

Hereditäre Tumordisposition beim Endometriumkarzinom im Rahmen des HNPCC-Syndroms

Elke Holinski-Feder¹, Yvonne Müller-Koch¹, Holger Vogelsang²

- 1) Medizinisch Genetisches Zentrum (MGZ) – München,
2) Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München,

Zusammenfassung

Bei ca. 15% aller Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom lässt sich eine positive Familienanamnese erheben. Eine Risikoerhöhung für weibliche Familienmitglieder ergibt sich vor allem dann, wenn die Diagnose bei einer Patientin vor dem 55. Lebensjahr gestellt wurde. Die meisten genetisch prädisponierten Endometriumkarzinome treten im Rahmen des sog. HNPCC-Syndroms auf, einem Tumorsyndrom, bei dem vorwiegend gastrointestinale Tumorerkrankungen beobachtet werden. Molekulargenetisch finden ca. zwei Drittel aller Erkrankungsfälle ihre Ursache in Mutationen in den DNA-Reparaturgenen hMLH1, hMSH2 und hMSH6. In Abhängigkeit von dem beteiligten Gen tragen weibliche Anlageträgerinnen, neben einem erhöhten Risiko für einen Tumor des Gastrointestinaltraktes, bis zum 70. Lebensjahr eine Endometriumkarzinomrisiko von 40-70%. In der Bundesrepublik treten pro Jahr mindestens 500 HNPCC-assoziierte Endometriumkarzinome auf. Durch die Erhebung von Familienanamnesen und molekulargenetische Abklärung können die Familien identifiziert und die Risikopersonen einem intensivierten Vor- bzw. Nachsorgeprogramm zugeführt werden.

Schlüsselwörter

Endometriumkarzinomrisiko, HNPCC, DNA-Reparaturgene, Mikrosatelliteninstabilität

Summary

Approximately 15 % of all patients with endometrial cancer have a positive family history. There is an especially increased risk, if the tumor of one patient was diagnosed before the age of 55 years. Most of the cases of hereditary endometrial cancer occur in families which have been diagnosed with HNPCC syndrome, a familial cancer aggregation of mainly gastrointestinal cancers. Two thirds of these families harbor germline mutations in one of the DNA mismatch repair genes hMLH1, hMSH2 or hMSH6. Depending on the gene involved, female carriers have, in addition to the increased risk for colorectal cancer, a 40-70% risk for endometrial cancer. There are approximately 500 HNPCC associated endometrial cancers in Germany per year. Most of these families could be under surveillance in cancer centers if more attention would be paid to family history. Cancer could be prevented or diagnosed in an early stage if molecular diagnosis would be offered to the affected families to identify the family members at risk.

Key words

endometrial cancer, HNPCC, DNA mismatch repair genes, microsatellite instability.

Die in unserer Bevölkerung häufigsten Tumorerkrankungen treten in ca. 10% der Fälle familiär gehäuft auf. Aus der Sicht der Gynäkologen ist das wichtigste hereditäre Tumorsyndrom das HBOC-Syndrom (hereditary breast-ovarian cancer syndrome), dem Keimbahnmutationen in BRCA1 und BRCA2 zugrunde liegen. An zweiter Stelle rangiert das HNPCC-Syndrom (hereditary non-polyposis colon cancer), eine hereditäre Tumordisposition mit einem breiten auch extragastrointestinalen Tumorspektrum, zu dem Endometrium- und Ovarialkarzinome zu zählen sind. Klinisch wird das HNPCC-Syndrom nach den Amsterdam-Kriterien definiert. Während die Amsterdam-I-Kriterien nur Kolon- und Rektumkarzinome einbeziehen (Tab. 1), werden bei den Amsterdam-II-Kriterien auch andere HNPCC-assoziierte Tumore berücksichtigt (Tab. 2). Ein typisches Beispiel für die Erfüllung der engeren Amsterdam I- und der weiteren Amsterdam-II-Kriterien zeigt der Stammbaum in Abbildung 1. Bei ca. 60% der klinisch entsprechend den Amsterdam-I-Kriterien definierten HNPCC-Familien lassen sich Keimbahnmutationen in DNA-Reparaturgenen nachweisen (klinisch zur Zeit relevant hMLH1, hMSH2 und hMSH6). Als Folge des defekten DNA-Reparatursystems können bei der Zellteilung entstandene falsche Basenpaarungen bzw. kleine Deletionen od. Insertionen nicht korrigiert werden. Dies spiegelt sich unter anderem in Form von Längenalterationen in repetitiven DNA-Sequenzen im Bereich sogenannter Mikrosatelliten wieder. Dieses Phänomen wird als Mikrosatelliteninstabilität be-

