Hereditäre Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gesprächsleiter: Jürgen Riemann (Ludwigshafen) Gabriela Möslein (Bochum)

Teilnehmer: Reinhard Büttner (Bonn) Michael Ebert (Mannheim)
Alois Fürst (Regensburg) Timm O. Goecke (Düsseldorf)
Stefan Post (Mannheim) Tilman Sauerbruch (Bonn)

Frage 1: Bekanntlich treten beim Lynch-Syndrom (LS) nach dem ersten Kolonkarzinom häufig metachrone kolorektale Karzinome (KRKs) auf – trotz Vorsorge! Unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile einer erweiterten Resektion zum Zeitpunkt des Erstkarzinoms des Kolons: Welches Operationsverfahren empfehlen Sie – onkologische Segmentresektion oder subtotale Kolektomie?

Post: Individuelle Beratung: Ängstlichen/älteren/multimorbiden Patienten mit hoher Compliance eher die onkologische Teilresektion; bei Fehlen dieser Voraussetzungen eher Rat zur Kolektomie.

Ebert: Aktuell kann aufgrund der widersprüchlichen Datenlage nicht generell die Indikation zur subtotalen Kolektomie gestellt werden [1]. Primär sollte aktuell die onkologische Segmentresektion mit engmaschiger postoperativer Nachsorge empfohlen werden. Die Optionen sollten jedoch mit dem Patienten diskutiert werden, auch in Anbetracht der Bereitschaft zu engmaschigen Koloskopien. Weiterhin müssen in die Entscheidung individuelle Patientenfaktoren sowie dessen Umfeld einfließen.

Büttner: Nach den Daten der deutschen HNPCC(hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom)-Studiengruppe lässt sich mit einjährigen Koloskopieintervallen eine effektive Prävention zumindest klinisch fortgeschrittener metachroner KRKs erreichen. Wir empfehlen daher die Teilnahme an der Vorsorgekoloskopie bei strikter Einhaltung der jährlichen Intervalle.

Goecke: Das ca. 60%ige Risiko für ein metachrones KRK bei Patienten mit LS, die bereits ein Kolonkarzinom hatten, lässt

die subtotale Kolektomie insbesondere bei Patienten mit *MLH1*- bzw. *MSH2*-Mutationen als attraktives Operationsverfahren erscheinen. Parry et al. [2] sahen keine metachronen Tumoreignisse bei 50 subtotal kolektomierten Patienten (Beobachtungszeit 414 Personenjahre) im Gegensatz zu einem kumulativen Risiko für metachrone KRKs von ca. 60% (nach 20 Jahren) bei Patienten mit Segmentresektion trotz koloskopischer Überwachung alle 1–2 Jahre. In einer Modellrechnung ermittelten Maeda et al. [3] eine gering bessere Überlebenszeit nach subtotaler Kolektomie. Im Vergleich der qualitätsadaptierten Lebenszeit waren beide Operationsverfahren nahezu gleichwertig. Häufig ist zum Zeitpunkt der Operation nicht klar, ob bei dem Patienten ein LS tatsächlich vorliegt, sodass die Entscheidungsgrundlage für das operative Vorgehen fehlt. Im Übrigen konnten Engel et al. [4] an dem umfangreichen Kollektiv des Deutschen HNPCC-Konsortiums zeigen, dass bei konsequenter jährlicher koloskopischer Überwachung die erfassten metachronen KRKs ganz überwiegend niedrige Tumorstadien aufwiesen. Insgesamt ist die Datenlage unzureichend, um eine subtotale Kolektomie zu empfehlen.

Fürst: Beim LS wird eine prophylaktische Kolektomie beim Kolonkarzinom in den entsprechenden Leitlinien nicht empfohlen. Herr Lynch schlägt diese erweiterte Kolonresektion jedoch bei Patienten mit unzuverlässiger Vorsorge-Compliance vor. Erfahrungsgemäß wird die Lebensqualität durch eine erweiterte Kolonresektion nicht wesentlich beeinflusst. Das Operationsrisiko entspricht dem einer partiellen Kolonresektion. Die jährliche Koloskopiekontrolle entfällt nach Kolektomie, jedoch sind jährliche Rektoskopien mit niedrigem Vorbereitungsaufwand notwendig, da das metachrone Rektumkarzinomrisiko 3% pro 3 Jahre in den folgenden 12

Jahren beträgt. Auf die Gefahr metachroner extrakolonischer Karzinome muss der Patient hingewiesen werden. Grundsätzlich sollte der betroffene Patient im Sinne des «Informed Consent» auf die Vor- und Nachteile einer prophylaktischen Chirurgie hingewiesen werden.

