

# Familiäre Häufung kolorektaler Karzinome – wann sollte an genetische Diagnostik gedacht werden?

---

M. Isau<sup>1</sup>, E. Gödde<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicover Genetics GmbH, Berlin;

<sup>2</sup>Fakultät für Gesundheit der Universität  
Witten/Herdecke, Recklinghausen

*Polyposis – HNPCC – MMR-Proteine/MSI –  
Gentest – erbliches Krebsrisiko*

internistische praxis 59, 604–622 (2018)  
Mediengruppe Oberfranken –  
Fachverlage GmbH & Co. KG

## ■ 1. Einleitung

Die Zellen des menschlichen Körpers teilen sich regelmäßig und ebenfalls regelmäßig kommt es bei den Zellteilungen zu Fehlern. Diese zu korrigieren oder fehlerhaft geteilte Zellen zu beseitigen, ist Aufgabe komplexer Kontrollmechanismen, zu denen auch die Tumorsuppressorgene (►Info-Kasten 1) gehören. Sind einzelne von ihnen anlagebedingt defekt, so können sich entartete Zellen verselbständigen – eine Krebserkrankung beginnt. Je früher diese erkannt wird, umso erfolgreicher kann behandelt werden, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit der Heilung. Dies zu erreichen, ist das Ziel von Früherkennungsuntersuchungen. Je nach Syndrom und Erkrankungsrisiken stehen auch prophylaktische Maßnahmen zur Verfügung.

Krebserkrankungen gehören zu den häufigsten Erkrankungen. In fast allen Familien gibt es an Krebs Erkrankte oder sogar Verstorbene und es gibt auch Familien, in denen Krebs so häufig auftritt, dass der Volksmund traditionell von erblichen Krebserkrankungen und von »Krebsfamilien« spricht.

## ■ 2. Molekulargenetische Diagnostik

In den letzten Jahren wurden innovative Verfahren zur Hochdurchsatz-Sequenzierung entwickelt, die unter dem Begriff »Next Generation Sequencing« (NGS) zusammengefasst werden. Diese neuen Technologie-Plattformen beruhen auf der Idee der massiven parallelen Sequenzierung von Millionen DNA-Fragmenten in einem Sequenzlauf. Inzwischen hat NGS auch Einzug in die medizinische Diagnostik gehalten, wodurch z. B. genetisch bedingte Erkrankungen oder genetische Veränderungen in Tumoren mit einer verbesserten Aufklärungsrate untersucht werden können. Die molekulargenetischen Analysen bieten eine exzellente Möglichkeit, die Diagnosestellung zu verbessern und Therapieentscheidungen zu unterstützen. Im Vergleich zu der bisher dominierenden Sanger-Methode ist die NGS deutlich kosteneffizienter, schneller und bei entsprechender Expertise qualitativ überlegen.

Nun können aufgrund des enormen Durchsatzes der NGS-Methoden alle bekannten krankheitsassoziierten Gene in einem Panel-Ansatz parallel analysiert werden, wodurch der technische Auf-

wand deutlich reduziert wird. In gleichem Maße steigt allerdings der Aufwand für die Interpretation der zahlreichen Varianten, die bei der simultanen Analyse von mehreren Genen anfällt,

### Info-Kasten 1

- **Tumorsuppressorgene**

Als Tumorsuppressorgene werden Gene bezeichnet, deren Produkte die unkontrollierte Teilung genomisch geschädigter Zellen unterdrücken und dadurch die Entstehung von Tumoren verhindern können. Die genetischen Mechanismen der Tumorsuppressorgene laufen sowohl innerhalb von Zellen als auch systemisch durch Interaktion verschiedener Zelltypen ab. Prinzipiell gehören zu den Tumorsuppressorgen alle Gene, welche die Reparatur von DNA-Schäden, die Chromosomeninstabilität – d. h. die Fähigkeit, eine endgültige Differenzierung zu durchlaufen – oder die Zellvermehrung kontrollieren sowie solche, deren Aktivität die normale Alterung regulieren.

- **Mutation**

Eine Mutation ist eine Veränderung in der Basensequenz der DNA. Klinisch relevant sind jene Mutationen, die zu einer Veränderung der Aminosäuresequenz führen (krankheitsauslösende, d. h. pathogene Mutation).

- **Somatische Mutation**

Eine somatische Mutation ist eine Mutation, die in bestimmten Zellen, z. B. den Zellen eines Krebstumors, vorhanden ist und sich nur dort sicher nachweisen lässt.

- **Keimbahnmutation**

Eine Keimbahnmutation ist eine Mutation, die über die Keimzellen (Ei- und Samenzellen) an Nachkommen weitergegeben (vererbt) wird. Sie ist in allen Körperzellen vorhanden und lässt sich z. B. in Leukozyten aus einer Blutprobe nachweisen.

- **Liquid Biopsy**

Als Liquid Biopsy (flüssige Biopsie) werden Verfahren bezeichnet, bei denen aus einer Blutprobe oder anderen Körperflüssigkeiten (z. B. Aszites) Informationen über eine Krebserkrankung gewonnen werden sollen. Hierbei werden frei in einer Untersuchungsprobe treibende (zirkulierende) Tumorzellen oder Erbgutabschnitte (ctDNA) von Tumorzellen nachgewiesen. Diese Tumor-DNA wird auf spezifische Mutationen getestet. Tumor-DNA ohne Mutation wird mit diesem Verfahren nicht gefunden. Insgesamt sind die Erwartungen zur Umsetzung in der Klinik immens, da Liquid Biopsy nicht nur zur Verbesserung der Diagnostik von Tumoren, sondern auch insgesamt zur Verbesserung der Präzisionsmedizin beitragen soll. Die wichtigsten Anwendungsfelder sind: die Früherkennung von Tumoren, die Unterstützung bei der Therapiewahl nach Diagnose eines Tumors und das Monitoring einer möglichen Resttumor-Aktivität im Patienten unter (zielgerichteter) Therapie. Die bisherigen Studien haben gezeigt, dass die Menge an nachweisbarer ctDNA im Blut von Tumorpatienten, tumorstadien- und tumorentitätenabhängig ist. Es wird spannend sein, zu erleben, wie das Anwendungspotential der Liquid-Biopsy-Diagnostik in den nächsten Jahren wachsen wird.

deutlich an. Dennoch stellen die Panel-Ansätze in der Diagnostik von seltenen Erkrankungen heute die Methode der Wahl dar.

Da bei humangenetischen Analysen genetische Eigenschaften untersucht werden, sind

wie bisher die Aufklärung und eine schriftliche Einwilligung des Patienten erforderlich (Gendiagnostikgesetz, GenDG, ►Info-Kasten 2). Die Untersuchung zahlreicher Gene in einem Ansatz erfordert eine besondere bzw. erweiterte Aufklärung des Patienten im Vorfeld. Folgende

## Info-Kasten 2

### **Gendiagnostikgesetz (GenDG, 2010) – vor der Diagnostik** (<https://www.gesetze-im-internet.de/gendg/>)

#### **§ 1 Zweck des Gesetzes**

*Zweck dieses Gesetzes ist es, die Voraussetzungen für genetische Untersuchungen und im Rahmen genetischer Untersuchungen durchgeführte genetische Analysen sowie die Verwendung genetischer Proben und Daten zu bestimmen und eine Benachteiligung auf Grund genetischer Eigenschaften zu verhindern, um insbesondere die staatliche Verpflichtung zur Achtung und zum Schutz der Würde des Menschen und des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung zu wahren.*

#### **§ 3 Begriffsbestimmungen**

...

7. ... ist eine diagnostische genetische Untersuchung eine genetische Untersuchung mit dem Ziel  
a) der Abklärung einer bereits bestehenden Erkrankung oder gesundheitlichen Störung

...

8. ... ist prädiktive genetische Untersuchung eine genetische Untersuchung mit dem Ziel der Abklärung

a) einer erst zukünftig auftretenden Erkrankung oder gesundheitlichen Störung

...

#### **Abschnitt 2: Genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken**

#### **§ 7 Arztvorbehalt**

(1) Eine **diagnostische genetische Untersuchung** darf nur durch Ärztinnen oder Ärzte und eine **prädiktive genetische Untersuchung** nur durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Humangenetik oder andere Ärztinnen oder Ärzte, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebiets qualifiziert haben, vorgenommen werden.

...

(3) Eine genetische Beratung nach § 10 darf nur durch in Absatz 1 genannte Ärztinnen oder Ärzte, die sich für genetische Beratungen qualifiziert haben, vorgenommen werden.

...

