenn mehr als ein Polyp gefunden wird, stellt sich die Frage, ob diesen eine Veranlagung zugrunde liegen könnte, die auch zu malignen Neubildungen prädisponiert. Soll man daher einen Gentest ins Auge fassen? Eine allgemein gültige Antwort ist oft nicht möglich, vor allem dann nicht, wenn keine weiteren genealogischen und/oder klinischen Zeichen für die vermutete Veranlagung sprechen. In diesem Beitrag werden Überlegungen zum diagnostischen Vorgehen in einer solchen Situation angestellt.

Die zu kolorektalen Polypen prädisponierenden Veranlagungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Für die initiale Beurteilung ist zunächst das histologische Erscheinungsbild des Polypen massgebend [1]. Man unterscheidet dabei zwei Hauptgruppen: die nicht-neoplastischen oder hamartomatösen und die neoplastischen oder adenomatösen Polypen (Abb. 1).

### Zum histologischen Erscheinungsbild der Polypen

#### Nicht-neoplastische (hamartomatöse) Polypen

Die Peutz-Jeghers-Polypen bestehen aus differenziertem Epithel (Abb. 1), das eine charakteristisch verzweigte Verästelung der Muscularis mucosae bedeckt. Sie können in ihrer Grösse beachtlich variieren. Bei den lymphoiden Polypen liegt eine Hyperplasie des mucosa-assoziierten lymphatischen Gewebes vor, in welchem keimzentrumshaltige Lymphfollikel sowie auch plasmazelluläre Infiltrate vorhanden sind. Hyperplastische Polypen entstehen wegen einer verlängerten Ausreifung und eines verminderten Abbaus der Zellen in den Kryptenhälsen. Als Folge des kryptobasalen Zellnachschiebs wirkt das Epithel gegen die Oberfläche hin sägeblattähnlich aufgefaltet. Sie sind oft Bestandteil juveniler Polypen und kommen gelegentlich neben neoplastischen vor (siehe unten). Juvenile Polypen haben eine glatte, oft entzündlich

- BRRS = Bannayan-Ruvalcaba-Riley-Syndrom  
 CHRPE = «congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium»  
 CS = Cowden-Syndrom  
 FAP = Familiäre adenomatöse Polyposis coli  
 HNPCC = «hereditary nonpolyposis colorectal cancer»  
 JP = Juvenile Polyposis  
 KRK = Kolorektalkarzinom  
 MMR = «mismatch»-Reparatur  
 MSI = Mikrosatelliten-DNA-Instabilität  
 PJS = Peutz-Jeghers-Syndrom

Abteilung Medizinische Genetik UKBB, Departement Klinisch-Biologische Wissenschaften, Universität Basel

Korrespondenz:  
 Prof. Hansjakob Müller  
 Abt. Medizinische Genetik UKBB  
 Postfach  
 CH-4005 Basel

[Hansjakob.Mueller@unibas.ch](mailto:Hansjakob.Mueller@unibas.ch)

**Tabelle 1. Gastrointestinale Polypen im Kindes- und Adoleszentenalter.**

Krankheitsbild	Ursache betroffene(s) Gen(e)	Histologie	Häufigkeit	Krebsrisiko (lebenslang)
Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS)	<i>LKB1 (STK11)</i>	Hamartom	1:120 000	erhöht
	andere			
Juvenile Polyposis (JP)	<i>SMAD4</i>	Hamartom	selten	≈50%
	<i>BMPR1A</i>			
	<i>PTEN?</i>			
Cowden-Syndrom (CS) und Varianten	<i>PTEN</i>	Hamartom	selten	gering
	andere			
Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)	<i>APC-Gen</i>	Adenom	1:5000/17 000	100%
HNPCC	<i>hMLH1</i>	Adenom	1:1000/10 000	>80%
	<i>hMSH2</i>			
	<i>hMSH6</i>			
	<i>hPMS1/2</i>			
	<i>Exo1</i>			

erodierte Oberfläche und fallen durch die Retention zystisch ausgeweiteter Krypten auf, die von einem wuchernden, fibroblastenreichen Stroma umgeben sind. Zudem weisen sie meist eine Infiltration von Entzündungszellen auf. Ihnen begegnet man auch beim Morbus Cowden.

