



# Hereditäre Darmkrebssyndrome aus genetischer Sicht: diagnostisches Vorgehen bei Lynch-Syndrom & Polypose-Syndromen

**Katharina Wimmer**

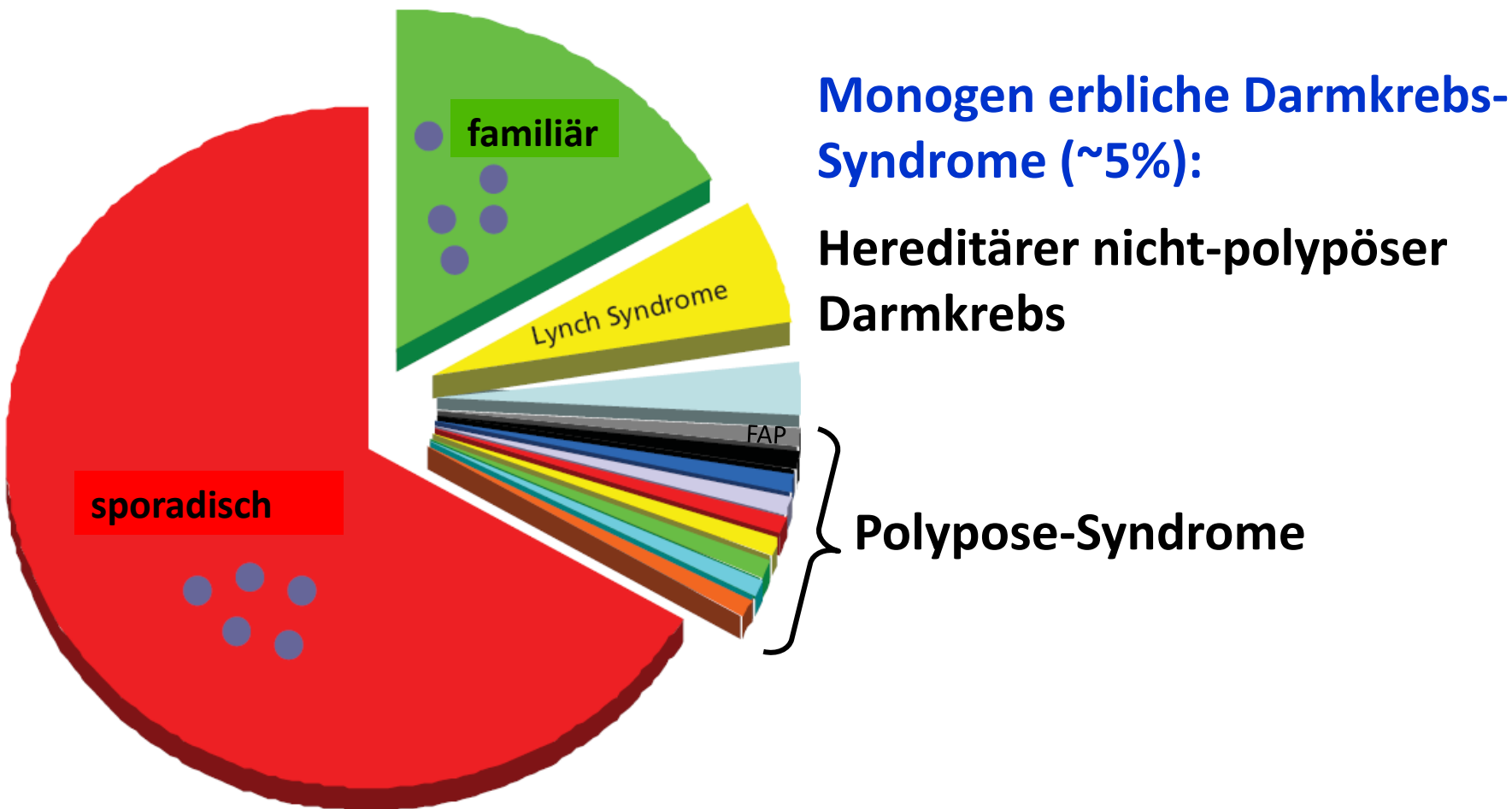
**Institut für Humangenetik**

**Medizinische Universität Innsbruck**

ÖGGH Vorsorgekoloskopie 2019,  
Gesellschaft der Ärzte in Wien - Billrothhaus, 07.09.2019

# Heredität von Darmkrebs

starke genetischer Komponente



# Monogen erbliche Darmkrebs-Syndrome


(modifiziert nach Vasen, Tomlinson & Castells, 2015, Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology)

## nicht-polypöser Darmkrebs

### Lynch Syndrom (LS)

Kennzeichen: Mismatch-Reparatur-Defizienz

- ***MSH2***-assoziiertes LS
- ***EPCAM***-assoziiertes LS
- ***MLH1***-assoziiertes LS
- ***MSH6***-assoziiertes LS
- ***PMS2***-assoziiertes LS
  
- **Vermutetes LS**  
(Mutation nicht nachweisbar)



Penetranz

### Familiärer Darmkrebs Typ-X

(Amsterdam-Kriterien erfüllt;  
keine Mismatch-Reparatur Defizienz)

(modifiziert nach Vasen, Tomlinson & Castells, 2015, Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology)

## Polypose-Syndrome

### Adenomatöse Polypose

- **APC-Polypose**  
(familiäre adenomatöse Polyposis)
- **MUTYH-Polypose**
- **POLE/POLD1-Polypose**
- **NTHL1-Polypose**
- **MSH3-Polypose**
- **Polypose bei konstitutioneller Mismatch-Reparatur Defizienz**
- **Adenomatöse Polypose ohne Gendefekt**  
(klinische adenomatöse Polypose)

### Polypose mit variabler Histologie

- **STK11-Polypose**  
(Peutz–Jeghers syndrome)
- **SMAD4- od. BMPRA1-Polypose**  
(juvenile Polyposis)
- **PTEN-Polypose**  
(PTEN-Hamartoma- od. Cowden Syndrom)
- **GREM1-Polypose**  
(hereditary mixed polyposis Syndrom)

### Nicht-adenomatöse Polypose ohne bekannten Gendefekt

**Serratierte Polypose**

# Ziel der genetischen Abklärung hereditärer Darmkrebs-Syndrome

## **Index-Patient:**

### **Auffindung der familiären Mutation**

- **Therapieanpassung**
- **Abschätzung Risiko eines Zweit-Tumors →  
Vorsorgemaßnahmen**

