



Familiäre Veranlagung zu Krebserkrankungen: Ein Blick in die Erbanlagen

Von *Gabriela Möslein*

Einführung:

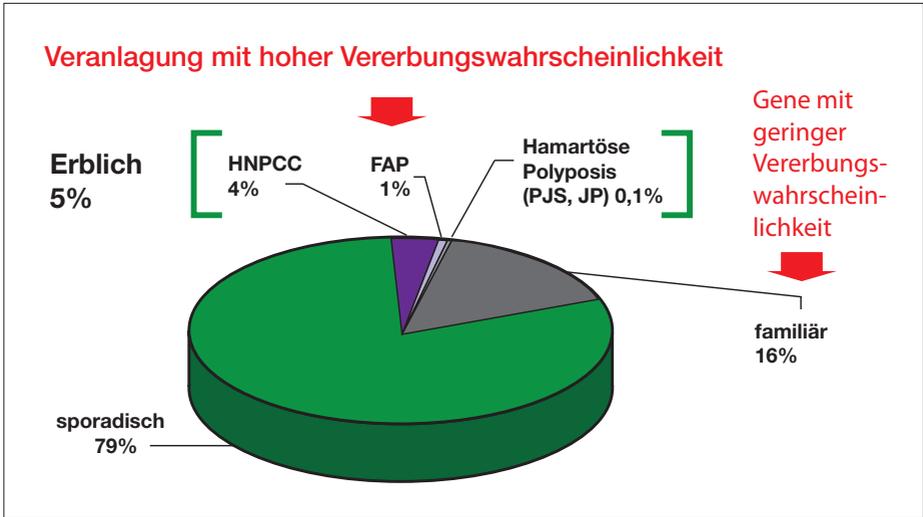
Normalerweise kann Dickdarm- und Enddarmkrebs (colorektale Karzinome) als ein „Lifestyle-Tumor“ bezeichnet werden und ist eine Erkrankung vor allem in den hochentwickelten Industriestaaten. Es liegt somit nahe, dass Ernährungsfaktoren, Lebensstil, Bewegungsarmut u. a. eine Rolle in der Entstehung dieses häufigen Tumors haben. Man kann also mit einer sog. „Primärprävention“, d. h. Änderung des Lebensstils statistisch gesehen die Wahrscheinlichkeit senken, an Dick- oder Enddarmkrebs zu erkranken. Allerdings trifft ein Lebensstil auch immer auf erbliche Faktoren, die man mit in die Wiege bekommen hat. Im Klartext: Wir erben von unseren Eltern nicht nur die Augenfarbe, die Körperstatur oder das Lächeln, sondern auch nicht-sichtbare Faktoren, die uns für die eine oder andere Krankheit empfindlicher oder unempfindlicher machen können.

Gerade für das Thema Dick- und Enddarmkrebs ist in der jüngsten Vergangenheit sehr viel Werbung für eine Früherkennung und Vorsorge gemacht worden. Hiermit ist die sog. „Sekundärprävention“ gemeint, d. h. man kann im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung, in diesem Fall Spiegelung (Koloskopie), Vorstufen eines bösartigen Tumors sowie Polypen gut erkennen und auch entfernen. Aus einem entfernten Polypen kann dann naturgemäß auch kein größerer Tumor mehr entstehen. Der Dickdarm ist so gut geeignet wie kein anderes Organ für diese Sekundärprävention. Der Wermutstropfen: Die Vorbereitung für eine Darmspiegelung und die Darmspiegelung selber sind in der Bevölkerung nicht gut akzeptiert - leider. Unbedingt jedoch sollten Personen sich dieser Maßnahme unterziehen, die ein klar erhöhtes Risiko, an Dick- oder Enddarmkrebs zu erkranken, haben. Hier spielen jetzt familiäre, d. h. erbliche Faktoren eine außerordentlich wichtige Rolle. Wir unterscheiden dabei die Varianten einer klar vererbaren Veranlagung (erblicher Dick- und Enddarmkrebs), hereditäres nicht polyposes kolorektales Karzinom (HNPCC) bzw. Lynch-

Für die sogenannte „Sekundärprävention“ ist der Dickdarm so gut wie kein anderes Organ geeignet!

ZUM THEMA KREBS

Syndrom, aber auch die Polyposis-Syndrome familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), MYH-assoziierte Polyposis, Peutz-Jeghers-Syndrom, juvenile Polyposis u. a. Hier liegt ein klarer, meistens autosomal dominanter Erbgang vor, d. h. die Veranlagung zu der Erkrankung und in aller Regel auch die Ausprägung wird von Generation zu Generation weitergegeben.



Bei diesen Formen des erblichen Krebses können neben Dickdarmkrebs auch Gebärmutterkrebs, Magenkrebs, Krebs der ableitenden Harnwege und Dünndarmkrebs u.a. entstehen. Auch diese Tatsache wird viel zu selten bei der Einschätzung des familiären Risikos berücksichtigt.

In diesem Beitrag möchten wir auf das sogenannte Lynch-Syndrom oder HNPCC (hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom) aufmerksam machen. Die sogenannten Polyposis-Syndrome sind hiervon getrennt zu betrachten.

Vererbbarer Dickdarmkrebs

Bösartige Tumore des Dickdarms machen in Deutschland mit ca. 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr etwa ein Drittel aller Krebserkrankungen aus. Man geht davon aus, dass in Deutschland jährlich etwa 3.500 Menschen an einer vererbaren Form des Dick- und Enddarmkrebses erkranken - das sind viel zu viele und es muss davon ausgegangen werden, dass die meisten Personen ihr erhöhtes Risiko nicht kennen oder sich nicht darauf einstellen. Auch in diesen Familien entsteht praktisch immer eine gutartige Vorstufe (Polyp), die im Rahmen von Vorsorge und Früherkennung frühzeitig entdeckt werden kann. Wenn in Ihrer Familie eine Häufung von Krebserkrankungen aufgetreten ist, sollten Sie die Chance einer Beratung nutzen!

Wie entsteht Dickdarmkrebs?

Dickdarmkrebs entsteht nicht von heute auf morgen, sondern in einem schrittweisen Prozess, der meist über einen Zeitraum von etwa zehn Jahren abläuft. In aller Regel geht diese Neubildung von der Darmschleimhaut aus. Erbliche wie nicht erbliche Formen des Darmkrebses entstehen aus einer anfangs gutartigen Wucherung der Darmschleimhaut, einem Polypen. Bei der häufigsten Form des erblichen Darmkrebses, dem sogenannten Lynch-Syndrom oder dem HNPCC (hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom) treten Polypen häufiger auf als normal in der Bevölkerung und sie entstehen in einem jüngeren Lebensalter. Ein Warnzeichen für Darmpolypen oder Darmkrebs ist das Auftreten von Blut im Stuhl, das mit einfachen Tests nachgewiesen werden kann. Auch Änderungen der Stuhlgewohnheiten können ein Hinweis für das Vorliegen eines Problems sein.

Wie kann man einen erblichen von einem nicht-erblichen Darmkrebs unterscheiden?

Es gibt keine Merkmale, die bei einer Person eindeutig diese Unterscheidung ermöglichen. Man kann allerdings molekulargenetische Untersuchungen machen, auch im Tumor, die Hinweise geben. Letztendlich könnte jeder Darmtumor an jeder Stelle des Körpers erblich sein.

Häufig sind Patienten, die familiär belastet sind jedoch jünger als die typische Altersgruppe für Darmkrebs, die in der Altersgruppe über 60 anzusiedeln ist. Bei einer familiären Häufung von Darmkrebs ist es durchaus so, dass auch andere Krebsformen entstehen, die einen aufhorchen lassen sollten. Hier ist an erster Stelle der Gebärmutterkrebs zu nennen (Endometriumkarzinom), sowie bösartige Tumore des Dünndarms oder auch Tumore der ableitenden Harnwege (Harnleiter, Blase). Weitere, ebenfalls gehäufte Krebserkrankungen wie Hautkrebs, Eierstockkrebs, Leberkrebs, Gallenblasenkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs und andere sind nicht so deutlich, aber ebenfalls in diesen Familien gehäuft.

Man kann aber auch eine familiäre Form des Darmkrebses aufweisen, wenn noch keiner in der Familie sonst an Darmkrebs erkrankt ist. Dieser Verdacht liegt vor allem dann nahe, wenn eine Person unter dem fünfzigsten Lebensjahr an Darmkrebs oder einem der anderen typischen Krebse (siehe oben) erkrankt. Wenn der Verdacht nahe liegt, so sollte man

Auch andere Krebsformen, die in der Familie vorkommen, sollten beachtet werden.

auf jeden Fall eine der vielen Beratungsstellen aufsuchen, die es zwischenzeitlich gibt. Hier sind die humangenetischen Institute und erfahrene Kliniken zu nennen. Dank eines großzügig von der Deutschen Krebshilfe finanzierten Projektes gibt es sechs große Zentren in Deutschland, die sich mit diesem Thema intensiv befassen und Experten für alle Aspekte der Erkrankung vorweisen können. Neben den Humangenetikern sind hier Gastroenterologen, Chirurgen, Pathologen, Frauenärzte, Psychologen unter anderem zu erwähnen. Nähere Informationen zu diesem Projekt und zu den Zentren können dem Internetauftritt www.krebshilfe.de entnommen werden (siehe auch Kasten nächste Seite).

Verbundprojekt „Familiärer Darmkrebs“ - Zentren und Ansprechpartner

- Knappschaftskrankenhaus, Medizinische Universitätsklinik, In der Schornau 23-25, 44892 **Bochum**, Sprecher: Prof. Dr. Wolff Schmiegel, Tel. 0234-299-3401, Ansprechpartner: Tel. 0234-299-3464
- Institut für Humangenetik, Universität Bonn, Wilhelmstr. 31, 53111 **Bonn**, Sprecher: Prof. Dr. Peter Propping, Tel. 0228-287-22346, Ansprechpartner: Tel. 0228-287-22345
- Medizinische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität, Ziemssenstr. 1, 80336 **München**, Sprecherin: Frau Prof. Dr. Elke Holinski-Feder, Tel. 089-5160-4469/4472, Ansprechpartner: Tel. 089-5160-4469/4472 und Chirurgische Universitätsklinik, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 **Regensburg**, Ansprechpartner: Tel. 0941-944-6801
- Institut für Humangenetik und Anthropologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Universitätsstr. 1, Geb. 23.12, 40225 **Düsseldorf**, Sprecherin: Frau Prof. Dr. Brigitte Royer-Pokora, Tel. 0211-8112350 Ansprechpartner: Tel. 0211-8113960 oder -8112355
- Abteilung für Angewandte Tumorbologie (vormals Molekulare Pathologie), Pathologisches Institut des Universitätsklinikums Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 220 / 221, 69120 **Heidelberg**, Sprecher: Prof. Dr. Magnus von Knebel-Doeberitz, Tel. 06221-56-2876
- Abteilung Chirurgische Forschung, Universitätsklinikum Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 **Dresden**, Sprecher: Prof. Dr. Hans Konrad Schackert, Tel. 0351-796-5741, Ansprechpartner: Tel. 0351-796-5744

Kann man heute eine Erbllichkeit für familiären Darmkrebs molekulargenetisch nachweisen?

Seit wenigen Jahren besteht die Möglichkeit, die Erbanlagen im Tumorgewebe beziehungsweise auch im Blut zu untersuchen. Leider ist es heute immer noch so, dass die meisten Patienten mit dieser Veranlagung entdeckt werden, wenn sie bereits einen bösartigen Dickdarntumor haben. Am häufigsten fällt die Veranlagung durch das junge Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Dickdarmkrebses auf. Allerdings sollte vor allem auch die Frage nach der Familiengeschichte von Ärzten und der Bevölkerung mehr beachtet werden! Nur so wird es gelingen, Dickdarmkrebs in diesen Familien zu verhindern. Wenn der Verdacht auf eine vererbliche Veranlagung vorliegt, kann man in dem vorhandenen Tumorgewebe (Tumore werden, in Formalin fixiert, über Jahre in den pathologischen Instituten aufbewahrt) Veränderungen nachweisen, die auf eine Erbllichkeit hindeuten. Erst dann würde man im Blut einer betroffenen Person nach der eigentlichen Veränderung selbst suchen.

Was bedeutet es, wenn tatsächlich eine erbliche Veranlagung nachgewiesen wird?

Heutzutage bietet man diese Untersuchungen zunächst nur einer betroffenen an Krebs erkrankten Person aus einer Familie an. Die aufwändigen Untersuchungen werden dann von den Kostenträgern übernommen, wenn bestimmte Merkmale in dem Tumor nachgewiesen werden (Mikrosatelliteninstabilität) oder wenn die Häufigkeit der Krebserkrankungen in den bereits genannten Organen den Verdacht auf ein Lynch-Syndrom nahe legen. Wenn die genaue veränderte Erbanlage bei einer betroffenen Person in der Familie nachgewiesen wurde, dann kann man für alle Verwandten (ersten Grades zunächst) eine vorhersagende molekulargenetische Untersuchung (aus dem Blut) durchführen und die Veranlagung mit hundertprozentiger Sicherheit nachweisen oder ausschließen.