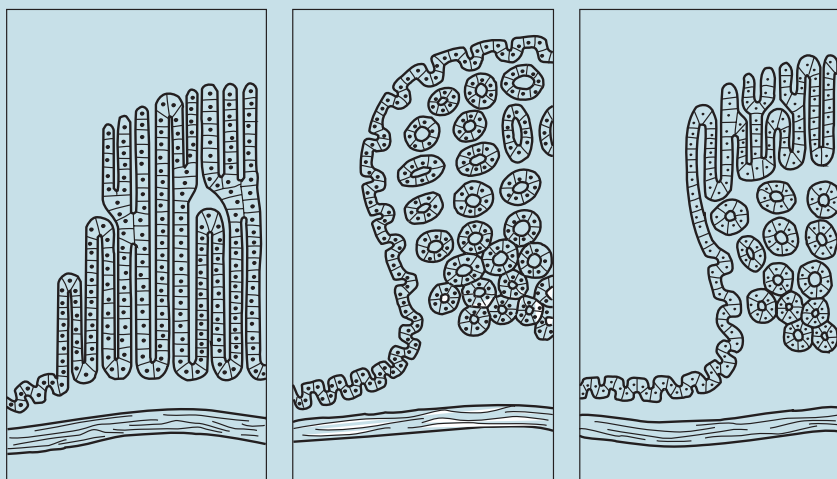
### Neoplastische (adenomatöse) Polypen

Neoplastische Polypen sind primär gutartig, stellen aber Vorstufen von Kolorektalkarzinomen dar. Sie können gestielt oder breitbasig (sessil) sein. Je nach histologischem Aufbau unterscheidet man tubuläre, villöse und tubulo-

villöse Adenome (Abb. 1). Bei den tubulären handelt es sich um knäuelartig gewundene Kryptenschläuche, um Wucherungen von einem meist vermindert schleimbildenden Epithel mit spärlichem Stroma. Die villösen Adenome stellen räumlich hüllblattförmige Schleimhautzotten mit auch breiterem Stroma und schleimbildendem Epithel dar, die bis zur Muscularis mucosae reichen. Die tubulovillösen bestehen aus tubulären Strukturen, die immer mehr zugunsten villöser verloren gehen. Neoplastische Polypen liegen typischerweise bei der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) vor, stellen aber auch Vorstufen der bei HNPCC («hereditary nonpolyposis colorectal cancer») vorkommenden Adenokarzinome dar.

Abbildung 1.

### Neoplastische Polypen

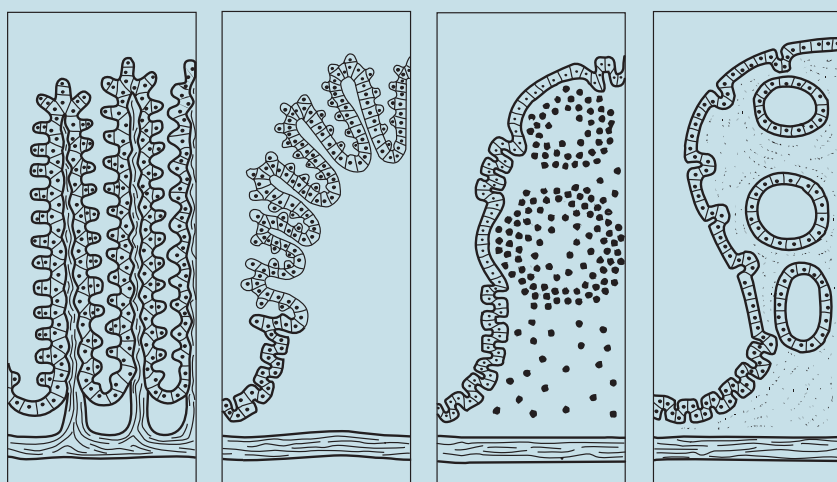


villöses Adenom

tubuläres Adenom

tubulovillöses Adenom

### Nicht-neoplastische Polypen



Peutz-Jeghers-Polyp

hyperplastischer Polyp

lymphoider Polyp

juvener Polyp /  
endzündlicher Polyp

### Familienanamnese und Vererbungsmuster

Auch im Zeitalter der molekulargenetischen Diagnostik behält die sorgfältig und umfassend erhobene Familienanamnese ihren Stellenwert als einfaches und kostengünstiges Mittel, um einer möglichen Veranlagung auf die Spur zu kommen oder um die aus einem Gentest hervorgehenden Daten richtig zu interpretieren.

Sämtliche in Tabelle 1 aufgeführten Veranlagungen werden gemäss den Gesetzmässigkeiten des autosomal-dominanten Erbgangs weitervererbt. Die Hälfte der Blutsverwandten ist Träger des mutierten Gens und – volle Penetranz vorausgesetzt – betroffen. Die Mutation kann sich aber auch bei der Bildung einer Keimzelle, die zur Befruchtung kommt, *de novo* ereignen. Das Risiko für Nachkommen von Trägern eines mutierten Gens beträgt 50%, dieses zu erben. Die Funktion des Gens fällt in einer einzelnen Körperzelle eines Anlageträgers erst dann aus, wenn das zweite Gen, das vom nicht betroffenen Elternteil stammt, ebenfalls eine Mutation erfährt oder verloren geht. Es braucht also einen zweiten «hit», damit eine Zelle zum Fokus einer Neubildung wird.

