

## Was geschieht in der genetischen Beratung?

Zu einer genetischen Beratung gehören

- die Familiengeschichte
- die Erstellung eines Stammbaums
- das Heranziehen von Labordaten und Berichten über Ergebnisse von Spezialuntersuchungen von Ärzten anderer Disziplinen
- Literaturstudien, z.B. bei seltenen erblichen Erkrankungen oder bei Fehlbildungen
- Abklärung individueller Risiken und der genetischen Disposition des Ratsuchenden
- Abklärung potentieller Risiken für das ungeborene Kind einer schwangeren Ratsuchenden bzw. Ermittlung des Wiederholungsrisikos
- ein ausführliches, fachlich fundiertes und unter psychosozialen Gesichtspunkten geführtes Gespräch
- Abbau von Unsicherheiten und Ängsten des Ratsuchenden
- eine schriftliche Zusammenfassung der besprochenen Inhalte und Ergebnisse im Anschluss an die Beratung

### Hinweis:

Soweit medizinisch indiziert, wird die Leistung einer genetischen Beratung von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Die Untersuchung unterliegt **nicht** der Budgetierung.

## Kontaktdaten

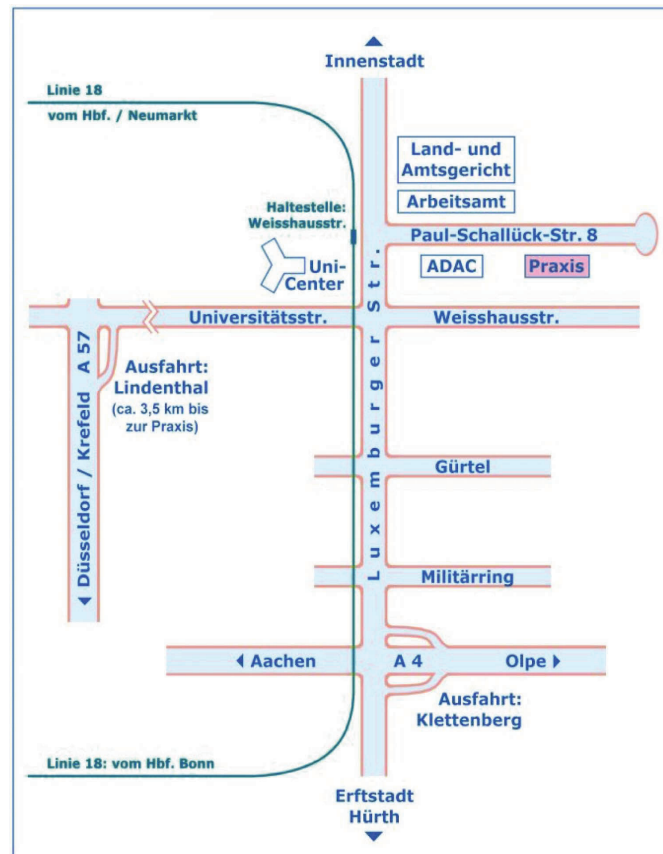
### Praxisgemeinschaft für Laboratoriumsmedizin und Humangenetik

Dr. med. Helena Jung  
Ärztin / Medizinische Genetik  
helena.jung@online.de

Dr. rer. nat. Alexander Jung  
Arzt / Dipl.-Biologe  
alexander.jung@online.de

Paul-Schallück-Straße 8  
D-50939 Köln

Tel.: 02 21 / 94 20 13 - 0  
Fax: 02 21 / 94 20 13 31



## Blickpunkt Humangenetik

### Familiärer Darmkrebs

HNPCC

(Lynch-Syndrom)

**I** INSTITUT FÜR  
**M** MEDIZINISCHE GENETIK &  
**M** MOLEKULARE MEDIZIN

Praxisgemeinschaft für Laboratoriumsmedizin  
und Humangenetik

Dr. rer. nat. Alexander Jung  
Dr. med. Helena Jung

[www.genetikzentrum.de](http://www.genetikzentrum.de)

## Familiärer Dickdarmkrebs / HNPCC:

Dickdarmkrebs zählt zu den häufigsten malignen Tumorerkrankungen in Westeuropa. In Deutschland werden jährlich mehr als 50.000 Neuerkrankungen registriert. Bei ca. 25% der Patienten mit Dickdarmkrebs findet man eine familiäre Häufung der Erkrankung; bei etwa 5% der Patienten liegt eine erbliche Form vor.

Die häufigste dieser erblichen Formen von Dickdarmkrebskrankungen ist HNPCC (englisch „Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer“, hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis, auch als Lynch-Syndrom bezeichnet). Das Krankheitsbild der HNPCC ist abzugrenzen von den anderen Formen familiärer Darmkrebskrankungen, insbesondere der Familiären Adenomatösen Polyposis (FAP).

Erbliche wie nichterbliche Formen des Darmkrebses entstehen aus einer anfangs gutartigen Wucherung der Darmschleimhaut, einem Polypen. Bei der HNPCC treten Polypen zwar nicht häufiger auf als in der Gesamtbevölkerung, jedoch entstehen sie schneller und entarten leichter als beim gesunden Menschen ohne entsprechende Veranlagung.

