

FAMILIÄRE ADENOMATÖSE POLYPOSIS

Informationen für Patienten und Angehörige



FAP-Broschüre

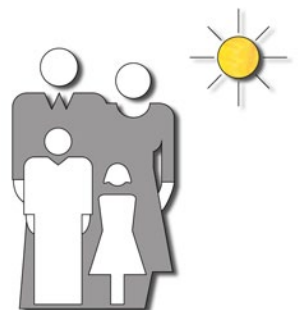
www.familienhilfe-polyposis.de



FAP-Broschüre

Informationen für
Patienten und Angehörige

www.familienhilfe-polyposis.de



Einführung	4
Der Verdauungskanal	5
Was ist FAP (familiäre adenomatöse Polyposis)?	6
Was ist klassische FAP und attenuierte FAP (AFAP) (APC-assoziierte Polyposis)	8
Krankheitsbild	8
Veränderungen im Dickdarm	8
Veränderungen außerhalb des Dickdarms	8
Genetik	9
Vererbung und Ursachen der FAP	9
Ermittlung der Risikopersonen, humangenetische Beratung	11
Früherkennung von Anlageträgern	12
Warum ist die Früherkennung so wichtig?	12
Möglichkeiten der Früherkennung	13
Darmspiegelung (Koloskopie)	13
Molekulargenetische Untersuchung	13
Was ist MAP (MUTYH-assoziierte Polyposis)?	14
Krankheitsbild und Vererbung der MAP	14
Risikopersonen und Erkrankungsrisiko bei der MAP	15
Polymerase Proofreading-assoziierte Polyposis (PPAP) – eine neu entdeckte Form der Polyposis	16
Krankheitsbild	16
Erbgang und Wiederholungsrisiko bei der PPAP	17
Wann sollte man an eine PPAP denken?	18
Vorsorgeprogramm	19
Erste Symptome bei FAP	21
Diagnose	22
Enddarmspiegelung (Rektosigmoidoskopie)	22
Vollständige Dickdarmspiegelung (Koloskopie)	22
Therapie	23
Operationsverfahren	23
Dauer des Krankenhausaufenthalts und Verlauf nach der Operation	25
Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie	26
Veränderung der Lebensqualität nach Dickdarmentfernung	26
Nachsorge	27
Richtlinien für die Nachsorge (bei unauffälligem Verlauf)	27
FAP und assoziierte Tumorerkrankungen	28
Familienhilfe Polyposis coli e.V.	35
Fachbegriffe	36
Relevante Übersichtsartikel zu verschiedenen Aspekten der FAP	41
Adressen/Zentren für Beratung und Betreuung	43
Humangenetische Beratung	43
Medizinische Beratung und Betreuung	45

Herausgeber:

Familienhilfe Polyposis coli e.V.

Redaktion:

Monika Wiedemann

Redaktionsteam:

Prof. Dr. Stefan Aretz

Prof. Dr. Elke Holinski-Feder

Dr. Waltraut Friedl

Prof. Dr. Martina Kadmon

Prof. Dr. Gabriela Möslein

Dr. Michael Mündel

Internet:

Mareike Demand

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. Stefan Aretz

Institut für Humangenetik, Bonn

Prof. Dr. Elke Holinski-Feder

Med. Genetisches Zentrum, München

Prof. Dr. Martina Kadmon

Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

Prof. Dr. Gabriela Möslein

HELIOS Klinikum Wuppertal

Ltd. OA Dr. Michael Mündel

Benedictus Krankenhaus Tutzing

Vereinsanschrift:

Familienhilfe Polyposis coli e.V.

Am Rain 3a

36277 Schenklengsfeld

Telefon: +49 - (0) 66 29 - 18 21

Telefax: +49 - (0) 66 29 - 91 51 93

E-Mail: info@familienhilfe-polyposis.de

Internet: www.familienhilfe-polyposis.de

Graphisches Konzept:

Stefan Schmitt, Eltville

Satz, graphische Gestaltung und Druck:

Schmidt Media Design, München

©Copyright 2015 bei der Familienhilfe Polyposis coli e.V.: Nachdruck ist nur mit Genehmigung der Familienhilfe Polyposis coli e.V. gestattet - Belegexemplar erbeten. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung der Familienhilfe Polyposis e.V. unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Monika Wiedemann
Öffentlichkeitsarbeit
Passauer Str. 31
81369 München

Telefon: +49 - (0)89 - 769 23 00
E-Mail: m.wiedemann@
familienhilfe-polyposis.de

August 2015

Da die Selbsthilfegruppe sich selbst finanziert, werden von Institutionen und fördernden Mitgliedern Spenden gerne entgegengenommen.

Spendenkonto:

Familienhilfe Polyposis coli e.V.
Raiffeisenbank Werratal-Landeck

IBAN: DE52 532 613 42 000 570 6610
BIC: GENODEF1RAW



Besuchen Sie uns im Internet!

www.familienhilfe-polyposis.de



Einführung

Die familiäre adenomatöse Polyposis (abgekürzt FAP), häufig auch als Polyposis coli bezeichnet, ist eine Krankheit, die in der Regel durch das Auftreten zahlreicher, typischerweise mehr als 100 Polypen (feingeweblich Adenome) im gesamten Dickdarm und Enddarm gekennzeichnet ist. Neben der „klassischen“ FAP gibt es „mildere“ Verlaufsformen der adenomatösen Polyposis, bei denen meist weniger als hundert Adenome im Darm auftreten; hierzu gehören die attenuierte FAP (AFAP) und die MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP).

Unbehandelt geht eine Polyposis nach einer gewissen Zeit immer in Krebs über. Deshalb ist eine Vorsorge / Früherkennung und Behandlung von entscheidender Bedeutung.

Die familiäre Polyposis ist eine vererbte Krankheit, die auf der ganzen Welt vorkommt und Frauen wie Männer gleichermaßen betrifft.

Diese Broschüre wendet sich an Personen, die an Polyposis coli erkrankt sind, und an deren Angehörige. Sie enthält Informationen über das Erscheinungsbild der verschiedenen Formen der Polyposis coli, über die Ursachen und die Vererbung sowie über die Möglichkeiten der Früherkennung und Behandlung dieser Erkrankung.

Wichtiger Hinweis: Personen, die von einer Polyposis coli betroffen sind, müssen lebenslang regelmäßig untersucht werden. Wegen der Vielschichtigkeit der Erkrankung sollten Polyposis-Patienten und ihre Familienangehörigen in hierfür spezialisierten Zentren (mit-)betreut werden.

Zentren für medizinische Beratung und Betreuung, die mit der Familienhilfe Polyposis coli e.V. zusammenarbeiten, sind am Ende der Broschüre aufgeführt.

Der Verdauungskanal

Der Magen-Darm-Trakt ist im weitesten Sinne ein Schlauch, der am Mund beginnt und am After endet. Dazwischen befinden sich die Verdauungsorgane, die unterschiedliche Aufgaben bei der Verdauung der Nahrung übernehmen. Diese Organe sind in Bild 1 dargestellt.

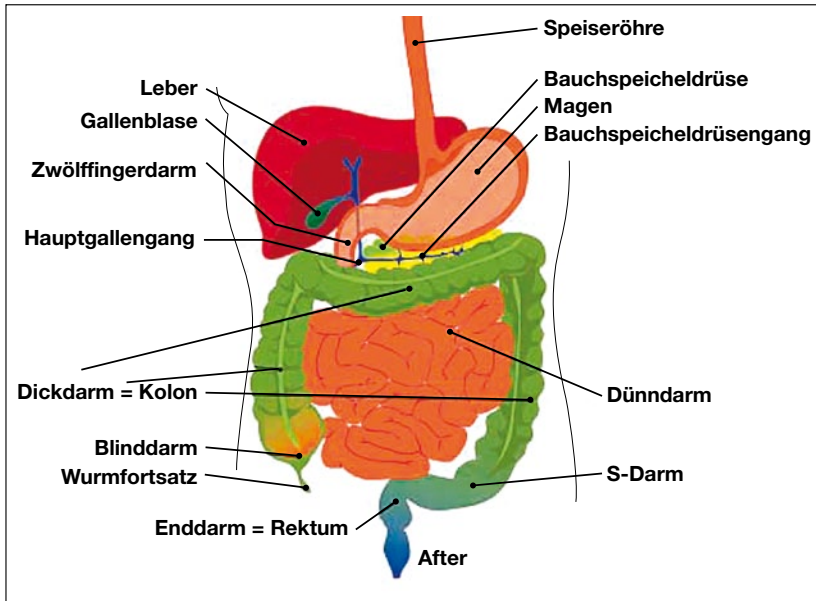


Bild 1. Magen-Darm-Trakt. (Quelle: Wikipedia)

Die letzten 1,5 m des Darms bezeichnet man als Dickdarm (Kolon); an ihn schließt sich der 16 cm lange Mast- oder Enddarm (Rektum) an. Im Dünndarm werden die für den Körper verwertbaren Nahrungsanteile in die Blutbahn aufgenommen. Die nicht verwertbaren Stoffe gelangen schließlich in den Dickdarm, wo ihnen Wasser entzogen wird. Der nun wesentlich festere Stuhl wird dann über den After (Anus) aus dem Körper ausgeschieden.

Was ist FAP (familiäre adenomatöse Polyposis)?

Bei der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) treten in der Regel zahlreiche (meist hunderte) adenomatöse Polypen im Dickdarm auf. Seltener können bei betroffenen Patienten auch weniger als 100 Polypen vorliegen. Ein „Polyp“ ist eine mit bloßem Auge sichtbare pilzförmige Gewebevermehrung der Darmschleimhaut (Bild 2). Bei der FAP handelt es sich feingeweblich (histologisch) um sogenannte Adenome.

Die Größe der Polypen variiert von einigen Millimetern bis zu einigen Zentimetern. Adenomatöse Polypen sind zunächst gutartige Geschwülste, die aber – vor allem im Fall von größeren Polypen – in bösartige Tumore übergehen können. Durch gezielte Vorsorgeuntersuchungen kann die Krankheit in einem frühen, noch gutartigen Stadium entdeckt und durch entsprechende Behandlung eine Krebsentstehung verhindert werden.

Verschiedene Formen der adenomatösen Polyposis

Aufgrund der Anzahl der Polypen im Darm und des Alters, in dem die Polypen auftreten, unterscheidet man zwischen der **klassischen (oder typischen) FAP** und der **milderen (oder attenuierten) Verlaufsform der FAP** (Übersicht in Tabelle 1). Durch den Nachweis der betroffenen Erbanlage können inzwischen drei verschiedene Formen (FAP/AFAP, MAP, PPAP) unterschieden werden (siehe Tabelle).



Bild 2. Dickdarmveränderungen bei FAP.

Quelle: Prof. Dr. K. Jäger, Marienhospital, Brühl

Tabelle 1. Übersicht über die verschiedenen Formen der adenomatösen Polyposis.

Verlaufsform der Polyposis		Klinische Ausprägung im Darm (Definition)			
Klassische (typische) FAP		Mehr als 100 Adenome im gesamten Dickdarm Früher Beginn (zweite Lebensdekade oder auch früher)			
Milde (attenuierte) Verlaufsformen der adenomatösen Polyposis		Weniger als 100 Adenome im Dickdarm (vorwiegend im rechtsseitigen Dickdarm) Späterer Beginn (10-15 Jahre später)			
Klinischer Verlauf	Name der Polyposis	Symbol für die Polyposis	Verändertes Gen	Erbgang	Häufigkeit der Mutationsdetektion
>100 Polypen	Klassische FAP	FAP	APC	Autosomal-dominant	80-90% ¹
<100 Polypen	attenuierte FAP	AFAP	APC	Autosomal-dominant	Etwa 20-30% ²
	MUTYH-assoziierte Polyposis	MAP	MUTYH	Autosomal-rezessiv	Etwa 15-20% ³
	Polymerase proofreading-assoziierte Polyposis	PPAP	POLE, POLD1	Autosomal-dominant	<1% ⁴

- 1) Mutationen im APC-Gen wurden bei bis zu 90% der Patienten mit klassischer FAP nachgewiesen.
- 2) Mutationen im APC-Gen wurden bei etwa 20-30% der Patienten mit attenuierter Verlaufsform der adenomatösen Polyposis nachgewiesen.
- 3) Biallelische Mutationen im MUTYH-Gen wurden bei etwa 15-20% der Patienten nachgewiesen, bei denen keine APC-Mutation vorliegt.
- 4) Mutationen in verschiedenen Polymerase-Genen (POLE, POLD1) wurden bei weniger als 1% der Patienten mit einer adenomatösen Polyposis nachgewiesen.

Die klassische FAP wird autosomal-dominant vererbt und durch eine genetische Veränderung (Mutation) im APC-Gen verursacht.

Bei der eher attenuierten Verlaufsform der adenomatösen Polyposis handelt es sich insgesamt um eine klinisch und genetisch heterogene Patientengruppe (Aretz, 2014: Polyposis-Post, 30. Aufl., S. 13-18); man unterscheidet mehrere Untergruppen:

- die ebenfalls durch Mutationen im APC-Gen verursachte attenuierte adenomatöse Polyposis (AFAP)
- die durch Mutationen im MUTYH-Gen verursachte MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP) (siehe S. 14)
- die durch Mutationen in verschiedenen Polymerase-Genen verursachte Polymerase-Proofreading-assoziierte Polyposis (PPAP) (siehe S. 16)
- Polypenerkrankungen mit derzeit noch nicht bekannter genetischer Ursache.

Was ist klassische FAP und attenuierte FAP (AFAP) (APC-assoziierte Polyposis)

Krankheitsbild

Veränderungen im Dickdarm

Bei der **klassischen FAP** treten hunderte bis tausende adenomatöse Polypen im gesamten Dickdarm auf (Bild 2), in der Regel bereits in der zweiten Lebensdekade oder auch früher.

Patienten mit einer **attenuierten FAP** entwickeln im Allgemeinen weniger Polypen im Darm (meist weniger als 100), diese treten im Durchschnitt etwa 10–15 Jahre später auf als bei der klassischen FAP. Die Polypen sind häufig vorwiegend im rechtsseitigen Dickdarm lokalisiert.

