

# Der Pathologe

Organ der Deutschen Abteilung der Internationalen Akademie für Pathologie,  
der Deutschen, der Österreichischen und der Schweizerischen Gesellschaft für  
Pathologie und des Bundesverbandes Deutscher Pathologen

## Unterer Gastrointestinaltrakt

Aktuelle Entwicklungen und Standards bei  
der Befundung

Indexed in Science Citation Index Expanded and Medline

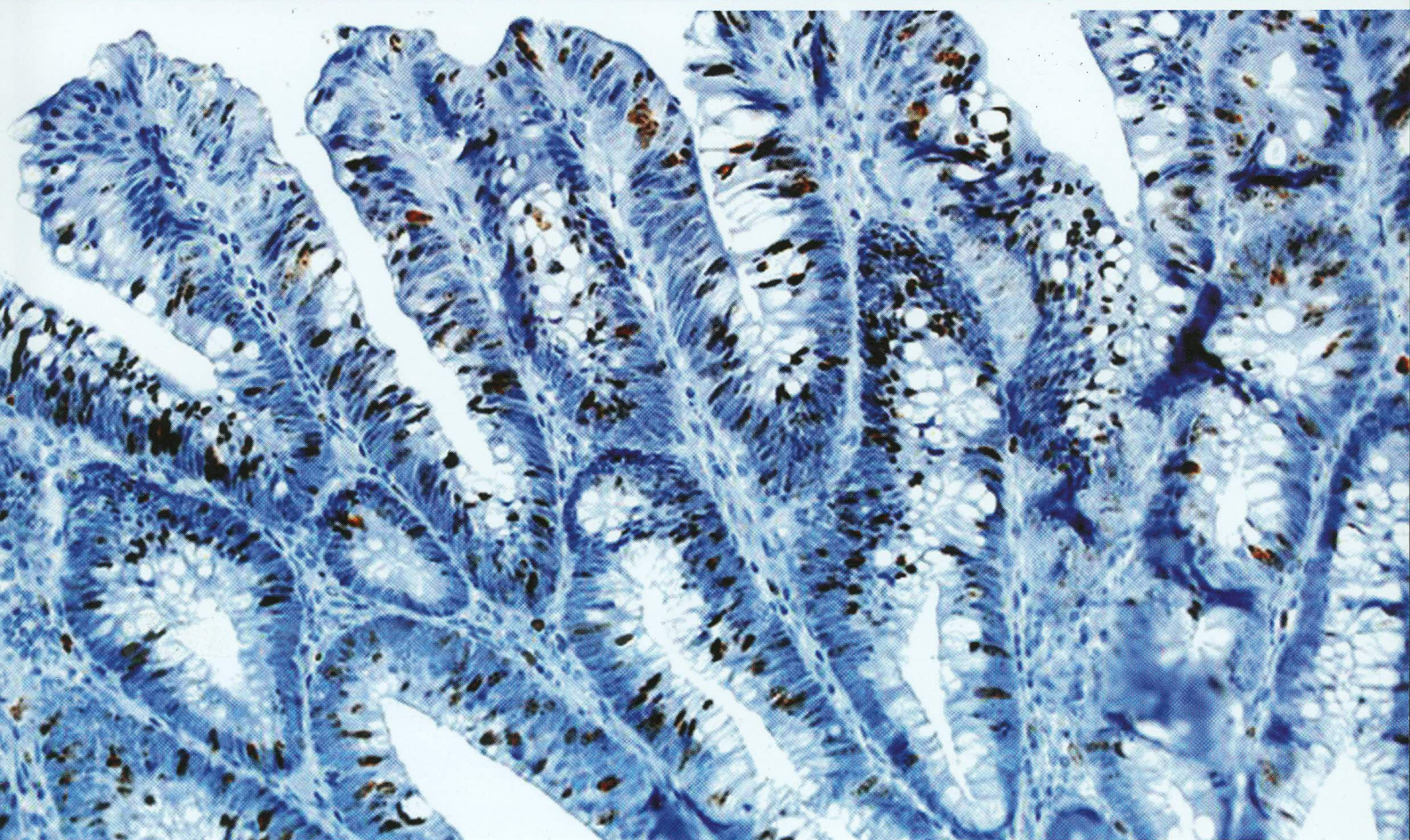
Mikroskopische Kolitis

Neuroendokrine Neoplasien

Kolorektale Polyposen

Steatohepatitis bei der Chemotherapie  
kolorektaler Lebermetastasen

Das Analkarzinom



# Kolorektale Polyposen

## Eine Anleitung zur Diagnostik

Die endoskopische und histopathologische Diagnose von Polypen des Kolorektums bereitet im Allgemeinen keine Schwierigkeiten und gehört zum Standard gastroenterologischer Untersuchungen.

Aufgabe des Pathologen ist es, am Biopsie- bzw. Resektatmaterial zunächst zu klären, ob es sich um einen neoplastischen oder nichtneoplastischen Polypen handelt, und ob es Hinweise auf eine invasive Neoplasie gibt. Bei adenomatösen Polypen steht weiterhin die Frage nach dem Grad der Dysplasie (intraepithelialen Neoplasie) und gegebenenfalls nach der vollständigen Entfernung im Gesunden im Vordergrund.

Im Gegensatz zu den adenomatösen Polypen kann es hinsichtlich der Klassifizierung der sog. hamartomatösen Polypen gelegentlich Schwierigkeiten geben. Auch die sichere Einordnung der serratierten Läsionen ist oft nicht problemlos, was zumeist auch an einer gewissen Verunsicherung hinsichtlich der Terminologie liegt.

Weit schwieriger ist es für den Pathologen, am Biopsiematerial die Diagnose oder zumindest Verdachtsdiagnose einer Polyposis zu stellen, was sich in den meisten Fällen in unzureichenden klinisch-anamnestischen Informationen begründet. Gelegentlich sind die Diagnosen gerade bei den etablierten Polyposen, wie der familiären adenomatösen Polyposis (FAP), hinsichtlich der Familienanamnese und der entsprechenden genetischen Alteration aber bereits gut dokumentiert, und die histopathologische Diagnostik zielt dann in erster Linie auf das Follow-up und den Ausschluss einer invasiven neoplastischen Transformation.

Die Fortschritte bei der genetischen Charakterisierung kolorektaler Polypen haben in den letzten Jahren dazu geführt, dass weitere hereditäre Polyposen, wie z. B. die MUTYH (auch MYH)-Polyposis, identifiziert werden konnten. Innerhalb der etablierten Polyposen konnte mittlerweile auch eine Subtypisierung auf der Grundlage ihres unterschiedlichen Genotyps vorgenommen werden.

Die genetische Klassifikation setzt aber in jedem Fall eine korrekte histomorphologische Typisierung voraus. Der Pathologe muss in der Lage sein, Hinweise auf eine mögliche Polyposis aus dem Phänotyp der Läsion im Kontext mit den klinischen Informationen und endoskopischen Angaben über z. B. Anzahl und Verteilung der Polypen abzuleiten. Um seiner „Lotsenfunktion“ gerecht zu werden, ist es für den Pathologen unerlässlich, seine Befunde und Verdachtsmomente mit der Klinik zu diskutieren und gegebenenfalls Hinweise zum Procedere für eine Kontrollendoskopie zu geben. So spielt es beispielsweise für die Diagnose einer hyperplastischen Polyposis eine große Rolle, wo und in welcher Zahl die entsprechenden Läsionen im Kolon vorliegen. Oft ergeben sich auch Hinweise auf die Polypenzahl aus früheren Endoskopien und nicht selten müssen zur Abklärung Kollegen aus anderen Einrichtungen kontaktiert werden, in denen bereits Voruntersuchungen und Polypenabtragungen stattgefunden haben. Hier sollten Kliniker und Pathologen gemeinschaftlich versuchen, entsprechende Informationen zu akquirieren. Gerade bei der hyperplastischen Polyposis beruht die Diagnose allein auf

dem morphologischen Erscheinungsbild und kann (noch) nicht genetisch verifiziert werden.

Auch Angaben zum Erkrankungsbeginn spielen eine nicht unerhebliche diagnostische Rolle, da einige Polyposen, wie die MUTYH-Polyposis oder die attenuierte FAP erst im mittleren Lebensalter manifest werden. Der Pathologe sollte versuchen, sich Zugang zu erforderlichen klinisch-anamnestischen Angaben zu verschaffen und beispielsweise Hinweise auf eine familiäre Häufung gastrointestinaler und/oder auch extragastrointestinaler Neoplasien in seine Überlegungen einbeziehen, um das diagnostische „Puzzle“ vervollständigen zu können.

