

Genetische Syndrome	Klinischer Phänotyp bzw. mögliche Tumorlokalisation	Erbgang	Typische Tumor- bzw. Polypenhistologie	Gene	Kumulatives Karzinomrisiko	Häufigkeit von Betroffenen
HNPCC / Lynch-Syndrom	Kolon, Endometrium, Ovar, Magen, Dünndarm, hepatobiliäres System, Pankreas, ableitende Harnwege, Haut (v.a. Talgdrüsentumore)	AD	Muzinöse Kolonkarzinome, adenomatöse Polypen	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	ca. 70-80 %	ca. 1:300
Familiäres Kolonkarzinom Typ X	Kolon	AD, polygen	Adenomatöse Polypen	unbekannt	ca. 30 %	unbekannt
Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP)	Kolon, Dünndarm, Schilddrüse, Pankreas, Gehirn (Medulloblastome), hepatobiliäres System, Osteome, Desmoide; klassische Form mit >100 Adenomen vor dem 35. LJ; attenuierte Form mit 10-100 Adenomen vor dem 35. LJ	AD	Adenomatöse und hyperplastische Polypen, Drüsenkörperzysten im Magen	<i>APC</i>	ca. 100 %	ca. 1:35.000
MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP)	<10 Adenome, >100 Adenome vom 35. - 45. LJ, >1000 Adenome nach dem 55. LJ	AR	Adenomatöse und hyperplastische Polypen	<i>MUTYH</i>	ca. 100 %	1:40.000 - 1:20.000
Polymerase-assoziierte Polyposis	Kolon, Endometrium	AD	Adenomatöse Polypen	<i>POLD1, POLE</i>	unbekannt	unbekannt
Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS)	Kolon, Mamma, Pankreas, Ovar, Eileiter, Cervix uteri (Adenokarzinome) Sertolizellen, mukokutane Pigmentierung (nicht obligat)	AD	Peutz-Jeghers-Polypen (v.a. Dünndarm), adenomatöse und hyperplastische Polypen	<i>STK11</i>	ca. 80 %	1:25.000-1:280.000
Cowden-Syndrom	Mamma, Schilddrüse, Endometrium, Niere, Kolon, Haut (Melanom), Kleinhirn; Makrozephalie, typische Hautveränderungen (Trichilemmome, Keratosen)	AD	harmatomatöse Polypen, Fibrome, Lipome	<i>PTEN</i>	ca. 70-80 %	ca. 1:200.000
Juvenile Polyposis	Kolon, Dünndarm, Magen; M. Osler	AD	Juvenile Polypen	<i>SMAD4, BMPR1A, ENG</i>	ca. 9-50 %	1:16.000-1:100.000
Hyperplastische Polyposis	Kolon, hyperplastische Polypen proximal des Sigma	AD? AR?	Hyperplastische Polypen und serratierte Adenome	unbekannt	ca. 35 %	unbekannt
Erbliches Magenkarzinom	Magen, Mamma (lobuläre Karzinome)	AD	Diffuse Magenkarzinome	<i>CDH1</i>	ca. 50-70 %	unbekannt

## Amsterdam-II-Kriterien

Alle Kriterien müssen erfüllt sein:

- ➔ Mindestens drei Familienangehörige mit HNPCC-assoziiertem Karzinom (Kolon/Rektum, Endometrium, Dünndarm, Nierenbecken/Ureter)
- ➔ Ein betroffener Verwandter ersten Grades der beiden anderen Betroffenen
- ➔ Erkrankungen in mindestens zwei aufeinander folgenden Generationen
- ➔ Mindestens ein Betroffener mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
- ➔ Ausschluss einer Familiären Adenomatösen Polyposis coli (FAP)

## Risiken für assoziierte Tumorerkrankungen bei Lynch-Syndrom

Organ	Risiko	Mittleres Erkrankungsalter
Kolon/Rektum	60 – 80 %	41 – 54 Jahre
Endometrium	20 – 60 %	46 Jahre
Magen	11 – 19 %	56 Jahre
Ovarien	9 – 12 %	42 Jahre
Hepatobiliäres System	2 – 7 %	unbekannt
Urothel	4 – 5 %	55 Jahre
Dünndarm	4 – 6 %	49 Jahre
ZNS	1 – 3 %	50 Jahre

