

# HNPPCC / Lynch-Syndrom

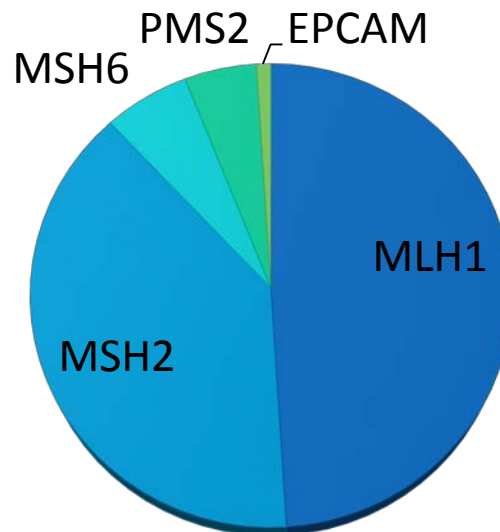
**Dr. med. Verena Steinke-Lange**

Fachärztin für Humangenetik

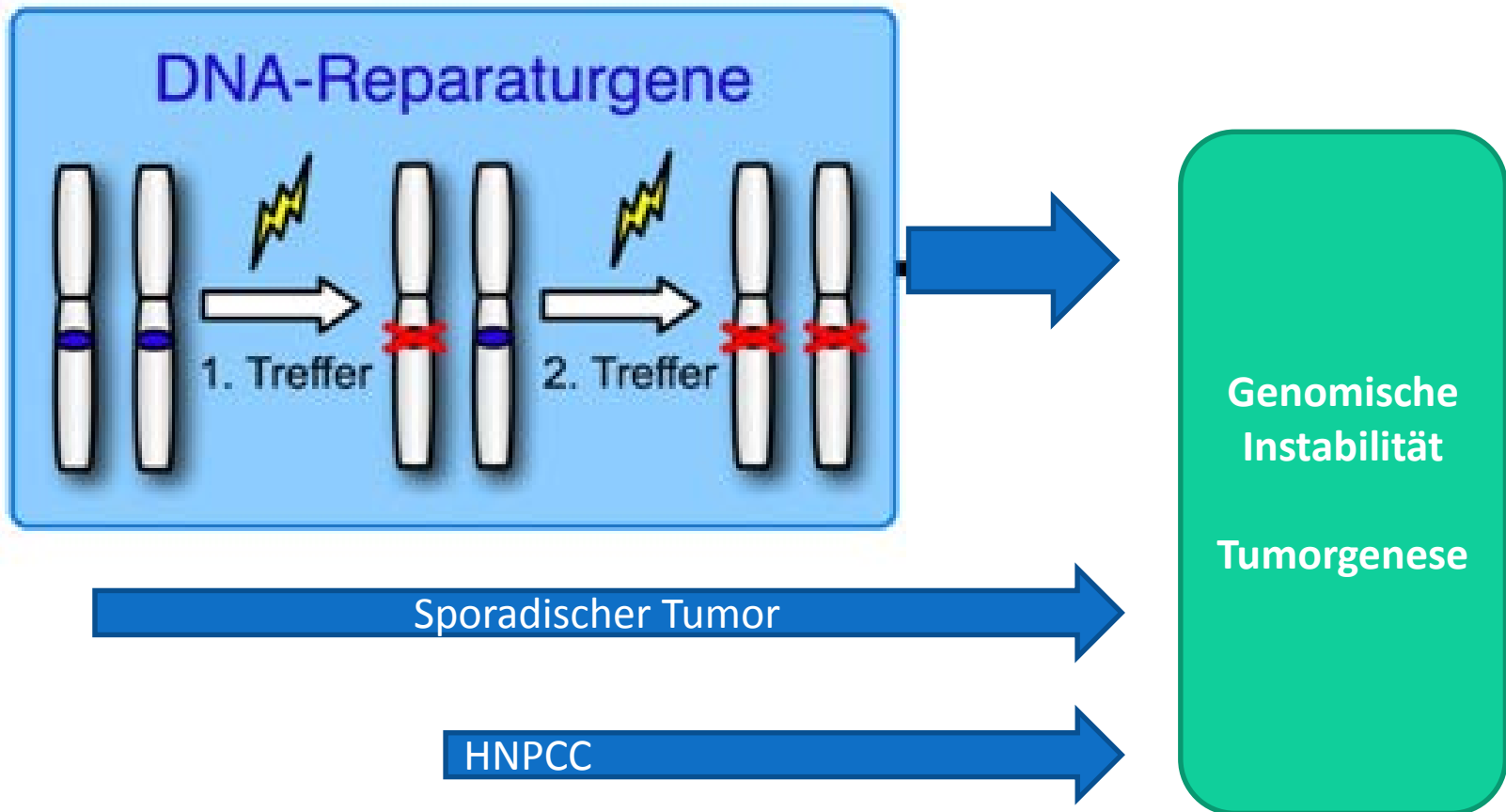
MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum und  
Arbeitsgruppe für erbliche gastrointestinale  
Tumore der LMU

# HNPCC/Lynch-Syndrom

- » Häufigkeit: etwa 1:350
- » Ca. 2-3 % aller Kolon- und 4-5 % aller Endometriumkarzinome
- » Ursächlich sind Mutationen in DNA-Reparaturgenen:
  - » ***MLH1***
  - » ***MSH2***
  - » ***MSH6***
  - » ***PMS2***
  - » ***(EPCAM)***



