

## **Auftragshinweise bei molekulargenetischer Diagnostik**

### **Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC) / Lynch-Syndrom**

**OMIM-Nummer:** 609310, 120436 (MLH1), 120435, 609309 (MSH2), 614350, 600678 (MSH6), 614337, 600259 (PMS2)  
613244, 185535 (EPCAM)

#### **Wissenschaftlicher Hintergrund**

Das kolorektale Karzinom (CRC) gehört zu den häufigsten Tumorerkrankungen in Mitteleuropa. Bei etwa 10% der Fälle ist eine familiäre Häufung zu beobachten. Zu den zwei häufigsten Formen zählen das Hereditäre Nichtpolypöse Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC-/Lynch-Syndrom) und zum anderen die seltenen kolorektalen Polyposis-Syndrome wie zum Beispiel die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP). Die Disposition für ein HNPCC-/Lynch-Syndrom und eine FAP wird autosomal-dominant vererbt.

Bei HNPCC-Patienten liegt das Erkrankungsalter meist vor dem 50. Lebensjahr (mittleres Erkrankungsalter 45 Jahre). Die Kolonkarzinome sind häufiger im rechten Hemikolon lokalisiert. Träger einer Mutation in einem der fünf krankheitsverursachenden Gene (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 und EPCAM) haben zusätzlich ein erhöhtes Lebenszeit-Risiko für weitere Tumoren, wie Karzinome des Endometriums, der Ovarien, des Magens, des Urothels, der Gallengänge und des Dünndarms.

Die Diagnose HNPCC wird klinisch gestellt, wenn die sogenannten Amsterdam-Kriterien erfüllt sind (s. Indikation). Die Amsterdam-Kriterien werden jedoch häufig aufgrund der geringen Anzahl an Familienangehörigen bzw. aufgrund der unvollständigen Penetranz des HNPCC-Syndroms nicht erfüllt. Daher wurden die revidierten Bethesda-Kriterien formuliert, um weitere HNPCC-Patienten zu identifizieren (s. Indikation).

#### **Indikation für die Untersuchung**

**Die HNPCC-Diagnostik erfolgt stufenweise:** Besteht der Verdacht auf HNPCC (nach den Amsterdam- bzw. revidierten Bethesda-Kriterien, siehe weiter unten) wird zunächst eine Mikrosatelliten-(MSI-) Analyse sowie eine immunhistochemische Analyse (IHC) aus Tumormaterial angestrebt. Zeigt sich immunhistochemisch ein Ausfall der Proteinexpression eines der MMR-Gene bzw. eine hohe Mikrosatelliteninstabilität sollte auf eine Keimbahnmutation der MMR-Gene aus einer Blutprobe des Patienten untersucht werden. Wird beim Indexpatienten eine krankheitsverursachende Keimbahnmutation gefunden, können weitere, bisher gesunde Familienmitglieder gezielt auf diese Mutation hin untersucht werden.

**Revidierte Bethesda-Kriterien:**

Für die Analyse der Mikrosatelliteninstabilität am Tumor muss mindestens ein Kriterium erfüllt sein:

- Patienten mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr;
- 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;
- Patient 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).

**Amsterdam II-Kriterien:**

Für die direkte Analyse der HNPCC-Gene, ohne vorherige Untersuchung am Tumorgewebe, müssen alle 4 Kriterien erfüllt sein:

- Vorangegangener Ausschluss einer Familiären Adenomatösen Polyposis (FAP);
- 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;
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen;
- mindestens ein Patient mit Diagnosestellung vor dem 50. Lebensjahr.

**Material/ Stufendiagnostik entsprechend der Indikationskriterien:**

- Untersuchung auf Mikrosatelliteninstabilität und Immunhistochemie **am Tumormaterial (auch Paraffinblöckchen geeignet)**
- Mutationsanalyse (**1ml EDTA-Blut**) mittels Next-Generation Sequencing<sup>1</sup> sowie Deletions- bzw. Duplikationsdiagnostik mittels MLPA der Gene MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 abhängig vom immunhistochemischen Befund

**Schriftliche Einwilligungserklärung gemäß GenDG erforderlich!**

**Bei molekulargenetischen**

**Voruntersuchungen bitte Befundkopie beilegen!**

**Bitte auf dem Einsendeschein angeben:**

<b>Indexfall</b>	Ja	Nein
<b>Art der Untersuchung</b>	diagnostisch	prädiktiv

<sup>1</sup> noch nicht akkreditierte Analyse