Tab 1 Amsterdam-I-Kriterien

- alle Kriterien müssen erfüllt sein –
- mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalen Karzinom
- einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen
- mindestens ein Patient mit der Diagnose des kolorektalen Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
- Ausschluß einer familiären „Adenomatosis polyposis coli“ (FAP)

Tab 2 Amsterdam-II-Kriterien

- alle Kriterien müssen erfüllt sein–
- mindestens drei Familienangehörige mit HNPCC-assoziiertem Karzinom (Kolon, Rektum, Endometrium, Dünndarm, Magen, Ovar, Urothel, Hepatobiliär)
- einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen
- mindestens ein Patient mit der Diagnose des kolorektalen Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr

zeichnet und kann im Tumorgewebe der HNPCC-assoziierten Tumore in einem hohen Prozentsatz beobachtet werden (Boland et al., 1998). Es ist jedoch zu beachten, dass unabhängig von Keimbahnmutationen ungefähr 15% der sporadischen soliden Tumoren ebenfalls eine Mikrosatelliteninstabilität aufweisen.

Epidemiologische Daten

Während in Deutschland auf 50.000 Neuerkrankungen mit einem Kolon- oder Rektumkarzinom im Jahr ca. 3300 Neuerkrankungen (ca. 5-7 Prozent) im Rahmen von HNPCC zu erwarten sind, betragen die entsprechenden Zahlen beim Endometriumkarzinom mit ca. 7600 Neuerkrankungen mindestens 500 Erkrankungsfälle im Rahmen von HNPCC (ca. 5-7 Prozent).

Der wichtigste Hinweis auf das Vorliegen einer erblichen Tumorerkrankung ist das junge Erkrankungsalter und die positive Familienanamnese. Im Rahmen von drei epidemiologischen Studien (Fornasarig et al., 1998; Suomi et al. 1995; Boltenberg et al., 1990) konnte gezeigt werden, dass bei durchschnittlich 14% aller Patientinnen mit Endometriumkarzinom eine positive Familienanamnese im Sinne eines weiteren, an einem Kolon- oder Endometriumkarzinom erkrankten Familienmitglied, vorliegt. Bei 4% der Familien konnte die Diagnose bereits klinisch anhand der Amsterdam-Kriterien gestellt werden. Differenziert man die Erkrankungsfälle hinsichtlich des Erkrankungsalters, so findet sich eine signifikante Risikoerhöhung nur für die Fami-

lienmitglieder von Patientinnen, bei denen die Erkrankung vor dem 55. Lebensjahr aufgetreten ist (Schildkraut et al., 1998). Dies wird durch die Ergebnisse zweier Studien belegt, in denen für Patientinnen, die im Rahmen eines HNPCC Syndroms ein Endometriumkarzinom entwickeln, ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 46-48 Jahren gefunden wurde, wohingegen ohne positive Familienanamnese ein mittleres Erkrankungsalter von 62 Jahren angegeben wurde (Vasen et al., 1996; Watson et al., 1993). Ca. 10-20% der Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom entwickeln eine syn- oder metachrone Zweitneoplasie (Re et al., 1997; Schwartz et al., 1985), in der Mehrzahl der Fälle handelt es sich hierbei um ein kolorektales Karzinom. Es ist anzunehmen, dass ca. 14% aller Erkrankungsfälle den Anteil erblich prädisponierter Karzinome enthalten, die in der Vor- bzw. Nachsorge sowohl des Patienten als auch dessen Familie besonderer Aufmerksamkeit bedürfen.