Veränderungen außerhalb des Dickdarms

Bei vielen Patienten werden im Rahmen einer FAP auch typische Veränderungen außerhalb des Dickdarms beobachtet (Bild 3). Manchmal treten diese Erscheinungen bereits vor den Dickdarmpolypen auf. Die Beobachtung der im

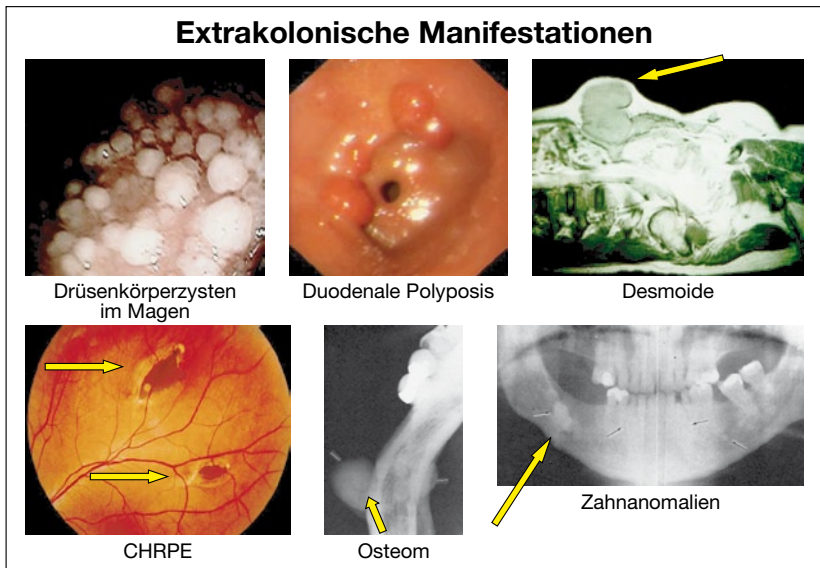


Bild 3. Typische Veränderungen bei FAP außerhalb des Dickdarms.

Folgende genannte Veränderungen können hinweisend auf das Vorliegen einer FAP sein und sollten immer Anlass zu weitergehenden Untersuchungen geben (siehe auch Seite 28 ff.).

Epidermoidzysten:

Gutartige Geschwülste unter der Haut, die häufig bereits im Kindesalter auftreten.

Zahnanomalien:

Unregelmäßigkeiten der Zahnform oder Zahnanzahl.

Pigmentflecken der Netzhaut (CHRPE):

Nur durch eine augenärztliche Untersuchung nachweisbare harmlose dunkle Flecken der Netzhaut, die keinen Einfluss auf die Sehschärfe haben.

Osteome:

Gutartige Knochentumore, vor allem an den Knochen des Gesichts- und Hirnschädels, z. B. des Kiefers.

Desmoide:

Gutartige bindegewebige Tumore, die vor allem in der Bauchwand oder im Bauchraum, seltener auch am Stamm oder an den Extremitäten, entstehen. In den meisten Fällen treten Desmoide postoperativ auf, seltener werden sie vor den Dickdarmpolypen diagnostiziert.

Polypen im Magen, Zwölffingerdarm und Dünndarm:

Diese Polypen verursachen meist keine Beschwerden. Dennoch können gerade im Zwölffingerdarm Adenome durch Größenwachstum bösartig werden, so dass regelmäßige Untersuchungen („Magenspiegelungen“) unbedingt zu empfehlen sind. Besonders gefährdet ist die **Papillenregion** (die Mündung des Gallen- und Bauchspeicheldrüsenanges in den Zwölffingerdarm). Die Polypen des Magens sind meist keine „echten“ adenomatösen Polypen, sondern zystische Erweiterungen der Magenschleimhaut (Drüsenköperzysten). Seltener sind adenomatöse Polypen des Magens.

Genetik

Vererbung und Ursachen der FAP

Im Kern jeder einzelnen menschlichen Zelle gibt es 23 Chromosomenpaare. Auf den Chromosomen sind die Träger der Erbanlagen, auch Gene genannt, angeordnet. Jeweils eines der paarig angelegten Chromosomen stammt vom Vater,

das andere von der Mutter. Das heißt, jeder Erbfaktor ist zweifach in den Körperzellen vorhanden.

Die klassische FAP und die attenuierte FAP (AFAP) werden durch eine Veränderung eines Gens auf Chromosom Nr. 5 verursacht. Dieses Gen wird mit „APC“ (von adenomatöse Polyposis coli) bezeichnet. Das APC-Gen spielt eine wichtige Rolle bei der Kontrolle des Zellwachstums. Die APC-assoziierte Polyposis wird **autosomal-dominant** vererbt. Autosomal bedeutet, dass die Vererbung unabhängig vom Geschlecht ist. Ein dominanter Erbgang hat zur Folge, dass die Krankheit bereits auftritt, wenn nur eine der beiden APC-Genkopien, also die väterliche oder die mütterliche, die „krankmachende“ Information trägt (Bild 4).

Da ein FAP-Patient an **jedes seiner Kinder** – nach dem Zufallsprinzip – entweder die normale Kopie des APC-Gens oder die veränderte Kopie vererbt, hat jedes einzelne Kind ein Risiko von 50 %, zu erkranken. Kinder eines FAP-Patienten werden auch als „Risikopersonen“ bezeichnet (Bild 5).

Die FAP kann auch bei einer einzelnen Person innerhalb einer Familie auftreten. Die Veränderung im Erbgut, die bei diesen Personen zur Polyposis coli führt, ist dann bei dieser Person neu aufgetreten (Neumutation). Die Eltern waren gesund. Auch in diesem Fall wird die Krankheit nach dem oben beschriebenen dominanten Erbgang von dem Patienten an die Nachkommen vererbt.

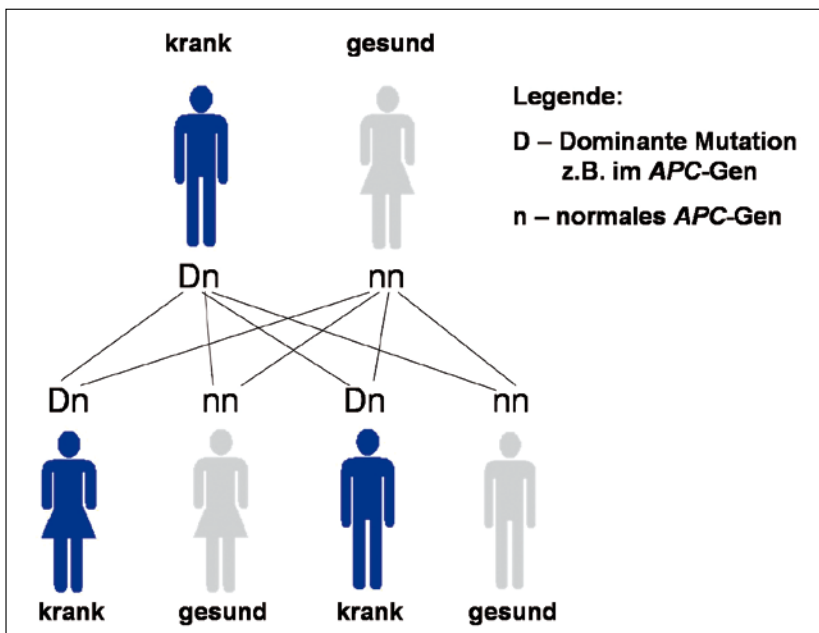


Bild 4. Autosomal-dominanter Erbgang.

Ermittlung der Risikopersonen, Humangenetische Beratung

Um weitere Informationen über die Vererbung der FAP und über die Möglichkeiten der Vorsorge / Früherkennung von Anlageträgern in der Familie zu erhalten, sollten Patienten und Angehörige eine humangenetische Beratungsstelle aufsuchen. Im Rahmen des Beratungsgesprächs wird der Familienstammbaum aufgenommen, um festzustellen, welche Angehörigen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für die FAP haben (Risikopersonen). Dabei ist es wichtig, die bekannten Krankheiten und Beschwerden von allen Verwandten (auch der vorangegangenen Generationen) anzugeben (Bild 5).

Es wird auch über die Möglichkeiten und Probleme der molekulargenetischen Untersuchung, die zu erwartenden Ergebnisse sowie die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die betreffende Familie ausführlich gesprochen. Die Ratsuchenden werden auf die Notwendigkeit der Vorsorgeuntersuchungen hingewiesen. Die Entscheidung darüber, ob sie die molekulargenetische Diagnostik für sich oder ihre Kinder in Anspruch nehmen wollen, muss ihnen aber selbst überlassen bleiben.

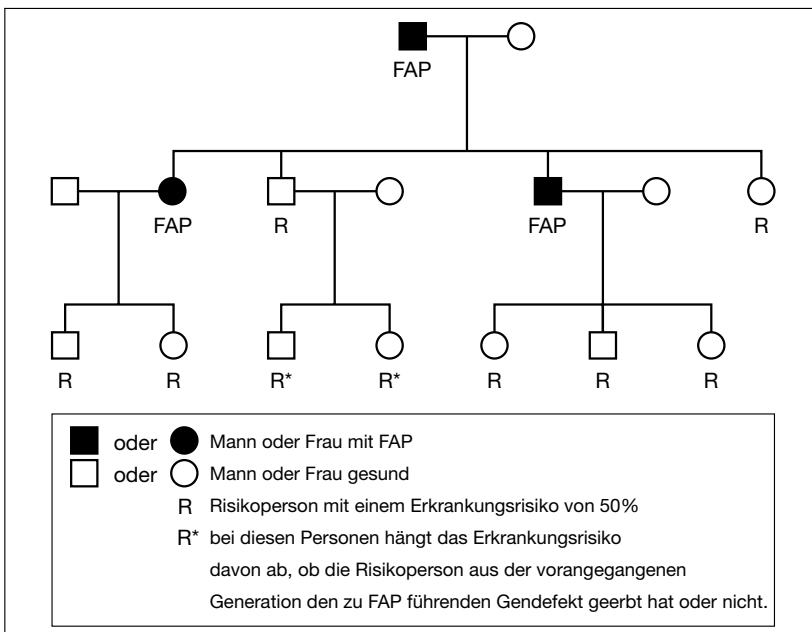


Bild 5. Ermittlung der Risikopersonen.

Früherkennung von Anlageträgern

Warum ist die Früherkennung so wichtig?

Bei der Polyposis coli entstehen Polypen im Dickdarm meist mehrere Jahre vor dem Auftreten erster Darmbeschwerden. Da Polypen unbehandelt praktisch immer in eine bösartige Geschwulst übergehen, ist es wichtig, diese Vorstufe frühzeitig zu erkennen und die Behandlung rechtzeitig einzuleiten. Um die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten zu verstehen, ist eine klinische Beratung in einem erfahrenen Zentrum dringend zu empfehlen. Denn: Um die Entstehung von Krebs zu verhindern, ist in aller Regel eine große Operation erforderlich.

Die Behandlung besteht zumeist in einer prophylaktischen (= vorbeugenden) Entfernung des Dickdarms und des Mastdarms. Die Funktion des Dickdarms besteht vor allem im Entzug von Wasser aus dem Stuhlgang. Da der Dünndarm in der Lage ist, diese Funktion (zumindest teilweise) zu übernehmen, ist die Entfernung des Dickdarms in der Regel ohne wesentliche Einschränkung der Lebensqualität möglich. Insgesamt kann durch die Fortschritte der operativen Methoden eine gute Lebensqualität ohne dauerhaften künstlichen Darmausgang erreicht werden (Operationstechniken siehe Seite 23 ff.).

Wenn keine rechtzeitige Diagnose und keine rechtzeitige Vorsorge / Behandlung erfolgt, nimmt die Krankheit häufig den in der Tabelle 2 dargestellten Verlauf:

Bei diesen Zahlenangaben handelt es sich um Mittelwerte aus vielen Beobachtungen (Daten aus dem dänischen Polyposisregister). Im Einzelfall können diese Zeitangaben große Schwankungen aufweisen (siehe „Spanne“). So sind Dickdarmpolypen bei Kindern schon im Vorschulalter festgestellt worden, bei anderen Patienten wurden Polypen erst nach dem 35. Lebensjahr diagnostiziert. In sehr seltenen Fällen kann sich der Dickdarmkrebs bereits im Jugendalter entwickeln.

Nur durch eine rechtzeitige Erkennung und Behandlung kann die Krebsentstehung bei FAP verhindert werden!

Symptom	Alter (Mittelwert)	Spanne
Auftreten von ersten Polypen	17 Jahre	5–56 Jahre
erste Darmsymptome	34 Jahre	2–73 Jahre
Diagnose der FAP	35 Jahre	5–73 Jahre
Diagnose von Dickdarmkrebs	40 Jahre	15–69 Jahre
Tod an Dickdarmkrebs	44 Jahre	26–78 Jahre

Tabelle 2. Krankheitsverlauf bei nicht behandelten Patienten (Bülow 2003).

Möglichkeiten der Früherkennung

Darmspiegelung (Koloskopie)

Die Darmspiegelung ist eine sichere Methode, eine Polyposis coli früh zu erkennen. Ein unauffälliges Ergebnis der Darmspiegelung kann die Erkrankung zu einem späteren Zeitpunkt allerdings nicht ausschließen. Deshalb muss die Untersuchung in regelmäßigen Zeitabständen wiederholt werden.

Molekulargenetische Untersuchung

Mit molekulargenetischen Methoden kann man heute bei einem großen Teil der Familien feststellen, ob eine Risikoperson die Anlage für FAP geerbt hat oder nicht. Das Ziel dieser Untersuchung ist es, einerseits rechtzeitig die Anlageträger zu erkennen und zu einer regelmäßigen Vorsorgeuntersuchung zu motivieren; andererseits kann denjenigen Risikopersonen, die den Gendefekt nicht geerbt haben, diese Vorsorgeuntersuchung erspart werden.