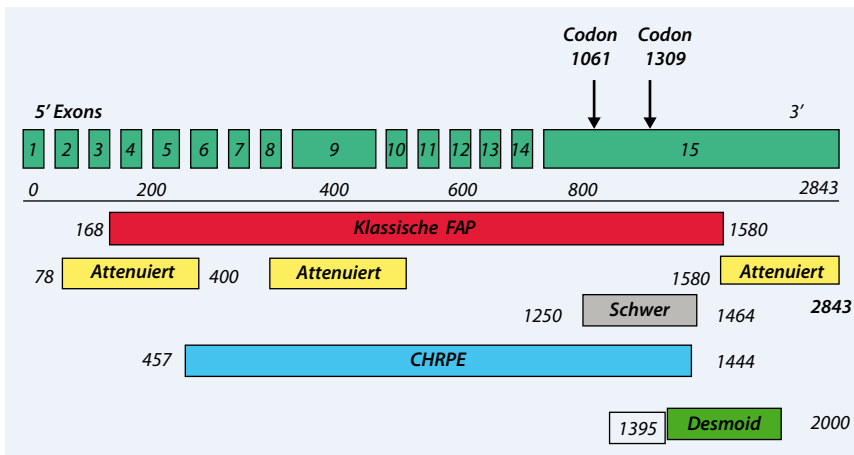
Die Diagnose einer Polyposis ist in jedem Fall eine multidisziplinäre Aufgabe, an deren Anfang die konventionelle morphologische Diagnose steht.

### Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)

Bei der FAP entwickeln sich hunderte und tausende von Adenomen im Kolon und Rektum. Die Wahrscheinlichkeit, dass aus einem oder mehreren Adenomen Karzinome entstehen, liegt bei 100%. Es handelt sich um eine autosomal-dominante Erkrankung mit einer Inzidenz von etwa 1:15.000 Neugeborenen [2]. Die Erkrankung ist bei beiden Geschlechtern gleich häufig. Sie ist für etwa 1% aller kolorektalen Karzinome verantwortlich. Die meisten Patienten bleiben zunächst asymptomatisch, bis die Adenome groß und zahlreich sind und rektale Blutungen, Anämie und schließlich eine invasive Neoplasie verursachen. Die systematische



**Abb. 1** ◀ Familiäre adenomatöse Polyposis: histologische Übersichtsaufnahme mit multiplen kleinen Adenomen (HE-Färbung, Vergr. 10:1)



**Abb. 2** ▲ APC-Protein-Domänen und FAP-Phänotyp (Genotyp-Phänotyp-Beziehung). Die klinische Ausprägung der FAP hängt von der Lokalisation der Alterationen auf dem Genom ab. Die klassische FAP wird durch Keimbahnmutationen in dem „adenomatosis polyposi coli“ (APC-Gen hervorgerufen, die zwischen Kodon 168 und 1580 liegen (roter Balken). Der vorliegende Fall mit hunderten von Adenomen im Kolon und Rektum gehört in diese Gruppe. Besonders schwer verlaufen Fälle mit Mutationen zwischen Kodon 1250 und 1464. Vor allem Patienten mit Mutationen zwischen Kodon 1395 und 2000 entwickeln Desmoidtumoren als wichtige extrakolorektale Manifestation. Eine weitere wichtige extrakolorektale Komplikation, die kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE, blauer Balken), findet sich bei Mutationen zwischen Exon 457 und 1444

multidisziplinäre Betreuung von FAP-Patienten hat zu einer erheblichen Verbesserung der Prognose und Lebensqualität geführt. Dabei spielt auch die Pathologie eine zentrale Rolle.

### Morphologie

Eine klassische FAP-Erkrankung liegt vor, wenn 100 oder mehr kolorektale Polypen nachzuweisen sind. Die Erkrankung wird typischerweise in der Pubertät manifest. Histologisch handelt es sich um Adenome, deren Größe meist unter einem Zentimeter bleibt (▣ Abb. 1).

Der Aufbau ist am häufigsten tubulär, kann aber auch tubulovillös oder villös sein. Manche Adenome sind so klein, dass sie mit dem bloßen Auge kaum zu

erkennen sind. Histologisch beginnen sie als kleine Ansammlungen tubulärer Drüsen mit zellulären Atypien („single-“ oder „oligo-crypt adenomas“). Die Entwicklung zum Karzinom verläuft identisch zu den sporadischen Adenomen über die typischen morphologischen Vorstadien mit unterschiedlichen Dysplasiegraden.

### Genetischer Hintergrund und Diagnose

Im Jahr 1991 wurde erstmals erkannt, dass trunkierende Mutationen des APC-Gens auf Chromosom 5q ursächlich für die meisten Fälle von FAP verantwortlich sind [18]. Bald wurde auch klar, dass somatische Mutationen des APC-Gens für 60–80% der sporadischen Adenome

und Karzinome im Kolon verantwortlich sind [43]. Das APC-Gen ist mit 15 Exonen sehr groß. In den vergangenen Jahren konnten unterschiedliche Genotyp-Phänotyp-Korrelationen hergestellt werden (▣ Abb. 2). Bei Patienten mit klassischer FAP werden in 80–90% der Fälle APC-Mutationen gefunden. Es gibt auch Gene, deren Mutationen somatische Mutationen des APC-Gens begünstigen. An erster Stelle ist hier das MYH-Gen zu nennen, über dessen Funktion noch berichtet wird.

Die klassische FAP mit Alterationen des APC-Gens ist eine autosomal-dominante Erkrankung. Bei betroffenen Eltern beträgt damit die Wahrscheinlichkeit 50%, dass sie das mutierte APC-Gen an ihre Kinder vererben. Bei ungefähr 20% der Patienten mit FAP liegt eine De-novo-Keimbahnmutation vor.

Die Adenome werden makroskopisch in der zweiten Lebensdekade erkennbar. Dann beträgt die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten von Karzinomen noch etwa 10 Jahre. Die American Gastroenterological Association empfiehlt bei Individuen mit nachgewiesener APC-Mutation ab einem Alter von 10 bis 12 Jahren mindestens jährliche Koloskopien.

Nach den deutschen S3-Richtlinien sollten Risikopersonen, bei denen eine Mutation bestätigt werden konnte, spätestens ab dem 10. Lebensjahr jährlich rektosigmoidoskopiert werden. Bei Nachweis von Adenomen muss eine komplette Koloskopie erfolgen und bis zur Proktokolektomie jährlich wiederholt werden.

### Manifestationen im oberen Gastrointestinaltrakt

Der obere Gastrointestinaltrakt ist bei der klassischen FAP häufig befallen. Bei mindestens 60% der Patienten entwickeln sich im Duodenum Adenome. Dort sind diese meistens in der Ampulle oder der ampullären Region lokalisiert. Sie unterliegen ebenfalls der Adenom-Karzinom-Sequenz. Das Risiko für FAP-Patienten, an einem Duodenalkarzinom zu erkranken wird mit bis zu 10% angegeben.

Die duodenalen Adenome werden nach der Spigelman-Klassifikation [54] bewertet, bei der die Anzahl der Adenome, ihre Größe, der histologische Typ und

der Dysplasiegrad zu einem „score“ zusammengefasst werden, der dann das klinische Procedere bestimmt.

Im Magen findet man bei FAP in über 80% Fundusdrüsenpolypen (Drüsenkörperzysten). Echte Adenome werden im Magen selten, dann meist im Antrum, beobachtet. Das Risiko, dass bei FAP im Magen Karzinome entstehen, ist aber gering.

### Extraintestinale Manifestation

Die wichtigste und für den Patienten bedeutendste extraintestinale Manifestation sind Desmoidtumoren. Am häufigsten handelt es sich um abdominale Desmoidtumoren. Eine gefürchtete Komplikation sind Obstruktionen des Dünndarms oder der Ureteren. Etwa 20% der FAP-Patienten sterben an den Komplikationen der Desmoidtumoren. Weiterhin wurden gehäuft papilläre Schilddrüsenkarzinome und Tumoren des Zentralnervensystems beobachtet.

Als Turcot-Syndrom wird die Kombination aus FAP und Hirntumoren bezeichnet. Das Gardner-Syndrom ist eine Kombination von FAP und Osteomen des Schädels und der Mandibula sowie multiplen epidermalen Zysten und kongenitaler Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE). Die Beziehung der unterschiedlichen Manifestationen zu den distinkten Mutationen im APC-Gen ist in **Abb. 2** dargestellt.

