

Adenomatöse Polyposis coli

Prof. Elke Holinski-Feder, MGZ - Medizinisch Genetisches Zentrum, München

Klinische Klassifikation

Für die klinische Klassifikation der insbesondere adenomatösen Polyposis wurde ein staging System vorgeschlagen (Lynch P). Die Verwendung dieses Systems soll eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Endoskopiebefunde ermöglichen, insbesondere auch im Hinblick auf die Bewertung chemopräventiver Maßnahmen. (Lynch PM; Gastrointest Endosc. 2016 Jul;84(1):115-12). Eine klinische Klassifikation ist der zeit nicht Gegenstand der S3-Leitlinie.

Stadium 1: 0-10 Polypen alle < 10mm

Stadium 2: 10-25 Polypen, meist < 5mm, keiner > 1cm

Stadium 3: 10-25 Polypen, alle > 1cm entfernt, keine HIN

Stadium 4: > 25 Polypen, nicht vollständig entfernt, HIN

Stadium 5: > 25 Polypen, nicht vollständig entfernt, HIN, Karzinom

HIN: hochgradige intraepitheliale Neoplasie

Dominant vererbte Polyposis-Syndrome

Mutationen im APC-Gen (FAP)

Die Inzidenz liegt bei zirka 1 : 10000 und ca. 1 % aller KRK sind auf eine FAP (familiäre adenomatöse polyposis coli) zurückzuführen. Bei Patienten mit klassischer FAP finden sich in zirka 80 % der Fälle Mutationen im APC-Gen. Die Nachweisrate von Mutationen sinkt, wenn die Patienten im höheren Lebensalter weniger Adenome aufweisen. In zirka 30 % der FAP-Fälle ist eine Mutation im APC-Gen in der Embryonalentwicklung neu aufgetreten, d. h. die Familienanamnese ist negativ. Bei wenigen dieser Patienten liefert eine Mutationsanalyse aus der DNA peripherer Blutlymphozyten unauffällige Ergebnisse. Die Mutation ist dann in der Embryonalentwicklung später aufgetreten, liegt in den Zellen der Kolonmukosa und eventuell auch in anderen Geweben vor, nicht aber in den Zellen des hämatopoetischen Systems, aus denen die genetische Diagnostik durchgeführt wurde. Man bezeichnet dies als somatisches Mosaik. In der Diagnostik hilft hier eine Analyse einzelner Adenome, hier ist in der Regel die kausale Mutation nachweisbar. Der Karzinogeneseweg folgt dem sogenannten „Vogelstein-Pathway“ und benötigt hierfür einen Zeitraum von zirka 10 Jahren.

Gastrointestinale Manifestationen

Der Nachweis von mehr als 100 Adenomen liegt meist in der zweiten Lebensdekade, durchschnittlich im 16. Lebensjahr (Spanne 7–36 Jahre), kindliche Manifestationen sind selten. Bei der klassischen FAP sind 95 % der Patienten bis zum 35. Lebensjahr klinisch manifest, grundsätzlich gibt es aber auch attenuierte Verläufe. Die Penetranz der Erkrankung im Falle einer Anlageträgerschaft ist mit praktisch 100 % anzugeben. Ohne Präventionsmaßnahmen liegt das KRK-Risiko mit 21 Jahren bei 7 %, mit 45 Jahren bei 87 % und mit 50 Jahren bei 93 %.

Bei 50–90 % der Patienten entwickeln sich Adenome im Duodenum, bei 50% im Bereich der Papillenregion, selten im Jejunum oder Ileum. In der Literatur sind bislang ca. 10 Fälle eines ilealen oder jejunalen Karzinoms beschrieben [Ruys AT et al., Clin Gastroenterol Hepatol 8:731-3]. Es gibt keine Assoziation zwischen der Anzahl der Adenome von Kolon zu Duodenum. Das Lebenszeitrisiko für ein Dünndarmkarzinom ist mit 4–12 % anzugeben, das Erkrankungsalter liegt bei 45-52 Jahren.