#### **§ 8 Einwilligung**

(1) Eine genetische Untersuchung oder Analyse darf nur vorgenommen und eine dafür erforderliche genetische Probe nur gewonnen werden, wenn die betroffene Person in die Untersuchung und die Gewinnung der dafür erforderlichen genetischen Probe ausdrücklich und schriftlich gegenüber der verantwortlichen ärztlichen Person eingewilligt hat.



## Info-Kasten 2

Das Weitere zusammengefasst: Die PatientInnen willigen gegenüber dem aufklärenden, zumeist der/dem oder einer/einem der behandelnden Ärztinnen bzw. Ärzte schriftlich ein. Die Einwilligung umfasst die Entscheidung über die Vornahme und den Umfang der genetischen Untersuchung sowie ob und ggf. inwieweit bzw. an wen Ergebnisse zur Kenntnis zu geben sind. Die Einwilligung muss gegenüber dem untersuchenden Labor nachgewiesen werden.

### **§ 9 Aufklärung**

*(1) Vor Einholung der Einwilligung hat die verantwortliche ärztliche Person die betroffene Person über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären. Der betroffenen Person ist nach der Aufklärung eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung einzuräumen.*

Das Weitere zusammengefasst: Vor der Entnahme einer Untersuchungsprobe sollen die PatientInnen in der Lage sein, Notwendigkeit und Nutzen sowie gesundheitliche und andere Risiken abzuwägen und nach angemessener Bedenkzeit eine Entscheidung zu fällen. Die Aufklärung informiert insbesondere über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der geplanten genetischen Untersuchung, die gesundheitlichen Risiken bei der Gewinnung der Untersuchungsprobe, die psychischen Belastungen sowie die sozialen Auswirkungen (je nach Ergebnis), die beabsichtigte Verwendung der genetischen Probe sowie des Untersuchungsergebnisses. Außerdem ist hinzuweisen auf das Recht zum Widerruf der Einwilligung sowie auf das Recht zum Nichtwissen (Ablehnung der genetischen Untersuchung). Der Inhalt der Aufklärung wird dokumentiert.

### **§ 10 Genetische Beratung**

*(1) Bei einer diagnostischen genetischen Untersuchung soll die verantwortliche ärztliche Person nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses der betroffenen Person eine genetische Beratung durch eine Ärztin oder einen Arzt, die oder der die Voraussetzungen nach § 7 Abs. 1 und 3 erfüllt, anbieten.*

...

*(2) Bei einer prädiktiven genetischen Untersuchung ist die betroffene Person vor der genetischen Untersuchung und nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses durch eine Ärztin oder einen Arzt, die oder der die Voraussetzungen nach § 7 Abs. 1 und 3 erfüllt, genetisch zu beraten.*

...

Das Weitere zusammengefasst: Gesunde, die eine prädiktive genetische Diagnostik durchführen lassen möchten, sollten sich vor Entnahme der Untersuchungsprobe (in der Regel eine Blutprobe) im Klaren sein, welche praktischen Konsequenzen ein pathologisches Ergebnis für sie hat. Dabei geht es nicht nur um medizinische Vorsorgemaßnahmen zur Kontrolle des Erkrankungsrisikos, sondern auch und gerade um die Konsequenzen für die weitere Lebensplanung. Das individuelle Abwägen von »Recht auf Wissen« gegenüber dem »Recht auf Nichtwissen« sollte sorgfältig durchgeführt werden, der »Plan B« realistisch und solide sein.

### **§ 14 Genetische Untersuchungen bei nicht einwilligungsfähigen Personen**

*(1) Bei einer Person, die nicht in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten, dürfen eine genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken sowie die Gewinnung der dafür erforderlichen genetischen Probe nur vorgenommen werden, wenn ...*

Das Weitere zusammengefasst: »... die Untersuchung notwendig ist, um gesundheitliche Störungen zu vermeiden oder zu behandeln ... die zu untersuchende Person in angemessener Weise informiert wurde und die Entnahme der Untersuchungsprobe nicht ablehnt ...«

Fortsetzung Infokasten 2

Punkte sollten im Rahmen einer genetischen Beratung angesprochen werden: Es muss auf die Möglichkeit von »Zufalls-« bzw. Zusatzbefunden aufmerksam gemacht werden und auf die Möglichkeit unklarer Befunde. Als unklare Befunde werden jene Mutationen bezeichnet, die aufgrund des derzeitigen Kenntnisstandes nicht eindeutig als krankheitsverursachend (pathogen) oder als nicht relevanter Polymorphismus einzuordnen sind (► Info-Kasten 1).

Bei molekularpathologischen Analysen werden (erworbene) genetische Eigenschaften eines Tumors (somatische Mutationen, ► Info-Kasten 1) untersucht, weshalb das GenDG keine Anwendung findet. Erhärten diese Befunde den Verdacht auf eine familiäre Tumorerkrankung (erbliche Krebsdisposition), muss den Patienten eine humangenetische Beratung angeboten werden, um sie über die Möglichkeiten einer Untersuchung auf erbliche Mutationen (Keimbahnmutationen, ► Info-Kasten 1) und die sich daraus ergebenden Konsequenzen zu informieren.

Für molekulargenetische Untersuchungen zu Keimbahnmutationen sind 2–3 ml EDTA-Blut erforderlich, das hinreichend mit dem Namen sowie dem Geburtsdatum des Patienten gekennzeichnet sein muss. Für eine fundierte Befundung der molekulargenetischen Analysen sind dem Untersuchungsauftrag Patientinformationen zur Klinik und Familienhistorie oder vorliegende klinische Vorbefunde beizufügen.

Eine weitere neue Technik zur Untersuchung auf somatische Mutationen bei Krebspatienten ist die Liquid Biopsy (► Info-Kasten 1). Es kann erwartet werden, dass diese diagnostische Möglichkeit weiter entwickelt wird und in Zukunft für viele klinische Fragestellungen zur Verfügung stehen kann.

### ■ 3. Kolorektale Karzinome

Ca. jeder 14. Mann und jede 18. Frau erkranken im Laufe ihres Lebens an einem kolorektalen Karzinom (kumulatives Erkrankungsrisiko bis zum 85. Lebensjahr, Lebenszeitrisiko) bei ei-

nem mittleren Erkrankungsalter von 75 Jahren bei Frauen und 71 Jahren bei den Männern [1].

Von den ca. 34.000 Männern und den ca. 29.000 Frauen, die 2013 in Deutschland an einem kolorektalen Karzinom (KRK) erkrankten, hat etwa jede(r) Fünfte eine(n) Verwandte(n), der bzw. die auch schon daran erkrankte [1]. Erfahrungsgemäß ergibt sich bei fast jedem 25. Menschen mit der Erstdiagnose KRK aus der eigenen und der Familienkrankengeschichte der Verdacht auf eine erbliche Disposition.

## ■ 4. Erbliche Syndrome mit Darmkrebsrisiko

Die heute bekannten erblichen Darmkrebs syndrome, deren genetischer Hintergrund zu einem erheblichen Teil aufgeklärt ist, sind das Lynch-Syndrom und die familiären Polyposis-Syndrome (► Tab. 1). (Noch) Nicht umfangreich aufgeklärt ist der genetische Hintergrund des familiären kolorektalen Karzinoms Typ X (FCCTX) [6]. Durch die Kombination von Kopplungsanalysen und Sequenzierung wurden in einigen FCCTX-Familien Sequenzveränderungen in den Genen *RP20*, *BMPR1A* und *SEMA4A* nachgewiesen [4].