### Attenuierte FAP

Manche Fälle zeigen prinzipiell das Bild einer FAP, haben aber eine geringere Anzahl und oft vergleichsweise flache Adenome. Die Anzahl der Adenome beträgt oftmals weniger als 100. Sie haben eine vorzugsweise proximale Lokalisation. Kolorektale Karzinome entwickeln sich bei diesen Patienten im Durchschnitt 15 Jahre später als bei der klassischen FAP. Extrakolorektale Komplikationen mit Ausnahme von Desmoiden sind viel seltener.

Für dieses Krankheitsbild wurde der Begriff „attenuierte FAP“ (AFAP) geprägt [35]. Der AFAP-Phänotyp ist mit Keimbahnmutationen in spezifischen Regionen des APC-Gens assoziiert, und zwar in den Kodonen 78 bis 400 sowie 1581 bis 2843, darüber hinaus im gesam-

Pathologe 2011 · 32:303–313 DOI 10.1007/s00292-011-1437-z  
© Springer-Verlag 2011

A. Roessner · D. Kuester · T. Guenther

### Kolorektale Polyposen. Eine Anleitung zur Diagnostik

#### Zusammenfassung

Ein Großteil des in vielen Instituten für Pathologie bearbeiteten Einsendungsguts nehmen Biopsien und Resektionspräparate aus dem Gastrointestinaltrakt ein, wobei die polypösen Läsionen meist im Vordergrund stehen. Neben der Abgrenzung von nichtneoplastischen zu neoplastischen Polypen und der Bestimmung des Dysplasiegrads bei den letztgenannten sollte der Pathologe auch immer an die Möglichkeit einer eventuell zugrunde liegenden Polypose denken. Die bessere Charakterisierung der Polypen im Hinblick auf ihre genetischen und epigenetischen Alterationen hat dazu geführt, dass in den letzten Jahren weitere hereditäre Polyposen identifiziert werden konnten. Aber auch bei den

etablierten Polyposen konnte mittlerweile eine Subtypisierung auf der Grundlage ihres unterschiedlichen Genotyps vorgenommen werden. Bedeutsam für die konventionelle Histologie ist, dass sich aus der Morphologie einzelner Läsionen und deren Anzahl und Verteilung mögliche Rückschlüsse auf einen hereditären Hintergrund ziehen lassen. Damit kommt der histopathologischen Diagnose auch im Hinblick auf eine genetische Beratung der Familienangehörigen eine Bedeutung zu.

#### Schlüsselwörter

Kolon · Rektum · Polypose · Diagnostik

### Colorectal polyposis syndrome. A guide to diagnosis

#### Abstract

Biopsies and resection specimens of the gastrointestinal tract are a major part of the routine workload in many histopathology departments, whereby polypoid lesions are generally the main focus. In addition to distinguishing non-neoplastic from neoplastic polyps and evaluating the grade of dysplasia of the latter, the pathologist should always consider the possibility of an underlying polyposis syndrome. Not only have additional hereditary polyposis syndromes been identified in recent years due to a better understanding of their genetic and epigenetic alterations but also knowledge on well known polyposes has improved, leading to sub-

typing of various forms according to their different genotype. It is essential for the histopathologist to understand that the conventional histomorphology of individual polyps combined with information on the number and distribution of these lesions and clinical data can provide clues regarding a possible hereditary background. Therefore, the correct histological assessment of polyps is not just about getting the diagnosis right, it might also lead to genetic screening of family members and spouses.

#### Keywords

Colon · Rectum · Polyposis · Diagnostics

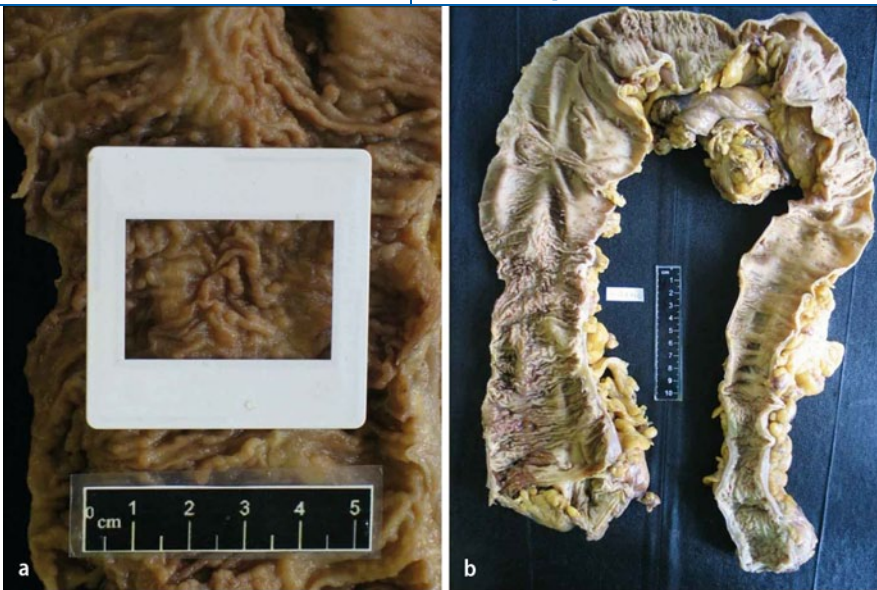


Abb. 3 ▲ a Polypenzählen mit Diarahmen. b Klassische familiäre adenomatöse Polypose mit mehr als 100 Adenomen

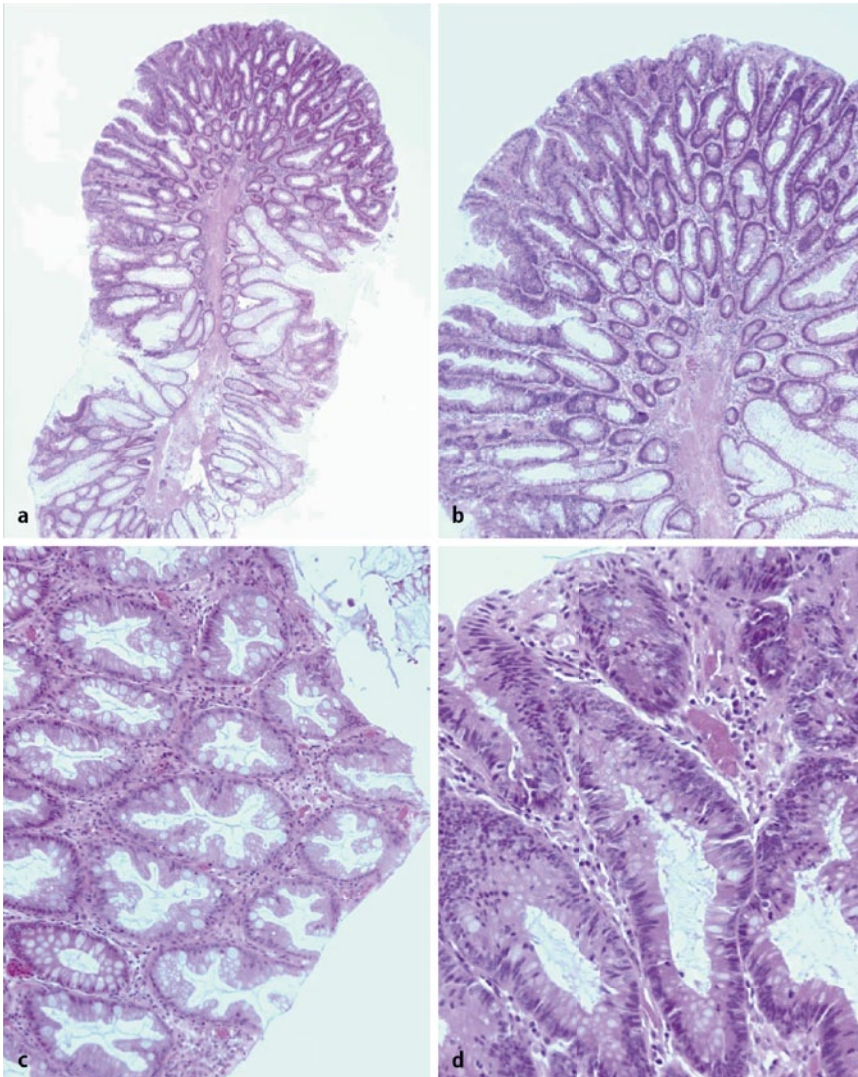


Abb. 4 ▲ MYH-Polypose: Nebeneinander von typischen hyperplastischen Polypen und Adenomen bei einem 48-jährigen Patienten

ten Exon 9. Der Erbgang ist ebenso wie bei der klassischen FAP autosomal-dominant [52, 56]. Allerdings wurden nur bei 40% der Patienten mit AFAP APC-Mutationen nachgewiesen. Klinisch fanden sich beim Vergleich zwischen Patienten mit und ohne gesicherten Mutationsloklus keine Unterschiede [33].