Sauerbruch: Patienten mit LS haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines KRK – mit einem Lebenszeitrisko von bis zu 80% [5]. Bei Auftreten eines KRK ist zu diskutieren, welches Verfahren der Operation zu wählen ist. Das Risiko für die Entwicklung eines metachronen KRK innerhalb von 20 Jahren nach segmentaler Kolonresektion wird in der Literatur zwischen 16–24% beziffert; das Risiko nach erfolgreicher subtotaler Kolektomie mit Belassen des Rektums liegt bei 11% [4, 6]. Somit ist eine wichtige Fragestellung, ob das Risiko für ein metachrones Karzinomrisiko eher durch Nachsorge-/Vorsorgekoloskopien oder durch eine radikalere Operationsmethode zu senken ist. Diese Frage ist bisher noch nicht in prospektiven Studien beantwortet worden. Es existieren Beobachtungen zu den Operationsmethoden der segmentalen Resektion im Vergleich zur subtotalen Kolektomie. Darüber hinaus gibt es hierzu nur eine einzige prospektive, allerdings unkontrollierte und nicht randomisierte Studie [7]; alle anderen Studien sind retrospektiv [2, 5].

In der größten Studie von Kalady et al. [8] zeigte sich bei 296 Patienten eine Senkung des Risikos eines metachronen Karzinoms durch die Durchführung einer subtotalen Kolektomie von 25% auf 8%. Allerdings hatten gut 10% keine postoperative Koloskopie. Weiterhin war auch das Nachsorgeschema nach erfolgter Segmentresektion mit einem Untersuchungsintervall von 25 ± 22 Monaten deutlich länger als das in Deutschland derzeit empfohlene Intervall von 12 Monaten [3].

Das Risiko für die Entwicklung eines metachronen Karzinoms lässt sich wahrscheinlich durch eine enge Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum mit engmaschiger endoskopischer Kontrolle senken [9]. So konnten van Dalen et al. [9] zeigen, dass Patienten an ihrem spezialisierten Zentrum deutlich weniger metachrone KRKs im Vergleich zu anderen Zentren entwickelten. Die Autoren gehen davon aus, dass die engmaschige endoskopische Kontrolle mit der rechtzeitigen Entfernung von Polypen der entscheidende Faktor war, da alle anderen Parameter, wie Länge des Resektats, das Alter der Patienten sowie die Lokalisation des KRK, identisch waren. Järvinen et al. [10] fanden in ihrem Kollektiv unter engmaschiger koloskopischer Kontrolle lediglich bei 12,4% der LS-Patienten ein Kolonkarzinom. In der Untersuchung von Engel et al. [4] entwickelten 24% der Patienten unter jährlicher Koloskopie ein metachrones Kolonkarzinom.

Wir empfehlen daher Patienten die Durchführung einer Segmentresektion bei Erstdiagnose eines KRK auf dem Boden eines LS, da die überwiegende Mehrheit der Patienten kein metachrones KRK entwickelt [4] und eine engmaschige endoskopische Untersuchung auch nach subtotaler Resektion

notwendig ist. Wir raten den Patienten zu einer engmaschigen Anbindung an ein Zentrum.

Ist allerdings mit einer schlechten Compliance für die endoskopische Nachsorge bei dem Patienten zu rechnen, sollte mit dem Patienten auch die subtotale Kolektomie diskutiert werden.

Frage 2: Wie kann sichergestellt werden, dass Patienten mit multiplen Polypen bei einer oder mehreren Koloskopien erkannt werden? Wie gehen Sie mit der Entfernung kleiner, multipler Polypen um und wie entscheiden Sie sich zu welchem Kontrollintervall?

Post: Da sich mir selbst diese Frage nicht stellt, überlasse ich die Antwort den koloskopierenden Diagnostikern.

Ebert: Kleine Polypen unter 5 mm werden mit der Zange abgetragen, größere mit der Schlinge. Angestrebt wird die komplette Entfernung aller Polypen, unter Umständen auch in mehreren Sitzungen. Das Kontrollintervall richtet sich nach Größe und Anzahl der Polypen, der vollständigen Abtragung und der histologischen Untersuchung. Patienten mit HNPCC werden in jedem Fall jährlich koloskopiert. Eine sinnvolle Ergänzung bei HNPCC-Patienten stellt die Chromoendoskopie dar, wobei eine höhere Detektionsrate neoplastischer Läsionen [11] und teils auch von kleinen Adenomen beschrieben wird.

Büttner: Diese Frage kann ich als Pathologe, der ja nicht interventionell tätig ist, nicht beantworten.