Da sich ein Patient während der ersten Konsultation nicht gleich an alle Verwandten mit und ohne Neoplasien erinnern kann, lohnt es sich, ihn oder – im Falle von Kindern – die Eltern aufzufordern, quasi als Hausaufgabe einen Familienstammbaum zu erstellen, auf dem die Angehörigen mit und ohne Polypen, respektive mit bösartigen Neubildungen ersichtlich sind. Dabei sollte für jede erkrankte Person das betroffene Organ sowie das Alter bei Ausbruch, bzw. bei Diagnose festgehalten werden. Zur Erfassung dieser Grunddaten stellen wir den Betroffenen oder ihren Angehörigen das in Abbildung 2 wiedergegebene

Erhebungsblatt zur Verfügung. In der Regel wird es mit wenig Instruktionen zu unserer Zufriedenheit ausgefüllt. Die darin verfügbaren Angaben können, falls notwendig, durch Einsichtnahme in medizinische Dokumente rasch überprüft und ergänzt werden. Glücklicherweise behalten gerade die Pathologen ihre Dokumente und Proben lange auf. Auf die diagnostische Bedeutung der Familiendaten wird jeweils bei der Besprechung der einzelnen Veranlagungsformen eingegangen.

### Diagnostik und Klassifikation der einzelnen Veranlagungen


#### Peutz-Jeghers-Syndrom (OMIM 175200)

Das Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS) ist

1. durch die oben erwähnten histologisch charakteristischen Polypen,
2. durch typische mukokutane Hyperpigmentierungen sowie
3. durch das familiäre Auftreten der Polypen charakterisiert.

Die dunkelbraunen bis dunkelblauen Flecken im Mundbereich können bereits in der frühen Kindheit lange vor den Polypen imponieren, später jedoch wieder ausbleichen. PJS-Polypen beobachtet man vor allem im Dünndarm (70%–90%), im Kolon (50%) und im Magen [2]. Polypen können aber auch in der Gallenblase, im Urogenitalsystem oder in den Atemwegen vorkommen [3]. Die Polypen im Gastrointestinaltrakt neigen zur Entartung [4]. Das PJS ist zudem mit einem hohen Risiko für nicht-gastrointestinale Malignome in frühen Lebensphasen assoziiert [5, 6]. So kommen Pankreaskarzinome als Komplikation des PJS vor. PJS-Patientinnen haben zudem ein erhöhtes Risiko für Keimstrangtumoren in den Ovarien, Zervixkarzinome (Adenoma malignum) [7] und für Mammakarzinome [8], PJS-Patienten ein solches für Neubildungen im Hoden [9]. Zur genealogisch-klinischen Diagnose des PJS sollten mindestens zwei der drei obgenannten diagnostischen Hauptkriterien vorliegen. Bei der Differentialdiagnose ist zudem zu bedenken, dass ähnliche Pigmentflecken auch bei anderen Krankheitsbildern wie dem Laugier-Hunziker-Syndrom auftreten können [10].

Abbildung 2. Erhebungsblatt für Betroffene und Angehörige.



Labor Humangenetik  
Dept. Forschung  
Kantonsspital 4031 Basel  
Fax 061 265 23 50

**VERTRAULICH**

Abt. Med. Genetik UKBB  
Römergasse 8  
4005 Basel  
Fax 061 685 60 11

**Erhebung der ersten Familienanamnese**  
von Frau / Herrn .....

Unsere Stammbaum Nr. ....

**Mütterliche Seite**

Grossmutter

Grossvater

**Tanten, Onkel**

Tante

Tante

Onkel

Onkel

Mutter

Vater

Tante

Tante

Onkel

Onkel

**Väterliche Seite**

Grossmutter

Grossvater

**Geschwister**

Schwester

Schwester

Schwester

**ICH**

Bruder

Bruder

Bruder

**Kinder**

Tochter

Tochter

Tochter

Partner/in

Sohn

Sohn

Sohn

**Beispiel:**

Onkel	In den mittleren Kästen tragen Sie ein, von welchem Organ die Tumoren ausgingen.
Magen	
60	

X → Weitere Verwandte auf der Rückseite angeben.

Die Diagnose PJS kann durch einen Gentest erhärtet werden [11, 12]. Mutationen des *STK11* (auch *LKB1* genannt)-Gens findet man in etwa der Hälfte der PJS-Patienten [13].

Patienten mit solitären Peutz-Jeghers-Polypen ohne Hautsymptome und ohne weitere betroffene Angehörige wurden vereinzelt beobachtet. M. Oncel et al. [14] konnte 8 solcher Personen über längere Zeitperioden (11,3 Jahre) verfolgen. Bei ihnen traten keine weiteren Polypen oder Neoplasien auf. Er schliesst daraus, dass für sie keine besonderen Überwachungsstrategien notwendig sind.

### Juvenile Polyposis (OMIM 174900)

Die Juvenile Polyposis (JP) ist durch das Auftreten multipler gastrointestinaler hamartomatöser Polypen charakterisiert, die in der späteren Kindheit oder im Adoleszentenalter zu Rektalblutungen führen [15].