## **Verwandter (bisher) ohne Tumor:**

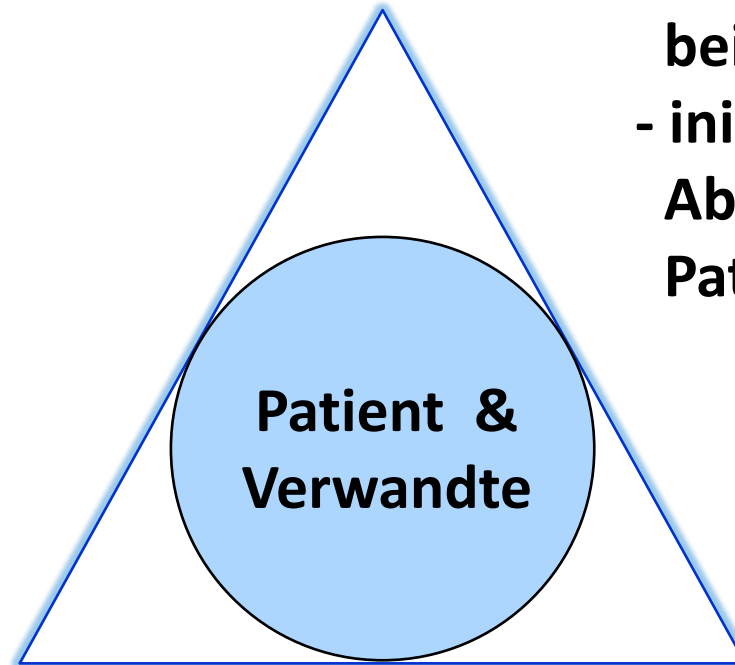
### **prädiktive Testung auf familiäre Mutation**

- **individuellen Tumorrisikoabschätzung →  
Vorsorgemaßnahmen**

# Diagnostisches Vorgehen bei Abklärung hereditärer Darmkrebs-Syndrome

**Behandelnder Arzt:** - stellt Verdachtsdiagnose  
bei Indexpatient

- initiiert genetische  
Abklärung od. überweist  
Patient zur Humangenetik



**Humangenetik:**

- genetische Diagnostik
- genetische Beratung  
Indexpatient & Verwandte

**Pathologie:**

- histologische  
Beurteilung Polypen
- Lynch Syndrom-  
Reflextestung bei  
jedem Darmkrebs

## Verdachtsdiagnose Polypose-Syndrom

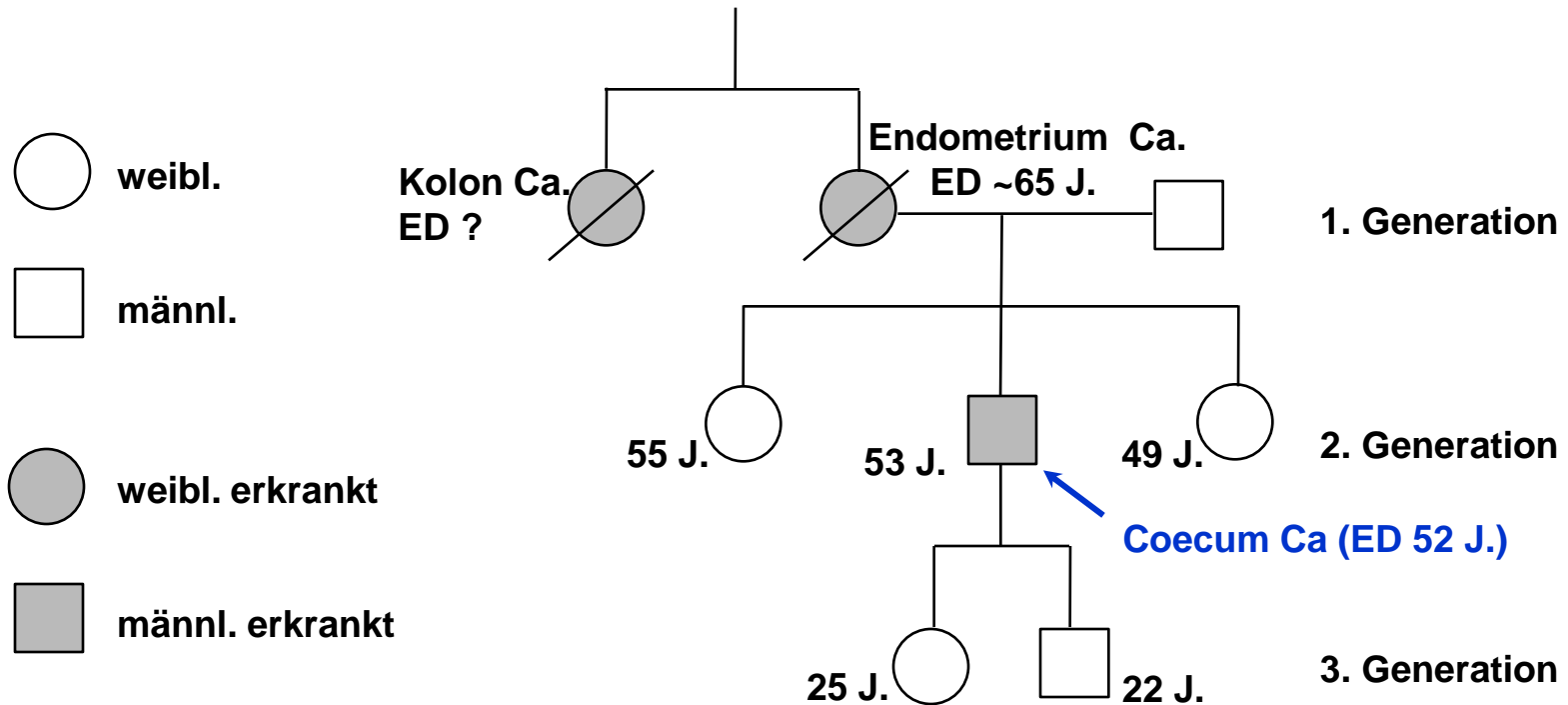
- **mehr Adenome als üblich für Alter des Patienten (Daumenregel >10 Adenome)**
- **Polypen spezifischer Histologie**

