



GENETIK

Kolonkarzinome - Das Lynch-Syndrom
Hereditäre nicht-polypöse Kolorektalkarzinome (HNPCC)

WORUM GEHT ES? / WAS IST DER KRK-TEST?

Der KRK-Test ist eine höchst effiziente molekulargenetische Analysemethode («Next Generation Sequencing»), die bei Unilabs dazu eingesetzt wird, um Mutationen nachzuweisen, die für Lynch-Syndrom-assoziierte Krebserkrankungen spezifisch sind.

INDIKATIONEN / ZIELGRUPPEN

Die Indikation für einen KRK-Test basiert auf den Bethesda- und Amsterdam-Kriterien sowie auf den Ergebnissen der Analyse der Mikrosatelliteninstabilität (MSI). Der KRK-Test ist ein genetischer Diagnostiktest, der sich vor allem in folgenden klinischen Fällen empfiehlt:

- Person mit KRK-Diagnose vor dem 50. Lebensjahr
• Person, bei der ein synchrones oder metachrones Kolonkarzinom oder andere Lynch-Syndrom-assoziierte Karzinome diagnostiziert wurden
• Person unter 60 Jahren, deren KRK Mikrosatelliteninstabilität (MSI) aufweist
• Person mit KRK-Diagnose, die einen oder mehrere Verwandte ersten Grades hat, bei denen vor dem 50. Lebensjahr ein Lynch-Syndrom-assoziiertes Tumor diagnostiziert wurde
• Person mit KRK-Diagnose, die zwei oder mehr Verwandte ersten oder zweiten Grades hat, bei denen Lynch-Syndrom-assoziierte Tumore diagnostiziert wurden



VORTEILE / WAS BIETET DER TEST?

Der KRK-Test gibt Aufschluss darüber, ob eine Patientin oder ein Patient die genetische Veranlagung hat, ein Kolorektalkarzinom zu entwickeln. Das Testergebnis ermöglicht unter anderem
• die Abstimmung, in welchen zeitlichen Abständen eine Koloskopie durchgeführt und in welchem Alter mit den Früherkennungsuntersuchungen (Screening) begonnen werden sollte,
• individuelle vorbeugende Massnahmen sowie
• die Abklärung und Stratifizierung des assoziierten familiären Krebsrisikos.

# Kolonkarzinome - Das Lynch-Syndrom

## Hereditäre nicht-polypöse Kolorektalkarzinome (HNPCC)

### Autor

Dr. Pierre-Alain Menoud  
 Spezialist FAMH für Medizinische Genetik

### Einleitung

Kolonkarzinome (Kolorektalkarzinome, KRK) sind in der Schweiz die dritthäufigste Krebserkrankung bei Männern und die zweithäufigste bei Frauen.

Etwa eine von 20 Personen muss damit rechnen, im Laufe ihres Lebens an einem KRK zu erkranken (Abbildung 1). Zwar handelt es sich bei der Mehrheit (75 %) der KRK um sporadische (nicht hereditäre) Karzinome, aber in 20 % der Fälle spielen familiär bedingte Formen eine Rolle. Die übrigen sind im Zusammenhang mit einer genetischen Prädisposition zu sehen (~5 %) <sup>1</sup>.

Innerhalb der KRK-Gruppe mit genetischer Prädisposition tritt das autosomal-dominant vererbte Lynch-Syndrom (2-5 % aller KRK-Fälle) auf. Dieses wird auch als hereditäres nicht-polypöses Kolorektalkarzinom bezeichnet. Das Lynch-Syndrom hat in der Bevölkerung eine Prävalenz von 1:600 bis 1:800 <sup>2</sup>.

Das Lynch-Syndrom steht im Zusammenhang mit Mutationen auf den DNA-Reparaturgenen (*mismatch repair genes*, MMR) *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*. Eine weitere hereditäre Form ist die seltener auftretende Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP), bei der in erster Linie die Gene *APC* und *MUTYH* betroffen sind.

Das Lynch-Syndrom erhöht nicht nur signifikant das Risiko, ein Kolonkarzinom zu entwickeln, (60-80 %; Abbildung 2) sondern ist auch assoziiert mit einem erhöhten Risiko für andere Karzinome: Gebärmutter bzw. des Endometriums (20-60 %), Magenkrebs (11-19 %), Ovarialtumoren (4-13 %), Karzinome des hepatobiliären Systems, der ableitenden Harnwege oder Hirntumor.

Die erwähnten MMR-Gene kodieren DNA-Reparaturproteine. Liegen eine oder mehrere Mutationen vor, werden bestimmte Teile des Genoms, die Mikrosatelliten, instabil. Diese Mikrosatelliteninstabilität (MSI) kann durch einen Test nachgewiesen werden.