1% bis 2% aller Kinder weisen juvenile Polypen auf. Bei der Hälfte von ihnen findet man mehr als einen [16]. Sie gelten allgemein als harmlos. Diese Annahme dürfte jedoch nicht generell zutreffen, vor allem dann nicht, wenn sie adenomatöse Foci aufweisen [17, 18]. Aufgrund von Familienuntersuchungen ist auch bekannt, dass bei der Hälfte der Patienten mit ebenfalls betroffenen Blutsverwandten gastrointestinale Karzinome auftreten [19]. Ob dies bei Individuen mit multiplen juvenilen Polypen ohne belastete Familienanamnese auch so ist, muss erst geklärt werden. Es wurde mehrfach versucht, diejenigen Kinder mit juvenilen Polypen zu definieren, bei denen eine regelmässige Überwachung im Hinblick auf Kolorektalkarzinome notwendig ist. Jass et al. [20] fordern, dass

1. mehr als 5 kolorektale Polypen und/oder
2. juvenile Polypen im gesamten Gastrointestinaltrakt und/oder
3. juvenile Polypen und eine belastete Familienanamnese vorliegen müssen.

Giardiello et al. [21] empfehlen eine entsprechende medizinische Überwachung für Personen mit 3 und mehr juvenilen Polypen oder solchen mit von JP betroffenen Familienangehörigen.

Bei etwa einem Viertel der JP-Patienten liegt eine Mutation des *SMAD4*-Gens vor [22]. Kürzlich wurden zudem Mutationen des *BMPRIA*-Gens in 4 Familien mit JP gefunden [23]. Auch Mutationen des *PTEN*-Gens sollen zur JP führen. Es wird vermutet, dass bei diesen Patienten das Cowden-Syndrom (CS) oder dessen Variante, das Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom, vorliegen könnte [24].

### Cowden-Syndrom (OMIM 158350)

Das Cowden-Syndrom (CS) ist durch das Auftreten von Hamartomen in verschiedenen Organen, so auch von solchen im Gastrointestinaltrakt charakterisiert [25, 26]. Betroffene haben

ein erhöhtes Risiko für Neoplasien der Schilddrüse, der Brustdrüse, aber auch des Endometriums und der Haut. Über das Risiko des Auftretens von Kolorektalkarzinomen ist noch wenig bekannt. Patienten mit dessen Variante, dem Bannayan-Ruvalcaba-Riley-Syndrom (BRRS) (OMIM 474900), weisen eine Makrozephalie, hamartomatöse Polypen, eine Lipomatose sowie Pigmentflecken am Penis auf. Maligne Entartungen wurden bei ihnen noch nicht dokumentiert. Patienten mit hamartomatösen Polypen und weiteren, oft subtilen und überlappenden Symptomen des CS und des BRRS bedürfen der klinischen Beurteilung durch einen erfahrenen Experten, damit eine richtige diagnostische Zuteilung erfolgt [24]. Auch der Morbus Lhermitte-Duclos mit den Symptomen Megalocephalie, Epilepsie und dysplastischen Gangliozytomen wird dieser Krankheitsgruppe zugerechnet [27].

Keimbahnmutationen des *PTEN*-Gens auf dem Chromosom Nr. 10, das eine regulatorische Phosphatase kodiert, wurden bei einem variablen Anteil der Patienten mit CS und BRRS gefunden [26, 28]

### Familiäre adenomatöse Polyposis coli (OMIM 175100)

Familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP) ist durch das Auftreten multipler neoplastischer Polypen im Dick- und Mastdarm, aber auch in anderen Magen-Darm-Abschnitten charakterisiert. Diese stellen Vorstufen der Entartung (Adenome) dar. Die genealogisch-klinische Diagnose ist zu stellen, wenn

1. eine floride Polyposis (mehr als 50 Polypen) vorliegt;
2. wenn multiple Polypen bei einer entsprechend belasteten Familienanamnese gefunden werden, oder
3. wenn multiple Polypen mit typischen extrakolonischen Manifestationen wie Osteome, Desmoide, Lipome, Polypen im Magen bzw. im Dünndarm und CHRPE («congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium») bei der gleichen Person einhergehen.

Etwa ein Drittel aller FAP-Patienten leiden an einer Ersterkrankung in ihrer Familie. Ihre Nachkommen haben ein 50 prozentiges Risiko, die neu erworbene Veranlagung zu erben. Eine frühe Diagnose von FAP ist wegen des Entartungsrisikos bedeutungsvoll. Eine jährliche oder halbjährliche Kolonoskopie der Träger eines mutierten *APC*-Gens wird ab dem 10. Lebensjahr empfohlen [28].

Beim Hauptanteil der FAP-Patienten liegt eine Mutation in den kodierenden Segmenten des *APC* (adenomatöse Polyposis coli)-Gens vor. Es besteht eine Korrelation zwischen dem Ort der Mutation und der Ausprägung des Krankheitsbildes. Eine milde Polyposis («attenuated» FAP)

und eine späte Krebsentwicklung werden bei Patienten mit Mutationen am Anfang des Genes sowie einer solchen nach dem Kodon 1596 beobachtet [29, 30]. Bei ihr findet man nur zwischen 20 und 100 kolorektale Adenome, beachtliche Variation des Krankheitsphänotyps unter den betroffenen Angehörigen einer Familie, ferner verschiedenste Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt vor [31].

