



## Hereditäre gastrointestinale Tumoren

# Familienanamnese relevant zur Erkennung erblicher Karzinome

Die familiäre Prädisposition bei kolorektalen Karzinomen liegt zwischen 20 und 30%. Autosomal dominant erbliche kolorektale Karzinome kommen in 5–10% vor, dazu zählen das HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer) und die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP). Da nicht bei allen die genetische Veränderung klinisch manifest wird, ist eine exakte Familienanamnese essentiell.

Für Ärzte, die Patienten mit kolorektalem Karzinom betreuen, ist v.a. das Erkennen einer möglichen hereditären Komponente anhand einer exakten Familienanamnese relevant. Während sich die genetischen Veränderungen, die eine Polyposis verursachen, quasi von selbst «verraten», muss bei den abgeschwächten Formen aktiv daran gedacht und gesucht werden. Dieses aktive Suchen ist ganz besonders bei der z.Zt. häufigsten Form hereditärer Kolonkarzinome, dem HNPCC, von immantener Wichtigkeit. In der Folge werden vier häufiger auftretende Kolonkarzinome mit genetisch bekannter Mutation vorgestellt.

### Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP)

Die FAP umfasst etwa 1% aller kolorektalen Karzinomkrankungen mit einer Häufigkeit von ca. 1:10 000 in unserer Bevölkerung. Bei etwa 75% der betroffenen Familien lässt sich eine positive Familienanamnese erheben; die übrigen Erkrankungsfälle werden durch neu aufgetretene genetische Veränderungen verursacht. Personen mit einer

genetischen Prädisposition für eine FAP zeigen ein praktisch 100%iges Erkrankungsrisiko. Klinisch imponiert die Erkrankung durch das Auftreten multipler (>100) kolorektaler Adenome, insbesondere im distalen Dickdarmbereich. Häufig treten zusätzliche Neoplasien mit erhöhtem Karzinomrisiko auf, v.a. im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes (Adenome im Magen, im Duodenum, an der Papilla Vateri). Zudem werden oft Anomalien gefunden wie z.B. Zahn-/Kieferanomalien, Osteome, Epidermoidzysten und Desmoide. Etwa 80% der FAP-Patienten weisen eine charakteristische Pigmentanomalie der Retina auf. Molekulargenetisch lässt sich eine Mutation des APC-Gens auf Chromosom 5 feststellen.

Neben der klassischen FAP gibt es Varianten dieses Krankheitsbildes (Gardner-Syndrom, Turcot-Syndrom, attenuierte FAP), die sich von der klassischen FAP in der Anzahl und

*(Fortsetzung auf Seite 6 und 7)*

*(Fortsetzung von Seite 4)*

plinäre Behandlungskonzept und die Details des chirurgischen Eingriffes festlegen zu können.

Bei zu hohem Risiko einer Kontrast-CT wegen eingeschränkter Nierenfunktion ist die MR-Untersuchung bei der Suche nach Lebermetastasen eine gute Alternative trotz der möglichen Nephrotoxizität, die auch diese Untersuchung mit sich bringt.

Liegt ein Ileus vor, muss dieser rasch entlastet werden, wozu je nach Zustand des Patienten und Lage des Tumors folgende Möglichkeiten zur Auswahl stehen:

- Doppelläufige Stomaanlage und Belassen des Primärtumors in situ

- Onkologische Resektion des Tumor-tragenden Darmabschnittes mit oder ohne direkte Wiederherstellung der Darmkontinuität
- Temporäres Wiederherstellen der Passage mittels endoluminaler Stenteinlage

Bei diesen Patienten beschränkt sich das Staging in der Regel auf die Durchführung einer präoperativen CT.

Als Staging-Untersuchungen der Wahl beim Kolon- und Rektumkarzinom dürfen zusammenfassend die Endoskopie mit Biopsie gefolgt von einer abdomino-pelvinen Kontrast-CT angesehen werden. Damit kann in der Mehrzahl der Fälle ein Behandlungsplan festgelegt werden, und es stehen genügend Informationen für die sichere, zielgerichtete Durchführung einer Resektion zur Verfügung.

Lokalisation der Adenome sowie den extrakolonischen Manifestationen unterscheiden.

