

verständliche Interpretation, Beurteilung und Erläuterung der nachgewiesenen Ergebnisse.

Nachgewiesene genetische Veränderungen werden im Befund klassifiziert und konkrete Handlungsempfehlungen sowie eine genetische Risikoeinschätzung für weitere Familienmitglieder und Nachkommen werden gegeben. Nach der Vorstellung in der genetischen Sprechstunde erhalten die Patient*innen einen ausführlichen humangenetischen Arztbrief, der spezifisch auf die Betroffenen und ihre Familie eingeht.

... und die Kosten?

Sowohl die genetische Diagnostik als auch die humangenetische Beratung sind Standardleistungen der gesetzlichen Krankenkassen. Genetische Leistungen sind als Kassenleistung im EBM eindeutig geregelt und sind Teil des Kapitels 11 EBM. Sie haben keinerlei Einfluss auf den im Kapitel 32 verankerten Wirtschaftlichkeitsbonus. Für privatversicherte Patient*innen ist das Einholen einer Kostenübernahmeerklärung vor Beauftragung der genetischen Diagnostik sinnvoll. Einen entsprechenden Kostenvorschlag erstellen wir spätestens bei Probeneingang.

Welche Informationen sind auf dem Anforderungsschein zu vermerken?

Neben den persönlichen Daten der Patient*innen sind klinische Informationen eine enorm wichtige Grundlage für unsere Auswertung der Analyseergebnisse. Deswegen benötigen wir alle klinischen Informationen zu Ihren Patient*innen, gerne direkt auf dem Anforderungsschein vermerkt oder auch in Form von Arztbriefen. Neben dem Anforderungsschein und der Einwilligungserklärung der Patient*innen benötigen wir bei gesetzlich Versicherten: einen Überweisungsschein Muster 10 mit Angabe des Untersuchungsauftrags und des ICD-10-Codes der Verdachtsdiagnose.

Welches Material wird benötigt?

Es werden 3-5 EDTA-Blut benötigt, der Versand erfolgt ungekühlt per Post.

Wie lange dauert eine molekulargenetische Analyse?

Das Ergebnis der genetischen Analyse liegt nach etwa 3-4 Wochen vor, in dringenden Fällen auch innerhalb von 1-2 Wochen. Ist in der Familie bereits eine krankheitsursächliche Veränderung bekannt, so kann die genetische Untersuchung weiterer Familienmitglieder gezielt auf diese Veränderung deutlich schneller durchgeführt werden.

Benötigte Materialien zur Beauftragung einer molekulargenetischen Analyse/Hinweise Laboranforderung



Rückfrage an +49 6131 27661-0 oder info@medgen-mainz.de

Autoren: Prof. Dr. med. Carsten Bergmann, Medizinische Genetik Mainz
Referenzen:

- Kanth P, Grimmett J, Champine M et al.: Hereditary Colorectal Polypsis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. Am J Gastroenterol 2017; 112 (10): 1509-1525.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al.: Environmental and heritable factors in the causation of cancer - analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med 2000; 343 (2): 78-85.
- Idos G, Valle L: Lynch Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. (Hrsg.): GeneReviews®, University of Washington, Seattle, 1993-2021 (Last revision: Feb 2021; Accessed: Nov 2021).
- Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie - Kolorektales Karzinom. Version 2.1, Januar 2019.
- Chintalacheruvu LM, Shaw T, Buddam A et al.: Major hereditary gastrointestinal cancer syndromes: a narrative review. J Gastrointest Liver Dis 2017; 26 (2): 157-163.
- Sammour T, Hayes IP, Hill AG et al.: Familial colorectal cancer syndromes: an overview of clinical management. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 9 (6): 757-764.
- Ma H, Brosens LAA, Offerhaus GJA et al.: Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. Pathology 2018; 50 (1): 49-59.
- Half E, Bercovich D, Rozen P: Familial adenomatous polyposis. Orphanet J Rare Dis 2009; 4: 22.
- Leoz ML, Caballal S, Moreira L: The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. Appl Clin Genet 2015; 8: 95-107.
- Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM: Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. Clin Genet 2007; 71 (5): 427-433.
- Talseth-Palmer BA: The genetic basis of colonic adenomatous polyposis syndromes. Hered Cancer Clin Pract 2017; 15 (5).

- Syngal S, Brand RE, Church JM: ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol 2015; 110 (2): 223-262.
- Stojcev Z, Borun P, Hermann J: Hamartomatous polyposis syndromes. Hered Cancer Clin Pract 2013; 11 (1): 4.
- Lorca V, Garre P: Current status of the genetic susceptibility in attenuated adenomatous polyposis. World J Gastrointest Oncol 11, 1101-1114 (2019).

Stand: Februar 2024

Hier finden Sie den Anforderungsschein der Medizinischen Genetik Mainz als PDF zum Download.

Ihr Ansprechpartner
Prof. Dr. med. Carsten Bergmann
 Facharzt für Humangenetik
 Ärztlicher Leiter
 Medizinische Genetik Mainz
 Limbach Genetics

Darmkrebs frühzeitig erkennen mittels molekulargenetischer Diagnostik

Klinischer Hintergrund

Darmkrebs ist in Deutschland sowohl bei Frauen als auch bei Männern die zweithäufigste Tumorerkrankung. Mindestens 5 % aller Darmkrebserkrankungen sind monogenetisch bedingt, sprich auf eine einzige geerbte Veränderung in Genen zurückzuführen, die meist eine wichtige Funktion bei der Steuerung des Zellzyklus und der Reparatur von DNA-Schäden haben. Viele dieser genetischen Veränderungen stellen nicht nur für Darmkrebs, sondern auch für andere Tumorerkrankungen ein erhöhtes Risiko dar, weshalb eine frühe Diagnosestellung im Sinne eines intensivierten Früherkennungsprogramms mit dem Ziel der Krankheitsprävention entscheidend ist.

Darmkrebs ist immer genetisch und in 5-10 % der Fälle klassisch erblich

Formen von erblichem Darmkrebs

10-30 % aller Darmkrebserkrankungen sind mit einer familiären Häufung assoziiert und 5-10 % dieser Fälle lassen sich einer eindeutigen erblichen Ursache zuweisen [1, 2]. Die häufigste Form von erblich bedingtem Darmkrebs stellt hierbei das hereditäre nicht polypöse

Hinweise auf das Vorliegen eines erblichen Tumorsyndroms:

- Junges Erkrankungsalter (Darmkrebs insbesondere vor dem Alter von 50 Jahren)
- Gehäufte Krebserkrankungen bei einer Person
- Familiäre Häufung von Krebserkrankungen
- Vermehrtes Auftreten von Polypen
- Bestimmte Tumorauffälligkeiten (z. B. auffällige Mikrosatelliteninstabilität und Immunhistochemie im Tumorgewebe)

Kolonkarzinom (engl. Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC) oder Lynch-Syndrom dar. Daneben tritt erblicher Darmkrebs häufig im Rahmen von sog. Polyposis-Syndromen auf. Bei dieser Gruppe von erblichen Erkrankungen besteht eine Veranlagung zur Entwicklung unterschiedlichster Polypen, aus denen sich dann Karzinome bilden können.

HNPCC/Lynch-Syndrom

Patient*innen mit Lynch-Syndrom haben neben einem erhöhten Risiko für Darmkrebs auch ein erhöhtes Risiko für eine Vielzahl anderer Krebserkrankungen wie

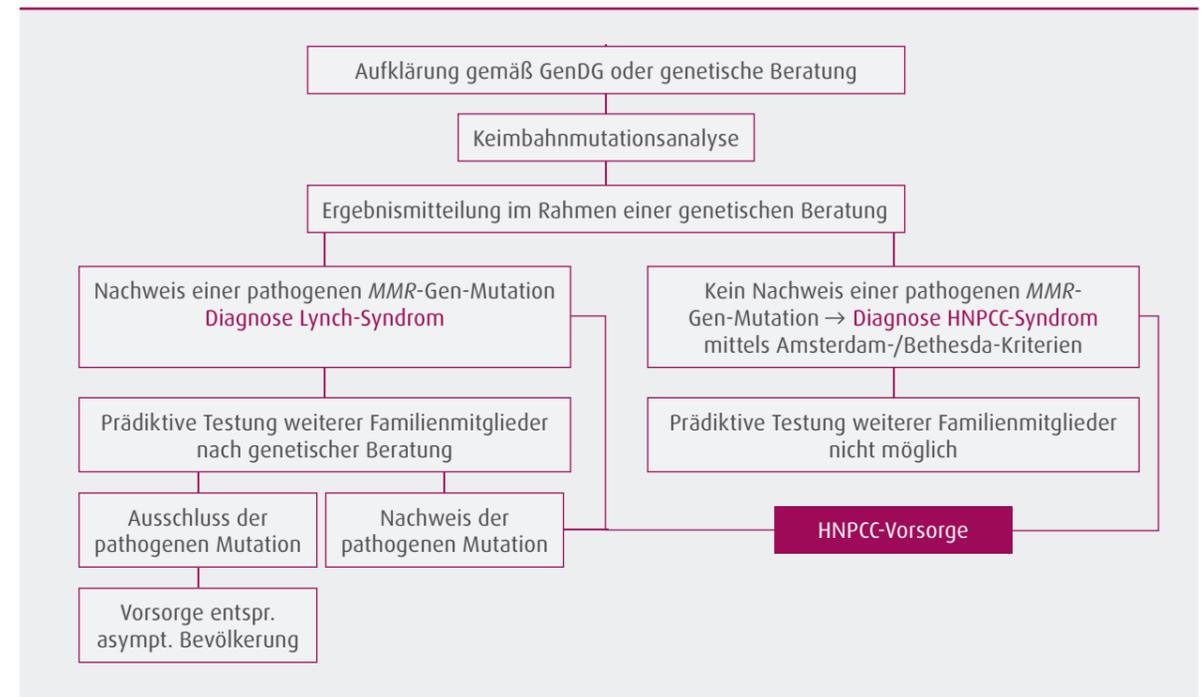


Abb. 1: Vorgehen zur genetischen Diagnostik bei Patient*innen mit Verdacht auf ein hereditäres Tumordispositions-Syndrom am Beispiel des HNPCC/Lynch-Syndroms. Quelle: modifiziert aus [4]

den Gebärmutter-schleimhautkrebs, Tumoren des Magens, des Dünndarms, der Bauchspeicheldrüse, der ableitenden Harnwege, des zentralen Nervensystems, der Eierstöcke und der Haut. Das Lynch-Syndrom, welches durch pathogene Keimbahnvarianten in den Risikogenen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* und *EPCAM* verursacht wird [3], wird autosomal-dominant vererbt, d. h., Kinder von Betroffenen erben die ursächliche Mutation mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % („genetische Prädisposition“). Nicht alle Anlageträger*innen erkranken tatsächlich: Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an Darmkrebs zu erkranken, liegt bei rund 60 bis 80 %.

Die genetische Analyse ist neben der Diagnosestellung für die betroffene Person insbesondere auch dafür wichtig, eine gezielte Testung von Familienangehörigen zu ermöglichen, deren Erkrankungsrisiken abzuschätzen und ggf. eine intensiviertere Vorsorge einzuleiten.

Menschen mit Nachweis einer Mutation in einem der HNPCC-Gene wird zur Wahrnehmung eines intensivierten Früherkennungsprogramms geraten [4]:

- Ab dem 25. Lebensjahr jährlich eine körperliche Untersuchung, eine Koloskopie sowie eine gynäkologische Untersuchung einschließlich transvaginaler Sonografie

- Ab dem 35. Lebensjahr eine regelmäßige Ösophago-Duodeno-Gastroskopie sowie eine jährliche Endometriumbiopsie

Polyposis-Syndrome

Polyposis-Syndrome sind die zweithäufigste Ursache für erblich bedingten Darmkrebs [5] und sind mit pathogenen Keimbahnvarianten in verschiedenen Risikogenen mit unterschiedlichen klinischen Ausprägungen assoziiert [1, 6]. Neben der familiären adenomatösen Polyposis (FAP), die ursächlich für ca. 1 % aller Darmkrebserkrankungen ist und in 70 % der Fälle durch Defekte im *APC*-Gen verursacht wird [7–9], werden für adenomatöse Polyposis-Syndrome hauptsächlich die *MUTYH*-assoziierte Polyposis (MAP), die *NTHL1*-assoziierte Polyposis (NAP) sowie die Polymerase-Proofreading-assoziierte Polyposis (PAPP) unterschieden. Entsprechend finden sich für diese Indikationen pathogene Keimbahnvarianten in den Risikogenen *MUTYH*, *NTHL1*, *POLE* und *POLD1* [9–11]. Des Weiteren stellen hamartomatöse Polyposis-Syndrome wie das juvenile Polyposis-Syndrom (JPS), das Cowden-Syndrom (CS) und das Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS) ein erhöhtes Risiko für Darmkrebs dar und sind durch pathogene Keimbahnvarianten in u. a. *BMPRIA*, *PTEN* oder *STK11* charakterisiert [12, 13]. Für weitere seltene Polyposis-Syndrome existieren anderweitige Vorsorgeempfehlungen für Betroffene und

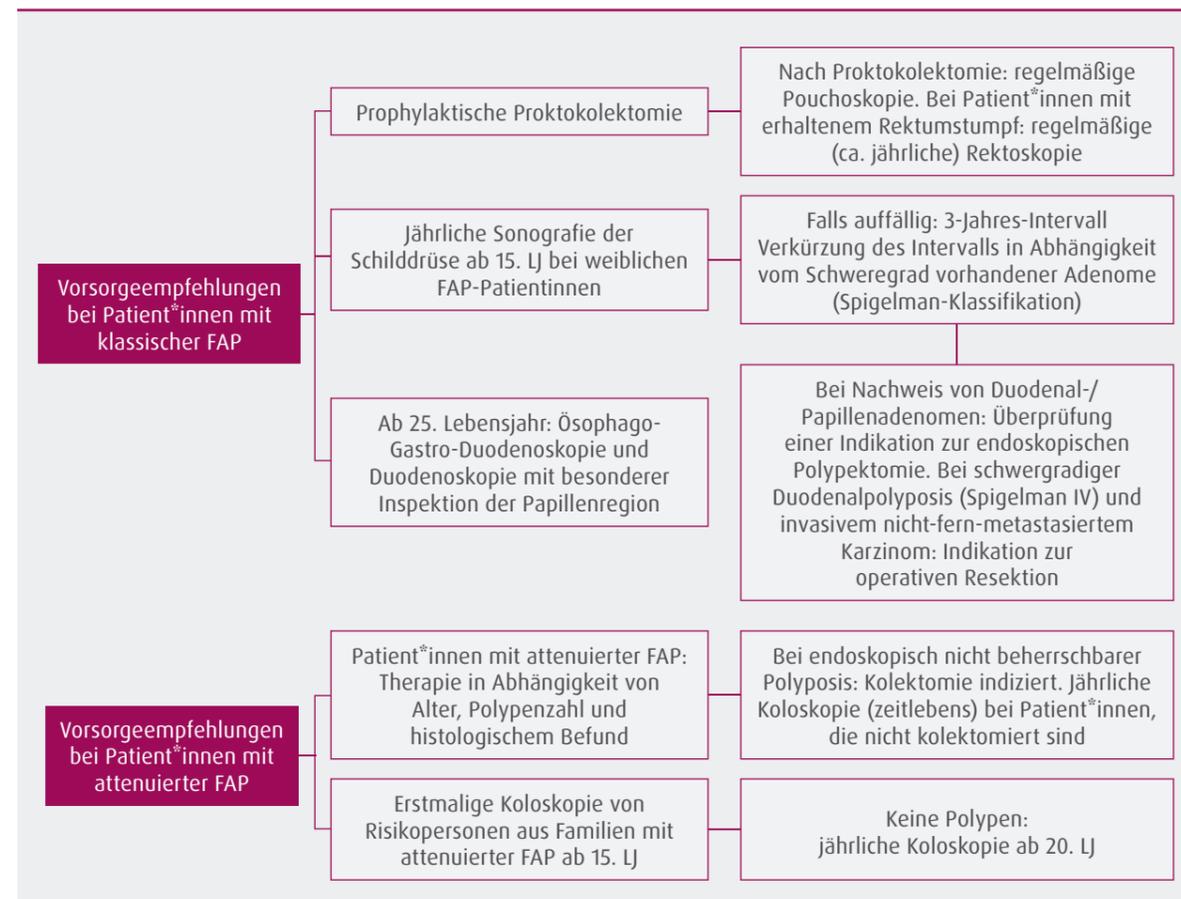


Abb. 2: Vorsorgeempfehlungen bei Patient*innen mit APC-assoziiierter FAP, KRK= kolorektales Karzinom; Quelle: [4]



Abb. 3: FAP: Vorsorgeempfehlungen für Betroffene und Risikopersonen. Als Risikopersonen gelten alle Verwandte, die als Anlageträger*innen infrage kommen und bei denen die ursächliche Variante nicht ausgeschlossen ist. Die Vorsorgeempfehlungen empfehlen sich bei allen Angehörigen mit Verdacht auf Anlageträgerschaft und können auch vor dem 10. Lebensjahr durchgeführt werden, wenn in der Familie eine frühe Karzinomanifestation bekannt ist. Quelle: [4]; LJ = Lebensjahr

deren Angehörige. Für die adenomatöse Polyposis wird zudem entsprechend der Anzahl an Darmpolypen/Adenomen eine Einteilung in klassisch (100–1.000) und attenuiert (< 100) vorgenommen, wobei attenuierte adenomatöse Polyposis-Erkrankungen eine deutlich größere Heterogenität im klinischen Erscheinungsbild und der zugrunde liegenden genetischen Veränderungen aufweisen [14].

Vorsorgeempfehlungen bei Patient*innen mit FAP

Die Kenntnis des betroffenen Gens und der zugrunde liegende Erbgang haben eine direkte Bedeutung für die Patient*innen und deren Familien sowie für die klinische Betreuung und Therapieentscheidungen.

Bedeutung für die Familie von Betroffenen

Viele Menschen haben Verwandte, die an Darmkrebs erkrankt sind, wobei nicht alle ein besonderes genetisches Risiko tragen. Eine eindeutige, gezielte Risikostratifizierung kann nur mittels genetischer Diagnostik ermöglicht werden. Im Anschluss an die Testung der betroffenen Person kann bei auffälligem Ergebnis gesunde Familienmitglieder im Rahmen einer genetischen Sprechstunde eine prädiktive (vorhersagende) Testung angeboten werden. Ziel dieser für die Ratsuchenden maßgeschneiderten Analyse ist die frühe Identifikation von Anlageträger*innen (= gesunde Personen, die die Mutation tragen) noch vor Manifestation einer Krebserkrankung. Nur dann können den Betroffenen spezielle, engmaschige Vorsorgeuntersuchungen angeboten werden, um einen möglichen Tumor frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Personen/Familienmitglieder, bei denen die genetische Veränderung nicht nachgewiesen werden konnte, haben kein eindeutig genetisch bedingt erhöhtes Darmkrebsrisiko und können entlastet werden.

Aufklärung zur genetischen Diagnostik – Gendiagnostikgesetz

Vor jeder genetischen Diagnostik muss eine genetische Aufklärung der Patient*innen erfolgen, um über Art, Umfang und Aussagekraft der jeweiligen Untersuchung zu informieren. Gemäß Gendiagnostikgesetz darf diese genetische Aufklärung grundsätzlich jeder Arzt/jede Ärztin durchführen. Eine spezielle Qualifikation ist für eine fachgebundene genetische Beratung

von Betroffenen nicht erforderlich. Eine genetische Diagnostik, die bei Patient*innen mit klinischen Symptomen durchgeführt wird, kann von dem betreuenden Arzt/der betreuenden Ärztin nach schriftlicher Einwilligung der Patient*innen veranlasst werden.

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Fachärzt*innen unterschiedlichster Fachrichtungen ist für uns besonders wichtig. Sie können Ihre Patient*innen also entweder selbst über die Untersuchung aufklären oder alternativ zu einem unserer Humangenetikstandorte in die genetische Sprechstunde überweisen. In der genetischen Sprechstunde erfolgt ein Gespräch mit einem Facharzt/einer Fachärztin für Humangenetik. Im Rahmen des Gesprächs wird das individuelle Risiko der Ratsuchenden ermittelt. So werden Ratsuchende in die Lage versetzt, eine eigenverantwortliche Entscheidung über die Durchführung einer genetischen Analyse zu treffen.

Ziele einer genetischen Sprechstunde:

- Gezielte Risikostratifizierung für Betroffene und die Familie
- Planung der Therapie/Therapierelevanz
- Planung der Vorsorge- und Früherkennungsmaßnahmen

Wird im Rahmen einer humangenetischen Beratung aufgrund der Eigen- und Familiengeschichte der Verdacht auf erblichen Darmkrebs erhoben, kann eine maßgeschneiderte Keimbahndiagnostik initiiert werden.

Gerne übernehmen wir auch die Nachbetreuung von Patient*innen. Im Anschluss an die Diagnostik erfolgt eine Besprechung des Befundes und dessen individuelle Bedeutung für die Betroffenen, abhängig von der jeweiligen Lebenssituation.

Welche Informationen sind im humangenetischen Befund enthalten?

Nach Abschluss der genetischen Analyse erstellen wir einen prägnanten, klar strukturierten Befund, den der einsendende Arzt/die einsendende Ärztin erhält. Der Befund ist ein ausführliches Gutachten und beinhaltet eine übersichtliche Zusammenfassung der wichtigsten Informationen auf Seite 1 sowie eine ausführliche und