# Tumorentstehung

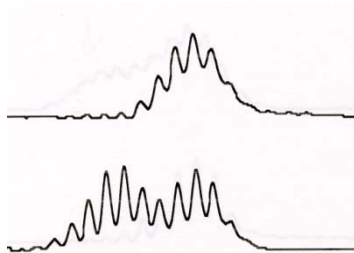


# Diagnostik bei HNPCC

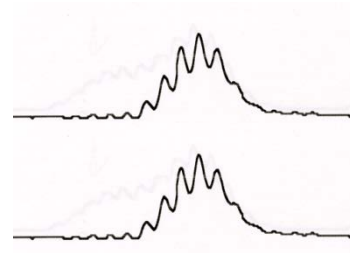
## Mikrosatellitenanalyse

aatcagcacacacagcagag  
aatcagcacacacacacacagcagag

Test auf Mikrosatelliten-Instabilität



MSI



MSS

Referenz  
Marker-Panel 1

BAT25  
BAT26  
D2S123  
D5S346  
D17S250

Referenz  
Marker-Panel 2

BAT40  
D10S197  
D13S153  
MYCL1  
D18S58

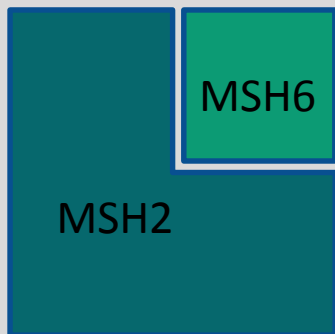
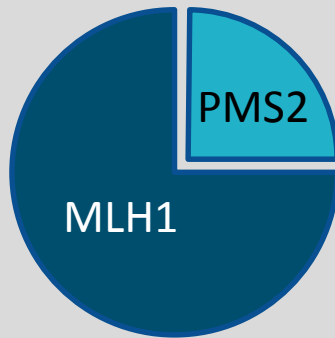


MGZ

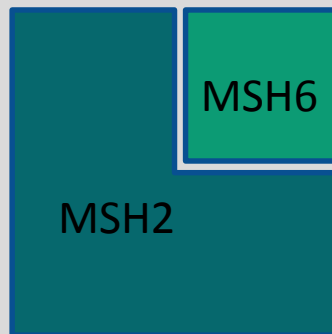
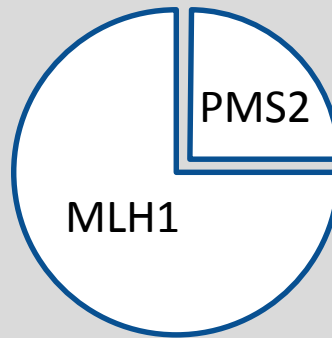
Medizinisch Genetisches Zentrum

# Ergebnis der Immunhistochemie

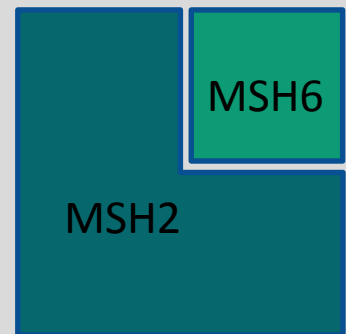
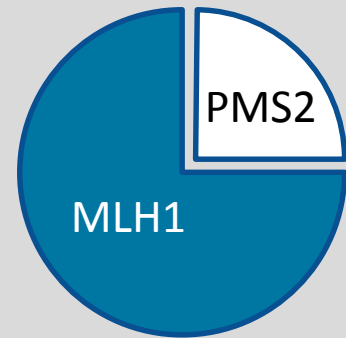
Normalbefund