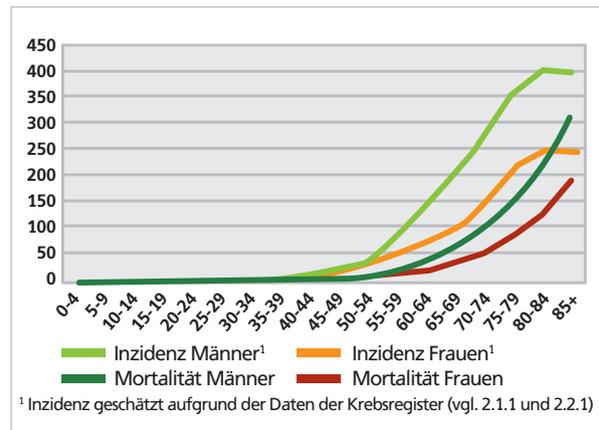
### Vorteile des Gentests

Das Wissen um eine genetische Prädisposition eines Patienten bietet folgende Vorteile:

- Anpassung der Kolonoskopie-Häufigkeit und des Alters, in dem mit dem Screening begonnen wird
- Einleiten vorbeugender Massnahmen
- Risikostratifizierung assoziierter familiärer Krebserkrankungen (Brustkrebs durch Mutationen auf *STK1*)
- Individuelles Behandlungsangebot, z.B. subtotale Kolektomie statt Resektion bei Mutation auf *MLH1*
- Möglichkeit, andere Familienmitglieder als Träger einer Mutation zu identifizieren

### Abbildung 1

Altersspezifische Rate des Dickdarmkrebses in der Schweiz, pro 100'000 Einwohner (2003-2007)

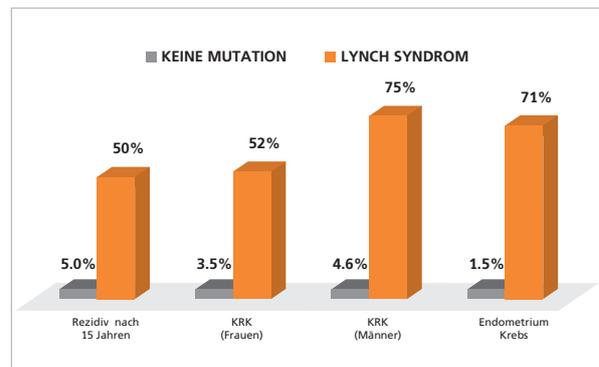


<sup>1</sup> Inzidenz geschätzt aufgrund der Daten der Krebsregister (vgl. 2.1.1 und 2.2.1)

Quelle : BFS, TU, NICER, KKR

### Abbildung 2

Gefährdete Population: Kumulierungsrisiko für die Entstehung von Krebs vor dem 75. Lebensjahr



### Mutations-Bestimmung durch „Next Generation Sequencing“ (NGS)

Unilabs verfügt über modernste Technologien, die eine Sequenzierung mit erhöhtem Durchsatz erlauben. Mit Hilfe des „Next generation sequencing“ (NGS) ist eine simultane Analyse zahlreicher Gene in kurzer Zeit und kostengünstiger möglich.

In der Praxis entspricht die Diagnostik einer Krebserkrankung nur selten einem „klassischen“ Syndrom mit leicht erkennbaren Symptomen. Die Analyse per Gen-Panel trägt dieser Variabilität Rechnung und bietet die Möglichkeit eines individuellen Screenings und einer individuellen Vorsorge.



■ **Indikationen**

Für das Lynch-Syndrom wurde ein klinischer Kriterienkatalog entwickelt: die Amsterdam-Kriterien und die Bethesda-Empfehlungen. Studien betonen jedoch deren fehlende Sensitivität und Spezifität im Hinblick auf die Identifizierung von Personen mit Lynch-Syndrom. Einige Studien zeigen, dass die Bethesda-Kriterien 6-25 % der Trägerinnen und Träger von Mutationen nicht erfassen<sup>3,4</sup>. Da >90 % der KRK-Fälle mit Lynch-Syndrom eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) aufweisen, ist ein molekulares MSI-Screening eine gute Strategie, um herauszufinden, welcher Patient für einen Gentest in Frage kommt (Abbildung 3)<sup>5</sup>.