Für die molekulargenetische Untersuchung benötigt man zuerst eine Blutprobe von einem an einer FAP erkrankten Angehörigen. Aus der Blutprobe wird die Erbsubstanz (DNS oder DNA) isoliert und dann in einzelnen Abschnitten des APC-Gens direkt nach eventuellen Veränderungen (Mutationen) im Gen gesucht. Wird bei einem FAP-Patienten eine Mutation im APC-Gen gefunden, so ist die Diagnose genetisch gesichert und den Kindern sowie anderen verwandten Personen des Patienten kann eine genetische Testung hinsichtlich des Vorliegens dieser Mutation angeboten werden. Mit dieser Untersuchung können die Anlageträger und die Nicht-Anlageträger für die FAP sicher diagnostiziert werden.

Da bei Patienten aus verschiedenen Familien unterschiedliche Mutationen auftreten, die über einen großen Teil des APC-Gens verstreut sind, muss man bei jeder einzelnen Familie nach der hier vorliegenden Veränderung im APC-Gen suchen. Dies ist technisch aufwändig, und bei einem Teil der Familien ist es mit den heute verfügbaren Methoden der Mutationssuche nicht möglich, die vorliegende Veränderung im Gen aufzufinden.

Was ist MAP (MUTYH-assoziierte Polyposis)?

Im Jahre 2002 wurde eine neue Form der adenomatösen Polyposis entdeckt, die als MAP (MUTYH-assoziierte Polyposis) bezeichnet wird.

Krankheitsbild und Vererbung der MAP

Klinisch ist die MAP im Wesentlichen vergleichbar mit der durch APC-Mutationen verursachten attenuierten FAP (siehe AFAP).

Im Unterschied zu der bisher bekannten autosomal-dominant erblichen und durch Mutationen im APC-Gen (auf Chromosom 5) verursachten FAP und AFAP wird die MAP durch Veränderungen im MUTYH-Gen (auf Chromosom 1) verursacht und folgt einem **autosomal-rezessiven** Erbgang (Bild 6).

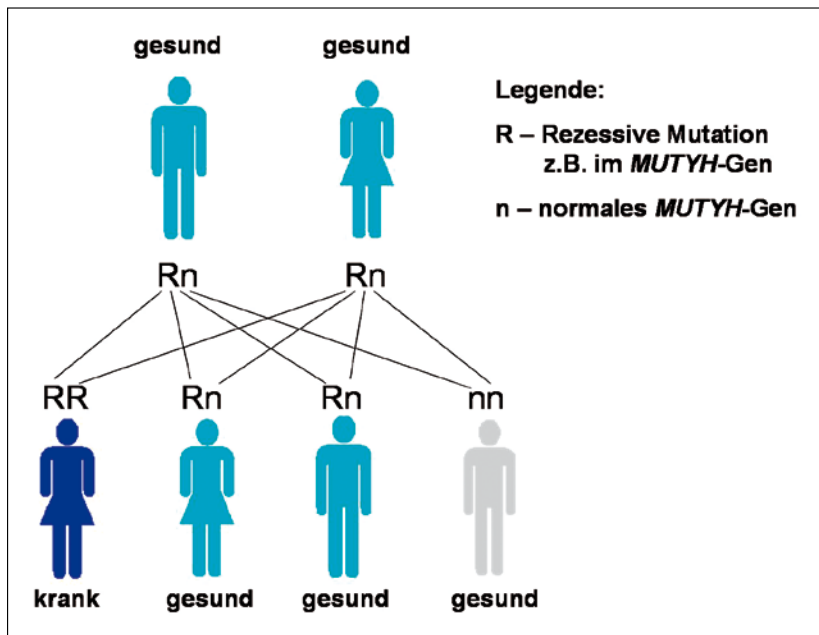


Bild 6. Autosomal-rezessiver Erbgang.

Kennzeichnend für den autosomal-rezessiven Erbgang ist, dass beide Eltern gesund sind und oft ein Einzelpatient oder mehrere Geschwister in der Familie erkrankt sind.

Dieses bedeutet, dass die Polyposis-Erkrankung nur auftritt, wenn beide Kopien des MUTYH-Gens (die vom Vater und die von der Mutter geerbte Genkopie) eine Veränderung aufweisen.

Eine MAP wird bei etwa 15–20 % der Patienten mit einer milden Verlaufsform der adenomatösen Polyposis diagnostiziert.

Wegen des hohen Krebsrisikos wird MAP-Patienten (also Trägern von Mutationen in beiden Kopien des MUTYH-Gens) das gleiche Früherkennungsprogramm wie Kindern von Patienten mit der APC-assoziierten attenuierten FAP (AFAP) empfohlen (siehe Seite 19–20).

Risikopersonen und Erkrankungsrisiko bei der MAP

Aufgrund des autosomal-rezessiven Erbgangs haben Geschwister eines MAP-Patienten ein Risiko von 25 %, von den Eltern zwei veränderte Genkopien zu erben und daher zu erkranken.

Alle Kinder eines MAP-Patienten sind in jedem Falle Träger einer veränderten Genkopie (ebenso wie beide Eltern des Patienten). Sie werden als „heterozygot“ für eine Mutation im MUTYH-Gen bezeichnet. Nach derzeitiger Erkenntnis haben heterozygote Träger einer MUTYH-Mutation (also Kinder und Eltern eines MAP-Patienten) nur ein geringfügig erhöhtes Risiko für Darmkrebs.

In der Allgemeinbevölkerung wird bei einer von etwa 50 (gesunden) Personen eine Mutation in *einer* Kopie des MUTYH-Gens festgestellt (Heterozygotenfrequenz etwa 2%). Daher haben Kinder eines MAP-Patienten ein Risiko von etwa 1%, zwei Mutationen im MUTYH-Gen zu tragen und an MAP zu erkranken.

Es ist sinnvoll, sich im Rahmen einer humangenetischen Beratung über das Krankheitsbild, über das Erkrankungsrisiko sowie über die verschiedenen Möglichkeiten und die Bedeutung der molekulargenetischen Diagnostik bei MAP zu informieren.

Polymerase Proofreading-assozierte Polyposis (PPAP) – eine neu entdeckte Form der Polyposis

Bisher konnte man bei Patienten mit einer **adenomatösen Polyposis** des Dickdarms lediglich zwei Formen genetisch voneinander abgrenzen: Zum einen die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), die auf genetischen Veränderungen (Mutationen) im APC-Gen beruht, und die MUTYH-assozierte Polyposis (MAP), die durch Mutationen im MUTYH-Gen verursacht wird. Vor kurzem konnte nun eine dritte, allerdings sehr seltene Form, identifiziert werden.

Krankheitsbild

In einer wissenschaftlichen Veröffentlichung aus dem Jahr 2013 (Palles et al., 2013) konnten in mehreren Familien bestimmte genetische Veränderungen (Mutationen) in den Erbanlagen *POLE* (c.1270C>G;p.Leu424Val) und *POLD1* (c.1433G>A;p.Ser478Asn) als seltene Ursache für das familiär gehäufte Auftreten von mehreren Adenomen und Dickdarmkrebs-Erkrankungen identifiziert werden. Das Krankheitsbild wird derzeit als **Polymerase Proofreading-assozierte Polyposis (PPAP)** bezeichnet.

Bei den bisher identifizierten Familien mit einer PPAP zeigte sich eine starke Variabilität des Krankheitsverlaufs im Hinblick auf die Anzahl der Polypen, das Erkrankungsalter und das Risiko für Darmkrebs. Die PPAP ist durch das Auftreten von einigen (≥ 5) bis vielen Polypen (Adenomen) und einer Häufung von Dickdarmkrebs mit meist jungem Erkrankungsalter (≤ 40 Jahre) charakterisiert; sie ist somit vergleichbar mit einer milden familiären adenomatösen Polyposis (AFAP) oder einer MUTYH-assozierten Polyposis (MAP). In einigen Fällen kann sie aber auch dem erblichen Darmkrebs ohne Polyposis (HNPCC / Lynch-Syndrom) ähneln.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie (Spier et al., International Journal of Cancer, 2015) konnten vier weitere Familien mit der *POLE* Mutation c.1270C>G; p.Leu424Val identifiziert werden und das Symptomenspektrum des Krankheitsbildes erweitert werden. Bei insgesamt 14 Mutationsträgern aus diesen Familien konnte gezeigt werden, dass häufig mehrere Dickdarmkrebs-Erkrankungen bei einer Person auftreten (wenn nur eine teilweise Entfernung des Dickdarms erfolgt war) und häufig Adenome im Zwölffingerdarm (Duodenum) bestehen. Es fand sich auch ein Patient mit einem Duodenalkarzinom (siehe Bild 7). Außerdem wurden bei einzelnen Patienten verschiedene gut- und bösartige Tumoren

außerhalb des Magen-Darm-Traktes gefunden. Ob diese Tumoren auch ursächlich in Zusammenhang mit der POLE-Mutation stehen und damit auf ein breiteres Tumorspektrum der PPAP hinweisen, kann erst durch zukünftige Studien mit größeren Patientenzahlen festgestellt werden.

Erbgang und Wiederholungsrisiko bei der PPAP

Die PPAP wird wie die FAP **autosomal-dominant** vererbt. Das heißt, Kinder von Betroffenen haben unabhängig vom Geschlecht ein Risiko von 50 %, ebenfalls die veränderte Erbanlage und damit das erhöhte Tumorrisiko zu tragen.

Wenn in einer Familie bei einer erkrankten Person eine krankheitsverursachende Mutation im *POLE*- oder *POLD1*-Gen identifiziert werden konnte, besteht die Möglichkeit der **vorhersagenden (prädiiktiven) Diagnostik** bei den (gesunden) Risikopersonen der Familie. Eine solche vorhersagende Diagnostik soll

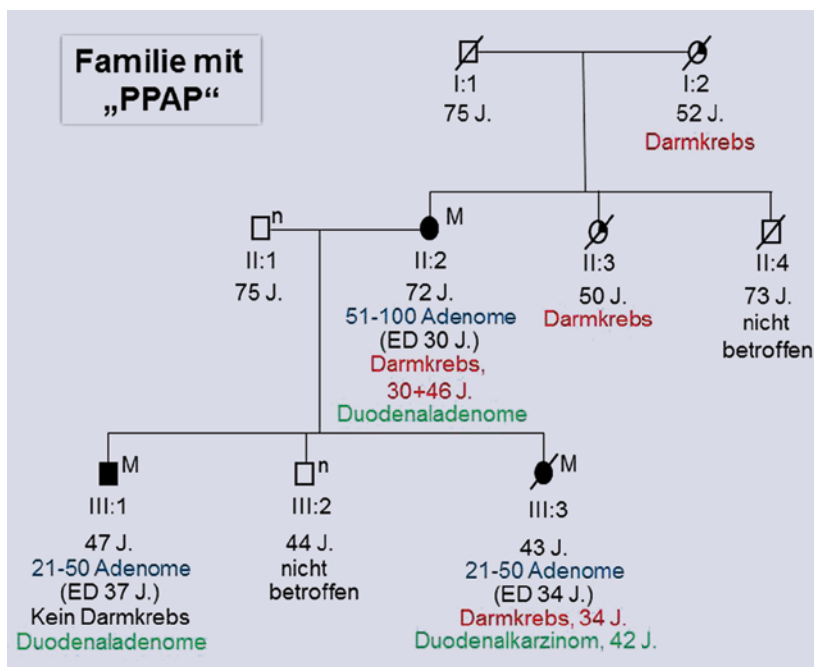


Bild 7. Stammbaum einer typischen Familie mit

Polymerase Proofreading-assoziierter Polyposis (PPAP). ED = Erstdiagnose,

M = Nachweis der Mutation, n = Ausschluss der Mutation.

Quelle: Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen, Universitätsklinikum Bonn

nach Gendiagnostikgesetz nur im Rahmen einer humangenetischen Beratung durchgeführt werden und in der Regel ab einem Alter, in dem sich Konsequenzen für die Früherkennung ergeben (also etwa ab 15 Jahren, siehe Seite 20).

Wann sollte man an eine PPAP denken?

An eine PPAP sollte man also insbesondere dann denken, wenn in einer Familie eine adenomatöse Polyposis besteht und gehäuft Dickdarmkrebs aufgetreten ist und über die molekulargenetische Untersuchung in den bekannten Genen (APC und MUTYH) keine Ursache gefunden werden konnte. Auch wenn in einer Familie zunächst der Verdacht auf erblichen Darmkrebs ohne Polyposis (HNPCC / Lynch-Syndrom) geäußert worden ist, in der Tumorgewebsuntersuchung keine HNPCC-typischen Auffälligkeiten gefunden worden sind (mikrosatellitenstabiler Tumor) und einzelne Polypen vorliegen, kann das Vorliegen einer PPAP in Erwägung gezogen werden. **Für eine genauere Einschätzung und Veranlassung einer molekulargenetischen Diagnostik ist eine humangenetische Beratung zu empfehlen.**

Literatur

Palles, C., Cazier, J.B., Howarth, K.M., Domingo, E., Jones, A.M., Broderick, P., Kemp, Z., Spain, S.L., Guarino, E., Salguero, I., Sherborne, A., Chubb, D., Carvajal-Carmona, L.G., Ma, Y., Kaur, K., Dobbins, S., Barclay, E., Gorman, M., Martin, L., Kovac, M.B., Humphray, S., CORGI Consortium; WGS500 Consortium, Lucassen, A., Holmes, C.C., Bentley, D., Donnelly, P., Taylor, J., Petridis, C., Roylance, R., Sawyer, E.J., Kerr, D.J., Clark, S., Grimes, J., Kearsey, S.E., Thomas, H.J., McVean, G., Houlston, R.S., Tomlinson, I.: Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet.* 2013 Feb;45(2):136-44. doi: 10.1038/ng.2503. Epub 2012 Dec 23. PMID: 23263490

Spier, I., Holzapfel, S., Altmüller, J., Zhao, B., Horpaopan, S., Vogt, S., Chen, S., Morak, M., Raeder, S., Kayser, K., Stienen, D., Adam, R., Nürnberg, P., Plotz, G., Holinski-Feder, E., Lifton, R.P., Thiele, H., Hoffmann, P., Steinke, V., Aretz, S.: Frequency and phenotypic spectrum of germline mutations in POLE and seven other polymerase genes in 266 patients with colorectal adenomas and carcinomas. *Int J Cancer.* 2015 Jul 15;137(2):320-31. doi: 10.1002/ijc.29396. Epub 2015 Jan 20. PMID:25529843

Vorsorgeprogramm

Vorsorgeprogramm bei der klassischen FAP

Im 10. Lebensjahr

- aufklärendes Gespräch
- körperliche Untersuchung
- humangentisches Beratungsgespräch
- molekulargenetische Untersuchung (nur möglich, wenn die genetische Ursache bei einem Erkrankten der Familien bekannt ist)
- Blutabnahme für molekulargenetische Untersuchung
Die Möglichkeiten der molekulargenetischen Untersuchungen sowie die Ergebnisse sollten mit der Familie im Rahmen eines humangenetischen Beratungsgesprächs ausführlich erörtert werden.
- Enddarmspiegelung in jährlichen Abständen:
Diese Untersuchung ist nur bei Familienmitgliedern erforderlich, die eine nachgewiesene genetische Veränderung haben. Sollte sich in der Familie die krankheitsverursachende Mutation nicht darstellen lassen, sollte die Enddarmspiegelung bei allen Nachkommen durchgeführt werden.

