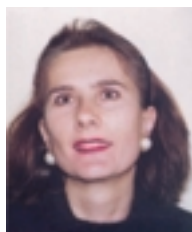


Molekulargenetik und Klinik des erblichen nicht-polypösen kolorektalen Karzinoms (HNPCC)



Privatdozentin
Dr. Dipl.-Chem.
Elke Holinski-Feder



Dr. Yvonne Müller-Koch

Karzinome des Kolons und des Rektums gehören zu den häufigsten Tumorerkrankungen weltweit. In Deutschland stellen sie mit ca. 30 000 Todesfällen pro Jahr die zweithäufigste Todesursache unter den Malignomen sowohl bei Männern als auch bei Frauen dar. Die meisten dieser Tumorerkrankungen werden um das 65. Lebensjahr diagnostiziert, mindestens 10 % der Tumorerkrankungen treten jedoch wesentlich früher, zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auf.

Betrachtet man die Familienanamnese von Patienten mit einem Kolon- oder Rektumkarzinom, so findet sich in ca. 20 bis 25 % zumindest ein weiteres betroffenes Familienmitglied. Bei ca. 4 bis 5 % der Familien ist eine hochpositive Familienanamnese nachweisbar, das heißt, mehrere erstgradig verwandte Familienmitglieder sind erkrankt. In dieser Gruppe ist sicherlich von einer erblichen Prädisposition der Tumorerkrankung auszugehen. Dies bedeutet, dass Nachkommen betroffener Familienmitglieder ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko tragen und diesen ein intensiviertes Vorsorgeprogramm angeboten werden sollte.

Mutationen in Tumorsuppressorgenen sind die Ursache erblicher Tumorerkrankungen

Viele Zellen unseres Körpers durchlaufen in regelmäßigen Abständen eine Zellteilung. In Abhängigkeit von äußeren Umständen muss die Zellteilung regulierbar sein, das heißt, Hautzellen müssen sich zum Beispiel im Falle einer Verletzung schneller teilen. Dies wird im Wesentlichen durch Gene reguliert, deren Genprodukte die Zellteilung bremsen oder fördern. Das durch diese Genprodukte eingestellte Gleichgewicht entscheidet über die Geschwindigkeit der Zellteilung. Fallen zum Beispiel Gene aus, die hemmend auf die Zellteilung einwirken (Tumorsuppressorgene), kann es zu einer unkontrollierten Zellteilung kommen.

Im menschlichen Genom sind Gene, die nicht auf den Geschlechtschromosomen loka-

lisiert sind, in zwei Kopien – einer väterlichen und einer mütterlichen – vorhanden. Bei erblichen Tumorerkrankungen liegt in einer Kopie eines Tumorsuppressorgens eine Mutation vor und wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % von einer Generation auf die nächste vererbt (autosomal dominanter Erbgang). Bei einem Anlageträger liegt dann in allen Körperzellen neben einer intakten eine veränderte Genkopie vor. Zur unkontrollierten Zellteilung kommt es, wenn in einer Zelle durch ein zufälliges Ereignis auch die zweite, bislang intakte Genkopie funktionslos wird. In der Folge kommt es durch weitere Mutationen in anderen Genen (Onkogenen) zur malignen Entartung der Zellen.

Je nach dem, welches Tumorsuppressorgen betroffen ist und in welchen Geweben dieses Gen aktiv ist, werden unterschiedliche hereditäre Tumorsyndrome unterschieden. Bislang kennt man etwa 30 verschiedene Tumorsyndrome; ca. sechs sind mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome assoziiert.

Die Amsterdam-Kriterien definieren das Vorliegen einer erblichen kolorektalen Tumorerkrankung

Mit hoher Wahrscheinlichkeit liegt eine erbliche kolorektale Tumorerkrankung vor, wenn die Familie die Amsterdam-Kriterien erfüllt (Tabelle 1). Molekulargenetische Analysen haben gezeigt, dass in ca. 60 % der Amsterdam-positiven Familien eine Mutation in einem der DNA-Reparaturgene (hMLH1, hMSH2 oder hMSH6) nachweisbar ist. Die genetischen Ursachen der übrigen hereditären Fälle sind bislang unklar.