Mikrosatellitenanalyse bei Endometriumkarzinomen

Die augenblickliche Datenlage lässt vermuten, dass die meisten familiär gehäuft auftretenden Endometriumkarzinome im Rahmen eines HNPCC-Syndroms aufgetreten sind, genaue Erhebungen hierzu fehlen jedoch noch. Entsprechend derzeitigen Empfehlungen sollte eine Mikrosatellitenanalyse in der DNA des Tumorgewebes einer Indikationsstellung zur Mutationsanalyse der DNA-Reparaturgene vorgeschaltet sein (Lamberti et al., 1999). Das von der „International Collaborative Group“ (ICG) empfohle-

ne Markerpanel umfasst drei Dinukleotidrepeats (D2S123, D5S346, D17S250) und zwei Mononukleotidrepeats (BAT25, BAT26) (Boland et al., 1998; Bocker et al., 1998). Für die Klassifizierung eines Tumors als mikrosatelliteninstabil müssen mindestens 2 der 5 analysierten Marker Längendifferenzen zwischen Tumor- und Normal-DNA aufweisen.

Bei nicht selektionierten Endometriumkarzinomen findet man in ca. 16-25% der Fälle eine Mikrosatelliteninstabilität (Risinger et al., 1993; Kowalski et al., 1997; Kobayashi et al., 1996). In diesen Kollektiven wurden jedoch nur in Einzelfällen Mutationen in hMLH1 oder hMSH2 gefunden. In späteren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass eine somatisch in den Tumorzellen auftretende Hypermethylierung des hMLH1 Promoters für den hohen Prozentsatz an mikrosatelliteninstabilen Tumoren verantwortlich ist (Esteller et al., 1998). Die isolierte Mikrosatellitenanalyse ohne Berücksichtigung der Familienanamnese ist bei Endometriumkarzinomen somit nur eingeschränkt geeignet, um HNPCC-Risikopersonen zu identifizieren und diese im Falle eines positiven Befundes einer nachfolgenden Mutationsanalyse der DNA-Reparaturgene zuzuführen.

Bei HNPCC-assoziierten Endometriumkarzinomen werden Mutationen in hMLH1, hMSH2 und hMSH6 gefunden. Vergleichende Mikrosatellitenanalysen zwischen Kolon- und Endometriumkarzinomen von HNPCC assoziierten Tumoren zeigten, dass Kolonkarzinome eine nachweisbare In-

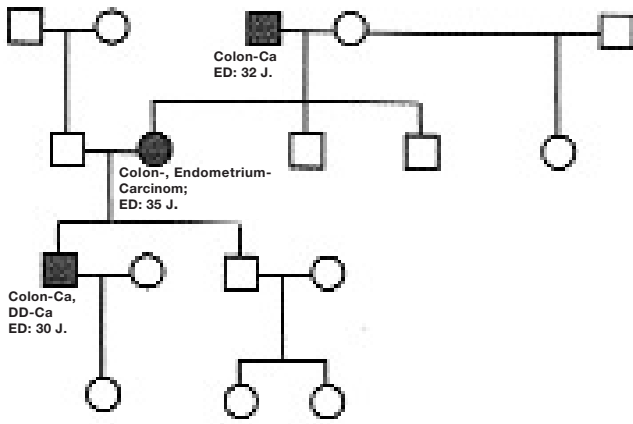


Abb 1 HNPCC-Stammbaum mit positiven Amsterdam-I- und II-Kriterien sowie Endometriumkarzinom

Tab 3 Prozentuale Instabilitäten der Mikrosatellitenmarker in Tumoren von HNPCC assoziierten Tumoren