Ausfall MLH1/PMS2



Ausfall PMS2



Mutationssuche MLH1 + PMS2

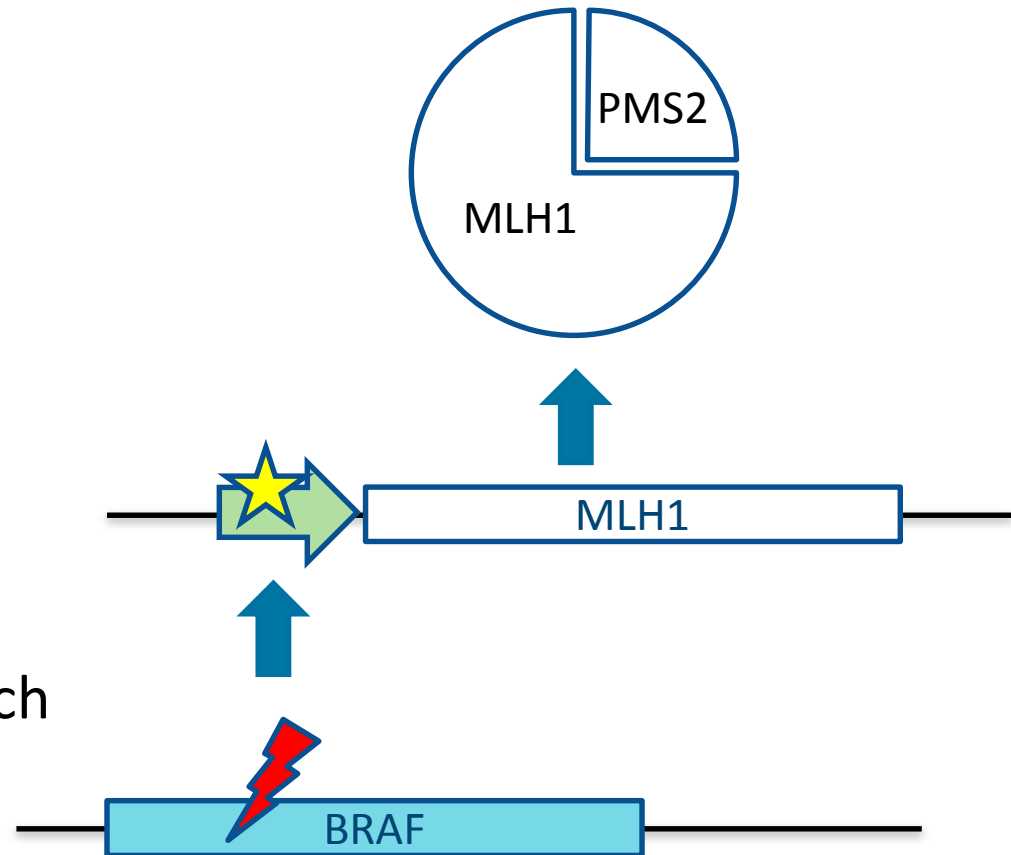


MGZ

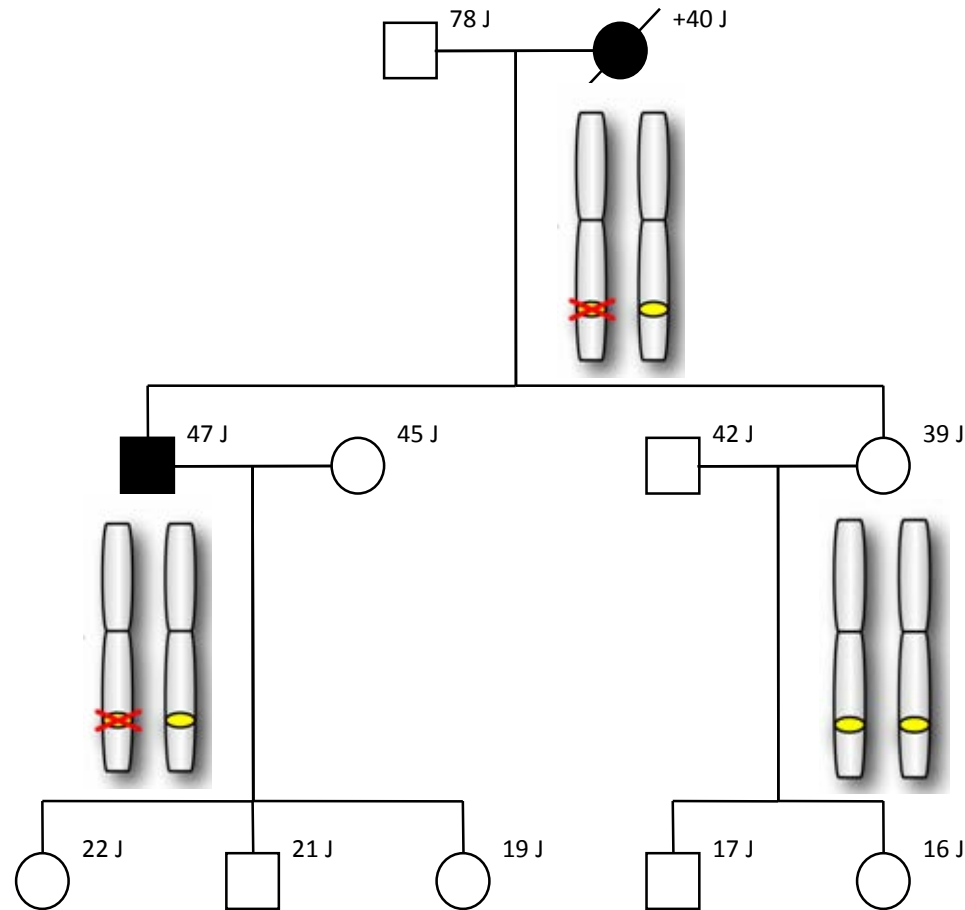
Medizinisch Genetisches Zentrum

# Sporadische Tumoren mit MSI

- MSI in: 10-15 % aller CRC  
15-20 % aller EC
- Somatische Mutationen
- Meist Methylierung des MLH1-Promotors
- In CRC häufig (ca. 2/3) durch BRAF-Mutation bedingt



# Autosomal-dominanter Erbgang



# Vorteile der Patienten durch Diagnosestellung

- **Einschätzung des zukünftigen Tumorrisikos**
- Prädiktive Testung der Angehörigen
- Einfluss auf therapeutische Entscheidungen
  - Günstigere Prognose
  - Therapie mit PD1-Blockern
- Risiko-adaptierte Vorsorgeempfehlungen

