

Erbliches nicht polypöses kolorektales Karzinom – HNPCC

Daten des HNPCC-Konsortiums der Deutschen Krebshilfe

Elke Holinski-Feder^{1,2}, Monika Grabowski¹

1) Institut für Humangenetik
LMU-München

2) Medizinisch Genetisches Zentrum
München

**Sprecher der HNPCC-Zentren,
gefördert durch die Deutsche Krebshilfe**

Sprecher des Verbundes
Prof. Dr. Peter Propping,
Institut für Humangenetik, Universität Bonn

Teilnehmer des Verbundes
Prof. Dr. Wolff-H. Schmiegel
Knappschafts-Krankenhaus,
Medizinische Universitätsklinik Bochum,
Dr. Elisabeth Mangold
Institut für Humangenetik, Universität Bonn,
Prof. Dr. Hans K. Schackert
Abteilung Chirurgische Forschung,
Universitätsklinikum Dresden,
Prof. Dr. Brigitte Royer-Pokora
Institut für Humangenetik und Anthropologie,
Universitätsklinikum Düsseldorf
Prof. Dr. Magnus von Knebel Doeberitz
Pathologisches Institut des
Universitätsklinikums Heidelberg,
PD Dr. Elke Holinski-Feder
Institut für Humangenetik, Universität
München, Medizinisch Genetisches Zentrum
München
PD Dr. rer. nat. Wolfgang Dietmaier
Institut für Pathologie,
Universität Regensburg

Dokumentation
Prof. Dr. Markus Löffler und Dr. Christoph Engel,
Institut für Medizinische Informatik, Statistik
und Epidemiologie, Universität Leipzig.

Referenzpathologie
Prof. Dr. Reinhard Büttner, Institut für Pathologie,
Universität Bonn, und Prof. Dr. Josef Rüschhoff,
Institut für Pathologie, Klinikum Kassel

Zusammenfassung

Bei ca. 20-25% aller kolorektalen Karzinome (CRC) findet sich eine familiäre Häufung, in 4-5% eine hoch positive Familienanamnese mit autosomal dominanter Vererbung. Erbliche CRC sind grundsätzlich in adenomatöse, und die seltenen hyperplastischen, hamartomatösen bzw. juvenilen polypösen Erkrankungen zu differenzieren. Bei den adenomatösen Formen wird im Wesentlichen bezüglich der Anzahl der Polypen zwischen FAP und HNPCC unterschieden.

Familien mit HNPCC-Syndrom umfassen zwei Tumorentitäten, die beide autosomal dominant vererbt werden. Zum einen Tumore mit Mikrosatelliteninstabilität (MSI, Lynch-Syndrom) und zum anderen Tumore ohne Mikrosatelliteninstabilität (MSS). Familien mit MSI-Tumore weisen gegenüber Familien mit MSS-Tumoren zusätzliche assoziierte Tumorerkrankungen, ein früheres Erkrankungsalter und ein höheres Risiko für syn- und metachrone Zweitneoplasien auf. Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) kann durch Mutationen in unterschiedlichen Genen einem dominanten oder rezessiven Erbgang folgen. Die klinischen Besonderheiten des HNPCC-Syndroms sollen in diesem Artikel an Hand der Daten des deutschen HNPCC-Konsortiums, gefördert durch die Deutsche Krebshilfe, dargelegt werden.

Schlüsselwörter

Erbliche kolorektale Karzinome, HNPCC, Mikrosatelliteninstabilität

Summary

Familial clustering is found for 20-25% of all colorectal cancer cases (CRC), 4-5% reveal an autosomal dominant pattern of inheritance. Histopathological differentiation of hereditary CRCs results in adenomatous, hyperplastic, hamartomatous and juvenile forms. FAP (Familial Adenomatous Polyposis) and HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer) are differentiated basically due to the numbers of adenomatous lesions.

HNPCC includes two genetically different tumor entities, with (MSI) and without (MSS) microsatellite instability in the corresponding cancers. Families with MSI-tumors reveal associated tumor diseases, an earlier age of onset and a higher risk for syn- and metachronous cancers. The clinical feature of HNPCC will be discussed on the basis of the data of the German HNPCC Study Group.

Keywords

MSI-tumors, MSS-tumors, HNPCC, Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, microsatellite instability

Einführung und Epidemiologie

Die bösartigen Tumoren des Gastrointestinaltraktes machen in Deutschland mit ca. 98.000 Neuerkrankungen pro Jahr etwa knapp ein Drittel aller Krebserkrankungen aus, wobei Männer ungefähr 1,4-fach häufiger betroffen sind als Frauen. Etwa die Hälfte dieser Erkrankungen ist auf Karzinome des Kolons und Rektums (CRC) zurückzuführen.

Betrachtet man die Familienanamnese von Patienten mit einem Kolon- oder Rektumkarzinom, so findet sich in ca. 20-25% zumindest ein weiteres betroffenes Familienmitglied (Salovaara et al., 2000; Olsson und Lindblom, 2003; St John et al., 1993; Johns und Houlston, 2001). Für diese Familien setzt sich mehr und mehr die Bezeichnung „familiäre Dickdarmkrebserkrankungen“ durch. Familiäre Häufungen werden zum einen vermutlich durch das gleichzeitige Vorliegen von Mutationen in mehreren Genen verursacht, sie würden somit polygenen Erbgängen folgen. Zum anderen könnte es

Tab 1 Amsterdam I-Kriterien (Vasen und Muller, 1991)

Alle Kriterien müssen erfüllt sein:

- mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem Kolon-/Rektumkarzinom
- einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen
- mindestens ein Patient mit der Diagnose des Kolon-/Rektumkarzinoms vor dem 50. Lebensjahr
- Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP)

Tab 2 Amsterdam II-Kriterien (Vasen et al., 1999)

Alle Kriterien müssen erfüllt sein:

- mindestens drei Familienangehörige mit Kolon-/Rektumkarzinom oder HNPCC-assoziiertem Karzinom (Endometrium, Dünndarm, Urothel, ableitende Harnwege)
- einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen
- mindestens ein Patient mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr

Tab 3 überarbeitete Bethesda-Kriterien (Umar et al., 2004)

Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein:

- Kolorektales Karzinom vor dem 50. Lebensjahr
- synchrone/metachrone Kolon-, Rektumkarzinome oder HNPCC-assoziierte Tumorerkrankungen (ableitende Harnwege, Endometrium, Dünndarm, Magen, Ovar, ZNS, Haut, Pankreas, hepatobiliäre Tumore)
- zwei oder mehr betroffene Familienmitglieder, erstgradig verwandt mit Kolon-, Rektumkarzinomen und/oder HNPCC-assoziiierter Tumorerkrankung (einer < 50 Jahre)
- zwei oder mehr betroffene Familienmitglieder, erstgradig oder zweitgradig verwandt mit Kolon-, Rektumkarzinomen und/oder HNPCC-assoziiierter Tumorerkrankung, altersunabhängig.
- Kolon- bzw. Rektumkarzinom mit hochgradiger Mikrosatelliteninstabilität vor dem 60. Lebensjahr

sich um monogene Erbgänge mit verminderter Penetranz handeln. Bei beiden Erbgängen ist die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Manifestation vermutlich durch exogene Faktoren beeinflusst. Die genetischen Ursachen dieser familiären Häufungen sind noch weitestgehend ungeklärt.