Mikrosatellitenmarker	Prozentuale Instabilität in Kolonkarzinomen	Prozentuale Instabilität in Endometriumkarzinomen
BAT25	50%	27%
BAT26	67%	30%
D2S123	74%	87%
D5S346	60%	61%
D17S250	80%	52%

stabilität in Di- und in Mononukleotidrepeats aufweisen, wohingegen Endometriumkarzinome häufiger in Dinukleotidrepeats instabil werden. Die Erfassungsrate von Instabilitäten in Endometriumkarzinomen könnte daher von dem verwendeten Markerpanel abhängen. Liegt eine isolierte Instabilität bei Dinukleotidrepeats vor, müssen bei Verwendung des Konsensuspanels 2 der 3 (66%) Dinukleotidrepeats Instabilitäten aufweisen. Die zu dieser Fragestellung von Wu vorgestellten Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Berücksichtigt man bei der Auswertung dieser Daten, in welchem der drei Gene eine Keimbahnmutation vorliegt, so findet man eine weitere Diversifizierung. Mutationsbedingte Endometriumkarzinome in hMSH6 weisen in Mononukleotidrepeats (und hier vor allem und in wenigen Fällen ausschließlich in hMSH6(C)8) eine höhere Instabilität auf als in Dinukleotidrepeats (Wijnen et al., 1999), wohingegen Endometriumkarzinome mit hMLH1 oder hMSH2 Mutationen eher in Dinukleotidrepeats instabil werden. Legt man das Konsensuspanel mit nur 2 Mononukleotidrepeats zur Erfassung von Mikrosatelliteninstabilität zu Grunde, so müssen Endometriumkarzinome auf dem Boden von hMSH6 Keimbahnmutationen eine 100%ige Instabilität in diesen Markern aufweisen. Zur Mikrosatellitenanalyse von Endometriumkarzinomen wird daher durch Erhebung weiterer Daten vermutlich ein anderes Konsensus-Markerpanel definiert werden als für kolorektale Karzinome.

Mutationsanalyse von hMSLH1, hMSH2 und hMSH6 bei HNPCC-assoziierten Endometriumkarzinomen – Genotyp-Phänotyp Korrelation

In einer Studie von Wijnen (1998) konnte für ca. die Hälfte der 133 Amsterdam positiven Familien eine Mutation in hMLH1 oder hMSH2 gefunden werden. Bei den 154 HNPCC verdächtigen Familien, die aber die Amsterdam-Kriterien nicht erfüllten, konnte nur in 7% eine Mutation nachgewiesen werden. Eine erweiterte Mutationsanalyse unter Berücksichtigung des hMSH6 Gens erbrachte für 10 Familien einen Mutationsnachweis. Interessanterweise fanden sich diese Familie vor allem in der Gruppe der HNPCC verdächtigen Familien und hier vor allem in Familien mit gehäuftem Auftreten von Endometriumkarzinomen (Wijnen et al., 1999). Bezüglich der kolorektalen Karzinome scheinen Mutationen im hMSH6 Gen mit einem späteren Erkrankungsalter assoziiert zu sein, so dass viele Familien das Alterskriterium einer Diagnosestellung vor dem 50igsten Lebensjahr nicht erfüllen. Die Auswertung der Familienanamnesen ergab ein Endometriumkarzinomrisiko von 73% für Mutationsträger in hMSH6, von 31% für Mutationsträger in hMLH1 und von 29% für Mutationsträger in hMSH2. Vasen ermittelte 1996 für das niederländische HNPCC-Register mit 210 Mutationsträgern aus 19 Familien ein Lebenszeitrisko von 42% für hMLH1- und 61% für hMSH2-Mutationsträgerinnen, Daten zum hMSH6 Gen wurden hier nicht dargestellt.

