



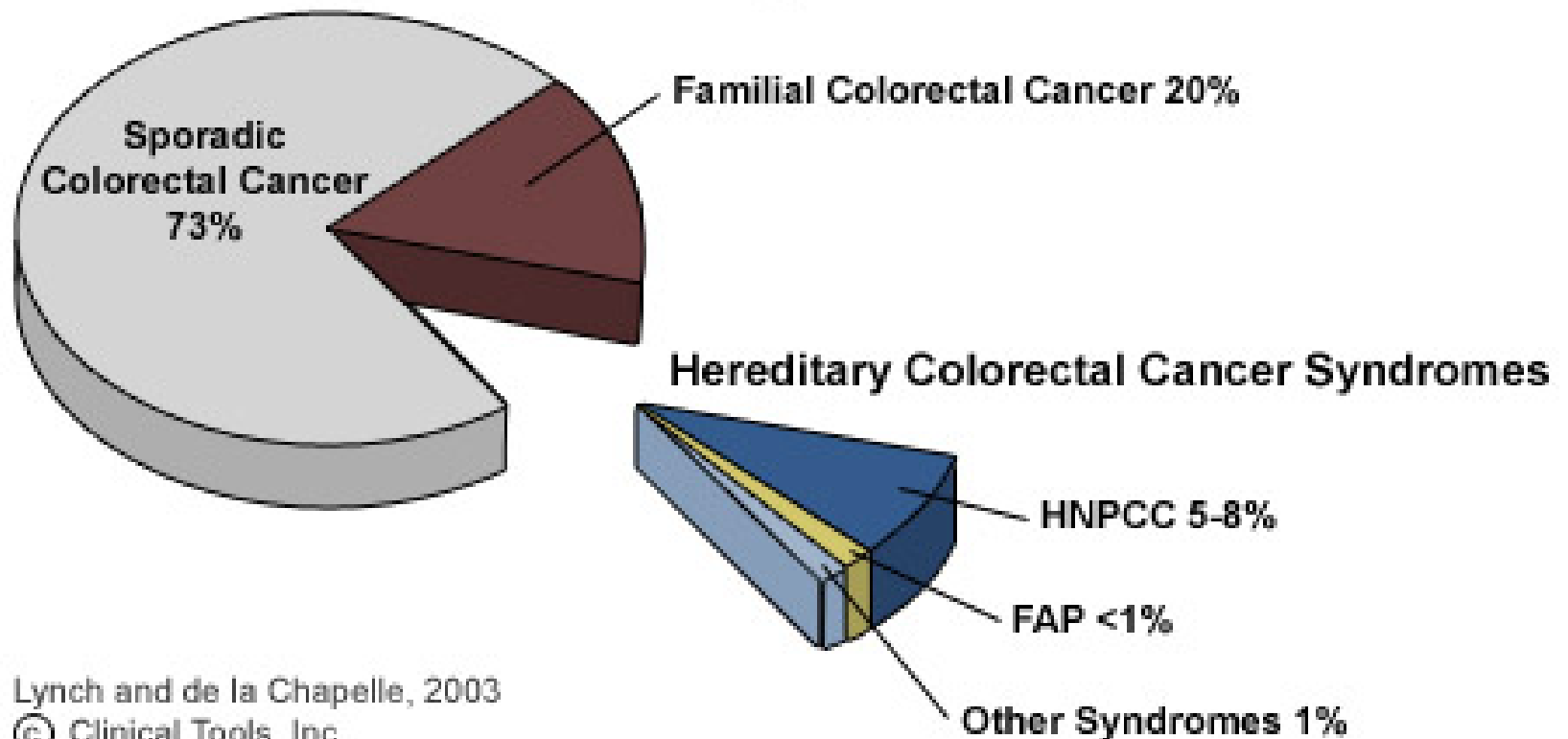
Beratung bei familiären Darmkrebs - nicht nur das eigene Leben retten!