Varianten des *APC*-Genes können zu multiplen kolorektalen Adenomen führen, ohne dass das Vollbild einer generalisierten Polyposis vorliegt. So wurde bei Ashkenasi-Juden mit Kolorektalkarzinom ohne generalisierte Polyposis eine Mutation im Codon 1307 des *APC*-Genes gefunden, indem dort die Base Thymin durch Adenin (I1307K) ersetzt ist. [32]. Die Funktion des *APC*-Proteins wird dadurch kaum beeinflusst. Daher entsteht keine generalisierte Polyposis. Die DNA-Veränderung führt jedoch zu einer erhöhten Instabilität des entsprechenden Genabschnittes, also zu dessen erhöhter Mutabilität und begünstigt dadurch die lokale Tumorgenese. Auch in Basel haben wir bei einem Patienten die *APC*-Variante G3949C gefunden, die die kolorektale Karzinogenese zu begünstigen scheint [33]. Weitere Mutationen werden im

*APC*-Gen postuliert, die nicht zum Vollbild von FAP, aber zum Auftreten von multiplen Adenomen führen.

Bei 43 unverwandten FAP-Patienten des eigenen Untersuchungsgutes liess sich auch beim Sequenzieren aller kodierenden Abschnitte des *APC*-Genes keine Mutationen finden. So müssen neben dem *APC*-Gen noch weitere vorkommen, die, falls mutiert, ebenfalls zu FAP prädisponieren [34]. Diese warten aber noch auf ihre Entdeckung. Es ist zudem anzunehmen, dass es auch bei den noch unbekannt Genen Varianten gibt, die nur einen milden FAP-Phänotyp, also nur einzelne Adenome und Karzinome verursachen.

#### **Hereditäres Kolorektalkarzinome ohne vorausgehende generalisierte Polyposis HNPCC («hereditary nonpolyposis colorectal cancer») (OMIM 120435)**

Das «hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)»-Syndrom wurde durch die sogenannten Amsterdam-Kriterien (ACI) (Tab. 2) genealogisch-klinisch definiert [35]. Man wollte eine gemeinsame Basis für internationale Studien bei der Suche nach den dafür verantwortlichen Genen haben. Mittlerweile sind 5 Gene

**Tabelle 2. Klassische (= ACI) und revidierte (= ACII) Amsterdam-Kriterien.**

ACI:	Es müssen mindestens 3 Verwandte Kolorektalkarzinome (KRK) haben.
ACII:	Es müssen mindestens 3 Verwandte HNPCC-assoziierte Karzinome haben (KRK, Karzinome des Endometriums, des Dünndarms, der Urether oder des Nierenbeckens).

wobei zudem folgende Kriterien erfüllt sein sollten:

- Einer sollte Verwandter I. Grades der beiden andern sein.
- Mindestens zwei hintereinanderfolgende Generationen müssen betroffen sein.
- Mindestens eines der Karzinome sollte vor dem 50. Altersjahr diagnostiziert worden sein.
- Das Vorliegen einer adenomatöser Polyposis coli muss ausgeschlossen worden sein.
- Die Tumoren sollten durch eine pathologische Untersuchung verifiziert worden sein.

**Tabelle 3. Bethesda-Kriterien für die Abklärung der Mikrosatelliten-Instabilität in kolorektalen Tumoren.**

1. Krebskranke Personen erfüllen die ACI (II).
2. Personen mit 2 synchronen oder metachronen Neubildungen aus dem HNPCC-Spektrum (inkl. Ovarialkarzinom, Magenkarzinom sowie hepatobiliäres Karzinom).
3. Personen mit Kolorektalkarzinomen (KRK) und einem Verwandten 1. Grades mit KRK und/oder einer mit HNPCC assoziierten Neubildung oder einem kolorektalen Adenom, wobei der Krebs vor dem 45. Lebensjahr\*, das Adenom vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert wurde.
4. Personen mit KRK oder mit Endometriumkarzinom, das vor dem 45. Lebensjahr\* auftrat.
5. Personen mit einem rechtsseitigen KRK mit undifferenziertem histologischen Aussehen (solid/kribriiform), das vor dem 45. Lebensjahr\* diagnostiziert wurde.
6. Personen mit Siegelringzellkarzinom, das vor dem 45. Lebensjahr\* diagnostiziert wurde.
7. Individuen mit Adenomen, die vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert wurden.

\* in der modifizierten Version: vor dem 50. Lebensjahr.

des «mismatch»-Reparatursystems (MMR) entdeckt worden, die – falls in der Keimbahn mutiert – die Entstehung von HNPCC begünstigen [36]. Sie haben die Bezeichnungen *hMSH2*, *hMLH1*, *hMSH6* sowie *hPMS1* und 2. Zudem wurde offensichtlich, dass noch weitere Malignome wie solche des Endometriums, des Ovars, der Nieren- und Gallenwege gehäuft auftreten. Sie werden in den revidierten Amsterdam-Kriterien (ACII) (Tab. 2) mitberücksichtigt. Allgemein treten bei HNPCC Neoplasien erst nach dem 20. Lebensjahr auf. Bestimmte Mutationen der MMR-Gene führen jedoch zu einer früheren klinischen Manifestation [37], was einen rechtzeitigen Beginn der medizinischen Überwachung erfordert.

