



**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM** FREIBURG

CCCF COMPREHENSIVE CANCER CENTER FREIBURG

Erblicher Darmkrebs

Verantwortlich: Prof. Dr. M. Quante, Prof. Dr. J. Fischer,
Prof. Dr. A. Tzschach, Prof. Dr. M. Werner

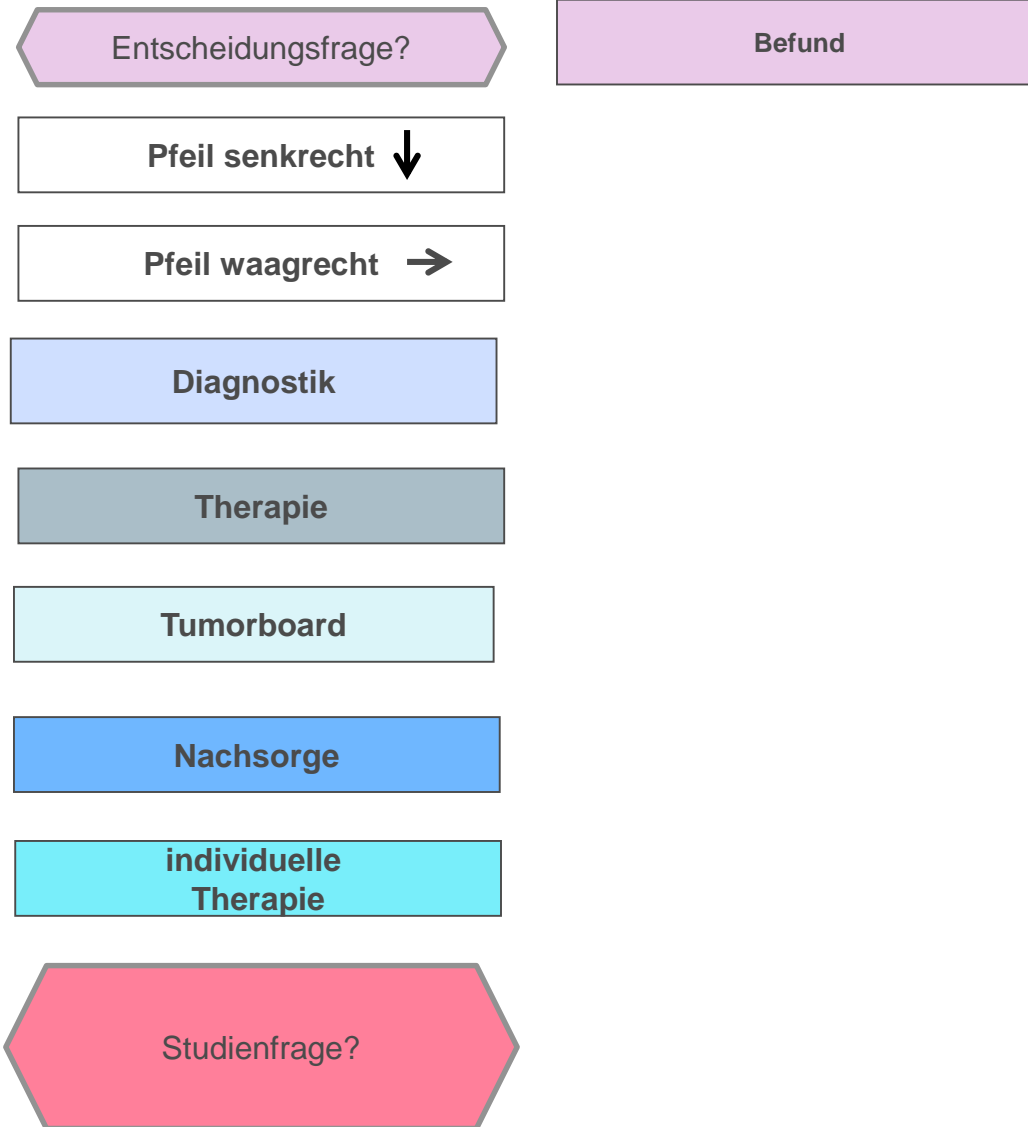
Freigabe: interdisziplinärer Qualitätszirkel