### Bestimmung der Polypenzahl

Da es sich auch genetisch bei der FAP in Abgrenzung zur AFAP um definierte Krankheitsbilder handelt, kommt einer einigermaßen verlässlichen Abschätzung der Gesamtzahl der Adenome große praktische Bedeutung zu.

Praktisch ist es, einen Diarahmen mit einer Fensterfläche von etwa 10 cm<sup>2</sup> zu verwenden, der auf mehrere definierte Regionen des eröffneten Darms gelegt wird. Wir untersuchen dabei mindestens drei Regionen in jedem Drittel des Kolonrahmens und ermitteln die Durchschnittspolypenzahl pro Drittel und im gesamten Kolorektum. Wenn zuvor die Mukosagesamtfläche des aufgeschnittenen Darms ermittelt wurde, lässt sich relativ einfach die Gesamtzahl der Polypen abschätzen (■ Abb. 3).

Tangentiale Anschnitte der Mukosa – wobei ein in die Kasette passender Mukosastreifen von der Submukosa abgetrennt und flach eingebettet wird – ermöglichen das Auffinden von „single-“ oder „oligo-crypt adenomas“.

### MYH-assoziierte Polypose

Die besondere Form der MYH-assoziierten Polypose ist erstmals durch eine Familie aufgefallen, in der 3 Mitglieder an multiplen kolorektalen Adenomen unter dem Bild einer FAP erkrankt waren, ohne dass aber Keimbahnmutationen des APC-Gens nachgewiesen werden konnten [3]. Bei der molekulargenetischen Aufarbeitung zeigte sich dann eine ungewöhnlich hohe Rate an Guanin-Cytosin- zu Thymin-Adenin-Basenpaaraustausch. Dies weist auf oxidative DNA-Schäden mit Einbau des pathologischen Nukleotids 8-Oxo-7,8-dihydro-2-deoxyguanosin (8-OH-DG) hin. Als Ursache hierfür fanden sich Keimbahnmutationen des DNA-Reparaturgens MYH (heute MUTYH).

*MYH* ist ein auf Chromosom 1p35 lokalisiertes Basenexzisionsreparaturgen, das DNA repariert, die durch reaktive oxygene Spezies (ROS) geschädigt wurde. Die ROS sind zum einen Produkte des oxidativen Stoffwechsels der Zelle, kommen aber vor allem auch exogen vor. Die oxidative Schädigung der DNA durch ROS führt zum Einbau von 8-OH-DG, das den genannten Basenaustausch bewirkt [46]. Durch diesen molekularen Mechanismus kommt es insbesondere auch im *APC*-Gen zu „Nonsense“- und „Splice-Mutationen“. Dies führt zur Entstehung von typischen Adenomen. Komplizierend kommt hinzu, dass bei Dysfunktion von *MYH* auch das *RAS*-Gen bevorzugt Mutationen aufweist [37]. Dies begünstigt dann zusätzlich die Entstehung hyperplastischer Polypen. Damit werden bei der *MYH*-Polypose neben vorherrschenden Adenomen auch oft hyperplastische Polypen beobachtet.

Gerade diese Kombination hyperplastischer und adenomatöser Polypen (■ **Abb. 4**) in Biopsien, die von Patienten im mittleren Lebensalter stammen und bei denen endoskopisch eine Vielzahl von Polypen beschrieben wurde, muss an eine *MYH*-Polypose denken lassen und der Verdacht sollte mit dem Kliniker diskutiert werden.

Weitere molekulargenetische Untersuchungen haben gezeigt, dass die *MYH*-Polypose im Gegensatz zur FAP und AFAP keinem autosomal-dominanten, sondern einem autosomal-rezessiven Erbgang folgt [48]. Daraus ergeben sich Überlegungen zur Abschätzung des kolorektalen Karzinomrisikos bei biallelen Mutationsträgern. Es wird geschätzt, dass bei bis zu 2,8% der Patienten mit frühem kolorektalem Karzinom bialele *MYH*-Mutationen ursächlich sind. Das heißt, dass die *MYH*-Polypose in etwa der gleichen Häufigkeit Ursache von Kolonkarzinomen ist wie die länger und besser bekannte FAP mit den *APC*-Gen-Keimbahnmutationen [32]. Unklar ist bislang das Karzinomrisiko monoalleler Merkmalsträger. Als sicher gilt, dass es, wenn überhaupt, nur gering erhöht ist. Die notwendige Überwachung und Betreuung der Patienten bezieht sich damit auf die biallelen Merkmalsträger.

Da die *MYH*-Polypose als autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung im Vergleich zu der autosomal-dominanten FAP und AFAP einer anderen genetischen Beratung bedarf, stellt sich die Frage, in welchen Fällen von Polyposen eine molekulare *MYH*-Testung angezeigt ist. Dies wird in folgenden Situationen empfohlen [32]:

- *APC*-Gen-negative Patienten mit dem Bild einer klassischen FAP oder AFAP,
- nachgewiesener autosomal-rezessiver Erbgang bei kolorektalem Karzinom oder multiplen Adenomen,
- Geschwister von bekannten *MYH*-Mutationsträgern,
- Partner von bekannten biallelen *MYH*-Mutationsträgern.

Zur klinischen Überwachung der biallelen Merkmalsträger wird etwa ab dem 20. Lebensjahr eine jährliche Koloskopie empfohlen, bei Auftreten eines Karzinoms oder wenn eine koloskopische Überwachung nicht sicher durchführbar ist, eine subtotale oder totale Kolektomie.

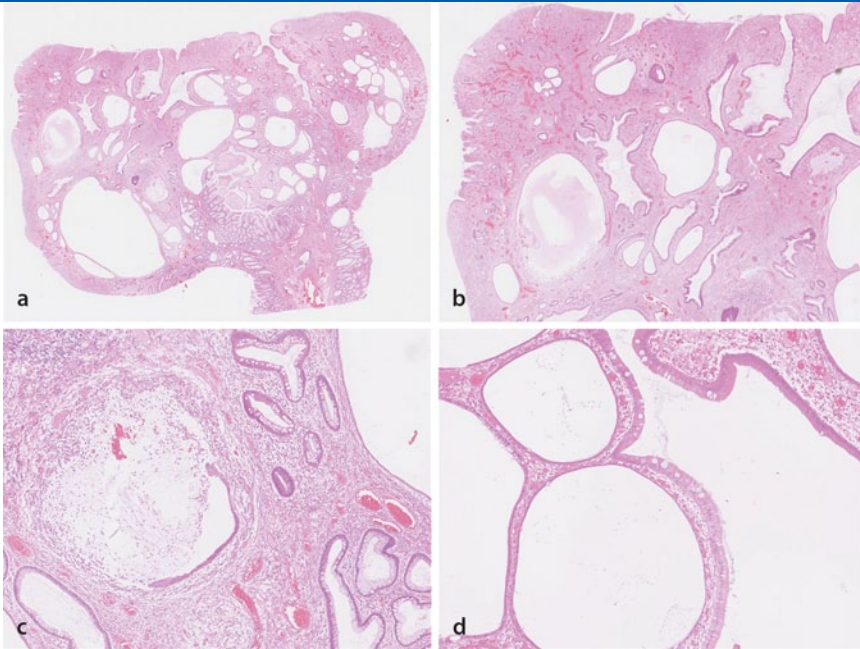
### Hereditäre hamartomatöse Polyposissyndrome

Hamartomatöse Polypen sind Gewebsneubildungen von ortseigenem Gewebe ohne die für die adenomatösen Polypen charakteristischen epithelialen Atypien. Sie sind histomorphologisch meist gut von adenomatösen Polypen abgrenzbar und weisen im Gegensatz zu diesen nur ein geringes lokales Entartungspotenzial auf. Dennoch besteht für die betroffenen Patienten ein deutlich erhöhtes Krebsrisiko [23, 55].

