

## **INFO-Blatt: familärer Darmkrebs**

### **Welche Aufgabe hat der Darm?**

Der menschliche Darm gliedert sich in zwei wesentliche Teile: Dünndarm und Dickdarm. Nachdem die Nahrung den Magen durchlaufen hat und dort durch die Magensäfte in ihre Bestandteile aufgelöst wurde, gelangt sie in den vier bis fünf Meter langen Dünndarm, der in vielen Schlingen im Bauchraum liegt. Dort werden die nützlichen Bestandteile der Nahrung weiter verdaut und durch die Darmschleimhaut in den Körper aufgenommen. Der Rest gelangt weiter in den Dickdarm, auch Kolon genannt, der 1,50 bis 1,80 Meter lang ist und wie ein umgekehrtes U im Bauchraum liegt. Er beginnt im rechten Unterbauch, steigt nach oben, führt unterhalb der Rippen zur anderen Körperseite und gelangt von dort wieder nach unten. Die letzten 15-20 cm vor dem Darmausgang bilden ein Reservoir, das man als Enddarm oder Rektum bezeichnet. Zum besseren Verständnis ist die Lage und Gliederung des Dickdarms sowie der angrenzenden Organe in der Abbildung 1 darstellt. Im Dickdarm wird der Stuhl durch Wasserentzug weiter eingedickt, eine wesentliche Aufnahme von Nährstoffen erfolgt nicht.

### **Wie entsteht der erbliche Dickdarmkrebs?**

Spricht man von Darmkrebs, so ist fast immer eine Krebserkrankung des Dick- oder Enddarms gemeint. Der Krebs geht dabei meist von der Darmschleimhaut aus. Wie es dazu kommt, dass normale Schleimhautzellen sich in Krebszellen verwandeln, ist noch nicht vollständig geklärt. Man weiß heute jedoch, daß neben äußeren Einflüssen bestimmte Veränderungen des Erbgutes dafür verantwortlich sind. Diese werden mit zunehmendem Alter immer zahlreicher. Krebserkrankungen treten daher in höherem Lebensalter gehäuft auf. Bisweilen ist jedoch eine besonders wichtige Veränderung (Mutation) im Erbgut bereits bei Geburt vorhanden. Eine solche Veränderung bezeichnet man als Keimbahnmutation. Dies bedeutet, dass neben allen Körperzellen auch die Keimzellen betroffen sind und diese Veränderung somit an die Nachkommen vererbt werden kann. Bei Vorliegen einer solchen Mutation in bestimmten Bereichen des Erbgutes (Gen) sind Darmkrebserkrankungen sehr häufig. Erbliche wie nicht-erbliche Formen des Darmkrebses entstehen aus einer anfangs gutartigen Wucherung der Darmschleimhaut, einem Polypen. Beim HNPCC treten Polypen zwar nicht häufiger auf als in der Normalbevölkerung, sie entstehen jedoch schneller und entarten leichter als bei Menschen ohne eine entsprechende Veränderung des Erbgutes. Die beim HNPCC veränderten Gene sind von besonderer Bedeutung bei der Kontrolle und Reparatur der Erbinformation. Bei Ausfall dieser Funktion kommt es gehäuft zur Krebsentstehung in den sich sehr schnell teilenden Zellen der Darmschleimhaut.

Die für die Tumorentwicklung beim HNPCC verantwortliche Erbanlage kann in HNPCC-Familien von Generation zu Generation sowohl an männliche als auch an weibliche Nachkommen weitergegeben werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Nachkomme diese Anlage erhält, liegt bei 50% (autosomal dominante Vererbung). Im Laufe ihres Lebens entwickeln bis zu 80% der Träger einer solchen Genmutation einen Dickdarmkrebs, einen Gebärmutterkrebs oder andere beim HNPCC gehäuft auftretende Tumoren. Dabei sollte aber beachtet werden, dass bei Menschen mit einer solchen erblichen Veranlagung die entsprechenden Krebserkrankungen zwar wesentlich häufiger, aber nicht zwangsläufig und immer auftreten. In einigen Fällen kann es daher auch zum Auftreten eines HNPCC kommen, ohne dass weitere Familienangehörige erkrankt sind.