Stand 04/2023 gültig bis 04/2024

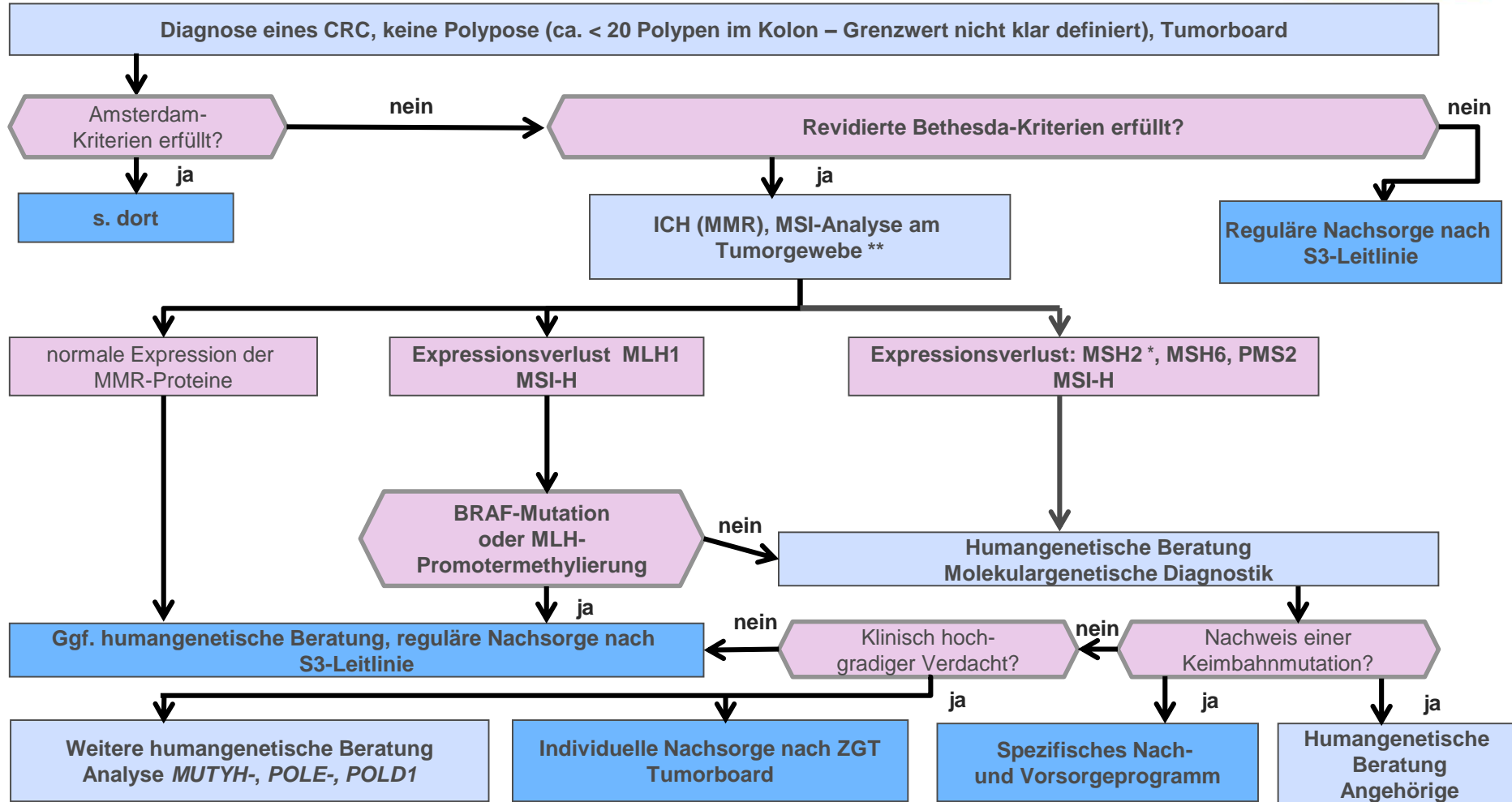
Version 4

Struktur der SOPs

Zeichenerklärung



Erblicher Darmkrebs – nicht polypös – rev. Bethesda-Kriterien erfüllt

