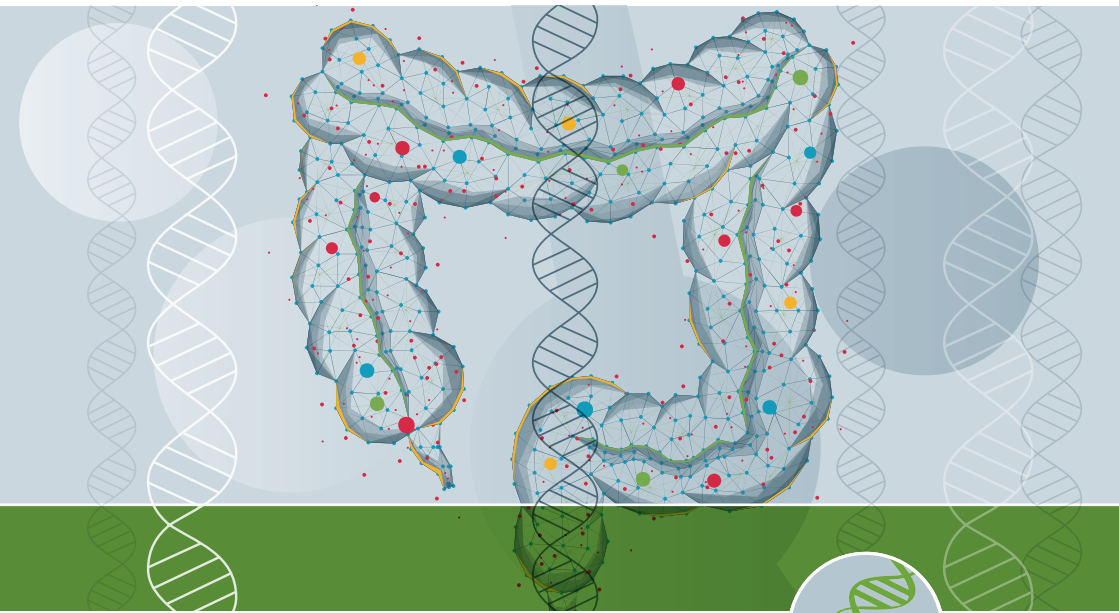




DIAGNOSTICUM
Zentrum für Humangenetik



Erblicher Darmkrebs

Erblicher Darmkrebs

Darmkrebs, auch kolorektales Karzinom genannt, ist eine Krebserkrankung, die im Dickdarm oder im Mastdarm auftritt. Sie ist eine der häufigsten Krebserkrankungen weltweit. Allein in Deutschland erkranken jährlich rund 33.000 Männer und 28.000 Frauen an Darmkrebs. Das Risiko steigt mit dem Alter deutlich an. Die meisten Fälle werden bei Menschen über 50 Jahren diagnostiziert.¹ Jüngere Menschen können ebenfalls, wenn auch seltener, betroffen sein.

Neben dem Alter sind weitere Risikofaktoren eine familiäre Vorgeschichte von Darmkrebs oder Polypen, eine persönliche Vorgeschichte von Darm-polypen oder entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, eine ungesunde Ernährung (z. B. reich an rotem Fleisch und arm an Ballaststoffen), Bewegungsmangel, Rauchen und übermäßiger Alkoholkonsum.

Bis zu 5 % aller Darmkrebserkrankungen sind genetisch bedingt und lassen sich auf eine bekannte Veränderung in einzelnen Genen (Mutation) zurückführen, die eine wichtige Funktion bei der Steuerung des Zellzyklus und der Reparatur von DNA-Schäden haben. Diese Veränderungen werden zu 50 % von den Eltern an ihre Kinder weitervererbt.² TrägerInnen dieser Mutation können bereits in jungen Jahren von Darmkrebs oder anderen Tumorerkrankungen betroffen sein.

Formen des erblichen Darmkrebses

Es gibt verschiedene Formen des erblichen Darmkrebses, von denen zwei der häufigsten das Lynch-Syndrom und das familiäre adenomatöse Polyposis-Syndrom (FAP) sind. Die häufigste Form des erblichen Darmkrebses ist das Lynch-Syndrom bzw. HNPCC, etwa 3 % aller Darmkrebserkrankungen gehen auf HNPCC zurück.³

1. Lynch-Syndrom

(hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom, HNPCC):

- erbliche Erkrankung, die durch Mutationen in den DNA-Reparaturgenen verursacht wird.
- Menschen mit Lynch-Syndrom haben erhöhtes Risiko, verschiedene Krebsarten zu entwickeln, darunter Darmkrebs, aber auch Krebsarten wie Gebärmutter-, Eierstock- und Magenkrebs.