Dr. med. Saskia Herbst
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Regensburg



Universität Regensburg

Familiärer Darmkrebs



Lynch and de la Chapelle, 2003

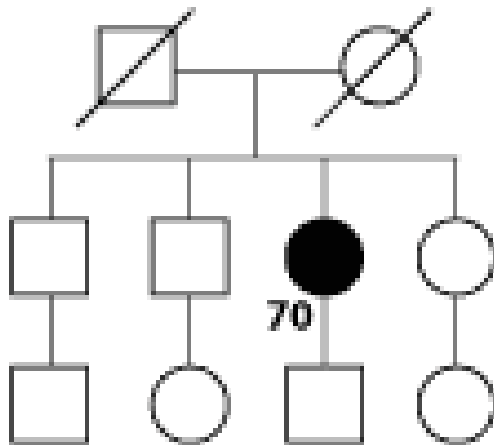
© Clinical Tools, Inc.

Humangenetische Beratung

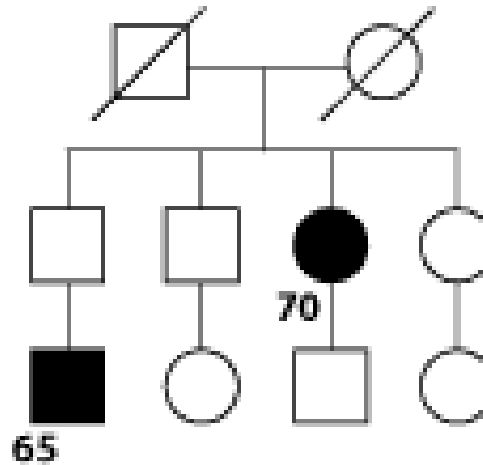
- Beratung zu erblichen Erkrankungen
- differentialdiagnostische Beratung
- prädiktive Beratung
- Genetische Untersuchungen (Labor)