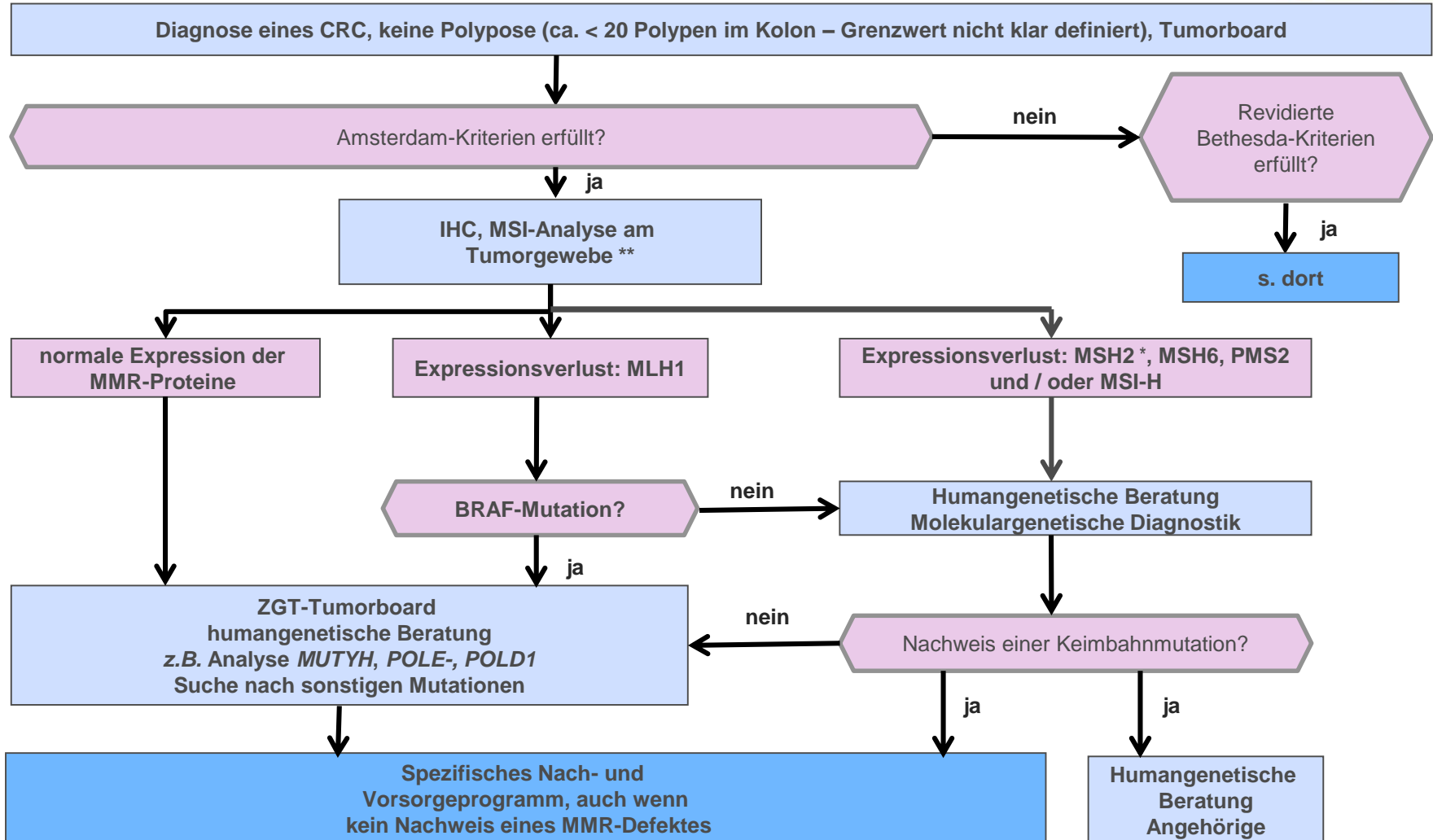


* Bei Expressionsverlust von MSH2 ohne Nachweis einer Mutation: Analyse EPCAM-Expression (3' EPCAM Deletion führt zu somatischer Hypermethylierung von MSH2)

