

Kurzinformation

zur humangenetischen Untersuchung

Hereditäres diffuses Magenkarzinom (MIM ID #137215) infolge einer heterozygoten Keimbahn-Mutation des CDH1-Gens (MIM ID #192090)

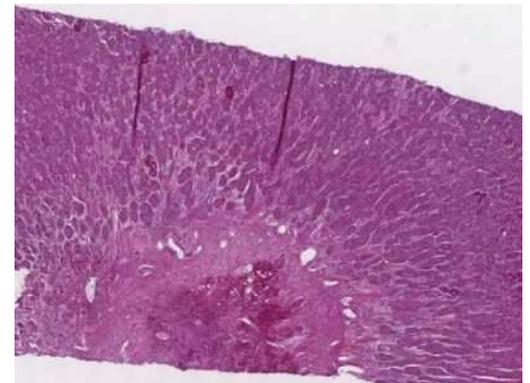
Eine Krebserkrankung des Magens ist die vierthäufigste Tumorentität weltweit. Die Tumore sind zumeist sporadischer Natur. Nur geschätzte 1-3 % sind die Folge einer autosomal dominant vererbten genetischen Prädisposition. Diese Tumore sind zumeist vom diffusen Typ.

Für die genetische Testung eines von einem diffusen Magenkarzinom Betroffenen müssen folgende Kriterien erfüllt sein: 1.) zwei oder mehr dokumentierte Fälle eines Magenkarzinoms oder eines lobulären Mammakarzinoms in Verwandten ersten oder zweiten Grades, bei denen ein diffuses Magenkarzinom vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert worden ist, oder 2.) drei oder mehr Fälle eines diffusen Magenkarzinoms in Verwandten ersten oder zweiten Grades unabhängig vom Krankheitsbeginn, oder 3.) der betroffene Patient ist jünger als 40 Jahre, oder 4.) histopathologisch lassen sich Siegelringzellen mit/ohne pagetoides Verteilungsmuster in der Nachbarschaft eines diffusen Magenkarzinoms nachweisen.

Bei etwa 25-50 % der Patienten, die diese klinischen Kriterien für ein hereditäres diffuses Magenkarzinom erfüllen, lassen sich Mutationen des durch das CDH1-Gen kodierten E-Cadherins nachweisen. Hierbei handelt es sich zumeist um Aminosäureaustausch- und Spleißstellen-Mutationen, kleinere Deletionen und Insertionen sowie Nonsense-Mutationen, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese führen. Große Deletionen im Bereich des CDH1-Genlokus sind dagegen eher selten die Ursache des E-Cadherin-Funktionsverlustes. Zur Tumorentstehung muß das zweite Allel ebenfalls inaktiviert werden. Dies geschieht durch somatische, d. h. erworbene Punktmutationen oder größere Deletionen ("loss of heterozygosity" bzw. LOH) sowie epigenetisch durch ein verändertes Methylierungsmuster. Die genetischen Ursachen, die für die restlichen 70-75 % der HDGC-Fälle verantwortlich sind, sind bislang unbekannt.

Heterozygote CDH1-Mutationsträger haben ein Risiko von mehr als 80 %, bis zum Alter von 80 Jahren einen Tumor des Magens zu entwickeln (Fitzgerald et al. 2010. J. Med. Genet. 47: 436-444). Frauen haben darüberhinaus ein ca. 60%iges Risiko, bis zum Alter von 80 Jahren ein lobuläres Mammakarzinom zu bekommen. Auch das Risiko der Bildung eines kolorektalen Karzinoms ist erhöht.

Das hereditäre diffuse Magenkarzinom ist ein Siegelring- oder Siegelringzellkarzinom mit niedrigem Proliferationsindex, das zur Gruppe der schleimbildenden Adenokarzinome gehört. Durch den Schleim werden die Zellkerne an den Rand gedrückt, wodurch die Ähnlichkeit mit einem Siegelring entsteht. Siegelringkarzinome können sich in allen Drüsen des Körpers entwickeln, so z. B. im Verdauungstrakt und in der Brustdrüse. Bevorzugt bildet sich der Tumor aber in der Submukosa des Magens. Dabei scheinen der Fundus und der Corpus bevorzugt betroffen zu sein. Es wird empfohlen, neben einer endoskopisch sichtbaren Läsion auch mindestens sechs Biopsien an zufällig ausgewählten Stellen des Antrums, der Übergangszone, des Corpus, des Fundus und der Cardia zu gewinnen. Insgesamt wird ein Minimum von 30 Biopsien angestrebt. Therapeutisch wird eine totale Gastrektomie durchgeführt, weil sich bei HDGC-Patienten multiple Foci frühinvasiver oder *in situ*-Siegelringkarzinome finden lassen. Da das Risiko der Entwicklung eines HDGC im Alter unter 18-20 Jahren sehr gering zu sein scheint, wird ebenfalls empfohlen, eine genetische Testung der Angehörigen eines HDGC-Patienten erst mit 16-18 Jahren durchzuführen, dabei aber die regionale Mutationshäufigkeit und persönliche Umstände zu berücksichtigen. Bei mutationspositiven Individuen wird die Entfernung des kompletten Magens ebenfalls dringend angeraten. Ungeklärt ist jedoch noch der richtige Zeitpunkt, zu dem die Operation durchgeführt werden sollte. Die aktualisierten Konsensus-Richtlinien (Fitzgerald et al. 2010. J. Med. Genet. 47: 436-444) empfehlen ein Alter ab 21 Jahren.



Zellhaufen eines Siegelringkarzinoms in der Submukosa bei gleichzeitig intakter Magenschleimhaut (PAS-Färbung; Institut für Pathologie der Universität Heidelberg)

Material: 0,5 - 2 ml EDTA-Blut (normaler Postversand)

Methode: Die DNA des Patienten wird aus einer EDTA-Vollblutprobe isoliert. Anschließend werden die 16 Exons des auf Chromosom 16p22.1 gelegenen CDH1-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und sequenziert. Läßt sich keine Mutation nachweisen, wird in einem zweiten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der Exons bestimmt, um auch größere Deletionen im Bereich des Genlokus zu detektieren.

Zeitdauer: ca. zwei Wochen