

Dr.med. Rudolf Hermann

Facharzt FMH für Gastroenterologie
Steigstrasse 40
8200 Schaffhausen

Telefon

+41 (0)52 625 16 91

Telefax

+41 (0)52 624 90 10

e-mail

hermann@hepaline.ch

Hereditäres Nicht-Polypöses Kolon-Karzinom (HNPCC)

Das HNPCC (Lynch-Syndrom) betrifft rund 2-5% aller Personen mit kolorektalem Karzinom (CRC). Genetisch handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte Keimbahn-Mutation von Genen, welche für das ‚DNA-mismatch-repair‘ (MMR)-System codieren und eine sogenannte Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) zur Folge hat. Die CRC-life-time-Inzidenz beträgt 50-80%.

Die meisten bekannten Mutationen, welche zum HNPCC führen betreffen die MSH2- und MLH1-MMR-Gene, seltener auch MSH6 und PMS2. Die Mutationen führen zu einem defizienten DNA-Reparatur-System mit MSI. Eine MSI findet man auch in 10-15% der sporadischen CRC infolge einer epigenetischen Störung im MLH1-Gen (Sporadische MSI-Tumore weisen häufig Mutationen in der BRAF-Region auf, welche u.a. auch im fäkalen DNA-Test nachgewiesen werden können, weiter auch eine Methylierung des MLH1-Promoters mit konsekutiver MLH1-Defizienz).

Klinisch ist das HNPCC charakterisiert durch ein frühzeitiges Auftreten eines CRC (mittleres Diagnosealter: 45 Jahre), die Dominanz rechtseitiger CRC, flacher oder serratierter Adenome, gehäufte meta- und synchrone Tumore sowie die erhöhte Inzidenz von Karzinomen auch außerhalb des Kolons.

1991 wurden die grundlegenden ‚Amsterdam-I-Kriterien‘ für die klinische Präselektion von Patienten erarbeitet, welche einer genetischen Testung zur Diagnose eines HNPCC’s zugeführt werden sollten.

Amsterdam II - Kriterien¹

- **Mindestens 3 Verwandte mit CRC**
- **Mindestens 2 Generationen betroffen**
- **1 Person 1° verwandt mit den beiden anderen Personen**
- **Mindestens 1 Person bei Diagnosestellung <50 Jahre**
- **Ausschluß eines familiären adenomatösen Polyposis-Syndroms (FAP)**

Später wurde das Patienten-Kollektiv erweitert zu den aktuell gültigen ‚Revidierten Bethesda-Richtlinien‘, welche die genetische Testung (primär des Tumorgewebes) bei folgenden Personen empfehlen:

Bethesda-Richtlinien^{2,3,*}

- **Personen mit CRC-Diagnose <50 Jahre**
- **Personen jeden Alters mit synchronem oder metachronem CRC oder HNPCC-assoziierten Karzinomen außerhalb des Kolons von**
 - Endometrium, Ovar
 - Magen, Dünndarm
 - Leber, Gallenwegen, Pankreas
 - Ableitenden Harnwegen
 - (Hirntumore, Carcinoma sebaceum)
- **Personen mit CRC und**
 - **1° verwandter Person mit CRC oder HNPCC-assoziiertem Karzinom außerhalb des Kolons mit Diagnose <50 Jahre**
 - **Zwei 1° oder 2° verwandte Personen mit CRC oder HNPCC-assoziiertem Karzinom außerhalb des Kolons mit Diagnose in jedem Alter**
- **Personen mit CRC und MSI-H^a-Histologie^b mit Diagnose <60 Jahre**

^a MSI-H = High Microsatellite-Instability: 2 oder mehr von 5 NCI-MSI-Markern positiv

^b Vorliegen von Tumor-infiltrierenden Lymphocyten; Crohn-ähnliche lymphocytäre Reaktion; Mucinöse bzw. Siegelringzell-Differenzierung; medulläres Wachstumsmuster

Nach Sicherung der HNPCC-Diagnose beim Index-Patienten empfiehlt sich folgendes Screening-Programm beim Index-Patienten selbst und den Familien-Angehörigen:

Screening-Programm⁶

Beim Index-Patienten:

- **Vollständige Koloskopie alle 2 Jahre ab dem 20.- 25. bis zum 40. Lebensjahr, anschließend jährlich (Intensiv-Screening-Programm)**
- **HNPCC-Tumor-Screening außerhalb des Kolons**

Bei den Familien-Angehörigen:

- **Genetische Familien-Abklärung (MMR-Gen-Untersuchung)**
- Bei sicherem Ausschluss einer MMR-Gen-Mutation (Nachweis beim Index-Patienten, Ausschluss beim Familienangehörigen) Screening-Programm für Normal-Risiko-Personen
- Bei nicht-sicherem oder fehlendem Ausschluß einer MMR-Gen-Mutation Intensiv-Screening-Programm wie beim Index-Patienten

*Anmerkung zur Präselektion für die genetische Testung entsprechend den revidierten Bethesda-Richtlinien:

- Praktisch alle CRC bei HNPCC-Patienten zeigen eine MSI⁴
- Wie oben erwähnt, ist eine MSI nicht spezifisch für das HNPCC (10-15% auch bei sporadischem CRC)
- Ein erheblicher Teil (~20%) der HNPCC-Patienten erfüllt auch die revidierten Bethesda-Kriterien nicht^{4,5}
- Zur Erfassung auch atypischer HNPCC-Patienten müßte somit bei jedem CRC eine MSI-Testung und bei nicht-sporadischem CRC (BRAF-Mutation und/oder MLH1-Promoter-Mutation negativ) eine molekulare Analyse vorgenommen werden⁴

Literatur:

¹ Vasen HF et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. Gastroenterology 1999;116:1453-1456.

² Rodriguez-Bigas M.A. et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Meeting Highlights and Bethesda Guidelines. J Natl Cancer Inst 1987;89:1758.

³ Umar A et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004;4:153-8.

⁴ Julié C. et al. Identification in Daily Practice of Patients with Lynch-Syndrome: Revised Bethesda Guidelines-Based Approach Versus Molecular Screening. Am J Gastroenterol 2008;103:2825-2835

⁵ Hampel H et al. Screening for the Lynch-Syndrome. NEJM 2005;352:1851-60

⁶ Colorectal Cancer Prevention 2008: American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. Am J Gastroenterol 2009;104:739-750