- Mutationen betreffen Gene wie *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*, die für die Reparatur von DNA-Schäden verantwortlich sind.
- Überwachung von Personen mit Lynch-Syndrom umfasst regelmäßige Koloskopien, um Darmkrebs frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

2. Familiäres adenomatöses Polyposis-Syndrom (FAP):

- seltene, erbliche Erkrankung, bei der Hunderte bis Tausende von Adenomen (Polypen) im Dickdarm und im unteren Dünndarm auftreten.
- durch Veränderung im *APC*-Gen verursacht, das das Zellwachstum reguliert. Mutationen führen zu einem unkontrollierten Zellwachstum und zur Bildung von Polypen. Diese können sich zu bösartigen Tumoren entwickeln, wenn sie nicht entfernt werden.
- Standardbehandlung für FAP umfasst prophylaktische Entfernung des Dickdarms, um Risiko der Entwicklung von Darmkrebs zu verringern.

Seltenere erbliche Formen von Darmkrebs sind das Peutz-Jeghers-Syndrom und das hereditäre diffuse Magen- und Darmkrebs-Syndrom (HDGC).

Genetische Beratung und Diagnostik bei Verdacht auf erblichen Darmkrebs

Genetische Beratung und Diagnostik spielen eine wichtige Rolle bei der Detektion von erblichem Darmkrebs und bei der Bestimmung des individuellen Risikos für die Entwicklung dieser Erkrankung. Sie sollten unter Leitung von Fachärzten für Humangenetik und Onkologie durchgeführt werden, um eine angemessene Versorgung der Probanden und Patienten sicherzustellen.

Personen mit einem Verdacht auf erblichen Darmkrebs wird empfohlen, eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen. In diesem Rahmen erfolgt eine detaillierte Familienanamnese, denn insbesondere das Vorhandensein von Darmkrebs in mehreren nahen Verwandten oder das Auftreten von Darmkrebs in jungen Jahren, kann auf eine genetische Veranlagung hinweisen. Darüber hinaus werden individuelle Risikofaktoren bewertet und geeignete genetische Untersuchungen besprochen.

Es gibt verschiedene genetische Untersuchungen, die zur Identifizierung von Mutationen in den Genen durchgeführt werden können, die mit erblichem Darmkrebs assoziiert sind. Zu den häufig getesteten Genen gehören *APC* bei

FAP und *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* bei Lynch-Syndrom, und andere. Die Diagnostik dieser genetischen Veränderungen kann dazu beitragen, das individuelle Risiko einer Person für die Entwicklung von Darmkrebs zu bestimmen.

Liegt eine genetische Veränderung vor, kann die Diagnostik auch bei anderen gesunden Familienmitgliedern in Erwägung gezogen werden, um festzustellen, ob sie ebenfalls Träger der Veränderung sind. Durch diese prädiaktive (vorhersagende) Testung können AnlageträgerInnen – gesunde Personen, die die Mutation tragen – früh erkannt und ihnen spezielle, engmaschige Vorsorgeuntersuchungen angeboten werden, um einen möglichen Tumor frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Familienmitglieder, bei denen eine familiäre Veränderung ausgeschlossen wurde, haben kein erhöhtes Darmkrebsrisiko.

Genetische Untersuchung des Tumors/Tumorgewebes

Neben der Untersuchung der beschriebenen Gene, durch die das individuelle Risiko eines Menschen, an Darmkrebs zu erkranken, eingeschätzt werden kann, spielt auch die Untersuchung des Tumorgewebes bereits erkrankter Patienten eine wichtige Rolle bei der Diagnose und Behandlung erblichen Darmkrebses. Hierzu kommen die Tumorbiopsie und histopathologische Untersuchung, Immunhistochemie und molekulargenetische Analysen zum Einsatz.