Bei ca. 4-5% der Familien ist eine hoch positive Familienanamnese nachweisbar, das heißt, mehrere erstgradig verwandte Familienmitglieder sind erkrankt. In dieser Gruppe ist von einer monogenen erblichen Prädisposition der Tumorerkrankung auszugehen, da in den betroffenen Familien autosomal dominante oder autosomal rezessive Erbgänge erkennbar sind. Die Krankheitsprädisposition wird als Keimbahnmutation von einer Generation auf die nächste vererbt. Die Erkrankungen werden als hereditäre Tumorerkrankungen bezeichnet, hierzu gehören das HNPCC-Syndrom sowie verschiedene Krankheitsbilder mit Polyposis coli. Zur klinischen und molekulargenetischen Abklärung des HNPCC-Syndroms wurde im Jahre 1999 das Deutsche HNPCC-Konsortium von der Deutschen Krebshilfe gegründet. Das hier dokumentierte Patientenkollektiv umfasst nunmehr fast 3000 Indexpatienten und stellt somit weltweit das größte Kollektiv dar.

HNPCC-Syndrom

Das 'Hereditäre nicht-polypöse kolorektale Carcinom' oder englisch 'Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer', abgekürzt 'HNPCC', stellt eine vererbte Tumorprädisposition

insbesondere des Kolons und Rektums dar.

HNPCC wird klinisch durch die Erfüllung der Amsterdam-Kriterien oder molekulargenetisch durch den Nachweis einer Keimbahnmutation in einem der DNA-Reparaturgene definiert.

Die klassischen Amsterdam I -Kriterien (Tabelle 1) umfassen nur kolorektale Karzinome, während die Amsterdam II -Kriterien (Tabelle 2) zusätzlich verschiedene Tumore außerhalb des Kolorektums erfassen. Molekulargenetische Analysen haben gezeigt, dass in ca. 60% der Amsterdam positiven Familien eine Keimbahnmutation in einem der DNA-Reparaturgene (MLH1, MSH2, seltener MSH6 oder PMS2) nachweisbar ist. Somit sind bei 40% der Amsterdam positiven Familien die genetischen Ursachen bislang unklar.

Beide Gruppen (mit und ohne nachweisbare Mutation) werden unter dem Begriff „hereditary non-polyposis colorectal cancer“, abgekürzt HNPCC, zusammengefasst. Die Untergruppe mit nachweisbaren Keimbahnmutationen in einem der DNA-Reparaturgene wird zusätzlich entsprechend dem Erstbeschreiber Henry Lynch als „Lynch-Syndrom“ bezeichnet.

In vielen Familien liegen vermehrt HNPCC-assoziierte Tumorerkrankungen vor, die Amsterdam-Kriterien sind aber nicht erfüllt, weil zum einen z. B. keiner der Betroffenen vor dem 50. Lebensjahr erkrankt ist, oder nur ein

oder zwei Betroffene vorhanden sind, von denen einer vor dem 50. Lebensjahr erkrankte.

Für diese Familien wurden die Bethesda-Kriterien (Tabelle 3) formuliert, die den Verdacht auf das Vorliegen einer erblichen Tumorerkrankung definieren. Viele der Bethesda-Familien gehören zu den sog. familiären Fällen, die vermutlich einem polygenen Erbgang folgen, deren genetische Ursachen bislang unklar sind.

HNPCC-Tumore mit Mikrosatelliteninstabilität – Lynch-Syndrom

Mutationen in Mismatch-Repair-Genen bedingen in der Regel Mikrosatelliteninstabilität (MSI) im Tumorgewebe und einen Ausfall der Proteinexpression des betroffenen Mismatch-Repair-Proteins.

Das DNA-Reparatursystem einer Zelle hat die Aufgabe, die im Rahmen der DNA-Synthese vor der Zellteilung im Genom entstandenen Fehler zu korrigieren. Jede Zelle verfügt daher über ein DNA-Reparatursystem, mit dessen Hilfe 99.9% aller Fehler korrigiert werden. Tumorzellen mit einem defekten DNA-Reparatursystem akquirieren daher bei jeder Zellteilung in ihrem gesamten Genom, sowohl in kodierenden als auch in nicht kodierenden Bereichen, Fehler bzw. Mutationen.

Speziell Mismatch-Repair-Enzyme haben die Aufgabe einzelne Fehlpaar-

Tab 4 Erkrankungsrisiken der HNPCC-Patienten mit nachgewiesener Keimbahnmutation in einem der Mismatch-Repair-Gene in Prozent bis zum 70. Lebensjahr (Aarnio et al., 1999)**Erkrankungsrisiken der HNPCC-Patienten in Prozent**

	%
Kolorektum	68
Endometrium	62
Ovarien	13
Magen	6.9
Hepatob. System	9.1
Urothel	7.6
Niere	4.7
ZNS	4.5

Tab 5 Genotyp/Phänotyp-Korrelation: Relative Häufigkeit der einzelnen Tumorerkrankungen bei Familien mit Lynch-Syndrom in Abhängigkeit vom jeweils mutierten Mismatch-Repair-Gen (Goecke et al., 2006, Plaschke et al., 2004).

Tumor-lokalisierung	MLH1 n=600 %	MSH2 n=718 %	MLH1 vs. MSH2 p-Werte	MSH6 n=144 %
Kolon	69.8	58.9	< .0001	42.4
Rektum	7.7	5.9	.19	
Endometrium	4.5	5.4	.31	6.3
Magen	4.3	5.2	.45	6.9
Haut	0.8	4.2	.0001	n.d.
Dünndarm	2.7	1.7	.26	n.d.
Ovarien	1.3	1.7	.51	2.8
Urothel	0.5	2.3	.007	0
Blase	0.2	1.4	.05	0.7
Prostata	0.0	1.3	.007	2.8

Tab 6 Erkrankungsalter bei Patienten mit Lynch-Syndrom in Abhängigkeit vom jeweils mutierten Mismatch-Repair-Gen (Goecke et al., 2006, Plaschke et al., 2004).

