



Definition

Bei einer erblichen Disposition für Dickdarmkrebs besteht ein lebenslanges hohes Erkrankungsrisiko. Es gibt den erblichen Darmkrebs sowohl in Form der „Familiären adenomatösen Polyposis (FAP)“ mit Hunderten von Polypen im gesamten Dickdarm als auch in der Variante ohne Polyposis (HNPCC). Beide Krankheiten sind autosomal-dominant erblich, mit 50% geschlechtsunabhängigem Vererbungsrisiko an Nachkommen.

Häufigkeit, Symptome, Ursachen

Etwa jeder fünfzehnte Mensch erkrankt im Lauf seines Lebens an Darmkrebs; fast jeder zehnte Fall von Darmkrebs geht auf eine erbliche Darmkrebsneigung zurück.

Bei der familiären Polyposis (FAP) entstehen bereits ab dem Jugendalter zahlreiche, meist Hunderte von zunächst gutartigen Polypen im gesamten Dickdarm, von denen schon aufgrund der großen Zahl einige nahezu sicher zum Karzinom entarten. Vereinzelt kommt es dabei auch zu Desmoiden (gutartigen Bindegewebsgeschwulsten). Weiterhin liegen häufig harmlose pigmentierte Veränderungen des Augenhintergrundes oder der Schädelknochen (Osteome) vor. Beim erblichen Darmkrebs ohne Polyposis (hereditäres Non-Polyposis-Coloncarcinom / HNPCC) entstehen die Geschwulste aus der zuvor unveränderten Darmschleimhaut, am häufigsten auf der rechten Seite des Dickdarms. Das lebenslange Risiko für Darmkrebs liegt

Dickdarmkrebs, erblich

< D 12.6, Z 80.0 >

Familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP)

bei ca. 80%. HNPCC-Anlageträger haben darüber hinaus auch ein erhöhtes Krebsrisiko in anderen inneren Organen. Insbesondere erkrankt fast jede dritte HNPCC-Anlageträgerin an Gebärmutterkrebs. Auffällig in betroffenen Familien ist, neben der Häufung von Darm- und anderen Krebserkrankungen meist über mehrere Generationen, das für Darmkrebs auffallend junge Erkrankungsalter von durchschnittlich 45 Jahren.

Verantwortlich sind Mutationen (Genveränderungen) in verschiedenen Erbanlagen, die für die Begrenzung der Zellteilung in der Darmschleimhaut verantwortlich sind. Liegt eine mischerbige, also in einer der beiden elterlich ererbten Kopien des Gens vorhandene, Mutation vor, kommt es zu überschießender Zellteilung, die zu gutartigen Adenomen mit Entartungsneigung (bei FAP) oder unmittelbar zu bösartigen Karzinomen (bei HNPCC) führt.



Abb.:
Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP). Dickdarm mit zahlreichen Polypen.
Foto: PD Dr. Jochen Rädle, Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin II.

Diagnostik

Wichtig ist zunächst die Identifikation eines Verdachtsfalls, entweder aufgrund eines individuellen Häufung von Darmpolypen oder aufgrund einer auffälligen Familienvorgeschichte. Hinweisend sind insbesondere Darmkrebserkrankungen bei mehreren erstgradig Verwandten, multifokale (von mehreren Herden ausgehende) Darmkarzinome, Kombination von Darm- und Gebärmutterkrebs sowie Einzelfälle von Darmkrebs im auffallend jungen Alter (vor dem 50. Lebensjahr). Ein Suchtest am chirurgisch entfernten Tumorgewebe (Mikrosatelliteninstabilität) kann konkret auf HNPCC hinweisen. Bei hinreichendem Verdacht kann dann eine Mutationsanalyse an einer Blutprobe in dem oder den im Betracht kommenden Gen(en) folgen. Ist bei einem Familienmitglied eine FAP- oder HNPCC- Mutation genau bekannt, können andere Mitglieder derselben Familie einfach und zuverlässig anhand von Blutproben „prädiaktiv“ untersucht werden, ob die Risikoanlage vorliegt oder nicht. Nach den Bestimmungen des Gendiagnostikgesetzes darf eine prädiaktive Diagnostik nur im Rahmen einer genetischen Beratung erfolgen.

Hinweise auf eine mögliche familiäre Darmkrebsneigung

- Krebserkrankung in auffallend jungem Lebensalter (z. B. Darmkrebs vor dem 50. Lebensjahr)
- Mehrfachtumore im gleichen Patienten (z.B. zahlreiche Adenome; Karzinome in verschiedenen Darmabschnitten, Kombination von Darmkrebs mit anderen Krebsarten)

- Bei FAP: typische Begleitsymptome (pigmentierte Veränderungen des Augenhintergrundes, Osteome, Desmoide, Kieferzysten)
- Häufung von Darmkrebs und/oder Gebärmutterkrebs in der Familie, insbesondere in aufeinanderfolgenden Generationen

Therapie und Prävention

Für FAP-Anlageträger ist wegen der hohen, den gesamten Dickdarm betreffenden Entartungsgefahr eine präventive komplette Kolektomie (vorbeugende Entfernung des gesamten Dickdarms) im jungen Erwachsenenalter unumgänglich. Diese ist lebensrettend, wird in aller Regel gut vertragen und ist mit nur geringen Einschränkungen der langfristigen Lebensqualität verbunden. Für HNPCC-Risikopersonen sind ab dem 25. Lebensjahr jährliche gezielte internistische und ggf. frauenärztliche Vorsorgeuntersuchungen erforderlich. Mit diesen Maßnahmen kann eine statistisch annähernd normale Lebenserwartung erreicht werden. Als Risikopersonen gelten Männer oder Frauen, bei denen selbst eine FAP- oder HNPCC-Mutation nachgewiesen wurde oder die ein klinisch betroffenes Elternteil haben. Da es für das klinische Bild der FAP eine durch ein anderes Gen verursachte, rezessiv erbliche Sonderform (MAP) gibt, sind bei Darmpolyposen auch Geschwister als Risikopersonen anzusehen. Ist für eine Risikoperson mittels prädiaktiver Diagnostik eine aus der Familie bekannte Mutation ausgeschlossen, verbleibt für sie nur noch das allgemeine Bevölkerungsrisiko für Krebserkrankungen.

Autor: Prof. Dr. Wolfram Henn