Kolorektale Adenome und Karzinome, die sich auf dem Boden einer MMR-Defizienz entwickeln, lassen sich durch den Nachweis der sogenannten Mikrosatelliten-DNA-Instabilität (MSI) erfassen [38]. Bei der Mikrosatelliten-DNA handelt es sich um verschiedene sehr kurze Nukleotidsequenzmotive (Mono-, Di-, Tri-, Tetra- oder Pentanukleotid-Sequenzen), die über das ganze Genom verteilt sind, jedoch an einem umschriebenen Ort auf einem bestimmten Chromosom in definierter Zahl vorkommen. Bei einer MMR-Defizienz in einem Tumor werden Replikationsfehler der Mikrosatelliten-DNA nicht mehr korrigiert, so dass es zur MSI kommt. Eine solche wird in über 90% der Kolorektalkarzinome und in etwa 60% der Adenome von HNPCC-Patienten beobachtet, dies im Vergleich zu etwa 15%, beziehungsweise 6% der sporadisch auftretenden Neubildungen [29]. Die sogenannten Bethesda-Kriterien (Tab. 3) haben zum Ziel, die Analyse des MSI-Phänomens in Kolorektalkarzinomen zu standardisieren [39]. Immer besser gelingt es, die Expression der Genprodukte der MMR-Gene immunhistochemisch direkt im Tumorgewebe zu erfassen und auf diese Weise zur Triage der kolorektalen Adenome und Karzinome beizutragen.

Der Anteil der neoplastischen kolorektalen Polypen, der auf Neumutationen in der Keimbahn zurückzuführen ist, lässt sich vorerst noch schlecht abschätzen. Bei Personen mit früh auftretenden sowie mit syn- oder metachronen Neubildungen in Dick- und Mastdarm, aber auch in weiteren bei HNPCC mitbetroffenen Organen sind solche zu vermuten (Tab. 3). Mit der obgenannten Strategie der Abklärung von Tumormaterial mit anschließender Sequenzierung der MMR-Gene wird man einer Antwort zu dieser Frage näher kommen.

#### **Weitere Gene für familiär auftretende Kolorektalkarzinome**

Wir kennen erst die Spitze des Eisberges der Gene, deren Mutationen oder Varianten die Entstehung von kolorektalen Adenomen und

Karzinomen begünstigen [29]. Bis heute sind mindestens drei Kandidaten mit grösserer Durchschlagskraft postuliert, die zu einem HNPCC entsprechenden Krebsyndrom führen, nämlich das *CRAC1* («colorectal adenoma and carcinoma»)-Gen [40] auf dem Chromosom Nr. 15, dasjenige für den «tissue growth factor Beta-Rezeptor-2» (TGF $\beta$ R2) auf dem Chromosom Nr. 3 [41] sowie dasjenige für eine 5'→3' Exonuclease 1 (EXO1) auf dem Chromosom Nr. 1 [42]. Letztere scheint in die MMR und/oder DNA-Rekombination involviert zu sein [43].

#### **Abschliessende Bemerkungen**

Der Fortschritt im molekulargenetischen Verständnis der Verursachung und des Wesens wird bei prägnanten seltenen Krankheitsbildern rascher erzielt als bei den häufigen, nosologisch weniger leicht abgrenzbaren. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit multipel auftretenden Polypen zu, die nicht einfach einem der klassischen, oben aufgeführten Syndrome zugeordnet werden können. Die molekulargenetische Abklärung dürfte aber auch hier zu einem Durchbruch führen. Dieser ist aber nur durch eine enge Zusammenarbeit von Klinikern, Pathologen, onkologischen Grundlagenforschern und Medizinischen Genetikern zu erzielen. Wichtig ist die umfassende molekulargenetische Charakterisierung der vorgefundenen Polypen sowie die gemeinsame Evaluation der dabei erhobenen Befunde. Gastroenterologen haben die Möglichkeit, entscheidend zum Fortschritt im Verständnis der Verursachung multipler Polypen beizutragen, indem sie mit dem Einverständnis der Patienten die zur weiteren molekulargenetischen Abklärung benötigten Gewebeproben richtig asservieren und der Forschung verfügbar machen. Gerne stehen die Autoren mit weiteren diesbezüglichen Auskünften zur Verfügung.