## **Kann man einen erblichen von einem nicht-erblichen Darmkrebs unterscheiden?**

Es gibt keine Merkmale, die eine eindeutige Unterscheidung des HNPCC vom nicht-erblichen Darmkrebs erlauben. Auffällig ist jedoch das gehäufte Auftreten von Darmkrebserkrankungen in der nahen Verwandtschaft. 1991 wurden daher von einer internationalen Expertengruppe Kriterien erarbeitet, mit deren Hilfe man das HNPCC recht gut vom nicht-erblichen Dickdarmkrebs unterscheiden kann. Nach dem Tagungsort benannt, spricht man auch von den "Amsterdam-Kriterien". Diese Kriterien definieren die Diagnose eines HNPCC wie folgt:

Mindestens drei Personen einer Familie sind an einem Dickdarmkrebs erkrankt. Einer der Betroffenen ist erstgradig mit den beiden anderen verwandt.

Die Betroffenen gehören wenigstens zwei aufeinander folgenden Generationen an.

Bei mindestens einem Betroffenen trat der Darmkrebs vor dem 50. Lebensjahr auf.

Mittlerweile weiß man jedoch, dass das HNPCC auch in Familien auftritt, die diese Kriterien nur teilweise erfüllen. Man fasst deshalb die Kriterien heute weiter, indem man auch andere Krebserkrankungen berücksichtigt, die bei Patienten mit HNPCC gehäuft auftreten. In erster Linie ist hier der Gebärmutterkrebs bei Frauen zu nennen. Krebserkrankungen des Dünndarms, der ableitenden Harnwege, der Gallenwege, des Magens und der Bauchspeicheldrüse können ebenfalls auftreten, sind in HNPCC-Familien jedoch deutlich seltener als der Dickdarm- oder Gebärmutterkrebs. Das Beispiel einer typischen HNPCC-Familie ist in Abbildung 2 dargestellt.

Neben den Amsterdam-Kriterien gibt es noch weitere Hinweise für das Vorliegen eines HNPCC:

**Junges Erkrankungsalter:** Dickdarmkrebs ist eine Erkrankung, die typischerweise gehäuft zwischen dem 55. - 70. Lebensjahr auftritt. In HNPCC-Familien sind Betroffene oft wesentlich jünger, durchschnittlich etwa 40-45 Jahre.

**Mehrfaches Auftreten eines Dickdarmkrebses:** Nicht selten treten bei HNPCC-Patienten zwei oder mehr Dickdarmtumoren an verschiedenen Stellen des Dickdarms gleichzeitig oder zeitlich versetzt auf.

**Ort der Krebsentstehung:** Bei etwa 70% der Patienten mit nicht-erblichem Darmkrebs entsteht der Tumor im linken, unteren Teil des Dickdarms. Bei Patienten mit HNPCC tritt der Darmkrebs jedoch gehäuft im rechten Anteil des Dickdarms auf.



*Auftreten eines Dickdarm- und Gebärmutterkrebses: Bei weiblichen Betroffenen können im Laufe Ihres Lebens Krebserkrankungen des Dickdarms und der Gebärmutter beobachtet werden.*

*Die Anwendung der Amsterdam-Kriterien und weiterer Merkmale liefert nur Hinweise auf die Diagnose HNPCC. Basierend auf diagnostischen Kriterien und typischen Merkmalen kann die Diagnose eines erblichen Darmkrebses (HNPCC) letztendlich nur durch eine molekulargenetische Diagnostik (Untersuchung des Erbgutes auf das Vorliegen einer Mutation) bestätigt werden.*