** IHC nur als alleinige Diagnostik, wenn eindeutig positiv, d.h. eindeutiger Ausfall einer MMR-Protein-Expression, ansonsten zusätzlich MSI-Diagnostik

Algorithmus entsprechend S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2013

Erblicher Darmkrebs – nicht polypös Amsterdam-Kriterien erfüllt



* Bei Expressionsverlust von MSH2 ohne Nachweis einer Mutation: Analyse EPCAM-Expression (3' EPCAM Deletion führt zu somatischer Hypermethylierung von MSH2)

** IHC nur als alleinige Diagnostik, wenn eindeutig positiv, d.h. eindeutiger Ausfall einer MMR-Protein-Expression, ansonsten zusätzlich MSI-Diagnostik

Algorithmus entsprechend S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2013

HNPCC

Diagnostische Kriterien

Amsterdam-Kriterien I – nur KRK

Amsterdam-Kriterien II – zusätzlich extrakolische Tumoren

	Kriterien müssen erfüllt sein	Kriterien
Amsterdam	Alle	<ul style="list-style-type: none"> – Mindestens 3 Familienangehörige sind an einem KRK oder einem HNPCC-assoziierten Tumor erkrankt – Mindestens ein Betroffener ist Verwandter 1. Grades zu den anderen – Betroffene Patienten in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Generationen – Mindestens ein Betroffener < 50 Jahre – Ausschluss einer FAP
Revidierte Bethesda	Mindestens 1	<ul style="list-style-type: none"> – KRK < 50. Lebensjahr – Patient (jedes Alter) mit Verwandtem 1. Grades mit einem KRK oder HNPCC assoziiertem Tumor < 50. Lebensjahr – Patient mit einem KRK sowie synchronem oder metachronem KRK oder HNPCC-assoziiertem Tumor in jedem Alter – Patient (jedes Alter) mit mindestens 2 Verwandten 1. oder 2. Grades mit einem KRK oder HNPCC-assoziiertem Tumor – Patient mit KRK und typischer Histologie < 60. Lebensjahr

Nachsorgestrategien

Syndrom	ÖGD	Koloskopie	Sonstiges
HNPCC	jährlich ab 30-35. LJ	jährliche ab 20-25. LJ bzw. 5 Jahre vor Ersterkrankung in der Familie	<p>Frauen: Jährliche gynäkologische Untersuchung ab dem 25. LJ inkl. Transvaginaler Ultraschall, jährliche Endometriumbiopsie ab dem 35. LJ; postmenopausal Diskussion einer prophylaktischen Hysterektomie / Ovariectomie</p> <p>Nutzen der Abdomensonographie und Urinzytologie fraglich, daher aktuell keine klare Empfehlung; keine generelle Empfehlung zur prophylaktischen Kolektomie</p>

Vor-, Nachsorgestrategien, Besonderheiten

Erstgradige Verwandte von Patienten mit Adenomen vor dem 50. LJ

Koloskopie 10 Jahre vor der Erstmanifestation

Wiederholung bei polypenfreiem Darm mind. alle 10 Jahre

Erstgradige Verwandte von Patienten mit einem KRK

10 Jahre vor Zeitpunkt der Erstmanifestation

Spätestens im Alter von 40-45 Jahren

Erstgradige Verwandte von Erkrankten aus Familien mit erfüllten Amsterdam-Kriterien, MSS

Mind. 2 unabhängige Karzinome aus der Familie mit MSS:

Koloskopie ab dem 25. LJ, alle 3-5 Jahre

Ist nur 1 Karzinom in der Familie untersucht und ist MSS:

zusätzlich Screening auf Magen- und Endometrium-Ca alle 3-5 Jahre

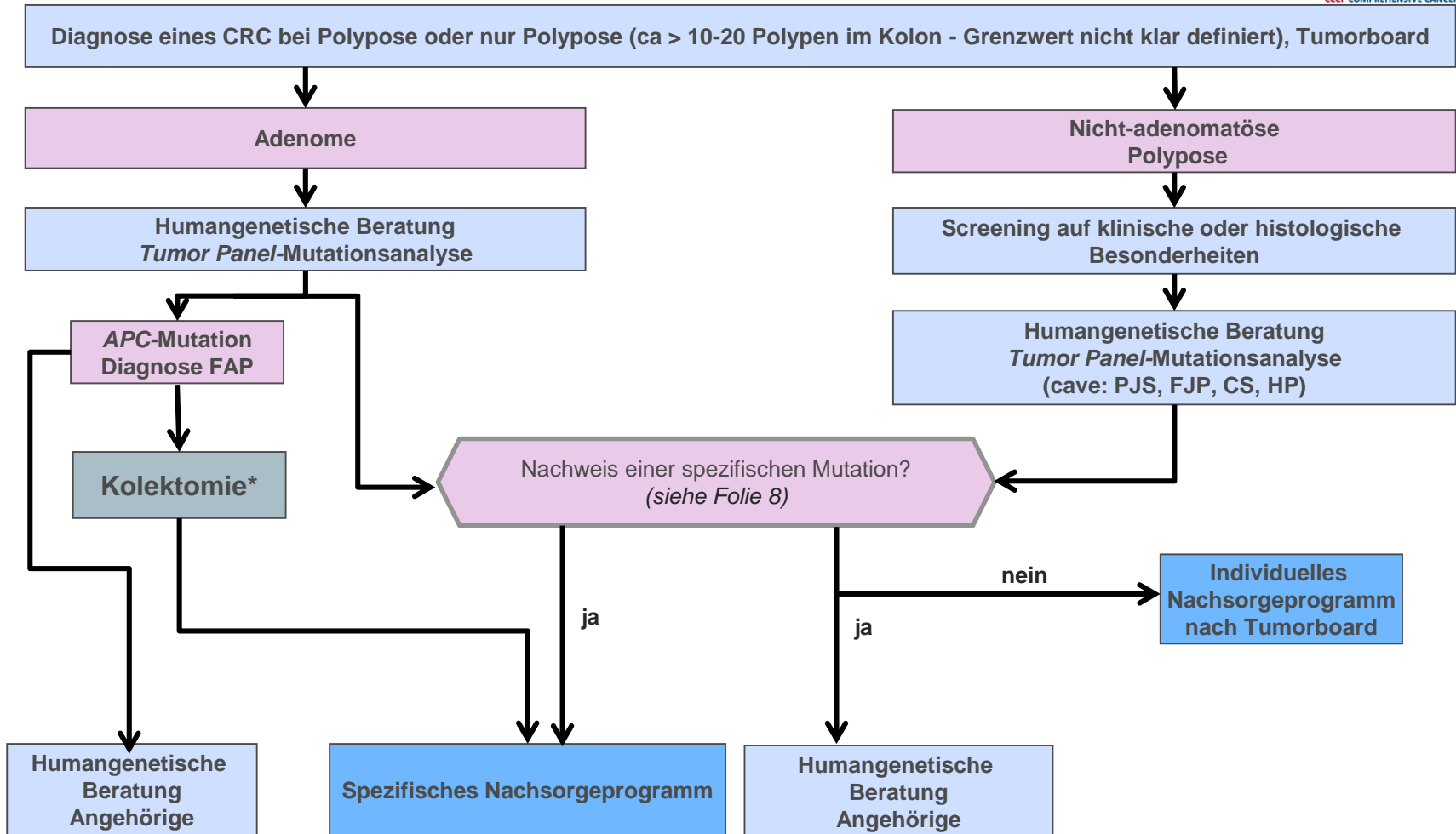
Erstgradige Verwandte von Pat. KRK mit erfüllten rev. Bethesda-Kriterien