Goecke: Das Polypen-/Adenoma-Management orientiert sich an dem Alter bei Polypennachweis, der Zahl und Größe der Polypen, dem histologischen Befund, der Vollständigkeit einer Polypenabtragung, der Sauberkeit des Kolons, der Rückzugszeit der Koloskopie sowie am Vorliegen bestimmter Grunderkrankungen und der Familienanamnese. Der Nachweis multipler Adenome, von Adenomen ≥ 1 cm und tubulovillöser Adenome begründet eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Adenome bzw. fortgeschrittene Neoplasien bei Nachfolgekoloskopien.

Die Festlegung der Kontrollintervalle basiert unter anderem auf der Grundlage einer Einteilung in Risikogruppen. Niedrigrisikogruppe: 1–2 Adenome < 1 cm mit tubulärem Aufbau und niedriggradiger intraepithelialer Neoplasie. Hochrisikogruppe: 3 oder mehr tubuläre Adenome, ≥ 1 Adenom ≥ 1 cm, Adenom mit villösem oder tubulovillösem Aufbau, ≥ 1 Adenom mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie oder ≥ 10 Adenome jeglicher Größe und Histologie. In Piecemeal-Technik abgetragene flache oder sessile Adenome gehören ebenfalls in die Hochrisikogruppe.

Für die Niedrigrisikogruppe werden Kontrollkoloskopien nach 5 Jahren und bei unauffälligem Befund erneut nach

5 Jahren angeraten. Bei der Hochrisikogruppe ist bereits nach 3 Jahren eine Kontrolluntersuchung und bei unauffälligem Befund erneut nach 5 Jahren angezeigt. Dabei wird jeweils vorausgesetzt, dass eine komplette Abtragung der Adenome (histologisch gesichert) erfolgte. Falls die komplette Abtragung histologisch nicht gesichert werden kann, ist eine Kontrolluntersuchung bereits nach 2–6 Monaten angezeigt.

Bei Patienten, bei denen flache oder sessile Adenome abgetragen wurden, sollte ebenfalls bereits nach 2–6 Monaten die Abtragungsstelle kontrolliert werden. Die Empfehlungen sind in den gegenwärtig gültigen S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [12] detailliert dargestellt und begründet.

Bei Patienten mit 10 oder mehr Adenomen sollte die Möglichkeit eines Polyposis-Syndroms erwogen und eine human-genetische Abklärung angestrebt werden. In diesen Fällen sind Kontrollkoloskopien in Abständen von unter 3 Jahren vorzunehmen. Der Nachweis einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP), attenuierten FAP, MUTYH-assoziierten Polyposis (MAP) oder auch eines LS würde dann Koloskopien und weitere Früherkennungsmaßnahmen in jährlichen Abständen begründen. Ebenfalls wäre ein engmaschiges Früherkennungsregime angezeigt, wenn die Befundlage eine hyperplastische Polyposis, juvenile Polyposis oder ein Peutz-Jeghers-Syndrom nahelegt. Bei Adenomen vor dem 40. Lebensjahr ist ein Kriterium der ursprünglichen Bethesda-Leitlinien erfüllt, wonach eine Untersuchung auf Hinweise für einen Mismatch-Reparatur(MMR)-Defekt (bei LS) angestoben werden sollte.

Sauerbruch: Die aktuellen Empfehlungen des deutschen HNPCC-Konsortiums für LS-Patienten beinhalten die Durchführung einer jährlichen Koloskopie. Im Rahmen einer Koloskopie werden allerdings bis zu 30% aller kleinen Adenome (<5 mm) übersehen [13]; dieser Anteil kann bei Patienten mit LS sogar bis zu 55% betragen [14]. Auch sind bei diesem Hochrisikokollektiv eine verkürzte Adenom-Karzinom-Sequenz und das Vorhandensein von kleinen und flachen, endoskopisch schwer zu entdeckenden Adenomen beschrieben [15, 16].

In den letzten Jahren sind verschiedene endoskopische Untersuchungsmethoden untersucht worden, wie z.B. Chromokoloskopie (CC) oder Narrow-Band-Imaging (NBI). Beide Methoden wurden auch bei LS angewendet. Hierbei zeigte sich in vier Studien durch den Gebrauch der CC eine signifikant höhere Adenom-Detektionsrate im Vergleich zur Standardkoloskopie [11, 14, 17, 18]. Allerdings handelte es sich nicht um randomisierte Untersuchungen; weiterhin war auch das Studienkollektiv uneinheitlich. So gab es beispielsweise eine deutliche Streuung in der Anzahl der gesicherten Mutationsträger mit einer Spanne von 13–90%.

In der Studie von East et al. [19] wurde NBI im Vergleich zur konventionellen Koloskopie untersucht. Auch hier zeigte sich eine Verbesserung der Adenom-Detektionsrate. Aller-

dings zeigte der direkte Vergleich zwischen NBI und CC eine Überlegenheit der CC [17].

