



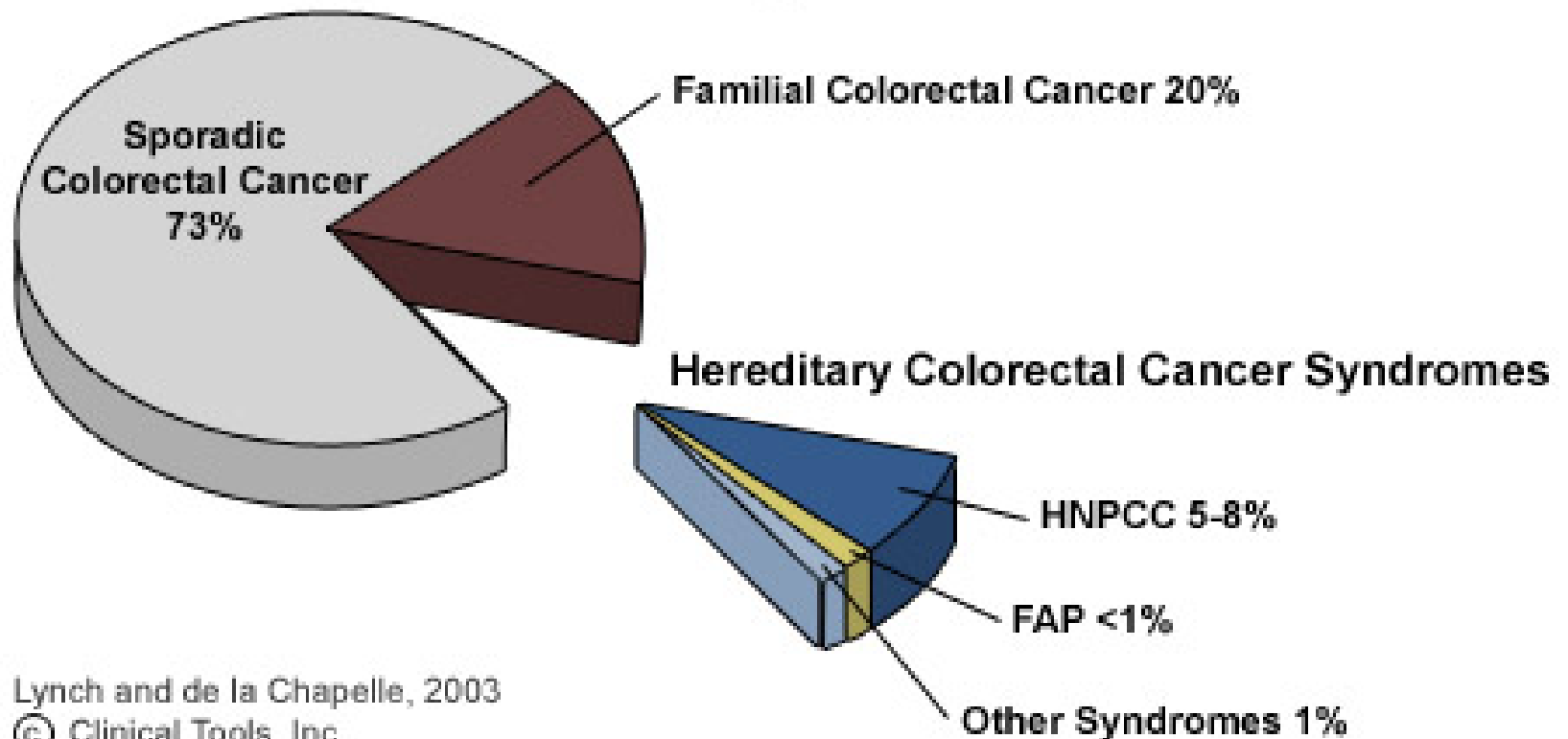
## **Beratung bei familiären Darmkrebs - nicht nur das eigene Leben retten!**

Dr. med. Saskia Herbst  
Institut für Humangenetik  
Universitätsklinikum Regensburg