# Zeichen für Lynch Syndrom-assoziierten Darmkrebs

- **Junges Erkrankungsalter (<50 Jahre)**
- **2-tes Karzinome aus LS-typischem Spektrum\* bei Patient oder 1°igem Verwandten**
  - \* Dickdarm, Endometrium, Dünndarm, Magen, Pankreas, Urothel
- **spezifische Pathologie und proximales (rechtes) Kolon**
  - hohe Dichte tumorinfiltrierender Lymphozyten
  - muzinöse/Siegelring-Differenzierung



# Stammbaum eines Patienten mit Verdacht auf Lynch Syndrom





# Verdachtsdiagnose Lynch Syndrom nach Bethesda-Kriterien

- **Darmkrebs <50 Jahre**
- **Darmkrebs und synchron od. metachron Karzinom aus typischem Spektrum\***
- **Darmkrebs <60 Jahre und spezifische Pathologie**
  - **hohe Dichte tumorinfiltrierender Lymphozyten**
  - **muzinöse/Siegelring-Differenzierung**
- **Darmkrebs (altersunabhängig) und ein 1.°iger Verwandter mit Karzinom aus typischem Spektrum\* im Alter <50 Jahren**
- **Darmkrebs (altersunabhängig) und zwei Verwandte mit Karzinom aus typischem Spektrum\* (altersunabhängig)**

\* **Dickdarm, Endometrium, Dünndarm, Magen, Pankreas, Urothel**

# Verdachtsdiagnose Lynch Syndrom durch Darmkrebs Reflex-Testung

## Testung auf Mismatch-Reparatur- (MMR-)Defizienz

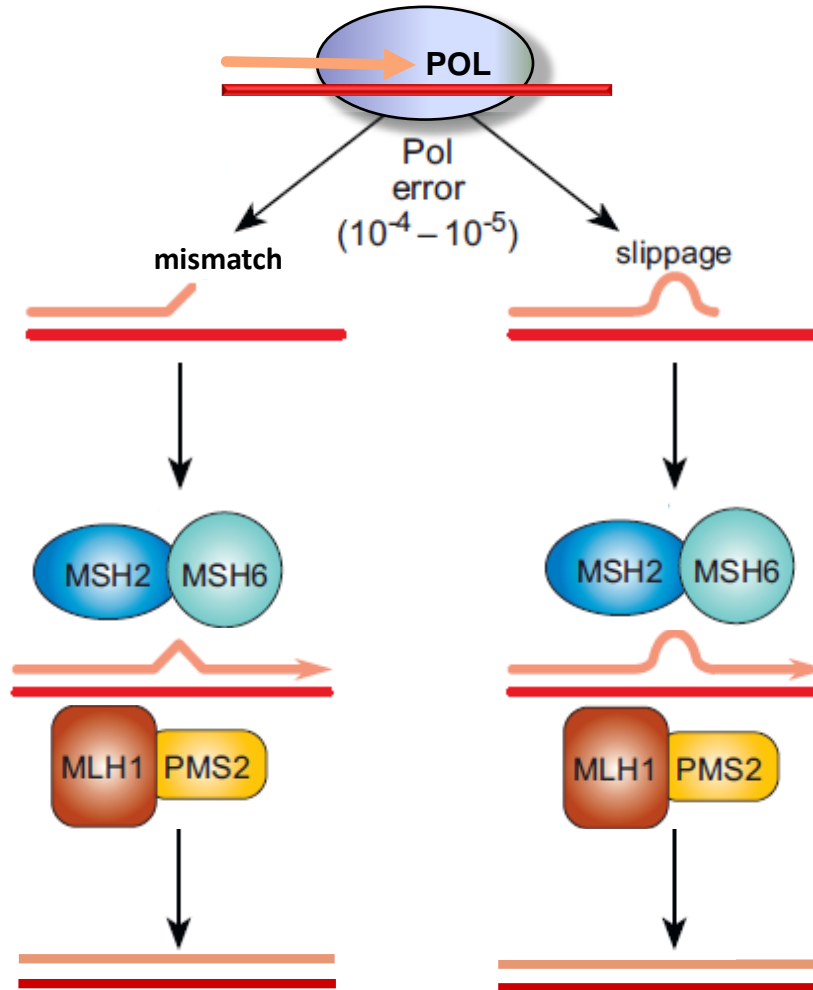
Replikation der DNA während der Zellteilung