Durch den Gebrauch der CC verlängert sich auch die Rückzugszeit. Dies führt wahrscheinlich über den Effekt der Färbung hinaus zu einer genaueren Inspektion der Kolonschleimhaut [14].

Wir führen bei den Patienten in unserem Zentrum eine jährliche CC mit Indigokarmin durch. Falls das Vorsorgeintervall nicht eingehalten wird, werden die Patienten benachrichtigt. Alle – auch kleine – Läsionen werden entweder zangenbiopsisch abgetragen oder polypektomiert. Dies ist begründet in der deutlich verkürzten Adenom-Karzinom-Sequenz [15].

Bei Detektion eines Adenoms richtet sich das weitere Vorgeschema nach dem Grad der Dysplasie und dem Vorhandensein von villösen Komponenten. Je nachdem erfolgt eine Verkürzung des Untersuchungsintervalls auf 3–6 Monate.

Frage 3: Wie schätzen Sie das Kosten-Nutzen-Verhältnis für die konsequente immunhistochemische Untersuchung der MMR-Gene bei allen KRKs ein? Sollte man eine generelle Empfehlung hierzu aussprechen, um mehr Patienten mit einer hereditären Disposition in Deutschland zu identifizieren?

Post: Nach meinem Eindruck ist das Kosten-Nutzen-Verhältnis (wenn man als hartes Nutzenkriterium die Zahl gewonnener Lebensjahre ansetzt) bisher noch zu ungünstig, um tatsächlich alle KRKs untersuchen zu lassen.

Ebert: Lediglich 1–3% der Kolonkarzinome entstehen aufgrund von Defekten in DNA-Reparaturenzymen [20]. Anhand der relativ weit gefassten Bethesda-Kriterien können Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Defekt auch sehr gut klinisch erfasst werden. Eine immunhistochemische Untersuchung auf Mikrosatelliteninstabilität (MSI) ist bei diesen Patienten sinnvoll. Eine generelle Empfehlung zur immunhistochemischen Diagnostik kann in Anbetracht der trotz alledem niedrigen Inzidenz von HNPCC-bedingten Karzinomen und den Kosten der Untersuchung derzeit nicht abgegeben werden.

Büttner: Ja, wir führen in jedem Fall eines KRK und von positiven Bethesda-Kriterien (außerhalb der HNPCC-Studie) eine immunhistochemische Abklärung von MSH2, MSH6, MLH1 und PMS2 durch. Die weitere Mikrosatellitenanalyse erfolgt dann nur bei unklarer Immunhistochemie. In den letzten 5 Jahren haben wir bei über 1500 Fällen keinen diskrepanten Befund gesehen, sodass dieses Vorgehen in erfahrenen Zentren ökonomisch sinnvoll und sicher ist.

Goecke: Etwa 3% aller KRKs sind mit dem LS assoziiert. Bei einer Neuerkrankungsrate von ca. 70 000 KRKs pro Jahr in

Deutschland würde eine konsequente immunhistochemische Untersuchung aller Karzinome ganz überwiegend an nicht mit dem Syndrom assoziierten Karzinomen vorgenommen. Es ist zudem bekannt, dass ungefähr 15% der sporadischen KRKs im Tumorgewebe HNPCC-typische Veränderungen im Sinne einer hohen MSI (MSI-H) und eines Ausfalls des MLH1-Proteins in der Immunhistochemie zeigen. Ursächlich hierfür ist in der Regel eine somatische Methylierung des MLH1-Promotors, sodass auch bei den falsch-positiven Befunden mit einem Expressionsverlust des MLH1-Proteins eine umfangreiche molekulargenetische Analytik erforderlich würde.

Bei ca. 86% aller Patienten mit einer MMR-Genmutation besteht eine positive Familienanamnese [21]. Durchschnittlich haben etwa 15% aller Patienten mit KRKs eine positive Familienanamnese. Wenn die immunhistochemische Untersuchung nur bei Patienten mit positiver Familienanamnese durchgeführt würde, wären erheblich weniger Tumoruntersuchungen und DNA-Analysen erforderlich. Bei Berücksichtigung der Familienanamnese wäre die Erfassungsrate von LS-Patienten nur gering niedriger als nach einer immunhistochemischen Untersuchung aller KRKs. Der konsequenten immunhistochemischen Tumoruntersuchung unter Berücksichtigung der Familienanamnese bzw. der Bethesda-Leitlinien wird in mehreren Untersuchungen Kosteneffektivität bescheinigt.

Wir halten die konsequente klinische Erhebung der Familienanamnese bzw. die konsequente Berücksichtigung der Bethesda-Leitlinien als Entscheidungsgrundlage für die immunhistochemische Untersuchung für angemessen. Die praktische Erfahrung lehrt, dass die Erhebung einer Familienanamnese und die Berücksichtigung der Amsterdam-Kriterien bzw. der Bethesda-Leitlinien im klinischen Alltag noch verbessert werden kann.