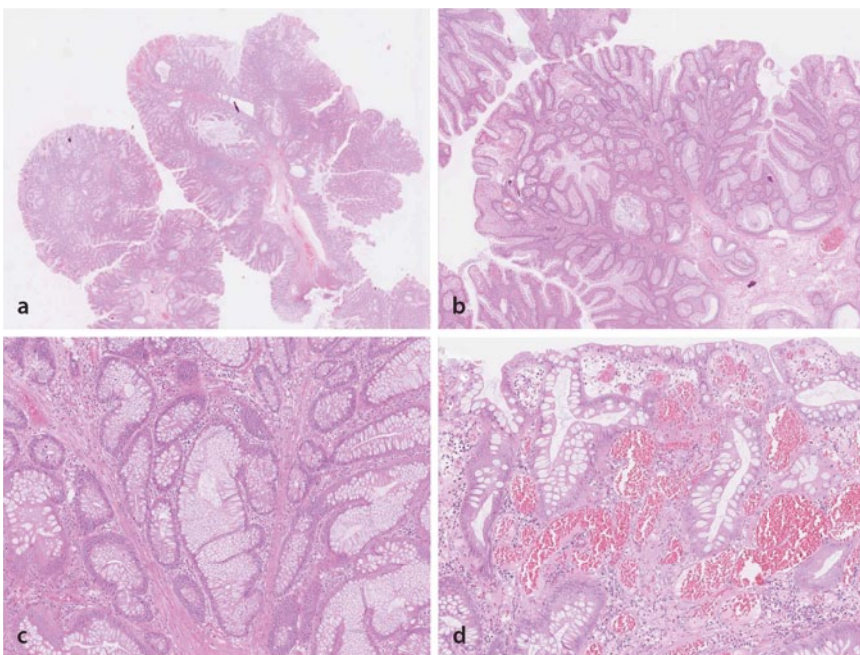
Seit der Erstbeschreibung hamartomatöser Polypen durch Horrilleno [24] sind zahlreiche sporadische und autosomal-dominant erbliche Syndrome identifiziert worden, zur deren Symptomen die Entwicklung dieser nichtneoplastischen Polypen im Gastrointestinaltrakt gehören. Das juvenile Polyposissyndrom und das Peutz-Jeghers-Syndrom weisen die höchste Inzidenz und somit klinische Relevanz der hereditären hamartomatösen Polyposissyndrome auf.

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 5** ▲ Juveniler Polyp: kugelige Polyp mit zentraler Erosion (a), Hyperplasie und Ödem der Lamina propria, zystisch dilatierte Krypten sowie Granulationsgewebsskappe (b), Mukostasis und Entzündung (c), variabel hohes Epithel (d)



**Abb. 6** ▲ Peutz-Jeghers-Polyp: multilobulierter Polyp (a), arborisierende, bis unter die Oberfläche reichende Muskelfaserbündel (b,c), teils verzweigte Krypten mit monomorphem becherzellreichem Epithel und Regeneratepithel (d)

### Juveniles Polyposissyndrom (JPS)

Das juvenile Polyposissyndrom stellt mit einer Inzidenz von 1/100.000 ein seltenes Syndrom dar, weist keine Geschlechtspräferenz auf und zeigt im Gegensatz zu anderen Polyposissyndromen kein ein-

deutiges klinisches Bild [23, 50]. Juvenile Polypen sitzen ganz überwiegend im distalen Kolorektum (98%; Subtyp 1), können aber auch generalisiert im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten (13,6% im Magen, 6,5% im Dünndarm, 2,3% im

Duodenum; Subtyp 3; [12, 23, 47]). Ihre Anzahl schwankt von 5 bis 200 [28].

Chronische gastrointestinale Blutungen mit Anämie, Hypoproteinämie und eine damit verbundene Entwicklungsverzögerung der Kinder sind die Leitsymptome (Subtyp 2). Eine Vielzahl extraintestinaler angeborener Entwicklungsanomalien wird bei etwa 10% der Patienten beschrieben, zu denen intestinale Malrotationen, pulmonale arteriovenöse Fisteln, Makrozephalie, Nierenbeckenfehlbildungen, Ventrikelseptumdefekte, Hypertelorismus, Kryptorchismus und motorische Entwicklungsverzögerungen zählen [11].

Die Diagnose einer familiären JPS ist wahrscheinlich, wenn entweder mindestens 5 juvenile Polypen bei einem Patienten vorliegen oder bei Vorliegen von mindestens einem typischen juvenilen Polypen noch weitere Familienmitglieder mit juvenilen Polypen bekannt sind [23]. In 20–50% der Fälle tritt das JPS in familiärer Form auf. Die Mehrzahl der JPS-Familien (75%) zeigen eine Keimbahnmutation entweder des *SMAD4/DPC4*-Gens auf Chromosom 18q21 mit einer Häufigkeit von 20–50% [25] oder des *BMPRI1A/ALK3*-Gens auf Chromosom 10q23 [60]. Patienten mit einer Mutation eines dieser beiden Gene zeigen einen ausgeprägteren Phänotyp als Patienten ohne Mutation [49]. Keimbahnmutationen des *SMAD4*-Gens sind assoziiert mit atypischen juvenilen kolorektalen Polypen mit hoher Epithel-Stroma-Ratio, Gefäßmalformationen und „low“- und „high grade“-intraepithelialen Neoplasien sowie Mitbeteiligung des Magens [14, 19, 49, 58].

Solitäre oder eine geringe Anzahl kolorektaler sporadischer juveniler Polypen kommen bei bis zu 1% der Kinder mit einem Altersgipfel zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr vor [40]. Das häufige sporadische Auftreten wird durch die hohe Rate von Neumutationen, die starke Variabilität des Krankheitsbilds innerhalb einer Familie und die häufig inkomplette Penetranz der klinischen Symptome erklärt.

### Morphologie

Juvenile Polypen sind von kugelige Gestalt mit sessiler oder gestielter Basis und einer Größe von wenigen Millimetern bis 3 cm. Charakteristisch ist die Hyperplasie

einer stark ödematösen, juvenilen Lamina propria, die zur Bezeichnung der Polypen führte. Das Stroma verdrängt bzw. separiert die zystisch dilatierten oder verzweigten Krypten (sog. Schleimretentionszysten; **Abb. 5**). Sie enthalten retinierten Mukus, Entzündungszellhaufen und Zellschutt, welche sich häufig in das umgebende Stroma entleeren. Das Epithel stellt sich kolumnar, kubisch oder stark abgeflacht dar. Die Becherzellhyperplasie resultiert in einer serratierten Architektur. Eine Paneth-Zellmetaplasie kann vorkommen.

Größere Polypen zeigen oft zentrale Erosionen mit randlichen Granulationsgewebekappen und Hämosiderinablagerungen. Bei persistierender chronischer Entzündung ist die Abgrenzung kleiner Polypen von inflammatorischen Polypen schwierig. Die Morphologie der syndromischen Polypen kann vom Bild der klassischen juvenilen Polypen abweichen. 20% der familiären juvenilen Polypen sind traubenförmig multilobuliert mit fingerförmiger oder papillärer Oberfläche und lassen die Hyperplasie der Lamina propria sowie die Epithelerosionen vermischen [28]. Fokale intraepitheliale Neoplasien können vorliegen und weisen auf ein erhöhtes Entartungsrisiko hin [26]. Auch Adenome und Ganglioneurome können auftreten.

Beim JPS besteht ein deutlich erhöhtes kolorektales Karzinomrisiko [26] mit einem kumulativen Risiko von bis zu 68% im Alter von 60 Jahren [42] und einem mittleren Erkrankungsalter von 44 Jahren [6]. Das Karzinom ist häufig vom muzinösen bzw. gering differenzierten Typ [26]. Die endoskopische Polypektomie wird bei einer kleineren Anzahl von Polypen als ausreichend angesehen. Bei diffuser Polyposis oder Progression zur intraepithelialen Neoplasie wird eine präventive subtotale Kolektomie empfohlen [6]. Auch besteht ein erhöhtes Magenkarzinomrisiko (bis zu 41%), insbesondere bei Patienten mit *SMAD4*-Mutation [25].