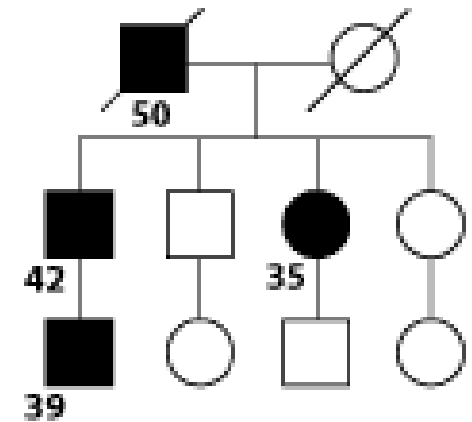
Sporadisch



Familiäre Häufung

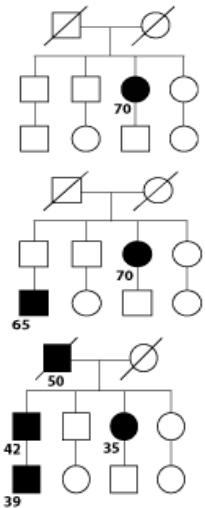


Tumorsyndrom



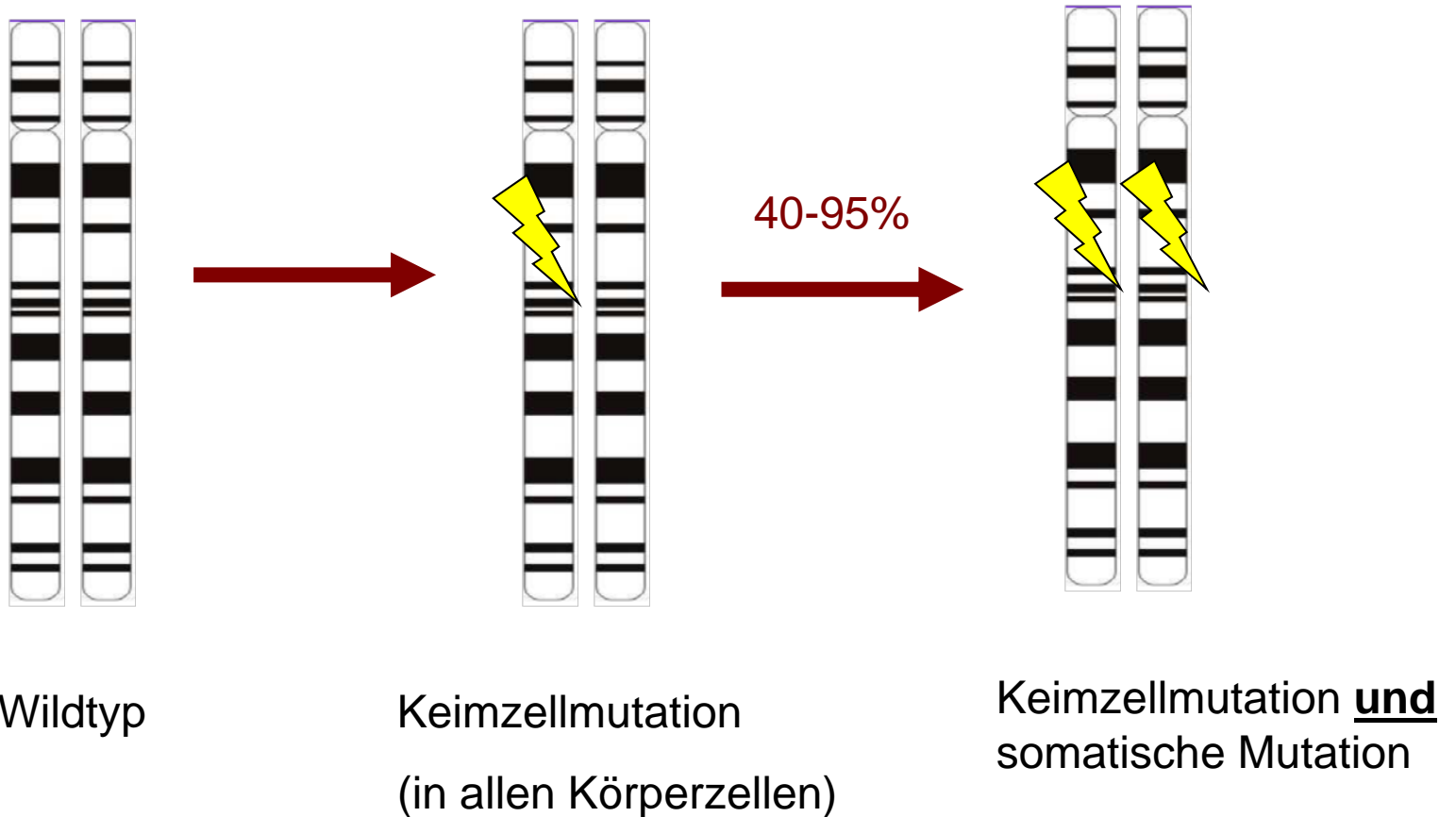
Die meisten Tumorsyndrome werden autosomal-dominant vererbt!