Fürst: Medizinökonomien führen gerne Kosten-Nutzen-Analysen durch, um Effektivität und Machbarkeit von medizinischen Versorgungsformen zu bewerten. Nach EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) kostet eine immunhistochemische Untersuchung von Karzinomgewebe 96,60 Euro (EBM 19320). Würde man jährlich alle KRKs in Deutschland untersuchen, würden 70 000 Neuerkrankungen $\times$ 96,60 Euro zu Buche schlagen – entsprechend einem Gesamtbetrag von 7 Millionen Euro jährlich für das gesamte Bundesgebiet. Dieser überschaubare Betrag könnte dazu beitragen, hereditäre Dispositionen sofort zu erkennen und die Risikofamilien zu warnen. Außerdem sprechen hereditäre Kolorektalkarzinome nicht auf eine 5-Fluoruracil(5FU)-Chemotherapie an, sodass die pathohistologische Untersuchung inzwischen die Therapieplanung beeinflusst.

Sauerbruch: Die Identifikation von Betroffenen mit LS gestaltet sich oft schwierig. Zur klinischen Diagnosestellung dienen die Amsterdam-Kriterien, die allerdings bei der mittlerweile geringen Familiengröße in Europa oft nicht zutreffend sind [22]. Zur weiteren Stratifizierung helfen die Bethesda-Kri-

terien [23]. Sind diese erfüllt, sollte eine Untersuchung des Tumorgewebes auf MSI und Expression der DNA-Reparaturgene erfolgen.

Ein generelles Problem der klinischen Kriterien ist ihre geringe Spezifität; nur bei etwa 20% aller Bethesda-Positiven wird eine pathogene Mutation in einem DNA-MMR-Gen identifiziert [24]. Die immunhistochemische Untersuchung der MMR-Gene kostet im Schnitt 100 Euro.

In der größten Studie [25], die sowohl die klinischen Kriterien zur Diagnosestellung als auch die generelle Durchführung der Immunhistochemie im Screening verglich, zeigte sich, dass durch die Anwendung der klinischen Kriterien bis zu 22% aller Patienten mit LS nicht erfasst werden. Allerdings wurden aus dem untersuchten Kollektiv nur 5 Individuen zusätzlich durch die Immunhistochemie identifiziert. Somit muss bei 213 Patienten mit KRK eine immunhistochemische Untersuchung des Tumormaterials erfolgen, um einen zusätzlichen Betroffenen mit LS zu identifizieren, der die klinischen Kriterien nicht erfüllt. In den Daten aus Deutschland zeigte sich bei 353 Patienten keine zusätzliche Identifikation eines Betroffenen, da alle Mutationsträger die Bethesda-Kriterien erfüllten [26].

Auch die zusätzlich anfallenden Kosten der molekulargenetischen Untersuchungen bei Durchführung eines immunhistochemischen Screenings sind zu berücksichtigen. Bei allen Patienten mit einem auffälligen Befund in der Immunhistochemie wird zur weiteren Abklärung eine molekulargenetische Untersuchung angeschlossen. Da 10–15% der sporadischen Kolonkarzinome einen immunhistochemischen Hinweis auf ein defektes Reparaturgen zeigen (wobei die Häufigkeit mit dem Alter der Patienten steigt), wäre eine Vielzahl molekulargenetischer Untersuchungen mit entsprechendem Kostenaufwand nötig.

Eine generelle Empfehlung zur Durchführung einer Immunhistochemie ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht zu geben. In der eigenen Institution wird diese in der Regel nur durchgeführt, wenn die Bethesda-Kriterien erfüllt sind.

Frage 4: Wann sollte eine humangenetische Beratung und molekulargenetische Diagnostik bei Patienten mit multiplen Polypen erfolgen? Unter welchen Voraussetzungen werden die Kosten von den Krankenkassen übernommen?

Post: Ich verstehe die Frage so, dass hiermit Patienten ohne Karzinom und mit negativer Familienanamnese gemeint sind. In dieser Situation sind mir stringente Evidenz oder Leitlinien nicht bekannt. Aus dem «Bauch» würde ich bei >5 adenomatösen Polypen im Zeitraum von 5 Jahren eine molekulargenetische Diagnostik erwägen. Ist der Patient <50 Jahre alt, dann auch eine humangenetische Beratung.