Universität Regensburg

# Familiärer Darmkrebs



Lynch and de la Chapelle, 2003

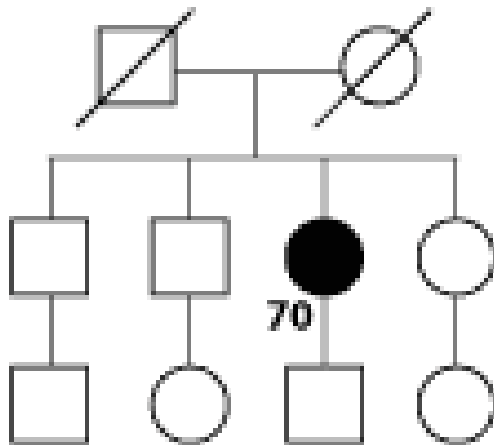
© Clinical Tools, Inc.

# Humangenetische Beratung

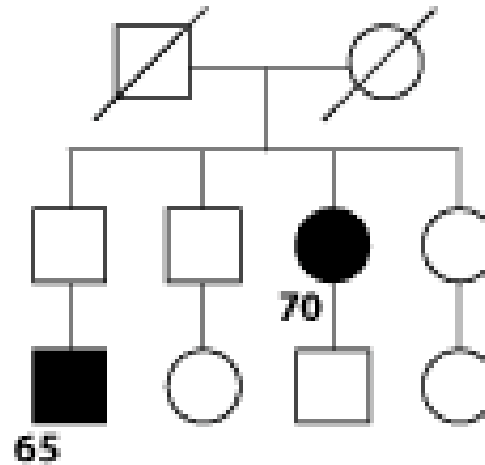
- Beratung zu erblichen Erkrankungen
- differentialdiagnostische Beratung
- prädiktive Beratung
- Genetische Untersuchungen (Labor)