## **Wie kann man feststellen, ob in meiner Familie ein erblicher Darmkrebs (HNPCC) vorliegt?**

*Ein Darmkrebs entsteht nicht von heute auf morgen, sondern in einem schrittweisen Prozess, der meist unbemerkt abläuft. Über die Bildung von Vorstufen einer Krebserkrankung (Adenom) kommt es schließlich zum bösartigen Tumor, dem Karzinom. Heute weiß man, dass bei einem nicht-erblichen Darmkrebs diese Entwicklung etwa 5-15 Jahre dauern kann. Bei Patienten mit HNPCC ist diese Zeitspanne jedoch deutlich verkürzt, in manchen Familien bis auf 2 Jahre. Ein Warnzeichen für Darmkrebs ist das Auftreten von Blut im Stuhl, das ihn rot oder schwarz färben kann. Wenig Blut, das nicht sichtbar ist, kann mit einfachen Tests im Stuhl nachgewiesen werden (Hämoccult®-Test). Bemerkt man eine Verfärbung des Stuhls sollte man umgehend einen Arzt aufsuchen, um die Ursache klären zu lassen. Auch Änderungen der Stuhlgewohnheiten können ein Hinweis für das Vorliegen eines Darmkrebses sein.*

*Wie bereits oben angeführt, kann es trotz entsprechender Hinweise schwierig sein, ein HNPCC von einem nicht-erblichen Dickdarmkrebs abzugrenzen. Seit wenigen Jahren besteht die Möglichkeit, molekulargenetische Untersuchungen an Tumormaterial durchzuführen, die die Diagnose eines HNPCC erhärten. Diese Untersuchungen beruhen auf Veränderungen der Erbinformation in den Tumorzellen. Sind diese Veränderungen vorhanden, so spricht man auch von einer so genannten Mikrosatelliteninstabilität, die sich bei etwa 85-95% aller Patienten mit HNPCC nachweisen lässt. Für diese Untersuchung ist keine zusätzliche Gewebe- oder Blutentnahme erforderlich. Wir werden uns hierzu (selbstverständlich nur mit Ihrer Zustimmung) mit dem Krankenhaus in Verbindung setzen, in dem Ihr Tumorgewebe nach der Operation feingeweblich untersucht wurde.*

*Bei Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumor und einer Häufung von Krebserkrankungen in Ihrer Familie ist die Diagnose eines HNPCC recht wahrscheinlich. Als Ursache des HNPCC sind Mutationen in bestimmten Abschnitten (Genen) der Erbinformation bekannt. Zur Sicherung der Diagnose muss eine entsprechende Genmutation nachgewiesen werden. Die Aufdeckung einer solchen Mutation erfolgt mittels einer so genannten molekulargenetischen Untersuchung. Dies kann in einem Teil der Fälle allerdings außerordentlich schwierig und zeitaufwendig sein. Mit den heute verfügbaren Techniken kann es in einzelnen Fällen sogar unmöglich sein, eine solche Veränderung eindeutig nachzuweisen. Auch führt nicht jede Veränderung in diesen Genen zu einem erhöhten Risiko für Dickdarmkrebs. Es gibt Normvarianten, die keine Bedeutung für die Tumorentstehung haben. Kann man allerdings bei Ihnen eine eindeutige Veränderung identifizieren, so können gesunde Angehörige Ihrer Familie, die wissen möchten, ob sie ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Darmkrebs haben, ebenfalls auf das Vorliegen dieser Veränderung untersucht werden (so genannte prädiktive = vorhersagende Diagnostik). Gesunde Familienangehörige, die ebenfalls Träger der ggf. bei Ihnen vorliegenden Mutation sind,*



werden als Anlageträger bezeichnet. Grundsätzlich gilt jedoch, dass das Ergebnis der Untersuchung keine Vorhersage erlaubt, ob und ggf. wann tatsächlich eine Tumorerkrankung auftritt. Es können jedoch Wahrscheinlichkeiten genannt werden, mit denen diese bis zu einem bestimmten Lebensalter auftreten.

Auch die psychischen Auswirkungen einer molekulargenetischen Untersuchung sollten beachtet werden. Dies gilt insbesondere bei einer prädiktiven Diagnostik bei gesunden Familienangehörigen. So kann die Wartezeit bis zum Abschluss der Untersuchung ebenso als belastend empfunden werden wie das Ergebnis der Untersuchung selbst. Die Angst, an Dickdarm- oder an Gebärmutterkrebs zu erkranken, kann ebenso schwer zu ertragen sein wie die Angst, die Mutation an die eigenen Kinder weiterzugeben. Auch bei der Gewissheit, Anlageträger zu sein, bleibt häufig eine Unsicherheit über den Verlauf der Erkrankung bestehen. Das Wissen um die tatsächlich bestehenden Risiken kann jedoch auch dazu genutzt werden, Vorsorge/Früherkennung bis hin zur Lebensplanung sinnvoll darauf abzustimmen. Natürlich besteht auch die Chance zu erfahren, dass kein erhöhtes Risiko besteht.

Um allen im Zusammenhang mit einer molekulargenetischen HNPCC-Diagnostik eventuell auftretenden Fragen möglichst gerecht zu werden und Ihnen jeweils kompetente Ansprechpartner zu bieten, sind die Untersuchungen an unserem Zentrum in ein interdisziplinäres Beratungskonzept eingebettet. Allen Untersuchungen geht in unserer Klinik eine ausführliche genetische Beratung voraus (Institut für Humangenetik). Um zu helfen, eventuelle psychische Belastungen besser zu bewältigen, besteht die Möglichkeit einer psychologischen Betreuung (Klinik für Psychosomatische Medizin). Wir werden Sie in einem ausführlichen Beratungsgespräch über das Ergebnis der Untersuchung aufklären, die Konsequenzen mit Ihnen besprechen und im Anschluss schriftlich mitteilen. Dabei wird auch erörtert, welche Früherkennungsmaßnahmen für Sie sinnvoll und akzeptabel sind. Selbstverständlich steht Ihnen auf Wunsch das Früherkennungsprogramm unserer Klinik offen.

Alle Angaben, die Sie im Beratungsgespräch gemacht haben, sowie alle Ergebnisse der molekulargenetischen Untersuchung werden gemäß der ärztlichen Schweigepflicht vertraulich behandelt. Informationen werden nur mit Ihrer ausdrücklichen Zustimmung an Dritte weitergegeben. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen von dem Untersuchungsangebot zurücktreten. Auch nach erfolgter Untersuchung können Sie auf die Mitteilung des Ergebnisses verzichten.

Bei der Analyse des Erbmaterials untersuchen wir ausschließlich Abschnitte des Erbgutes, deren Veränderungen im Zusammenhang mit der Entwicklung der Krebserkrankung stehen. Zur Durchführung der Untersuchung benötigen wir ca. 15 ml speziell aufbereitetes Blut, das wir bei einer Routineuntersuchung in unserer Ambulanz abnehmen können. Aufgrund des Aufwands dieser Untersuchungen haben Sie bitte Geduld, bis man Ihnen ein Ergebnis mitteilen kann. In der Regel benötigen wir bis zum Abschluss der Untersuchungen 6 bis 12 Monate.



Wir möchten Sie ermutigen, Ihre Familienangehörigen über die in dieser Broschüre enthaltenen Hinweise zu informieren und auf die Möglichkeit einer genetischen Beratung sowie der molekulargenetischen Untersuchung hinzuweisen.

## **Welche Konsequenzen hat die Diagnose HNPCC für mich?**

Die Behandlung eines HNPCC unterscheidet sich im Wesentlichen nicht von der eines nicht-erblichen Darm- oder Gebärmutterkrebses. Die größte Bedeutung in der Behandlung des HNPCC hat daher die Operation: der gesamte vom Tumor erfasste Darmabschnitt und die zugehörigen Lymphabflussbahnen mit Lymphdrüsen werden entfernt. Wird der Tumor in einem Frühstadium entdeckt, so kann unter Umständen auch eine endoskopische Abtragung erfolgen. Bei HNPCC-Patientinnen mit Gebärmutterkrebs wird die Gebärmutter komplett entfernt. Der genaue Operationsmodus sollte in Kenntnis der Erkrankung vor der Operation mit dem behandelnden Arzt besprochen.