Indikationsstellung für molekulargenetische Diagnostik

Für Familien, die die Amsterdam Kriterien erfüllen, sollte eine Mutationsanalyse der DNA-Reparaturgene durchgeführt werden, auch wenn z.B. in Ermangelung des Tumormaterials, keine Mikrosatellitenanalyse möglich ist. Bei Familien, die die Bethesda-Kriterien erfüllen, sollte eine Mikrosatellitenanalyse vorgeschaltet werden. Aus der Arbeitsgruppe von Vasen wurde gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit für eine HNPCC-assoziierte Mutation in den DNA-Reparaturgenen in Familien mit und ohne erfüllten Amsterdam-Kriterien durch das Auftreten eines Endometriumkarzinoms in der Familie signifikant erhöht wird (Vasen et al. 1996). Um aus dem Gesamtkollektiv der Tumorerkrankungen diejenigen Erkrankungsfälle zu ermitteln, bei denen ein HNPCC-Syndrom vorliegen könnte, wurden empirisch die sogenannten Bethesda-Kriterien definiert (Kuska et al., 1997). Diese identifizierten Patienten und Familien, die einer molekularen Diagnostik zugeführt werden sollten. Aus gynäkologischer Perspektive erscheinen die in Tabelle 4 genannten Kriterien geeignet.

Wird eines der Bethesda-Kriterien erfüllt, sollte mit der Patientin ein ausführliches klinisches und humangenetisches Beratungsgespräch über das HNPCC-Syndrom einschließlich Früherkennungsmaßnahmen und prädiagnostische Familiendiagnostik geführt werden. Die Möglichkeit zu einer psychosozialen Betreuung sollte angeboten werden. Nach schriftlicher Einwilligung in die molekulare Diagnostik er-

Tab 4 Modifizierte Bethesda-Kriterien aus gynäkologischer Sicht

- mindestens ein Kriterium muß erfüllt sein -
- Endometriumkarzinom vor dem 45. Lebensjahr
- synchrone oder metachrone Tumorerkrankungen, Endometriumkarzinom oder HNPCC-assoziierte Tumoren (Kolon, Rektum, ableitende Harnwege, Dünndarm, Magen, Ovar, ZNS, Haut)
- zwei betroffene Familienmitglieder, erstgradig verwandt mit Endometriumkarzinom und/oder HNPCC-assoziiertem Tumor (einer <45 Jahre) und/oder kolorektalem Adenom vor dem 40. Lebensjahr

Tab 5 Früherkennungsprogramm bei HNPCC

- jährlicher Rhythmus -
- Körperliche Untersuchung
- Abdomensonographie
- Komplette Koloskopie
- Gynäkologische Untersuchung mit transvaginale Ultraschall
- Urinzytologie
- Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (nur bei familiärer Magenkarzinomhäufung)

folgt mit Tumorgewebe (Frisch- oder Paraffinmaterial) des Indexpatienten eine Mikrosatellitenanalyse (Tumorzellgewinnung mit mikroskopischer oder lasergestützter Mikrodissektion, PCR mit einem standardisierten Markerpanel). Hierzu ist der Vergleich mit DNA aus Normalgewebe oder Blut (EDTA-Röhrchen) erforderlich. Bei Instabilität von mindestens 2 der 5 untersuchten Marker erfolgt eine Mutationsanalyse der DNA-Reparaturgene hMLH1, hMSH2, und hMSH6. Eine Instabilität nur eines Markers macht eine zweite Mikrosatellitenanalyse mit einem Panel weiterer 5 Marker erforderlich. Ein klarer „cut off“ in Form einer prozentualen Instabilität als Indikationsstellung zur Mutationsanalyse kann derzeit nicht ausgesprochen werden. Nachgewiesenermaßen können Endometriumkarzinome, die auf Keimbahnmutationen in hMSH6 beruhen, völlig stabil oder isolierte Instabilitäten in hMSH6(C)8 aufweisen. Wohingegen Endometriumkarzinome mit Mutationen in hMLH1 oder hMSH2 vorwiegend in Dinukleotidrepeats instabil sein können. Beide Konstellationen werden durch das Konsensuspanel nur eingeschränkt erfasst. Speziell bei Endometriumkarzinomen sollte die Indikation zur Mutationsanalyse vor allem von hMSH6 auch in Abhängigkeit von der Familienanamnese getroffen werden. Hilfreich könnte hier die Durchführung einer immunhistochemischen Untersuchung hinsichtlich der Expression für das hMLH1-, hMSH2- bzw. hMSH6-Genprodukt sein, um einen Hinweis auf das in der Familie betroffene Gen zu erhalten. Der Nachweis einer Keim-