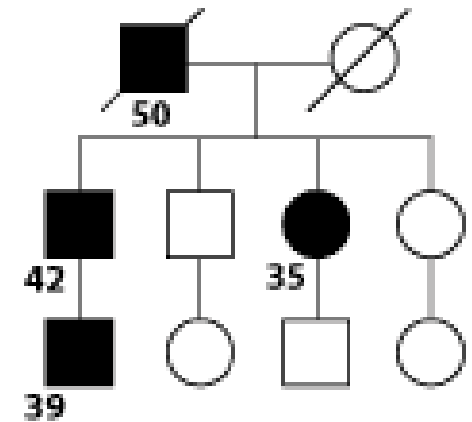
Sporadisch



Familiäre Häufung



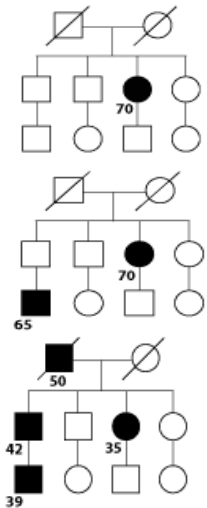
Tumorsyndrom



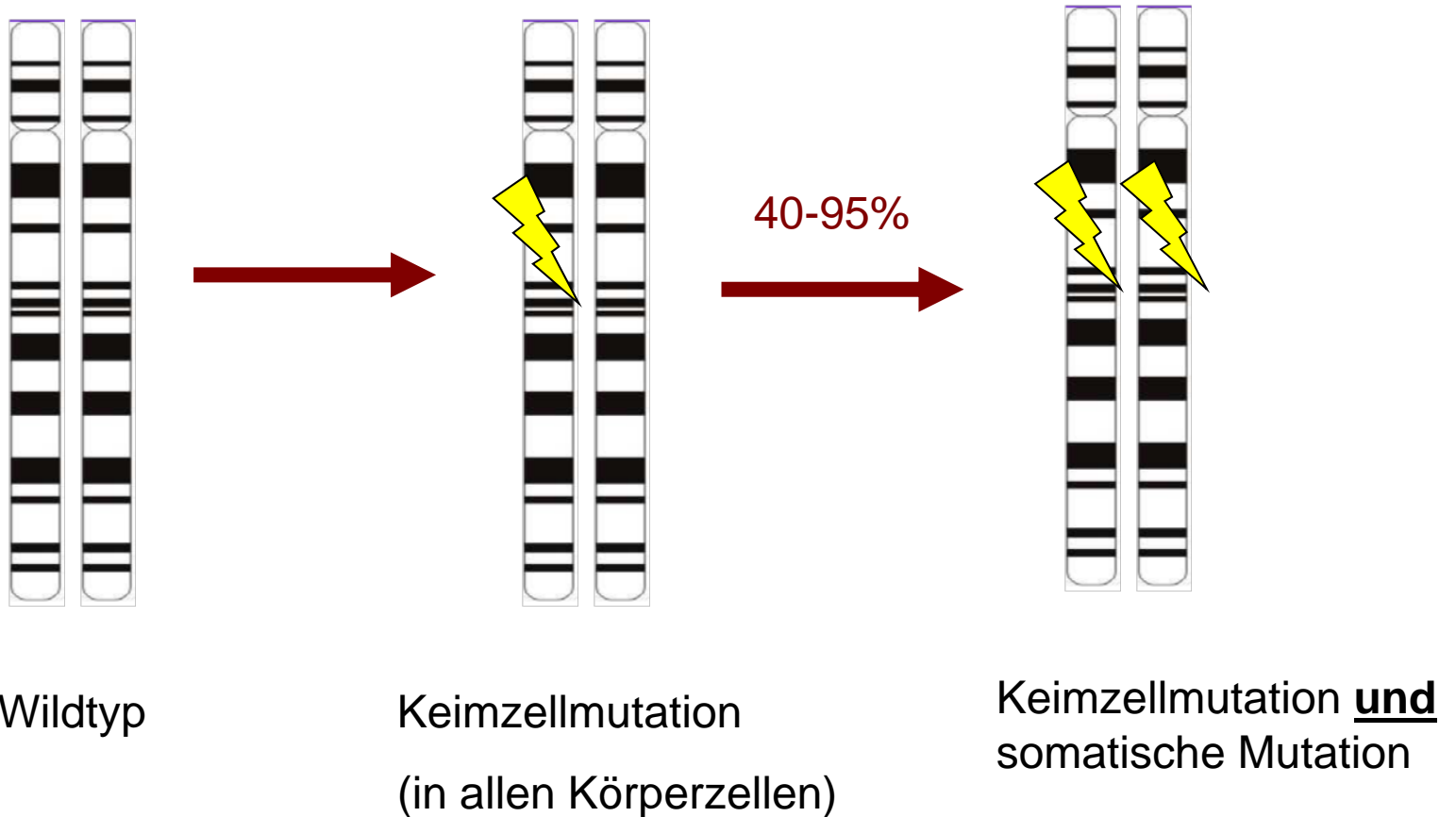
Die meisten Tumorsyndrome werden autosomal-dominant vererbt!

# Erkrankungsrisiko für Darmkrebs

Familienanamnese	Erkrankungsrisiko
unauffällig	2%
Ein 1.gradig Verwandter	6%
Ein 1. und ein 2.gradig Verwandter	8%
Autosomal-dominanter Erbgang	40%