Ebert: Eine humangenetische Beratung muss immer bei begründetem Verdacht vor der Einleitung einer molekular-

genetischen Diagnostik erfolgen. Eine molekulargenetische Untersuchung sollte aber erst nach immunhistochemischer Untersuchung auf MSI und daher begründetem Verdacht auf einen Defekt im DNA-MMR-System erfolgen [21, 27, 28]. Die Sensitivität der Immunhistochemie ist bis auf Mutationen von MSH6 sehr hoch. Eine Übernahme der Kosten kann anhand dieser Voruntersuchungen gegenüber den Krankenkassen begründet werden.

Büttner: Bei Patienten, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen. Und bei Patienten, die die Bethesda-Kriterien erfüllen, einen MSI-H-Phänotyp haben und bei Ausfall von MLH1 keine BRAF-Mutation haben.

Goecke: Wir raten nach der Erfassung multipler adenomatöser und/oder hamartomatöser Polypen insbesondere bei jungen Patienten zur zeitnahen humangenetischen Abklärung. Die Zuordnung zu einem der Polyposis-Syndrome ist zentral für die angemessene Betreuung des Patienten selbst und für dessen Familienmitglieder. Eine molekulargenetische Zuordnung erlaubt beim Nachweis der ursächlichen Genveränderung eine prädiktive Anlageträgerdiagnostik bei Angehörigen. Die molekulargenetische Abklärung beim betroffenen Patienten stellt eine symptomatische Diagnostik dar; insofern sind von den Krankenkassen keine Einwände gegen eine Kostenübernahme zu erwarten.

Sauerbruch: Eine humangenetische Beratung sollte immer erfolgen, wenn Verdacht auf eine erbliche Erkrankung bei einem Patienten oder in seiner Familie besteht. In diesem Fall werden auch die Kosten für die Beratung von der Krankenkasse übernommen.

Beim Vorliegen multipler Polypen besteht generell der Verdacht auf das Vorliegen einer erblichen Polyposis-Erkrankung, sodass in diesem Fall immer eine humangenetische Beratung angeboten werden sollte. Abhängig von den klinischen Befunden des Patienten und der Familienanamnese entscheidet der Humangenetiker, ob eine molekulargenetische Diagnostik sinnvoll ist.

Frage 5: In Anbetracht der Häufigkeit von Endometriumkarzinomen bei LS-Patientinnen wird heute die jährliche Durchführung einer Endometriumbiopsie nach der Pipelle-Methode empfohlen. Bei dieser invasiven Vorsorge stellt sich erneut die Frage des Stellenwerts einer prophylaktischen Hysterektomie mit oder ohne einer bilateralen Salpingoophorektomie. Würden Sie LS-Patientinnen die prophylaktische Operation empfehlen? Falls ja, wann?

Post: Auf Risiken und Optionen hinweisen: ja. Weitere Beratung zur Abwägung der Alternativen durch Humangenetiker und Gynäkologen.

Ebert: Die Option einer prophylaktischen Hysterektomie sollte mit postmenopausalen Frauen und Patientinnen, die ihre Familienplanung abgeschlossen haben, besprochen werden. Das Risiko ist mit 30–60% entsprechend hoch und die Beeinträchtigungen nach Hysterektomie sind relativ gering, sodass diese Option auch in Anbetracht der invasiven Vorsorge diskutiert werden muss [20]. Eine prophylaktische Salpingoophorektomie erscheint in Anbetracht des Lebenszeitrisikos von durchschnittlich 13% und der sich daraus ergebenden Beeinträchtigung vor allem bei prämenopausalen Frauen nicht sinnvoll [29].

Büttner: Ja, eine prophylaktische Hysterektomie erscheint sinnvoll nach Abschluss der Familienplanung. Bis dahin jährliche Vorsorge mit der Pipelle-Methode.

Goecke: Angesichts der geringen Effizienz bei der Erfassung von Endometrium- und Ovarialkarzinomen und einem Lebenszeitrisiko für Endometriumkarzinome von ca. 50% bzw. ca. 60% bei MSH2- bzw. MLH1-Mutationsträgern und einem ca. 10–15%igen Lebenszeitrisiko für ein Ovarialkarzinom stellt die prophylaktische Hysterektomie und Adenektomie eine Therapieoption bei Patientinnen mit LS dar. Die prophylaktische Maßnahme sollte Mutationsträgerinnen mit ca. 40 Jahren nach Abschluss der Familienplanung als Behandlungsoption angeboten werden.

Fürst: Bei Frauen mit abgeschlossener Familienplanung sollte im Rahmen der tumorbedingten kolorektalen Resektion die prophylaktische Hysterektomie und Salpingoovarektomie besonders angeboten werden. Frauen mit LS haben ein 40–60%iges bzw. ein 10–12%iges Lebenszeitrisiko, an einem Endometriumkarzinom bzw. an einem Ovarialkarzinom zu erkranken.