### 4.1 HNPCC – Lynch-Syndrom

Das häufigste Darmkrebs-Syndrom ist das »hereditäre nicht-polypöse kolorektale Karzinom« – HNPCC. Die klassischen Diagnosekriterien wurden 1999 definiert als »Amsterdam-II-Kriterien« (► Tab. 2) [7]. Anders als bei den Amsterdam-I-Kriterien [8] werden auch Krebserkrankungen anderer Organe (z. B. Endometrium/Corpus uteri, Ovar, Urothel/Niere und Blase) berücksichtigt. Die Bewertung einer Familienanamnese im Sinne der Amsterdam-II-Kriterien setzt voraus, dass zu allen Blutsverwandten über drei Generationen (d. h. die Generation des/der aktuell Erkrankten, der der Eltern und der der Großeltern mütterlicher- und väterlicherseits) bekannt ist, ob und falls ja, in welchem Alter sie an welcher Krebserkrankung erkrankten und wie alt sie geworden sind. Diese Anamnesen möglichst lückenlos und vor allem korrekt zusammenzutragen, ist

Krankheitsbild	Betroffene Gene	Häufigkeit [2–5]
<b>Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC)</b>		<b>1 : 500</b>
Lynch-Syndrom	MMR-Gene: <i>MLH1, MSH2 (EPCAM), MSH6, PMS2</i>	53%* ( <i>EPCAM</i> 1%)
FCCTX	<i>RPS20, BMPR1A, SEMA4A</i> (und weitere)	50–60%*
<b>Polyposis-Syndrome</b>		
Klassische familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)	<i>APC</i> (Mutationsnachweis 80–90%)	>1 : 10.000
Attenuierte FAP (AFAP)	<i>APC</i> (Mutationsnachweis 20–30%)	<1 : 10.000
<i>MUTYH</i> -assoziierte Polyposis (MAP)	<i>MUTYH</i> (Mutationsnachweis bei 15–20% der <i>APC</i> -neg. Patienten)	<1 : 10.000
Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS)	<i>STK11</i> (Mutationsnachweis 90%)	1 : 150.000
Familiäre juvenile Polyposis (FJP)	<i>SMAD4, BMPR1A</i> (Mutationsnachweis 60%)	1 : 16.000– 1 : 100.000
Juvenile Polyposis des Kindesalters	<i>BMPR1A, PTEN</i> (Mutationsnachweis 100%)	sehr selten
Cowden-Syndrom (CS)	<i>PTEN</i> (Mutationsnachweis 80%)	1 : 200.000

**Tab. 1** | Syndrome, die ein deutlich erhöhtes KRK-Risiko bedeuten (Tumordispositionssyndrome)

\*Da die Zahlen aus verschiedenen Übersichtsartikeln und damit verschiedenen Populationen sind, ist die Summe >100%

für viele Familien kaum möglich. Hinzu kommt, dass Familien immer kleiner sind oder Verwandte so jung verstorben sind, dass sie gar nicht in das Alter kamen, in dem sie an Krebs hätten erkranken können. Inzwischen muss davon ausgegangen werden, dass lediglich etwa ein Drittel der Patienten mit einem Lynch-Syndrom (HNPCC mit nachgewiesener Keimbahnmutation) die Amsterdam-II-Kriterien erfüllen.

Eine weitere Möglichkeit, ausgehend von einem Einzelfall die Verdachtsdiagnose Lynch-Syndrom zu erhärten, ist die Überprüfung der Anamnese nach den revidierten Bethesda-Kriterien (►Tab. 3) [9]; ist ein Kriterium erfüllt, so ist das Tumormaterial auf den Verlust von MMR-Proteinen und/oder auf MSI zu untersuchen (►Info-Kasten 3). Berücksichtigt wird auch, dass KRKs im Rahmen eines Lynch-Syndroms eine typische

### Amsterdam-II-Kriterien

1. Mindestens drei Familienmitglieder mit HNPCC-assoziierten Karzinomen, wie KR-, Endometrium-, Dünndarm-, Urothelkarzinom (Ureter, Nierenbecken)
2. Mindestens zwei aufeinander folgende Generationen betroffen, z. B. aktuell Erkrankte(r), ein Elternteil und weitere Familienmitglieder oder ein Teil der Eltern, der Großeltern und weitere Verwandte von Ratsuchenden
3. Ein Familienmitglied ist erstgradig verwandt mit den beiden anderen, z. B. Großvater, Tochter und Enkelsohn
4. Ein(e) Erkrankte(r) ist bei Diagnosestellung jünger als 50 Jahre
5. Eine FAP ist ausgeschlossen

Für die Indikationsstellung zur Analyse auf eine Keimbahnmutation in einem der MMR-Protein-Gene müssen alle fünf Kriterien erfüllt sein!

Tab. 2 | Amsterdam-II-Kriterien [7]

### Revidierte Bethesda-Kriterien

- PatientIn mit KRK vor dem 50. Lebensjahr
- PatientIn mit syn- oder metachronen HNPCC-assoziierten Tumoren: KRK, Tumoren im Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Ureter, Nierenbecken, biliäres System, Gehirn (v. a. Glioblastom), Haut (Talgdrüsenadenome und -karzinome, Keratoakanthome), Dünndarm – unabhängig vom Alter bei Diagnosestellung
- PatientIn mit KRK vor dem 60. Lebensjahr mit typischer Histologie eines MSI-H-Tumors (Tumor-infiltrierende Lymphozyten, M.-Crohn-ähnliche Läsionen, muzinöse oder siegelring-zellige Differenzierung, medulläres Karzinom)
- PatientIn mit KRK, der/die eine(n) Verwandte(n) 1. Grades mit einem KRK oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat
- PatientIn mit KRK, der/die mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein KRK oder ein HNPCC-assoziiierter Tumor diagnostiziert wurde – unabhängig vom Alter

Tab. 3 | Revidierte Bethesda-Kriterien [9]

Tumoren von Erkrankten, die eines dieser fünf Kriterien erfüllen, sollten auf eine MSI/einen MMR-Protein-Ausfall untersucht werden. Die Untersuchungen können vom Pathologen direkt durchgeführt werden, wenn er bei Einsendung des Tumors die entsprechenden Daten zur Anamnese erhält.

Histologie aufweisen. Darüber hinaus entstehen die Karzinome häufig im Colon ascendens.

Sind bei einem Patienten, von dem kein Tumorgewebe mehr vorhanden ist, die Amsterdam-II-Kriterien (►Tab. 2) erfüllt, so besteht

eine Indikation zur Analyse der vier bekannten MMR-Protein-Gene (►Abb. 2, rechts). Wurde an einem Karzinom eine molekularpathologische Untersuchung durchgeführt und besteht der Verdacht auf eine Keimbahnmutation, so besteht eine Indikation zur Analyse der Gene der ausge-

### Info-Kasten 3

- **Funktion der MMR-Proteine**

DNA-Mismatch-Reparaturproteine (auch: DNA-Basenfehlpaarungsreparatur-Proteine, MMR-Proteine) sind Proteine, die eine Fehlpaarung in DNA-Doppelsträngen erkennen und heraus-schneiden können. Ein Komplex aus *MSH2* und *MSH6* (MutS-Komplex) scannt die DNA nach falsch eingebauten DNA-Bausteinen ab. Wird eine solche Fehlpaarung erkannt, kommt ein weiterer Komplex aus *MLH1* und *PMS2* (MutL-Komplex) dazu (► Abb. 1). Daraufhin wird eine Exonuklease aktiviert, die den DNA-Strang mit der Fehlpaarung entfernt. Zum Schluss erfolgt eine Neusynthese mit den entsprechenden DNA-Polymerasen.

- **Mikrosatelliteninstabilität (MSI) – Mikrosatellitenstabilität (MSS)**

Das menschliche Genom enthält ca. 10–20 % sogenannte repetitive Sequenzen, in denen bestimmte Abfolgen von DNA-Bausteinen wiederholt vorliegen. Diese repetitiven Sequenzen werden als Mikrosatelliten bezeichnet. Bei der Replikation, der Verdopplung des Genoms vor der Zellteilung, werden im Allgemeinen im gesamten Genom ca. 500.000 DNA-Bausteine falsch eingebaut, vorzugsweise in Mikrosatelliten. Diese Fehlpaarungen (Mis-Matches) werden in den meisten Fällen (>99 %) durch das zelleigene DNA-Reparatursystem korrigiert. In diesem Prozess sind spezifische DNA-Reparaturproteine, die MMR-Proteine, beteiligt. Liegen Defekte in den MMR-Proteinen vor bzw. werden diese aufgrund von Mutationen in ihren Genen nicht synthetisiert, kommt es zu einem Verlust der DNA-Reparatur während der Zellteilung. In den Mikrosatelliten führt dies zu Längenunterschieden der repetitiven Sequenzen zwischen dem Tumor und dem Normalgewebe. Somit definiert die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) das Auftreten neuer DNA-Sequenzabschnitte (Allele) innerhalb kurzer, repetitiver DNA-Sequenzen und die daraus resultierende Längenveränderungen als Folge defekter MMR-Proteine. Liegen keine Defekte vor, kommt es nicht zu einer Längenveränderung der Mikrosatelliten und es besteht eine Mikrosatellitenstabilität (MSS).

fallenen Proteine (► Abb. 2, links). Jetzt handelt es sich um eine diagnostische genetische Analyse gem. GenDG (► Info-Kasten 2) und der Patient ist entsprechend aufzuklären.

Während Männer nicht nur insgesamt häufiger als Frauen an einem sporadischen KRK erkranken, sondern auch im Rahmen eines HNPCC bzw. Lynch-Syndroms, haben Frauen mit einer pathogenen Keimbahnmutation in einem der MMR-Protein-Gene ein gegenüber dem Durchschnitt nennenswert erhöhtes Risiko, an einem Endometrium- und an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (► Tab. 4); hierzu ein Fallbeispiel in Kasuistik 1.