Erkrankungsalter	MSI-H MLH1	MSI-H MSH2	MSI-H MSH6	MSS
Alle Tumore	40 Jahre	43 Jahre		56 Jahre
Kolon	41 Jahre (40 J. nur Männer)	44 Jahre (45 J. nur Frauen)	54 Jahre	55 Jahre

rungen oder Insertionen/Deletionen einzelner Basen zu korrigieren. Bei einem Defekt dieser Enzyme liegen diese Fehler bevorzugt in sog. repetitiven Sequenzabfolgen (auch sogenannte Mikrosatelliten) des Genoms, was als Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bezeichnet wird, und leicht durch eine Analyse des Tumorgewebes nachweisbar ist (Boland et al., 1998). Im nächsten diagnostischen Schritt oder parallel zur MSI-Analyse erfolgt eine immunhistochemische Analyse bezüglich der Expression der Mismatch-Repair-Proteine MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2. Bei Expressionsausfall eines Mismatch-Repair-Proteins erfolgt eine gezielte Mutationsanalyse des entsprechenden Mismatch-Repair-Gens.

Mikrosatelliteninstabilität wird in ca. 14% aller sporadischen kolorektalen Karzinome nachgewiesen. Darüber hinaus weisen ca. 60% aller HNPCC-assoziierten kolorektalen Karzinome eine Mikrosatelliteninstabilität auf.

Pathogenese der Mikrosatelliteninstabilität

Mikrosatelliteninstabilität in Tumorzellen entsteht durch Inaktivierung der beiden Allele eines der Mismatch-Repair-Gene, wofür derzeit drei verschiedene Pathomechanismen bekannt sind.

Bei den sporadischen kolorektalen Karzinomen liegt bei Mikrosatelliteninstabilen Tumoren häufig eine Methylierung beider Allele des MLH1-Gens isoliert in den Tumorzellen vor. Dies kann durch eine methylierungssensitive PCR-Analyse des Tumorgewebes nachgewiesen werden. Die Familienanamnesen sind in der Regel unauffällig, eine Risikoerhöhung im Sinne eines Lynch-Syndroms liegt nicht vor.

In wenigen Fällen findet man eine Methylierung eines MLH1-Allels in den peripheren Blutzellen in Kombination mit einer Inaktivierung des zweiten Allels in den Tumorzellen. Aufgrund der Methylierung eines MLH1-Allels in ge-

sunden Körperzellen kommt dies in der Auswirkung einer Keimbahnmutation gleich, auch wenn es bislang keine Hinweise darauf gibt, dass dieser pathologische Methylierungsstatus vererbt wurde oder vererbt wird (Gazdoli et al., 2002; Hitchins et al., 2005; Miyakura et al., 2004; Suter et al., 2004). Bei diesen Patienten handelt es sich um junge Tumorpatienten mit häufig syn- oder meta-chronen Tumorerkrankungen. Diesen Patienten ist eine Risikoerhöhung im Sinne eines Lynch-Syndroms auszusprechen, vermutlich aber nicht ihren Familienmitgliedern.

Bei HNPCC-Patienten mit Keimbahnmutation in einem der Mismatch-Repair-Gene wird in der Regel keine Methylierung gefunden, hier wird in der Tumorgenese das zweite Allel durch Mutationen oder Deletionen inaktiviert. Betrachtet man das HNPCC-Kollektiv, so findet man nur für ca. 74% der MSI-Tumore mit immunhistochemischem Ausfall für MLH1, MSH2 oder MSH6 eine krankheitsverursachende Keimbahnmutation. Bei den Patienten ohne Mutationsnachweis mit Mikrosatelliteninstabilität und MSH2- oder MSH6-Ausfall ist bislang keine Methylierung der entsprechenden Promotoren nachgewiesen worden. Vermutlich liegen entweder Mutationen in regulatorischen Bereichen des Gens oder große genomische Rearrangements vor, die wir beide im Augenblick nicht erfassen.

Tab 7 Assoziation polymorpher Varianten mit dem Ersterkrankungsalter bei HNPCC

RNASEL Proapoptotischer Signalweg Arg462Gln	Arg/Arg 40 Jahre	Arg/Gln 37 Jahre	Gln/Gln 34 Jahre
P53 Zellzyklusregulation Pro72Arg	Arg/Arg 41 Jahre	Arg/Pro 36 Jahre	Pro/Pro 32 Jahre
RNASEL p53	Arg/Arg Arg/Arg 42 Jahre		Gln/Gln Pro/Pro 30 Jahre

Tab 8 Untersuchungszeitpläne**Zeitplan zur erweiterten Tumorfürherkennung/Tumornachsorge bei Amsterdam-Familien mit MSI-Tumoren**

ab dem 25. Lebensjahr jährlich
– Anamnese und körperliche Untersuchung
– Koloskopie, Gastroskopie ab dem 35. Lebensjahr
– Abdomensonographie

ab dem 20. Lebensjahr im Abstand von einem Jahr
– umfassende gynäkologische Untersuchung
mit endovaginalem Ultraschall und Zytologie

Zeitplan zur erweiterten Tumorfürherkennung/Tumornachsorge bei Amsterdam-Familien mit MSS-Tumore (noch nicht Gegenstand der offiziellen DGVS-Leitlinie)

10 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter im Abstand von 5 Jahren
– Anamnese und körperliche Untersuchung
– Koloskopie und Gastroskopie
– Abdomensonographie

Immunhistochemische Analyse der Mismatch-Repair-Proteine

Wenn ein Tumor eines Patienten mit sicher pathogener Keimbahnmutation und Lynch-Syndrom eine Mikrosatelliteninstabilität aufweist, dann findet man in über 95% der Fälle einen Expressionsausfall für eines der Mismatch-Repair-Gene. Bei Missense-Mutationen, die häufig als unklare Varianten eingestuft werden müssen, kann hingegen eine Expression des betroffenen Proteins vorliegen. Die immunhistochemische Analyse hat hinsichtlich der Erfassung „Mismatch-Repair-defizienter“ Tumore eine ähnlich hohe Sensitivität wie die Mikrosatellitenanalyse und liefert zusätzlich einen Hinweis auf das betroffene Gen. In einem Kollektiv von 230 MSI-Tumore verursacht durch eine Mutation in einem DNA-Reparaturgen wären lediglich 14 (6%) der korrespondierenden Tumore nicht durch eine alleinige immunhistochemische Analyse erfasst worden (Engel et al., 2006).