bahnmutation ermöglicht eine prädiktive Familiendiagnostik. Diese sollte nur im Rahmen einer klinischen und humangenetischen Aufklärung sowie auch ggf. einer psychosozialen Beratung durchgeführt werden.

Früherkennungsprogramme bei HNPCC

Mutationsträger können in ein gezieltes Früherkennungsprogramm (Tab. 5) aufgenommen und Familienmitglieder ohne Mutation von einer speziellen Früherkennung ausgenommen werden. Da ein Mutationsnachweis nur bei ca. 2/3 der hochgradigen Verdachtsfälle gelingt (Methodengrenze, bisher noch unbekannte Gene), muss bei fehlendem Nachweis über die Notwendigkeit eines Früherkennungsprogramms in Abhängigkeit von der Familienanamnese entschieden werden. Bei dringendem Verdacht (Amsterdam-positive Familien) sollten alle erstgradig verwandten Familienmitglieder in das Früherkennungsprogramm einbezogen werden. In sonstigen Fällen kann das Früherkennungsprogramm individuell auch in Abhängigkeit vom Tumorspektrum der Familie ausgerichtet werden. Eine molekulargenetische Abklärung und auch sachkundige klinische Mitbetreuung ist über spezialisierte klinische Einrichtungen, Institute für Humangenetik und Pathologie sowie spezielle molekularbiologische Laboratorien möglich. In Deutschland werden zunächst bis 2002 sechs universitäre interdisziplinäre Zentren in Bonn, Bochum, Dresden, Düsseldorf, Heidelberg und München durch die „Deutsche Krebshilfe“ im Rahmen der Studie „Krebs-

vorsorge und Krebsfrüherkennung bei familiärem Darmkrebs“ für die Durchführung der Diagnostik und Beratung gefördert. Das schließt Endometriumkarzinomerkrankungen und die im Rahmen von HNPCC selteneren Tumorerkrankungen mit ein. Speziell in München bieten alle drei Universitätsklinikstandorte, die sich in einer Arbeitsgruppe „Hereditäre Tumordisposition“ der Projektgruppe „Gastrointestinale Tumoren“ am Tumorzentrum München zusammengeschlossen haben, im Rahmen der Krebshilfestudie eine HNPCC-Abklärung an.

Grundsätzlich gibt es zur Zeit keine generellen Empfehlungen hinsichtlich einer prophylaktischen Chirurgie oder Therapiemaßnahmen mit erweiterter Radikalität, entsprechende Entscheidungen werden auf einer individuellen Grundlage getroffen. Im Falle einer Kolonkarzinomerkrankung einer Mutationsträgerin mit abgeschlossener Familienplanung ist wegen des hohen Endometriumkarzinomrisikos eine simultane Hysterektomie in einem Aufklärungsgespräch zu erwägen. Zumindest ist bei Risikopatienten mit einer HNPCC-assoziierten Tumorerkrankung prätherapeutisch immer eine diagnostische Abklärung hinsichtlich weiterer synchroner Tumorerkrankungen aus dem HNPCC-Formenkreis zu bedenken, hieran hat sich auch die intraoperative Revision des Abdomens zu orientieren (z.B. inzidentielle Dünndarmkarzinome, Ovarialtumoren ect.).