## Revidierte Bethesda-Kriterien

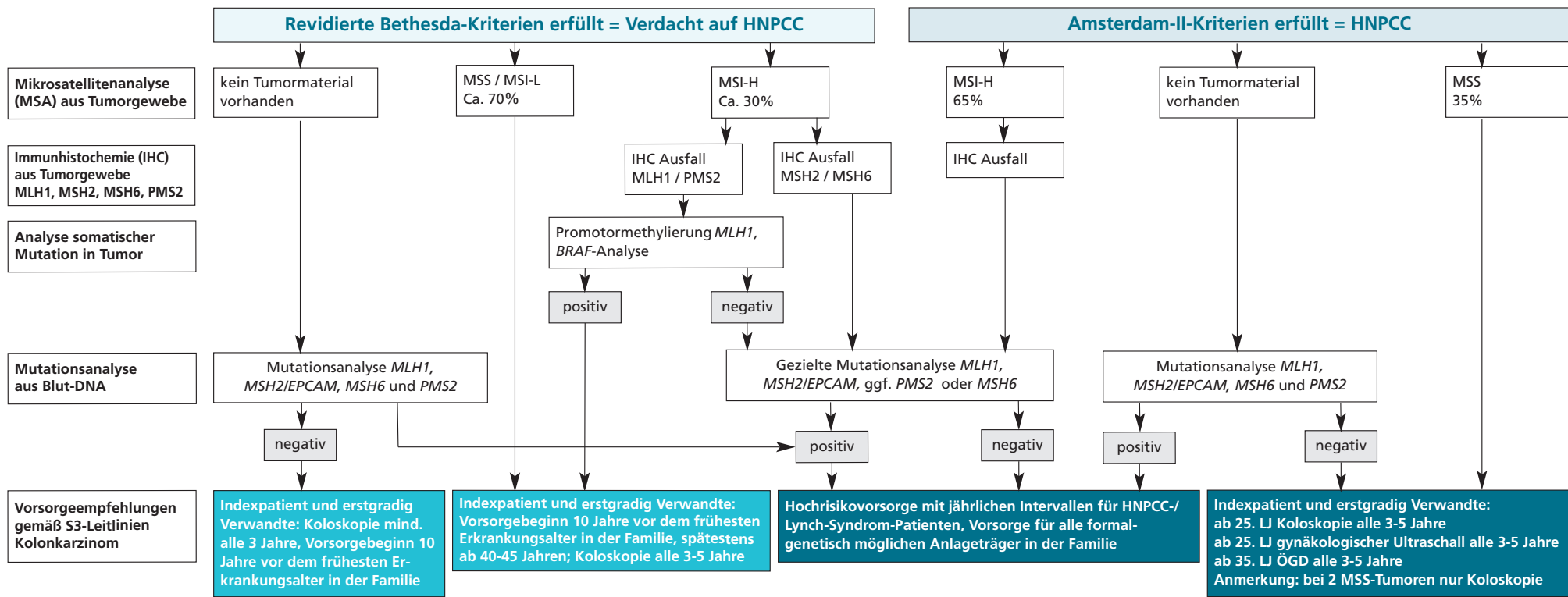
Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein:

- ➔ Kolorektales Karzinom, Erstdiagnose vor dem 50. Lebensjahr
- ➔ Synchron/metachrone Kolon-/Rektumkarzinome oder HNPCC-assoziierte Karzinomerkrankungen (Endometrium, Nierenbecken/Ureter, Dünndarm, Magen, Pankreas, Gallengang, Ovar, hepatobiliäres System und Gehirn – üblicherweise Glioblastome, Talgdrüsenadenome und Keratoakanthome), unabhängig vom Alter
- ➔ Kolorektales Karzinom mit MSI-H typischer Morphologie, diagnostiziert vor dem 60. Lebensjahr
- ➔ Patient mit kolorektalem Karzinom und mindestens einem erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor, dessen Erstdiagnose vor dem 50. Lebensjahr gestellt wurde
- ➔ Patient mit kolorektalem Karzinom und mindestens zwei erst- oder zweitgradig Verwandten mit HNPCC-assoziierten Tumoren (s. oben), unabhängig vom Erkrankungsalter

## Jährliche Hochrisikoversorge bei HNPCC-/Lynch-Syndrom

- ➔ Koloskopie ab dem 25. LJ, bei männlichen *MLH1*-Mutationsträgern ab dem 20. LJ
- ➔ Gastroskopie mit Einsicht des oberen Dünndarms ab dem 35. Lebensjahr
- ➔ Abdomensonografie ab dem 25. Lebensjahr
- ➔ Gynäkologische Untersuchung einschließlich endovaginalem Ultraschall ab dem 25. Lebensjahr, zusätzlich Endometriumbiopsie mittels Pipelle ab dem 35. Lebensjahr
- ➔ Weitere Untersuchungen in Abhängigkeit von beobachteten Tumorerkrankungen in der Familie

Beginn der Untersuchungen mindestens fünf Jahre vor dem niedrigsten Erkrankungsalter in der Familie, somit in manchen Familien auch vor dem 25. Lebensjahr. Bei *PMS2*-Mutationsträgern kann mit der Vorsorge in Abhängigkeit von dem jeweiligen Erkrankungsalter anderer Familienmitglieder ab dem 30.-35. Lebensjahr begonnen werden.