Tumore mit Mikrosatelliteninstabilität, die durch sicher pathogene Mutationen im MSH2-Gen verursacht werden, zeigen in praktisch 100% der Fälle einen Expressionsausfall von MSH2 in der Immunhistochemie. Bei Tumoren mit Mikrosatelliteninstabilität, die durch Mutationen in MLH1 verursacht werden, ist dies nur in ca. 65% der

Fall. Bei den übrigen Tumoren findet man einen schwachen MLH1-Expressionsnachweis, der unabhängig von der zugrundeliegenden Keimbahnmutation (Missense, Nonsense, Frameshift oder in-frame-/out-of-frame-Deletion) ist. Die im Tumorgewebe verbliebene Expression von MLH1 scheint daher wesentlich von der Art der zweiten inaktivierenden Mutation abzuhängen, hierüber liegen jedoch bislang keine

ausführlichen Daten vor (Lubomierski et al., 2005).

Da die Proteine MSH2 und MSH6 sowie MLH1 und PMS2 als Dimere wirken, sieht man bei einer Keimbahnmutation in MSH2 im Tumor nicht selten einen Ausfall für MSH2 und MSH6. Analog ist die Situation bei einer Keimbahnmutation in MLH1, hier sieht man ebenfalls häufig einen Ausfall für MLH1 und PMS2. Liegt die Mutation dagegen in MSH6 vor, ist entweder nur MSH6 ausgefallen oder man sieht keinen Expressionsausfall. Keimbahnmutationen in MSH6 führen nicht immer zu einem Ausfall in der Immunhistochemie oder zu einer Mikrosatelliteninstabilität, so dass bei entsprechend positiver Familienanamnese dennoch an eine Analyse des MSH6-Gens gedacht werden muss. Bei den wenigen bekannten Mutationen im PMS2-Gen sieht man einen isolierten Ausfall des PMS2-Gens in der Immunhistochemie.

Mutationen in Mismatch-Repair-Genen

Das Deutsche HNPCC Konsortium umfasst nun 2995 Familien, die entweder die Amsterdam (693) – oder die Bethesda-Kriterien erfüllen. Für 598 dieser Familien konnten sicher pathogene Mutationen in MLH1, MSH2, MSH6 oder PMS2 nachgewiesen

werden. Es finden sich die meisten Mutationen in MSH2 (ca. 50%) gefolgt von MLH1 (ca. 40%) und MSH6 (ca. 8%). Mutationen in PMS2 wurden nur in Einzelfällen gefunden. Bei ca. 14% dieser Mutationen handelt es sich um Deletionen einzelner oder mehrerer Exons dieser Gene, bei den übrigen werden Punktmutationen gefunden (Mangold et al., 2005). Die Mutationen sind relativ gleichmäßig über die Gene verteilt, lediglich bei Patienten mit MSH2-Mutationen findet man bei 116 Personen die Mutation c.942+3A>T und bei Patienten mit einer MLH1-Mutation in 186 Fällen die Mutation c.1489_1490 insC.

Ca. 20% der Fälle mit Punktmutationen weisen unklare Varianten auf, zu meist Missense-Mutationen oder sog. stille Mutationen (Mangold et al., 2005). Die Aufklärung der Pathogenität dieser unklaren Varianten stellt eine große Herausforderung dar. Zunächst einmal muss geprüft werden, ob das Transkript einer Missense-Variante auf RNA-Ebene noch vorhanden ist, oder ob die jeweilige mRNA durch den sog. „nonsense-mediated-RNA-decay“ in der Zelle abgebaut wird. Für exprimierte Varianten folgt eine Analyse in verschiedenen Zell-Systemen, in denen die Funktionalität der jeweiligen Proteine analysiert werden kann. Erste Ergebnisse weisen darauf hin, dass einige der bislang als unklar eingestuft Varianten (z.B. MSH2 L187P und C697F sowie 22 MLH1 Missensemutationen) vermutlich als pathogen anzusehen sind (Ollila et al., 2006; Raevaara et al., 2005).

Genotyp-/Phänotyp Korrelation bei Patienten mit Lynch-Syndrom

Personen mit einer Keimbahnmutation in einem DNA-Reparaturgen tragen je nach Studie bis zum 80. Lebensjahr ein Risiko von ca. 60-85%, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. Daneben ergibt sich für Frauen eine deutliche Risikoerhöhung für ein Endometriumkarzinom von 40-60%, wobei das Risiko für beide Tumorentitäten bei MSH2 Anlageträgern höher ist als bei MLH1-Anlageträgern (Vasen et al., 2001; Aarnio et al., 1999). Darüber hinaus besteht eine geringgradige aber signifikante zusätzliche Risikoerhöhung für Tumore

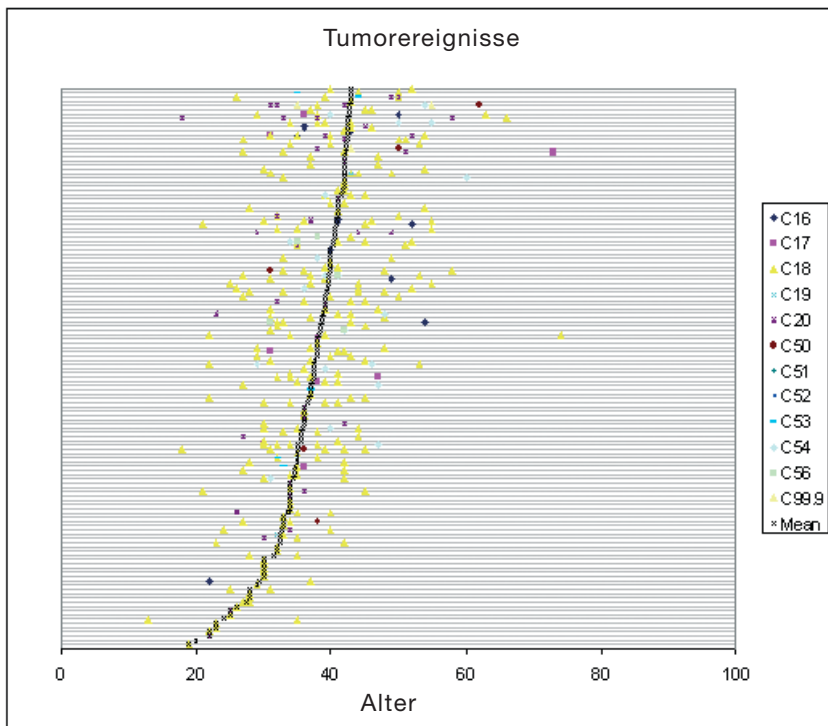


Abb 1 (A) Altersverteilung der Tumoreignisse bei Familien mit Mismatch-Repair-Gendefekt und MSI-Tumoren im Vergleich zu Abb 1 (B) Familien ohne Mismatch-Repair-Gendefekt und MSS-Tumoren (siehe gegenüberliegende Seite).