### Peutz-Jeghers-Syndrom

Das Peutz-Jeghers-Syndrom ist mit einer Inzidenz von 1/50.000 bis 1/120.000 selten [5, 57]. Kennzeichnend ist die 1919 von Peutz und 1949 von Jeghers beschriebene

Kombination aus multiplen charakteristischen Polypen des Gastrointestinaltrakts und Pigmentflecken auf Lippen- und Wangenschleimhaut sowie perioral [15, 55]. Die Pigmentierung resultiert aus einer Hyperplasie der Melanozyten und einer vermehrten Melaninablagerung in der Basalzellschicht der Epidermis.

Während die histologische Abgrenzung zu anderen Polyposen meist keine Herausforderung darstellt, kann die klinische Diagnose bei atypischem Krankheitsbild und Verblässen der Pigmentierungen mit der Pubertät erschwert sein. Die Polypen sind zwar häufig im Kolorektum lokalisiert, sind jedoch besonders zahlreich und groß im Dünndarm und verursachen hier, meist in der 2. oder 3. Lebensdekade, eine Eisenmangelanämie und rezidivierende kolikartige abdominale Schmerzanfälle auf der Basis rezidivierender Obstruktionen und Invaginationen der Polypen bis hin zum Ileus.

Ein Peutz-Jeghers-Syndrom liegt mit großer Wahrscheinlichkeit vor, wenn mindestens 2 hamartomatöse Polypen mit den besonderen histologischen Merkmalen eines Peutz-Jeghers-Polypen nachgewiesen wurden oder wenn bei Vorliegen eines solitären Peutz-Jeghers-Polypen die typische Pigmentierung oder eine positive Familienanamnese für das Peutz-Jeghers-Syndrom hinzukommt [55].

Bei 50–75% der betroffenen Familien findet sich eine meist interfamiliär sehr variable Mutation des *LKB1* (*STK11*)-Gens auf Chromosom 19p13.3 [21, 30]. Dieses Gen kodiert die Serin-Threonin-Kinase *STK11*, die an der Regulation von Zellteilungs-, Differenzierungs- oder Signaltransduktionsprozessen beteiligt ist und deren bialleler Ausfall zur unangemessenen Proliferation von Geweben der Darmschleimhaut und der Darmwand führt. Die Penetranz der *LKB1*-Mutation wird auf etwa 90%, die Neumutationsrate auf etwa 40% geschätzt [21, 30].

### Morphologie

Peutz-Jeghers-Polypen erinnern makroskopisch durch ihre multilobuläre Struktur und papilläre Oberfläche an tubulovillöse Adenome und können zwischen wenigen Millimetern und bis zu 7 cm messen. Meist besteht ein Stiel aus vaskularisiertem fibromuskulärem Stro-

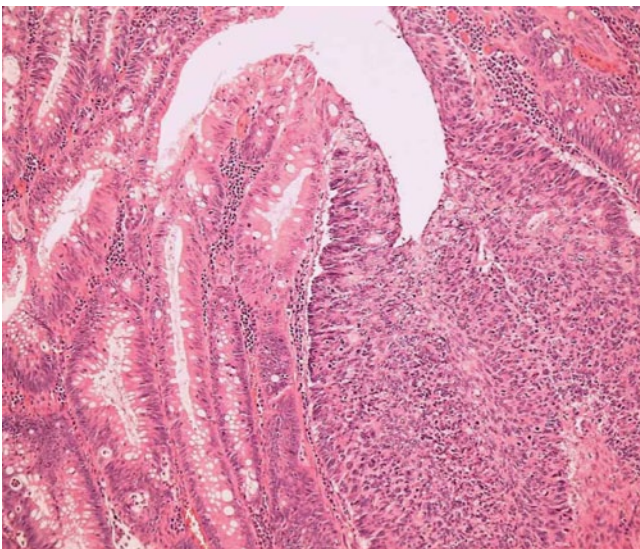
Hier steht eine Anzeige.







**Abb. 7** ◀ Serratierte Polypose mit Karzinom im Rektosigmoid



**Abb. 8** ◀ Gering differenziertes Karzinom in einer serratierten Polypose (HE-Färbung, Vergr. 400:1)

ma. Histologisch findet sich ein Grundgerüst aus sich baumartig aufzweigenden, fein verästelnden Muskelfasern, die in Form schmaler werdender Ausläufer bis unter das Oberflächenepithel verlaufen. Die Muskelfasern grenzen dabei die dicht liegenden, stark elongierten Krypten ab. Das Epithel ist ausgereift und becherzellreich. Resorptive Enterozyten finden sich kaum (■ **Abb. 6**).

Größere Polypen weisen meist Erosionen mit chronischem Entzündungsinfil-

trat, Hyperämie, Granulationsgewebe und regenerativen Epithelveränderungen auf. Im Polypenstiel können Lymphfollikel vorkommen. Muzinansammlungen können in die Submukosa, Tunica muscularis propria oder gar über die Dickdarmwand hinaus verlagert sein und ein gut differenziertes oder muzinöses Adenokarzinom imitieren [51].

### Prognose

Intraepitheliale Neoplasien sind selten, jedoch besteht ein kumulatives Lebenszeitrisiko von 93%, maligne Tumore von Pankreas, Magen, Dünndarm, Mamma (bilateral!), Kolorektum, Hoden (Sertoli-Zelltumoren) oder der Zervix (Adenoma malignum) zu entwickeln [5, 16, 36]. Das Lebenszeitrisiko ist dabei für Mammakarzinome mit 50% am höchsten, gefolgt von 35% für kolorektale Karzinome [6, 30]. Benigne ovarielle Keimstrangtumoren mit anulären Tubuli und Verkalkungen sind zumindest mikroskopisch bei fast allen Merkmalsträgerinnen bilateral zu finden und als starker Hinweis auf ein PJS zu betrachten [1].

Aufgrund des erhöhten Tumorrisikos wird eine regelmäßige 2-jährliche endoskopische Kontrolle des gesamten Gastrointestinaltrakts ab dem 10. Lebensjahr mit vollständiger Abtragung aller Polypen (>15 mm) empfohlen. Dünndarmpolypen können am besten mittels Kapselendoskopie identifiziert werden. Screeninguntersuchung zur Detektion von Tumoren des Pankreas [Endosonographie, Magnetresonanztomographie (MRT)], der Mamma (Sonographie, MRT), der Zervix oder des Hodens sollten ab dem 30., 25., 20. bzw. 10. Lebensjahr durchgeführt werden [4].

### „Hereditary mixed polyposis syndrome“

Die erbliche gemischte Polyposis („hereditary mixed polyposis syndrome“, HMPS) präsentiert sich mit einer Vielfalt an Polypen, die zum Teil überlappende Charakteristika der Läsionen der anderen Polyposissyndrome aufweisen [34]. Als ursächlich für das HMPS gilt ein Defekt des *CRAC1*-Gens auf Chromosom 15q13-q14 [35], wobei die betroffenen Patienten alle aus einer aschkenasisch-jüdischen Familie stammten [35]. In einer weiteren Familie ist eine Keimbahnmutation des *BMPRI1A*-Gens beschrieben worden [38].

Die Anzahl der Polypen schwankt zwischen 1 und 15, selten liegen mehr als 50 vor. Extrakolische Manifestationen sind nicht beschrieben worden [34]. Unabhängig vom histologischen Typ gleichen die HMPS-Polypen makroskopisch den

Adenomen, das histologische Bild variiert jedoch, selbst innerhalb einer Familie, erheblich. Sie können ein ödematöses, hyperplastisches Stroma wie die juvenilen Polypen, eine multilobuläre oder fingerförmige Oberflächenstruktur wie die Peutz-Jeghers-Polypen oder eine serratierte Drüsenarchitektur wie die hyperplastischen Polypen aufweisen, sodass HMPS-Polypen von Polypen des juvenilen Polyposissyndroms und des hyperplastischen Polyposissyndroms kaum zu unterscheiden sind. Die serratierte Architektur basiert auf einer starken Verzweigung der Krypten. Im Gegensatz zu den traditionellen serratierten Adenomen liegt zwischen den Krypten reichlich Stroma der Lamina propria. Auch konventionelle Adenome treten auf, wobei in diesen Fällen ein erhöhtes kolorektales Karzinomrisiko besteht.

### Cronkhite-Canada-Syndrom

Das Cronkhite-Canada-Syndrom (CCS) ist eine seltene, erstmals 1955 von Cronkhite u. Canada [9] beschriebene, nicht-hereditäre gastrointestinale Polyposiserkrankung. Bis heute ist weltweit von etwa 400 Fällen berichtet worden (60% davon aus Japan; [17]). Zwei Drittel der Patienten sind männlich mit einem Durchschnittsalter von 62 Jahren zum Diagnosezeitpunkt.

