

Hereditäre kolorektale Karzinome – Überlegung zu präventiven chirurgischen Maßnahmen

S. Pistorius^a H.K. Schackert^b H.-D. Saeger^a

^aKlinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, und

^bAbteilung Chirurgische Forschung, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden

Schlüsselwörter

Hereditäre kolorektale Karzinome ·
Molekulare Diagnostik · Präventive Chirurgie

Zusammenfassung

Das «Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer» (HNPCC)-Syndrom bildet mit zirka 5% aller kolorektalen Karzinome die größte Gruppe der familiären Formen; die familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP) macht zirka 1% aus. Voraussetzung für die Indikationsstellung zu *individuellen* Vorsorgeprogrammen ist die Identifizierung der pathogenen Keimbahnmutation. Bei der klassischen FAP ist die Durchführung einer restaurativen Proktokolektomie die Therapie der Wahl, beim HNPCC-Syndrom gibt es aufgrund fehlender Daten klinischer Studien noch keinen Operationsstandard, der über eine Resektion entsprechend den onkologischen Resektionsprinzipien hinausgeht. Eine prophylaktische Kolektomie vor Manifestation eines kolorektalen Karzinoms bei HNPCC kann bei der gegenwärtigen Datenlage nicht empfohlen werden. Hauptargumente für die Erweiterung des Eingriffs bei manifestem kolorektalem Karzinom bei HNPCC-Patienten sind das Risiko metachroner kolorektaler Karzinome von 40–45% in einem Zeitraum von 10 Jahren und die rasche Tumorprogression. Bei Erstmanifestation eines Kolonkarzinoms erscheint die Durchführung einer subtotalen Kolektomie indiziert. Bei Erstmanifestation des Karzinoms im unteren Rektumdrittel ist die Durchführung einer Proktokolektomie bzw. unter entsprechenden onkologischen und funktionellen Voraussetzungen eine Kolektomie mit Proktomukosektomie und Ileum-Pouch zu erwägen. Die Evaluierung dieser Überlegungen sollte im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie erfolgen. Die Beratung, molekulare Diagnostik und chirurgische Therapie von Patienten mit hereditären kolorektalen Karzinomen sollte zunächst nur entsprechenden interdisziplinären Zentren vorbehalten bleiben.

Key Words

Hereditary colorectal carcinomas · Molecular diagnosis · Preventive surgery

Summary

Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC) accounts for about 5% of all colorectal cancers and is the most frequent familial form; familial adenomatous polyposis coli accounts for about 1%. Prerequisite for individually tailored surveillance is the identification of the pathogenic germline mutation. In classical FAP, surgical standard is a restorative proctocolectomy while in HNPCC there is no surgical standard other than standard oncological resection due to missing evidence. In HNPCC, prophylactic colectomy before the onset of the first colorectal cancer is not recommended. Main arguments for the extension of the resection in the case of the first colorectal carcinoma in HNPCC are the rate of metachronous colorectal carcinomas of 40–45% in a 10-year interval and rapid tumor progression. In HNPCC, in the case of first colon cancer a subtotal colectomy seems to be indicated. A proctocolectomy or, if indicated, a restorative proctocolectomy may be considered in the case of carcinomas in the lower rectum. These considerations should be evaluated in a prospective clinical trial. Counselling, molecular diagnosis and surgery in patients with hereditary colorectal cancers should only be performed in interdisciplinary centers.

Einleitung

Hereditäre kolorektale Karzinome machen zirka 7% aller kolorektalen Karzinome aus. Das «Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer» (HNPCC)-Syndrom bildet mit zirka 5% die größte Gruppe der familiären Formen; die familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP) macht zirka 1% aus. Weitere hereditäre Formen wie das Peutz-Jeghers-Syndrom oder die juvenile Polyposis sind wesentlich seltener.

In den letzten Jahren konnten entscheidende Fortschritte bei der Charakterisierung der molekularen Mechanismen der Pathogenese dieser hereditären Formen gemacht werden. Dies hat einerseits zum tieferen Verständnis der Ursachen der klinischen Manifestation beigetragen, andererseits wurde es somit möglich, Mutationsträger und Nichtmutationsträger in den betroffenen Familien im Rahmen der molekularen Diagnostik zu identifizieren. Dies ist die Voraussetzung sowohl für *gezielte* Indikationsstellungen zu individuellen Vorsorgeprogrammen als auch für prophylaktische Therapieansätze bei Mutationsträgern. Zukünftig ist zu erwarten, dass aufgrund einer zunehmend genaueren Prädiktion des zu erwartenden klinischen Bildes die Indikation zur *gezielten* klinischen Vorsorge bzw. zur Spezifizierung und Optimierung der operativen Therapie im Erkrankungsfall beeinflusst wird.