Falls Polypen im Enddarm festgestellt werden, muss eine Spiegelung des gesamten Dickdarms erfolgen, um das Stadium der Erkrankung besser abschätzen zu können. Sollte eine Operation notwendig werden, ist zur Abklärung von eventuellen Veränderungen im Bereich des Magens und Zwölffingerdarms eine Spiegelung dieser Organe (Gastroskopie) empfehlenswert.

Der Polypenbefall des Dickdarms ist variabel, sowohl in Bezug auf Verteilung und Größe, der Polypen und somit auch in Bezug auf das Alter, in dem der operative Eingriff durchgeführt werden sollte. Die betreuenden Ärzte werden den Zeitpunkt abhängig machen von der Anzahl, Größe und Verteilung der Polypen in Zusammenschau mit dem feingeweblichen (histologischen) Befund. Das Operationsalter bei der klassischen FAP liegt heute oft in dem Alter zwischen 15 und 20 Jahren. Allerdings kann aufgrund der individuellen Krankheitsausprägung der Zeitpunkt sowohl deutlich jünger als auch deutlich älter ausfallen.

In seltenen Fällen ist der Eingriff auch zu einem früheren oder späteren Zeitpunkt angebracht. Der Zeitpunkt zur Durchführung der prophylaktischen Operation sollte immer in Abhängigkeit von der Krankheitsausprägung bei dem einzelnen Patienten festgelegt werden. Die Entscheidung über den geeigneten Zeitpunkt der Operation sollte von Klinikern (Chirurgen, Gastroenterologen) getroffen werden, die Erfahrung mit der Erkrankung haben.

Kinder, die aufgrund der molekulargenetischen Untersuchung die Mutation nicht geerbt haben, können – je nach Sicherheit des Ergebnisses dieser Diagnostik – heute oft aus der Vorsorge ganz entlassen werden und sollten sich später den gesetzlichen Krebsvorsorgeuntersuchungen unterziehen.

Vorsorgeprogramm für Kinder von Patienten mit attenuierter FAP (AFAP)

Risikopersonen und nachgewiesene Mutationsträger aus Familien mit attenuierter FAP sollten im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung im Alter von 15 Jahren erstmals koloskopiert werden. Finden sich keine Polypen, sollten diese Personen ab dem 20. Lebensjahr jährlich koloskopiert werden.

Im 15. Lebensjahr:

- Aufklärendes Gespräch
- Körperliche Untersuchung
- Humangenetisches Beratungsgespräch
- Genetische Testung (nur möglich, wenn die genetische Ursache bei einem Erkrankten der Familie bekannt ist).

Ist die krankheitsverursachende Mutation in der Familie nicht bekannt, sollte das obengenannte Vorsorgeprogramm allen Risikopersonen (erstgradig Verwandten eines Erkrankten) angeboten werden.

Vorsorgeprogramm für Geschwister von Patienten mit MAP

Aufgrund des vergleichbaren klinischen Verlaufs der MAP und der AFAP wird für Risikopersonen aus MAP-Familien das gleiche Vorsorgeprogramm wie für AFAP (siehe oben) empfohlen.

Vorsorgeprogramm für Familien mit PPAP

Da derzeit für die PPAP noch kein eigenes Früherkennungsprogramm existiert, erfolgen die Empfehlungen in Anlehnung an die milde (attenuierte) FAP (siehe oben).

Erste Symptome bei FAP

Die ersten Dickdarmpolypen treten in der Regel zwischen dem 10. und 25. Lebensjahr auf. Die Krankheit verläuft zunächst meist unauffällig, erst zu einem späteren Zeitpunkt können folgende Beschwerden auftreten:

- Blut- und/oder Schleimabgang über den After
- Durchfälle oder Verstopfung, oder häufiger Wechsel zwischen Durchfall und Verstopfung
- Blähungen
- Schmerzen im Bauch oder im Enddarmbereich
- Gewichtsverlust

Risikopersonen sollten nicht warten, bis erste Symptome auftreten! Zu diesem Zeitpunkt kann bereits ein bösartiger Tumor vorhanden sein!

Es ist wichtig, dass Risikopersonen aus Polyposis-Familien ab einem Alter von 10 Jahren (bei klassischer FAP) bzw. ab 15 Jahren (bei den mildereren Verlaufsformen AFAP, MAP, PPAP) regelmäßig untersucht werden, auch wenn sie keine der obengenannten Beschwerden zeigen.

Diagnose

Obwohl die molekulargenetische Untersuchung wertvolle Hinweise für die Diagnose der FAP oder MAP geben, kann die Ausprägung der Erkrankung nur mittels Darmspiegelung und Untersuchung einer Gewebeprobe festgestellt werden.

Enddarmspiegelung (Rektosigmoidoskopie)

Bei Risikopersonen für klassische FAP wird eine Spiegelung des Enddarms ab dem 10. Lebensjahr in jährlichem Abstand dringend empfohlen.

Da bei dieser Untersuchung nur der letzte Abschnitt des Darms betrachtet wird, ist sie nicht mit Schmerzen verbunden und wird somit ohne Betäubung, auch bei Kindern, problemlos durchgeführt. Außer einem Klysma (kleinem Einlauf) kurz vor der Untersuchung ist keine weitergehende Vorbereitung notwendig.

Vollständige Dickdarmspiegelung (Koloskopie)

Bei Risikopersonen aus Familien mit milder Verlaufsform der FAP (AFAP, MAP, PPAP) wird eine vollständige Dickdarmspiegelung empfohlen.

Diese Untersuchung wird auch empfohlen, wenn bei der Enddarmspiegelung (siehe oben) Polypen festgestellt wurden. Um zu beurteilen, ob auch im restlichen Dickdarm Polypen aufgetreten sind, ist eine vollständige Dickdarmspiegelung notwendig.

Bei einer Koloskopie wird der gesamte Dickdarm mit einem flexiblen endoskopischen Gerät, das etwa daumendick ist, betrachtet. Da diese Untersuchung unangenehmer ist als die Enddarmspiegelung, wird ein Beruhigungsmittel gegeben, sodass die Patienten während der Untersuchung schlafen. Bei der Koloskopie muss der Darm mit etwas Luft entfaltet werden; dabei entstehen Schmerzen, ähnlich wie bei starken Blähungen.

Therapie

Wenn die Diagnose einer FAP gestellt ist, wird grundsätzlich die Entfernung des Dick- und Mastdarms empfohlen. Der Zeitpunkt der Operation sollte individuell und abhängig vom Polypenwachstum festgelegt werden.

Es gibt im Wesentlichen drei Operationsmethoden:

1. Komplette Entfernung des Dick- und Mastdarms mit Dünndarmbeutelbildung unter Erhaltung des Schließmuskels
(Proktokolektomie mit einer ileopouchanal (IPAA) Anastomose)

Entfernt wird der gesamte Dickdarm und Mastdarm, ohne den Schließmuskel zu verletzen (siehe Bild 8). Zum Schutz der Naht wurde früher immer ein für ca. 3 Monate künstlicher Dünndarmausgang (Ileostoma) angelegt. Heute wird der Eingriff oft auch ohne diese Maßnahme durchgeführt. Alternativ, sofern trotzdem ein Ileostoma vorgeschaltet wird, kann man diesen heute deutlich kürzer belassen. Allerdings gibt es neuere Daten die zeigen, dass gerade in dem Bereich eines ehemaligen Dünndarmausgangs am rechten Unterbauch später **Desmoide** (siehe Seite 9, 27, 29) vermehrt auftreten.

Nach einer angemessenen Anpassungszeit wird die Dünndarmschleimhaut des Beutels die Aufgabe des Dickdarms zum Teil übernehmen und dem flüssigen Stuhl Wasser entziehen. Operierte Patienten haben durchschnittlich eine Stuhlentleerung von 3 – 6 in 24 Stunden. Bei jüngeren Menschen sind die Ergebnisse dieser Operation besonders gut, da sich der Darm in jungen Jahren an die Veränderungen leichter anpasst. In der Regel kann der Operierte ein völlig normales Leben führen. In der Hand geübter Chirurgen ist auch ein minimal invasives Vorgehen mit sehr guten kosmetischen Ergebnissen möglich.

2. Entfernung des Dickdarms mit Dünndarm-Enddarm-Verbindung
(Ileorektale Anastomose)

Bei diesem Eingriff wird der Enddarm (die letzten 16 cm des Dickdarms) belassen und das Ende des Dünndarms an den Enddarm angenäht (siehe Bild 9).

Die Entscheidung für diese Operation ist nur dann in Betracht zu ziehen, wenn keine Polypen im Enddarm vorhanden sind. Der Enddarm muss dann in kurzfristigen Abständen durch Spiegelung (Rektoskopie) kontrolliert und Polypen, die dort entstehen, gegebenenfalls abgetragen werden.

Oft ist in späteren Jahren durch vermehrtes Polypenwachstum doch die Entfernung des Mastdarms erforderlich. Die funktionellen Ergebnisse der Nachoperation sind schlechter, es ist auch öfter ein Bauchschnitt erforderlich. Der Vorteil besteht in dem weniger ausgedehnten Ersteingriff. Eine leicht erhöhte Stuhlfrequenz muss auch hier in Kauf genommen werden.

3. Vollständige Entfernung des Dick- und Enddarms (Proktokolektomie) einschließlich des Schließmuskelapparates mit Anlage eines bleibenden Dünndarmausgangs (permanente Ileostomie)

Hierbei wird der gesamte Dickdarm, der Enddarm und der Schließmuskel entfernt, der Darmausgang wird verschlossen. In der Regel bleibt die Kontur des Gesäßes erhalten und man kann beispielsweise in der Sauna diese Veränderung nicht sehen. Der erforderliche Dünndarmausgang (s. Bild 10) ist anders als ein Dickdarmausgang, weil hierüber mehr Flüssigkeit verloren wird, was dazu führt, dass man den Stomabeutel öfter wechseln muss. Grundsätzlich ist diese Situation dennoch in der Regel mit einer guten Lebensqualität verbunden. Eine weitere Verbesserung der Mobilität kann dadurch gegeben sein, dass man einen dichten Pouch vorschaltet (Kock'sche Tasche oder Bernett Pouch). Diese beiden Verfahren gibt es schon sehr lange und sind für manche Patienten mit einem definitiven, also bleibenden Ileostoma eine hervorragende Möglichkeit die Lebenssituation weiter zu verbessern. Dabei sollte man Für und Wider dieses großen Eingriffs sorgfältig mit entsprechend erfahrenen Chirurgen ausführlich diskutieren.

Der Patient und die behandelnden Ärzte sollten gemeinsam überlegen und entscheiden, welches Operationsverfahren in der jeweiligen Situation am besten geeignet ist.

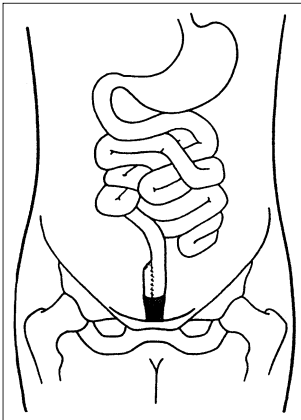


Bild 8. Entfernung des Dickdarms mit Dünndarmbeutelbildung unter Erhaltung des Schließmuskels (Ileoanale Pouchoperation).

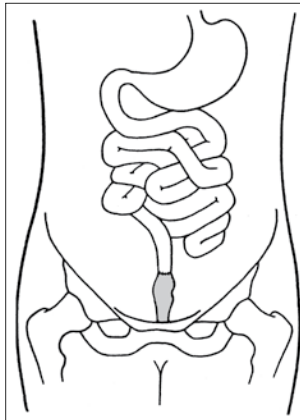


Bild 9. Entfernung des Dickdarms mit Dünndarm-Enddarm-Verbindung (ileorektale Anastomose).

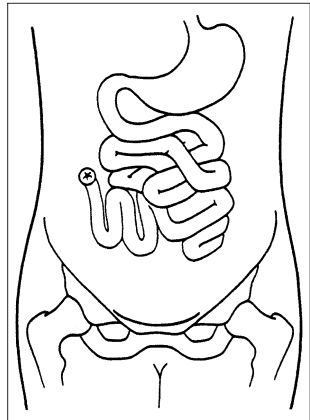


Bild 10. Vollständige Entfernung des Dickdarms und Enddarms mit künstlichem Dünndarm-Ausgang (totale Proktokolektomie mit bleibendem Ileostoma).

Quelle Bild 8, 9 und 10: Ch. Herfarth, J. Stern 1990, Colitis ulcerosa Adenomatosis coli
Funktionserhaltende Therapie, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York London Paris
Tokyo Hong Kong

Dauer des Krankenhausaufenthalts und Verlauf nach der Operation

Die Dauer des Krankenhausaufenthalts nach der Dickdarmoperation hängt im Wesentlichen von der Art der durchgeführten Operation ab. Meist kann man etwa 8 bis 12 Tage nach dem Eingriff entlassen werden.