Die Polyposis ist mit einer generalisierten Alopezie (80%), Nagelatrophie und Hyperpigmentierung von Gliedmaßen, Gesicht, Schleimhäuten und Netzhaut assoziiert. Als Leitsymptom steht die massive Diarrhö mit exsudativer Gastroenteropathie, Gewichtsverlust und peripherem Ödem bis hin zur Entwicklung einer Anorexie und Anasarca im Vordergrund [11]. Die Polypen finden sich am häufigsten im Magen und Kolon, bei einem Drittel der Patienten sind Dünndarm und Rektum sowie selten der Ösophagus betroffen [44].

### Morphologie

Unabhängig von ihrer Lokalisation sitzen die Polypen typischerweise breitbasig auf, erscheinen transparent und rotbläulich mit oberflächlichen Erosionen. Die histologischen Charakteristika entsprechen

denen der juvenilen Polypen mit stark ödematösem Stroma, mit Separation und Ektasie der Krypten und Schleimretention. Entzündliche Infiltrationen, Granulationsgewebsbildung und Hämorrhagien können vorkommen, ebenso wie adenomatöse Veränderungen [11]. Die Unterscheidung eines juvenilen Polypen von einem Cronkhite-Canada-Polypen ist somit ohne Kenntnis des klinischen Bildes kaum möglich.

### Prognose

Von einer Prävalenz von 40% für serratierte adenomatöse Polypen im Rahmen des CCS wurde kürzlich berichtet [59]. Das CCS wird als gastrointestinale Erkrankung mit malignem Entartungspotenzial eingeordnet. Es liegen inzwischen Fallberichte zu 201 Patienten vor, von denen 34 (17%) ein kolorektales Karzinom entwickelten [61]. Aufgrund dieser Assoziation ist eine genetische Tumorprädisposition zu vermuten, obwohl eine spezifische Mutation eines bestimmten Gens bisher nicht gefunden werden konnte [17, 41].

Die Beteiligung zweier epithelialer Gewebe lässt vermuten, dass eine Störung der epithelialen Zell-Zell-Kommunikation oder -reifung zugrunde liegt [22]. Die Tatsache, dass Kortikosteroide therapeutisch wirksam sind, oft begleitende Autoimmunerkrankungen (Diabetes mellitus Typ 1, Hypothyreose, Glomerulonephritis) und ein hoher Titer antinukleärer Antikörper vorliegen sowie die Infiltration IgG4-produzierender Plasmazellen in den Polypen nachgewiesen worden ist [45], spricht für eine autoimmune bzw. entzündliche Genese. Engmaschige endoskopische Verlaufskontrollen zur Detektion intraepithelialer Neoplasien werden empfohlen, eine prophylaktische Proktokolektomie hingegen nicht [11, 44].

### Serratierte (hyperplastische) Polyposis

Im Gegensatz zu den oben besprochenen Polyposen ist die hyperplastische Polyposis sowohl hinsichtlich der assoziierten genetischen Veränderungen als auch in Bezug auf ihr morphologisches Erscheinungsbild relativ schlecht definiert. Nach

Hier steht eine Anzeige.



den derzeit verfügbaren Statistiken kann man aber davon ausgehen, dass die hyperplastische Polypose mit einer Frequenz von 1:2000 die der familiären adenomatösen Polypose (1:8000) übertrifft [33]. Auch hinsichtlich ihres Entartungsrisikos gibt es für diese Polypose keine zuverlässigen Erkenntnisse.

Die von Burt u. Jass [8] vorgeschlagene Definition hat im Jahr 2000 Einzug in die WHO-Klassifikation der Tumoren des Gastrointestinaltrakts gefunden. Danach ist eine hyperplastische Polypose zu diagnostizieren, wenn:

1. mindestens 5 hyperplastische Polypen proximal des Colon sigmoideum nachgewiesen werden, von denen zu mindest 2 größer als 1 cm sind,

oder

2. sich mehr als 30 hyperplastische Polypen im Dickdarm nachweisen lassen, unabhängig von ihrer Lokalisation,

oder

3. eine unbestimmte Anzahl hyperplastischer Polypen proximal des Colon sigmoideum bei einem Patienten nachgewiesen werden, in dessen Familie bereits ein Verwandter ersten Grades mit hyperplastischer Polypose diagnostiziert wurde.

Obgleich diese Definition etwas unscharf erscheint, hat sie sich bisher bewährt.

Basierend auf dem unterschiedlichen Erscheinungsbild der bei dieser Polypose nachgewiesenen Läsionen wird allerdings diskutiert, ob es sich nicht um tatsächlich mindestens zwei verschiedene Formen der hyperplastischen Polypose handeln könnte. Die eine Form, bei der die zahlreichen, zumeist kleinen Polypen den typischen Phänotyp eines hyperplastischen Polypen zeigen, wird dabei abgegrenzt von einer zweiten, bei der die Morphologie der serratierten Polypen eher der von sessilen serratierten Polypen bzw. Adenomen entspricht (■ **Abb. 7**). Diese Polypen sind zumeist größer, und es scheint, dass mit dieser Form ein erhöhtes Entartungsrisiko einhergeht ([7]; ■ **Abb. 8**). Danach müsste die von Burt u. Jass vorgeschlagene Definition auf alle serratierten polypösen Läsionen ausgedehnt werden. In der aktuellen WHO-Klassifikation [53]

wird diesem Umstand Rechnung getragen und die „hyperplastische Polypose“ als „serratierte Polypose“ eingeordnet.

Die von Kalady et al. [31] vorgenommene Einteilung der hyperplastischen Polypose berücksichtigt neben der Größe und Zahl der angetroffenen Polypen auch deren Lokalisation im Kolon. Danach wird eine Polypose mit relativ wenigen, aber großen Polypen im rechtsseitigen Kolon von einer Polypose mit vielen kleinen hyperplastischen Polypen, vornehmlich in der linken Hälfte des Kolonrahmens, abgegrenzt. Die dritte Kategorie stellt eine Mischform der beiden zuvor genannten dar. Dem rechtsseitigen Phänotyp wird danach ein hohes Entartungsrisiko bei eher jüngeren Patienten zugesprochen.

Die genetischen Veränderungen, die in den serratierten Läsionen nachgewiesen werden konnten, entsprechen im Wesentlichen denen in sporadischen, serratierten Polypen. Alterationen von *BRAF* und *K-RAS2* sowie einer DNA-Methylierung, die für das „silencing“ verschiedener Tumorsuppressorgene verantwortlich zeichnet, stehen dabei im Vordergrund. Nach einer Studie von Carvajal-Carmona et al. [10] ist davon auszugehen, dass eine Gruppe hyperplastischer Polyposen *BRAF*-Mutationen aufweist, während die andere Gruppe *K-RAS2*-Mutationen erkennen lässt.

Darüber hinaus ließ sich feststellen, dass die maligne Transformation in hyperplastischen Polyposen nicht einheitlich dem „serrated pathway“ zu folgen scheint. In manchen Läsionen findet sich zudem eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) sowohl als „MSI-high“- als auch auf „MSI-low-level“ [27, 34].

Da bislang keine Keimbahnmutation bei der hyperplastischen (serratierten) Polypose identifiziert werden konnte, ist ein genetisches Screening nicht möglich. Aufgrund einer beobachteten familiären Häufung der Erkrankung [29] erscheint ein koloskopisches Screening der Verwandten 1. Grades angeraten.

Den Pathologen kommt bei der Diagnose der serratierten Polypose eine Schlüsselrolle zu:

- Die Einsendung zahlreicher Biopsien von hyperplastischen oder anderen serratierten Polypen von einem Patienten sollte aufmerksam machen.

- Da z. T. nur unvollständige Angaben zur Endoskopie und zur Klinik vorliegen, sollte die Lokalisation der Polypen und die Anzahl der möglicherweise (noch) nicht abgetragenen Polypen eruiert werden.
- Es muss geprüft werden, ob nicht bereits bei früheren Koloskopien ähnliche Läsionen abgetragen wurden. Auch hier sollte versucht werden, die Anzahl und Art der Polypen zu dokumentieren.
- Resektionspräparate mit einem kolorektalen Karzinom sind auf weitere Polypen zu untersuchen. Dabei sollte wiederum die Topographie der Läsionen erfasst werden. Histologische Proben sollten von möglichst allen auffälligen Polypen entnommen werden.
- Wie oben beschrieben, kann das gemeinsame Vorliegen von hyperplastischen Polypen und sicheren Adenomen auch auf eine andere Polypose hindeuten (z. B. eine *MYH*-Polypose).
- Bei Verdacht auf eine serratierte Polypose sollte mit dem Kliniker Rücksprache genommen werden. Eventuell lassen sich auf diesem Weg schnell weitere Informationen erlangen, die den Verdacht erhärten oder entkräften.