Zusammenfassend sollte man festhalten, daß ca. 15% aller Endometriumkarzinome familiär gehäuft auftreten.

Ein hoher Anteil hiervon entfällt vermutlich auf HNPCC-assoziierte Tumorerkrankungen. Das bedeutet, dass betroffene Personen ein hohes Risiko für eine Zweitneoplasie tragen und deren Familienmitglieder einem hohen Risiko für HNPCC assoziierte Tumorerkrankungen ausgesetzt sind. Bezüglich der Endometriumkarzinome scheint das Erkrankungsrisiko und auch das Erkrankungsalter davon abzuhängen, in welchem DNA-Reparaturgen die Keimbahnmutation vorliegt. Mutationen in MLH1 und MSH2 sind möglicherweise mit einem niedrigeren Erkrankungsrisiko aber dafür mit einem jüngeren Erkrankungsalter assoziiert. Mutationen in MSH6 scheinen mit einem höheren Erkrankungsrisiko und einem höheren Erkrankungsalter assoziiert zu sein. Auch bei der Mikrosatelliteninstabilität ergeben sich Unterschiede. Endometriumkarzinome auf dem Boden von Mutationen in MLH1 oder MSH2 zeigen einen höheren Grad an Instabilität als auf der Basis von Mutationen in MSH6. Bei letzteren kann eine isolierte Instabilität in Mononukleotidmarkern oder auch gar keine Instabilität vorliegen. Zur genaueren molekulargenetischen Abklärung dieser Erkrankung und der Nutzung dieser Daten zur Risikoabschätzung und vielleicht zur Therapieentscheidung müssen weitere Daten gesammelt werden. Unabhängig davon lassen sich viele Entscheidungen alleine aufgrund der Familienanamnese treffen und die Erhebung dieser sollte ihren Platz in der klinischen Routineversorgung finden.

Literatur:

- Bocker T, Diermann J, Friedl W, Gebert J, Holinski-Feder E, Karner-Hanusch J, von Knebel-Doerberitz M, Koelble K, Moeslein G, Schackert HK, Wirtz HC, Fishel R, Ruschoff J. Microsatellite instability analysis: a multicenter study for reliability and quality control. *Cancer Res.* 1997 Nov 1;57(21):4739-43.
- Boland, C. R., Thibodeau, S. N., Hamilton, S. R., Sidransky, D., Eshleman, J. R., Burt, R. W., Meltzer, S. J., Rodriguez-Bigas, M. A., Fodde, R., Ranzani, G. N., and Srivastava, S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.*, 58: 5248-5257, 1998.
- Boltenberg A, Furgyik S, Kullander S. Familial cancer aggregation in cases of adenocarcinoma corporis uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990;69(3):249-58.
- Esteller M, Catusas L, Matias-Guiu X, Mutter GL, Prat J, Baylin SB, Herman JG. hMLH1 promoter hypermethylation is an early event in human endometrial tumorigenesis. *Am J Pathol.* 1999 Nov;155(5):1767-72.
- Fornasari, M., Campagnutta, E., Talamini, R., Franceschi, S., Boz, G., Scarabelli, C., Andraus, C. M., Scozzari, G., and Valentini, M. Risk factors for endometrial cancer according to familial susceptibility. *Int.J.Cancer.* 77: 29-32, 1998.
- Kobayashi K, Sagae S, Kudo R, Saito H, Koi S, Nakamura Microsatellite instability in endometrial carcinomas: frequent replication errors in tumors of early onset and/or of poorly differentiated type. *Genes Chromosomes Cancer.* 1995 Oct;14(2):128-32.
- Kowalski LD, Mutch DG, Herzog TJ, Rader JS, Goodfellow PJ. Mutational analysis of MLH1 and MSH2 in 25 prospectively-acquired RER+ endometrial cancers. *Genes Chromosomes Cancer.* 1997 Mar;18(3):219-27.
- Kuska B. New diagnostic criteria for HNPCC are on the J Natl Cancer Inst. 1997 Jan 1;89(1):11-2. Sandles LG, Shulman LP, Elias S, Photopoulos GJ, Smiley LM, Posten WM, Simpson JL. Endometrial adenocarcinoma: genetic analysis suggesting heritable site-specific uterine cancer. *Gynecol Oncol.* 1992 Nov;47(2):167-71.
- Lamberti C, Kruse R, Ruelfs C, Caspari R, Wang Y, Jungck M, Mathiak M, Malayeri HR, Friedl W, Sauerbruch T, Propping P. Microsatellite instability-a useful diagnostic tool to select patients at high risk for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study in different groups of patients with colorectal cancer. *Gut.* 1999 Jun;44(6):839-43.
- Schildkraut JM, Risch N, Thompson WD. Evaluating genetic association among ovarian, breast, and endometrial cancer: evidence for a breast/ovarian cancer relationship. *Am J Hum Genet.* 1989 Oct;45(4):521-9.
- Sumoi R, Hakala Ala Pietila T, Leminen A, Mecklin JP, Lehtovirta P. Hereditary aspects of endometrial adenocarcinoma. *Int J cancer* 1995; 62: 132-7
- Schwartz Z, Ohel G, Birkenfeld A, Anteby SO, Schenker JG. Second primary malignancy in endometrial carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 1985;22:40-5
- Re A, Taylor TH, DiSaia PJ, Culver A. Risk for breast and colorectal cancer subsequent to cancer of the endometrium in a population based case series. *Gynecol Oncol* 1997; 66:255-7.
- Risinger JI, Berchuck A, Kohler MF, Watson P, Lynch HT, Boyd J. Genetic instability of microsatellites in endometrial carcinoma. *Cancer Res.* 1993 Nov 1;53(21):5100-3.
- Vasen, H. F., Wijnen, J. T., Menko, F. H., Kleibeuker, J. H., Taal, B. G., Griffioen, G., Nagengast, F. M., Meijers-Heijboer, E. H., Bertario, L., Varesco, L., Bisgaard, M. L., Mohr, J., Fodde, R., and Khan, P. M. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis [published erratum appears in *Gastroenterology* 1996 Nov;111(5):1402]. *Gastroenterology*, 110: 1020-1027, 1996.
- Vasen, H. F., Watson, P., Mecklin, J. P., and Lynch, H. T. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*, 116: 1453-1456, 1999.
- Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer.* 1993 Feb 1;71(3):677-85.
- Watson, P., Vasen, H. F., Mecklin, J. P., Jarvinen, H., and Lynch, H. T. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am.J.Med.*, 96: 516-520, 1994.
- Wijnen, J. T., Vasen, H. F., Khan, P. M., Zwinderman, A. H., van der, K. H., Mulder, A., Tops, C., Moller, P., and Fodde, R. Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer. *N.Engl.J.Med.*, 339: 511-518, 1998.
- Wijnen J, de Leeuw W, Vasen H, van der Klift H, Moller P, Stormorken A, Meijers-Heijboer H, Lindhout D, Menko F, Vossen S, Moslein G, Tops C, Brocker-Vriends A, Wu Y, Hofstra R, Sijmons R, Cornelisse C, Morreau H Fodde R. Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. *Nat Genet.* 1999 Oct;23(2):142-4.
- Wu Y, Berends M.J.W., Mensink R., Kempigna C., Sijmons R.H., van der Zee A.G.J., Hollema H., Kleibeuker J.H., Buys C.H., Hofstra R. Different MSI-profiles in colorectal versus endometrial carcinomas from HNPCC-suspected patients. 12th ICG-HNPCC Meeting, Israel 2000.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Dipl. Chem. Elke Holinski-Feder
Medizinisch Genetisches Zentrum
(MGZ) – München
Bayerstr. 53
80335 München
Tel 089-54308511
Fax 089-54308525
info@mgz.muenchen.de