

## Erblicher Darmkrebs, Erkennung, Vorsorge, Entwicklung

**Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder**

Geschäftsführung / Fachärztin für Humangenetik, MGZ, München

In unserer Bevölkerung sind ca. 2 von 100 Personen Anlageträger für eine erbliche Tumordisposition mit hohem Erkrankungsrisiko ( $OR < 3$ ). Ca. 5-10% aller kolorektalen Karzinome (CRC) sind dieser Entität zuzuordnen und werden als hereditär bezeichnet. Weitere 10-20% treten familiär gehäuft auf, hier liegen zumindest teilweise polygenene Erbgänge zu Grunde, auch exogene Faktoren leisten einen Beitrag. Wichtige allgemeine Aufgreifkriterien für erbliche Tumorerkrankungen sind: eine Erkrankungsalter vor dem 50. Lebensjahr, syn- oder metachrone Tumorerkrankungen und eine familiäre Häufung.

Die häufigste erbliche kolorektale Tumorerkrankung ist das Lynch Syndrom für das bei ca. 1:280 Personen eine Anlageträgerschaft nachweisbar ist. Betroffen sind die Gene des DNA-Reparatursystems, speziell dass der Mismatch Reparatur (MMR). Diese hat die Aufgabe bei der Zellteilung entstandenen DNA-Basen-Fehlpaarungen zu korrigieren (ca. 0,5 Mio pro Zellteilung). Dieses System fällt aus, wenn bei einem Patienten mit Lynch-Syndrom neben der in allen Zellen vorliegenden ererbten Keimbahnvariante auch die zweite Genkopie in einer Zelle defekt ist. Es resultiert eine sog. Mikrosatelliteninstabilität, bzw. auffällige Immunhistochemie für die MMR-Gene im Tumor.

Die Erkrankungsrisiken für die einzelnen Gene sind insgesamt unterschiedlich und zusätzlich zwischen Männern und Frauen. MSH2 weist die höchsten Risiken auf, vor allem bei Frauen. Die führenden Tumorerkrankungen sind CRC und Endometriumkarzinome. Andere assoziierte Tu-

morerkrankungen treten meist nach dem 50. Lebensjahr und häufig als Zweitneoplasie auf. Das Überleben ist aufgrund der hohen Immunogenität der Tumore in der Regel gut, insbesondere als ein sehr gutes Ansprechen auf PDL-Blockade vorliegt. Beim Lynch Syndrom denkt man zuerst an CRC und Endometriumkarzinome so dass assoziierte Tumorerkrankungen oft nicht ausreichend in der Früherkennung berücksichtigt werden. Mittlerweile sind letztere die Haupttodesursache bei diesen Patienten.

Im Rahmen von Studien konnte gezeigt werden, dass jährliche Koloskopien in der Früherkennung nicht effektiver sind als Koloskopien alle 3 Jahre, vielmehr werden bei kurzen Intervallen sogar tendenziell mehr Tumore nachgewiesen als bei kürzeren Intervallen. Dies deutet darauf hin, dass Tumore möglicherweise immer wieder entstehen und das Immunsystem diese zumindest teilweise beherrschen kann. Die Therapie mit PDL Blockade rückt daher bei diesen Patienten in der Therapie immer weiter nach vorne, teilweise schon vor die chirurgische Maßnahme bevor sich Resistenzmechanismen entwickeln. Als präventive Maßnahme könnte die Einnahme von Aspirin in der Zukunft eine Rolle spielen, ebenso die Entwicklung von Impfstoffen.

Insgesamt ist das Tumorsyndrom relativ häufig und wird leider viel zu selten diagnostiziert. Bei jedem Endometriumkarzinom vor dem 60. Lebensjahr und jedem CRC mit Mikrosatelliteninstabilität für das in der Molekularpathologie keine sporadische Ursache nachgewiesen werden konnte sollte eine Abklärung bei Verdacht auf Lynch-Syndrom bzw. dessen Differentialdiagnosen erfolgen.