Replikationsfehler

Mismatch-Reparatur- (MMR-)Proteine

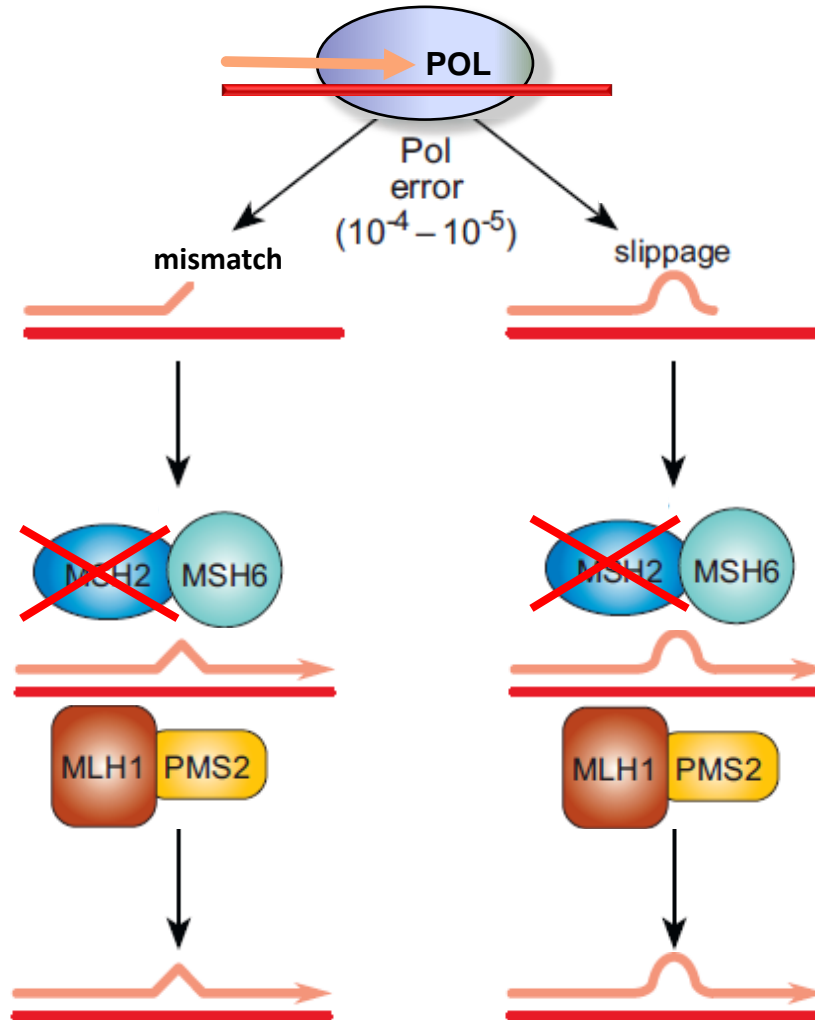
korrigieren Replikationsfehler

➔ fehlerfreie Tochter-DNA



# Verdachtsdiagnose Lynch Syndrom durch Darmkrebs Reflex-Testung

## Testung auf Mismatch-Reparatur- (MMR-)Defizienz



**Mismatch-Reparatur-  
(MMR-)Defizienz**

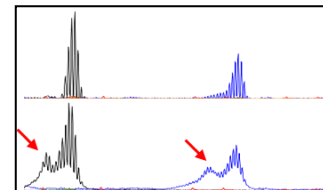
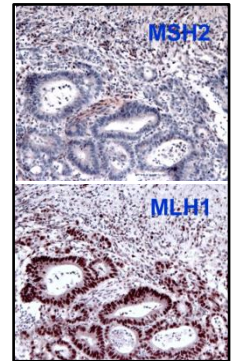
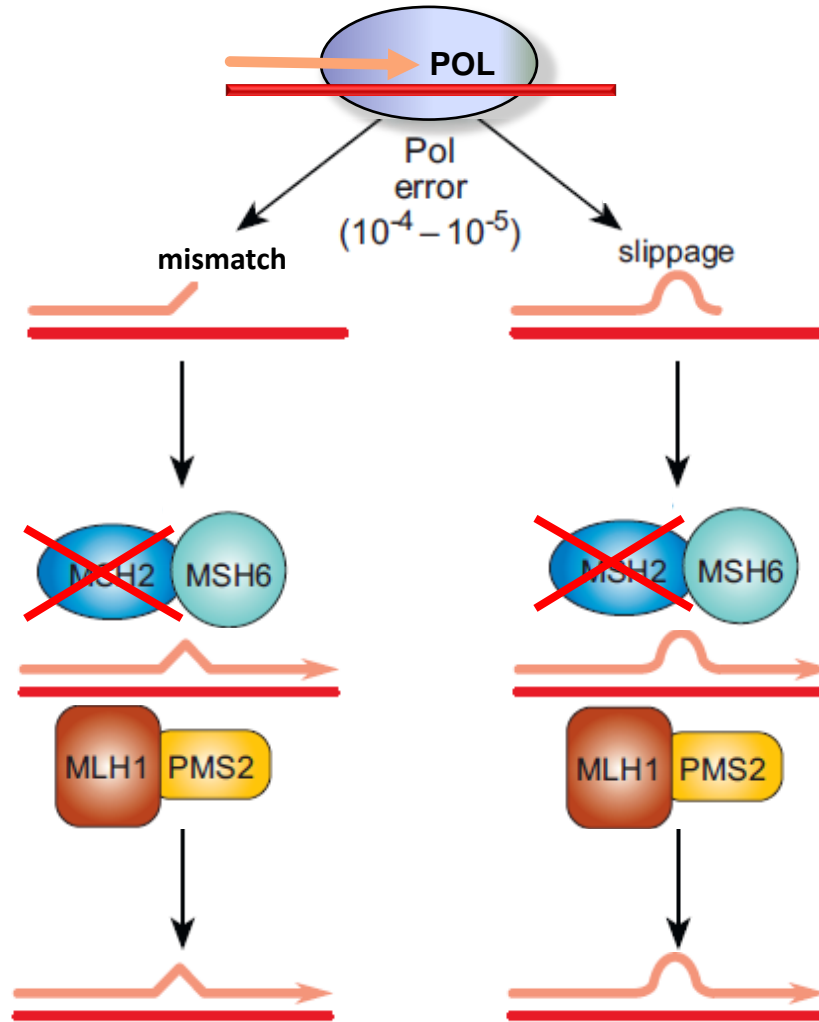
**→ Anreicherung von  
Replikationsfehlern**

# Mismatch-Reparatur- (MMR-)Defizienz

Im Tumor nachweisbar  
durch:

→ Expressionsverlust  
des MMR-Proteins

→ Mikrosatelliten-  
Instabilität (MSI)



# 15% der sporadischen Tumoren sind Mismatch-Reparatur defizient (dMMR)

## Lynch Syndrom-assoziiierter vs. sporadischer dMMR Darmkrebs

- Keimbahnmutation in *MLH1* od. *MSH2* od. *MSH6* od. *PMS2*
  - Keine Hypermethylierung *MLH1*-Promotor
  - keine *BRAF*-Mutation V600E
  - Prävalenz rechts-seitiges Kolon
  - hohe Lymphozyten-Dichte
  - meist jüngere Patienten
- Somatische epigenetische *MLH1*-Gen-Stillegung
  - Hypermethylierung *MLH1*-Promotor
  - *BRAF*-Mutation V600E in ~50%
  - Prävalenz rechts-seitiges Kolon
  - hohe Lymphozyten-Dichte
  - meist ältere Patienten (>70J.)
  - häufiger Frauen

