



Kolonkarzinom, familiär, nicht-polypös (HNPCC) [C.18.9] [Z80.0]

OMIM-Nummer: 609310, [120436 \(MLH1\)](#), 120435, [609309 \(MSH2\)](#), 614350, [600678 \(MSH6\)](#), 614337, [600259 \(PMS2\)](#)

Dr. biol. hum. Stefanie Kühner, Dr. med. Dagmar Wahl, Dr. med. Imma Rost

Wissenschaftlicher Hintergrund

Das kolorektale Karzinom (CRC) gehört zu den häufigsten Tumorerkrankungen der westlichen Industrienationen. Bei etwa 10% der Fälle ist eine familiäre Häufung zu beobachten, die in der Regel durch Erstmanifestation vor dem 50. Lebensjahr gekennzeichnet ist. Klinisch stehen 2 Formen im Vordergrund:

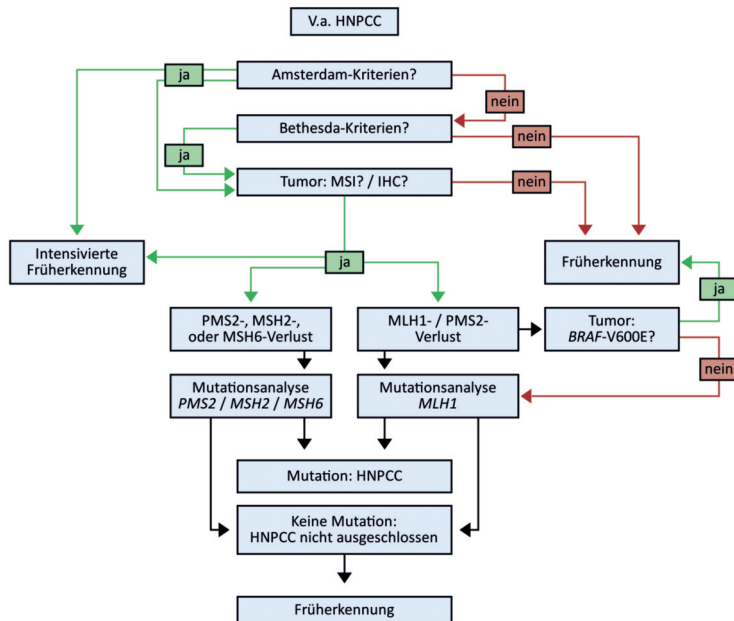
Hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC oder Lynch-Syndrom, ca. 2-3% aller CRC), wird durch Mutationen in DNA-Reparaturgenen verursacht, **Familiäre Adenomatöse Polyposis** (FAP, ca. 0,5% der CRC), ist durch kolorektale Polyposis gekennzeichnet und wird durch Mutationen im *FAP*-Gen verursacht.

Bei HNPCC-Patienten liegt das Erkrankungsalter meist vor dem 50. Lebensjahr (mittleres Erkrankungsalter 45 Jahre). Die Kolonkarzinome sind häufiger im rechten Hemikolon lokalisiert; histologisch sind sie oft wenig differenziert, muzinös und zeigen eine lymphozytäre Infiltration. Träger einer Mutation in einem der 4 krankheitsverursachenden DNA-Mismatchreparaturgene haben zusätzlich ein erhöhtes Lebenszeitrisiko

für weitere Tumoren. Dies sind v.a. Karzinome des Endometriums, der Ovarien, des Magens, des Urothels, der Gallengänge und des Dünndarms.

Das HNPCC-Syndrom wird **autosomal-dominant** vererbt und durch Mutationen in den DNA-Mismatch-Reparaturgenen (*MMR*) **MLH1**, **MSH2**, **MSH6**, und **PMS2** verursacht. Die zunächst vorliegende, meist von einem Elternteil vererbte Keimbahnmutation ist in jeder Körperzelle vorhanden, wobei das zweite, funktionstüchtige Allel zunächst für ein intaktes Reparatursystem ausreichend ist. Durch ein zufälliges somatisches Mutationsereignis verliert auch das intakte Allel seine Funktion (loss of heterozygosity, LOH) und die betroffene Zelle zeigt einen Reparaturdefekt (Zwei-Treffer-Hypothese n. Knudson). Infolge der Mutationen kommt es während der Zellteilung im Tumorgewebe zur fehlerhaften DNA-Replikation, dadurch zur weiteren Anhäufung von Mutationen und einer veränderten Proteinexpression, was die lymphozytären Infiltration im Tumorgewebe erklärt.

Inaktivierende Punktmutationen in *MLH1* und *MSH2* finden sich in etwa 60% bzw. 30% der *MMR*-Gen-Mutationen, 7-10% sind *MSH6*- und weniger als 5% *PMS2*-Mutationen. Die Diagnose HNPCC wird klinisch bei Vorliegen der sog. **Amsterdam-Kriterien** gestellt, die jedoch aufgrund der geringen Zahl an Familienangehörigen bzw. aufgrund unvollständiger Penetranz des HNPCC-Syndroms häufig nicht erfüllt sind. Um weitere HNPCC-Patienten zu identifizieren wurden daher die **revidierten Bethesda-Kriterien** formuliert.