Präventive chirurgische Maßnahmen im Rahmen von Tumorsyndromen setzen eine präzise Prädiktion des Tumorrisikos voraus. Die Indikationsstellung unterliegt hier noch strengen Grundsätzen als in der konventionellen onkologischen Chirurgie. Darüber hinaus ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von allen beteiligten Fachgebieten, insbesondere Chirurgen, Genetikern, Molekularbiologen, Gynäkologen, Internisten und Psychologen, bei der umfassenden Beratung, Diagnostik, Vorsorge und Therapie dieser Patienten essentiell. Um diesem hohen Anspruch und der Bedeutung dieser Tumorentität Rechnung zu tragen, fördert die Deutsche Krebshilfe seit 1999 neben dem Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden 5 weitere Zentren für Krebsvorsorge und Krebsfrüherkennung bei erblichem kolorektalen Karzinom.

Im Folgenden sollen am Beispiel der FAP und des HNPCC-Syndroms einige Aspekte der Pathogenese und klinischen Manifestation sowie Optionen der prädiktiven molekularen Diagnostik und daraus resultierende Überlegungen zu prophylaktischen Therapieansätzen bei hereditären kolorektalen Karzinomen dargestellt werden.

Familiäre adenomatöse Polyposis coli

Pathogenese, klinische Manifestation, molekulare Diagnostik und Vorsorge

Die FAP wird autosomal-dominant vererbt und basiert auf Keimbahnmutationen des APC-Gens [1–3]. Sie ist durch das Auftreten von hunderten bis tausenden von adenomatösen

Polypen im Kolon und Rektum charakterisiert. Die kumulative Wahrscheinlichkeit für die Malignisierung mindestens eines dieser Polypen beträgt fast 100%. Extrakolonische Manifestationen sind Polypen des Magens und des Duodenums, Papillenadenome und -karzinome, Desmoide, die kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE) und weitere seltener Manifestationen. Auffallend bei dieser Erkrankung ist eine typische Genotyp-Phänotyp-Korrelation [4]. Keimbahnmutationen im zentralen Teil des Gens führen zur Ausbildung eines schweren Phänotyps mit frühzeitiger Karzinomentstehung [5]. Ist die Keimbahnmutation am Anfang oder Ende des APC-Gens lokalisiert, so resultiert eine attenuierte Form (AFAP) mit deutlich weniger Polypen und späterem Manifestationsalter [6].

Die Analyse des APC-Gens bei Indexpatienten ermöglicht in den meisten Familien die Identifizierung der pathogenen Keimbahnmutation. Danach sollte Risikopersonen innerhalb der Familie die prädiktiv molekulare Diagnostik angeboten werden. Während Nichtmutationsträger keiner weiteren speziellen Vorsorge bedürfen, muss bei Mutationsträgern eine jährliche Rektosigmoidoskopie, bei Beobachtung erster Polypen eine Koloskopie bis zur entsprechenden Operation durchgeführt werden. Diese regelmäßige Vorsorge muss auch bei allen Risikopersonen in Familien durchgeführt werden, in denen der Nachweis der pathogenen Keimbahnmutation nicht gelingt [7].

Chirurgische Therapie und chirurgische Prävention

Standard bei Patienten mit einer klassischen Form der FAP ist die Durchführung einer restaurativen Proktokolektomie [8–10], wobei hier der Eingriff meistens im Alter zwischen 18 und 22 Jahren indiziert ist. Ziel der Operation ist die Entfernung des gesamten Kolons und Rektums vor Entstehung eines Karzinoms.

Die Frage, ob diese operative Strategie bei Patienten mit einer AFAP modifiziert werden kann (Kolektomie mit Ileorektostomie), ist gegenwärtig noch nicht abschließend zu beantworten [11].

«Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer»-Syndrom

Pathogenese, klinische Manifestation, molekulare Diagnostik und Vorsorge

Das HNPCC-Syndrom, das ebenfalls autosomal-dominant vererbt wird, ist klinisch durch die Amsterdam-Kriterien I/II definiert. [12, 13]. HNPCC-Mutationsträger entwickeln frühzeitig Karzinome, insbesondere syn- und metachrone kolorektale Karzinome, jedoch auch extrakolonische Karzinome, insbesondere des Endometriums, des Dünndarms, der ableitenden Harnwege und weiterer Organe. Auf molekularer Basis sind hochpenetrante Keimbahnmutationen in DNA-Mismatch-Repair-Genen (*hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6*, *PMS1*, *PMS2*) mit diesem Syndrom ursächlich assoziiert [14–20].

Wie bei der FAP kann nach der Identifizierung der pathogenen Keimbahnmutation die prädiktive molekulare Diagnostik zwischen Mutationsträgern und Nichtmutationsträgern differenzieren. Mutationsträger und alle Risikopersonen in Familien mit Amsterdam-Kriterien, in denen die pathogene Keimbahnmutation nicht identifiziert wurde, sollten in das HNPCC-Vorsorgeprogramm [21, 22, Richtlinien des Verbundprojektes «Familiärer Darmkrebs» der Deutschen Krebshilfe] eingebunden werden. Das Ziel des HNPCC-Vorsorgeprogramms ist die zeitige Diagnosestellung von Adenomen und Karzinomen. Die Koloskopie bietet darüber hinaus durch die Polypektomie die Möglichkeit der aktiven Karzinomprävention, was bereits zu einer deutlichen Reduktion des Auftretens kolorektaler Karzinome führt [23–25].

Chirurgische Therapie und chirurgische Prävention

Die Überlegungen zu einer möglichen Erweiterung des operativen Eingriffs im Sinne einer chirurgischen Prävention bei HNPCC-Patienten resultieren aus einigen Besonderheiten dieses Syndroms, insbesondere der Häufung von syn- und metachronen kolorektalen Adenomen und Karzinomen, der beschleunigten Adenom-Karzinom-Sequenz und der raschen Tumorprogression.

Prinzipiell sind vier verschiedene Optionen bei der chirurgischen Therapie bei HNPCC-Patienten bzw. -Mutationsträgern zu diskutieren:

1) Resektion des manifesten kolorektalen Karzinoms entsprechend den onkologischen Resektionsprinzipien

Die chirurgische Therapie des kolorektalen Karzinoms unter kurativer Zielsetzung besteht in der En-bloc-R0-Resektion des tumortragenden Kolons bzw. Rektums mit dem regionalen Lymphabflussgebiet nach onkologischen Radikalitätsprinzipien [26]. Sie bildet den etablierten Standard der onkologischen Chirurgie dieser Tumoren und ist prinzipiell in dieser Form auch bei kolorektalen Karzinomen bei HNPCC-Patienten gültig.

2) Prophylaktische Resektion bereits vor der Manifestation einer kolorektalen Neoplasie

Für eine prophylaktischen Resektion (subtotale Kolektomie) vor der Entwicklung einer kolorektalen Neoplasie (Adenom/Karzinom) spricht das hohe kumulative Risiko von über 80% für ein kolorektales Karzinom [27, 28]. Regelmäßige Koloskopien bei Angehörigen von HNPCC-Familien in Abständen von 3 Jahren halbieren das kolorektale Karzinomrisiko zwar und senken die Gesamtmortalität um 65% [23, 24], trotz regelmäßiger Koloskopien werden jedoch bis zu 45% der Mutationsträger ein kolorektales Karzinom entwickeln, und zirka 8,7% der Patienten werden an ihrer Tumorerkrankung sterben [23].

Gegen eine prophylaktische Kolektomie spricht die inkomplette Penetranz; zirka 20% der Mutationsträger werden vermutlich im Laufe ihres Lebens niemals ein kolorektales Karzinom entwickeln, sie würden umsonst kolektomiert werden. Außerdem können neben kolorektalen

Karzinomen weitere extrakolonische Karzinome auftreten; welches Karzinom sich bei welchem Mutationsträger als erstes entwickeln wird, ist momentan nicht vorhersagbar. Außerdem müsste das verbliebene Rektum weiterhin regelmäßig überwacht werden. Eine prophylaktische Kolektomie kann bei der gegenwärtigen inkompletten Datenlage und unscharfen Prädiktion somit nicht empfohlen werden [28, 29].