Etwa 2 % aller Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom und 10 % der Frauen, die vor dem

50. Lebensjahr an einem Endometriumkarzinom erkranken, haben ein Lynch-Syndrom. Erkrankt eine Frau vor dem 60. Lebensjahr, so sollte das Tumorgewebe auf MMR-Proteine und/oder MSI untersucht werden. Das Risiko einer Frau mit einer Keimbahnmutation in einem MMR-Protein-Gen, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, ist mit ca. 70 % genauso häufig wie ihr Risiko für ein KRK. Bis zu 70 % der Anlageträgerinnen erkranken an einem Endometriumkarzinom, bevor sie an einem KRK erkranken [11, 12]. In der Durchschnittsbevölkerung liegt das kumulative Erkrankungsrisiko für das Endometriumkarzinom (bis zum 85. Lebensjahr) bei 2 %, das mittlere Erkrankungsalter bei 69 Jahren [1].

Das Ovarialkarzinom ist in der Durchschnittsbevölkerung mit einem kumulativen Erkrankungs-



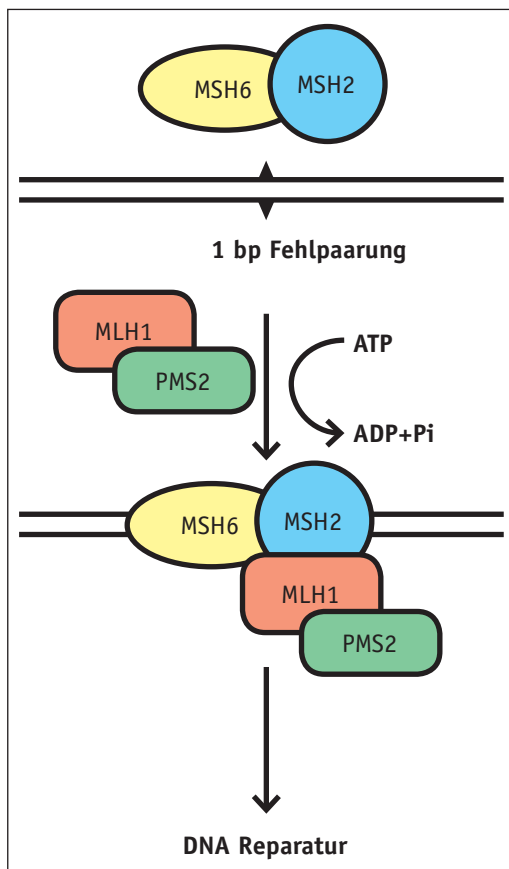


Abb. 1 | Schematischer Ablauf der DNA-Reparatur

risiko (bis zum 85. Lebensjahr) von 1,4% und einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren keine der häufigen Krebserkrankungen [1]. Frauen mit einer *MSH2*- oder *MLH1*-Keimbahnmutation haben ein kumulatives (bis zum 70. Lebensjahr) Ovarialkarzinomrisiko von 24 bzw. 20% [13, 14]. Da die Früherkennung des Ovarialkarzinoms derzeit nicht zuverlässig möglich ist, entscheiden sich Frauen nach abgeschlossener Familienplanung immer wieder – auch unter Berücksichtigung des Endometriumkarzinomrisikos – für eine prophylaktische Operation.

#### Kasuistik 1: Lynch-Syndrom

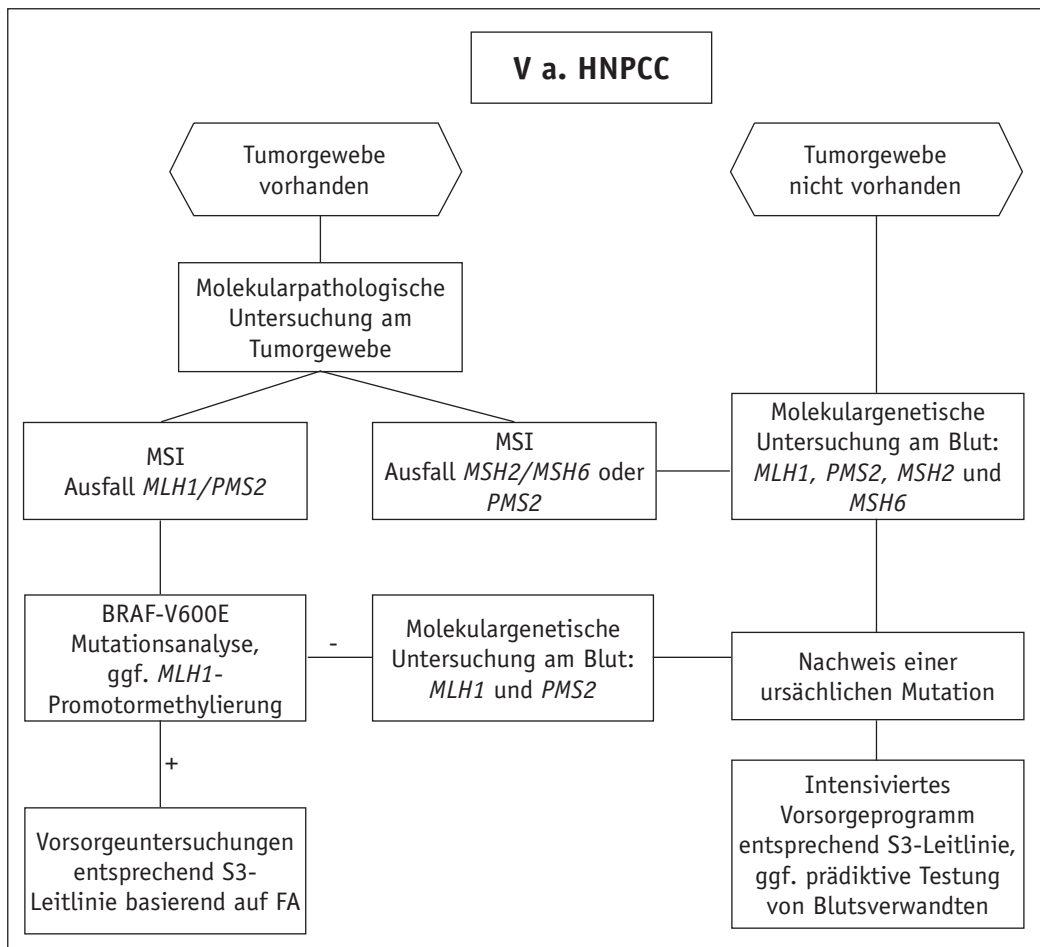
Frau Meier und Herr Müller, 52-jährige Zwillingsgeschwister, sind auf dem Weg zu einem gene-

tischen Institut. Frau Meier als die ältere (20 Minuten!) der beiden hatte den Termin ausgemacht. Nicht freiwillig – die Tochter ihres Bruders hatte sie ziemlich gedrängt, nachdem Herr Müller 6 Jahre nach seiner glücklich überstandenen Darmkrebserkrankung von Krebs nichts mehr hören will. Die Nichte macht sich Sorgen wegen einer möglichen erblichen Belastung, insbesondere nachdem die »Wechseljahresblutungen« bei Frau Meier im vergangenen Jahr durch eine Abrasio als beginnender Endometriumkrebs erkannt wurde und sie aufwendig operiert worden war. Die Ärztin in der humangenetischen Beratung konnte die Sorgen der Nichte bzw. der Tochter gut verstehen und bestätigte die Möglichkeit einer erblichen Belastung. Doch bevor Frau Meier und Herr Müller auf »Krebsgene« untersucht werden sollten, wollte sie sich zunächst mit den Pathologen in Verbindung setzen, um weitere Befunde abzufragen bzw. ggf. zusätzliche Untersuchungen der operierten Tumoren zu veranlassen. Zum Ende des Gesprächs wurde gleich ein nächster Termin für die Befundbesprechung verabredet.

Durch eine Untersuchung des Tumormaterials (Kolonkarzinom und Endometriumkarzinom) auf MMR-Proteine und MSI kann festgestellt werden, ob die Krebserkrankungen im Zusammenhang mit einer Keimbahnmutation der heute bekannten Risikogene stehen können. Finden sich Hinweise, so können die Erkrankten prüfen lassen, ob sie eine pathogene Mutation haben. Findet sich eine solche, so könnte die gesunde Tochter bzw. Nichte eine Diagnostik auf Anlageträgerschaft (prädiktive Diagnostik) in Erwägung ziehen.