# Keimzellmutation & „Second hit“



# Molekulargenetik

Untersuchungsgegenstand:  
DNA aus EDTA-Blut

Methoden:  
PCR, Sequenzierung, MLPA, Chip

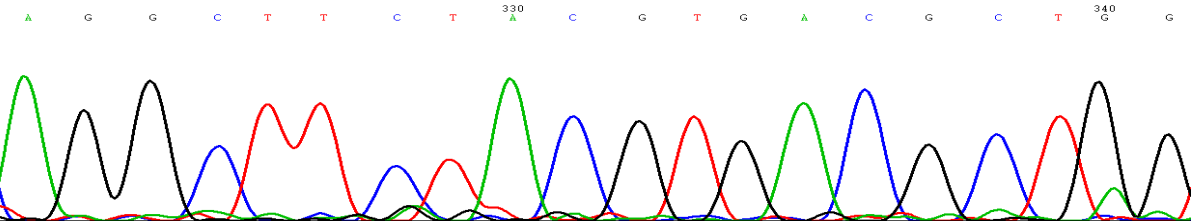


Gesund

A G G C T T C T A C G T G A C G C T G G

Wildtyp

A G G C T T C T A C G T G A C G C T G G

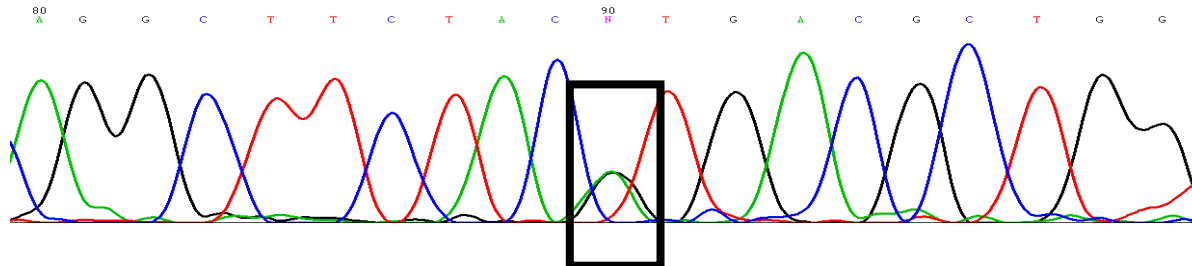


Wildtyp

A G G C T T C T A C G T G A C G C T G G

Patient

A G G C T T C T A C A T G A C G C T G G



c.256G>A  
p.Val86Met



# Familiäre – Adenomatöse - Polyposis

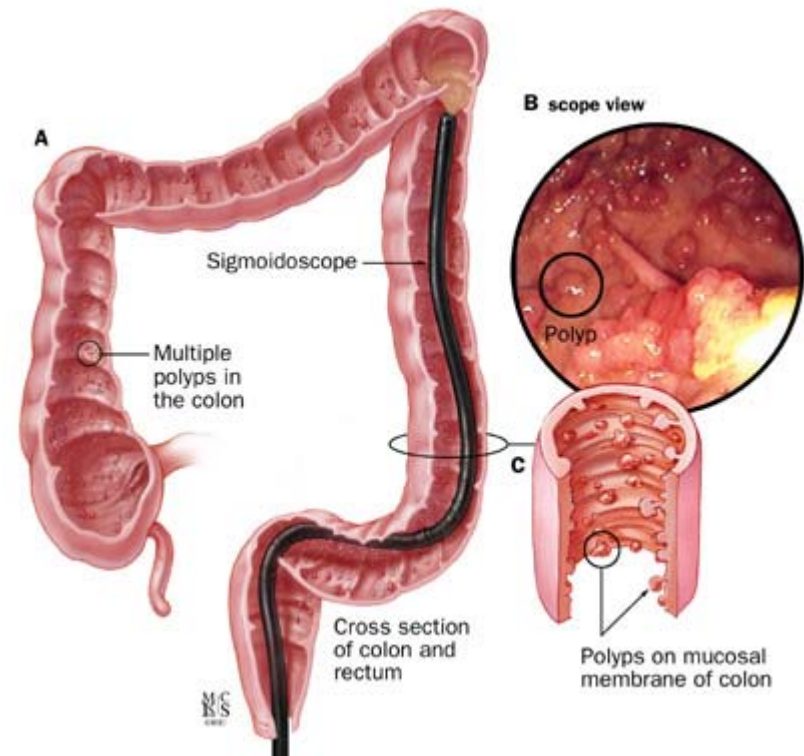
Familiäres- Adenomatöses  
Polyposis-Syndrom (FAP)