Im Magen können gehäuft hamartomatöse Drüsenkörperzysten auftreten, selten Adenome. Die längere Beobachtung der Patienten mit Z. n. Kolektomie zeigt ein zirka 10-fach erhöhtes Magenkarzinomrisiko. Als Präkanzerose gelten die Magenadenome, selten sieht man eine Assoziation zu den Drüsenkörperzysten [Garrean S Am Surg 74: 79-83;].

Maligne extraintestinale Manifestationen

1–2% der FAP-Patienten, bevorzugt Frauen, entwickeln papilläre Schilddrüsenkarzinome, in einer kleineren Studie wird ein Risiko von 17 % angegeben. Ein gering erhöhtes Tumorrisiko findet sich für Pankreaskarzinome (2 %), Hepatoblastome (1,6 %) vor allem im Kleinkindesalter, hepatobiliäre Karzinome (2%) und Medulloblastome (jeweils < 1 %).

Benigne extraintestinale Manifestationen

Osteome, meist der Schädelkalotte oder der Mandibula, können in jedem Lebensalter, auch vor der gastrointestinalen Manifestation, auftreten.

Patienten weisen eine zu hohe oder zu niedrige Anzahl der bleibenden Zähne auf. Die Zähne können an untypischer Lokalisation (z. B. Gaumen) durchbrechen, sie können aber auch als zystische Degeneration im Kieferknochen liegen, 17% der FAP-Patienten weisen Odontome auf.

Assoziationen bestehen mit einer kongenitalen Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE). Dies sind gutartige, angeborene Veränderungen des Augenhintergrundes mit Nachweis von solitären/multiplen, scharf begrenzten, flachen und tiefschwarzen Läsionen der Retina, die den Visus nicht einschränken. Einzelne dieser Läsionen werden auch in der Normalbevölkerung beobachtet.

Zu den gutartigen Hautmanifestationen gehören Epidermoidzysten und Fibrome.

Desmoide sind klonale Fibroblastenproliferationen. Sie wachsen lokal verdrängend, seltener infiltrierend und treten bei zirka 10-30 % der FAP-Patienten auf, 2–5 % aller FAP-Patienten versterben an den Folgen von Desmoiden. Bei ca. 7% aller Patienten mit einem Desmoid liegt eine FAP zu Grunde [Sinha A et al., Colorectal Dis 13:1222-9]. Häufige Lokalisationen finden sich intraabdominal oder innerhalb der Bauchdeckenmuskulatur. Risikofaktoren stellen das weibliche Geschlecht, insbesondere hohe Östrogenspiegel (Schwangerschaft oder hormonelle Kontrazeption), Desmoide auch bei anderen Familienmitgliedern, das Vorliegen von Osteomen und intraabdominelle chirurgische Eingriffe dar. Desmoide, die im Rahmen einer Schwangerschaft aufgetreten sind, weisen eine bessere Prognose auf.

Klinisch inapparente adrenokortikale Adenome finden sich bei 7–13 % der FAP-Patienten. Insgesamt kann die FAP innerhalb einer Familie sehr variabel verlaufen, dies betrifft die Anzahl und das Manifestationsalter der Adenome, aber auch die extraintestinalen Manifestationen. Grundsätzlich erhöht das Auftreten der extraintestinalen Manifestationen das Risiko hierfür auch bei anderen betroffenen Familienmitgliedern, was auf das Vorliegen einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation hindeutet. Desmoide können bereits kongenital vorliegen, ebenso kann ein Hepatoblastom im Kindesalter die Primärmanifestation darstellen.

Gardner-Syndrom, Turcot-Syndrom, Flat Adenoma-Syndrom

Als Gardner-Syndrom wird eine FAP mit Mutationsnachweis im APC-Gen, dem vermehrten Auftreten von Haut- bzw. Weichteiltumoren (Epidermoidzysten, Fibrome und Desmoide), Osteomen, Zahnanomalien und einer Polypose des oberen GI-Traktes bezeichnet. Bei genauer Untersuchung und weiter fortgeschrittener Erkrankung findet man bei vielen FAP-Patienten diese intestinalen und extraintestinalen Manifestationen, sodass nur bei Patienten mit sehr ausgeprägtem Auftreten von Weichteiltumoren die Bezeichnung „Gardner-Syndrom“ noch verwendet wird.