#### 4.2 HNPCC – FCCTX

Von einem FCCTX wird ausgegangen, wenn an KRK Erkrankte, die die Amsterdam-I-Kriterien erfüllen, keine Keimbahnmutation in einem der MMR-Protein-Gene aufweisen oder wenn sie die Bethesda-Kriterien erfüllen und im Tumor keinen Verlust von MMR-Proteinen zeigen bzw. mikrosatelliten-stabil (MSS) sind. Das durchschnittliche Erkrankungsalter ist mit 57,3 Jahren etwas höher als beim Lynch-Syndrom (49,7 Jahre), aber im-



**Abb. 2** | Algorithmus zur Indikationsstellung einer diagnostischen genetischen Analyse bei erfüllten revidierten Bethesda- bzw. Amsterdam-II-Kriterien

mer noch deutlich unter dem der Durchschnittsbevölkerung. Eine Häufung von Krebserkrankungen anderer Organe wird nicht beobachtet, die KRK entwickeln sich eher im Colon descendens, das histologische Bild ähnelt dem sporadischer Tumoren [4, 6].

### 4.3 Polyposis-Syndrome

Während mit zunehmendem Lebensalter einzelne Polypen im Kolon regelmäßig beobachtet werden, ist das Auftreten vieler Polypen (z. B. >20

bis zu kaum noch einzeln zählbar) verdächtig auf eine hereditäre Polyposis. Die familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP) ist das häufigste Polyposis-Syndrom (► Tab. 1); hierzu ein Fallbeispiel in Kasuistik 2.

Es wird die klassische FAP, die früher beginnt und deutlich mehr Polypen (>100) zeigt, von der attenuierten FAP (AFAP) mit 5–100 Polypen bei Diagnosestellung und einem späteren Erkrankungsalter unterschieden. Die AFAP lässt sich im Einzelfall nicht immer eindeutig von einem HNPCC mit mehreren Polypen abgrenzen.

#### Info-Kasten 4

##### **Gendiagnostikgesetz (GenDG, 2010) – nach der Diagnostik**

(<https://www.gesetze-im-internet.de/gendg/>)

##### **§ 11 Mitteilung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen**

(1) Das Ergebnis einer genetischen Untersuchung darf vorbehaltlich der Abs. 2 und 3 nur der betroffenen Person und nur durch die verantwortliche ärztliche Person oder die Ärztin oder den Arzt, die oder der die genetische Beratung durchgeführt hat, mitgeteilt werden.

Die Absätze 2, 3 und 4 regeln verschiedene Vorgehensweisen.

##### **§ 12 Aufbewahrung und Vernichtung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen**

(1) Die Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen hat die verantwortliche ärztliche Person zehn Jahre in den Untersuchungsunterlagen über die betroffene Person aufzubewahren.

...

Das Weitere zusammengefasst: Spätestens nach zehn Jahren werden die Befunde vernichtet es sei denn, dass anderes verabredet wird oder bereits vorher die Vernichtung von der betroffenen Person gewünscht wurde. Im eigenen Interesse und im Interesse ihrer Familie sollten »betroffene Personen« genau überlegen, wer wie und wie lange die Ergebnisse aufbewahrt!

##### **§ 13 Verwendung und Vernichtung von Proben**

(1) Eine genetische Probe darf nur für die Zwecke verwendet werden, für die sie gewonnen worden ist.

...

Das Weitere zusammengefasst: Die Probe wird nach Durchführung der Analyse direkt vernichtet, es sei denn, es wird ausdrücklich etwas anders vereinbart.

Wird bei einem Erkrankten mit FAP/AFAP keine Mutation im *APC*-Gen nachgewiesen, und wäre die Familienanamnese mit einem autosomal-rezessiven Erbgang zu vereinbaren, so können Mutationen im *MUTYH*-Gen ursächlich sein, dann liegt eine *MUTYH*-assoziierte Polyposis (MAP) vor; hierzu ein Fallbeispiel in Kasuistik 3.

#### **Kasuistik 2: Polyposis – APC**

Leon Schulze würde sich gerne auf die Vorbereitungen für das Abitur konzentrieren – wenn nur diese dämlichen Bauchschmerzen nicht wären! Das sind sicher die Nerven, meint seine Adoptivmutter und macht ihm einen Kamillentee. Als er ein paar Tage später vermehrt Schleim und auch Blut im Stuhl bemerkt, geht er dann doch mal zum Hausarzt, der ihn »sicherheitshalber« zur Darmspiegelung schickt. Er ist noch halb im Propofol-Schlaf, da kommen der Gastroenterologe und seine Mutter zu ihm: viele Polypen wurden

in seinem Darm gefunden – viel zu viele für einen 18-Jährigen. Da Leon und seine Adoptiveltern die Fragen nach seinen leiblichen Eltern und möglichen Geschwistern nicht beantworten können, wenden sie sich an das Jugendamt, das die Adoption organisiert hat: Sein leiblicher Vater war nicht bekannt, die Mutter 32-jährig an Krebs verstorben – »zuerst irgendwas im Bauch und dann überall« –; mehr war nicht in Erfahrung zu bringen.

Aufgrund der eindeutigen Klinik kann die Indikation zur Analyse des *APC*-Gens gestellt werden. Findet sich keine pathogene Mutation, so ist die klinische Diagnose damit nicht widerlegt. Bei bis zu ca. 90% der Patienten mit einer Polyposis finden sich jedoch pathogene Mutationen im *APC*- oder im *MUTYH*-Gen (letzteres ist in dem hier geschilderten Fall aber unwahrscheinlich).

Betroffenes Organ	Durchschnittliches Erkrankungsrisiko (%) nach [1]	Kum. Erkrankungsrisiko (bis 70. LJ.) der MutationsträgerInnen (%)		Durchschnittliches Erkrankungsalter (J.) der MutationsträgerInnen
		[3]	[10]	
Kolon/Rektum: Männer	7	52–82	34–73	44–61
Kolon/Rektum: Frauen	5,5	52–82	32–59	44–61
Magen	<1	6–13	1–6	56
Gallengänge	<1	1,4–4	1–4	
Dünndarm	<1	3–6	1–4	49
Urothel (Niere, Harnleiter)	<1	1–4	2–8	Ca. 55
Gehirn/ZNS	<1	1–3	Ca. 2	Ca. 55
Talgdrüsen	<1	1–9	Abhängig vom betroffenen Gen	
<b>Frauen:</b>				
Endometrium	2,7	25–60	39–50	48–62
Ovar/Adnexe	1,4	4–12	7–8	42,5

Tab. 4 | Krebsrisiken bei MLH1- und MSH2- [3] bzw. für alle MutationsträgerInnen [10]

Die Daten zu den Erkrankungsrisiken bei MLH1- und MSH2-MutationsträgerInnen – wobei es sich um ca. 90 % der von einem Lynch-Syndrom Betroffenen handelt – beruhen auf internationalen Erhebungen [3], die in [10] berichteten Daten stammen vom Deutschen HNPCC-Konsortium.

### Kasuistik 3: Polyposis-Erkrankungen – FAP, MUTYH

Herr Schmitz, der immer gesund und sportlich war, ärgert sich schon, dass er jetzt immer häufiger von seiner Tochter beim Tennis geschlagen wird. Und jetzt beschwert sich auch noch seine

Frau, er sei so blass und abgeschlagen. Da geht er eben, um seine Ruhe zu haben, zum Hausarzt – und dann geht es los: Blutuntersuchung – Darmspiegelung – Operation. 20 Polypen wurden gefunden, und einer davon war schon ein beginnender Darmkrebs. Erst 44 Jahre alt und

dann schon Krebs? Auch wenn sonst niemand in seiner großen Familie jemals an Darmkrebs erkrankte: Das könnte erblich sein! Er hat Angst um seine Kinder und stimmt einem Gentest zu.

Findet sich bei Herrn Schmitz eine pathogene Mutation im *APC*-Gen, so hätten seine Kinder ein 50%iges Risiko, ebenfalls betroffen zu sein. Hätte er pathogene Mutationen im *MUTYH*-Gen, so wären sie »nur« Anlageträger, hätten allerdings ein etwas erhöhtes Risiko für ein KRK.

Noch seltenere erbliche Polyposis-Syndrome sind:

#### **Polymerase-Proofreading-assoziierte Polyposis (PPAP)**

Die PPAP zeigt eine sehr starke Variabilität des Krankheitsverlaufs im Hinblick auf die Anzahl der Polypen, das Erkrankungsalter und das Risiko für Darmkrebs. Die PPAP ist durch das Auftreten von einigen ( $\geq 5$ ) bis vielen Polypen (Adenome) und einer Häufung von Dickdarmkrebs mit meist jungem Erkrankungsalter ( $\leq 40$  Jahre) charakterisiert; sie ist somit vergleichbar mit einer milden familiären adenomatösen Polyposis (AFAP) oder einer *MUTYH*-assoziierten Polyposis (MAP). In einigen Fällen kann sie aber auch dem erblichen Darmkrebs ohne Polyposis (HNPCC/Lynch-Syndrom) ähneln.