Die Tumoreignisse sind jeweils für eine Familie auf einer Linie aufgetragen, die Familien sind nach dem mittleren Erkrankungsalter sortiert (schwarze Kreuze). Tumorerkrankungen sind in der Legende entsprechend dem ICD-10 Schlüssel kodiert, gelbe Dreiecke stellen z.B. Kolonkarzinome dar.

des Magens, des Urothels, des Dünndarms, der Ovarien und des Gehirns (Tabelle 4).

Differenziert man das Erkrankungsalter und das Geschlecht nach den einzelnen beteiligten Genen, so ergeben sich Unterschiede für MLH1, MSH2 und MSH6. Zur Genotyp-/Phänotyp-Korrelation sind derzeit 218 Familien des Deutschen HNPCC-Konsortiums mit 1381 Tumoreignissen ausgewertet (Tabelle 5 und 6; Goecke et al., 2006, Plaschke et al., 2004). Die häufigste Tumorerkrankung stellt das Kolonkarzinom mit 78% für das MLH1- und 65% für das MSH2-Gen dar. Interessanterweise finden sich 20% der Primärmanifestationen im Rektum. Im Gesamtkollektiv sind Frauen signifikant seltener betroffen als Männer. Die Unterschiede für die einzelnen Mismatch-Repair-Gene bezüglich der assoziierten Tumorerkrankungen sind in Tabelle 5 dargestellt. Magenkarzinome stellen die dritthäufigste Tumormanifestation dar und repräsentieren immerhin 5% der Tumorerkrankungen in der Kohorte des Deutschen HNPCC-Konsortiums. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag für Magenkarzinome bei 53 Jahren, 98% der Erkrankungen sind nach dem 35. Lebensjahr aufgetreten. Dünndarmkarzinome treten in 1.7-2.7% der Fälle auf, das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 39 Jahren. Bei der Hälfte der Patienten mit einem Dünndarmkarzinom stellte dieses jedoch die Primärmanifestation dar. In wiederum der Hälfte der Fälle waren die Karzinome im oberen Dünndarm lokalisiert, so dass die Vor-

stufen potentiell in einer Gastroskopie erfasst worden wären (Schulmann et al., 2005). Am häufigsten finden sich assoziierte Tumorerkrankungen bei MSH6-Anlageträgern (Plaschke et al., 2004). Neben den für das Lynch-Syndrom beschriebenen assoziierten Tumorerkrankungen ist nur das Prostatakarzinom bei Anlageträgern mit einer MSH2-Mutation häufiger aufgetreten, die Tumormanifestation liegt in den meisten Fällen jenseits des 50. Lebensjahres. Das Prostatakarzinom ist in den übrigen internationalen Studien bisher nicht als assoziierte Tumorerkrankung beim HNPCC-Syndrom beschrieben worden.

Die Tumorerkrankungen treten bei MLH1-Anlageträgern/innen früher auf als bei MSH2-Anlageträgern, und hier wiederum früher als bei MSH6-Anlageträgern bzw. Patienten mit erblichen MSS Kolonkarzinomen (Tabelle 6). 1,5% bzw. 7,5% der Kolonkarzinome traten bei männlichen MLH1-Anlageträgern vor dem 20. bzw. 25. Lebensjahr auf und wären damit mit der derzeitigen Vorsorgeempfehlung (Beginn ab dem 25. Lebensjahr) nicht erfasst worden. Bei Frauen hingegen sind nur 1-2% der Tumorerkrankungen vor dem 25. Lebensjahr aufgetreten.

Beschleunigte Adenom-Karzinom-Sequenz und erhöhte Immunogenität bei Mikrosatelliteninstabilen Tumoren

Neben der genetischen Instabilität in repetitiven Nukleotidsequenzen führt der Defekt im DNA-Reparatursystem zum einen zum Auftreten von Muta-

tionen in anderen Genen, wie z.B. in Onkogenen, und somit zu einem schnelleren Durchlaufen der Adenom-Karzinom-Sequenz innerhalb von 1-2 Jahren. Endoskopisch finden sich kleine Adenome mit hochgradigen Zellatypien oder bereits fokal maligne Entartung, wohingegen große Adenome ohne Dysplasien praktisch nicht diagnostiziert werden. Bei sporadischen Kolonkarzinomen ohne Defekt im DNA-Reparatursystem nimmt die Adenom-Karzinom-Sequenz einen Zeitraum von ca. 5-10 Jahren in Anspruch.

Zum anderen führt das defekte DNA-Reparatursystem aber auch zu Mutationen in Genen, die für die intrazellulären Proteine und die Oberflächenproteine der Tumorzelle kodieren. Die veränderten Oberflächenproteine führen in der Folge vermutlich zu einer erhöhten Immunogenität der Tumorzellen, was zu einer Invasion von immunkompetenten Zellen in das Tumorgewebe führt. Dies wird in den pathohistologischen Befunden mit einer Entzündungsreaktion, manchmal im Sinne einer „*Crohns like lesion*“ beschrieben. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Fünfjahresüberlebensrate von Tumoren mit Mikrosatelliteninstabilität größer ist, als die von Tumoren ohne Mikrosatelliteninstabilität (Ribic et al., 2003). Da die 5 Jahresüberlebensrate ganz wesentlich von der Metastasierung beeinflusst wird, scheinen die Mikrosatelliteninstabilen Tumoren aufgrund ihrer erhöhten Immunogenität eine geringere Metastasierung aufzuweisen.

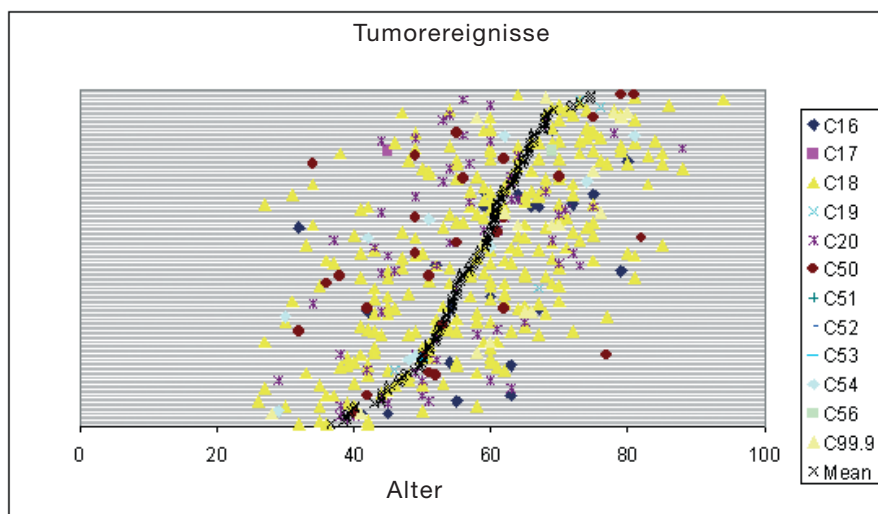


Abb 1 (B) Altersverteilung der Tumorereignisse bei Familien ohne Mismatch-Repair-Gendefekt und MSS-Tumore.