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

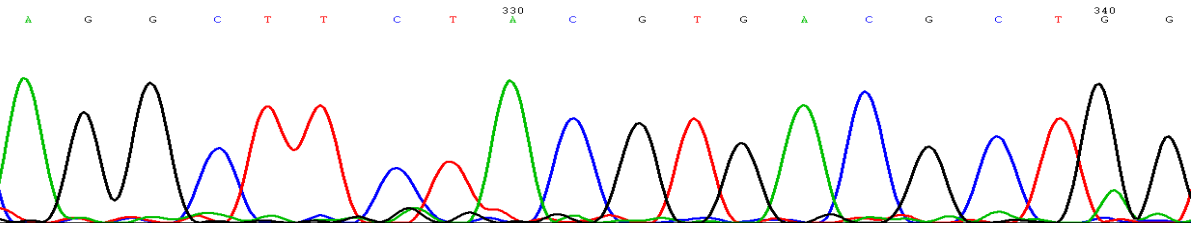


Gesund

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

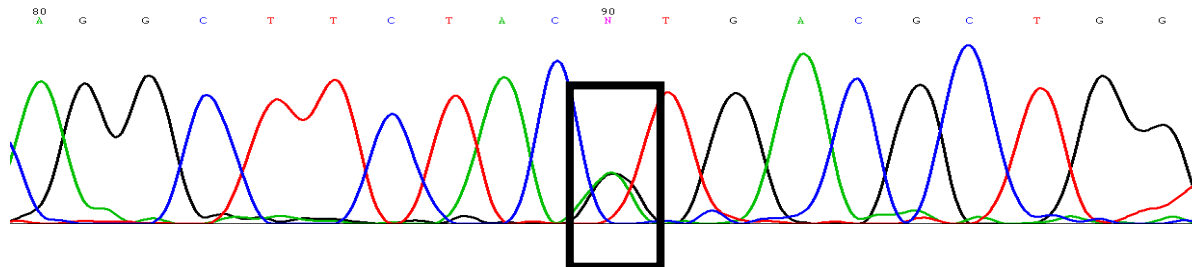


Wildtyp

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

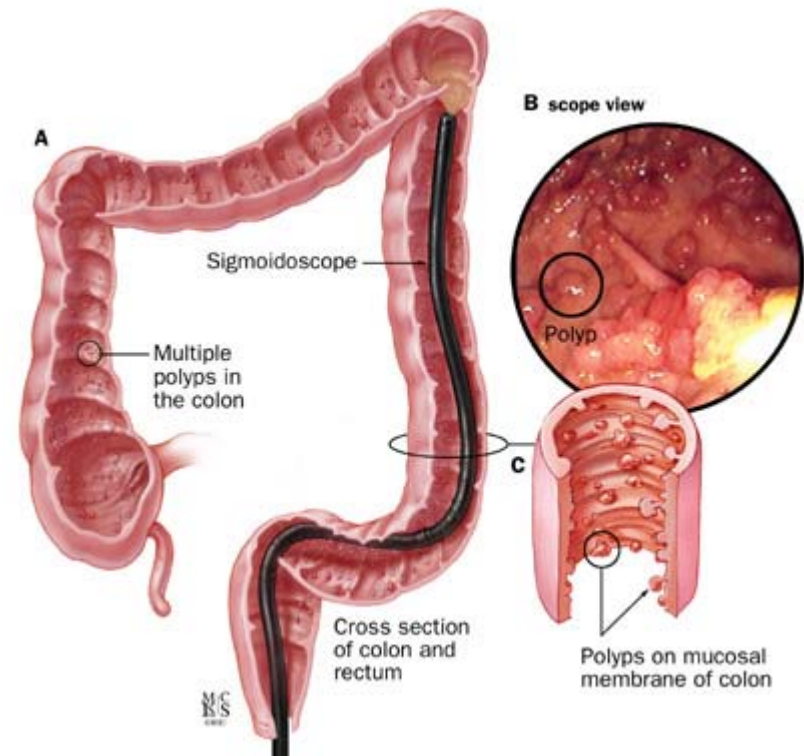
Familiäres- Adenomatöses
Polyposis-Syndrom (FAP)