Im Rahmen dieses Krankheitsbildes wurden in einigen Familien Mutationen in den Genen *POLE* und *POLD1* nachgewiesen.

Die hamartomatösen Polyposis-Syndrome (Peutz-Jeghers-Syndrom [PJS], familiäre juvenile Polyposis [JPS] und Cowden-Syndrom [CS]) sind eine Gruppe von sehr seltenen hereditären Tumordispositions-Syndromen mit Gemeinsamkeiten, aber auch zahlreichen distinkten Unterschieden. Aufgrund der zahlreichen Unterschiede der Erkrankungen werden diese hier nacheinander getrennt dargestellt. Die hamartomatösen Polyposis-Syndrome sind von den deutlich häufigeren adenomatösen Polyposis-Syndromen abzugrenzen.

#### **Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS)**

Zu den klassischen Symptomen des PJS zählen eine mukokutane Hyperpigmentierung und

hamartomatöse gastrointestinale Polypen, die bereits im Kindesalter zu einer Anämie und Ileus-Symptomatik führen können. Die hamartomatösen Polypen können im gesamten Gastrointestinaltrakt vorliegen, insbesondere jedoch im Dünndarm und Dickdarm. Ursache für das PJS sind Sequenzveränderungen im *STK11*-Gen (LKB1) auf Chromosom 19, die zu einem Verlust der Funktion führen. Derartige Veränderungen können bei ca. 94% der Patienten nachgewiesen werden, 25% sind Neumutationen. Das mit dem Alter ansteigende Karzinomrisiko betrifft mit 40% das Kolon, mit 30% den Magen und mit 13% den Dünndarm. Das Langzeitrisiko für Pankreaskarzinome liegt bei 36%, für Mamma- und Endometriumkarzinome bei 54%, für Endometrium- und Zervixkarzinome bei ca. 10%.

#### **Juveniles Polyposis-Syndrom (JPS)**

Beim JPS liegen histologisch juvenile Polypen des Dickdarms, seltener des Magens und des Dünndarms, vor. Aufgrund der labilen Struktur der Polypen kann es zu chronischen gastrointestinalen Blutungen mit konsekutiver Anämie kommen, die im Kindesalter ggf. in einer Hypoproteinämie mit Gedeihstörung resultiert. Die Mehrzahl der Patienten wird bis zum 20. Lebensjahr symptomatisch. Ursächlich sind Sequenzveränderungen in den Genen *BMPR1A* bzw. *SMAD4*, ca. 50% sind Neumutationen. In seltenen Fällen wurden auch Mutationen im *ENG*-Gen diagnostiziert. Die intrafamiliäre Variabilität des JPS ist hoch. Das Langzeitrisiko für Kolonkarzinome wird mit ca. 40%, für Magenkarzinome mit ca. 20% angegeben. Pankreas- und Dünndarmkarzinome scheinen sehr selten vorzukommen.

#### **Cowden-Syndrom (CS)**

Das CS zeichnet sich u. a. durch Trichilemmome, papillomatöse Papeln und akrale/palmoplantare Keratose sowie Tumorerkrankungen der Brustdrüse, der Schilddrüse und des Endometriums aus. Bei einem Großteil der Patienten besteht zudem eine Makrozephalie. Ursächlich finden sich beim CS Veränderungen im *PTEN*-Gen. Bei 30% der Cowden-like-Patienten, welche die klinischen Kriterien ohne Nachweis einer *PTEN*-Mutation erfüllen, wurde eine ursächliche Methylierung des *KLLN*-Promotors gefunden, bei 10% lagen Verän-

derungen in den Genen *SDHB*, *SDHC* und *SDHD* vor, bei weiteren 10% Mutationen in *PIK3CA* oder *AKT1*. Gastrointestinale Polypen finden sich bei über 90%, histologisch meist hamartomatöse Polypen ohne Entartungsrisiko. Es finden sich jedoch auch andere Polypenhistologien, welche ein erhöhtes Darmkrebsrisiko bedingen und die klinische Abgrenzung zu anderen gastrointestinalen Polyposiserkrankungen erschweren.

Polyposis-Syndrome werden zunächst klinisch diagnostiziert (Koloskopiebefund, histologischer Befund der Polypen, weitere klinische Befunde). Die anschließende molekulargenetische Diagnostik erfolgt nach dem klinischen Bild unter Berücksichtigung der Familienanamnese. Sie dient nicht nur der Bestätigung der klinischen Diagnose, sondern ermöglicht auch prognostische Aussagen. Darüber hinaus ermöglicht der Mutationsnachweis bei einem Erkrankten die prädiktive Gendiagnostik bei den Verwandten [15].

#### 4.4 Weitere erbliche KKR-Risiko-Gene

In einigen großangelegten Studien konnten in selektionierten Patientenkohorten weitere Tumordispositionsgene (z. B. *CHEK2*, *NBN*, *CDH1*) identifiziert werden, die mit dem Auftreten von familiär gehäuften Darmkrebs diskutiert und in den Kategorien »Moderat-Risikogene« und »Gering-Risikogene« zusammengefasst werden [16, 17]. Weitere Studien werden in der Zukunft notwendig sein, um eine exakte Risikoeinschätzung vornehmen zu können.

### ■ 5. Indikation zur molekulargenetischen Diagnostik

Bei der Indikationsstellung zur molekulargenetischen Diagnostik wird unterschieden zwischen Untersuchungen am Tumormaterial, das auf somatische Mutationen analysiert wird (► Tab. 3, ► Info-Kasten 3, ► Abb. 1), und Analysen auf erbliche Veränderungen, den Keimbahnmutationen. Das stufenweise Vorgehen ist typisch für Diagnostik bei (Verdacht auf) HNPCC (► Abb. 2).

### 5.1 Somatische Mutationen

Bei einem aktuell erkrankten Patienten mit Verdacht auf ein HNPCC wird zunächst im Tumormaterial des Patienten eine molekularpathologische Untersuchung zum Nachweis der Expression der MMR-Proteine MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 mittels einer immunhistochemischen Analyse durchgeführt. Zum Nachweis eines DNA-Reparaturdefekts wird auch eine Analyse der Mikrosatelliten aus der DNA gesunder Zellen eines Patienten im Vergleich zu den Mikrosatelliten der DNA seiner Tumorzellen analysiert. Aufgrund der niedrigeren Sensitivität der immunhistochemischen Analyse ist eine Kombination beider Verfahren optimal. Bei Patienten mit einer MSI und einem Ausfall des MLH1-Proteins sollte eine Untersuchung hinsichtlich einer somatischen Mutation im *BRAF*-Gen (p.Val600Glu) durchgeführt werden. Kann die Mutation nachgewiesen werden, handelt es sich um einen sporadischen Tumor. Die Mutation im *BRAF*-Gen hat zur Folge, dass es über einen noch nicht bekannten Mechanismus zu einer Methylierung des *MLH1*-Promotors kommt und somit zu einer Inaktivierung des *MLH1*-Gens. Kann im Tumor keine *BRAF*-Mutation nachgewiesen werden, ist eine gezielte genetische Mutationsanalyse der MMR-Gene indiziert.

### 5.2 Keimbahnmutationen

Genetische Untersuchungen auf Keimbahnmutationen (erbliche Mutationen) unterliegen dem GenDG (► Info-Kasten 2, 4). Wird bei einem Erkrankten eine genetische Untersuchung auf eine Keimbahnmutation durchgeführt, so handelt es sich um eine diagnostische genetische Analyse, die jeder Arzt veranlassen kann. Genetische Untersuchungen bei Nicht-Erkrankten auf Anlageträgerschaft – d. h. eine vorausschauende Untersuchung, um festzustellen, welche Erkrankungsrisiken in Zukunft bestehen könnten (prädiktive genetische Analyse) – sind an umfangreichere Voraussetzungen gebunden. Ganz besonders sorgfältig muss die Indikationsstellung zur prädiktiven genetischen Untersuchung bei Nicht-Einwilligungsfähigen gestellt werden.