Modifizier-Gene beim Lynch-Syndrom

Die Endoribonuklease RNase L spielt bei der Apoptoseinduktion eine Rolle. Eine häufige Variante Arg462Gln wurde mit einer Risikoerhöhung für das erbliche und das sporadische Prostatakarzinom assoziiert. Für eine polymorphe Variante in Codon 72 des P53-Gens konnte gezeigt werden, dass das P53-Protein mit Arginin an dieser Position die Apoptose besser induzieren kann als mit Prolin in dieser Position. In diesem Sinne ergab sich ein statistisch signifikant erhöhtes Erkrankungsalter für Patienten mit Homozygotie für P53 Arg72. Beide Varianten wurden hinsichtlich des Erkrankungsalters für kolorektale Karzinome bei Patienten mit Lynch-Syndrom untersucht. Für beide Proteine ergab sich ein höheres Erkrankungsalter mit den jeweiligen Arginin-Varianten, die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst (Kruger et al., 2005a; Kruger et al., 2005b).

HNPCC-Tumore ohne Mikrosatelliteninstabilität (MSS)

Bei ca. 40% aller Patienten bzw. Familien, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen, finden sich weder Mutationen in DNA-Reparaturgenen, noch weisen die Tumoren eine Mikrosatelliteninstabilität auf, das heißt sie sind mikrosatellitenstabil (MSS).

Aufgrund der Familienanamnese ist jedoch von einer erblichen Prädisposition für kolorektale Karzinome auszugehen, deren genetische Ursachen bislang weitestgehend ungeklärt sind.

Die kolorektalen Karzinome der Amsterdam-Familien ohne Mikrosatelliteninstabilität sind fast mehrheitlich im Rektum und im Sigma lokalisiert, nur 14% der Kolonkarzinome liegen proximal zur linken Flexur. In vielen Familien liegen ausschließlich Rektumkarzinome vor. Assoziierte Tumorerkrankungen in anderen Organen, wie wir sie in Familien mit DNA-Reparaturgendefekten finden, werden hier nicht beobachtet (Lindor et al., 2005). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 56 Jahren, wobei hier eine relativ große Varianz des Erkrankungsalters zwischen den einzelnen Familien besteht (Abbildung 1). Aufgrund der fehlenden Mikrosatelliteninstabilität dieser Tumoren ist ferner anzunehmen, dass sie keine verkürzte Adenom-Karzinom-Sequenz durchlaufen, auch ist nicht davon auszugehen, dass sie eine erhöhte Immunogenität aufweisen. Die Ergebnisse führen hinsichtlich des Beginns der Vorsorge, den Abständen der Vorsorgekoloskopien und der Vorsorge auch anderer Organe im Sinne einer Risikoanpassung zu anderen Vorsorgeempfehlungen als für Familien mit MSI-Tumore. Bislang haben diese Ergebnisse, die sowohl für die deutsche HNPCC-Kohorte als auch für eine große amerikanische HNPCC-Kohorte erhoben wurden, aber noch nicht Eingang in die offiziellen Empfehlungen gefunden (Lindor et al., 2005; Mueller-Koch et al., 2005).

Intensivierte Vorsorge bei Erfüllung der Amsterdam-Kriterien
Familien, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen und Familien, für die bei ei-

nem Indexpatienten eine Keimbahnmutation in einem der Mismatch-Repair-Gene nachgewiesen werden konnte, sollten die in der Tabelle 8 dargestellten Vorsorgeempfehlungen entsprechend den Empfehlungen des Deutschen HNPCC-Konsortiums in Anspruch nehmen.

Für Familien mit Tumoren ohne Mikrosatelliteninstabilität (MSS) liegen von der DGVS noch keine Vorsorgeempfehlungen vor. Diese Entität erblicher kolorektaler Karzinome ist noch nicht lange bekannt, die klinischen Charakteristika sind bislang erst von zwei Arbeitsgruppen veröffentlicht worden (Lindor et al., 2005; Mueller-Koch et al., 2005).

Eine aus unserer Sicht sinnvolle Vorsorgeempfehlung wurde von der amerikanischen Arbeitsgruppe ausgesprochen, unsere Arbeitsgruppe kam unabhängig hiervon zu einer sehr ähnlichen Vorgehensweise (Tabelle 8). Die Notwendigkeit einer Vorsorgeempfehlung mit jährlichen Untersuchungsintervallen ab dem 25. Lebensjahr in einer Familie, in der alle Tumorerkrankungen um das 50. Lebensjahr oder teilweise später aufgetreten sind, ist den Risikopersonen nur schwer verständlich zu machen.

Praktisches Vorgehen bei der Abklärung einer Diagnostik bei Amsterdam-positiven Familien

Da es sich um eine autosomal dominante erbliche Tumorerkrankung handelt, sollte am Anfang der Abklärung ein humangenetisches Beratungsgespräch stehen. Hier wird die Familie

über die Ursachen erblicher Tumorerkrankungen und die sich daraus ergebende Notwendigkeit der klinischen Vorsorgeprogramme aufgeklärt. Im Anschluss kann eine molekulargenetische Abklärung der Tumorerkrankung besprochen bzw. veranlasst werden.

Weisen die kolorektalen Tumore der Familie eine Mikrosatelliteninstabilität auf, so ist im Anschluss daran eine Analyse der DNA-Reparaturgene sinnvoll, um die in der Familie krankheitsverursachende Mutation nachzuweisen. Eine Analyse der DNA-Reparaturgene sollte nur anhand der Blutprobe eines betroffenen Familienmitgliedes durchgeführt werden. Nur in Ausnahmefällen werden Blutproben von Risikopersonen für die molekulargenetische Diagnostik herangezogen. Erst wenn die in der Familie sicher krankheitsverursachende Mutation bei einem betroffenen Familienmitglied nachgewiesen ist, kann man gesunden Risikopersonen in der Familie eine prädiktive Diagnostik hinsichtlich des Vorliegens dieser genetischen Veränderung anbieten. Hat ein Familienmitglied die in der Familie krankheitsverursachende Mutation nicht geerbt, so besteht gegenüber der Allgemeinbevölkerung kein erhöhtes Erkrankungsrisiko; diese Person kann deshalb aus dem intensivierten Vorsorgeprogramm entlassen werden. Diese Form der prädiktiven molekulargenetischen Diagnostik sollte ausschließlich den erwachsenen Familienmitgliedern vorbehalten bleiben. Für Nachkommen aus HNPCC-Familien besteht im Kindes- und Jugendalter kein erhöhtes Erkrankungsrisiko, so dass diese Personen nach Abschluss der Volljährigkeit selbst entscheiden sollten, ob sie diese Form der prädiktiven Diagnostik für sich in Anspruch nehmen möchten.