Größere Tumoren können durch eine Kombination von Operation und medikamentöser Therapie behandelt werden. Wenn der gesamte Tumor entfernt werden konnte und sich noch keine Absiedlungen in anderen Organen, wie z.B. der Leber oder der Lunge, gebildet haben, so sind die Chancen einer vollständigen Heilung sehr gut. Wurden Absiedlungen festgestellt, so richten sich die therapeutischen Maßnahmen und die Heilungsaussichten nach der Anzahl und der Lage dieser Absiedlungen.

Aufgrund einer erblichen Veranlagung für die erneute Entwicklung eines Darmkrebses sollten Sie sich einer engmaschigen Nachsorge unterziehen. Diese beinhaltet neben der allgemeinen Darmkrebsnachsorge eine regelmäßige Darmspiegelung, um einen erneuten Darmkrebs frühzeitig erkennen zu können.

## **Gibt es spezielle Früherkennungsmaßnahmen?**

Die Krebserkrankungen, die in HNPCC-Familien gehäuft auftreten, sind oft heilbar, wenn man sie rechtzeitig erkennt. Deshalb ist eine regelmäßige Vorsorge bzw. Früherkennung ratsam. Es hat sich ferner bewährt, dass Sie und Ihre Familienangehörigen die Thematik mit dem behandelnden Arzt ausführlich besprechen, um die Erkrankung besser verstehen zu können. Jugendliche sollten sich ab dem 15. - 18. Lebensjahr durch ein Gespräch mit der Problematik vertraut machen. Nach unserer Erfahrung hat sich eine erste Auseinandersetzung mit der Thematik einige Jahre vor den erforderlichen Untersuchungen als günstig erwiesen. Oft fällt es Eltern verständlicherweise schwer, diese Thematik mit Ihren Kindern zu besprechen. In solchen Fällen kann die Problematik von familienunabhängigen Fachleuten thematisiert werden, um einen Dialog in der Familie einzuleiten.

Sollte in Ihrer Familie die Diagnose eines HNPCC gestellt werden, so sollten bei Ihnen und Ihren Familienangehörigen regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen durchgeführt werden. Diese umfassen neben einer 1- bis 2-jährlichen Dickdarmspiegelung besonders auch bei Frauen eine jährliche, erweiterte frauenärztliche Vorsorgeuntersuchung. Bei Personen mit nachgewiesener Veränderung des Erbmaterials empfehlen wir eine lebenslange Früherkennungsstrategie. Angehörige bei denen sich diese Veränderung nicht nachweisen lässt, besitzen kein erhöhtes Darmkrebsrisiko gegenüber der Normalbevölkerung; die allgemein empfohlenen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen



# 1-DAY-CHECKUP

STOP ... FOR HEALTH

sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden (ärztliche Untersuchung und Hämoccult®-Test jährlich, Darmspiegelung nach individueller Indikation).

Eine detaillierte Früherkennungsempfehlung für Sie oder Ihre Familienangehörigen sollte in einer Spezialambulanz erfolgen, da die Standarduntersuchungen in verschiedenen Familien um weitere spezielle Maßnahmen ergänzt werden müssen. Im Rahmen der Beratung in unserer Klinik werden wir einen solchen Früherkennungsplan individuell für Sie und Ihre Familie ausarbeiten.

Sollten sie noch weitere Fragen haben oder ein persönliches Gespräch wünschen, können Sie sich jederzeit an die jeweiligen Ansprechpartner innerhalb unserer Praxis wenden.

Mit besten Wünschen für Ihre Gesundheit



Ein Qualitäts-Vorsorgeprogramm

Praxen am Theater

der Praxis Dr. med. A. Bookstegers

Innere Medizin, Gastroenterologie, Proktologie, Allgemeinmedizin, Dermatologie, Anästhesiologie, Allergologie  
Erster Hagen 26, 45127 Essen Zentrum Tel: 0201-8272031 Fax: 0201-8272026 [www.dr-bookstegers.de](http://www.dr-bookstegers.de)