Im Rahmen einer genetischen Analyse auf Keimbahnmutationen in den MMR-Genen wird eine gezielte Mutationsanalyse mittels Sequenzierung aller kodierenden Regionen der Gene durchgeführt. Durch den Einsatz der NGS-Technologie sind eine simultane Sequenzierung der Gene sowie die parallele Analyse mehrerer Patientenproben durch eine spezifische Markierung jeder einzelnen Probe möglich. Zusätzlich kann eine Untersuchung auf größere Deletionen bzw. Duplikationen dieser Gene angeschlossen werden. Wird bei einem MSH2-Ausfall im Tumormaterial keine pathogene MSH2-Mutation in der Keimbahn nachgewiesen, sollte eine molekulargenetische Untersuchung des EPCAM-Gens vorgenommen werden. Sogenannte Bruchstückverluste (Deletionen) in dem vor dem MSH2-Gen gelegenen EPCAM-Gen können ebenfalls zu einem MSH2-Verlust führen und somit ein HNPCC verursachen. Wird eine pathogene Sequenzveränderung nachgewiesen, handelt es sich um ein Lynch-Syndrom.

### 5.2.1 Diagnostische genetische Analyse (Gentest)

Sind bei einem Erkrankten mit einem KRK ohne Polyposis die Amsterdam-II-Kriterien (► Tab. 2) erfüllt und/oder wurde im Tumormaterial eine Verlust von MMR-Proteinen und/oder eine MSI nachgewiesen (► Abb. 2), so besteht eine medizinische Indikation zur Genanalyse; es handelt sich hierbei um eine diagnostische genetische Analyse. Bei gesetzlich Versicherten wäre das eine Kassenleistung (EBM-Ziffern 11432 und 11431). Ähnlich kann bei Patienten mit einer Polyposis verfahren werden. Die Aufklärung vor der schriftlichen Einwilligung kann von jedem approbierten Arzt vorgenommen werden (GenDG, ► Info-Kasten 2). Das ermöglicht z. B. die Blutabnahme in der hausärztlichen, der gastroenterologischen oder onkologischen Praxis und erspart den Erkrankten die lange Wartezeit auf einen Termin zur humangenetischen Beratung sowie die lange Anreise zu einer humangenetischen Praxis. Die Untersuchungsprobe (in der Regel eine EDTA-Blutprobe) kann zusammen mit der schriftlichen Einwilligung an das untersuchende molekulargenetische Labor geschickt werden. Die zeitnah zur Diagnose eines KRK bzw. einer Polyposis durchgeführte Genanalyse ermöglicht

es den Erkrankten, ihre weitere Lebens- und Familienplanung, die durch die klinische (Verdachts-)Diagnose schon ziemlich durcheinander geraten ist, präziser anzugehen. Wird eine Keimbahnmutation nachgewiesen, so muss bei einer Darmkrebserkrankung nicht nur die individuelle Prognose berücksichtigt werden, sondern auch die Früherkennung bzw. Prophylaxe im Hinblick auf weitere Erkrankungsrisiken.

Durch das wachsende Bewusstsein in der Bevölkerung für Gentests im Rahmen von Krebsrisiken kommen immer öfter junge Menschen, deren Eltern oder Großeltern inzwischen durch ihre Krebserkrankung in einer Palliativsituation sind, mit der Frage nach einem Gentest. Auch wenn die Erkrankten keinen direkten medizinischen Nutzen mehr von einem Genbefund haben: Ihre Verwandten werden erheblich davon profitieren, sodass ihre Bereitschaft, einen Gentest der Familie zuliebe durchführen zu lassen, zumeist gegeben ist. Ganz schwierig wird es allerdings, wenn die Erkrankten verstorben sind, denn dann kann nicht mehr direkt geprüft werden, ob die Erkrankung in einem Zusammenhang mit einer erblichen Mutation stand.

Sind die erkrankten Verwandten verstorben und gibt es keine genetischen Befunde, so ist für die Gesunden kein gezielter Gentest möglich. Allerdings kann im Rahmen einer genetischen Beratung anhand von Befunden im Einzelfall zu einer genetischen Verdachtsdiagnose Stellung genommen und auf ein mögliches Erkrankungsrisiko der gesunden Ratsuchenden eingegangen werden.

### 5.2.2 Prädiktiver Gentest

Bei gesunden Blutsverwandten der Patienten, bei denen eine krankheitsauslösende (pathogene) Mutation nachgewiesen wurde, ist das Risiko, ebenfalls Anlageträger zu sein, gegenüber dem Durchschnitt nennenswert erhöht: für Verwandte ersten Grades (Kinder, Geschwister) 50%, für Verwandte zweiten Grades (Enkel, Nefen und Nichten) theoretisch 25%, je nach Familienanamnese möglicherweise auch 50%.

Wurden bei einem an einem Polyposis-Syndrom Erkrankten Mutationen im *MUTYH*-Gen nach-

gewiesen, so liegt nicht wie bei allen anderen Polyposis-Syndromen und dem Lynch-Syndrom ein autosomal-dominanter, sondern ein autosomal-rezessiver Erbgang vor. Das bedeutet, dass beide Eltern jeweils Träger einer pathogenen Mutation sind (heterozygote Anlageträger). Die Geschwister der Erkrankten haben ein Risiko von 50%, ebenfalls heterozygote Anlageträger zu sein und ein Risiko von 25%, zwei Mutationen zu haben und zu erkranken. Für die heterozygoten Träger einer pathogenen *MUTYH*-Mutation bedeutet der Nachweis der Mutation, dass sie ein gegenüber dem Durchschnitt etwas erhöhtes Risiko (0,5–1% Lebenszeitrisiko) für ein KRK haben.

Richtig kompliziert wird es in Familien mit Blutsverwandtschaft in der Aszendenz – da sind die Risiken für Anlageträgerschaft und Erkrankung individuell zu beurteilen!

Prädiktive Gentests bei gesunden Angehörigen sollten erst nach sorgfältigen Überlegungen durchgeführt werden. Nicht nur die sich aus einem pathogenen Befund ergebenden medizinischen Konsequenzen, sondern auch die persönlichen (Lebens- und Familienplanung) und sozialen (Berufsplanung, Versicherungen) Konsequenzen müssen berücksichtigt werden. Praktisch bedeutet das: Prädiktive Gendiagnostik auf erbliche Krebsrisiken nur mit einem belastbaren »Plan B«!

## ■ 6. Humangenetische Beratung

Das GenDG fordert in bestimmten Situationen das Angebot einer genetischen Beratung. Eine Beratung ist immer ein Gespräch zwischen Personen, die Rat suchen und einer Person, die berät. Dass im Zusammenhang mit humangenetischer Beratung von »Ratsuchenden« ausgegangen wird, bringt zum Ausdruck, dass sie Informationsbedarf haben und diesem nachgehen wollen. Daher ist eine humangenetische Beratung nicht nur dann indiziert, wenn die Indikation zu genetischen Analysen besteht oder wenn genetische Befunde vorliegen. So lautet die Formulierung der S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik

und Beratung: »Die Indikation zur Genetischen Beratung ist bei Fragestellungen gegeben, die mit dem Auftreten oder der Wahrscheinlichkeit einer (epi-)genetisch bedingten oder mitbedingten Erkrankung oder Entwicklungsstörung zusammenhängen. Die Indikation kann auch in einer subjektiven Besorgnis des Patienten bestehen.«

Im Zusammenhang mit der Frage nach einer erblichen Krebsdisposition werden nicht nur die entsprechenden Kriterien zur Eigen- und Familienanamnese erhoben und besprochen, die für die Indikationsstellung zur Genanalyse gem. Leitlinien notwendig sind. Es geht auch und gerade um die persönliche Perspektive und die Erwartungen der Patienten und ihrer Familien. »Ergebnisoffen« bedeutet in diesem Zusammenhang, dass in der Beratung zwar die Möglichkeiten, Grenzen und Risiken der Gendiagnostik erläutert und die sich aus einem auffälligen Befund ergebenden Konsequenzen vorgestellt werden, die Entscheidungen, was, wann, wie geschehen soll, liegt jedoch bei den Ratsuchenden und ihren Angehörigen.

## ■ 7. Diskussion

Fortschritte in der genetischen Diagnostik ermöglichen es Patienten und ihren Familien, mit dem Verdacht auf eine erbliche Krebsdisposition zielgerichteter mit der Erkrankung und den sich daraus ableitbaren Konsequenzen (z. B. individuelle Prognose und Therapieplanung, Früherkennungsprogramme, prophylaktische Operationen) umzugehen. Dabei ist die individuelle Wirklichkeit auch bei ähnlichen klinischen Befunden von Patient zu Patient, von Familie zu Familie verschieden, sodass vergleichbare Sachverhalte zu unterschiedlichen Konsequenzen führen können. Diese sind dann nicht als »besser« oder »schlechter« oder gar »richtig« oder »falsch« einzuordnen.