100-1000 Polypen  
im gesamten Kolon

extrakolische Manifestationen

Karzinom Risiko 100%

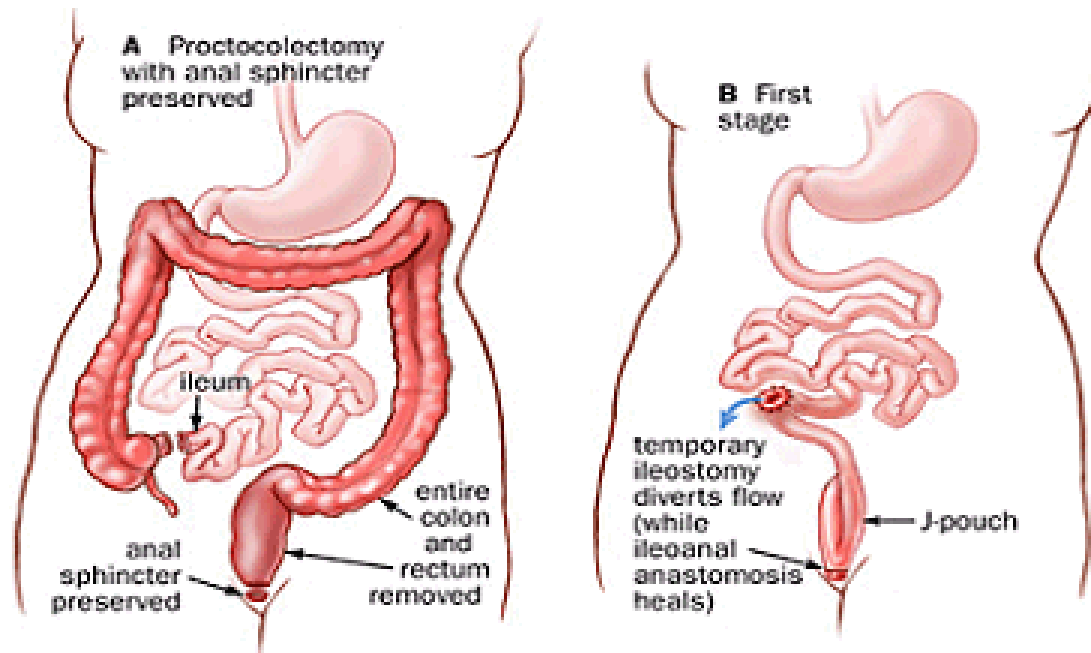
Mutation im APC Gen



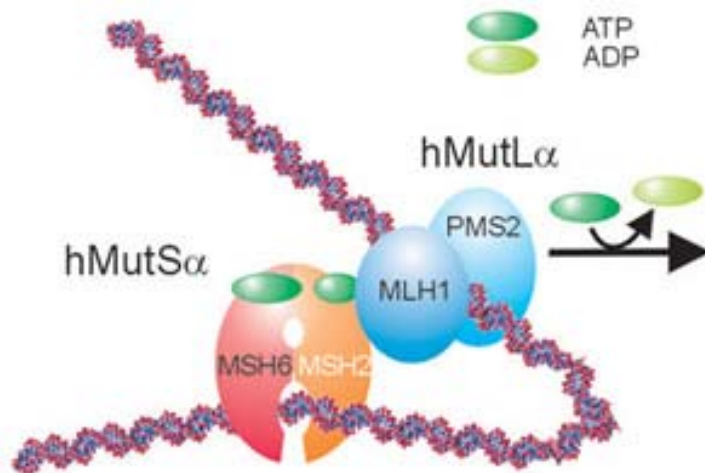
# Prävention und Therapie bei FAP

Alter	Untersuchung	Häufigkeit
Ab 10. Lebensjahr	Körperliche Untersuchung Koloskopie Sonographie der Schilddrüse Sonographie des Abdomens	jährlich
Ab dem 30. Lebensjahr	Gastroduodenoskopie mit Inspektion der Papillenregion	alle 3 Jahre
Pubertät - 20. Lebensjahr (klinische Entscheidung)	Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage	Therapeutisch!

# Proktokolektomie mit ileoanalem Pouch



# HNPPC Syndrom



## Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

Mutation in einem der Gene  
des Mismatch Repair Systems  
(MLH1, MSH2, PMS2, MSH6)