Am ersten Tag nach der Operation darf man bereits aufstehen. Es ist normal, dass man nach der Operation körperliche Anstrengung zunächst als mühsam empfinden wird. Allerdings bedingt die postoperative Schmerztherapie, dass den meisten Patienten das Aufstehen nicht sehr schwer fällt.

Der Kostaufbau kann in der Regel bereits am Tag nach der Operation beginnen, Trinken ist bereits am OP-Tag erlaubt. In den ersten Tagen hat man meistens noch wenig Appetit und es kann zu Übelkeit kommen.

Es versteht sich von selbst, dass zunächst schwer verdauliche Nahrungsmittel noch nicht auf dem Speiseplan stehen. Auch frisches Obst, Obstsaftsäfte und ballastreiche Ernährung werden in den ersten Wochen möglicherweise nicht getragen. Nach der Entlassung kann man wieder anfangen, sich abwechslungsreicher zu ernähren. Ganz entscheidend ist die ausreichende Flüssigkeitsaufnahme (mindestens 2,5 – 3 Liter pro Tag). Es kann allerdings Wochen und Monate dauern, bis sich der Körper auf die veränderte Situation eingestellt hat. In der Anfangsphase darf man sich deshalb nicht entmutigen lassen. Um Unsicherheiten zu vermeiden, sollte vor der Entlassung ein ausführliches Gespräch mit dem Arzt oder einer Diätassistentin erfolgen.

Nach der Entlassung wird man sich zu Hause noch 4–6 Wochen erholen. Die Aktivitäten werden eingeschränkt sein, aber langsam kehren die Kräfte zurück. Bei der ileoanalen Pouchoperation –sofern ein künstlicher Darmausgang angelegt wurde– wird dieser nach einem individuell zu besprechenden Zeitraum wieder verschlossen. Dieser ist abhängig zu machen von der Situation des eigentlichen Eingriffs, der „Sicherheit“ der Pouchnaht und des postoperativen Verlaufes. Frühestens nach 10 Tagen kann er bei völlig normalem Verlauf zurückverlegt werden, also wenn gewünscht noch während des Aufenthalts für die Dickdarmoperation. Bei den anderen genannten Operationsverfahren ist etwa nach 6 Wochen mit der Wiederherstellung der körperlichen Leistungs- und Arbeitsfähigkeit zu rechnen.

Möglichkeiten einer medikamentösen Prävention (Chemoprävention)

Bestimmte Medikamente, z.B. Sulindac oder Celecoxib können manchmal vorübergehend ein Polypenwachstum verlangsamen bzw. sogar zu einer Polypenrückbildung führen. Leider bleibt dennoch das Krebsentstehungsrisiko nach

heutigem Kenntnisstand bestehen. Insofern muss eine Einnahme dieser Substanzen engmaschig kontrolliert, bzw. eher in Studien durchgeführt werden. Es handelt sich heute bei allen Präparaten, die in Frage kommen, um eine sogenannte „Off label“ Indikation, d.h. dass die Medikamente für diese Erkrankung nicht zugelassen sind. Aus diesem Grund werden sie oft von den Krankenkassen nicht bezahlt. Dabei ist die Situation einer Desmoidbehandlung mit Tamoxifen und Sulindac eine Behandlung, die zunehmend von den Krankenkassen (trotz der weiterhin bestehenden Off-label-Indikation) getragen wird. Zusammenfassend kann es manchmal sinnvoll sein, ggfs. im Rahmen von Studien, Präparate zu einer Prävention einzunehmen, wobei Risiken und Nutzen gut abgewogen werden müssen.

Veränderung der Lebensqualität nach Dickdarmentfernung

Nach einem angemessenen Zeitraum können die meisten Patienten wieder normale Nahrung einnehmen und ein unbeeinträchtigtes soziales, berufliches und sexuelles Leben führen. Bei jüngeren Patienten kann sich der Körper besser und schneller an die veränderte Situation anpassen.

Vielleicht wird man auch nachts zur Toilette gehen müssen. In jedem Fall können und sollten bei anfänglichen häufigeren Stuhlgängen stuhlregulierende Medikamente eingesetzt werden.

Patienten, bei denen ein endständiger künstlicher Ausgang angelegt wurde, müssen die größte körperliche Umstellung in Kauf nehmen. Doch auch nach diesem Eingriff kann man ein normales und aktives Sozialleben ohne wesentliche Beeinträchtigung führen. Die Stomaversorgung wird bald zur gut beherrschbaren täglichen Routine. Auch ein Stoma beeinträchtigt das Sexualleben nicht, es erfordert jedoch Verständnis und Akzeptanz beider Partner.

Bei unkompliziertem Verlauf führt keine der genannten Operationsmethoden zu einer Beeinträchtigung der Zeugungsfähigkeit beim Mann. Frauen sollten jedoch im ersten Jahr nach einer Operation noch nicht schwanger werden. Danach lassen sich alle genannten Operationsverfahren mit einer normalen Schwangerschaft und Geburt vereinbaren.

Nachsorge

Die frühzeitige Diagnosestellung und die vorbeugende Behandlung der Polypoidosis coli durch chirurgische Maßnahmen führen zu einer erheblichen Verbesserung der Lebenserwartung. Wenn ein Teil des Enddarms belassen wurde, sind lebenslang engmaschige Enddarmspiegelungen mit Abtragung der Polypen in jährlichem Abstand dringend zu empfehlen. Nach der ileoanalen Pouchoperation sind nach Ablauf des ersten Jahres Nachuntersuchungen in jährlichem Abstand angezeigt.

Polypen können auch in anderen Organen des Verdauungssystems entstehen, z. B. sehr häufig im Magen und Zwölffingerdarm. Während es sich bei den Polypen im Magen fast ausschließlich um harmlose zystische Magendrüsen handelt, liegen im Zwölffingerdarm häufiger Adenome vor, die nach einiger Zeit bösartig werden können. Aus diesem Grund wird beginnend ab spätestens dem 25.-30. Lebensjahr die Durchführung regelmäßiger Magen- und Zwölffingerdarmspiegelungen empfohlen. Dabei werden die erforderlichen Abstände (1-3 Jahre) von dem Untersucher in Abhängigkeit von dem Befund festgelegt. Bei unauffälligem Befund sollte diese Untersuchung in dreijährlichem Abstand, bei Nachweis von Adenomen jedoch einmal jährlich durchgeführt werden.

Bei ca. 30% aller FAP-Patienten entstehen sogenannte **Desmoide**. Diese sind weder gut noch bösartig, denn sie wachsen zwar in andere Gewebe ein, können aber keine Tochtergeschwülste (Metastasen) bilden. Sie entstehen bei FAP-Patienten meist nach einem operativen Eingriff (durchschnittlich 1-5 Jahre danach) an der Bauchdecke oder im Bauchraum. Wenn man als FAP-Patient im Bereich des Bauchraumes einen neu aufgetretenen „Knubbel“ tastet, sollte man diesen in einem erfahrenen Zentrum abklären lassen, um ggf. frühzeitig mit einer Behandlung zu beginnen.

Richtlinien für die Nachsorge (bei unauffälligem Verlauf)

- Ausführliche körperliche Untersuchung jährlich
- Pouchspiegelung bzw. Mastdarmspiegelung jährlich
- Magen- und Zwölffingerdarmspiegelung in dreijährlichem Abstand, bzw. häufiger bei pathologischem Befund
- Ultraschall des Bauchraums jährlich. Bei Frauen **jährliche** Ultraschall-Untersuchung der Schilddrüse zwischen dem 15. und 50. Lebensjahr.

FAP und assoziierte Tumorerkrankungen

Das APC-assoziierte Tumorsyndrom ist im Wesentlichen charakterisiert durch die klinisch auffällige Neigung zur Polypenbildung im Dickdarm mit hoher Gefahr der Darmkrebsentstehung. Wie bei den meisten bekannten genetischen Tumorsyndromen ist allerdings die erhöhte Tumorneigung auch bei der FAP nicht ausschließlich auf ein Organ (bzw. eine Tumorart) – hier die Darmpolyposis – beschränkt. Die im Rahmen der FAP-Tumordisposition assoziierten Tumorrisiken umfassen vielmehr ein Spektrum verschiedener gutartiger und bösartiger Tumorerkrankungen (Neoplasien). Die jeweiligen Erkrankungsrisiken für die hier assoziierten Neoplasien sind dabei sehr unterschiedlich hoch und können von einer nahezu 100%igen Erkrankungswahrscheinlichkeit (z. B. für die Darmpolyposis bei FAP-Anlageträgern) bis in zahlenmäßig absolut geringe Risiken (z. B. im niedrig einstelligen Bereich für bestimmte andere Neoplasien) variieren. Allerdings liegt die Häufigkeit der jeweils assoziierten Neoplasien immer über der Erkrankungshäufigkeit in der Durchschnittsbevölkerung.

Während die Darmpolyposis als häufigste und auch klinisch sehr schwerwiegende Tumormanifestationen der FAP hinlänglich bekannt ist, sind andere FAP-Manifestationen oder -Risiken selbst in FAP-betroffenen Familien und bei betreuenden Ärzten oftmals nicht in gleicher Weise präsent oder nur zum Teil bekannt. Gutartige FAP-assoziierte Neoplasien oder Gewebehyperplasien (Zellvermehrung), die für sich selbst keine wesentliche Krankheitssymptomatik bedeuten, können im Einzelfall neben der Darmpolyposis zur Erkennung einer bisher nicht diagnostizierten FAP-Erkrankung beitragen. Bei bekannter bzw. familiärer FAP sollten im Rahmen der ärztlichen Langzeitbetreuung neben der Darmkrebsvorsorge (bzw. operative Darmentfernung; Kolektomie) immer auch an die selteneren ggf. bösartigen Neoplasien gedacht werden.

Im Folgenden sind im Detail die bekannten Neoplasien aufgeführt, die zum FAP-Tumorspektrum gehören. Die Tumore sind in rein gutartige Neoplasien und Gewebehyperplasien, primär gutartige Neoplasien mit Gefahr der bösartigen Entartung und primär bösartige Neoplasien getrennt. Bei gutartigen im Gegensatz zu bösartigen Tumoren tritt i.d.R. keine Infiltration in benachbarte Gewebestrukturen und auch keine Metastasenbildung auf.

1. Gutartige Neoplasien oder Hyperplasien bei FAP

– Congenitale Hyperplasie des Retinalen Pigmentepithels (CHRPE)

eine i.d.R. bereits bei Geburt vorhandene harmlose Hyperplasie (Zellvermehrung) der Zellen der Pigmentschicht in der Augennetzhaut (bei ca. 80% der klassischen FAP-Patienten); eine Sehbeeinträchtigung geht nicht damit einher.

Eine CHRPE kann in FAP-Familien bereits im Kindesalter als Indikator auf eine FAP-Anlageträgerschaft hindeuten.

– Osteome

Gutartige Knochentumore v.a. im Bereich von Kiefer- Gesichts- oder Schädelknochen (bei ca. 75–90 % der FAP-Patienten); Osteome im Kieferknochen können zu Zahnfehlstellungen führen.

– Epidermoidzysten der Haut

Gutartige zystische Tumore in der Haut, die durch Zellvermehrung von in der Leder- oder Unterhaut befindlicher, hier ortsuntypischer Epidermiszellen entstehen (Epidermis = Oberhaut); Epidermoidzysten der Haut finden sich bei ca. 50 % der FAP-Patienten; Auftreten häufig bereits im Kindesalter; es besteht i. d. R. keine klinische Relevanz.

– Desmoide

Gutartige Bindegewebetumore v.a. an der Bauchwand oder im Bauchraum (bei bis zu 30 % der FAP-Patienten; u. U. nach Operationen); die Tumore können durch Größenzunahme und Druck auf benachbarte Strukturen Probleme bereiten (Bild 11a und 11b).

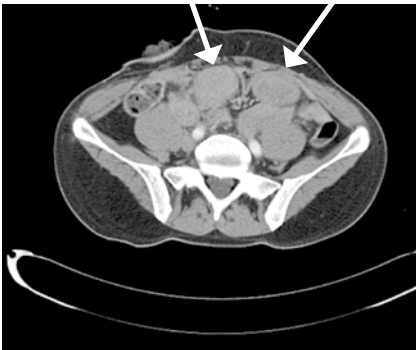


Bild 11a: 48-jähriger FAP-Patient; MRT von multifokalen Desmoidtumoren im Bauchbereich. Mehrere Tumorherde im Unterbauch (Pfeile).

Quelle: Dr. M. D’Anastasi und Prof. M. Reiser
Institut für Klinische Radiologie LMU München

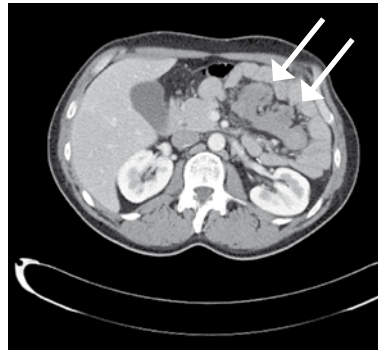


Bild 11b: 48-jähriger FAP-Patient; MRT von multifokalen Desmoidtumoren im Bauchbereich. Mehrere Tumorherde im Oberbauch (im Bauchinnenraum, nicht Bauchwand; Pfeile).

Quelle: Dr. M. D’Anastasi und Prof. M. Reiser
Institut für Klinische Radiologie LMU München

– Gutartige Tumore von Haut und Unterhautgeweben

Verschiedene gutartige Tumore wie z. B. Atherome (Talgdrüsentumore), Lipome (Fettgewebetumore), Fibrome (meist kleinere Bindegewebstumore), Leiomyome (Tumore der glatten Muskulatur).

– Drüsenkörperzysten im Magen

Gutartige polypenartige Veränderungen der Magenschleimhaut ohne Entartungstendenz (bei ca. 50–60% der FAP-Patienten); keine eigene klinische Bedeutung; der Befund von Drüsenkörperzysten kann auf eine FAP hinweisen.