100-1000 Polypen
im gesamten Kolon

extrakolische Manifestationen

Karzinom Risiko 100%

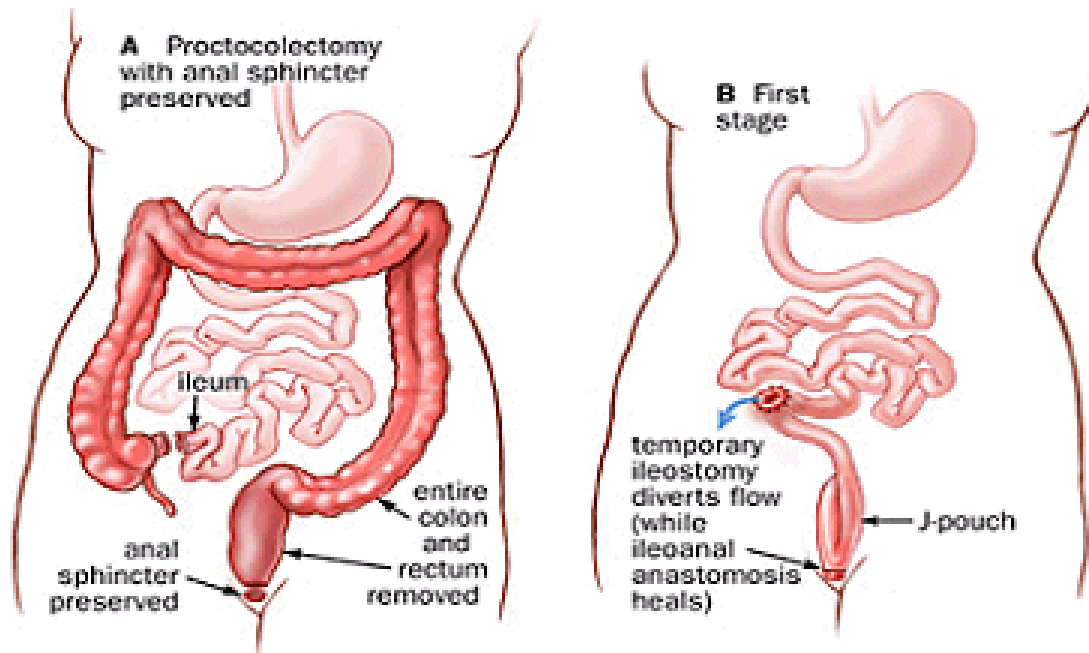
Mutation im APC Gen



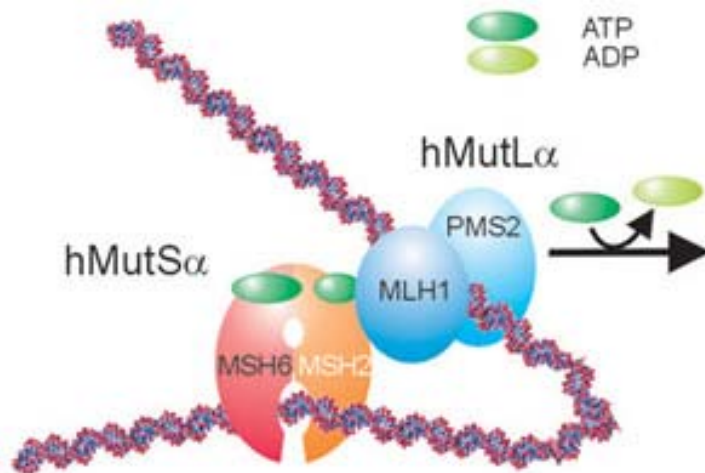
Prävention und Therapie bei FAP

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)

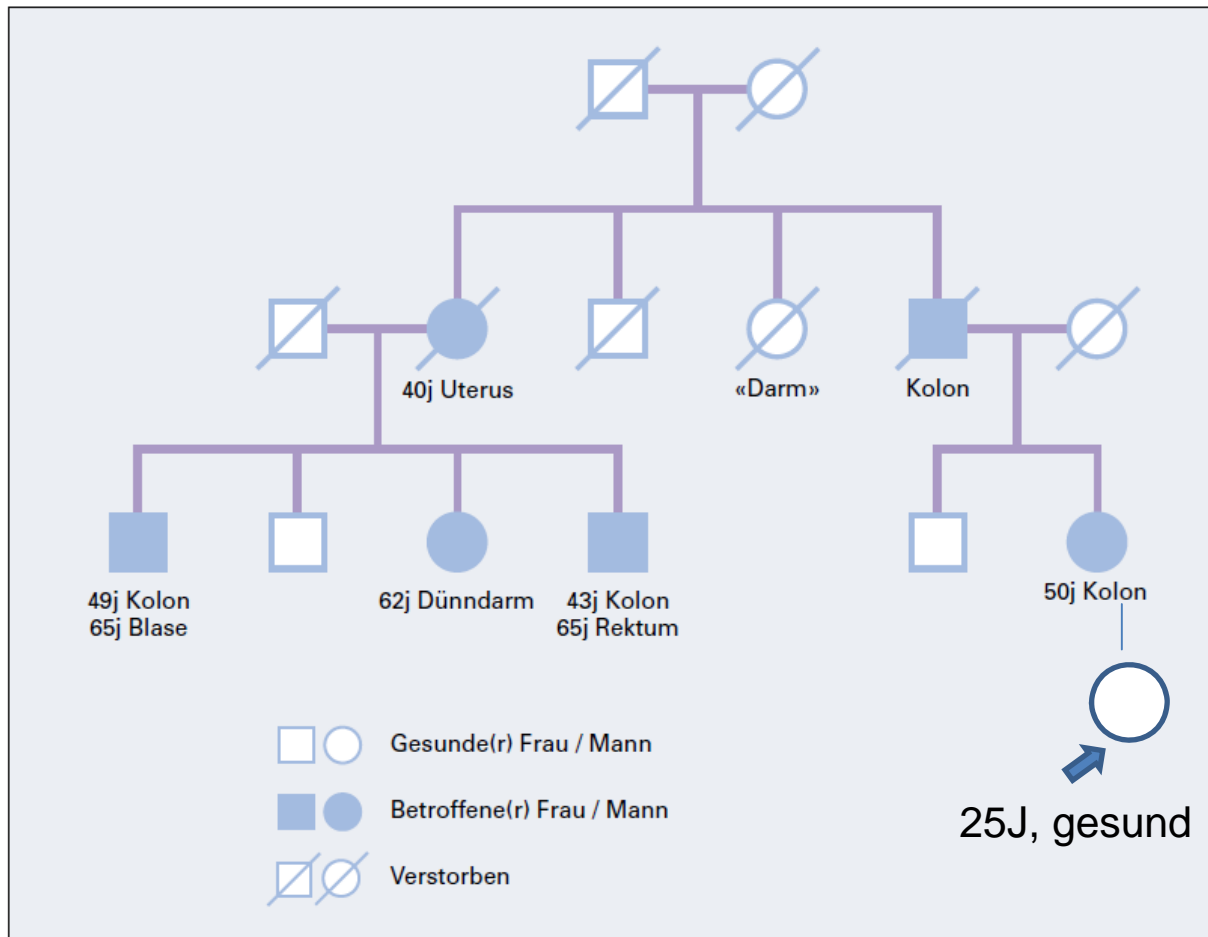
Nicht nur Darmkrebs Risiko ist
erhöht, sondern auch für viele
andere Tumorentitäten