Flussdiagramm HNPCC-Diagnostik (mod. nach Steinke et al., DÄB 110, 3:32 [2013])



Besteht aufgrund erfüllter Amsterdam- bzw. Bethesda-Kriterien V.a. HNPCC, wird eine **Stufendiagnostik** eingeleitet. Wie bei allen hereditären Tumorerkrankungen sollte zunächst der Indexpatient (erkrankte Person) untersucht werden. Dabei wird das Tumorgewebe **immunhistochemisch (IHC)** bzw. auf **Mikrosatelliten-instabilität (MSI)** untersucht. Eine MSI kann entweder durch eine Keimbahnmutation in einem *MMR*-Gen oder eine sporadische MSI infolge Hypermethylierung des *MLH1*-Promotors mit dem Lynch-Syndrom assoziiert sein. Zeigt sich immunhistochemisch ein Ausfall der Proteinexpression eines der *MMR*-Gene bzw. eine hoher Grad an MSI, bestätigt dies den V.a. HNPCC. Bei Ausfall der *MLH1*- und *PMS2*-Proteine in der IHC wird zunächst untersucht, ob eine ***MLH1*-Promotorhypermethylierung** vorliegt, die durch somatische Mutationen im *BRAF*-Gen entstanden sein kann. Nach heutigem Kenntnisstand ist insbesondere die ***BRAF*-V600E-Mutation** bei etwa 40% der sporadischen CRC nachweisbar, bei HNPCC hingegen nur sehr selten. Kann keine *BRAF*-Mutation nachgewiesen werden, wird eine *MLH1*-Methylierungsanalyse durchgeführt. Bei auffälliger IHC ohne Hinweis auf einen sporadischen Tumor erfolgt die molekulargenetische Untersuchung der *MMR*-Gene. Der Nachweis einer pathogenen Keimbahnmutation in einem der *MMR*-Gene sichert die Diagnose Lynch-Syndrom.

Bei Nachweis einer krankheitsverursachenden Keimbahnmutation können klinisch gesunde Familienmitglieder gezielt auf diese Mutation hin untersucht und ggf. einer engmaschigen Vorsorge (u.a. jährlichen Koloskopien ab dem 25. Lebensjahr) zugeführt werden. Da es sich in diesen Fällen um prädiagnostische Diagnostik handelt, muss **vor** der Untersuchung und **nach** Vorliegen des Untersuchungsbefundes eine genetische Beratung erfolgen (§ 10, Abs. 2 GenDG).

Indikationen

Amsterdam II-Kriterien (müssen alle erfüllt sein)
Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalen Karzinom oder einem Karzinom des Endometriums, Dünndarms, Ureters oder Nierenbeckens, einer davon mit den beiden anderen erstgradig verwandt; eine FAP muss ausgeschlossen sein.
Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen.
mindestens ein Patient mit Diagnosestellung vor dem 50. Lebensjahr.

Revidierte Bethesda-Kriterien (mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein)
Patienten mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr, positive Familienanamnese entsprechend den Amsterdam-Kriterien.

Patienten mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumorerkrankungen (Kolorektum, Endometrium, Magen, Ovarien, Pankreas, Urothel, Gallengänge, Dünndarm, Gehirn; Talgdrüsenadenome, Keratokanthome (Muir-Torre-Syndrom), unabhängig vom Alter.
Patienten unter 60 Jahren mit kolorektalem Karzinom mit MSI-H-Histologie (Lymphozytäre Infiltration, muzinöse und/oder Siegelring-Differenzierung bzw. medulläres Wachstum).
Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter) mit einem vor dem 50. Lebensjahr erkrankten erstgradig Verwandten mit kolorektalem Karzinom oder einem HNPCC-assoziierten Tumor.
Patienten mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter) und mindestens zwei erst- oder zweitgradig Verwandten mit einem kolorektalen Karzinom oder einem HNPCC-assoziierten Tumor (unabhängig vom Alter).

Anforderung

Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben

- AusnahmeKennziffer: **32010**
- Diagnose: **V.a. HNPCC/Lynch-Syndrom** (ICD-10 Code: **[C18.9, Z80.0]**)
- Auftrag: **Mutationsuche *MLH1*-/*MSH2*-/*MSH6*-/*PMS2*-Gen Deletions-/ Duplikationsdiagnostik der *MMR*-Gene mittels MLPA**

Hinweis: Schriftliche **Einwilligungserklärung** gemäß GenDG erforderlich

Material

2 ml EDTA-Blut

Methode

Mutationsanalyse der Gene *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2* mit Voramplifikation der Zielregionen mittels PCR, gefolgt von einer klonalen Anreicherung mittels Emulsions-PCR und Next-Generation Sequencing. Zusätzlich Untersuchung auf größere Deletionen bzw. Duplikationen mittels MLPA.

Dauer der Untersuchung

4-6 Wochen

Literatur

Steinke et al, DÄB 110/3:32 (2013) / Pox et al, S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom (2013) / Centelles, ISRN Oncology , doi: 10.5402/2012/139268 (2012) / Aretz, DÄB 107:163 (2010) / Rahner et al, DÄB 105:706 (2008) / Gryfe, Clin Colon Rectal Surg. 22(4):198-208 (2009) / Bellizzi et al, Adv Anat Path 16,6:405 (2009) / Möslin, Chirurg 79:1038 (2008) / Locker et al, J Clin Oncol 24:5313 (2006) / Schmiegel, Dt Ärzteblatt 34/35:A2234 (2000) / Bronner et al, Nature 368:258 (1994) / Fishel et al, Cell 75:1027 (1993) / Leach et al, Cell 75:1215 (1993) / Miyoshi et al, PNAS 89:4452 (1992) / Powell et al, Nature 359:235 (1992)