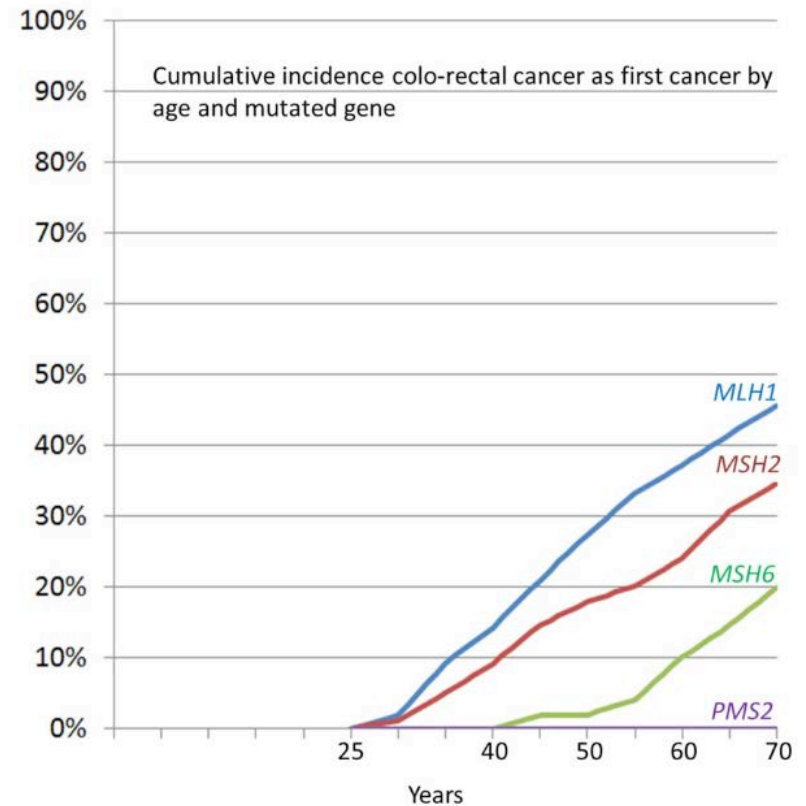
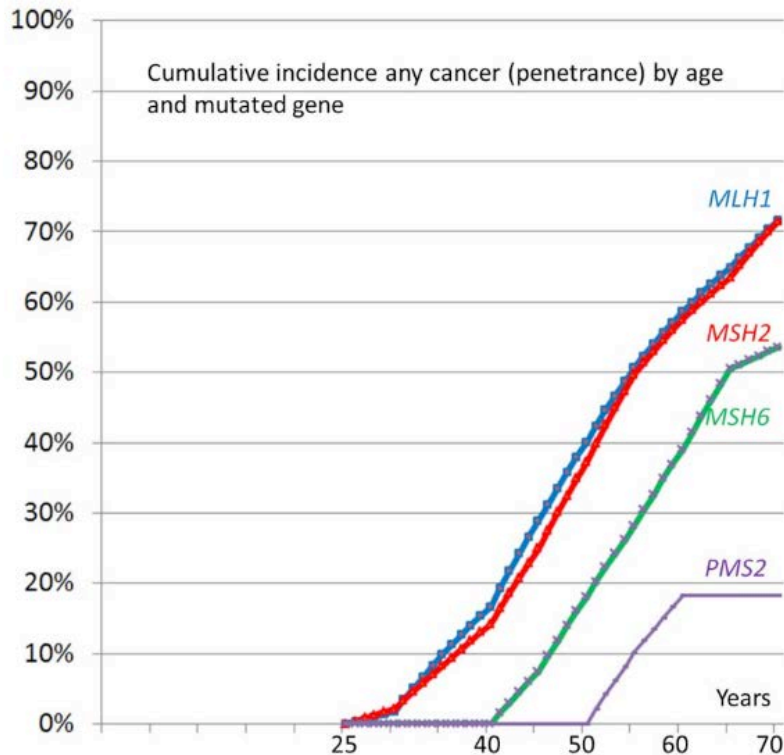




# Tumorspektrum

<b>Kolorektales Karzinom</b>	<b>52-82 %</b>
<b>Endometriumkarzinom</b>	<b>25-60 %</b>
<b>Magenkarzinom</b>	<b>6-13 %</b>
<b>Ovarialkarzinom</b>	<b>4-12 %</b>
<b>Karzinom Nierenbecken / Harnleiter</b>	<b>1-4 %</b>
<b>Gallengangskarzinom</b>	<b>1-4 %</b>
<b>Dünndarmkarzinom</b>	<b>3-6 %</b>
<b>ZNS-Tumore</b>	<b>1-3 %</b>
<b>Pankreaskarzinom</b>	<b>1-2 %</b>
<b>Talgdrüsentumoren (Muir-Torre Syndrom)</b>	<b>1-9 %</b>