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 Tumorvorsorge 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)

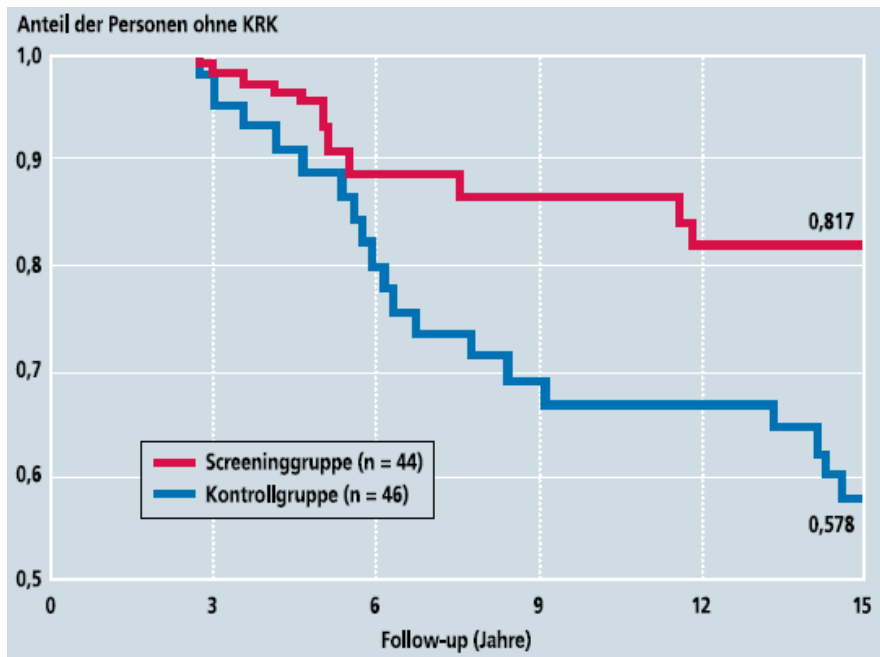


Ausführliche Beratung und angemessene Bedenkzeit

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

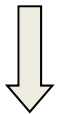
19 von 46 erkrankt (41,3%)



Durchschnittlich

Moderat

Hoch



Standardprogramm

Individuelle
Früherkennung

Weitere Abklärung
in Humangenetik

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