# Verdachtsdiagnose Lynch Syndrom bei Darmkrebs Reflex-Testung

Testung auf Mismatch-Reparatur- (MMR-)Defizienz

**Tumor zeigt:**

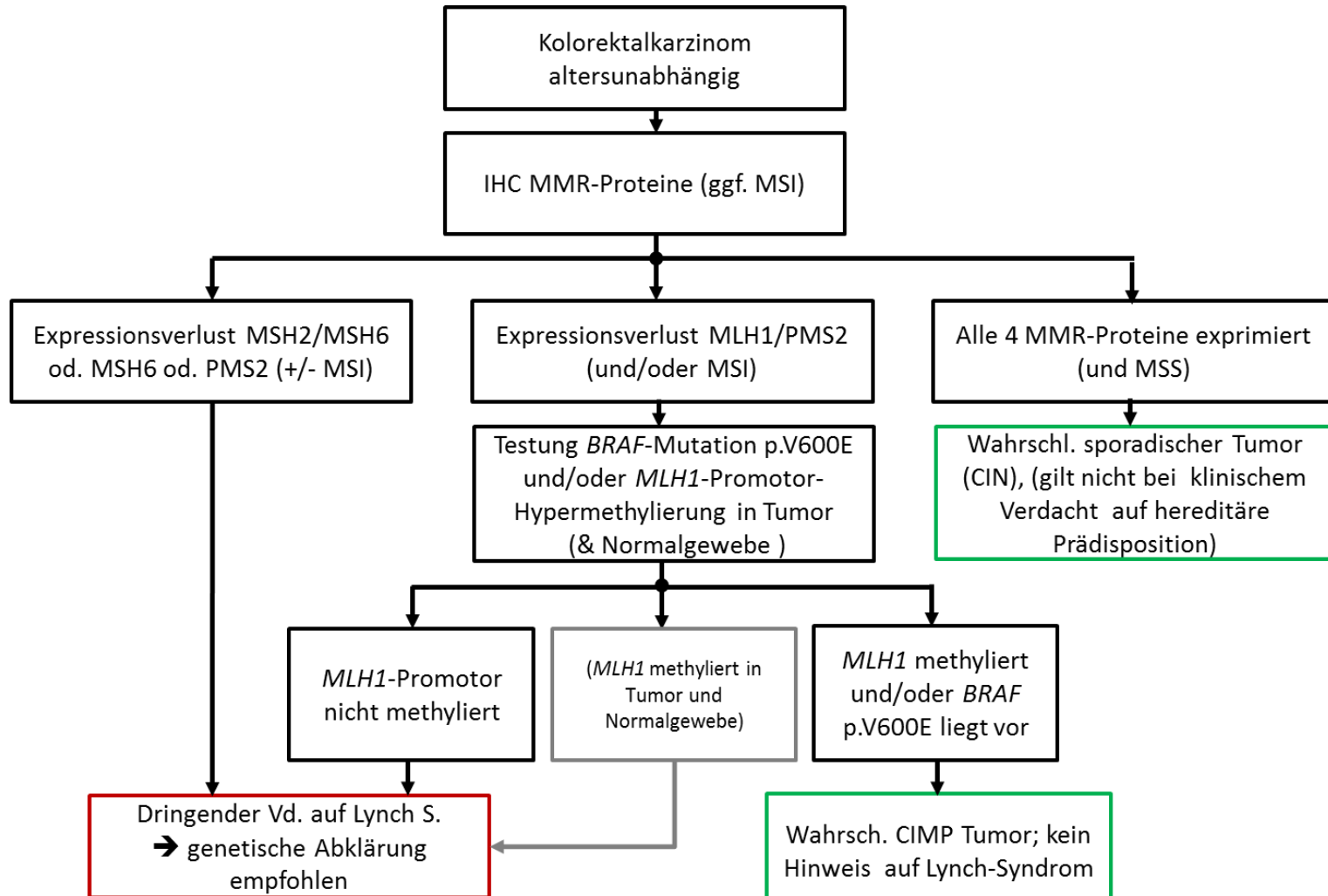
- Expressionsverlust eines oder mehrerer der Mismatch-Reparatur- (MMR-)Proteine, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 und/oder
- Mikrosatelliten-Instabilität (MSI = molekulares Zeichen für MMR-Defizienz)

und

- bei Expressionsverlust des MMR-Proteins MLH1:  
Abwesenheit von *MLH1*-Hypermethylierung  
oder Abwesenheit der *BRAF*-Mutation V600E

# Konsensus-Statement der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft Pathologie-Humangenetik: Darmkrebs Reflex-Testung\*

\* zur Publikation eingereicht



CIN: chromosomal instable  
CIMP: CpG-island methylator phenotype



# Wer veranlasst genetische Diagnostik?

## Österreichisches Gentechnik-Gesetz

### **Genetische Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken §65.**

**Typ 2** ...Feststellung einer bestehenden Erkrankung, welche auf einer Keimbahnmutation beruht

**Typ 3** ...Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung ..., für welche **nach dem Stand von Wissenschaft und Technik Prophylaxe** oder Therapie **möglich** sind

### **Durchführung von genetischen Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken – Behördliches Verfahren § 68.**

Die Durchführung von genetischen **Analysen...auf Veranlassung eines in Humangenetik/medizinischer Genetik ausgebildeten Facharztes oder eines für das Indikationsgebiet zuständigen behandelnden oder diagnosestellenden Facharztes** erfolgen.



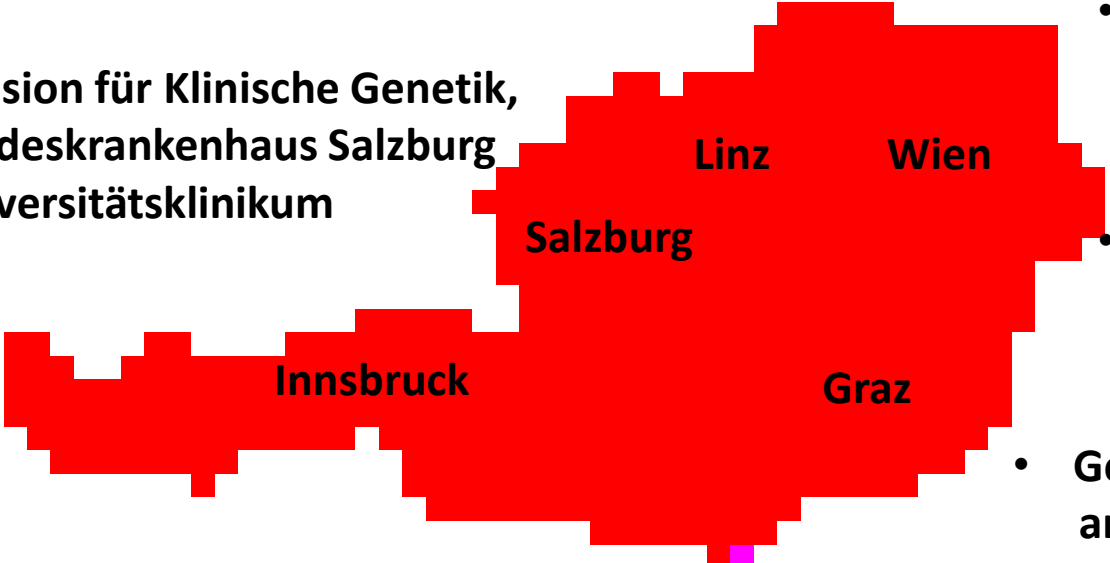
# Voraussetzung für genetische Diagnostik