Bei Missense-Mutationen kann nicht ohne weiteres eine prädiktive Diagnostik angeboten werden. Ausnahmen sind die wenigen Missense-Mutationen, für die in funktionellen Studien eine Pathogenität gesichert werden konnte. Für die übrigen Missense-Mutationen muss zunächst die Segregation in der Familie gezeigt werden und selbst dann ist eine prädiktive Di-

agnostik wenn überhaupt nur mit sehr vielen Vorbehalten möglich.

Was, wenn die Amsterdam-Kriterien nicht erfüllt sind?

Für den oder die Betroffenen einer Familie, die die Bethesda-Kriterien erfüllen, sollte eine Mikrosatellitenanalyse des Tumorgewebes durchgeführt werden. 20-30% der Tumore weisen eine Mikrosatelliteninstabilität auf, die meistens durch eine somatische Inaktivierung des MLH1-Gens verursacht wird. Die Mikrosatelliteninstabilität dieser Tumore wird durch eine somatische Methylierung z.B. beider MLH1-Allele im Tumor verursacht und resultiert nicht aus einer Keimbahnmutation. 13% der Patienten tragen jedoch Keimbahnmutationen in einem der DNA-Reparaturgene, diese werden bezüglich der Vorsorge wie Amsterdam-Familien behandelt. Für die übrigen Familien gelten die DGVS-Empfehlungen für familiäre kolorektale Karzinome. (Für Verwandte ersten Grades: Beginn der Koloskopien zehn Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie, Wiederholung alle 10 Jahre.)

Therapie bei HNPCC

Neben der Gültigkeit etablierter Richtlinien in der Onkologie und onkologischen Chirurgie gilt eine erweiterte "prophylaktische" Radikalität in Abhängigkeit von weiteren Befunden (Polypen im Restdarm, Z.n. Polypen etc.). Grundsätzlich ist im Rahmen der onkologischen Therapie von Patienten mit sicherem oder verdächtigem HNPCC-Syndrom immer an das Vorliegen weiterer Tumorerkrankungen des Kolons und Rektums sowie der anderen typischen Tumorentitäten zu denken, was zum Beispiel auch bei einer Laparotomie (Inspektion des inneren Genitale, Revision des gesamten Dünndarms) zu berücksichtigen ist. Bezüglich der präventiven Hysterektomie konnte hinsichtlich des Tumorrisikos und der Lebensqualität ein positives Ergebnis dargestellt werden (Jarvinen und Aarnio, 2000).

Der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie ist bei kolorektalen Karzinomen im Rahmen von HNPCC nicht ausreichend geklärt. Es gibt Hinweise darauf, dass bei HNPCC-Tumoren

aufgrund der eingeschränkten DNA-Reparaturfunktion Mutationen akkumulieren, die zu einer Veränderung der Oberflächenproteine und zur Entstehung von Neopeptiden führen. Dies könnte eine Immunantwort induzieren, die einer Metastasierung entgegenwirkt. Das ist eine von mehreren möglichen Erklärungen dafür, dass HNPCC-Patienten durchschnittlich eine bessere Prognose haben als Patienten mit vergleichbaren sporadischen Karzinomen. Falls diese Überlegungen zutreffen, könnte eine adjuvante Chemotherapie über eine Reduktion der Immunantwort den zu erwartenden Nutzen der Therapie teilweise wieder aufheben. Entsprechend zeigte eine retrospektive Auswertung von fünf Therapiestudien, dass bei Patienten mit Mikrosatelliten-instabilen Kolonkarzinomen kein Nutzen durch eine 5-FU basierte adjuvante Chemotherapie im Tumorstadium II oder III erzielt wird. Allerdings fehlen zu dieser Thematik randomisierte Studien und insbesondere Studien, die neuere Schemata mit Einschluss von Oxaliplatin oder Irinotecan berücksichtigen. Deshalb scheint es zum jetzigen Zeitpunkt nicht gerechtfertigt, bei HNPCC-Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium III auf eine adjuvante Chemotherapie zu verzichten.

Differentialdiagnostik bei HNPCC

Bei mehreren kolorektalen Adenomen sollte differentialdiagnostisch sowohl an ein HNPCC-Syndrom als auch an eine attenuierte FAP gedacht werden. Die klinische Differentialdiagnose ist schwierig, da es in beiden Fällen zu einer sehr unterschiedlichen Anzahl von Adenomen kommen kann. Eine differentialdiagnostische Unterscheidung mit molekulargenetischen Methoden ist aber hinsichtlich der Gestaltung des Vor- und Nachsorgeprogrammes wichtig.

Literatur

Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Peltomäki P, Mecklin JP und Jarvinen HJ (1999). Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 81(2):214-8.

Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN und Srivastava S (1998). 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(22): 5248-57.
- Engel C, Forberg J, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Plaschke J, Kloor M, Poremba C, Pox CP, Ruschoff J, Keller G, Dietmaier W, Rummelle P, Friedrichs N, Mangold E, Buettner R, Schackert HK, Kienle P, Stemmler S, Moeslein G und Loeffler M (2006). Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, immunohistochemistry and microsatellite analysis in the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 118(1): 115-22.
- Gazzoli I, Loda M, Garber J, Syngal S und Kolodner RD (2002). A hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma case associated with hypermethylation of the MLH1 gene in normal tissue and loss of heterozygosity of the unmethylated allele in the resulting microsatellite instability-high tumor. *Cancer Res* 62(14): 3925-8.
- Goecke T und Schulmann K, Engel C, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Schackert HK, Kloor M, Vogel T, Kunstmann E, Mueller A, Vogelsang H, Keller G, Dietmaier W, Mangold E, Friedrichs N, Propping P, Krüger S, Gebert J, Schmiegel W, Rueschoff J, Loeffler M, Moeslein G (eingereicht 2006). Significant clinical differences in MLH1 versus MSH2 mutation carriers: analysis of 988 patients from the German HNPCC Consortium. Im Druck: *Journal of Clinical Oncology*.
- Hitchins M, Williams R, Cheong K, Halani N, Lin VA, Packham D, Ku S, Buckle A, Hawkins N, Burn J, Gallinger S, Goldblatt J, Kirk J, Tomlinson I, Scott R, Spigelman A, Suter C, Martin D, Suthers G und Ward R (2005). MLH1 germline epimutations as a factor in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 129(5): 1392-9.
- Jarvinen HJ und Aarnio M (2000). Surveillance on mutation carriers of DNA mismatch repair genes. *Ann Chir Gynaecol* 89(3): 207-10.
- Johns LE und Houlston RS (2001). A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 96(10): 2992-3003.
- Kruger S, Bier A, Engel C, Mangold E, Pagenstecher C, von Knebel Doeberitz M, Holinski-Feder E, Moeslein G, Schulmann K, Plaschke J, Ruschoff J und Schackert HK (2005a). The p53 codon 72 variation is associated with the age of onset of hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *J Med Genet* 42(10): 769-73.
- Kruger S, Silber AS, Engel C, Gorgens H, Mangold E, Pagenstecher C, Holinski-Feder E, von Knebel Doeberitz M, Moeslein G, Dietmaier W, Stemmler S, Friedl W, Ruschoff J und Schackert HK (2005b). Arg462Gln sequence variation in the prostate-cancer-susceptibility gene RNASEL and age of onset of hereditary non-polyposis colorectal cancer: a case-control study. *Lancet Oncol* 6(8): 566-72.
- Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, Gallinger S, Bapat B, Aronson M, Hopper J, Jass J, LeMarchand L, Grove J, Potter J, Newcomb P, Terdiman JP, Conrad P, Moeslein G, Goldberg R, Ziogas A, Anton-Culver H, de Andrade M, Siegmund K, Thibodeau SN, Boardman LA und Seminara D (2005). Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *Jama* 293(16): 1979-85.
- Lubomierski N, Plotz G, Wormek M, Engels K, Kriener S, Trojan J, Jungling B, Zeuzem S und Raedle J (2005). BRAF mutations in colorectal carcinoma suggest two entities of microsatellite-unstable tumors. *Cancer* 104(5): 952-61.
- Mangold E, Pagenstecher C, Friedl W, Mathiak M, Buettner R, Engel C, Loeffler M, Holinski-Feder E, Muller-Koch Y, Keller G, Schackert HK, Kruger S, Goecke T, Moeslein G, Kloor M, Gebert J, Kunstmann E, Schulmann K, Ruschoff J und Propping P (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(5): 692-702.
- Miyakura Y, Sugano K, Akasu T, Yoshida T, Maekawa M, Saitoh S, Sasaki H, Nomizu T, Konishi F, Fujita S, Moriya Y und Nagai H (2004). Extensive but hemiallelic methylation of the hMLH1 promoter region in early-onset sporadic colon cancers with microsatellite instability. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2(2): 147-56.
- Mueller-Koch Y, Vogelsang H, Kopp R, Lohse P, Keller G, Aust D, Muders M, Gross M, Daum J, Schiemann U, Grabowski M, Scholz M, Kerker B, Becker I, Henke G und Holinski-Feder E (2005). Hereditary non-polyposis colorectal cancer: clinical and molecular evidence for a new entity of hereditary colorectal cancer. *Gut* 54(12): 1733-40.
- Ollila S, Fitzpatrick R, Sarantaus L, Kariola R, Ambus I, Velsher L, Hsieh E, Andersen MK, Raevaara TE, Gerdes AM, Mangold E, Peltomaki P, Lynch HT und Nystrom M (2006). The importance of functional testing in the genetic assessment of Muir-Torre syndrome, a clinical subtype of HNPCC. *Int J Oncol* 28(1): 149-53.
- Olsson L und Lindblom A (2003). Family history of colorectal cancer in a Sweden county. *Fam Cancer* 2(2): 87-93.
- Plaschke J, Engel C, Kruger S, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Mangold E, Moeslein G, Schulmann K, Gebert J, von Knebel Doeberitz M, Ruschoff J, Loeffler M und Schackert HK (2004). Lower incidence of colorectal cancer and later age of disease onset in 27 families with pathogenic MSH6 germline mutations compared with families with MLH1 or MSH2 mutations: the German Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 22(22): 4486-94.
- Raevaara TE, Korhonen MK, Lohi H, Hampel H, Lynch E, Lonnqvist KE, Holinski-Feder E, Sutter C, McKinnon W, Duraisamy S, Gerdes AM, Peltomaki P, Kohonen-Corish M, Mangold E, Macrae F, Greenblatt M, de la Chapelle A und Nystrom M (2005). Functional significance and clinical phenotype of nontruncating mismatch repair variants of MLH1. *Gastroenterology* 129(2): 537-49.
- Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M und Gallinger S (2003). Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 349(3): 247-57.
- Salovaara R, Loukola A, Kristo P, Kaariainen H, Ahtola H, Eskelinen M, Harkonen N, Julkunen R, Kangas E, Ojala S, Tulikoura J, Valkamo E, Jarvinen H, Mecklin JP, Aaltonen LA und de la Chapelle A (2000). Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18(11): 2193-200.
- Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG, Fraying I, Jordan S, Maher ER, Mak T, Maynard J, Pigatto F, Shaw J und Chadle JP (2003). Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 362(9377): 39-41.
- Schulmann K, Hollerbach S, Kraus K, Willert J, Vogel T, Moslein G, Pox C, Reiser M, Reinacher-Schick A und Schmiegel W (2005). Feasibility and diagnostic utility of video capsule endoscopy for the detection of small bowel polyps in patients with hereditary polyposis syndromes. *Am J Gastroenterol* 100(1): 27-37.
- St John DJ, McDermott FT, Hopper JL, Debney EA, Johnson WR und Hughes ES (1993). Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Intern Med* 118(10): 785-90.
- Suter CM, Martin DI und Ward RL (2004). Germ-line epimutation of MLH1 in individuals with multiple cancers. *Nat Genet* 36(5): 497-501.
- Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN und Srivastava S (2004). Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 96(4): 261-8.
- Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G, Taal BG, Moller P und Wijnen JT (2001). MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol* 19(20): 4074-80.
- Vasen HF und Muller H (1991). [DNA studies in families with hereditary forms of cancer]. *Ned Tijdschr Geneesk* 135(36): 1620-3.
- Vasen HF, Watson P, Mecklin JP und Lynch HT (1999). New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 116(6): 1453-6.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder
 Institut für Humangenetik LMU-München
 Goethestr. 29
 80336 München
 Medizinisch Genetisches Zentrum München
 Bayerstr. 53
 80335 München
 www.mgz-muenchen.de