Das Turcot-Syndrom beschreibt die Assoziation einer Polyposis coli mit ZNS-Tumoren. Bei Mutationen im APC-Gen finden sich häufiger Medulloblastome, bei Mutationen in den Lynch-Syndrom-Genen meist Glioblastome.

Der klinische Phänotyp des Gardner-Syndroms entspricht der attenuierten FAP mit eher wenigen Adenomen in proximaler Lokalisation, verursacht durch Mutationen im APC-Gen. Da proximale Adenome grundsätzlich eher flach sind, ist das Flat-adenoma-Syndrom keine besondere Form der FAP, eher wird die Histologie hier durch die proximale Lokalisation bestimmt. Differenzialdiagnostisch ist außerdem an HNPCC zu denken, auch hier treten eher proximale flache Adenome auf.

Die Nomenklatur dieser Syndrome wird nicht mehr verwendet, es handelt sich entweder um eine FAP oder um ein Lynch-Syndrom.

Rezessiv vererbte Polyposis - Syndrome

Bei diesen Formen mit rezessiver Vererbung ist die Familienanamnese in der Regel unauffällig da die Eltern mit jeweils einer heterozygoten Mutation symptomose Anlageträger sind und von beiden Eltern jeweils diese eine Mutation mit an die/die Nachkommen vererbt werden, der dann betroffen ist. Das Risiko für die Nachkommen anlagetragender Eltern beide Mutationen zu erben und dann auch klinisch betroffen zu sein, beträgt 25%.

Mutationen im MUTYH-Gen

Die Vererbung der MAP ist autosomal rezessiv, die Familienanamnesen sind daher, wenn überhaupt, nicht über die Generationen, sondern in der Generation (bei den Geschwistern) positiv. Für das MUTYH-Gen sind unterschiedliche Founder-Mutationen in verschiedenen ethnischen Populationen beschrieben. Für die europäische Bevölkerung sind die pathogenen Mutationen p.Tyr165Cys und p.Gly382Asp häufig. Die Häufigkeit MUTYH-verursachter KRK liegt bei 1–2% aller KRK [Lubbe SJ et al., J Clin Oncol 27: 3975 – 3980; 2009].

Das Risiko für homozygote oder compound heterozygote Anlageträger für ein KRK ist 28-fach erhöht bei einem mittleren Erkrankungsalter von zirka 60 Jahren. Das Erkrankungsrisiko liegt mit 50 Jahren bei 19%, mit 60 Jahren bei 42% und erreicht zirka 80% im 80. Lebensjahr [6]. 10% der Patienten weisen klinisch eine klassische FAP mit sehr vielen Adenomen bereits im jungen Erwachsenenalter auf, die meisten Patienten zeigen eine attenuierte Form mit weniger als 100 Adenomen, 10–20% der Patienten werden auch im höheren Lebensalter nur wenige (< 10) oder keine Adenome neben einem KRK aufweisen. Die Datenlage zur Risikoerhöhung für heterozygote Anlageträger mit nur einer Mutation ist kontrovers. Eine große aktuelle Studie zeigt bei der Auswertung von etwa 400 Anlageträgern keine Risikoerhöhung für ein KRK [Lubbe SJ et al., J Clin Oncol 27: 3975 – 3980; 2009], andere Studien geben ein Risikoverhältnis zwischen 1,5 und 2 an [Colebatch A et al., Br J Cancer 95: 1239-1243; 2005].

Das MUTYH-Gen hat die Aufgabe, oxidative Schäden an der DNA zu korrigieren. Das Oxidationsprodukt 8-Oxoguanosin führt bei der Replikation zu Transversionen in der DNA von G : C zu T : A. Von diesen Transversionen ist unter anderem das APC-Gen, aber auch das KRAS-Gen betroffen, ersteres führt zu Adenomen, zweiteres zu hyperplastischen Polypen (HP) und serratierten Adenomen (SA). Eine hyperplastische Polypose kann daher auch durch Mutationen im MUTYH-Gen verursacht sein. Der Karzinogenese-Weg folgt somit zum einen dem sogenannten „Vogelstein-Pathway“ und zum anderen kann durch somatische Mutationen im KRAS-Gen auch der CIMP-Pathway beschriftet werden (CIMP:

CpG island methylator pathway). Die Histologie der MAP-KRK weist Ähnlichkeiten zu den Lynch-Syndrom -KRK auf: eine proximale Lokalisation findet sich in 40–70 %, muzinöse Histologie in 20 %, den Tumor infiltrierende Lymphozyten (TIL) in zirka 74 % der Fälle. Vor allem die TIL weisen darauf hin, dass von den multiplen Transversionen in der DNA der Tumorzelle auch die Gene der Oberflächenproteine betroffen sind, diese sich in ihrer Struktur verändern und eine immunogene Wirkung entwickeln.

Eine Mitbeteiligung des oberen Gastrointestinaltraktes, besonders des Dünndarms, findet man bei zirka 30 % der Patienten mit einer MAP. Für das Auftreten von extraintestinalen Manifestationen, wie bei der FAP, gibt es keine gesicherten Hinweise.

Als Hinweis auf eine MAP und als Hilfe bei der Indikationsstellung für eine molekulargenetische Analyse sind folgende Merkmale zu nennen: klassische Polypose ohne Nachweis einer Mutation im APC-Gen, attenuierte Polypose, vor allem, wenn auch HP und SA vorliegen, KRK-Patienten mit wenigen synchronen Adenomen, HP oder SA, vor allem mit HNPCC-typischer Lokalisation bzw. Histologie.

Vorsorge, Therapie und Prävention bei der adenomatösen Polyposis coli

Gastrointestinaltrakt - FAP

Aufgrund des erhöhten Hepatoblastomrisikos im Kindesalter bei der FAP kann eine prädiktive Testung im Kindesalter erwogen werden, dies vor allem, wenn Hepatoblastome in der Familie aufgetreten sind. Bei nachgewiesener Anlageträgerschaft sollte eine Bestimmung des AFP-Wertes und eine Ultraschalluntersuchung alle 3–6 Monate bis zum 7. Lebensjahr erfolgen. Alternativ kann die prädiktive Testung mit zirka 10–12 Jahren erfolgen, da zu diesem Zeitpunkt auch die Vorsorge (zunächst Rektosigmoidoskopie) beginnen sollte. Grundsätzlich sollte man sich mit dem Beginn der Vorsorge an dem Verlauf der Erkrankungen in der Familie orientieren, insbesondere bei attenuierten Verläufen, die sich klinisch erst im Erwachsenenalter mit proximal lokalisierten Adenomen manifestieren. Bei attenuierten Verläufen sollte die erste Vorsorge 10–15 Jahre vor der frühesten Diagnose in der Familie erfolgen. Eine Gastroskopie mit Papillenbeurteilung und Einsicht des oberen Dünndarms wird bei der klassischen FAP ab dem 25. – 30. Lebensjahr empfohlen.

Die Adenom-Karzinom-Sequenz ist bei der FAP nicht verkürzt, in der Vorsorge anfänglich unauffällige Befunde können nach 3 Jahren kontrolliert werden.

Die Indikation zur Kolektomie bzw. Proktokolektomie ist in Abhängigkeit von den klinischen Befunden und der Compliance des Patienten in der Vorsorge zu stellen. Ebenso ist die Indikation für einen ileo-analen Pouch oder eine ileo-rektale Anastomose in Abhängigkeit von der Klinik zu stellen, was vor allem bei attenuierten Verläufen von Relevanz ist. Bei der OP-Indikation ist weiterhin zu berücksichtigen, dass 17% aller Patientinnen nach der OP

(unabhängig vom OP-Verfahren) eine sekundäre Sterilität durch Tubenverklebungen aufweisen, das Risiko hierfür ist bei einer OP mit ca. 22 Jahren signifikant höher als bei einer OP mit 28 Jahren ($P < 0.05$) [9]. 57% der Patienten entwickeln im Verlauf Adenome im Pouch.
Desmoide - FAP

Desmoide entstehen vorzugsweise im Bereich der OP-Narben so dass möglichst ein minimal invasives Vorgehen gewählt werden sollte. Desmoide sollten zunächst medikamentös mit hoch dosiertem Tamoxifen (120 mg pro Tag) und Sulindac (300 mg pro Tag) behandelt werden. In neuern Studien haben sich aber auch Kombinationen von Sulindac mit Imatinib oder Bevacizumab und zuletzt mit sehr guten Ergebnissen mit Sorafenib erwiesen (Bench N et al., NEJM 376;26; 2017; Kasper B. et al., Eur J Cancer; 51:127-36; 2015). Unter dieser Kombination zeigen drei Viertel der Patienten mit FAP-assoziierten Desmoiden eine partielle oder komplette Remission. Desmoide sollten zunächst einem konservativen Therapieversuch zugeführt werden. Hierbei ist zu beachten, dass ein Ansprechen auf die Therapie erst nach Monaten sichtbar werden kann, entweder durch eine Größenabnahme oder durch das Auftreten von zystischen Veränderungen.

Schilddrüse - FAP

Eine regelmäßige Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse wird ab dem ca. 30. Lebensjahr empfohlen.

Medikamentöse Prävention – FAP und MAP

Die Entstehung und die Progression der kolorektalen Adenome bei FAP kann durch Medikamente gehemmt werden. Dies wurde sowohl für das NSAR-Präparat Sulindac als auch für den in den USA zugelassenen COX-2-Inhibitor Celecoxib in randomisierten Therapiestudien gezeigt. Beide Präparate bewirkten dosisabhängig, dass im Vergleich zu einem Placebo-Kontrollarm weniger Polypen im weiteren Verlauf auftraten und die Polypen langsamer an Größe zunahmen. Der beste Effekt wurde unter einer Dosis von 2 400 mg Celecoxib täglich beobachtet. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass es sich dabei um zeitlich befristete Studien handelte (Therapiedauer meist 6 Monate) und dass als Studienendpunkt lediglich die Zahl und Größe der Polypen untersucht wurde. Es ist nicht gezeigt, ob durch eine solche Behandlung die Entstehung von Karzinomen verhindert werden kann. Vor diesem Hintergrund ist eine Therapie mit Sulindac (über die Internationale Apotheke erhältlich) oder Celecoxib bei FAP-Patienten mit manifesten Adenomen ohne Karzinom gerechtfertigt, die nach entsprechender Aufklärung bewusst die ausdrücklich empfohlene operative Behandlung ablehnen. Eine Metaanalyse zeigt keinen Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Apoplexien und Myokardinfarkten für NSAR und Celecoxib, sodass den

nebenwirkungsärmeren selektiven COX-2-Inhibitoren eher der Vorzug zu geben ist. Bei Patienten mit erhaltener Rektumschleimhaut oder mit Adenomen in einem ileo-analen Pouch oder bei Dünndarmadenomen ist ebenfalls der Einsatz der Präparate zu erwägen. Bei Ansprechen auf eine medikamentöse Prävention kann eine zeitlich begrenzte Einnahme z. B. zur Planung der Schullaufbahn bzw. der Berufsausbildung oder zur Umsetzung der Familienplanung sinnvoll sein. Es ist zu beachten, dass 17% aller Frauen nach einer Proktokolektomie mit Anlage eines ileo-analen Pouchs wegen Verklebung der Eileiter sekundär infertil sind. Vor allem bei attenuierten Verläufen kann hier wertvolle Zeit gewonnen werden.