Die Diagnose »Krebs« löst Ängste aus, Ängste können Aggressionen verursachen. Eine häufige Konsequenz ist der »Kampf gegen den Krebs«. Besteht bei einer Krebserkrankung oder dem familiär bedingten erhöhten Risiko, an Krebs



zu erkranken, die Möglichkeit, Gentests durchführen zu lassen, so kann diese Option für den Einzelnen mehr, aber auch weniger Angst bedeuten: Für den einen wird die Bedrohung immer unübersichtlicher und zu einer immer größeren Belastung, sodass von einem Gentest (erst mal) Abstand genommen wird. Dem anderen zeigt der Feind endlich sein Gesicht, es kann gezielt mit ihm umgegangen werden. Evidenzbasierte Empfehlungen und leitliniengerechte Indikationsstellungen für Gentests werden von Patienten und ihren Familien daher unterschiedlich umgesetzt. Da individuell verschiedenste Gesichtspunkte berücksichtigt werden müssen, kann es dauern, bis eine endgültige Entscheidung für oder gegen Gentests fällt. Helfen können dabei auch die Beratungsangebote der Psychoonkologie.

## ■ 8. Fazit

Bis zu 5% aller Krebserkrankungen entstehen im Rahmen von erblichen Tumordispositionen. Dies rechtzeitig zu erkennen, ermöglicht es den Betroffenen und ihren Angehörigen, sich auf ihre spezifischen Erkrankungsrisiken einzustellen. Heute kann allerdings noch nicht bei allen Patienten mit dem Verdacht auf eine erbliche Tumordisposition diese konkret nachgewiesen werden. Es werden jedoch immer weitere Risikogene identifiziert und die neuen Techniken zur Genanalyse, wie NGS, ermöglichen umfangreiche Untersuchungen. Es ist zu erwarten, dass in Zukunft die Rate der Patienten mit nachgewiesener Keimbahnmutation zunimmt. Daher sollten gerade bei Patienten mit Verdacht auf erbliche Dispositionen, bei denen bisher in den heute bekannten Risikogenen noch keine pathogenen Mutationen identifiziert wurden, die Befunde zu den bisher untersuchten Genen sorgfältig aufgehoben werden. So kann von Zeit zu Zeit geprüft werden, ob es neue Untersuchungsmöglichkeiten gibt.

Erkrankte, bei welchen eine pathogene Mutation nachgewiesen wurde und die dieses Analyse-Ergebnis ihren Verwandten zur Verfügung stellen wollen, sollten darauf achten, dass auf ihre Genbefunde bei Bedarf auch zugegriffen werden

kann. Nur wenn der Ausgangsbefund des untersuchenden molekulargenetischen Labors vorliegt, kann bei den gesunden Verwandten eine prädiktive Diagnostik durchgeführt werden. Da das GenDG (► Info-Kasten 4) festlegt, dass ausschließlich die Patienten bestimmen, wem die Befunde mitgeteilt werden dürfen, und die untersuchenden Labore die Daten nach 10 Jahren vernichten müssen, liegt die Verantwortung für die Befunddokumentation und ihre Weitergabe schlussendlich bei den Erkrankten bzw. ihren Familien.

## ■ Zusammenfassung

Ca. 20% aller kolorektalen Karzinome (KRK) treten familiär gehäuft auf. Der Verdacht auf eine erbliche Disposition ergibt sich, wenn das KRK bei mehreren Blutsverwandten im Zusammenhang mit anderen Krebserkrankungen entweder bei denselben Patienten oder bei verschiedenen blutsverwandten Familienmitgliedern auftritt, wenn das KRK auf der Basis einer Polyposis entstanden ist und wenn die Erkrankten bei Diagnosestellung auffallend jung, d. h. jünger als 50 Jahre alt sind. Dies trifft auf ca. 5% aller KRK zu. Bei bis zu 4% der Patienten mit KRK ergibt sich der Verdacht auf ein »hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom« (HNPCC). Dieser Verdacht kann durch molekularpathologische Untersuchungen (immunhistochemische Untersuchung auf Verlust von MMR-Proteinen und Analyse auf MSI) weiter abgeklärt werden. Finden sich Hinweise auf Erblichkeit, d. h. eine Keimbahnmutation in einem der MMR-Protein-Gene, kann die Indikation zu einer diagnostischen Genanalyse gestellt werden. Bei ca. 53% der Patienten wird eine Keimbahnmutation nachgewiesen; jetzt lautet die Diagnose Lynch-Syndrom.

Bei bis zu 1% der Patienten mit KRK besteht eine Polyposis, zumeist eine FAP oder eine AFAP. Noch seltener als diese adenomatösen Polypen-erkrankungen sind die harmatösen.

Wird bei einem Patienten mit KRK eine Keimbahnmutation festgestellt, so können auf der Basis dieses Befundes gesunde Familienmitglie-

der prüfen lassen, ob auch sie Anlageträger sind und damit ein nennenswertes Krebsrisiko haben. Dann stehen für sie spezielle Früherkennungsprogramme und ggf. auch prophylaktische Maßnahmen zur Verfügung, welche in den S3-Leitlinien zusammengefasst sind.

Isau M, Gödde E:

Cumulative occurrence of colorectal cancer – when should you think about genetic testing?

**Summary:** Aprox. 20% of colorectal cancer (CRC) occurs cumulatively in familial situations. A hereditary disposition can be assumed if the CRC occurs within a number of biological relatives along with other cancers either in the same patient or different blood relatives, if the CRC developed through a polyposis, or if the affected person is remarkably young when diagnosed, i. e. younger than 50 years. This applies to ca. 5% of all CRC cases. In up to 4% of the patients suffering from CRC, hereditary colorectal colon cancer (HNPCC) can be suspected. This suspicion can be further clarified with molecular pathological testing (immunohistochemical tests for the loss of MMR-proteins or for MSI). If there are clues to heritability, i. e. a germ line mutation in one of the MMR-proteins, a diagnostic gene analysis can be indicated. A germ line mutation can be verified for about 53% of these patients. The diagnosis now reads: Lynch syndrome.

For up to 1% of patients suffering from CRC a polyposis exists, mostly FAP or AFAP. Even more rare than the adenous polyp diseases are the hamatous ones.

If a patient with CRC is diagnosed with a germ line mutation healthy blood relatives can be checked for this condition to see if they, too, are genetic carriers and therefore have a considerable risk of cancer. If so, there are special screening programs available which are summarized in the S3-guiding-principles.

*Keywords: polyposis – HNPCC – MMR-proteins/ MSI – genetic test – hereditary cancer risk*

## Literatur

1. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. ([https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile)). Zugriffen: 18.07.2018.
2. Steinke V, Engel C, Büttner R, Schackert HK, Schmiegel WH, Propping P. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)/Lynch syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 32–38.
3. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1999–2018.
4. Zetner DB, Bisgaard ML. Familial colorectal cancer type X. *Curr Genomics* 2017; 18: 341–359.
5. Steinke V, Vogt S, Aretz S. Klinik und Genetik des familiären Darmkrebses. *Med Genet* 2010; 22: 265–279.
6. Dominguez-Valentin M, Therkildsen C, Da Silva S, Nilbert M. Familial colorectal cancer type X: genetic profiles and phenotypic features. *Mod Pathol* 2015; 28: 30–36.
7. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for heredity nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453–1456.
8. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424–425.
9. Umar A, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261–268.
10. Steinke V, Engel C, Büttner R, Schackert H, Schmiegel WH, Propping P. Erblicher Darmkrebs ohne Polyposis. *Dtsch Arztebl* 2013; 110: 32–38.
11. Barrow E, Hill J, Evans DG. Cancer risk in Lynch Syndrome. *Fam Cancer* 2013; 12: 229–240.
12. Dowty JG, et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum Mutat* 2013; 34: 490–497.
13. Bonadona V, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011; 305: 2304–2310.
14. Dreyer G. Screening for gynaecologic cancers in genetically predisposed women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26: 267–282.

15. Aretz S, Siebert R. Seltene Tumordispositionssyndrome. *Med Genet* 2017; 29: 273–275.
16. Slavin TP, et al. Clinical Application of Multigene Panels: Challenges of Next-Generation Counseling and Cancer Risk Management. *Front Oncol* 2015; 5: 208.
17. Raskin L, et al. Targeted sequencing of established and candidate colorectal cancer genes in the Colon Cancer Family Registry Cohort. *Oncotarget* 2017; 8: 93450–93463.

**Interessenkonflikt:** Die Autorinnen erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



Dr. rer. nat. Melanie Isau  
Medicover Genetics GmbH  
Schönhauser Allee 118  
10437 Berlin

[melanie.isau@medicover.de](mailto:melanie.isau@medicover.de)