Für die Indikationsstellung solcher Untersuchungen hat man aus der Erfahrung mit Familien mit gehäuften Darmkrebs Kriterien entwickelt, die es wahrscheinlich machen, dass ein Lynch-Syndrom vorliegt. Dies sind die sogenannten Amsterdam-Kriterien.⁴ Maximal 60% der Patienten mit einer Mutation in einem der DNA-Reparaturgene erfüllen die Amsterdam-Kriterien. Zur Erfassung der übrigen Patienten gelten die Bethesda-Kriterien⁵ als Indikation zur molekulargenetischen Analyse des Tumorgewebes.

Eine Kombination der hier beschriebenen diagnostischen Ansätze unterstützt behandelnde Fachärzte dabei, eine genaue Diagnose zu stellen und das individuelle Risiko für erblichen Darmkrebs zu bewerten. Darüber hinaus kann eine maßgeschneiderte Behandlungsstrategie entwickelt werden, die auf den genetischen und molekularen Eigenschaften des Tumors basiert. Dabei ist es von Bedeutung, dass die genetische Beratung/Diagnostik und

die Zusammenarbeit in einem interdisziplinären Team von Fachärzten entscheidend sind, um die bestmögliche Versorgung für Patienten mit erblichem Darmkrebs zu gewährleisten.

Vorsorge bei erblichem Darmkrebs

Menschen, die ein familiär bedingtes erhöhtes Darmkrebsrisiko haben und/oder bei denen eine Häufung genetischen Risikomarker vorliegen, sollten sich bei ihren behandelnden Ärzten zu geeigneten Vorsorgeprogrammen informieren. Zentrales Element ist dabei die jährliche Darmspiegelung. In ihrem Rahmen können Schleimhautwucherungen früh erkannt und präventiv entfernt werden. Bei einigen Polyposisformen wie der klassischen FAP werden jährliche Koloskopien bereits ab dem 10. bis 12. Lebensjahr, bei HNPCC ab dem 25. Lebensjahr empfohlen.⁶

Referenzen

- (1)** Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, Januar 2019. AWMF Registernummer: 021/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de>
- (2)** Krebsinformationsdienst (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ): Darmkrebs: Risikofaktoren und Vorbeugung, <http://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/darmkrebs/risikofaktoren.php> (Stand: 21.02.2018)
- (3)** Scheider C et al: Hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom und Lynchsyndrom. *Coloproctology* 2015. 37:291-303. DOI: 10.1007/s00053-015-0031.x.
- (4)** Vasen, et.al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999 Jun; 116(6):1453-6. DOI: 10.1016/s0016-5085(99)70510-x.
- (5)** Umar, et.al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Feb 18;96(4):261-8. DOI: 10.1093/jnci/djh034.
- (6)** S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom https://www.dgvs.de/wpcontent/uploads/2017/12/LL_KRK_Langversion_2.0.pdf (Version 2.0 – November 2017)

Hinweise zu Anforderung und Probenmaterial

Eine genetische Diagnostik darf nur mit unterschriebener Einwilligungserklärung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters durchgeführt werden. Diese Einwilligungserklärung finden Sie auf allen Anforderungsscheinen des MVZ diagnosticum Frankfurt, Zentrum für Humangenetik.

Auftragsformular und Versandmaterial

Das Auftragsformular „Genetische Diagnostik“ und das erforderliche Versandmaterial sind bei MVZ diagnosticum Frankfurt, Zentrum für Humangenetik erhältlich. Anforderung über die Servicenummer 069 5308437 - 0 oder über genetik.diagnosticum.eu

Probenmaterial

Molekulargenetische Untersuchungen

EDTA-Blut

Versand

Fahrdienst oder Postweg

So finden Sie uns



MVZ diagnosticum Frankfurt Zentrum für Humangenetik

Genetische Beratungsstelle

Am Riedbergplatz 1 · 3.OG
60438 Frankfurt am Main
+49(0) 69-5308 437-0
beratung@genetik.diagnosticum.eu
<https://genetik.diagnosticum.eu>

Laboratorium

Altenhöferallee 3
60438 Frankfurt am Main



DIAGNOSTICUM
Zentrum für Humangenetik



MVZ diagnosticum Frankfurt
Zentrum für Humangenetik

Prof. Dr. med. Daniela Steinberger
Fachärztin für Humangenetik

Altenhöferallee 3
60438 Frankfurt am Main
+49(0)69-5308437-0

info@genetik.diagnosticum.eu
<https://genetik.diagnosticum.eu>

Autoren

Prof. Dr. med. Daniela Steinberger
Dr. phil. Maike Post

akkreditiert durch:

