



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

Flyer für den Gastroenterologen

Molekulargenetische Diagnostik in der Gastroenterologischen Praxis

HERAUSGEBER:

**Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.**

in Kooperation mit dem

MGZ - Medizinisch Genetisches Zentrum München



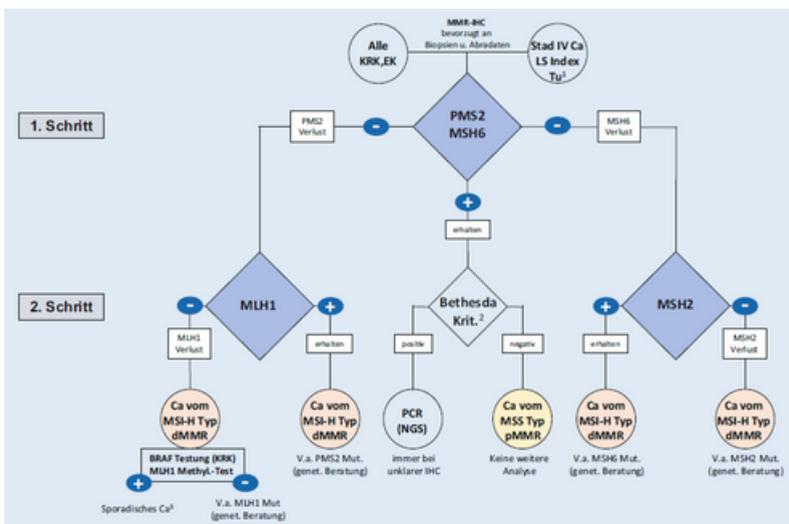
Generell entstehen etwa 5-10 % aller Tumorerkrankungen auf dem Boden einer erblichen Tumorprädisposition. Hierbei tragen die Betroffenen von Geburt an eine krankheitsverursachende genetische Variante, aufgrund derer ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko für bestimmte Tumore besteht. Bei kolorektalen Karzinomen wird aktuell angenommen, dass etwa 3-5 % im Rahmen einer monogenen Tumorprädisposition auftreten. Der Verdacht hierfür besteht bei Patienten mit jungem Erkrankungsalter sowie bei weiteren (insbesondere gastrointestinalen) Tumoren in der Eigen- oder Familienanamnese. Bei einer weiteren großen Gruppe dieser Patienten, die etwa **20 %** ausmacht, findet sich eine eindeutige familiäre Häufung der Fälle, ohne dass eine molekulargenetische Ursache zu erkennen ist.

Die häufigsten genetisch definierten Tumorerkrankungen des Kolorektum sind die Familiäre Adenomatöse Polypose und das Lynch-Syndrom. Erstere ist durch zahlreiche Adenome im Kolon sowie Drüsenkörpercysten im Magen gekennzeichnet und wegen der sehr frühen Manifestation meist schon klinisch zu diagnostizieren. Eine humangenetische Beratung beziehungsweise Diagnostik ist hier besonders für die Prävention innerhalb der betroffenen Familien notwendig und kann entweder durch den behandelnden Gastroenterologen mit entsprechender Qualifikation oder andere geeignete Institute (Humangenetische Beratungsstellen/interdisziplinäre Boards) erfolgen. Das Lynch-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 1:300 deutlich häufiger. Aufgrund der Konsequenzen für betroffene Patienten und deren Familien sollte in Verdachtsfällen hier in der Regel eine genetische Diagnostik angestrebt werden. In der Praxis wird heute unabhängig vom möglichen genetischen Hintergrund zur therapeutischen Stratifizierung meist die dem Lynch-Syndrom zugrunde liegende Mismatch-Repair-Defizienz (dMMR) histologisch untersucht. Für Patienten mit einer erblichen Tumorprädisposition besteht, anders als bei sporadischen Mutationen im MMR-System, ein hohes Risiko für Zweitkarzinome im Gastrointestinaltrakt, aber auch für extraintestinale Tumorerkrankungen. Deshalb sollte bei dMMR-Befunden im Tumorgewebe eine Keimbahn-Diagnostik der entsprechenden Gene durchgeführt werden, wenn dies von klinischer Relevanz sein könnte. Bei Tumorpatienten kann die genetische Diagnostik durch jeden Arzt veranlasst werden.

Die Besprechung auffälliger Befunde kann im Rahmen einer genetischen Beratung durch einen dazu befugten Arzt erfolgen.

Ferner gilt es, gemeinsam mit dem sogenannten Index-Patienten auch die prädiktive genetische Diagnostik der Verwandten 1. Grades zu organisieren.

Für die Beratung und Behandlung der Patienten mit kolorektalem Karzinom ist deshalb die Erhebung einer detaillierten, individuellen und Familienanamnese obligat. Für den klinischen Alltag kann auf dieser Grundlage das folgende Handlungsschema skizziert werden:



Rüschhoff, J., Baretton, G., Bläker, H. et al. MSI-Testung. Pathologe 42, 414–423 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00292-021-00944-7>

Eine genetische Keimbahn-Diagnostik hinsichtlich einer erblichen Darmkrebsprädisposition aus einer Blutprobe ist generell indiziert bei Darmkrebs-Erkrankten mit