Osteome und verschiedene Haut- oder Weichteiltumore kommen bei der als **Gardner-Syndrom** benannten Variante der FAP vor. Die Kombination der FAP mit Tumoren des Zentralnervensystems (v. a. Medulloblastom) wird als **Turcot-Syndrom** bezeichnet. Ein nicht neoplastisches zusätzliches Phänomen bei FAP-Anlageträgern ist das Auftreten von Zahnanomalien oder Anzahlabweichungen mit überzähligen oder nicht angelegten einzelnen Zähnen. Eine Kiefernrontgen-diagnostik im Vorschulalter ist zur Vermeidung von Zahnstellungsproblemen sinnvoll.

2. Primär gutartige Neoplasien mit Gefahr der bösartigen Entartung bei FAP

– **Dickdarmpolyposis** mit adenomatösen Polypen (primär gutartige Drüsenumore mit Gefahr der bösartigen Entartung im Dickdarm; bei bis zu 100 % der FAP-Patienten; siehe oben).

– **Adenomatöse Polypen im Dünndarm** (v. a. Zwölffingerdarm; über die Lebenszeit bei ca. 80 % der FAP-Patienten); i. d. R. mit deutlich niedriger Zahl als im Dickdarm; eine bösartige Entartung ist wie im Dickdarm möglich; Zwölffingerdarmkarzinome treten bei ca. 4–12 % der FAP-Patienten auf.

– **Adenomatöse Polypen im Magen** (bei ca. 10 % der FAP-Patienten); eine Entartung zu Magenkrebs ist grundsätzlich möglich; das Magenkrebsrisiko ist bei FAP mit ca. 0,5 % aber nicht stark erhöht.

Aufgrund der FAP-assozierten, leicht vermehrten Polypenbildung auch im Dünndarm und Magen sollten in der Langzeitvorsorge von FAP-Patienten zusätzlich zu Vorsorge- und Therapiemaßnahmen der Dickdarmpolyposis auch regelmäßige Magen-/Dünndarmspiegelungen (Gastroduodenoskopie) erfolgen.

3. Primär bösartige Neoplasien bei FAP

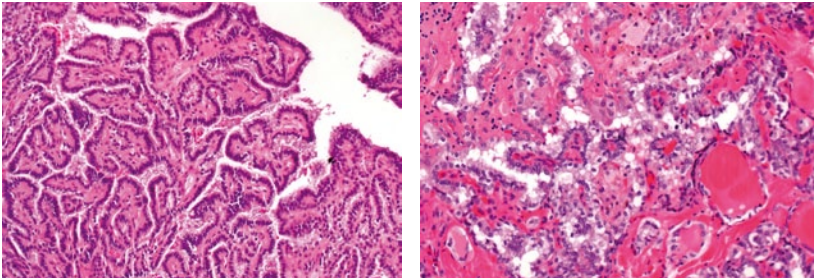


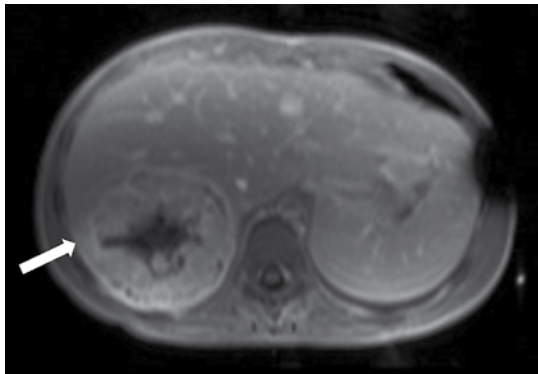
Bild 12a und 12b: Histologisches Bild eines papillären Schilddrüsen-Karzinoms (HE-Färbung). Papilläre („zottenartige Gewebeformation) mit z.T. dachziegelartig überlappenden Tumorzellen; z.T. mit charakteristischen sog. „Milchglaskernen“.

Quelle: Genehmigung Dr. J. Neumann und Prof. T. Kirchner, Pathologisches Institut der LMU München

- **Papilläres Schilddrüsenkarzinom** (Bild 12a und 12b); vom Schilddrüsengewebe ausgehender primär bösartiger Schilddrüsenkrebs, oftmals in bereits untypisch jungem Alter (15–30 Jahre); bei ca. 2 % der FAP-Anlageträger (nach neueren Literaturdaten könnte das Risiko auch höher, bis etwa 6 %, liegen). Seltener wird auch eine sog. cribriforme Sonderform des papillären Schilddrüsenkarzinoms beobachtet. Das Risiko für andere Typen des Schilddrüsenkarzinoms ist vermutlich nicht wesentlich erhöht.
- **Hepatoblastom** (Bild 13); primär bösartiger, embryonaler Lebertumor, generell mit Auftreten meist bereits im frühen Kindesalter (< 6 Jahren); bei ca. 1 % der FAP-Anlageträger.

Bild 13: MRT-Bild eines Hepatoblastoms (Pfeil) im rechten Leberlappen; T1 gewichtetes MRT (fat sat) nach Kontrastmittelgabe. Es zeigt sich ein großer rundlicher Tumorherd mit zentral aufgelöster Struktur, vermutlich bei zentraler Nekrose (Zelluntergang).

Mit freundlicher Genehmigung Dr. B. Kammer und Prof. M. Reiser, Institut für Klinische Radiologie LMU München



- **Medulloblastom** (Bild 14a und 14b); bösartiger Hirntumor, generell mit Auftreten meist im Kindes- oder Jugendalter; bei FAP-Anlageträgern vermutlich < 1%.

Die FAP-assoziierten primär bösartigen Tumore sind insgesamt gegenüber der klassischen Polypenmanifestation mit einer geschätzten Gesamthäufigkeit von ca. 3–4 % selten, treten aber oftmals bereits im Kindes- bzw. Jugend- oder jungen Erwachsenenalter auf.

Bei Kindern und jungen Erwachsenen aus FAP-Familien sollte daher bis zum Ausschluss einer familiären Anlageträgerschaft neben der unbedingt erforderlichen Darmvorsorge (mittels Koloskopie) bereits ab dem frühen Kindesalter eine engmaschige, regelmäßige kinderärztliche Betreuung inklusive gelegentlichem Bauchultraschall erfolgen. Bereits ab dem Teenageralter sollten Vorsorgekontrollen der Schilddrüse einbezogen werden.

Allgemeine Informationen zu den o. g. FAP assoziierten bösartigen Tumorerkrankungen

Papilläres Schilddrüsenkarzinom

Neben dem follikulären und medullären Schilddrüsenkarzinom zählt das papilläre Schilddrüsenkarzinom (Bild 12a und 12b) zu den häufigsten bösartigen Tumoren der Schilddrüse. Dabei macht das papilläre Schilddrüsenkarzinom ca. 60 % aller bösartigen Schilddrüsentumore aus. Auch absolut gesehen ist das papilläre Schilddrüsenkarzinom einer der häufigeren bösartigen Tumore (bei Frauen bzw. Männern steht dieser Krebs an 15. bzw. 16. Stelle der Krebserkrankungen). Frauen erkranken mehr als doppelt so häufig daran als Männer. Die durchschnittliche Häufigkeit beträgt in unserer Bevölkerung bei Frauen knapp 10 : 100.000 (ca. 0,01 %); bei Männern ca. > 4 : 100.000 (ca. 0,004 %).

Der Tumor leitet sich von den sog. Follikelepithelzellen der Schilddrüse ab und bildet diagnostisch wegweisende papilläre Auswüchse; feingeweblich zeigen sich bestimmte typische Charakteristika (u. a. sog. Milchglaskerne oder Verkalkungen sog. Psammomkörper), die die feingewebliche Diagnose erlauben. Die papillären Schilddrüsenkarzinome bilden kein Schilddrüsenhormon und werden in der Szintigraphie als sog. „kalte Knoten“ auffällig. Das typische Erkrankungsalter liegt beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit 25–50 Jahre im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen im relativ jüngeren Alter. Der Altersgipfel liegt bei Frauen zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt.

Ursächliche oder begünstigende Faktoren sind z. B. eine hohe radioaktive Belastung (z. B. Reaktorunfall in Tschernobyl), eine vorausgehende Hashimoto-Thyreoiditis (chronische Autoimmunerkrankung der Schilddrüse) oder auch erbliche Tumorsyndrome wie die FAP.

Hepatoblastom

Das Hepatoblastom (Bild 13) zählt zu den selteneren bösartigen Erkrankungen des Kindesalters. Es macht weniger als 1% aller bösartigen Erkrankungen im Kindesalter (< 15 Jahre) aus, ist aber der häufigste kindliche Lebertumor. Die durchschnittliche Häufigkeit beträgt 0,6 auf 100.000 Kinder (ca. 0,0006 %). Es besteht eine Assoziation zu verschiedenen genetischen Krankheitsbildern wie u. a. der FAP aber auch anderen genetischen Störungen mit vermehrter Wachstumstendenz (z. B. Beckwith-Wiedemann-Syndrom oder andere Hemihypertrophie-Syndrome). Weiterhin erhöht eine extreme Frühgeburtlichkeit das Risiko ein Hepatoblastom zu entwickeln.

Klinisch kann das Hepatoblastom u. a. durch Lebervergrößerung, Leberfunktionsstörung, Ikterus (Gelbfärbung der Haut) oder Übelkeit in Erscheinung treten.

Medulloblastom

Medulloblastome (Bild 14a und 14b) sind embryonale Hirntumore vorwiegend des Kindesalters, die meist von der hinteren Schädelgrube ausgehen und in das benachbarte Hirngewebe infiltrativ einwachsen. Das häufigste Erkrankungsalter

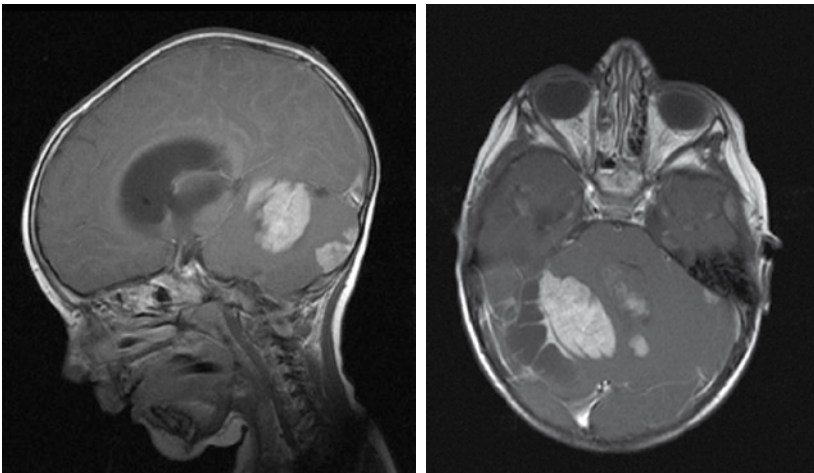


Bild 14a und 14b: MRT-Bild (T1 gewichtet mit Kontrastmittel) eines Medulloblastoms bei einem 3-jährigen Kind; sagittale (a) und horizontale (b) Bildachse. Deutlich sichtbarer, mehrherdiger Tumor in der hinteren Schädelgrube.

(Mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für Neuroradiologie der LMU München, Prof. Brückmann)

ist das Kindesalter meist zwischen dem 5.–8. Lebensjahr. Erkrankungen im Erwachsenenalter kommen aber ebenfalls vor.

Hirntumore (ZNS-Tumore) sind mit etwa 24 % die häufigsten soliden Tumore (Nicht-Blutkrebs) im Kindesalter, Medulloblastome machen etwa 20 % aller kindlichen ZNS-Tumore aus; bei Erwachsenen machen Medulloblastome dagegen nur ca. 1 % aller Hirntumore aus. In Deutschland erkranken jährlich ca. 90 Kinder an einem Medulloblastom oder einem anderen sog. primitiven neuroektodermalen Tumor des Zentralnervensystems; d. h. es gibt pro Jahr ca. 0,7 Neuerkrankungen pro 100 000 Kinder.

Mögliche Symptome beim Medulloblastom sind häufig z. B. Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Gangstörungen, Lähmungen oder Doppeltsehen.

Literatur

Aretz, S., (2014) Erbliche Tumorsyndrome. In: Moog, U., Rieß, O. (Hrsg): Medizinische Genetik für die Praxis. Diagnostik, Beratung, Fallbeispiele. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York. S. 151-182.

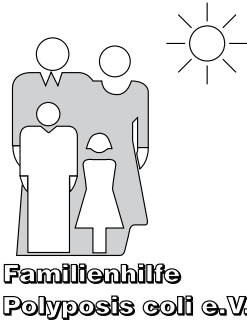
Herzog, C.E., Andrassy, R.J., Eftekhar, F., (2000) Childhood Cancers: Hepatoblastoma. *The Oncologist* 5:445-453.

Lynch, H.T., Thorson, A.G., McComb, R.D., Franklin, B.A., Tinley, S.T., Lynch, J.F. (2001) Familial adenomatous polyposis and extra colonic cancer. *Digestive Diseases and Sciences* 46(11):2325-32.

Septer, S., Slovik, V., Morgan, R., Dai, H., Attard, D. (2013) Thyroid cancer complicating familial adenomatous polyposis: mutation spectrum from at-risk individuals. *Hereditary cancer and Clinical Practice* 11(1):13. doi: 10.1186/1897-4287-11-13.

Chintagumpala, M., Gajjar, A. (2015) Brain Tumors. *Pediatric Clinics of North America* 62(1):167-178.

Familienhilfe Polyposis coli e.V.



Die Familienhilfe Polyposis coli e.V. wurde im Jahre 1990 als bundesweite Selbsthilfegruppe für Familien, die von der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) betroffen sind, gegründet und ist als gemeinnütziger Verein anerkannt.

Zweck des Vereins ist, Betroffene im Krankheitsverlauf, im Beruf, in der Freizeit, im Familienleben und in sozialen Belangen zu unterstützen, sowie die Forschung von Ursachen, Verlauf, Vorbeugung und Behandlung zu fördern.