# Genspezifische Inzidenzen in Patienten ohne vorausgegangenes Karzinom



# Prospektive Lynch-Syndrom-Datenbank (altersabhängige Risiken)

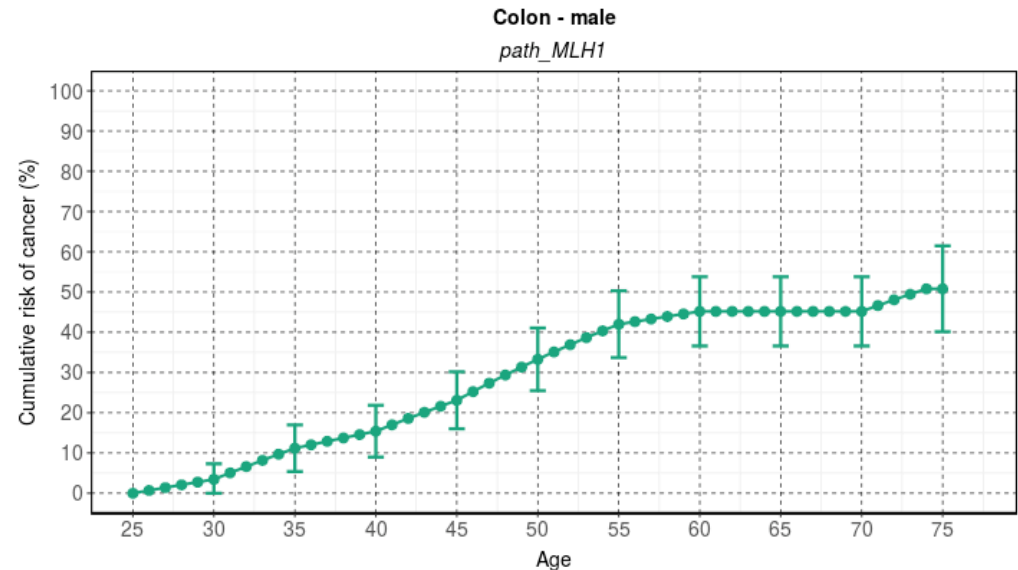
Calculation of cumulative risk for cancer in selected organ(s) irrespective of cancer(s) in any other organ

**Organ**  
Colon

**Current age**  
25 70

**Gender**  
Male

**Genetic variant**  
path\_MLH1



Age	Risk (%)	95% Confidence interval
25	0.00	[0 - 0]
40	15.40	[9 - 21.9]
50	33.30	[25.5 - 41.1]

# Vorteile der Patienten durch Diagnosestellung

- Einschätzung des zukünftigen Tumorrisikos
- **Prädiktive Testung der Angehörigen**
- Einfluss auf therapeutische Entscheidungen
  - Günstigere Prognose
  - Therapie mit PD1-Blockern
- Risiko-adaptierte Vorsorgeempfehlungen

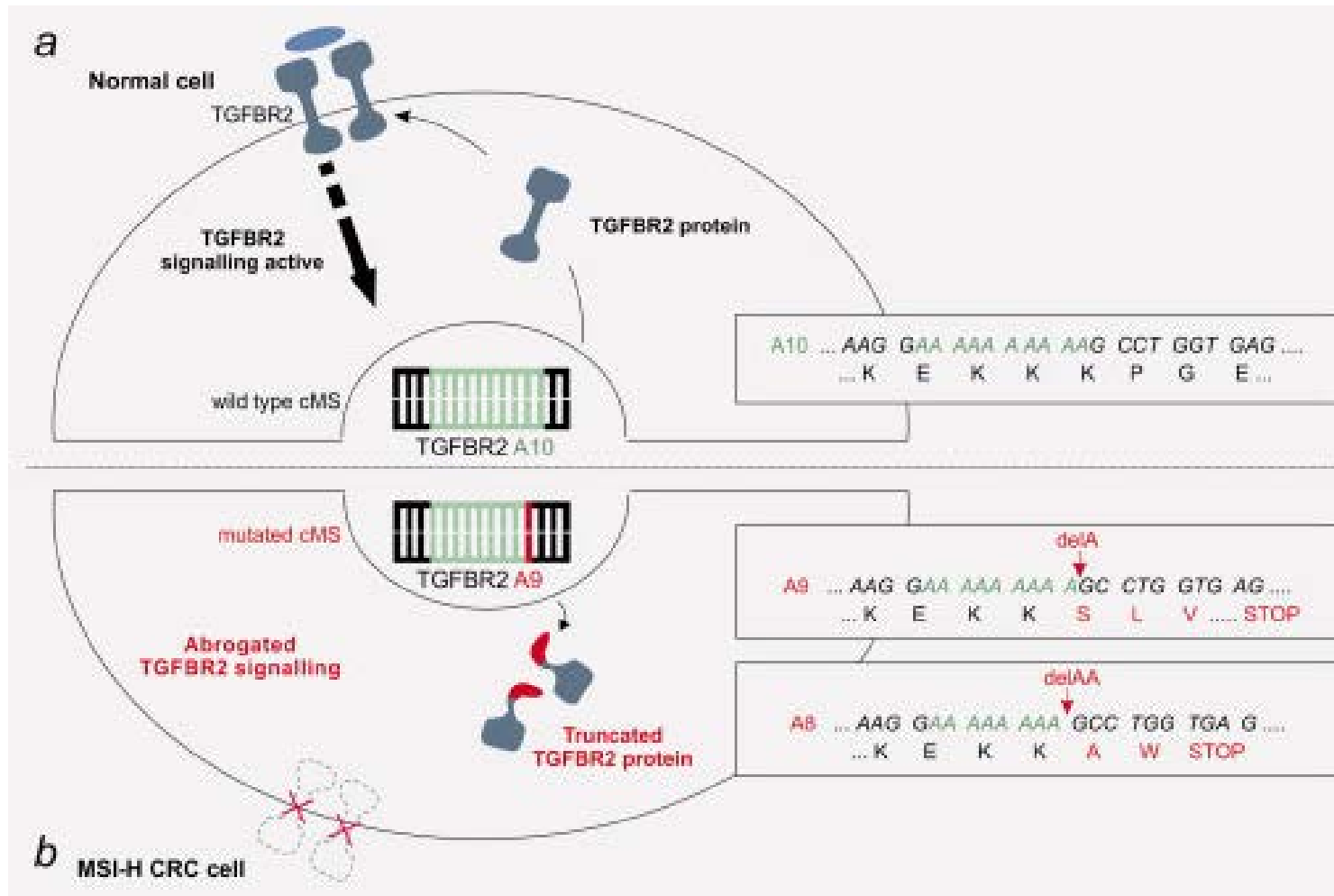


# Vorteile der Patienten durch Diagnosestellung

- Einschätzung des zukünftigen Tumorrisikos
- Prädiktive Testung der Angehörigen
- **Einfluss auf therapeutische Entscheidungen**
  - Günstigere Prognose
  - Therapie mit PD1-Blockern
- Risiko-adaptierte Vorsorgeempfehlungen