3) Operative Eingriffe bei Adenomen (endoskopisch, Resektion)

Adenome werden endoskopisch entfernt. Regelmäßige Koloskopien mit Polypektomien bei Angehörigen von HNPCC-Familien in Abständen von 3 Jahren halbieren das kolorektale Karzinomrisiko und senken die Gesamtmortalität um 65% [23, 24]. Wegen des häufig flachen Wachstums ist die Schlingenabtragung nicht immer möglich. Dann muss die Läsion nach den üblichen Kriterien chirurgisch reseziert werden. [26]. Für den Fall multipler, synchron entstandener Adenome ist die Kolektomie, gegebenenfalls die kontinenserhaltende Proktokolektomie zu erwägen. Für weitergehende, präventive Dickdarmresektionen bei singulären Adenomen liegen derzeit keine Daten vor, die präventiv-chirurgische Maßnahmen rechtfertigen.

4) Erweiterte und damit partiell präventive Resektionen bei manifestem Karzinom

Hauptargumente für die Erweiterung des Eingriffs bei manifestem kolorektalen Karzinom sind das Risiko metachroner kolorektaler Karzinome von 40–45% in einem Zeitraum von 10 Jahren, die beschleunigte Adenom-Karzinom-Sequenz und die rasche Tumorprogression [30–32]. Bei Erstmanifestation eines Kolonkarzinoms erscheint daher die Durchführung einer subtotalen Kolektomie indiziert. Bei Erstmanifestation des Karzinoms im Rektum ist die Durchführung einer Proktokolektomie bzw. unter entsprechenden onkologischen und funktionellen Voraussetzungen eine Kolektomie mit Proktomukosektomie und Ileum-Pouch zu erwägen [33–38]. Dies trifft für Patienten mit bereits nachgewiesener pathogener Keimbahnmutation zu. Da im klinischen Alltag häufig jedoch das Ergebnis der molekularen Diagnostik zum Zeitpunkt der Operationsplanung bzw. Indikationsstellung noch nicht bekannt ist, stellt sich die Frage, ob allein das Zutreffen der Amsterdam-Kriterien für diese Indikationsstellung ausreicht. So muss unter anderem bedacht werden, dass zirka 4% dieser Patienten vermutlich keine HNPCC-Patienten sind und ihr kolorektales Karzinom sporadisch ist [39]. Andererseits sollte dies kein alleiniges Argument gegen eine solche Indikation sein. Darüber hinaus sollte aufgrund des hohen Risikos für die Entwicklung von Endometriumkarzinomen [27, 28, 31] bei postmenopausalen HNPCC-Patientinnen die Durchführung einer gleichzeitigen prophylaktischen Hysterektomie (mit Oophorektomie) im Rahmen der Erstoperation des kolorektalen Karzinoms erwogen und diesen Patientinnen angeboten werden

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existieren keinerlei Daten prospektiver Studien zur Problematik erweiterter bzw. prophylaktischer Operationen bei HNPCC-Patienten bzw. -Mutationsträgern. Eine retrospektive Analyse kommt allerdings zu dem Schluss, dass prophylaktische Operationen keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der koloskopischen Überwachung haben [25]; es besteht daher die Notwendigkeit der Evaluierung der bisherigen Überlegungen im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie.

Betreuung von Patienten und Familien mit hereditären kolorektalen Karzinomen am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden

In der am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden eingerichteten interdisziplinären Sprechstunde für hereditäre Tumorerkrankungen der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie und der Abteilung Chirurgische Forschung wurden seit 1997 mehr als 230 Indexpatienten und Fa-

milienangehörige mit Verdacht auf familiäres kolorektales Karzinom aus dem gesamten Bundesgebiet beraten, bei fast 200 Indexpatienten wurde die molekulare Diagnostik eingeleitet, und bei zirka einem Viertel der Familien konnte die prädisponierende Keimbahnmutation identifiziert werden. Auf der Grundlage des Ergebnisses der molekularen Diagnostik wurde für die erkrankten und asymptomatischen Mutationsträger ein gezieltes Vorsorgeprogramm eingeleitet, identifizierte Nichtmutationsträger konnten von diesem entbunden werden. Eigene Ergebnisse bezüglich der Effizienz des Vorsorgeprogramms liegen aufgrund der kurzen Beobachtungszeit derzeit noch nicht vor.

Seit 1999 fördert die Deutsche Krebshilfe 6 Zentren für Krebsvorsorge und Krebsfrüherkennung bei erblichem kolorektales Karzinom: Bochum, Bonn, Heidelberg, München, Dresden und Düsseldorf. Ziel zukünftiger klinischer Studien wird die weitere Evaluierung der auf der Basis der molekularen Grundlagenforschung und Diagnostik gewonnenen Daten insbesondere hinsichtlich präventiver chirurgischer und medikamentöser Therapien sein.