Aus der Sicht des Kliniklers können sich folgende Probleme bei der Identifizierung serratierte Läsionen ergeben, um die auch der Pathologe wissen sollte:

- Sessile serratierte Läsionen sind koloskopisch oft schwer auszumachen, da sie im gasgefüllten dilatierten Kolon oft verstreichen und dann nur als extrem flache, samtartige Schleimhautareale erkennbar sind. Die endoskopische „miss rate“ bei diesen Läsionen liegt bei bis zu 59% [20].
- Aus dem gleichen Grund werden sessile serratierte Läsionen auch in der computertomographiegestützten virtuellen Koloskopie oft übersehen.
- Zur Abgrenzung gewöhnlicher serratierte Polypen von sessilen serratierten Läsionen sind die Verfahren der Chromoendoskopie und elektronischen (virtuellen) Chromoendoskopie (z. B. Narrow-Band-Imaging) bisher ungeeignet.

- Die Resektion sessiler Läsionen ist im proximalen Kolon weitaus schwieriger als im distalen Kolon.
- Der Hämokulttest ist oft nicht effektiv.

Bezüglich des klinischen Managements serratierter Polyposen existieren derzeit keine einheitlichen Regeln. Am St. Mark's Hospital London werden bei den Kontrollendoskopien, die sich in der Frequenz an die bei einer familiären adenomatösen Polyposen anlehnen, suspekt Läsionen nach Möglichkeit biopsisch entfernt. Wird in der initialen Biopsie ein Karzinom diagnostiziert, erfolgt die Kolektomie mit Anlage einer ileorektalen Anastomose und anschließender Kontrollsigmoidoskopie alle 6 bis 12 Monate. Wird initial ein sessiles serratiertes Adenom gefunden, erfolgt die endoskopische Abtragung der Läsion mit anschließender, wie oben beschriebener Überwachung. Ist die Abtragung endoskopisch nicht möglich bzw. die Polypendichte zu hoch, wird ebenfalls eine Kolektomie mit ileorektaler Anastomose erwogen.

Bei Kindern von Patienten mit hyperplastischer Polyposen wird das Koloskopie-screening nach der Formel: „Alter des Indexpatienten bei Diagnosestellung minus 10 Jahre“ begonnen [13].

## Fazit für die Praxis

**Neben der Abgrenzung von nichtneoplastischen zu neoplastischen Polyposen und der Bestimmung von deren Dysplasiegrad sollte der Pathologe auch immer an die Möglichkeit einer eventuell zugrunde liegenden Polyposen denken. Eine große Schwierigkeit bei der Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose einer Polyposen besteht in oft unzureichenden klinisch-anamnestischen Grundinformationen. Zusatzinformationen müssen ggf. erfragt und mit der Klinik diskutiert werden. Insofern ist die Diagnose einer Polyposen als multidisziplinäre Aufgabe zu verstehen, an deren Anfang die konventionelle morphologische Diagnose steht. Große Bedeutung kommt z. B. der genauen Kenntnis des Entnahmorts der Biopsate und der Familienanamnese zu. Aus der Morphologie einzelner Läsionen und deren Anzahl und Verteilung lassen**

**sich auch mögliche Rückschlüsse auf einen hereditären Hintergrund ziehen. Damit spielt die histopathologische Diagnose auch im Hinblick auf eine genetische Beratung der Familienangehörigen eine wichtige Rolle. Aus der ggf. interdisziplinär gestellten Diagnose leiten sich Prognose und weitere therapeutische Schritte ab, vom regelmäßigen Koloskopiescreening – zu dessen Procedere der Pathologe wichtige Hinweise geben kann – bis hin zur (Prokto-)Kolektomie.**

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. T. Guenther**

Institut für Pathologie,  
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg  
thomas.guenther@med.ovgu.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur (Auswahl)

- Al-Tassan N, Chmel NH, Maynard J et al (2002) Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 30:227–232
- Ballhausen WG, Gunther K (2003) Genetic screening for Peutz-Jeghers syndrome. *Expert Rev Mol Diagn* 3:471–479
- Burt RW, Samowitz WS (1996) Serrated adenomatous polyposis: a new syndrome? *Gastroenterology* 110:950–952
- Cronkrite LW, Canada WJ (1955) Generalized gastrointestinal polyposis: An unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophia. *N Engl J Med* 252:1001–1015
- Desai DC, Murday V, Phillips RK et al (1998) A survey of phenotypic features in juvenile polyposis. *J Med Genet* 35:476–481
- East JE, Saunders BP, Jass JR (2008) Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am* 37:25–46
- Groden J, Thilveris A, Samowitz W et al (1991) Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 66:589–600
- Handra-Luca A, Condroyer C, Moncuit C et al (2005) Vessels' morphology in SMAD4 and BMPRI1A-related juvenile polyposis. *Am J Med Genet A* 138A(2):113–117
- Hemminki A, Markie D, Tomlinson I et al (1998) A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 391:184–187
- Howe JR, Ringold JC, Summers RW et al (1998) A gene for familial juvenile polyposis maps to chromosome 18q21.1. *Am J Hum Genet* 62:1129–1136
- Jass JR (2008) Colorectal polyposis: from phenotype to diagnosis. *Pathol Res Pract* 204:431–447

- Jeevaratnam P, Cottier DS, Browett PJ et al (1996) Familial giant hyperplastic polyposis predisposing to colorectal cancer: a new hereditary bowel cancer syndrome. *J Pathol* 179:20–25
- Kalady MF, Jarrar A, Leach B et al (2011) Defining phenotypes and cancer risk in hyperplastic polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum* 54:164–170
- Kastrinos F, Syngal S (2007) Recently identified colon cancer predispositions: MYH and MSH6 mutations. *Semin Oncol* 34:418–424
- Knudsen AL, Bülow S, Tomlinson I (2009) Attenuated familial adenomatous polyposis: results from an international collaborative study. *Colorectal Dis* 12:e243–e249
- Leppert M, Burt R, Hughes JP et al (1990) Genetic analysis of an inherited predisposition to colon cancer in a family with a variable number of adenomatous polyps. *N Engl J Med* 322:904–908
- Lockett MJ, Atkin WS (2001) Hyperplastic polyposis: prevalence and cancer risk. *Gut* 48:A4
- Lowichik A, Jackson WD, Coffin CM (2003) Gastrointestinal polyposis in childhood: clinicopathologic and genetic features. *Pediatr Dev Pathol* 6:371–391
- Malhotra R, Sheffield A (1988) Cronkrite-Canada syndrome associated with colon carcinoma and adenomatous changes in C-C polyps. *Am J Gastroenterol* 83:772–776
- Murday V, Slack J (1989) Inherited disorders associated with colorectal cancer. *Cancer Surv* 8:139–157
- Narayan S, Roy D (2003) Role of APC and DNA mismatch repair genes in the development of colorectal cancers. *Mol Cancer* 2:41–55
- Roessner A, Kuester D, Malfertheiner P et al (2008) Oxidative stress in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *Path Res Pract* 204:511–524
- Sampson JR, Dolwani S, Jones S et al (2003) Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 362:39–41
- Schreibman IR, Baker M, Amos C et al (2005) The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 100:476
- Sieber OM, Segditsas S, Knudsen AL et al (2006) Disease severity and genetic pathways in attenuated familial adenomatous polyposis vary greatly but depend on the site of the germline mutation. *Gut* 55:1440–1448
- Snover DC, Ahnen DJ, Burt RW, Odze RD (2010) Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds) WHO classification of tumours of the digestive system. IARC Press, Lyon
- Tomlinson IP, Houlston RS (1997) Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 34:1007–1011
- Yashiro M, Kobayashi H, Kubo N et al (2004) Cronkrite-Canada syndrome containing colon cancer and serrated adenoma lesions. *Digestion* 69:57–62
- Zhou XP, Woodford-Richens K, Lehtonen R et al (2001) Germline mutations in BMPRI1A/ALK3 cause a subset of cases of juvenile polyposis syndrome and of Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes. *Am J Hum Genet* 69:704–711

## Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage [www.DerPathologe.de](http://www.DerPathologe.de)