## Einwilligung und Beratung § 69.

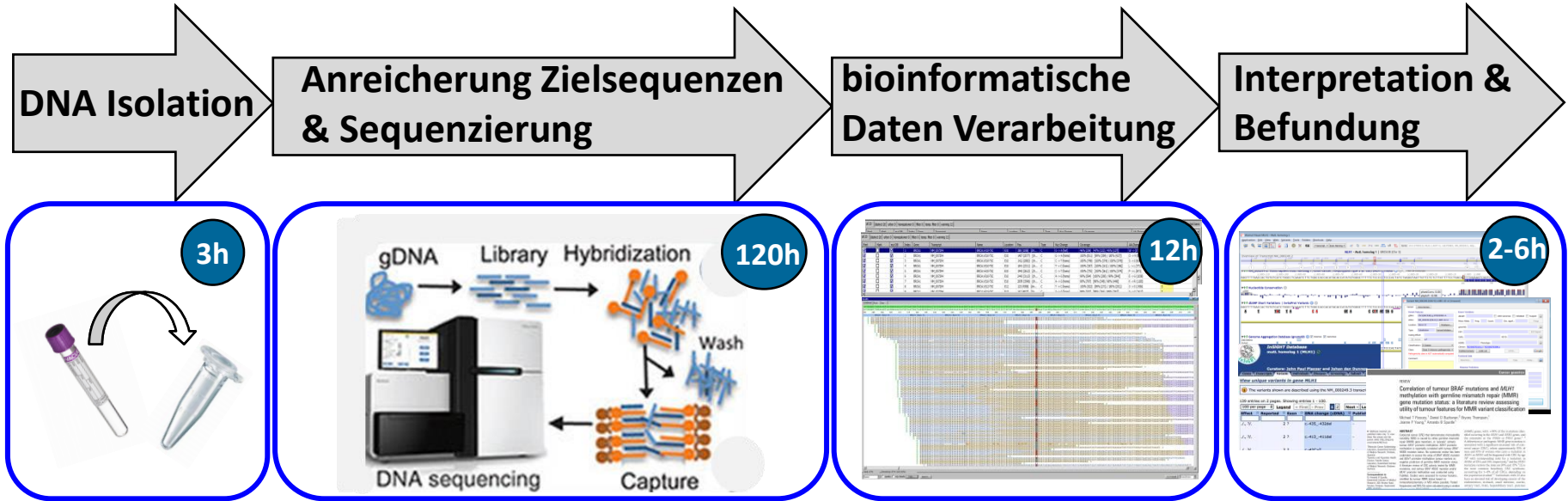
- (1) Eine genetische Analyse des Typs 2, 3 .....darf **nur nach Vorliegen einer schriftlichen Bestätigung der zu untersuchenden Person** durchgeführt werden, **dass sie** zuvor durch einen in Humangenetik/medizinische Genetik ausgebildeten Facharzt oder einen für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt über deren Wesen, Tragweite und Aussagekraft aufgeklärt worden ist und aufgrund eines auf diesem Wissen beruhenden freien Einverständnisses **der genetischen Analyse zugestimmt hat.**

# Zentren für Medizinische Genetik in Österreich



- **Division für Klinische Genetik,  
Landeskrankenhaus Salzburg  
Universitätsklinikum**
  - **Zentrum Medizinische Genetik  
Linz an der LFKK Linz**
  - **Klinische Genetik am  
Institut für Medizinische  
Genetik der Meduni Wien**
  - **Zentrum für Medizinische  
Genetik am Hanusch  
Krankenhaus der WGKK**
  - **Genetische Beratungsstelle  
am Institut für Humangenetik  
der Meduni Graz**
  - **Zentrum für Medizinische Genetik  
am Institut für Humangenetik  
der Meduni Innsbruck**
- 

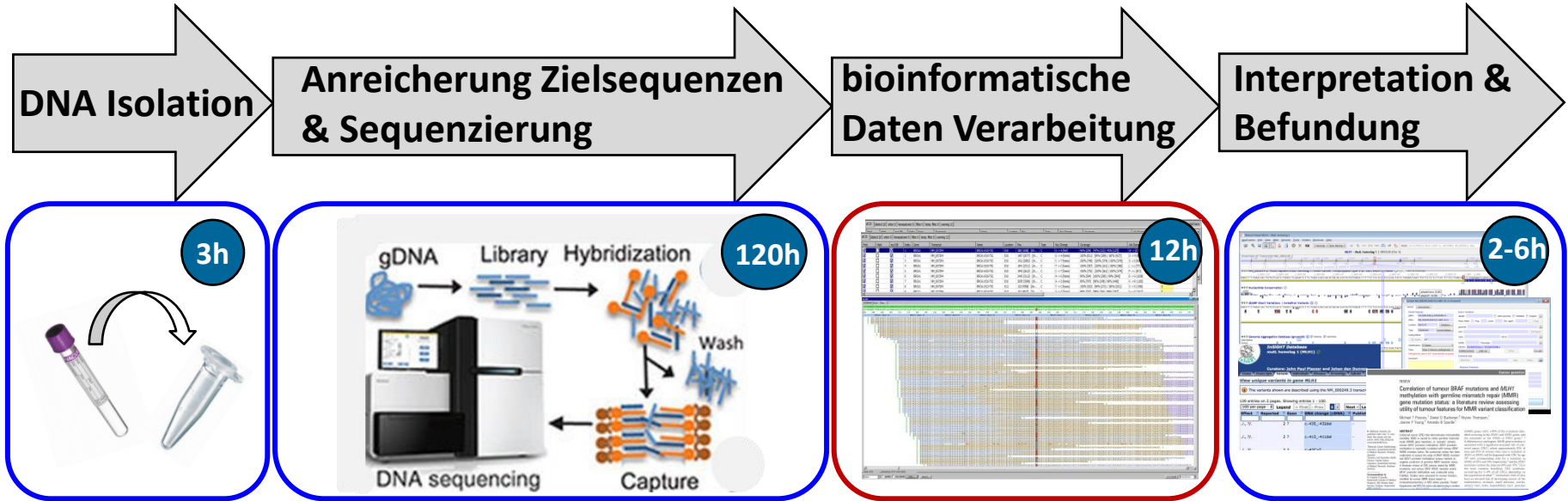
(Next-Generation-Sequenzierung)