Literatur

- Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, Joslyn G, Stevens J, Spirio L, Robertson M, Sargeant L, Krapcho K, Wolff E, Burt R, Hughes J P, Warrington J, McPherson J, Wasmuth J, Le Paslier D, Abderrahim H, Cohen D, Leppert M, White R: Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991;66:589–600.
- Joslyn G, Carlson M, Thliveris A, Albertsen H, Gelbert L, Samowitz W, Groden J, Stevens J, Spirio L, Robertson M, Sargeant L, Krapcho K, Wolff E, Burt R, Hughes J P, Warrington J, McPherson J, Wasmuth J, Le Paslier D, Abderrahim H, Cohen D, Leppert M, White R: Identification of deletion mutations and three new genes at the familial polyposis locus. *Cell* 1991;66:601–613.
- Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, Smith KJ, Preisinger AC, Hedge P, McKechnie D, Finnear R, Markham A, Groffen J, Boguski M S, Altschul SF, Horri A, Ando H, Miyoshi Y, Miki Y, Nishisho I, Nakamura Y: Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991;253:661–665.
- Nagase H, Mioyoshi Y, Horii A, Aoki T, Ogawa M, Utsunomiya J, Baba S, Sasazuki T, Nakamura Y: Correlation between the location of germ-line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res* 1992;52:4055–4057.
- Caspari R, Friedl W, Mandl M, Möslein G, Kadmon M, Knapp M, Jacobasch KH, Ecker KW, Kreissler-Haag D, Timmermanns G, Propping P: Familial adenomatous polyposis: Mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer. *Lancet* 1994;343:629–632.
- Friedl W, Meuschel S, Caspari R, Lamberti C, Krieger S, Sengteller M, Propping P: Attenuated familial adenomatous polyposis due to a mutation in the 3-prime part of the APC gene: A clue for understanding the function of the APC protein. *Hum Genet* 1996;97:579–584.
- Winawer MJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, Glick SN, Ganiats TG, Bond JH, Rosen L, Zapka JG, Olsen SJ, Giardiello FM, Sisk JE, van Antwerp R, Brown-Davis C, Marciniak A, Mayer RJ: Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594–642.
- Herfarth C: Molekulare Diagnostik und Therapie in der Chirurgie. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1997;114:277–284.
- Soravia C, Berk T, Cohen Z: Genetic testing and surgical decision making in hereditary colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:21–28.
- Vasen HFA, van der Lijjt RB, Slors JFM, Buskens E, de Ruiter P, Baeten CGM, Schouten WR, Oostvogel HJM, Kuijpers JHC, Tops CMJ, Meera Khan P: Molecular genetics test as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1996;348:433–435.
- Wu J, Paul P, McGannon E, Church J: APC genotype, polyp number, and surgical options in familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 1998;227:57–62.
- Vasen HFA, Mecklin J-P, Meera Khan P, Lynch HT: The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424–425.
- Vasen HFA, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT: New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the international collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453–1456.
- Akiyama Y, Sato H, Yamada T, Nagasaki H, Tsuchiya A, Abe R, Yuasa Y: Germ-line mutation of the *hMSH6/GTBP* gene in an atypical hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindred. *Cancer Res* 1997;57:3920–3923.
- Kolodner RD, Hall NR, Lipford J, Kane MF, Morrison PT, Finan PJ, Burn J, Chapman P, Earabino C, Merchant E, Bishop DT: Structure of the human *MLH1* locus and analysis of a large hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma kindred for *mlh1* mutations. *Cancer Res* 1995;55:242–248.
- Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Jean J, Parsons R, Peltomaki P, Sistonen P, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Guan XY, Zhang J, Meltzer PS, Yu J-W, Kao F-T, Chen DJ, Cerosaletti KM, Fournier REK, Todd S, Lewis T, Leach RJ, Naylor SL, Weissenbach J, Mecklin J-P, Järvinen H, Petersen GM, Hamilton SR, Green J, Jass J, Watson P, Lynch HT, Trent JM, de la Chapelle A, Kinzler KW, Vogelstein B: Mutations of a *mutS* homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 1993; 75: 1215-1225.
- Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, Kikuchi-Yanoshita R, Muraoka M, Yasuno M, Igari T, Koike M, Chiba M, Mori T: Germline Mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 1997;17:271–272.
- Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Wie Y-F, Carter KC, Ruben SM, Rosen CA, Haseltine WA, Fleischmann RD, Fraser CM, Adams MD, Venter JC, Dunlop MG, Hamilton SR, Petersen GM, de la Chapelle A, Vogelstein B, Kinzler KW: Mutations of two *PMS* homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994;371:75–80.
- Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei Y-F, Ruben SM, Carter KC, Rosen CA, Haseltine WA, Fleischmann RD, Fraser CM, Adams MD, Venter JC, Hamilton SR, Petersen GM, Watson P, Lynch HT, Peltomaki P, Mecklin J-P, de la Chapelle A, Kinzler KW, Vogelstein B: Mutation of a *mutL* homolog in hereditary colon cancer. *Science* 1994;263:1625–1629.