# Frameshift-Peptide



Kloor et al.: Immune evasion of microsatellite unstable colorectal cancers.  
Int J Cancer. 2010 Sep 1;127(5):1001-10.

# PD1-Inhibitoren in MSI-Tumoren

**Table 2. Objective Responses According to RECIST Criteria.**

Type of Response	Mismatch Repair–Deficient Colorectal Cancer (N=10)	Mismatch Repair–Proficient Colorectal Cancer (N=18)	Mismatch Repair–Deficient Noncolorectal Cancer (N=7)
Complete response — no. (%)	0	0	1 (14)*
Partial response — no. (%)	4 (40)	0	4 (57)†
Stable disease at week 12 — no. (%)	5 (50)	2 (11)	0
Progressive disease — no. (%)	1 (10)	11 (61)	2 (29)
Could not be evaluated — no. (%)‡	0	5 (28)	0
Objective response rate (95% CI) — %	40 (12–74)	0 (0–19)	71 (29–96)
Disease control rate (95% CI) — %§	90 (55–100)	11 (1–35)	71 (29–96)
Median duration of response — wk	Not reached	NA¶	Not reached
Median time to response (range) — wk	28 (13–35)	NA¶	12 (10–13)

# Vorteile der Patienten durch Diagnosestellung

- Einschätzung des zukünftigen Tumorrisikos
- Prädiktive Testung der Angehörigen
- Einfluss auf therapeutische Entscheidungen
  - Günstigere Prognose
  - Therapie mit PD1-Blockern
- **Risiko-adaptierte Vorsorgeempfehlungen**





# No Difference in Colorectal Cancer Incidence or Stage at Detection by Colonoscopy Among 3 Countries With Different Lynch Syndrome Surveillance Policies

Christoph Engel, Hans Vasen, Toni Seppälä,

Stefan Aretz, Marloes Bigirwamungu-Bargeman, Sijbrand A. de Boer, Karolin Bucksch, Reinhard Büttner, Elke Holinski Feder, Stefanie Holzapfel, Robert Hüneburg, Maarten A.J.M. Jacobs, Matthias Kloor, Magnus von Knebel Doeberitz, Jan J. Koornstra, Alexandra M. Langers, Paul C. van de Meeberg, Monika Morak, Gabriela Möslein, Fokko M. Nagengast, Kirsi Pylvanainen, Nils Rahner, Silvia Sanduleanu, Hans K. Schackert, Wolff Schmiegel, Karsten Schulmann, Verena Steinke-Lange, Christian P. Strassburg, Juda Vecht, Marie-Louise Verhulst, Wouter de Vos tot Nederveen Cappel, Silke Zachariae, Jukka-Pekka Mecklin, Markus Loeffler

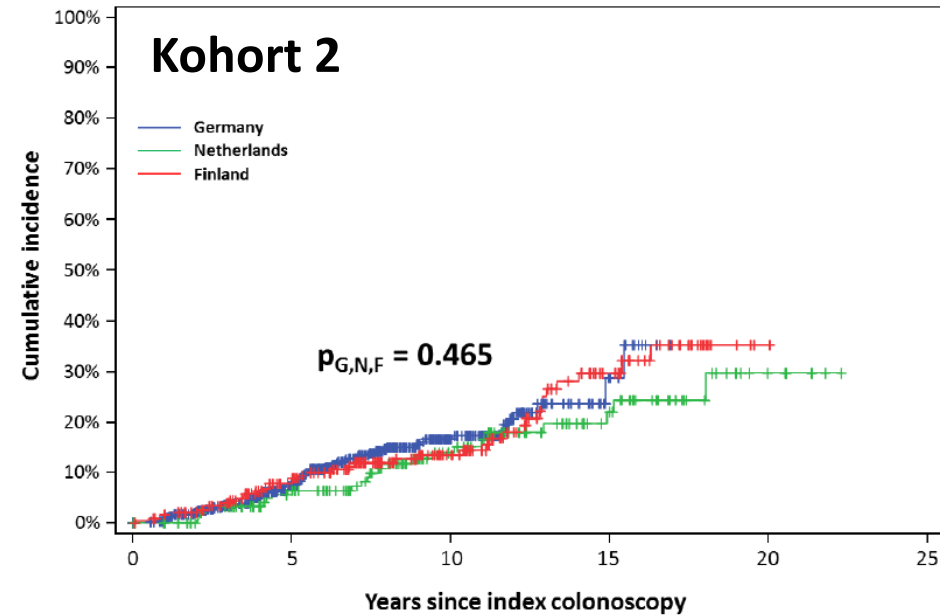
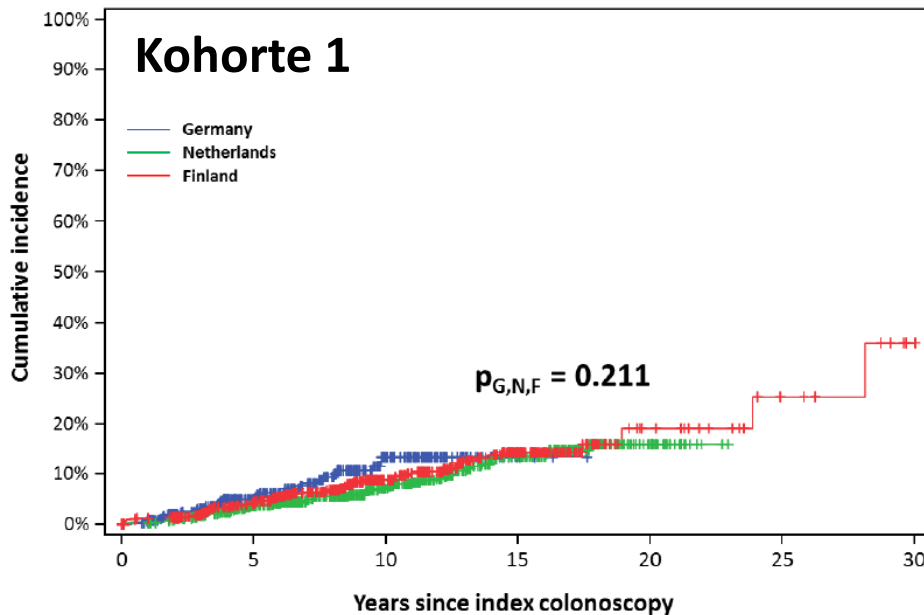
on behalf of the