In regelmäßigen Treffen der Regionalgruppen werden Erfahrungen ausgetauscht, Lösungsansätze für den Umgang mit der Krankheit erarbeitet und über die Polyposis coli, insbesondere ihre Früherkennung und Behandlung informiert. Inzwischen gehört zu unserem Spektrum auch das Krankheitsbild der MAP und AFAP.

Der Verein ist selbstlos tätig, er verfolgt nicht in erster Linie eigenwirtschaftliche Zwecke.

Unsere Ziele sind Beratung, Betreuung, Gemeinschaft.

- Nach dem Motto „Hilfe zur Selbsthilfe“ vermitteln wir Kontakte mit betroffenen Familien, um beim Umgang mit der Krankheit Erfahrungen auszutauschen.
- Wir versuchen ihnen Möglichkeiten, Perspektiven, aber auch die Grenzen bei der Bewältigung der FAP aufzuzeigen.
- Wir informieren über neue Erkenntnisse der Entstehung, Früherkennung und Behandlung von FAP.
- Wir schaffen Grundlagen für ein produktives Netzwerk und damit eine verbesserte, fachübergreifende Kooperation mit Ärzten verschiedener Disziplinen, damit jedem Patienten und jeder Patientin die optimale Therapie und Behandlung zukommt.
- Wir veranstalten Wochenendseminare für Patienten und Angehörige mit interessanten und informativen Vorträgen.
- Wir unterstützen die Erforschung der Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten der FAP.

Ständig aktualisierte Informationen finden sich auf der Internet-Seite der Familienhilfe Polyposis coli e.V. unter www.familienhilfe-polyposis.de

Fachbegriffe

Adenom

Gutartige Geschwulst aus Drüsengewebe, die durch weiteres Wachstum bösartig werden kann

AFAP

Attenuierte (mildere) Verlaufsform der FAP; wird durch eine Mutation im APC-Gen verursacht und wird autosomal-dominant vererbt

Anus

After; Darmausgang

APC-Gen

Erbfaktor (Gen) auf Chromosom Nr. 5, der das Wachstum von Zellen steuert; eine Veränderung dieses Gens bei FAP-Patienten führt zu verstärktem Zellwachstum vor allem im Dickdarm (Polypen)

autosomal – unabhängig vom Geschlecht

autosomal-dominanter Erbgang – Vererbung, bei der ein genetisches Merkmal (oder eine Erkrankung) bereits auftritt, wenn **nur eine** der beiden Kopien eines Erbfaktors (Gens) (also die väterliche **oder** die mütterliche) eine Variante oder eine Mutation aufweist (z.B. im APC-Gen bei der FAP)

autosomal-rezessiver Erbgang – Vererbung, bei der ein genetisches Merkmal (oder eine Erkrankung) nur auftritt, wenn **beide** Kopien eines Erbfaktors (Gens) (also die väterliche **und** die mütterliche) eine Variante oder eine Mutation aufweisen (z.B. im MUTYH-Gen bei der MAP)

Biopsie

Kleine Gewebeprobe, die mikroskopisch untersucht werden kann

Chromosom

Träger der Erbanlagen. Der Mensch hat 23 Chromosomenpaare. Davon sind die Chromosomenpaare 1 bis 22 unabhängig vom Geschlecht (Autosomen) und ein Paar ist abhängig vom Geschlecht (XY beim Mann und XX bei der Frau)

CHRPE (congenitale Hypertrophie des retinalen Pigment-Epithels)

Angeborene Veränderung der Netzhaut, die durch eine Untersuchung des Augenhintergrundes festgestellt werden kann

Desmoid

Gutartige bindegewebige Geschwulst, die sich bei FAP-Patienten am häufigsten im Bauchraum oder an der Bauchwand befindet. Grundsätzlich können Desmoide jedoch an jeder Körperstelle auftreten

DNA

Erbsubstanz. Sie enthält die einzelnen Gene (Erbanlagen, Erbfaktoren)

Duodenum

Zwölffingerdarm

Endoskop

Ein optisches Gerät mit Beleuchtung zum Betrachten des Verdauungsschlauches vom Lumen / von innen. Für die einzelnen Organe gibt es spezielle, meist flexible Endoskope

Epidermoid-Zyste

Gutartige Zyste (Schwellung) unter der Haut, meist an Kopf, Gliedmaßen oder Rücken

FAP (Familiäre Adenomatöse Polyposis)

vererbte Erkrankung, bei der Hunderte von adenomatösen Polypen vor allem im Dickdarm auftreten, wird durch eine Mutation im APC-Gen verursacht und wird autosomal-dominant vererbt

Fundoskopie

Spiegelung des Augenhintergrundes

Gardner Syndrom

Form der FAP, bei der außer Dickdarmpolypen auch andere Symptome außerhalb des Dickdarms auftreten, z. B. Epidermoid-Zysten, Osteome u. a. (es gibt einen fließenden Übergang zwischen „klassischer“ FAP und „Gardner-Syndrom“; deshalb sollte der Begriff „Gardner-Syndrom“ nicht mehr verwendet und durch „FAP“ ersetzt werden)

Gastroduodenoskopie

Spiegelung des Magens und des Zwölffingerdarms

Gen

Erbfaktor; Grundeinheit der Vererbung. Der Mensch hat etwa 35.000 Gene, eines davon ist das APC-Gen. Die Gene liegen in bestimmter Reihenfolge auf den Chromosomen

Histologie

Lehre über die feingewebliche Struktur eines biologischen Materials. Mittels einer feingeweblichen (histologischen) Untersuchung an hauchdünnen, gefärbten Gewebeschnitten aus einem Polypen kann der Pathologe unter dem Mikroskop z. B. erkennen, um welchen Polypentyp es sich handelt (Adenom, hyperplastischer Polyp, juveniler Polyp, entzündlicher Polyp etc.)

HNPCC

Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (erblicher Dickdarmkrebs ohne Polyposis), häufig auch als Lynch-Syndrom bezeichnet; erbliches Tumorsyndrom, das mit einem hohen Risiko für Darmkrebs und einige weitere Tumoren einhergeht, jedoch ohne das Auftreten einer Vielzahl von Polypen im Dickdarm.

Ileoanale Pouch-Operation

Chirurgischer Eingriff, bei dem Dickdarm und Enddarm unter Erhalt des Schließmuskels entfernt werden. Das zu einem Beutel (Pouch) ausgebildete Dünndarmende wird an den Schließmuskel des Anus angenäht

Ileorektale Anastomose

Chirurgischer Eingriff, bei dem der Dickdarm entfernt wird; der Dünndarm wird an den verbliebenen Enddarm angenäht

Ileostoma (Stoma)

Künstlicher Dünndarmausgang an der Bauchdecke

Ileum

Der letzte Teil des Dünndarms

Klistier

Kleiner Darmlauf

Kolon

Dickdarm

Koloskopie

Spiegelung des gesamten Dickdarms mit Hilfe eines flexiblen Endoskops. Das Endoskop besteht aus einer Lichtquelle, einer Vergrößerungsvorrichtung und einem offenen Rohr zur Entnahme von Gewebe und zum Einblasen von Luft

Lynch Syndrom → HNPCC

MAP – MUTYH-assoziierte Polyposis

Vererbare Erkrankung, bei der Dutzende bis Hunderte von adenomatösen Polypen im Dickdarm auftreten. Der klinische Verlauf ist ähnlich der attenuierten FAP (AFAP). Die MAP wird durch zwei Mutationen im MUTYH-Gen verursacht und autosomal-rezessiv vererbt

Molekulargenetische Untersuchung

Biochemische Methode zur Untersuchung der Erbsubstanz auf genetische Veränderungen (Mutationen) aus Blut- oder Gewebeproben

Mutation

Genetische Veränderung in der Erbsubstanz; diese Veränderung kann zu einer spezifischen erblichen Erkrankung führen

MUTYH-Gen

Erbfaktor (Gen) auf Chromosom Nr. 1; ist für die Reparatur von bestimmten DNA-Schäden (Mutationen) verantwortlich. Mutationen in beiden Kopien des MUTYH-Gens führen zum Funktionsverlust des MUTYH-Proteins und in der Folge zur Häufung von weiteren genetischen Veränderungen in der Erbsubstanz, vor allem im Darm. Folge ist die vermehrte Entstehung von Polypen

Neumutation

Auftreten von FAP bei einem Kind gesunder Eltern. Das bedeutet, dass eine genetische Veränderung (Mutation) in einer Keimzelle (Spermazelle oder Eizelle) eines Elternteils neu entstanden ist. Kinder eines FAP-Patienten, bei dem eine Neumutation vorliegt, haben – wie in den familiären Fällen – ein Erkrankungsrisiko von 50 %; Geschwister aber nur ein geringes Erkrankungsrisiko

Osteom

Gutartige Knochengeschwulst (vor allem an Kiefer, Schädel und Gliedmaßen)

Papille

Mündungsstelle des Gallen- und Bauchspeicheldrüsenganges in den Zwölffingerdarm

Polyp

Gutartige Geschwulst der Schleimhäute

Polyposis

Zahlreiche Polypen

Proktokolektomie

Entfernung des Dick- und Enddarms

Rektosigmoidoskopie

Spiegelung des Enddarms und des Krumm- bzw. S-Darms (die letzten 15-30 cm des Dickdarms)

Rektum

Enddarm

Retina

Netzhaut

Risikoperson

Person, bei der ein hohes Risiko besteht, die in der Familie aufgetretene erbliche Erkrankung ebenfalls zu entwickeln; das Erkrankungsrisiko für Kinder von FAP-Patienten beträgt 50 % (dominanter Erbgang)

Sigma

S-Darm, letzter Teil des Dickdarms: Zwischen absteigendem Teil des Dickdarms (Colon descendens) und Enddarm (Rektum)

Stoma

künstlicher Darmausgang in der Bauchdecke

Symptome

Beschwerden

Aretz, S.: Differenzialdiagnostik und Früherkennung hereditärer gastrointestinaler Polyposis-Syndrome. Dtsch Arztebl Int. 2010 Mar;107(10):163-73. doi: 10.3238/arztebl.2010.0163. Pub 2010 Mar 12. Review.

Aretz, S., Vasen, H.F., Olschwang, S.: Clinical Utility Gene Card for: Familial adenomatous polyposis (FAP) and attenuated FAP (AFAP) - update 2014. Eur J Hum Genet. 2015 Jun;23(6). doi: 10.1038/ejhg.2014.193. Epub 2014 Sep 24.

Aretz, S., Genuardi, M., Hes, F.J.: Clinical utility gene card for: MUTYH-associated polyposis (MAP), autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis, multiple colorectal adenomas, multiple adenomatous polyps (MAP) - update 2012. Eur J Hum Genet. 2013 Jan;21(1). doi: 10.1038/ejhg.2012.163. Epub 2012 Aug 8. Horpaopan S, Spier I, Zink AM, Altmüller J, Holzapfel S, Laner A, Vogt S, Uhlhaas S, Heilmann S, Stienen D, Pasternack SM, Keppler K, Adam R, Kayser K, Moebus S, Draaken M, Degenhardt F, Engels H, Hofmann A, Nöthen MM, Steinke V, Perez-Bouza A, Herms S, Holinski-Feder E, Fröhlich H, Thiele H, Hoffmann P, Aretz S. Genome-wide CNV analysis in 221 unrelated patients and targeted high-throughput sequencing reveal novel causative candidate genes for colorectal adenomatous polyposis. Int J Cancer. 2015 Mar 15;136(6):E578-89. doi: 10.1002/ijc.29215. Epub 2014 Sep 30. PMID:25219767

Aretz, S.: 2014, Polyposis-Post, 30. Aufl., S. 13-18

Spier, I., Horpaopan, S., Vogt, S., Uhlhaas, S., Morak, M., Stienen, D., Draaken, M., Ludwig, M., Holinski-Feder, E., Nöthen, MM., Hoffmann, P., Aretz, S.: Deep intronic APC mutations explain a substantial proportion of patients with familial or early-onset adenomatous polyposis. Hum Mutat. 2012 Jul;33(7):1045-50. doi: 10.1002/humu.22082. Epub 2012 Apr 16. PMID: 22431159

Spier, I., Holzapfel, S., Steinke, V., Aretz, S.: Genetik gastrointestinaler Tumoren - Welche Folgen haben Keimbahnmutationen? Gastroenterologe 2013, DOI 10.1007/s11377-013-0764-4

Spier, I., Aretz, S.: Polyposissyndrome des Gastrointestinaltrakts. Internist 2012;53:371-383. doi: 10.1007/s00108-011-2984-3. PMID: 22430643

Ganschow, P., Pfeiffer, U., Hinz, U., Leowardi, C., Herfarth, C., Kadmon, M.: Quality of life ten years and more after restorative proctocolectomy for patients with familial adenomatous polyposis coli. Dis Colon Rectum 2010; 1381-1387

Ganschow, P., Treiber, I., Hinz, U., Leowardi, C., Büchler, M.W., Kadmon, M.: Residual rectal mucosa after stapled vs. handsewn ileal J-pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis coli (FAP) - a crucial issue. Langenbecks Arch Surg 2015; 400:213-219

Ganschow, P., Warth, R., Hinz, U., Büchler, M.W., Kadmon, M.: Early postoperative complications after stapled vs handsewn restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal

anastomosis in 148 patients with familial adenomatous polyposis coli: a matched-pair analysis. *Colorectal Disease* 2013; 16:116-122

Kadmon, M.: Prophylaktische Chirurgie der familiären adenomatösen Polyposis coli. *Chirurg* 2005;76:1125-1134

Schiessling, S., Kihm, M., Ganschow, P., Kadmon, G., Büchler, M.W., Kadmon, M.: Desmoid tumour biology in patients with familial adenomatous polyposis coli. *British Journal of Surgery* 2013; 100:694-703

Bülow, S.: Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003; 52:742-6.

Vasen, H.F., Möslin, G., Alonso, A., Aretz, S., Bernstein, I., Bertario, L., Blanco, I., et al.: Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57:704-13.