### Familiäre Juvenile Polyposis

Bei Darm-Polypen des Kindesalters handelt es sich zu über 90% um sog. solitäre juvenile Polypen, die zu den hamartomatösen Polypen gehören. Bei einem kleinen Teil der Patienten entwickeln sich die Polypen jedoch als Symptom eines autosomal dominant erblichen Syndroms, bekannt als Familiäre Juvenile Polyposis. Dieses Krankheitsbild tritt nur in 20–50% in familiärer Form auf, was einerseits durch eine vermutlich hohe Rate an Neumutationen und andererseits durch die starke Variabilität des Krankheitsbildes erklärt wird. Die Polypen finden sich überwiegend im Kolorektum, sind an der Oberfläche oft entzündlich erodiert und weniger klar strukturiert als die Polypen des Peutz-Jeghers-Syndroms. Die klinische Diagnose dieser Erkrankung ist wahrscheinlich, wenn entweder mind. fünf juvenile Polypen bei einem Patienten vorliegen oder wenn bei Vorliegen von nur einem Polypen noch weitere Familienmitglieder mit juveniler Polyposis bekannt sind. Klinisch stehen bei den Patienten eine chronische gastrointestinale Blutung mit Anämie und Hypoproteinämie sowie eine damit verbundene Entwicklungsverzögerung im Vordergrund. Ursache der juvenilen Polyposis können Mutationen im SMAD4- oder im BMPR1A-Gen sein. Patienten mit Familiärer Juveniler Polyposis haben ohne Behandlung ein Risiko von 20–60%, bis zu ihrem 60. Lebensjahr an einem Kolonkarzinom zu erkranken. Zusätzlich besteht ein erhöhtes Risiko für Magen- und Duodenalkarzinome.

### Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS)

Patienten mit diesem seltenen Polyposis-Syndrom fallen häufig bereits in den ersten Lebensjahren durch typische Pigmentflecken auf den Lippen, der Mundschleimhaut und perioral auf. Leitsymptom des PJS sind hamartomatöse Polypen im Gastrointestinaltrakt: 70–90% der Patienten entwickeln Polypen im Dünndarm, wo sie durch Invagination des polypentragenden Darmabschnittes zu kolikartigen Schmerzanfällen bis hin zu einem Ileus und damit zu den Symptomen eines akuten Abdomens führen können. Polypen treten auch häufig im Dickdarm und Magen auf. Durch ihre Größe werden die Polypen meist in der ersten oder zweiten Lebensdekade symptomatisch. Die Diagnose kann als gesichert gelten, wenn typische Pigmentierungen und Hamartome gemeinsam auftreten oder wenn Hamartome und/oder typische Pigmentierungen bei positiver Familienanamnese auftreten. Ein weiterer charakteristischer Befund ist das Auftreten von Keimleistentumoren, die hormonell aktiv sein können. Das PJS wird autosomal dominant vererbt. Bei etwa 60% der Patienten mit PJS wurde

eine Keimbahnmutation in dem auf Chromosom 19p lokalisierten STK11-Gen nachgewiesen. PJS-Patienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein etwa 15-fach erhöhtes allgemeines Krebsrisiko; bis zum 65. Lebensjahr entwickeln etwa 90% der Patienten einen bösartigen Tumor. Sie haben zusätzlich ein erhöhtes Risiko für bösartige Tumoren von Mamma, Pankreas, Dünndarm, Lunge, Uterus und Ovarien. Präventive Untersuchungen werden für nachgewiesene Mutationsträger einer STK11-Mutation, Risikopersonen aus PJS-Familien (mit unbekanntem Mutationsstatus) sowie PJS-Patienten (unabhängig vom Mutationsstatus) empfohlen und sollten insbesondere auch extraintestinale Tumorerkrankungen berücksichtigen. Wie bei allen FAP-verwandten Krankheiten muss ein polypenfreier Gastrointestinaltrakt angestrebt werden, d.h. dass bei Nachweis von Polypen eine prophylaktische Entfernung, ggf. operativ, erfolgen sollte.

### Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC)

Das HNPCC (Lynch-Syndrom) stellt mit 5–7% der Kolon- und Rektumkarzinome die häufigste Entität der autosomal dominant vererbten Dickdarmkrebskrankungen dar. Hier kann die Diagnose nicht schon aufgrund klinischer Befunde gestellt werden; erst der Verdacht aus dem Vorliegen mehrerer Karzinome in der Familie und dem jungen Erkrankungsalter (mittleres Alter bei Diagnose 45 Jahre) veranlasst zu weiterführender Diagnostik. Die Tumorlokalisierung ist bevorzugt im rechten Hemikolon; es handelt sich häufig um muzinöse/siegelringzellige Adenokarzinome mit entzündlicher Infiltration. Vielfach treten synchrone/metachrone Zweitkarzinome kolorektal auf. Zudem finden sich gehäuft extrakolonische Tumormanifestationen (Endometrium, Dünndarm, ableitende Harnwege, Magen, hepatobiliäres System, Ovar, Hirn, Haut). Finden sich diese Kriterien, muss der Verdacht auf HNPCC mit speziellen molekulargenetischen Untersuchungen überprüft werden. Es handelt sich um Keimbahnmutationen von sog. Mismatch Repair (MMR-)Genen; bisher wurden 5 Gene (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2) identifiziert. Nachgewiesen wird die fehlerhafte DNA-Reparatur in der Tumorzelle, die sich in einer Instabilität der DNA widerspiegelt (Mikrosatelliteninstabilität). Heute ebenso beliebt und billiger ist die immunhistochemische Suche nach einem Ausfall des Reparatur-Proteins, für das die MMR-Gene codieren. Für die Praxis ist es ausgesprochen wichtig zu realisieren, dass bei HNPCC nicht nur das Kolon betroffen ist. Fast gleich häufig treten Endometrium-Karzinome auf, weshalb bei jungen Frauen mit diesem Tumor unbedingt an das HNPCC gedacht werden muss. Das Risiko, an Ma-