Beide Gruppen (mit und ohne nachweisbare Mutation) werden unter dem Begriff „heredi-

Tabelle 1: „Amsterdam I-Kriterien“ für das Vorliegen eines erblichen Darmkrebs (HNPCC) aufgrund des Stammbaumes.

Amsterdam I-Kriterien

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 Adenomatosis polyposis coli (FAP)

Tabelle 2: „Bethesda-Kriterien“, deren Vorliegen ein Hinweis auf erblichen Darmkrebs (HNPCC) sein können.

Bethesda-Kriterien: Indikation zur Mikrosatelliten-Analyse

Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein:

- positive Familienanamnese entsprechend den Amsterdam-Kriterien
- synchrone/metachrone Kolon-/Rektumkarzinome oder HNPCC-assoziierte Tumorerkrankungen (Endometrium, ableitende Harnwege, Dünndarm, Magen, Ovar, hepatobiliäres System, ZNS, Haut)
- zwei betroffene Familienmitglieder, erstgradig verwandt mit Kolon-/Rektumkarzinom und/oder HNPCC-assoziiierter Tumorerkrankung (einer <45 Jahre) und/oder Adenom des Kolons oder Rektums vor dem 40. Lebensjahr
- Kolon-/Endometriumkarzinom vor dem 45. Lebensjahr
- Adenom des Kolons oder Rektums vor dem 40. Lebensjahr
- undifferenzierte rechtsseitige Kolonkarzinome vor dem 45. Lebensjahr
- histopathologische Kriterien: muzinös/siegelringzellig, entzündliches Infiltrat vor dem 45. Lebensjahr

tary non-polyposis colorectal cancer“, abgekürzt HNPCC, zusammengefasst und mit dieser Begrifflichkeit der ebenfalls erblichen, aber sehr seltenen, familiären adenomatösen Polyposis coli (FAP) gegenübergestellt.

Der Verdacht auf das Vorliegen einer erblichen Tumorerkrankung sollte ausgesprochen werden, wenn eine Familie oder ein Patient eines der Bethesda-Kriterien erfüllt (Tabelle 2).

Mutationen in DNA-Reparaturgenen verursachen ca. 60 % der erblichen kolorektalen Karzinome

Das DNA-Reparatursystem hat die Aufgabe, die im Rahmen der Zellteilung bei der DNA-Replikation entstandenen Fehler, die mit einer Frequenz von ca. eins zu einer Million auftreten, zu korrigieren. Diese Mutationsfrequenz ist mit langfristigem menschlichen Leben nicht vereinbar. Jede Zelle verfügt daher über ein DNA-Reparatursystem mit dessen Hilfe 99,9 % aller Fehler korrigiert werden. Es verbleibt eine Mutationsfrequenz von 10^{-10} , was bei 6×10^9 DNA-Bausteinen pro Zelle weniger als eine Mutation pro Zellteilung erlaubt.

Tumorzellen mit einem defekten DNA-Reparatursystem können diese, bei der Zellteilung entstandenen Fehlpaarungen nicht mehr korrigieren. Sie akquirieren daher in ihren gesamten Genom, sowohl in kodierenden als auch in nicht kodierenden Bereichen, Mutationen. Ganz besonders anfällig für falsche DNA-Basenpaarungen bzw. kleine Deletionen oder Insertionen sind repetitive Elemente im menschlichen Genom. Diese repetitiven Sequenzen machen etwa 10 % des humanen Genoms aus und können mit Hilfe der Polymerase-Ketten-Reaktion analysiert werden. Führt man diese Analyse vergleichend aus der DNA von Tumorzellen und der DNA aus gesundem Gewebe (periphere Blutlymphozyten) desselben Patienten durch, so finden sich bei Tumoren mit einem Defekt im DNA-Reparatursystem, Längendifferenzen. Dieses Phänomen wird als Mikrosatelliteninstabilität

bezeichnet und ist auf genetische Defekte in den DNA-Reparaturgenen der Tumorzellen zurückzuführen.