Statistisch gesehen ist die Wahrscheinlichkeit für beide Geschlechter genau so hoch, die Veranlagung zu erben oder sie nicht zu erben. Rein rechnerisch also wird jeder Zweite die veränderte Erbanlage mit in die Wiege bekommen - auch dann heißt es noch lange nicht, dass man an Krebs erkranken wird, erst recht nicht, wenn man die empfohlenen Vorsorge und Früherkennungen einmal jährlich über sich ergehen lässt. Im Gegensatz zu Patienten aus nicht vorbelasteten Familien, die an Darmkrebs erkranken, werden Mitglieder aus Lynch-Syndrom-Familien lebenslang in einem intensivierten Vorsorgeprogramm belassen. Dies liegt an dem bleibenden erhöhten Risiko, weitere Tumore auszubilden.

Gibt es spezielle Früherkennungsmaßnahmen für betroffene Familien?

Ja! Die üblichen Vorsorgeempfehlungen reichen hier nicht aus. Es hat sich bewährt,

- dass Sie und Ihre Familienangehörigen die Thematik mit dem behandelnden Arzt ausführlich besprechen, um die Erkrankung besser verstehen zu können.
- dass Jugendliche ab dem 15.-18. Lebensjahr durch ein spezielles Beratungsgespräch ebenfalls mit der Problematik vertraut gemacht werden, damit eine erste Auseinandersetzung mit der Thematik vor den erforderlichen Untersuchungen erfolgen kann.
- Falls in Ihrer Familie eine HNPCC-Diagnose gestellt wird, so sollten bei Ihnen und Ihren Familienangehörigen regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen durchgeführt werden. Diese umfassen, beginnend ab dem 25. Lebensjahr, eine jährliche Dickdarmspiegelung. Auch wenn eine komplette Dickdarmspiegelung unangenehm ist, sollte ihr wegen der Genauigkeit der Untersuchungsmethode und der Möglichkeit einer Gewebeentnahme unbedingt der Vorzug gegenüber einer Röntgenkontrastuntersuchung gegeben werden.
- Frauen aus HNPCC-Familien sollten unbedingt eine erweiterte frauenärztliche Untersuchung in Anspruch nehmen. Dabei ist wegen der Genauigkeit eine Ultraschalluntersuchung durch die Scheide (vaginale Sonografie) empfehlenswert. Darüber hinaus wird international zunehmend eine Endometriumbiopsie (Gewebepro-

Bei Früherkennung ist Darmkrebs heilbar, deshalb sollte man nicht erst auf das Auftreten von Beschwerden warten!

be) empfohlen. Eine jährliche Bestimmung der entsprechenden Tumormarker (Ca 12-5 und Ca 15-3) ist ebenfalls anzuraten.

- Bei Frauen und Männern ist eine jährliche Ultraschalluntersuchung des Bauchraumes anzustreben. Dadurch können Veränderungen der Oberbauchorgane wie Leber, Gallenblase, Bauchspeicheldrüse und Nieren gut beurteilt und frühzeitig erkannt werden.
- Angehörige, bei denen keine Veränderung im Erbgut nachweisbar ist, besitzen kein erhöhtes Darmkrebsrisiko gegenüber der Normalbevölkerung.
- Oft wird die Frage gestellt, ob so viele Untersuchungen wirklich erforderlich sind. Bei der erblichen Veranlagung besteht hieran überhaupt kein Zweifel.

Seit Jahren bereits stehen im Rahmen des von der Deutschen Krebshilfe geförderten Verbundprojektes „Familiärer Darmkrebs“ bundesweit sechs Zentren zur Verfügung, in denen die molekulargenetische Untersuchung und humangenetische Beratung angeboten wird (siehe Kasten vorne bzw. unter www.hnpcc.de).

Könnte bei Ihnen eine Häufung von Krebserkrankungen in der Familie aufgetreten sein? Sie können bei untenstehender Adresse einen Fragebogen anfordern, ausfüllen und zurückschicken - Sie werden von dort eine Einschätzung erhalten. Gerne können Sie auch spezielle Fragen zu der Humangenetik (goecke@uni-duesseldorf.de) oder zu der Erkrankungsform, Therapie etc. (gabriela.moeslein@helios-kliniken.de) stellen. Alternativ können Sie für eine sofortige Einschätzung der Veranlagung den Online-Test (ca. 3-5 min.) ausfüllen unter www.krebsrisikotest.de



Anschrift der Verfasserin:

Frau Prof. Dr. med. Gabriela Möslein, Chefärztin Chirurgie am St. Josefs-Hospital Bochum-Linden, Helios-Kliniken, Axstraße 35, 44879 Bochum-Linden, E-Mail: gabriela.moeslein@helios-kliniken.de

Bitte der Redaktion:

Zusätzlich zu dieser informativen und fachlichen Aufklärung möchten wir Betroffene mit familiärem Darmkrebs (HNPCC, FAP) ansprechen und um deren Erfahrungen bitten, z.B. zu Fragen wie: - wann und wie wurde der erbliche Darmkrebs bei Ihnen festgestellt? - in welchem Darmabschnitt war der Tumor? - welche Therapien waren nötig? - haben Sie sich kompetent beraten und betreut gefühlt? - haben Sie zur Beratung ein spezielles Zentrum aufgesucht? - welche Konsequenzen ergaben sich für Ihre Familie (Geschwister, Kinder)? - wohin wenden Sie sich zur Nachsorge? usw.

Bitte schreiben Sie unter dem Stichwort „Darmkrebs erblich“ an die Redaktion ILCO-PRAXIS, Bundesgeschäftsstelle Deutsche ILCO, Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn, Fax 0228 33889475, E-Mail: info@ilco.de

Frau Prof. Möslein berichtet:

Hoch renommierter Expertenkongress in Düsseldorf, 24.-27. Juni 2009 – Was gibt es Neues?

Vom 24.-27.06.2009 fand ein hochrenommiertes internationales Kongress in Deutschland zu dem Thema „Erbliche gastrointestinale Tumore“ statt. Frau Prof. Möslein hat als Vorsitzende der Vereinigung von InSiGHT (International Society for hereditary gastrointestinal Tumours) den Kongress in Düsseldorf ausgerichtet. Nähere Informationen zu dem Kongress finden Sie im Internet unter www.insight2009.info und nähere Informationen zu der Gesellschaft von InSiGHT unter www.insight-group.org (auf Englisch).

410 Teilnehmer aus 39 Ländern haben die neuesten Erkenntnisse zu dem Thema vorgestellt und konstruktiv diskutiert. Zum ersten Mal in der Geschichte der Gesellschaft waren auch Teilnehmer von dem NIH (National Institute of Health) aus den USA anwesend. Herausragendes Merkmal dieses Meetings war die exzellente konstruktive Diskussion für weitere Studien, die die wissenschaftlichen Erkenntnisse voranbringen sollen, um dem Patienten eine optimierte Behandlung bzw. Vorbeugung anbieten zu können. Eine ganz wesentliche Erkenntnis: Entgegen der Kurzzeitergebnisse der sog. CAPP-Studie (Concerted Action for Polyp Prevention), die im New England Journal of Medicine im Dezember 2008 publiziert wurden, ist die Langzeitwirkung von Acetylsalicylsäure (ASS) auf die Vorbeugung von Krebserkrankungen, die auf eine erbliche Grundlage zurückzuführen sind, doch sehr gut. Es konnte nachgewiesen werden, dass 50% weniger Tumore bei den Patienten, die ASS eingenommen hatten auftraten.

Auch wenn dieses Ergebnis sensationell ist, sollte nicht gleich mit einer ASS-Einnahme begonnen werden! In Kürze wird eine neue internationale Dosisfindungsstudie beginnen, an der Interessenten teilnehmen können. Falls Sie sich schon jetzt für eine Teilnahme an dieser sehr wichtigen Studie interessieren, oder einfach nur weiter informiert werden möchten, senden Sie eine Mail an info@krebsrisikotest.de.

Die Bedeutung von InSiGHT

International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumors

Die einzige hoch renommierte, wissenschaftliche Gesellschaft, die sich mit dem Thema der erblichen Veranlagung zu Krebserkrankungen des Verdauungstraktes beschäftigt, ist diese, und zwar auf einem hohen internationalen Niveau. Durch den Vorsitz der Gesellschaft konnte Frau Prof. Möslein auch diesen Kongress erstmalig nach Deutschland bringen und einen weiteren Meilenstein für internationale Kooperationen setzen. Sie war langjährig für die Koordination der internationalen Studien zuständig – ein europäischer Ableger, die sog. Mallorca-Group (www.mallorca-group.eu) koordiniert vor allem die europäischen Studien. Gerne können Sie sich bei Interesse oder Fragen zu diesem Thema per E-Mail wenden an: info@insight2009.info.

Bearbeitung: DSch