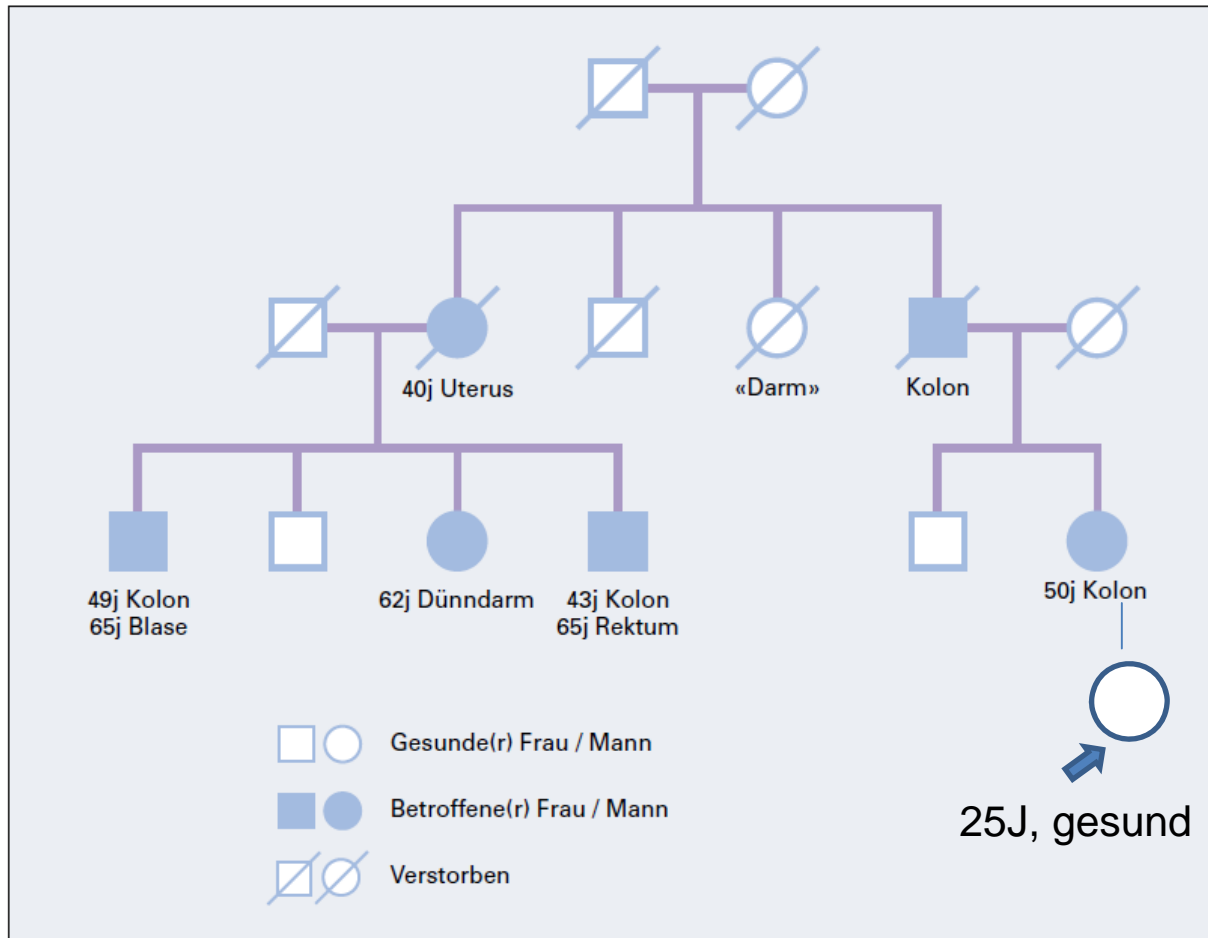
Nicht nur Darmkrebs Risiko ist  
erhöht, sondern auch für viele  
andere Tumorentitäten

Autosomal dominanter Erbgang

## Erkrankungsrisiko bei HNPCC

Tumorlokalisation	Penetranz (70. Lebensjahr)
Kolorektum	ca. 80–90 %
Endometrium	ca. 43–60 %
Magen	ca. 13–19 %
Ovar	ca. 9–12 %
Harnwege	ca. 3–10 %
Gehirn	ca. 3–4 %
Dünndarm	ca. 1–4 %
Hepatobiliäres System	ca. 2 %

# Fallbeispiel aus der Praxis



# Klinische Verdachtsdiagnose HNPCC

## Amsterdam-I-Kriterien (3-2-1 Regel)

- 3 oder mehr Familienangehörige mit kolorektalem Karzinom **und**
- 2 aufeinanderfolgende Generationen **und**
- 1 Angehöriger vor dem 50. Lebensjahr erkrankt

## Amsterdam-II-Kriterien

entsprechen Amsterdam I, inklusive assoziierter Tumore

# Abklärung der Verdachtsdiagnose

Immer zuerst Indexpatienten untersuchen !