German HNPCC Consortium  
Dutch Lynch Syndrome Collaborative Group  
Finnish Lynch Syndrome Registry

funded by



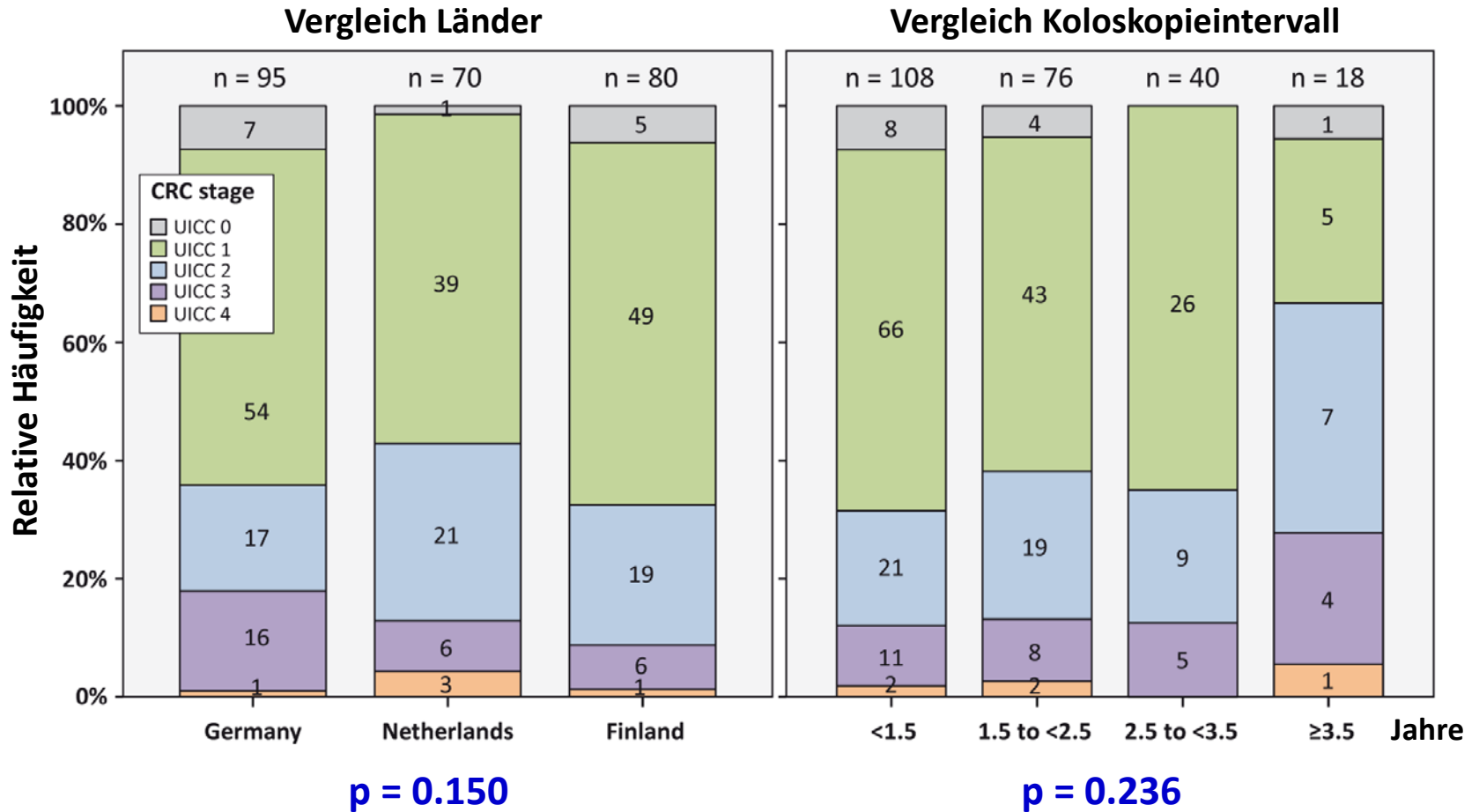
# Kolonkarzinom-Inzidenz



➔ 9% bis 14% kumulative CRC-Inzidenz nach 10 Jahren

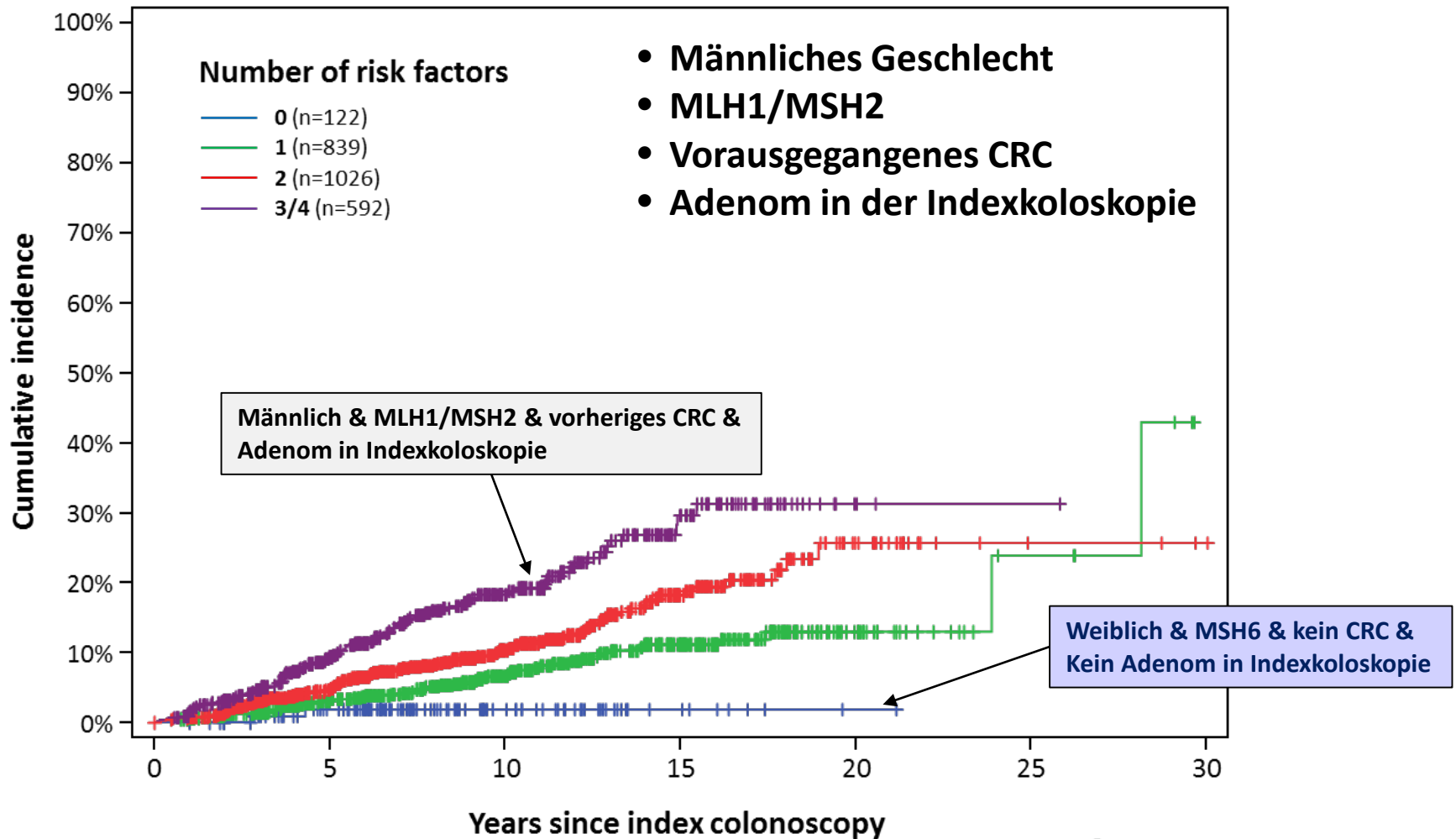
➔ Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ländern (adjusted for gender, gene, age and presence of adenoma at index colonoscopy)

# Tumor-Stadien



➔ Keine signifikanten Unterschiede

# CRC-Inzidenz abhängig von Risikofaktoren



# Hinweise auf HNPCC / Lynch-Syndrom

- Darmkrebs unter 50 Jahren
- Zwei HNPCC-Tumoren bei einem Patienten
- Drei HNPCC-Tumoren in einer Familie
- Spezifische Tumoren
  - Talgdrüsenadenome / -karzinome
  - Dünndarmkarzinome
- Endometriumkarzinom unter 60 Jahren



# Vielen Dank!



Dr. med. Verena Steinke-Lange  
MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum  
089/ 30 90 886-0  
[verena.steinke-lange@mgz-muenchen.de](mailto:verena.steinke-lange@mgz-muenchen.de)