Im nächsten diagnostischen Schritt erfolgt bei Tumoren mit Mikrosatelliteninstabilität die molekulargenetische Analyse der DNA-Reparaturgene, um die in der Familie krankheitsverursachende Mutation nachzuweisen.

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 Mutationen in anderen Genen, wie zum Beispiel in Onkogenen, und somit zu einem schnellerem Durchlaufen der Adenom-Karzinom-Sequenz. Dies wird weiter beschleunigt durch Mutationen in kodierenden repetitiven Sequenzen verschiedener Gene wie TGF β 1RII, RIZ, TCF4, BAX und IGFIIR, die alle an der Regulation der Zellteilung beteiligt sind. Des Weiteren finden sich kodierende Mikrosatelliten in anderen DNA-Reparaturgenen wie hMSH6, hMSH3 und hMSH2, was in einer weiteren Funktionseinschränkung des DNA-Reparatursystems resultiert. Dies führt zu einem beschleunigten Durchlaufen der Adenom-Karzinom-Sequenz innerhalb von ein bis zwei Jahren. Der Gastroenterologe findet kleine Adenome mit hochgradigen Zellatypien oder bereits maligner Entartung, wohingegen große Adenome ohne Dysplasien praktisch nicht diagnostiziert werden. Bei sporadischen Kolonkarzinomen ohne Defekt im DNA-Reparatursystem nimmt die Adenom-Karzinom-Sequenz einem Zeitraum von ca. fünf bis zehn Jahren in Anspruch.

Zum anderen führt das defekte DNA-Reparatursystem aber auch zu Mutationen in Genen, die für die Oberflächenproteine der Tumorzelle kodieren. Die veränderten Oberflächenproteine führen in der Folge vermutlich zu einer erhöhten Immunogenität der Tumorzellen, was zu einer Invasion von immunkom-

petenten 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 länger ist, als die von Tumoren ohne Mikrosatelliteninstabilität. Da die Fünfjahresüberlebensrate ganz wesentlich von der Metastasierung beeinflusst wird, scheinen die Mikrosatelliten-instabilen Tumoren aufgrund ihrer erhöhten Immunogenität eine geringere Neigung zur Metastasierung aufzuweisen (Lynch und Chapelle 1999). Die die erhöhte Immunogenität bewirkenden Neopeptide sind derzeit Gegenstand einer Impfstoffentwicklung an der Universität Heidelberg.

Erhöhtes Risiko für assoziierte Tumorerkrankungen bei Mikrosatelliteninstabilen Tumoren

Personen mit einer Keimbahnmutation in einem DNA-Reparaturgen tragen bis zum 80. Lebensjahr ein Risiko von ca. 70 %, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. Daneben ergibt sich für Frauen eine Risikoerhöhung für ein Endometriumkarzinom auf etwa 30 %. Geringe Risikoerhöhungen müssen unter anderem für Magenkarzinome (0.8 => 13 %), Ovarialkarzinome (1.3 => 12 %), Karzinome der ableitenden Harnwege (0.7 => 4 %), ZNS-Tumoren (0.9 => 3.7 %), Nierentumoren (0.8 => 3.3 %) und Tumoren des hepatobiliären Gangsystems (0.2 => 2.0 %) ausgesprochen werden.

Kolonkarzinome sind über das gesamte Kolon und Rektum verteilt. Die Abbildung zeigt die Verteilung der Kolon- und Rektumkarzinome aus Familien mit und ohne Mutation in DNA-Reparaturgenen der Münchner Arbeitsgruppe.

Bei 40 % der erblichen kolorektalen Karzinome sind die genetischen Ursachen unklar

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.

Aufgrund der Familienanamnese ist jedoch von einer erblichen Prädisposition für kolorektale Karzinome auszugehen, deren genetische Ursachen bislang weitestgehend ungeklärt sind. In seltenen Fällen handelt es sich um eine attenuierte adenomatöse Polyposis coli mit Mutationen im APC-Gen.