MSA nicht erfolgt: Koloskopie-Intervall max. alle 3 Jahre

MSS: Koloskopie-Intervall alle 3-5 Jahre

Nach S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2013

Erblicher Darmkrebs – Polyposis-Syndrome



*Wenn möglich nach der Pubertät und vor dem 20.LJ, spätestens wenn die Adenome endoskopisch nicht mehr beherrschbar sind
Algorithmus entsprechend S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2013

Diagnostische Kriterien, genetischer Background

Diagnostic criteria of gastrointestinal polyposis syndromes

Adenomatous polyposis

>10 to 20 synchronous colorectal adenomas

- Classical familial adenomatous polyposis (FAP)
 - >100 adenomas, early clinical onset (typical)
 - Extraintestinal manifestations (osteomas, desmoids, congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium [CHRPE])
 - Autosomal dominant pattern of inheritance (affected persons in several generations)
- Attenuated FAP (AFAP)
 - >10 to 100 colorectal adenomas or >100 adenomas if late clinical onset (>45 years of age)
- MUTYH-associated polyposis (MAP)
 - >20 adenomas, clinical onset in 4th to 7th decade of life
 - Autosomal-recessive pattern of inheritance (affected persons in one set of siblings)
 - Biallelic *MUTYH* mutation (homozygous or compound heterozygous)

Peutz-Jeghers syndrome

- Two or more histologically confirmed Peutz-Jeghers polyps or
- One confirmed Peutz-Jeghers polyp and typical perioral pigmentation or
- One confirmed Peutz-Jeghers polyp and positive family history

Juvenile polyposis syndrome

- >5 juvenile polyps (JP) in the colorectum or
- Multiple JP throughout the gastrointestinal tract or
- One or more JP and a positive family history of juvenile polyposis syndrome

Hyperplastic polyposis

- At least 5 histologically confirmed hyperplastic polyps proximal to the sigmoid, at least two of these >1 cm, or
- Any number of hyperplastic polyps proximal to the sigmoid and first-degree relatives with hyperplastic polyposis or
- >20 to 30 hyperplastic polyps scattered throughout the colon

Stefan Aretz; Dtsch Arztebl Int 2010; 107(10): 163–73

Genetischer Background

Erkrankung	Mutiertes Gen	Funktion
FAP	APC	Regulation des β -Catenin-Abbaus. Mutationen führen zur Akkumulation von β -Catenin und Störung des Zellzyklus
Attenuierte FAP (AFAP)	APC 10-15%	s. FAP
MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP)	MUTYH	DNA-Glykosylase, beteiligt an der Reparatur von oxidativen DNA-Schäden
PPAP (polymerase proofreading-associated polyposis)	POLE POLD	Proofreadingdomäne der DNA-Polymerase ϵ und δ
Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS)	STK11/LKB1	Serin/Threonine-Kinase 11 (auch liver kinase B1 genannt); Proteinkinase, beteiligt an der Regulation der Zellproliferation und Zellpolarität, Tumorsuppressorfunktion.
Familiäre Juvenile Polyposis (FJP)	SMAD4 BMPR1A	SMAD4 – Teil des TGF- β Signalweg Bone morphogenic protein receptor IA – Regulation der Zelldifferenzierung und Apoptose
Cowden-Syndrom (CS)	PTEN	Phosphatase – Regulation des Zellzyklus über die Dephosphorylierung von PIP ₃