## Gesamt-Genpanel TruSightCancer (113 Gene)

APC	EPCAM	NF2	SDHB	VHL	AIP	FANCE	SLX4	FAM175A	POLE	TERF2IP
ATM	FH	PALB2	SDHC	WT1	CDC73	FANCF	XPA	GALNT12	POT1	TERT
BAP1	FLCN	PMS2	SDHD	BLM	DICER1	FANCG	XPC	GREM1	RAD50	XRCC2
BMPR1A	MAX	PRKAR1A	SMAD4	DDB2	DIS3L2	FANCI	MITF	KIF1B	RAD51	
BRCA1	MEN1	PTCH1	SMARCB1	ERCC2	KIT	FANCL	ACD	LZTR1	RAD51B	
BRCA2	MLH1	RAD51C	STK11	ERCC3	MET	GATA2	AKT1	MRE11A	RINT1	
BRIP1	MSH2	RAD51D	SUFU	ERCC4	CEBPA	GPC3	BARD1	MSH3	SDHA	
CDH1	MSH6	RB1	TMEM127	ERCC5	FANCA	HOXB13	CASR	NTHL1	SMARCA4	
CDK4	MUTYH	RECQL4	TP53	FANCM	FANCB	NSD1	CDKN1B	PDGFRA	SMARCE1	
CDKN2A	NBN	RET	TSC1	RUNX1	FANCC	PHOX2B	CTRC	PIK3CA	SPINK1	
CHEK2	NF1	SDHAF2	TSC2	PTEN	FANCD2	RHBDF2	ERCC1	POLD1	SPRED1	

# Mutationsanalyse: massiv-parallele Sequenzierung von Genpanelen (Next-Generation-Sequenzierung)



## Genpanel Lynch- & Polypose-Syndrome

Einzelgene	Lynch Syndrom	Adenomatöse Polypose	alle Gene Lynch- & Polyposis-S.	Zusatzgene
------------	---------------	----------------------	---------------------------------	------------

**STK11**

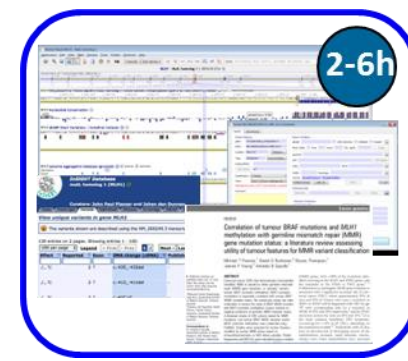
**MLH1**  
**MSH2**  
**EPCAM**  
**MSH6**  
**PMS2**

<b>1.</b>	<b>2.</b>
<b>APC</b>	<b>POLD1</b>
<b>MUTYH</b>	<b>POLE</b>
	<b>MSH3</b>
	<b>NTHL1</b>

<b>APC</b>	<b>PMS2</b>
<b>MUTYH</b>	<b>PTEN</b>
<b>POLD1</b>	<b>SMAD4</b>
<b>POLE</b>	<b>BMPR1A</b>
<b>MLH1</b>	<b>STK11</b>
<b>MSH2</b>	<b>MSH3</b>
<b>EPCAM</b>	<b>NTHL1</b>
<b>MSH6</b>	

**BRCA1**  
**BRCA2**

# Varianten-Klassifikation nach ACMG-Richtlinien



- **C5-Variante:** krankheitsrelevant (pathogenic, Restrisiko für falsche Klassifikation <1%)
- **C4-Variante:** wahrscheinlich krankheitsrelevant (likely pathogenic, Restrisiko für falsche Klassifikation <5%)

**Diagnostischer Befund: Tumordispositions Syndrom bestätigt**

**C3-Variante: Variante unklarer Signifikanz (VUS)**

**Unklarer Befund: Tumordispositions Syndrom kann nicht bestätigt aber auch nicht ausgeschlossen werden**

- **C2-Variante:** wahrscheinlich nicht krankheitsrelevant (likely benign, Restrisiko falsche Klassifikation <5%)
- **C1-Variante:** nicht krankheitsrelevant (benign, Restrisiko falsche Klassifikation <1%)

22 **Unauffälliger Befund: Tumordispositions Syndrom kann nicht bestätigt werden**