## Indikationen

### Indikationen zur Untersuchung des Tumorgewebes (MSA und IHC)

- Rev. Bethesda-Kriterien oder Amsterdam-II-Kriterien erfüllt

Zur Veranlassung einer molekulargenetischen Untersuchung bitte eine Blutprobe (EDTA-Blut) mit Pathohistologiebefunden und Einverständniserklärung an das MGZ schicken.

### Indikationen zur Mutationsanalyse in den DNA-Mismatch-Reparatur (MMR)-Genen

- Rev. Bethesda-Kriterien erfüllt und HNPCC-typische Veränderungen (MSI bzw. IHC-Ausfall) im Tumorgewebe (bei *MLH1*/*PMS2*-Verlust zusätzlich Ausschluss einer *BRAF*-Mutation im Tumor)
- Rev. Bethesda-Kriterien oder Amsterdam-II-Kriterien erfüllt, kein Tumorgewebe mehr erhältlich

Zur Veranlassung einer molekulargenetischen Untersuchung bitte eine Blutprobe (EDTA-Blut) ggf. mit Pathohistologiebefunden und Einverständniserklärung an das MGZ schicken.

### Indikationen zur humangenetischen Beratung

- Amsterdam-II-Kriterien in der Familie erfüllt
  - Rev. Bethesda-Kriterien erfüllt und HNPCC-typische Veränderungen im Tumorgewebe
- Zur Veranlassung einer humangenetischen Beratung bitte einen Termin im MGZ vereinbaren.

## Nomenklatur

- **Lynch-Syndrom:** Nachweis einer Mutation in einem ursächlichen Gen
- **HNPCC:** Klinischer Verdacht auf Lynch-Syndrom (rev. Bethesda-Kriterien erfüllt und Nachweis HNPCC-typischer Veränderungen im Tumor), jedoch ohne Mutationsnachweis
- **Familiäres Kolonkarzinom Typ X:** Amsterdam-II-Kriterien erfüllt, jedoch kein Nachweis HNPCC-typischer Veränderungen im Tumor (erhöhtes Darmkrebsrisiko in der Familie, genetische Ursachen noch unklar)

Anmerkung: Im klinischen Alltag werden die Begriffe HNPCC und Lynch-Syndrom häufig synonym verwendet.

## Besonderheiten der HNPCC-/Lynch-Syndrom-Diagnostik

### Untersuchungen am Tumorgewebe

- Etwa 2-3% aller Kolonkarzinome sind Lynch-Syndrom assoziiert
- HNPCC-typische Veränderungen (meist mit *MLH1*/*PMS2*-Verlust, teilweise mit *BRAF*-Mutation) finden sich jedoch auch in 10-15% der sporadischen Kolonkarzinome
- Bei auffälliger IHC wird im klinischen Alltag häufig auf die Durchführung einer MSA verzichtet; bei unauffälliger IHC sollte jedoch in jedem Fall zusätzlich eine MSA erfolgen

Cave: Bei Vorliegen einer *MSH6*-Mutation können IHC und/oder MSA unauffällig sein.

### Molekulargenetische Diagnostik

- Ursächlich für das Lynch-Syndrom sind Mutationen in den MMR-Genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*
- Zusätzlich können Deletionen in dem vor dem *MSH2*-Gen gelegenen *EPCAM*-Gen ein Lynch-Syndrom verursachen
- Mutationsanalyse in den Genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* und *EPCAM* in Abhängigkeit vom IHC-Befund:
  - Ausfall von *MLH1* und/oder *PMS2*: Untersuchung von *MLH1* und *PMS2*
  - Ausfall von *MSH2* und/oder *MSH6*: Untersuchung von *MSH2*, *MSH6* und *EPCAM*
- Anmerkung: Nach EBM dürfen die Gene *MLH1* / *PMS2* sowie *MSH2* / *MSH6* jeweils nur gemeinsam untersucht werden.
- Mutationsdetektionsraten:
  - Amsterdam-II-Kriterien erfüllt: insgesamt ca. 45%; mit MSI ca. 70%
  - Rev. Bethesda-Kriterien erfüllt (Amsterdam-II-Kriterien nicht): insgesamt ca. 13%; mit MSI ca. 45%; mit *MSH2*/*MSH6*-Verlust ca. 65%; mit *MLH1*/*PMS2*-Verlust ca. 35% (häufig somatische Inaktivierung des *MLH1*-Gens z. B. durch *BRAF*-Mutation)