Campos, F.G., Martinez, C.A.R., Novaes, M., Nahas, S.C., Cecconello, I.: Desmoid tumors: clinical features and outcome of an unpredictable and challenging manifestation of familial adenomatous polyposis. *Fam. Cancer* 14, 211-219 (2015).

Moussata, D., et al.: Endoscopic treatment of severe duodenal polyposis as an alternative to surgery for patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest. Endosc.* 80, 817-825 (2014).

Kattentidt-Mouravieva, A.A., den Heijer, M., van Kessel, I., Wagner, A.: How harmful is genetic testing for familial adenomatous polyposis (FAP) in young children; the parents' experience. *Fam. Cancer* 13, 391-399 (2014).

Lee, G.H., Hawkins, J., Hyer, W., Latchford, A., Clark, S.K.: Ileal pouch anal anastomosis in pediatric familial adenomatous polyposis: A 24-year review of operative technique and patient outcomes. *J. Pediatr. Surg.* 50, 1241 (2015).

Zahid, A., Kumar, S., Koorey, D., Young, C. J.: Pouch adenomas in Familial Adenomatous Polyposis after restorative proctocolectomy. *Int J Surg* 13, 133-136 (2015).

Campos, F.G.: Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: dilemmas and current recommendations. *World J. Gastroenterol.* 20, 16620-16629 (2014).

Leoz, M.L., Carballal, S., Moreira, L., Ocaña, T., Balaguer, F.: The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet* 8, 95-107 (2015).

Humangenetische Beratung

Um weitere Informationen über die Vererbung der FAP oder der MAP und über die Möglichkeiten der Früherkennung von Anlageträgern in der Familie zu erhalten, sollten Patienten und Angehörige eine Humangenetische Beratungsstelle aufsuchen. Im Rahmen des Beratungsgesprächs wird der Familienstammbaum aufgenommen, um festzustellen, welche Angehörige ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für FAP oder MAP haben (Risikopersonen). Dabei ist es wichtig, die bekannten Krankheiten und Beschwerden von allen Verwandten (auch der vorangegangenen Generationen) anzugeben.

Es wird auch über die Möglichkeiten und Probleme der molekulargenetischen Untersuchung, die zu erwartenden Ergebnisse sowie die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die betreffende Familie ausführlich gesprochen. Die Ratsuchenden werden auf die Notwendigkeit der Vorsorgeuntersuchungen hingewiesen. Die Entscheidung darüber, ob sie die molekulargenetische Diagnostik für sich oder ihre Kinder in Anspruch nehmen wollen, muss ihnen aber selbst überlassen bleiben.

Informationen und Adressen von Humangenetischen Beratungsstellen in Deutschland finden Sie auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. (<http://www.gfhev.de/de/beratungsstellen/beratungsstellen.php>)

Im Folgenden eine Liste Humangenetischer Beratungsstellen, mit denen die Familienhilfe Polyposis coli e.V. in Kontakt steht:

Humangenetische Beratungsstellen:

Universitätsklinikum Bonn

Institut für Humangenetik

Arbeitsgruppe Erbllicher Darmkrebs

Zentrum für erbliche

Tumorerkrankungen

des Magendarmtrakts

Biomedizinisches Zentrum

Sigmund-Freud-Str. 25

53127 Bonn

Ansprechpartner:

Prof. Dr. med. Stefan Aretz,

Tel.: 0228 / 287 510 09

E-Mail: stefan.aretz@uni-bonn.de

Dr. med. Isabel Spier,

Tel.: 0228 / 287 510 20

E-Mail: Isabel.Spier@uni-bonn.de

Ärztin Stefanie Holzapfel,

Tel.: 0228 / 287 510 30

E-Mail:

Stefanie.Holzapfel@ukb.uni-bonn.de

TU Dresden
Institut für Klinische Genetik
Fetscherstrasse 74
01307 Dresden

Ansprechpartner:
Prof. Dr. Evelin Schröck,
E-Mail: evelin.schroeck@tu-dresden.de
Tel.: 0351 / 458 - 5136,
Fax: 0351 / 458 - 6337

Institut für Humangenetik Freiburg
Genetische Beratungsstelle
Breisacher Str. 33
79106 Freiburg i.Br.

Ansprechpartner:
Katrin Schenck-Kaiser,
Tel.: 0761 / 270 7019-0

Genetische Poliklinik
Universitätsklinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 440
69120 Heidelberg

Ansprechpartner:
PD Dr. Dr. Ute Moog
E-Mail:
sozial.genetik@med.uni-heidelberg.de
Tel.: 06221 / 565081

Gemeinschaftspraxis für Humangenetik
Homburg
Kardinal-Wendel-Str. 14
66424 Homburg / Saar

Ansprechpartner:
Dr. Thomas Martin,
Dr. Barbara Oehl-Jaschkowitz
E-Mail: thomas.martin@genetik-saar.de
Tel.: 06841 / 77 78 450,
Fax: 06841/ 77 78 440

Institut für Humangenetik Jena
Kollegiengasse 10
07740 Jena
Praxis für Humangenetik
Niedergelassene Praxis
Carl-Zeiß-Platz 8
07743 Jena

Ansprechpartner:
Dr. Isolde Schreyer
Tel.: 03641 / 934 924

Ludwig-Maximilians-Universität
München
Institut für Humangenetik
Goethestrasse 29
80336 München

Ansprechpartner:
PD Dr. Yasmin Mehraein,
Tel.: 089 / 440 05 36 83
E-Mail: yasmin.mehraein@med.uni-muenchen.de

Medizinisch Genetisches Zentrum München

Bayerstrasse 3 – 5
80335 München

Ansprechpartner:
Prof. Dr. med. Dipl.-Chem.
Elke Holinski-Feder
E-Mail: elkeholinski-feder@t-online.de
Tel.: 089 / 30 90 886-0,
Fax: 089 / 30 90 886-66

Praxis für Humangenetik

Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

Ansprechpartner:
Dr. Ines Schönbuchner
E-Mail: ines.schoenbuchner@klinik.uni-regensburg.de
Tel.: 0941 / 944-5410,
Fax: 0941 / 944-5402

Medizinische Beratung und Betreuung:

Hier finden Sie Kliniken / Zentren, die sich u.a. auf familiäre adenomatöse Polyposis spezialisiert haben und mit der Familienhilfe Polyposis coli e.V. in Verbindung stehen.

Berlin

Universitätsklinikum Campus Benjamin Franklin
Chirurgische Klinik I
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Ansprechpartner:
Prof. Dr. Martin Kreis, PD Dr. Jörn Gröne, PD Dr. Johannes Lauscher
Tel.: 030 / 450 522-722

Charité, Universitätsmedizin Berlin
Comprehensive Cancer Center
Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Ansprechpartner:
Prof. Dr. Ulrich Keilholz,
Tel.: 030 / 450564-621 oder -622,
Fax 030 / 450 756 49 60

Helios-Klinikum Emil von Behring
Berlin-Zehlendorf
Walterhöferstrasse 11
14165 Berlin

Ansprechpartner:
Prof. Dr. Heinrich-Josef Lübke,
Tel.: 030 / 81021532
E-Mail: margit.ohl@helios-kliniken.de

Bochum

Knappschafts Krankenhaus Bochum,
Medizinische Universitätsklinik
Zentrum für Familiären Darmkrebs
In der Schornau 23 – 25
44892 Bochum

Ansprechpartner:
Dr. Stefanie Nöpel-Dünnebacke
Tel.: 0234 / 299 3464

Bonn

Universitätsklinikum Bonn, Med. Klinik
und Poliklinik I
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn

Ansprechpartner:
Dr. Robert Hüneburg,
Tel.: 0228 / 287 16043
E-Mail: robert-hueneburg@uni-bonn.de

Universitätsklinikum Dresden, Klinik
und Poliklinik für Viszeral-, Thorax-
und Gefäßchirurgie
Polyposis-Sprechstunde
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Ansprechpartner:
Dr. Sandra Leike
Tel.: 0351 / 458-4500
E-Mail: sandra.leike@uniklinikum-
dresden.de

Cham

Reha Bayerwaldklinik
Onkologie, Gastroenterologie
Klinikstrasse 22
93413 Cham

Ansprechpartner:
PD Dr. Reiner Caspari
Tel.: 09971 / 482-705
Fax: 09971 / 482-747
E-Mail: caspari@bayerwaldklinik.de

Hamburg

Asklepios Klinik Barmbek,
Rübenkamp 220
22291 Hamburg

Ansprechpartner:
I. Chirurgische Abteilung:
Prof. Dr. Karl J. Oldhafer,
Dr. Stephan Falck,
Tel.: 0 40 / 18 18 82-28 11
III. Medizinische Abteilung:
PD Dr. Siegbert Faiss,
Wolfgang Cordruwisch,
Tel.: 0 40 / 18 18 82-38 11

Dresden

Universitätsklinikum Dresden,
Abteilung Chirurgische Forschung
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Ansprechpartner:
Prof. Dr. Hans-Konrad Schackert
Tel.: 0351 / 458 3598

Heidelberg

Chirurgische Klinik, Universität
Heidelberg, Zentrum für hereditäre
Dickdarmtumore
Im Neuenheimer Feld 110,
69120 Heidelberg

Ansprechpartner:
Dr. Irmgard Treiber,
Tel.: 06221 / 56-209

Herford

Klinikum Herford, Klinik für Chirurgie,
Allgemein- Thorax- und Visceral-
chirurgie
Schwarzenmoorstr. 70
32049 Herford

Ansprechpartner:
Prof. Dr. Günther Winde,
Tel.: 05221 / 942421, Fax 05221 / 2420
E-Mail:
prof.winde@klinikum-herford.de

Klinikum der Universität München
Klinik für Viszeral-, Transplantations-,
Gefäß- und Thoraxchirurgie
Campus Großhadern (LMU)
Marchioninistrasse 15
81377 München

Ansprechpartner:
Dr. Petra Ganschow
Sprechstunden Termine (montags)
Tel.: 089 / 4400-73505
E-Mail: petra.ganschow@
med.uni-muenchen.de

Kaiserslautern

Westpfalz Klinikum Standort I
Kaiserslautern
Hellmut-Hartert-Str. 1,
67655 Kaiserslautern

Ansprechpartner:
Prof. Dr. Jochen Rädle,
Tel.: 06841 / 1623210, -11 oder -23

Oldenburg

Carl von Ossietzky Universität
Oldenburg
Fakultät – Medizin und Gesundheits-
wissenschaften
Carl-von-Ossietzky-Str. 9 – 11
26129 Oldenburg

Ansprechpartner:
Prof. Dr. Martina Kadmon
Tel.: 0441 / 798-2955
E-Mail: martina.kadmon@
uni-oldenburg.de

München

Städt. Klinikum Neuperlach,
Gastroenterologie und Hepatologie
Oskar-Maria-Graf-Ring 51,
81737 München

Ansprechpartner:
Prof. Dr. Wolfgang Schmitt,
Tel.: 089 / 6794 2310
E-Mail: Prof.W.Schmitt@
extern.lrz-muenchen.de

Regensburg

Universität Regensburg
Innere Medizin I
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

Ansprechpartner:
Prof. Dr. Dr. Andreas Teufel
Tel.: 0941 / 944-7010 (Leitstelle)
0941 / 944-5402

Tutzing am Starnberger See

Benedictus Krankenhaus Tutzing,
Bahnhofstr. 5
82327 Tutzing
Abteilung für Allgemein- und
Viszeralchirurgie

Ansprechpartner:
Dr. Daniel Mündel, Dr. Michael
Mündel, Dr. Alexander Fieger,
Dr. Frank Gumpinger
Tel.: 08158 / 23112

Abteilung für Gastroenterologie:
CA Dr. Jutta Gospos
Tel.: 08158 / 23112

Waren (Müritz)

Müritz-Klinikum, Allgemein-,
Viszeral- und Gefäßchirurgie
Weinbergstraße 19
17192 Waren (Müritz)

Ansprechpartner: Prof. K.-W. Ecker,
Tel.: 03991 / 772201
E-Mail: karl-wilhelm.ecker@
mueritz-klinikum.de

Wuppertal

HELIOS Klinikum Wuppertal
Chirurgische Klinik für Hereditäre
Tumorerkrankungen
Heusnerstrasse 40
42283 Wuppertal

Ansprechpartner:
Prof. Dr. Gabriela Möslin
Tel.: 0202 / 8962703
E-Mail:
gabriela.moeslein@helios-kliniken.de
PD Dr. Ralph Schneider
E-Mail:
ralph.schneider@helios-kliniken.de

Internet

Familienhilfe Darmkrebs e. V.:
www.familienhilfe-darmkrebs.de

Zentren für familiären Darmkrebs:
[www.krebshilfe.de/wir-helfen/
adressen/familiaerer-krebs/
darmkrebszentren.html](http://www.krebshilfe.de/wir-helfen/adressen/familiaerer-krebs/darmkrebszentren.html)

Zentrum für erbliche Tumorerkrankun-
gen des Magendarmtrakts
www.ukb.uni-bonn.de/ZeT

Humangenetische Beratungsstellen:
[http://gfhev.de/de/beratungsstellen/
beratungsstellen.php](http://gfhev.de/de/beratungsstellen/beratungsstellen.php)

Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ der
AWMF (2014), mit aktuellen Empfeh-
lungen zu HNPCC, FAP, AFAP und MAP
(unter 5.2): [http://www.awmf.
org/leitlinien/detail/II/021-0070L.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-0070L.html)

www.helios-kliniken.de/zht
Zentrum für Hereditäre
Tumorerkrankungen
HELIOS Klinikum Wuppertal
Universitätsklinikum der Universität
Witten-Herdecke

Herausgeber

Familienhilfe Polyposis coli e.V.

Am Rain 3a

36277 Schenklengsfeld

Telefon: +49 - (0) 66 29 - 18 21

Fax: +49 - (0) 66 29 - 91 51 93

E-Mail: info@familienhilfe-polyposis.de

Internet: www.familienhilfe-polyposis.de

Die Broschüre ist gegen Postgebühr zu beziehen beim
Herausgeber und von der Redaktion Polyposis-Post.