Polypöse Tumorsyndrome

Nachsorgestrategien

Syndrom	ÖGD	Kolosk.	Sonstiges
FAP	I: 1-3* B: 20-25	I: 1-2* B: 10-12**	Beurteilung der Papille in Seitoptik; prophylaktische Kolektomie wenn möglich nach der Pubertät; jährliche Pouchoskopie und Rektoskopie nach Kolektomie; jährliche Schilddrüsenultraschalluntersuchung (15. Lebensjahr) bei Frauen.
AFAP	I: 3 B: 30	I: 1-2* B: 15	Siehe FAP
MAP	I: 1-3* B: 25-30	I: 1* B 18-20	Prophylaktische Kolektomie wenn die Polypen endoskopisch nicht mehr beherrschbar sind.
PJS	I: 2-3J* B: 10	I: 2-3 B: 8-20+	Mamma-Karzinom-Screening 2 mal/Jahr ab dem 25. LJ. Jährliche Untersuchung der Hoden ab dem 10. LJ. Jährliche gynäkologische Untersuchung ab dem 18. LJ.
FJP	I: 1-3* B: 10-15	I: 2-3+ B: 10-15	
PPRA	?	?	Anscheinend breites klinische Spektrum, HNPCC Phänotyp bis typische adenomatöse Polyposis. Berichtet: Duodenalkarzinom, Endometrium-Ca

LJ – Lebensjahr; I – Intervall (Jahre); B – Beginn (Lebensjahr); * - Intervall abhängig vom endoskopischen Bild (Anzahl von Polypen); ** - bei der FAP Beginn mit Rektosigmoidoskopie, komplette Koloskopie beim Nachweis von Adenomen; + - abhängig von klinischen Beschwerden; § - bzw. 5 Jahre vor Ersterkrankung des Indexpatienten.

Empfehlungen zur Überwachung bei diagnostiziertem HNPCC

- Für **MLH1** oder **MSH2** sollten Koloskopien ab **25 Jahren** durchgeführt werden.
- Für **MSH6** oder **PMS2** sollten Koloskopien ab **35 Jahren** beginnen.
- Für **MLH1**, **MSH2** und **MSH6** Träger wird eine Koloskopie **alle 2 oder 3 Jahre** empfohlen, es sei denn, sie hatten bereits zuvor Darmkrebs.
- **PMS2** Träger können für **eine 5-jährliche Koloskopie** in Betracht gezogen werden.
- Die empfohlene Überwachung für Darmkrebs unterscheidet sich nicht zwischen Männern und Frauen.

European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender, BJS 2021

Engel et al., Gastroenterology 2018

Gültigkeit	Datum der Aktualisierung	Version	Änderung	Verantwortliche
April 2014 - April 2015	07.04.2014	1		M. Bischoff, V. Brass, J. Fischer, M. Werner, F. Makowiec, K. Zirlik, E. Stickeler
Nov 2015 - Dezember 2017	18.11.2015	1.1		M. Bischoff, E. Botzenhart, V. Brass, J. Fischer, F. Makowiec, F. Stock, M. Werner, K. Zirlik
Nov 2015 - Dezember 2017	10.11.2016	1.1	Folie 4 bearbeitet	M. Bischoff, E. Botzenhart, V. Brass, J. Fischer, F. Makowiec, F. Stock, M. Werner, K. Zirlik
Januar 2018 - Dezember 2019	05.02.2018	2	Verantwortliche korrigiert	E. Botzenhart, J. Fischer, S. Heeg, G. Kayser, F. Stock, M. Werner
Januar 2020 - Dezember 2022	21.04.2020	2	Verantwortliche korrigiert	J. Fischer, S. Heeg, N. Hirt, G. Kayser, A. Tzschach, M. Werner
März 2022 - März 2023	17.03.2022	3	Inhaltliche Aktualisierung der Folien, Anpassung der Verantwortlichen	Prof. Dr. M. Quante, PD Dr. A. Quante, Prof. Dr. J. Fischer, Prof. Dr. A. Tzschach, Prof. Dr. G. Kayser, Prof. Dr. M. Werner
April 2023 - April 2024	15.04.23	4	Inhaltliche Aktualisierung der Folien, Anpassung der Verantwortlichen	Prof. Dr. M. Quante, Prof. Dr. J. Fischer, Prof. Dr. A. Tzschach, Prof. Dr. M. Werner