Die kolorektalen Karzinome der Amsterdam-Familien ohne Mikrosatelliteninstabilität sind fast ausschließlich im Rektum und im Sigma

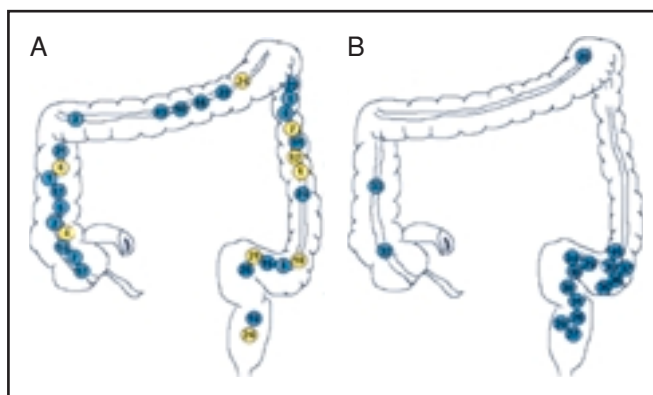


Abbildung: Lokalisation der kolorektalen Karzinome in der Gruppe der Patienten, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen, mit Mutation in einem der DNA-Reparaturgene (A) bzw. ohne Mutation in einem der DNA-Reparaturgene (B).

Tabelle 3: Zeitplan zur erweiterten Tumorerfrüherkennung/Tumornachsorge.

ab dem 25. Lebensjahr jährlich <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese und körperliche Untersuchung • Koloskopie und Gastroskopie • Abdomensonographie • Urinzytologie
ab dem 20. Lebensjahr im Abstand von einem Jahr <ul style="list-style-type: none"> • umfassende gynäkologische Untersuchung mit endovaginalem Ultraschall und Zytologie

lokalisiert. Assoziierte Tumorerkrankungen in anderen Organen, wie wir sie in Familien mit DNA-Reparaturgendefekten finden, werden hier nicht beobachtet. 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.

Intensivierte Vorsorge bei Erfüllung der Amsterdam-Kriterien

Die Diagnose einer erblichen Tumorerkrankung ist auszusprechen, wenn die Familie die Amsterdam-Kriterien erfüllt. In den Vorsorgeempfehlungen wird derzeit noch keine Rücksicht auf die zwei oben beschriebenen Entitäten erblicher kolorektaler Karzinome genommen. Es wird allen Familien das erweiterte Vorsorgeprogramm entsprechend Tabelle 3 empfohlen, das auch assoziierte Tumorerkrankungen berücksichtigt. Im Rahmen eines humangenetischen Beratungsgesprächs sollte die Familie über die Ursachen erblicher Tumorerkrankungen und die sich daraus ergebende Notwendigkeit der klinischen Vorsorgeprogramme aufgeklärt werden. Es sollte eine molekulargenetische Abklärung der Tumorerkrankung besprochen bzw. veranlasst werden.

Weisen die kolorektalen Tumore der Familie eine Mikrosatelliteninstabilität auf, so ist im Anschluss eine Analyse der DNA-Reparaturgene sinnvoll, um die in der Familie krankheitsverursachende Mutation nachzuweisen. Eine Analyse der DNA-Reparaturgene kann nur anhand der Blutprobe eines betroffenen Familienmitgliedes durchgeführt werden. Erst wenn die in der Familie 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 kein gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhtes Erkrankungsrisiko; die 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, sodass diese Personen nach Abschluss der Volljährigkeit selbst entscheiden sollten, ob sie diese Form der prädiktiven Diagnostik für sich in Anspruch nehmen möchten.

Bezüglich des therapeutischen Vorgehens haben die etablierten Richtlinien der Onkologie und onkologischen Chirurgie ihre Gültigkeit behalten. Eine erweiterte Radikalität ist in Abhängigkeit von weiteren Befunden (Polypen im Restdarm, Zustand nach Polypektomie etc.) zu erwägen. Derzeit wird eine randomisierte Studie zum Vergleich einer onkologischen Standardresektion gegenüber einer erweiterten prophylaktischen Radikalität für Hochrisiko-Patienten durchgeführt. Wichtig bei der Planung der Therapie ist jedoch an das eventuelle Vorliegen weiterer Tumorerkrankungen des Kolons, des Rektums, sowie der anderen typischen Tumorentitäten zu denken und eine entsprechende weitere Diagnostik einzuleiten.

