

Was ist erblicher Darmkrebs?

Der Dickdarmkrebs (kolorektales Karzinom) zählt mit insgesamt 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland zu den häufigsten Krebserkrankungen. Bei ca. 25% der Patienten findet man eine familiäre Häufung. In etwa 5% der Fälle liegt eine erbliche Darmkrebsform, d. h. eine erbliche Tumorerkrankung, vor. In diesen Fällen haben die Personen aufgrund eines ererbten genetischen Defektes (sog. Mutation) ein sehr hohes Risiko für die Entstehung von Dickdarmkrebs. Die erblichen Darmkrebsformen umfassen mehrere klinisch und molekulargenetisch unterscheidbare Krankheitsbilder.

Der erbliche Dickdarmkrebs ohne Polyposis, die sog. HNPCC-Erkrankung, stellt die häufigste erbliche Darmkrebsform dar. Daneben gibt es weitere erbliche Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Traktes, wie z. B. die zur Gruppe der erblichen Polyposis-Syndrome gehörende familiäre adenomatöse Polyposis (FAP).

Wobei handelt es sich bei der HNPCC-Erkrankung?

Der Name HNPCC-Erkrankung leitet sich her von der Bezeichnung ‚Hereditary non polyposis colorectal cancer‘ = Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis.

Dabei bedeutet

h = hereditär, d. h. es handelt sich um eine vererbte Krankheit

np = ‚nicht-polypös‘ im Unterschied zu erblichen Darmkrebsformen wie der familiären adenomatösen Polyposis (FAP), die durch das Auftreten Hunderte oder Tausender sog. adenomatöser Polypen im Dickdarm gekennzeichnet ist

cc = kolorektales Karzinom, d. h. Dickdarm- oder Enddarmkrebs.

Die HNPCC-Erkrankung ist nach dem Erstbeschreiber Henry Lynch auch unter dem Synonym Lynch-Syndrom bekannt.

Welche Charakteristika zeigt die HNPCC-Erkrankung?

Charakteristische Merkmale der HNPCC-Erkrankung sind die familiäre Häufung bestimmter Tumore und/oder die Entstehung kolorektaler Karzinome bereits in frühem Lebensalter. Kennzeichnend ist ferner das Auftreten von Krebserkrankungen an anderen Lokalisationen wie Gebärmutter-schleimhaut (Endometrium), Ovar, Dünndarm, Magen, Nierenbecken und obere ableitende Harnwege, Gallengänge und Gehirn. Es können bei einem Patienten auch mehrere Tumore, entweder gleichzeitig (=synchron) oder nacheinander (=sequentiell), an unterschiedlichen Lokalisationen auftreten.

Träger eines Gendefektes (sog. Anlageträger) haben ein sehr hohes Risiko (etwa 80%), an Darmkrebs zu erkranken.

Die Erkrankungsrisiken für Tumore außerhalb des Dickdarms sind unterschiedlich hoch. Beispielsweise beträgt das Lebenszeitrisiko für betroffene Frauen 40%-60%, an einem Endometrium-Karzinom - dem zweithäufigsten HNPCC-Tumor - zu erkranken.

Wie wird die HNPCC-Erkrankung vererbt?

Die HNPCC-Erkrankung folgt einem autosomal-dominanten Erbgang. Für Nachkommen eines betroffenen Elternteils beträgt daher das Risiko 50%, die genetische Prädisposition zu erben. Weitere erstgradig Verwandte (Geschwister, Eltern von Betroffenen) haben ebenfalls ein Risiko von 50%, die Mutation zu tragen. Da nicht jeder Anlageträger erkrankt, spricht man von verminderter Penetranz.

Wie wird die HNPCC-Erkrankung diagnostiziert?

Die Diagnose HNPCC-Erkrankung kann klinisch gestellt werden, wenn die sog. Amsterdam-II-Kriterien (Infobox) erfüllt sind. Da nicht alle Familien, u. a. aufgrund geringer Größe, die Voraussetzungen für die strengen Amsterdam-II-Kriterien erfüllen, wurden die erweiterten sog. revidierten Bethesda-Kriterien eingeführt. Während bei Erfüllen der Amsterdam-II-Kriterien die klinische Diagnose HNPCC gestellt werden kann, muss bei Erfüllen der Bethesda-Kriterien der Verdacht auf HNPCC mit zusätzlichen molekulargenetischen Methoden überprüft werden.

Infobox: Klinische Diagnosekriterien für HNPCC

Amsterdam-II-Kriterien (Alle Kriterien müssen zutreffen)

- Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesicherten HNPCC-assozierten Tumoren [Kolon/Rektum, Endometrium, Duodenum, Ureter/Nierenbecken] **und**
- ein Betroffener erstgradig verwandt mit den beiden anderen **und**
- mindestens zwei aufeinander folgende betroffene Generationen **und**
- mindestens ein Betroffener bei Diagnosestellung jünger als 50 Jahre **und**
- Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP)

Bislang sind vier Gene (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) bekannt, die bei Vorliegen eines Defektes eine HNPCC-Erkrankung verursachen können. Hierbei handelt es sich um sog. DNA-Reparaturgene, die eine Bedeutung bei der Korrektur von Fehlern bei der DNA-Replikation haben. Mit molekulargenetischen Untersuchungen kann durch den Nachweis einer Keimbahnmutation in einem der Gene *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* die Diagnose HNPCC gesichert werden. Man vermutet, dass jede 500. Person in der Allgemeinbevölkerung Träger einer Mutation in einem der DNA-Reparaturgene ist.

Wie ist der Ablauf der diagnostischen Abklärung?

Es wird empfohlen, zunächst ein erkranktes Familienmitglied zu untersuchen. Die diagnostische Abklärung einer HNPCC-Erkrankung sollte zudem in Verbindung mit einem genetischen Beratungsgespräch erfolgen. Dabei wird neben der gesundheitlichen Vorgeschichte (Anamnese) eine umfassende Familienanamnese des Patienten erstellt. Es werden die klinischen Kriterien (Amsterdam-II, rev. Bethesda) überprüft, um zu ermitteln, ob der Verdacht auf das Vorliegen einer HNPCC-Erkrankung besteht. Im Gespräch werden auch die Möglichkeiten und Grenzen, Nutzen und Risiken einer molekulargenetischen Diagnostik erläutert, damit auf dieser Grundlage eine individuell angepasste Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer Diagnostik getroffen werden kann. Es gilt das „Recht auf Nichtwissen“, d. h. dass die Inanspruchnahme einer genetischen Testung der individuellen Entscheidung unterliegt.

In einem ersten diagnostischen Schritt kann die Untersuchung von Tumorgewebe eines erkrankten Familienmitglieds, soweit vorhanden, wichtige Hinweise für einen Defekt in einem DNA-Reparaturgen geben. Hierbei kommen als Methoden die Untersuchung auf Mikrosatellitenstabilität und/oder immunhistochemische Färbungen zum Einsatz.

Eine molekulargenetische Analyse der Reparaturgene kann anschließend bei einem Betroffenen durchgeführt werden bei Erfüllen der klinischen Amsterdam-II-Kriterien bzw. der revidierten Bethesda-Kriterien in Verbindung mit einem auffälligen molekulargenetischen Befund.

Wenn eine krankheitsverursachende Mutation in einem der DNA-Reparaturgene bei einem betroffenen Familienmitglied zweifelsfrei nachgewiesen wurde, können auf Wunsch gesunde Risikopersonen in der Familie im Rahmen einer sog. prädiktiven Diagnostik auf Anlageträgerschaft untersucht werden, die nur in Verbindung mit einer genetischen Beratung erfolgen darf.

Welche molekulargenetischen Methoden werden für die genetische Testung eingesetzt?

Eine molekulargenetische Untersuchung ist der einzige Weg, um Mutationen sicher zu identifizieren, und wird an dem Erbmateriale DNA aus einer Blutprobe durchgeführt.

Es werden alle kodierenden Exons der Gene *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* einschließlich flankierender intronischer Bereiche (sog. Intron/Exon-Splice Stellen) mittels PCR (Polymerasekettenreaktion) amplifiziert und anschließend in beiden Richtungen sequenziert. Größere Deletionen werden mittels MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) nachgewiesen.



Durch Abgleich der Untersuchungsergebnisse mit Mutationsdatenbanken wird analysiert, ob es sich nach aktuellem Wissenschaftsstand bei den identifizierten Sequenzvarianten um krankheitsverursachende Mutationen handelt.

Was bedeutet ein positives Untersuchungsergebnis?

Durch den Nachweis einer Mutation in einem DNA-Reparaturgen wird die Verdachtsdiagnose einer HNPCC-Erkrankung bei einem Betroffenen gesichert. Die Diagnose-sicherung bei HNPCC-Patienten ist wichtig, da sie eine besondere Behandlung und Nachbetreuung benötigen.

Durch den Nachweis der bekannten Mutation bei gefährdeten Familienangehörigen werden Anlageträger identifiziert. Anlageträger haben ein hohes Risiko, bereits in jungem Lebensalter und wiederholt an Tumoren aus dem HNPCC-Spektrum zu erkranken.

Betroffene und gesunde Anlageträger sollten frühzeitig an speziellen Früherkennungsprogrammen, u. a. mit jährlich durchzuführenden Darmspiegelungen (Koloskopien), Ultraschalluntersuchungen des Abdomens und, zusätzlich bei Frauen, gynäkologischen Untersuchungen, teilnehmen. Weitere Familienangehörige sollten auf ihr Risiko, Mutationsträger zu sein, hingewiesen werden.

Was bedeutet ein negatives Untersuchungsergebnis?

Wenn bei einem Betroffenen keine Mutation in einem der DNA-Reparaturgene identifiziert wurde, ist das Vorliegen einer HNPCC-Erkrankung nicht ausgeschlossen. Dies kann dadurch begründet sein, dass die Mutation in seltenen Fällen in nicht-analysierten Genbereichen bzw. in anderen, bisher unbekannt Genen liegt. Bei diesen Patienten (und deren Angehörigen) besteht weiterhin ein hohes Erkrankungsrisiko, so dass dieselben Vorsorgemaßnahmen wie bei Anlageträgern anzuraten sind.

Bei Ausschluss einer in der Familie bekannten Mutation bei einem Familienangehörigen im Rahmen einer prädiktiven Diagnostik hingegen ist kein spezielles Früherkennungsprogramm erforderlich. In diesen Fällen unterscheidet sich das Erkrankungsrisiko der ratsuchenden Person nicht von dem der Allgemeinbevölkerung.

Literatur

Schmiegel W. et al.: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Z Gastroenterol 2008; 46: 1-73.
 N. Rahner, V. Steinke: Erbliche Krebserkrankungen. Deutsches Ärzteblatt 2008; 105: 706-714.

Wichtige Hinweise zu Anforderung und Probenmaterial

• **Probenmaterial**

5-10 ml EDTA-Blut

• **Versand**

Fahrdienst oder normaler Postweg (bei Raumtemperatur)

• **Untersuchungsdauer**

4-6 Wochen

• **Kosten**

Gesetzliche Krankenkasse: Überweisungsschein Muster 10 (Indikation, gewünschte Untersuchung) idealerweise mit unserem Anforderungsschein ‚Humangenetik‘.

Humangenetische Untersuchungen werden nach Kapitel 11/EBM abgerechnet und belasten nicht das Laborbudget des einsendenden Arztes (Befreiungsziffer 32010).

Private Krankenkasse: Formloser Untersuchungsauftrag, z. B. unser Anforderungsschein ‚Humangenetik‘. Abrechnung erfolgt nach GOÄ/Kapitel M und N. Wir empfehlen die Einholung einer Kostenübernahmeerklärung.

• **Unterlagen**

Zusätzlich zum Auftrags-/Überweisungsschein benötigen wir eine vollständig ausgefüllte Einwilligungserklärung gemäß Gendiagnostikgesetz (separat oder Teil des Anforderungsscheines ‚Humangenetik‘). Vordrucke sind erhältlich über unsere Praxisbetreuung (Tel. 030-77001-460) oder unsere Webpage www.imd-berlin.de.

• **Qualitätssicherung**

Die Abteilung für Humangenetik des IMD folgt den Richt- und Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) und nimmt regelmäßig und mit Erfolg an externen qualitätssichernden Maßnahmen (EMQN, DGKL) teil.

• **Ansprechpartner für medizinisch-technische Fragen**

PD Dr. med. Stephan Niemann, Tel. 030-77001-211

email: snemann@imd-berlin.de

Homepage: www.humangenetik.imd-berlin.de

Institut für Medizinische Diagnostik MVZ GbR

Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz)

Tel (030) 77 001 322, Fax (030) 77 001 332

Info@IMD-Berlin.de, www.IMD-Berlin.de



Medizinisches Labor Potsdam MVZ GbR

Friedrich-Ebert-Straße 33, 14469 Potsdam

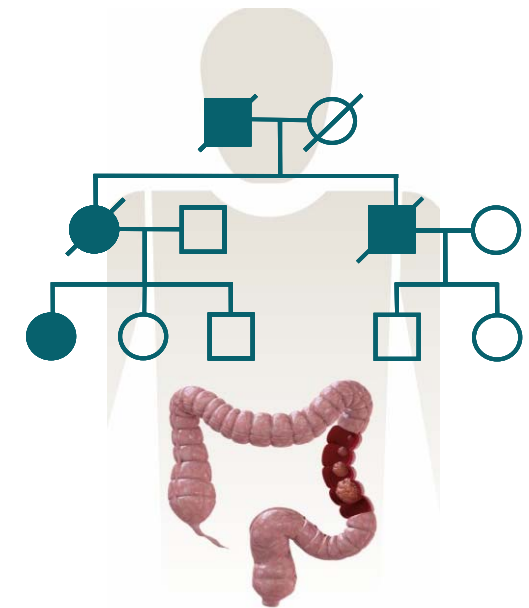
Tel (0331) 28095 0, Fax (0331) 28095 99

info@imd-potsdam.de, www.medlab-pdm.de



Erblicher Darmkrebs

HNPCC-Erkrankung



Erblicher Darmkrebs ohne Polyposis