## HNPCC Zwei-Stufen Diagnostik

1. Initiales Screening des Tumorgewebes  
(Mikrosatelliteninstabilität, Immunhistochemie)

**wenn auffällig, dann**

2. Molekulargenetische Untersuchung





# Konsequenzen einer genetischen Untersuchung für einen Betroffenen

- Möglichkeit der optimierten Nachsorge, bzw. Vorsorge für andere Tumorentitäten
- Nachkommen sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% ebenfalls betroffen
- Möglichkeit für Familienangehörige sich genetisch beraten und ggf. testen zu lassen
- Intensivierte Tumorstovorsorge für Familienangehörige

# Prädiktive genetische Untersuchung

- Ratsuchende ist selbst gesund, Elternteil oder Geschwister erkrankt (Risiko 50%)
- Das Gendiagnostikgesetz sieht eine humangenetische Beratung vor und nach der Untersuchung zwingend vor
- Bei Erkrankungen, die sich im Erwachsenenalter manifestieren, erst ab 18J möglich

# Konsequenzen einer prädiktiven Testung

## Negativ

- Psychische Belastung
- Weitere Lebensplanung? Versicherung?
- Vererbung an Nachkommen, Schuldgefühle

## Positiv

- „Wissen“ um erhöhtes Risiko
- Entlastung, dass kein erhöhtes Risiko vorliegt
- Intensivierte Früherkennungsprogramme
- ggf. prophylaktische Operationen (FAP-Syndrom)

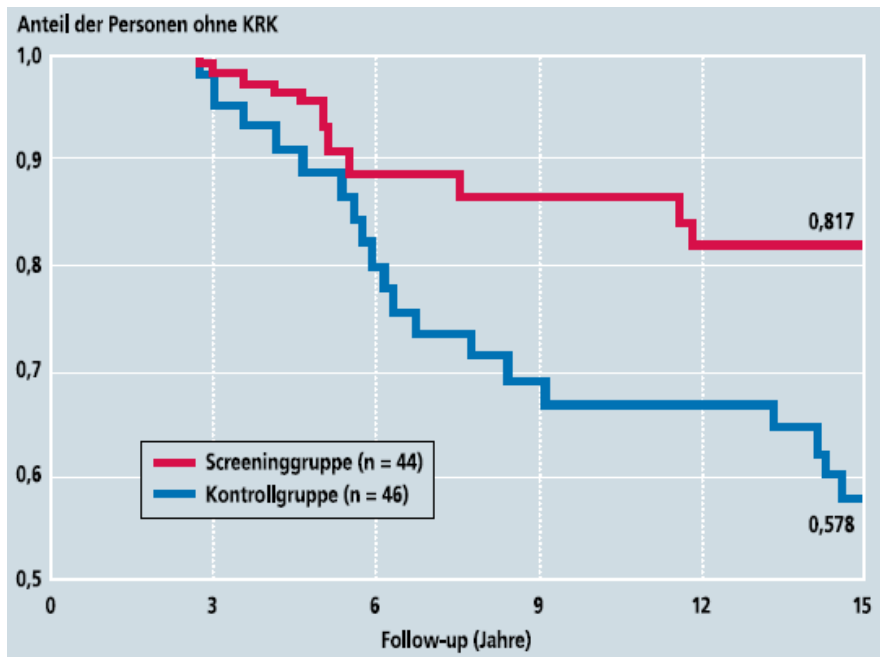


Ausführliche Beratung und angemessene Bedenkzeit

# Vorsorge bei HNPCC-Syndrom

Alter	Vorsorge
Ab dem 25. Lebensjahr jährlich	Körperliche Untersuchung Abdomensonographie Komplette Koloskopie Gynäkologische Untersuchung vaginale Endosonographie
Ab dem 30. Lebensjahr jährlich	Zusätzlich Ösophago-Gastro- Duodenoskopie

# Nutzen der Früherkennung bei HNPCC



Mutationsträger mit  
Früherkennung

8 von 44 erkrankt (18,2%)

Mutationsträger ohne  
Früherkennung

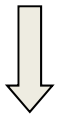
19 von 46 erkrankt (41,3%)



Durchschnittlich

Moderat

Hoch



Standardprogramm

Individuelle  
Früherkennung

Weitere Abklärung  
in Humangenetik

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**