Die wesentlichen Charakteristika des Krankheitsbildes des HNPCC sind:

- autosomal dominanter Erbgang mit 80-prozentiger Penetranz (Durchschlagkraft einer Mutation)
- frühes Manifestationsalter (mittleres Alter bei Diagnose: 44 Jahre)
- häufig synchrone / metachrone Zweitkarzinome des Kolons und Rektums
- bevorzugte Tumorlokalisation im rechten Hemikolon
- Häufung extrakolonischer Tumormanifestationen (Endometrium, Dünndarm, ableitende Harnwege, Magen, hepatobiliäres System, Ovar, Hirn, Haut)
- häufig muzinöse / siegelringzellige Adenokarzinome mit entzündlicher Infiltration

Zur klinischen Diagnose des HNPCC und zur Abgrenzung vom nichterblichen Darmkrebs wurden 1990 die Amsterdam-Kriterien eingeführt. Die klassischen Amsterdam-I-Kriterien umfassen nur kolorektale Karzinome, während die Amsterdam-II-Kriterien auch andere Krebskrankungen berücksichtigen, die bei HNPCC-Patienten gehäuft auftreten.

Da HNPCC auch in Familien auftritt, die nicht alle Amsterdam-Kriterien erfüllen, wurden die weiter gefassten Bethesda-Kriterien definiert.

### Amsterdam-II-Kriterien

(alle Kriterien müssen erfüllt sein):

- mindestens drei Familienangehörige mit HNPCC-assoziiertem Karzinom (Kolon / Rektum, Endometrium, Dünndarm, Nierenbecken / Ureter)
- einer davon ist Verwandter ersten Grades der beiden anderen
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinander folgenden Generationen
- mindestens einer der Erkrankten mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
- Ausschluss einer Familiären Adenomatösen Polyposis (FAP)

### Bethesda-Kriterien

(mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein)

- Patient mit positiver Familienanamnese entsprechend den Amsterdam-Kriterien
- Patient mit synchronen / metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC-assoziierten Karzinomkrankungen
- zwei erstgradig verwandte betroffene Familienmitglieder mit Kolon-/Rektumkarzinom und/oder HNPCC-assoziiertes Tumorerkrankung (einer < 45 Jahre) und/oder Adenom des Kolons oder Rektums vor dem 40. Lebensjahr
- Patient mit Kolon-/Endometriumkarzinom vor dem 45. Lebensjahr
- Patient mit undifferenziertem rechtsseitigem Kolonkarzinom (solid / cribriform) vor dem 45. Lebensjahr
- Patient mit siegelringzelligem Kolonkarzinom vor dem 45. Lebensjahr
- Patient mit Adenom des Kolons oder Rektums vor dem 40. Lebensjahr

### Revidierte Bethesda-Kriterien

(mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein)

- Patient mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr
- Patient mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren, unabhängig vom Alter
- Patient mit kolorektalem Karzinom mit MSI-H-Histologie vor dem 60. Lebensjahr
- Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der einen Verwandten 1. Grades mit einem kolorektalen Karzinome oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat
- Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein kolorektales Karzinom oder ein HNPCC-assoziiertes Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde.

Sind die diagnostischen Kriterien nicht erfüllt, sinkt die Detektionsrate für Mutationen deutlich. Eine erfolglose Mutationssuche stellt eine klinisch eindeutige Diagnose nicht in Frage. Sind die Amsterdam-Kriterien erfüllt, ist die Diagnose einer HNPCC zu stellen.

## Genetik:

Bislang wurden vier Gene (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) identifiziert, deren Keimbahnmutationen für das Auftreten von HNPCC verantwortlich sind. Zur Tumorgenese kommt es, wenn zusätzlich zu der in allen Körperzellen vorliegenden Keimbahnmutation in einem Allel durch ein zufälliges Mutationsereignis in einer Zelle auch die zweite Kopie funktionslos wird. Aufgrund des Ausfalls des DNA-Reparatursystems in dieser Zelle kommt es zur Anhäufung genetischer Veränderungen sowie zur malignen Entartung der Zelle.

## Genetische Diagnostik:

Bei HNPCC-Patienten lässt sich ein Unterschied der Mikrosatellitenmarker zwischen der Tumor-DNA und der DNA aus gesundem Gewebe nachweisen. Da die Familienanamnese häufig nicht vollständig erhoben werden kann und die Familien oft sehr klein sind und somit nicht alle Kriterien erfüllen können, werden auch Patienten, die vor dem 50. Lebensjahr an einem kolorektalen Karzinom erkrankt sind bzw. die Bethesda-Kriterien erfüllen, in die Untersuchung aufgenommen. Bei dieser Patientengruppe wird zunächst Tumorgewebe auf genomische Instabilität (Mikrosatelliteninstabilität=MSI). Nur wenn sich eine MSI im Tumor nachweisen lässt, wird Blut auf Keimbahnmutationen untersucht. Die immunhistochemische Untersuchung von Tumoren mit Antikörpern gegen das MSH2- und das MLH1-Protein kann einen Hinweis auf das betroffene Gen geben. Bei eindeutigen Befunden wird mit der Mutationssuche in diesem Gen begonnen.

Findet man im Tumorgewebe eines Patienten, der die Bethesda-Kriterien erfüllt, eine Mikrosatelliteninstabilität, so ist das Vorliegen eines HNPCC-Syndroms sehr wahrscheinlich. Der Nachweis einer Keimbahnmutation in DNA-Mismatch-Reparatur-Genen bestätigt die Diagnose bei einem Erkrankten und gibt zudem die Möglichkeit zu einer prädiktiven Diagnostik bei nichterkrankten Familienmitgliedern.

Vor und nach einer molekulargenetischen Untersuchung sollte eine genetische Beratung in Anspruch genommen werden.