- 20 Plaschke J, Kruppa C, Tischler R, Bocker T, Pistorius S, Dralle H, Rüschoff J, Saeger H-D, Fishel R, Schackert HK: Sequence analysis in the mismatch repair gene *hMSH6* in the germline of patients with familial and sporadic colorectal cancer. *Int J Cancer* 2000;85:606–613.
- 21 Burke W, Petersen G, Lynch P, Botkin J, Daly M, Garber J, Kahn MJL, McTiernan A, Offit K, Thomson E, Varricchio C: Recommendations for follow up care of individuals with inherited predisposition to cancer. *JAMA* 1997;277:915–919.
- 22 Weber T: Clinical surveillance recommendations adopted for HNPCC. *Lancet* 1996;348:465.
- 23 Järvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P: Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995;108:1405–1411.
- 24 Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Colan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, de la Chapelle A, Mecklin J-P: Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118:829–834.
- 25 Syngal S, Weeks JC, Schrag D, Garber JE, Kuntz KM: Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. *Ann Intern Med* 1998;129:787–796.
- 26 Junginger T, Hossfeld DK, Müller R-P: Diagnostik und Therapie des Kolon- und Rektumkarzinoms; in Junginger T, Hossfeld DK, Müller R-P (Hrsg): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Tumoren des Gastrointestinaltraktes und der Schilddrüse. Stuttgart, Demeter, 1999, pp 142–171.
- 27 Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, Liu B, Kinzler KW, Vogelstein B: Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997;6:105–110.
- 28 Vasen HFA, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, Nagengast FM, Meijers-Heijboer EH, Bertario L, Varesco L, Bisgaard M-L, Mohr J, Fodde R, Meera Khan P: Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110:1020–1027.
- 29 Syngal S, Weeks JC, Schrag D, Garber JE, Kuntz KM: Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. *Ann Intern Med* 1998;129:787–769.
- 30 Lynch HT: Is there a role for prophylactic subtotal colectomy among hereditary nonpolyposis colorectal cancer germline mutation carriers? *Dis Colon Rectum* 1996;1:109–110.
- 31 Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA: Lifetime risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995;64:430–433.
- 32 Jass JR: Colorectal adenoma progression and genetic change: Is there a link? *Ann Med* 1995;27:301–306.
- 33 Box JC, Rodriguez-Bigas MA, Weber TK, Petrelli NJ: Clinical implications of multiple colorectal carcinomas in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1999;42:717–721.
- 34 Church JM: Prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Med* 1996;28:479–482, 1999;42:717–721.
- 35 Pistorius S, Schackert HK, Nagel M, Saeger H-D: Die Chirurgie der hereditären kolorektalen Karzinome. *Zentralbl Chir* 2000;125(suppl 1): 23–27.
- 36 Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Mecklin JP, Myrhoj T, Rozen P, Bertario L, Järvinen HJ, Jass JR, Kunitomo K, Nomizu T, Driscoll DL, and the International Collaborative Group on HNPCC: Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer after abdominal colectomy. *Ann Surg* 1997;225:202–207.
- 37 Schackert HK, Hahn M, Pistorius S, Saeger H-D: Präventive Chirurgie des vererbten kolorektalen Karzinoms als Folge molekularer Diagnostik. *Chirurg* 1999;70:345–352.
- 38 Soravia C, Berk T, Cohen Z: Genetic testing and surgical decision making in hereditary colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:21–28.
- 39 Pistorius S, Kruppa C, Haas S, Plaschke J, Kruger S, Bulitta CJ, Nagel M, Saeger H-D, Schackert HK: Clinical consequences of the molecular diagnosis in families with mismatch repair gene germline mutations. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:255–263.