gen- und Ovarial-Karzinomen zu erkranken, ist 2–3fach erhöht (5–10%), während Ureter-/Nierenbecken-Karzinome, Dünndarm- und ZNS-Tumore im Bereich von 1–4% auftreten. Sowohl die Indexperson als auch Verwandte, bei denen die MMR-Gen-Mutation nachgewiesen wurde, sollten in ein spezielles Krebsfrüherkennungsprogramm integriert werden. Auch wenn dadurch die Entstehung eines Karzinoms nicht immer verhindert werden kann, so werden diese doch in Frühstadien entdeckt und können oft kurativ angegangen werden.

### Zu beachten bei hereditären Tumoren

Der humangenetischen Beratung und der prädiktiven Diagnostik von Anlageträgern kommt eine besondere Bedeutung zu. Die umfassende Betreuung der Patienten und der gesunden Risikopersonen erfordert eine enge Zusammenarbeit der beteiligten Fachgebiete Gastroenterologie, Chirurgie, Humangenetik, Pathologie und dem betreuenden Hausarzt. Die Vorsorgeuntersuchungen sollten idealerweise von immer den gleichen Spezialisten durchgeführt werden. Dies verhindert, dass die (vorwiegend gastroenterologischen) Untersuchungen unregelmässig gemacht oder gar vergessen werden. Dabei wäre eine entsprechende Kompetenz der Vorsorger auf dem Gebiet der hereditären Tumoren wünschenswert. Die klinische und humangenetische Beratung und die sich daraus ergebenden Vor- und Nachsorgemaßnahmen sind etablierte ärztliche Leistungen, die den Krankenkassen in Rechnung gestellt werden können. Die Kosten für die immunhistochemische Abklä-

rung der Resektions-Präparate werden im Rahmen der pathologischen Weiterverarbeitung abgerechnet.

In der Region Bern haben sich Spezialisten auf dem Gebiet der hereditären Gastrointestinalen Tumoren zu einer interdisziplinären Gruppe (hGIT-Gruppe) zusammengeschlossen, um die Beratung, Erfassung und Vorsorgeuntersuchungen zu verbessern. Hier können auch weitergehende Informationen angefragt und Beratung zu einzelnen Fällen erhalten werden.

#### hGIT-Gruppe

##### PD Dr. med. Stephan Vorburger

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin  
Inselspital Bern  
resp. Regionalspital Emmental  
Chirurgie Burgdorf  
Tel: 034 421 2202, stephan.vorburger@rs-e.ch

#### Genetische Beratung

##### Genetisch-onkologische Sprechstunde

Klinik und Poliklinik für Medizinische Onkologie  
Inselspital Bern, CH-3010 Bern  
Tel: 031 632 43 70 oder 031 632 16 60,  
Fax: 031 832 41 19, manuela.rabaglio@insel.ch  
Zentrum für Labormedizin  
Abteilung für Molekularbiologie  
Kantonsspital Aarau, CH-5000 Aarau  
Tel: 062 838 57 25, benno.roethlisberger@ksa.ch

Erkrankung	Erbgang	Charakteristika	Genetik
<b>Klinisch erkennbare Stigmata</b>			
Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP)	autosomal dominant	(>100) Adenome kolorektal; häufig zusätzliche Neoplasien mit erhöhtem Karzinomrisiko (Adenome im Magen, im Duodenum, an der Papilla Vateri); gehäuft Anomalien; charakteristisch: Pigmentanomalie der Retina	Mutation des APC-Gens (Chromosom 5)
Familiäre Juvenile Polyposis	autosomal dominant, viele Neumutationen, starke Variabilität	Darm-Polypen im Kindesalter, überwiegend im Kolorektum, an der Oberfläche oft entzündlich erodiert; mögliche Entwicklungsverzögerung aufgrund Anämie/Hypoproteïnämie	Mutation des SMAD4- oder BMPR1A-Gens
Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS)	autosomal dominant	hamartomatöse Polypen im Gastrointestinaltrakt; häufig Invaginationen; oft zusätzlich Keimleistentumore; typisch: Pigmentflecken Lippen, Mundschleimhaut und perioral	Keimbahnmutation des STK11-Gens (Chromosom 19p)
<b>Klinisch nicht manifest</b>			
Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC, Lynch-Syndrom)	autosomal dominant	zur Diagnosestellung: Bethesda-/Amsterdam-Kriterien; vielfach synchrone/metachrone Zweitkarzinome kolorektal; gehäuft extrakolonische Tumormanifestationen (Endometrium-Karzinom!)	Keimbahnmutationen von sog. Mismatch Repair (MMR-) Genen (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2)

Tabelle: Kolorektale Karzinome mit familiärer Prädisposition