Sauerbruch: Bei Betroffenen mit LS besteht ein 40–60%iges Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms; das Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms liegt bei 3–12% [5]. Um ein Endometriumkarzinom möglichst im Frühstadium zu entdecken, wird vom deutschen HNPCC-Konsortium die jährliche Durchführung eines transvaginalen Ultraschalls (TVU) ab dem 25. Lebensjahr sowie ab dem 35. Lebensjahr die Durchführung einer Endometriumbiopsie mit der Pipelle-Methode empfohlen.

Die bisher publizierten Studien hinsichtlich der Effektivität der Früherkennung des Endometriumkarzinoms bei LS-Patientinnen zeigten deutliche Hinweise, dass der TVU als Screening-Untersuchung zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms insbesondere prä- und perimenopausal ungeeignet ist [30, 31]. Zwei Studien konnten inzwischen belegen, dass die Endometriumbiopsie deutlich effektiver zur Entdeckung des Endometriumkarzinoms und seiner Vorstufen ist als der TVU [31, 32]. Allerdings wird die Endometriumbiopsie mit der Pipelle-Methode in Deutschland, im

Gegensatz zu anderen Ländern, derzeit nur an wenigen Zentren durchgeführt.

Anders als beim Kolonkarzinom besteht beim Endometriumkarzinom nur selten die Möglichkeit, bereits Krebsvorstufen zu entdecken und zu behandeln. Die oben genannten Untersuchungen dienen daher im Wesentlichen der Krebsfrüherkennung. Für das Ovarialkarzinom gibt es derzeit keine effektive Früherkennungsuntersuchung.

Eine retrospektive Studie an 315 Patientinnen zeigte – bei nur einer operativen Komplikation – eine deutliche Risikoreduktion für das Endometriumkarzinom nach prophylaktischer Hysterektomie [33]. Angesichts der gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhten Krebsrisiken sollte gesicherten Mutationsträgerinnen die Möglichkeit einer prophylaktischen Hysterektomie mit oder ohne gleichzeitiger Durchführung einer bilateralen Salpingoophorektomie nach Abschluss der Familienplanung dargelegt werden. Dabei müssen die individuellen Wünsche der Patientin im Vordergrund stehen und die Risikoreduktion gegenüber operationsbedingten Risiken (insbesondere nach Voroperation) abgewogen werden.

Teilnehmer

Prof. Dr. med. Reinhard Büttner
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn, Deutschland
reinhard.buettner@ukb.uni-bonn.de

Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Ebert
II. Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Mannheim der Universität Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68167 Mannheim, Deutschland
matthias.ebert@umm.de

PD. Dr. med. Alois Fürst
Klinik für Chirurgie
Caritas-Krankenhaus St. Josef
Landshuter Straße. 65, 93053 Regensburg, Deutschland
chirurgie@caritasstjosef.de

Dr. med. Timm O. Goecke
Institut für Humangenetik und Anthropologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf, Deutschland
goecke@uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. med. Stefan Post
Chirurgische Klinik
Klinikum Mannheim GmbH
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68167 Mannheim, Deutschland
stefan.post@umm.de

Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn, Deutschland
tilman.sauerbruch@ukb.uni-bonn.de

Literatur

- 1 Celentano V, Luglio G, Antonelli G, Tarquini R, Bucci L: Prophylactic surgery in Lynch syndrome. *Tech Coloproctol* 2011;15:129–134.
- 2 Parry S, Win AK, Parry B: Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 2011;60:950–957.
- 3 Maeda T, Cannom RR, Beart RW Jr, Etzioni DA: Decision model of segmental compared with total abdominal colectomy for colon cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1175–1180.
- 4 Engel C, Rahner N, Schulmann K, Holinski-Feder E, Goecke TO, Schackert HK, Kloor M, Steinke V, Vogelsang H, Möslein G, Görgens H, Dechant S, von Knebel Doeberitz M, Rüschoff J, Friedrichs N, Büttner R, Loeffler M, Propping P, Schmiegel W; German HNPCC Consortium: Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:174–182.
- 5 Goecke T, Schulmann K, Engel C, et al: Genotype-phenotype comparison of German *MLH1* and *MSH2* mutation carriers clinically affected with Lynch syndrome: a report by the German HNPCC Consortium. *J Clin Oncol* 2006;24:4285–4292.
- 6 Natarajan N, Watson P, Silva-Lopez E, Lynch HT: Comparison of extended colectomy and limited resection in patients with Lynch syndrome. *Dis Colon Rectum* 2010;53:77–82.
- 7 Stupart DA, Goldberg PA, Baigrie RJ, Algar U, Ramesar R: Surgery for colonic cancer in HNPCC: total versus segmental colectomy. *Colorectal Dis* 2010;DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02467.x.
- 8 Kalady MF, McGannon E, Vogel JD, Manilich E, Fazio VW, Church JM: Risk of colorectal adenoma and carcinoma after colectomy for colorectal cancer in patients meeting Amsterdam Criteria. *Ann Surg* 2010;252:507–511.
- 9 Van Dalen R, Church J, McGannon E, Fay S, Burke C, Clark B: Patterns of surgery in patients belonging to Amsterdam-positive families. *Dis Colon Rectum* 2003;46:617–620.
- 10 Järvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktán-Collán K, Peltomäki P, Aaltonen LA, Mecklin JP: Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol* 2009;27:4793–4797.
- 11 Hurlstone DP, Karajeh M, Cross SS, McAlindon ME, Brown S, Hunter MD, Sanders DS: The role of high-magnification-chromoscopic colonoscopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer screening: a prospective ‘back-to-back’ endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2167–2173.
- 12 Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, et al: S3-Leitlinie «Kolorektales Karzinom». Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI und VII). *Z Gastroenterol* 2008; 46:1–73.
- 13 van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E: Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:343–350.
- 14 Stoffel EM, Turgeon DK, Stockwell DH, Zhao L, Normolle DP, Tuck MK, Bresalier RS, Marcon NE, Baron JA, Ruffin MT, Brenner DE, Syngal S; Great Lakes-New England Clinical Epidemiology and Validation Center of the Early Detection Research Network: Missed adenomas during colonoscopic surveillance in individuals with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Cancer Prev Res (Phila)* 2008;1:470–475.

- 15 Rijcken FEM, Hollema H, Kleibeuker JH: Proximal adenomas in hereditary non-polyposis colorectal cancer are prone to rapid malignant transformation. *Gut* 2002;50:382.
- 16 Watanabe T, Muto T, Sawada T, Miyaki M: Flat adenoma as a precursor of colorectal carcinoma in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 1996;77:627–634.
- 17 Hüneburg R, Lammert F, Rabe C, Rahner N, Kahl P, Büttner R, Propping P, Sauerbruch T, Lamberti C: Chromocolonoscopy detects more adenomas than white light colonoscopy or narrow band imaging colonoscopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer screening. *Endoscopy* 2009;41:316–322.
- 18 Lecomte T, Cellier C, Meatchi T, Barbier JP, Cugnenc PH, Jian R, Laurent-Puig P, Landi B: Chromoendoscopic colonoscopy for detecting preneoplastic lesions in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:897–902.
- 19 East JE, Suzuki N, Stavrinidis M, Guenther T, Thomas HJW, Saunders BP: Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 2007;57:65–70.
- 20 Balmaña J, Castells A, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group: Familial colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21(suppl 5):v78–v81.
- 21 Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomäki P, Chadwick RB, Kääriäinen H, Eskelinen M, Järvinen H, Mecklin JP, de la Chapelle A: Incidence of hereditary non-polyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481–1487.
- 22 Vasen HFA, Watson P, Mecklin J, Lynch HT: New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453–1456.
- 23 Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al: Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261–268.
- 24 Engel C, Forberg J, Holinski-Feder E, et al: Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, immunohistochemistry and microsatellite analysis in the diagnosis of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2006;118:115–122.
- 25 Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, Nakagawa H, Sotamaa K, Prior TW, Westman J, Panescu J, Fix D, Lockman J, Comeras I, de la Chapelle A: Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *New Engl J Med* 2005;352:1851–1860.
- 26 Lamberti C, Mangold E, Pagenstecher C, Jungck M, Schwering D, Bollmann M, Vogel J, Kindermann D, Nikorowitsch R, Friedrichs N, Schneider B, Houshdaran F, Schmidt-Wolf IG, Friedl W, Propping P, Sauerbruch T, Büttner R, Mathiak M: Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer among unselected patients with colorectal cancer in Germany. *Digestion* 2006;74:58–67.
- 27 Lynch HT, de la Chapelle A: Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919–932.
- 28 Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S: A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248–5257.
- 29 Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Peltomäki P, Mecklin JP, Järvinen HJ: Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214–218.
- 30 Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, Kenter GG, Carpenter R, Vasen HF, Thomas HJ: The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;94:1708–1712.
- 31 Rijcken FEM, Mourits MJE, Kleibeuker JH, Hollema H, van der Zee AGJ: Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91:74–80.
- 32 Lécure F, Le Frère Belda MA, Bats AS, Tulpin L, Metzger U, Olschwang S, Laurent-Puig P: Performance of office hysteroscopy and endometrial biopsy for detecting endometrial disease in women at risk of human non-polyposis colon cancer: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1326–1331.
- 33 Schmeler KM, Lynch HT, Chen L, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, Daniels MS, White KG, Boyd-Rogers SG, Conrad PG, Yang KY, Rubin MM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH: Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *New Engl J Med* 2006;354:261–269.