Unter folgenden Bedingungen sollten Erkrankte auf MSI getestet werden:

1. KRK-Diagnosestellung vor dem 50. Lebensjahr
2. Personen mit synchronem oder metachronem KRK oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren (d.h. Kolon-, Endometrium-, Ovarial-, Pankreas-, Harnröhren-/Nieren-, Gallenwegs- Karzinome, Magenkrebs, Hirntumore und Adenoma sebaceum)
3. KRK mit MSI vor dem 60. Lebensjahr
4. KRK-Diagnosestellung bei einem oder mehreren Familienmitgliedern ersten Grades mit HNPCC-assoziiertem Tumor, wobei eine der Krebsdiagnosen vor dem 50. Lebensjahr gestellt wurde
5. KRK-Diagnose bei zwei oder mehr Verwandten ersten oder zweiten Grades mit altersunabhängigen HNPCC-assoziierten Krebserkrankungen

■ **Empfehlung**

Wird ein KRK oder ein Karzinom des Endometriums diagnostiziert, empfiehlt es sich, die Möglichkeit eines Lynch-Syndroms einzubeziehen.

Prä-Screening-Test: Molekulare Untersuchung des Tumorgewebes auf MSI und/oder Immunhistochemie (IHC) der MMR-Proteine der Gene *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*.

■ **Interpretation der Ergebnisse**

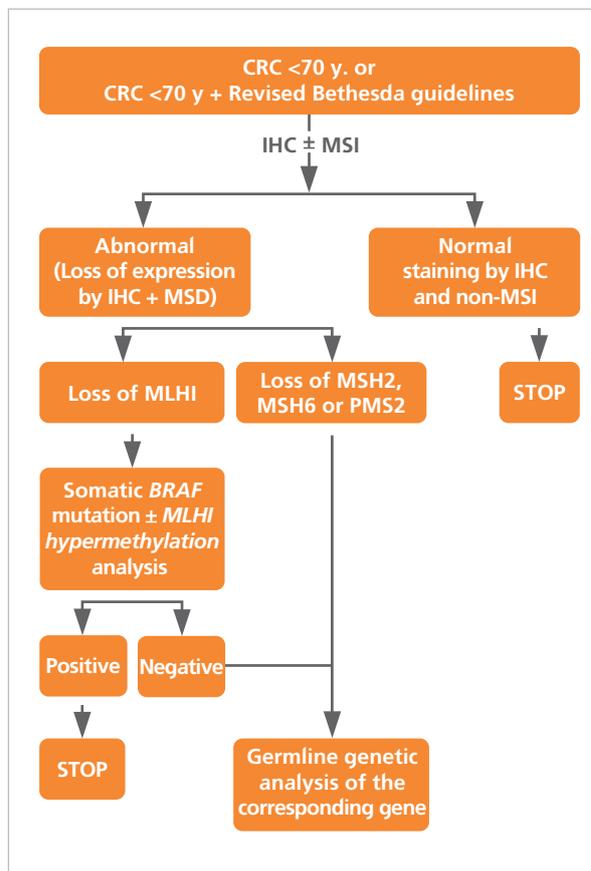
Es wird ein ausführlicher Bericht zusammen mit Empfehlungen zur weiteren Behandlung und zur genetischen Beratung erstellt. Unsere Experten nehmen Kontakt mit Ihnen auf, liefern zusätzliche Erklärungen und besprechen mit Ihnen das weitere Vorgehen.

■ **Literatur**

- 1) Marbet UA und Regli H (2011) Es ist nicht Schicksal, am Kolonkarzinom zu sterben! Präventionsstrategien beim kolorektalen Karzinom. Schweiz Med Forum 11(13):227-232 Frei erhältlich auf der Homepage <http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/de/2011/2011-13/2011:13-043.pdf>
- 2) Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003; 348: 919-932.
- 3) Hampel H, Frankel WL, Martin E et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med 2005; 352:1851-1860.
- 4) Pinol V, Castells A, Andreu M et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. JAMA 2005; 293:1986-1994.
- 5) Balmaña J. Familial risk-colorectal cancer: ESMO. Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology suppl 6:vi 73-80, 2013.

■ **Abbildung 3**

Entscheidungshilfe für einen Gentest



■ **Probenmaterial**

2 x 3,2 ml EDTA-Blut

■ **Tarif (BSV-Position)**

3 x 2425.02 + 24 x 2525.02 + 2021.00 + 2910.00 (erstattungsfähig - es wird empfohlen, vor Verordnung dieser Analyse die Zustimmung der Krankenkasse einzuholen)

■ **Informationen**

Dr. Dieter von Au 058 864 58 58  
Spezialist FAMH für Medizinische Genetik

Dr. Martin Hergersberg 058 864 58 58  
Spezialist FAMH für Medizinische Genetik

■ **Redaktion**

Dr. Pierre-Alain Menoud  
Spezialist FAMH für Medizinische Genetik  
Leiter der Molekulardiagnostischen Abteilung Unilabs Schweiz