#### **Praktische Hinweise**

Die Analyse der zu Polypen und kolorektalem Karzinom disponierenden Gene wird an weissen Blutzellen durchgeführt. Bei Verdacht auf FAP und HNPCC werden dafür je 20 mL Heparin- und EDTA-Blut benötigt. Derjenige für FAP wird vorerst anhand eines aussagekräftigen Proteintests («protein truncation test»), derjenige für HNPCC durch die Bestimmung der Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und durch immunhistochemische Untersuchungen erhärtet. Somit benötigen wir für die HNPCC-Abklärung auch in Paraffin eingebettetes Tumorgewebe (Tumoranteil >70%). Die Tarifierung der molekulargenetischen Diagnostik ist in der Analyseliste geregelt; die Kosten werden durch die Krankenkassen übernommen. Sie betragen bei Indexpatienten für das Auffinden einer Muta-

## Quintessenz

- Mehrere Veranlagungen disponieren zu Polypen und/oder zu Karzinomen im Dick- und Mastdarm.
- Neben Histologie und Familienanamnese tragen Gentests zur Diagnostik und Klassifikation der Veranlagungen bei.
- Der Nachweis der Veranlagung ist von praktischer Relevanz im Hinblick auf die langfristige medizinische Überwachung der Individuen, bei denen Polypen festgestellt worden sind, sowie deren Blutsverwandte (insbesondere ihrer Kinder). Dank Gentest werden die frühzeitige Erfassung und Entfernung von Neoplasien, eine angemessenere Wahl allfälliger chirurgischer und anderer präventiver Massnahmen, die Überwindung von Ungewissheit, wertvolle Informationen für die Lebens- und Familienplanung und die Vermeidung unnötiger Überwachungsmassnahmen bei nicht betroffenen Angehörigen möglich [44, 45].
- Trotz des aufgezeigten diagnostischen Fortschritts bleibt eine beachtliche Zahl von Patienten mit vereinzelt Polypen übrig, deren Bedeutung im Hinblick auf das Krebsrisiko sich noch schlecht abschätzen lässt. Ein diesbezüglicher Fortschritt kann nur durch eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit erzielt werden. Wichtig ist dabei, dass Polypengewebe auch einer molekulargenetischen Evaluation verfügbar gemacht werden.

tion zwischen 400 und 2850 Taxpunkten (1 TP = SFr. 1.00). Ist eine Mutation in einer Familie bekannt, kostet die Überprüfung deren Vorliegens bei weiteren Angehörigen 550 TP. Frisches Tumorgewebe wird nach rechtzeitiger telefonischer Anmeldung kostenlos durch uns abgeholt. Die weiteren im Text erwähnten Gene werden nach jeweiliger Absprache analysiert. Ein Gentest sollte durch eine angemessene genetische Beratung begleitet werden. Informationsblätter über FAP/HNPCC, Anmelde- sowie Aufklärungs- und Einwilligungformulare können bei den Autoren angefordert werden.

## Literatur

- Müller HJ. Veranlagungen für Kolorektalkarzinome. In: Nationales Krebs-Bekämpfungsprogramm Darmkrebs, Bundesamt für Gesundheit und Schweizerische Krebsliga; 2000. S. 49–53.
- McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:596–604.
- Vogel T, Schumacher V, Salch A, Trojan J, Möslein G. Extraintestinal polyps in Peutz-Jeghers syndrome: presentation of four cases and review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:118–23.
- Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus J, Gittelsohn AM, Booker SV. Increased risk of cancer in Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987;316:1511–4.
- Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, Lindor NM, McDonnell SK, Burgart LJ, et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Int Med* 1998;128:896–9.
- Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119:1447–53.
- Young RH, Welch WR, Dickersin GR, Scully RE. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: review of 74 cases including 27 with Peutz-Jeghers syndrome and 4 with adenoma malignum of the cervix. *Cancer* 1982;50:1384–402.
- McLemore ML, Whelan AJ, Mortimer JE. Is risk of breast cancer increased in individuals with Peutz-Jeghers syndrome? *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1997;16:536a.
- Sohl HM, Azoury RS, Najjar SS. Peutz-Jeghers syndrome associated with precocious puberty. *J Pediatr* 1983;103:593–5.
- Laugier P, Hunziker M. Pigmentation mélanique lenticulaire essentielle de la muqueuse jugal et des lèvres. *Arch Belg Dermatol Syphilol* 1970;26:391–9.
- Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998;391:184–7.
- Jenne DE, Reimann N, Nezu J. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998; 18:38–43.
- Boardman LA, Couch FJ, Burgart LJ, Schwartz D, Berry R, McConnell SK. Genetic heterogeneity in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mutat* 2000;16:23–30.
- Oncel M, Remzi FH, Church JM, Goldblum J, Zutshi M, Fazio VV. Solitary Peutz-Jeghers polyps: should we be concerned? 3rd Joint Meeting Leeds Castle Polyposis Group and International Collaborative Group for Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer; Venice; 2001.
- Stüff GJ, Alwafi A, Jenkins H, Lari J. Management of infantile polyposis syndrome. *Arch Dis Child* 1995; 73:253–4.
- Corredor J, Wambach J, Barnard J. Gastrointestinal polyps in children: Advances in molecular genetics, diagnosis, and management. *J Pediatr* 2001;138:621–8.
- Hoffenberg EJ, Sauaia A, Maltzman T, Knoll K, Ahnen D. Symptomatic colonic polyps in childhood: not so benign. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:175–81.
- Poddar U, Thapa BR, Vaiphei K, Singh K. Colonic polyps: experience in 236 Indian children. *Am J Gastroenterol* 1998;93:619–22.
- Howe JR, Mitros FA, Summeers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Concol* 1998;751–6.
- Jass JR, Williams CB, Bussey HJR, Morson BC. Juvenile polyposis: a precancerous condition. *Histopathology* 1988;13:619–30.
- Giardiello FM, Hamilton SR, Kern SE, Offerhaus GJA, Green PA, Celano P, et al. Colorectal neoplasia in juvenile polyposis of juvenile polyps. *Arch Dis Child* 1991;66: 971–5.
- Howe J, Roth S, Ringold JC, Summers RW, Jarvinen HJ, Sistonon P. Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. *Science* 1998;280:1086–8.
- Howe JR, Bair JL, Sayed MG, Anderson ME, Mitros FA, Petersen GM, et al. Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis. *Nature Genet* 2001;28: 184–7.

- 24 Eng C, Ji H. Molecular classification of the inherited hamartoma polyposis syndromes: clearing the muddy waters. *Am J Hum Genet* 1998;62:1020-2.
- 25 Hannsén AMN, Fryns JP. Cowden syndrome. *J Med Genet* 1995;32:117-9.
- 26 Marsh DJ, Dahia PLM, Caron S, Kum JB, Frayling IM, Tomlinson IPM, et al. Germline PTEN mutations in cowden syndrome-like families. *J Med Genet* 1998;35:881-5.
- 27 Padberg GW, Schot JDL, Vielvoye GJ, Bots DTAM, de Beer FC. Lhermitte-Duclos disease and Cowden disease: a single phacomatosis. *Ann Neurol* 1991;29:517-23.
- 28 Marsh DJ, Dahia PLM, Sheng Z, Liu D, Parsons R, Gorlin RJ, et al. Germline mutations in PTEN are present in Bannayan-Zonana syndrome. *Nat Genet* 1997;16:333-4.
- 29 Müller HJ, Dobbie Z, Heinemann K. Familiäres Kolorektalkarzinom und genetisches Screening. *Chir Gastroenterol* 2000;16:206-12.
- 30 Dobbie Z, Spycher M, Hürlimann R, Ammann R, Ammann Th, Roth J, et al. Mutational analysis of the first 14 exons of the adenomatous polyposis coli (APC) gene. *Eur J Cancer* 1994;30A:1709-13.
- 31 Burt RW, Kuwada SK, Kerber R, Slattery M, DiSario JA, White R. The predominance of proximal colonic neoplasms in attenuated adenomatous polyposis coli (abstr). *Gastroenterology* 1995;108:A453.
- 32 Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, Oddoux C, Ostrer H, Giardiello FM, et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due the hypermutable tract in APC. *Nat Genet* 1997;17:79-83.
- 33 Locher M. Clinical and genetic characterization of patients with multiple adenomatous polyps, but without detectable APC gene mutations (APC-negative FAP patients. Medizinische Dissertation Universität Basel (2001).
- 34 Heinemann K, Müllhaupt B, Weber W, Attenhofer M, Scott RJ, Fried M, et al. Phenotypic differences in familial adenomatous polyposis based on APC gene mutation status. *Gut* 1998;43:675-9.
- 35 Vasen HF, Mecklin JP, Meera Khan P, Lynch HAT. The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-5.
- 36 Vasen HFA, Watson P, Mecklin JP, Lynch HAT, and the ICG-HNPCC. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the international collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-6.
- 37 Huang SC, Lavine JE, Boland P, Newbury RO, Kolodner T, Phan TT, et al. Germline characterization of early-aged onset of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J of Pediatr* 2001;138:629-35.
- 38 Heinemann K, Scott RJ, Buerstedde JM, Weber W, Siebold K, Attenhofer M, et al. Influence of Selection Criteria on Mutation Detection in Patients with Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Cancer* 1999; 85:2512-8.
- 39 Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1758-62.
- 40 Tomlinson I, Rahman N, Frayling I, Mangion J, Barfoot R, Hamoudi R, et al. Inherited susceptibility to colorectal adenomas and carcinomas: Evidence for a new predisposition gene on 15q14-q22. *Gastroenterology* 1999;116:789-95.
- 41 Lu SL, Kawabata M, Imamura T, Akiyama Y, Nomizu T, Miyazono K, Yuasa Y. HNPCC associated with germline mutation in the TGF-beta type II receptor gene. *Nature Genet* 1998;19:17-8.
- 42 Wu Y, Berends MJW, Post JG, Mensink RGJ, Verling E, van der Sluis T, et al. Germline mutations of EXO1 gene in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) and atypical HNPCC forms. *Gastroenterology* 2001;120:1580-7.
- 43 Schmutte C, Marinescu RC, Sadoff MM, Guerrette S, Overhauser J, Fishel R. Human exonuclease I interacts with the mismatch repair protein hMSH2. *Cancer Res* 1998; 58:4537-42.
- 44 AGA: American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Hereditary Colorectal Cancer and Genetic Testing. *Gastroenterology* 2001;121:195-7.
- 45 AGA: Technical Review on Hereditary Colorectal Cancer and Genetic Testing. *Gastroenterology* 2001;121: 198-213.