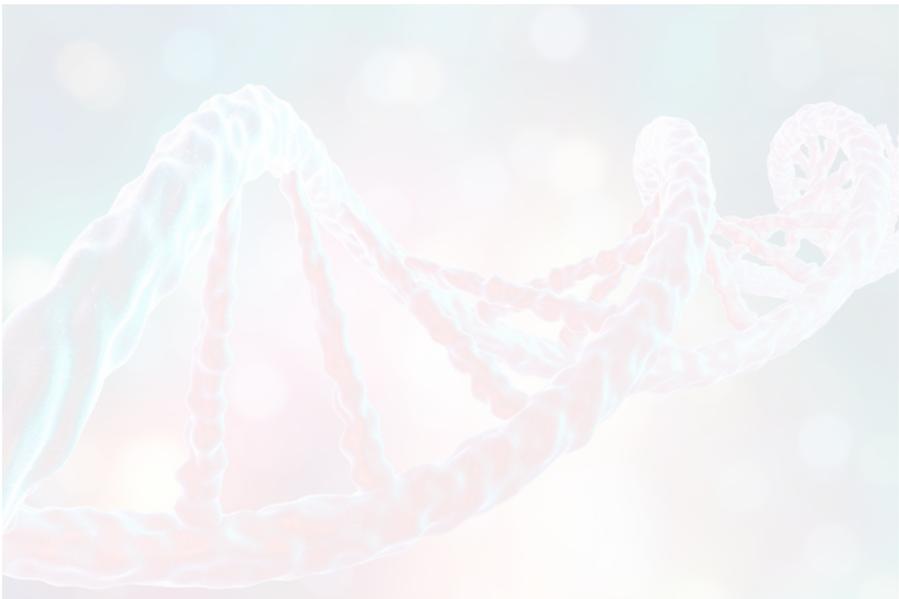
- jungem Erkrankungsalter (unter 50 Jahren)
- zwei unabhängigen gastrointestinalen Karzinomen
- zwei weiteren Angehörigen mit Darmkrebserkrankung
- MLH1 neg. MSI-H Tumor ohne BRAF-Variante
- MSH2, MSH6 oder isoliert PMS2 neg. MSI-H Tumor

Eine primäre humangenetische Beratung hinsichtlich erblicher Tumorprädispositionen ist zu empfehlen bei

- Gesunden Personen mit gesicherter Tumorprädisposition in der Familie oder aufgrund vieler oder früher Tumorerkrankungen in der Familie
- Patienten mit mehreren auch extra-intestinalen Tumorerkrankungen

Eine sekundäre humangenetische Beratung erfolgt nach genetischer Diagnostik zur Erläuterung des Befundes. Die Diagnostik kann entsprechend GenDG bei Betroffenen von jedem Arzt veranlasst werden. Diese Beratung beinhaltet bei nachgewiesener Tumorprädisposition Erläuterungen des individuellen Tumorrisikos, der präventiven Maßnahmen sowie des Wiederholungsrisikos für die Angehörigen.

Die prädiktive Diagnostik und Beratung der Angehörigen erfolgt durch einen Facharzt für Humangenetik oder aber einen Facharzt mit der „Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung“ (Fachärztinnen und Fachärzte für Gastroenterologie nach der MWBO 2018 oder Ärztinnen und Ärzte mit Erwerb der Qualifikation).



Konkretes Vorgehen:

Stufe 1:

Immunhistochemie aus Tumorgewebe auf Mikrosatelliteninstabilität (MSI), Erhebung Amsterdam/Bethesda-Kriterien.

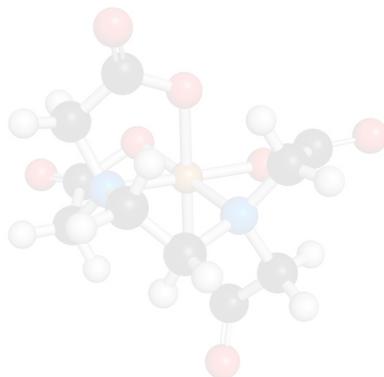
Stufe 2:

Bei unauffälligem Befund der Immunhistochemie und klinischem Verdacht auf erbliche Darmkrebsprädisposition (s.o.), insbesondere bei jungen Patienten (unter 50 J.), Veranlassung einer Gen-Panel-Analyse bezüglich seltener erblicher Darmkrebsprädispositionen.

oder

wenn kein Tumorgewebe (mehr) vorhanden ist und alle Amsterdam-Kriterien erfüllt sind: Analyse aller 4 MMR-Gene.

Die Untersuchung erfolgt aus EDTA-Blut (4 ml EDTA).



BRAF-Mutationen: Das Gen kodiert die gleichnamige Serin/Threonin-Kinase B-Raf, die für die Regulation von Wachstumsignalen für die Zelle verantwortlich ist.

"Mikrosatelliteninstabilität" (MSI, MSI-H oder MSI-high) beschreibt Abweichungen in der Anzahl kurzer, sich wiederholender Erbgutabschnitte – den Mikrosatelliten. Solche Abweichungen entstehen durch einen Defekt im DNA-Reparaturmechanismus: Bei den Betroffenen ist das Mismatch-Repair-System (MMRD) gestört, das insbesondere für die Korrektur von kleinen Fehlern in der Basenabfolge zuständig ist.

Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG in der Fassung vom 17.11.2023 veröffentlicht und in Kraft getreten am 06.12.2023 ersetzt die Fassung vom 01.07.2011.



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

HERAUSGEBER:

**Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.**

in Kooperation mit dem

MGZ - Medizinisch Genetisches Zentrum München

Stand: Mai 2024