Erfüllt eine Familie die Bethesda-Kriterien, so muss zumindest der Verdacht auf das Vorliegen einer erblichen Tumorerkrankung ausgesprochen werden. Hier sollte zunächst eine Mikrosatellitenanalyse durchgeführt werden, damit auf diesem Wege Tumorerkrankungen erfasst werden, die auf dem Boden eines DNA-Reparaturgendefektes entstanden sind. Erfüllt ein Patient die Bethesda-Kriterien und weist sein Tumor eine Mikrosatelliteninstabilität auf, so sollte im Anschluss eine Mutationsanalyse der DNA-Reparaturgene durchgeführt werden. Bezüglich der Vorsorge wird derzeit auch hier empfohlen, das Hochrisiko-Vorsorgeprogramm in Anspruch zu nehmen, auch wenn im Rahmen der molekulargenetischen Diagnostik unter Umständen keine Mutation nachweisbar war. Weist der Patient keine Mikrosatelliteninstabilität im Tumorgewebe auf, so sollte die Vorsorge entsprechend den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gestaltet werden.

HNPCC-Familien werden noch zu wenig erfasst

In der internationalen Literatur wird den Kolonkarzinomen auf dem Boden von DNA-Reparaturgendefekten ein Anteil von 1 bis 4 % zugesprochen. Das erscheint zunächst sehr wenig. Betrachtet man aber die nicht 100%ige Penetranz der Erkrankung, so kommt man für die kaukasische Bevölkerung auf eine Anlageträgerfrequenz von ca. 1:300 bis 500. Dazu kommen die Familien ohne Mutation in DNA-Reparaturgenen. Insgesamt ergibt sich also eine Anlageträgerfrequenz für erbliche kolorektale Karzinome von 1:200 bis 400 für unsere Bevölkerung (zum Vergleich: Anlageträgerfrequenz für die adenomatöse Polyposis coli: 1:8000). Das durchschnittliche Erkrankungsalter der HNPCC-Patienten liegt bei 38 Jahren. Selbst mit den jetzt novellierten Vorsorgeprogrammen werden diese Patienten nicht erfasst. Nur durch die Erhebung der Familienanamnese, in der Regel durch den Hausarzt, können diese Familien erkannt und einer intensivierten Vorsorge zugeführt werden. Durch regelmäßige Koloskopien kann dann die Diagnose „Darmkrebs“ verhindert werden.

Zur Erforschung der Ursachen des erblichen Darmkrebses fördert die Deutsche Krebshilfe seit 1999 bundesweit sechs universitäre Zentren. Das Zentrum München-Regensburg möchte sich an dieser Stelle im Namen seiner Mitarbeiter (Dr. rer. nat. Wolfgang Dietmaier, Professor Dr. med. Manfred Gross, Gabriele Henke, Privatdozentin Dr. med. Elke Holinski-Feder, Dr. rer. nat. Gisela Keller, Brigitte Kerker, Dr. med. Reinhard Kopp, Privatdozent Dr. med. Peter Lohse, Dr. med. Michael Muders, Dr. med. Yvonne Müller-Koch, Dr. med. Thomas Ochsenkühn, Dr. med. Katja Ott, Dr. med. Uwe Schiemann, Dr. med. Holger Vogelsang, Privatdozentin Dr. med. Ingrid Becker, Susanne Plaschke) für diese Unterstützung bedanken.

Literatur

Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. J Med Genet. 1999 Nov;36(11):801-18.

Anschrift der Verfasser: Privatdozentin Dr. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder, Dr. Yvonne Müller-Koch, Medizinisch Genetisches Zentrum, Bayerstraße 53, 80335 München, Abteilung Medizinische Genetik (Leiter: Professor Dr. Jan-Diether Murken), Ludwig-Maximilians-Universität München, Goethestraße 29, 80336 München