# Wer berät den Patienten?

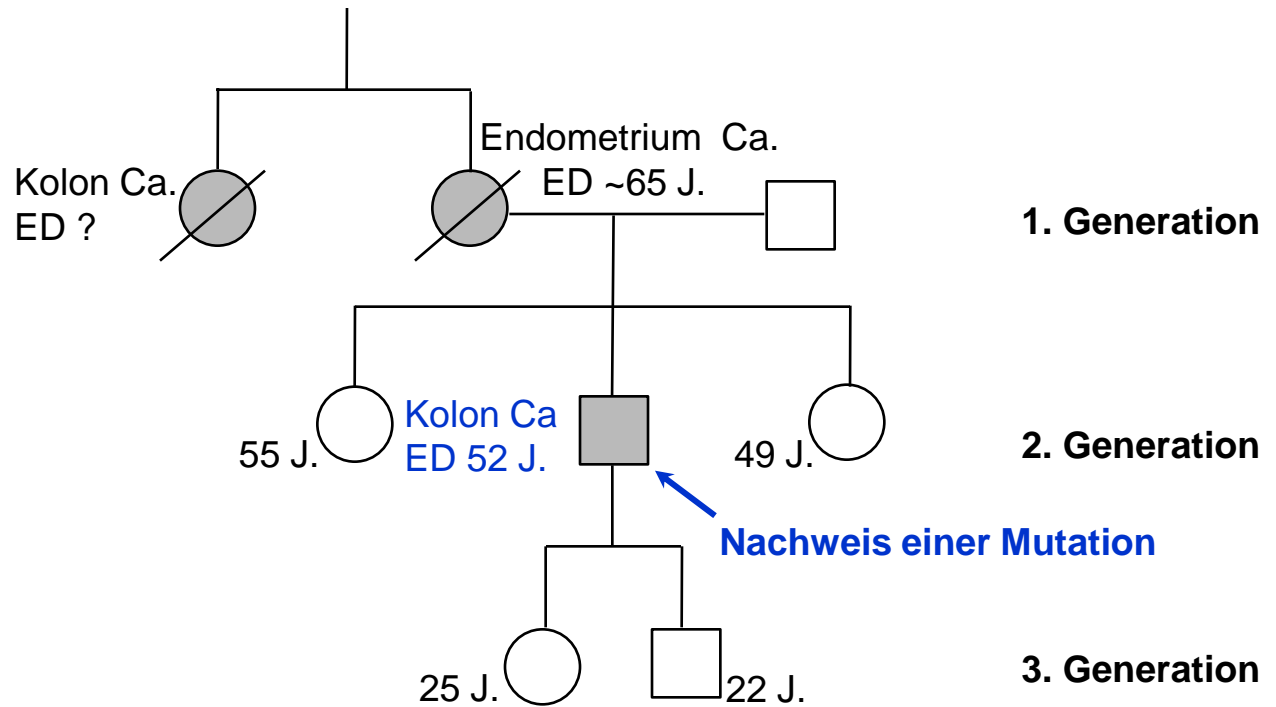
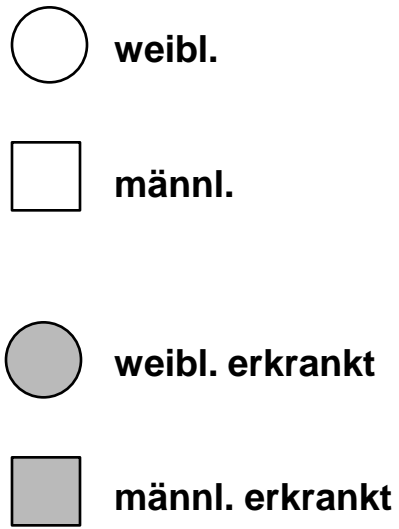
## Einwilligung und Beratung § 69.

- (1) *Vor* Durchführung einer genetischen Analyse ... hat eine ausführliche Beratung der zu untersuchenden Person ... über das Wesen, die Tragweite und die Aussagekraft der Analyse *durch* den diese genetische Analyse veranlassenden *in* Humangenetik/medizinischer Genetik ausgebildeten Facharzt bzw. den für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt ... .
- (2) Die *Beratung nach* Durchführung einer genetischen Analyse ... Erörterung aller Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen sowie mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen umfassen.  
... .
- (6) *Beratungen vor und nach* einer genetischen Analyse ... sind mit einem individuellen Beratungsbrief an den Ratsuchenden abzuschließen, in dem die wesentlichen *Inhalte* des Beratungsgespräches ... zusammengefasst ... .

## Einbeziehung von Verwandten § 70.

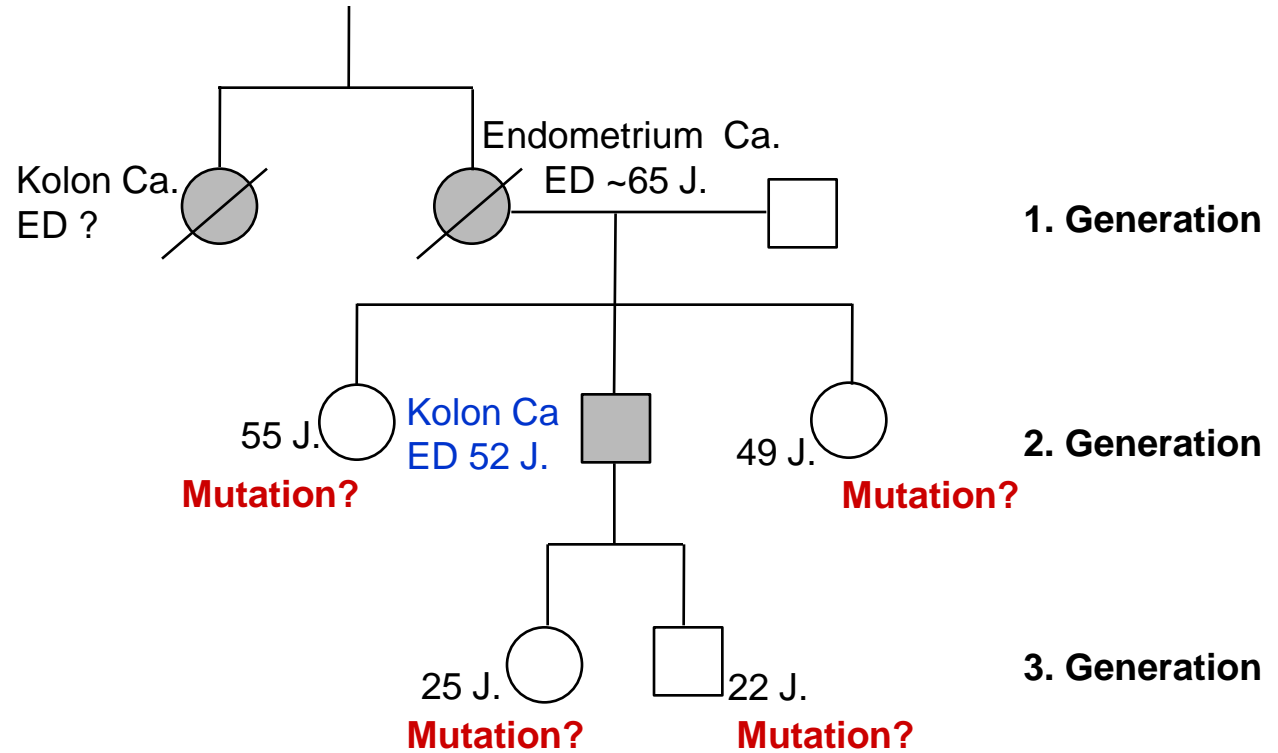
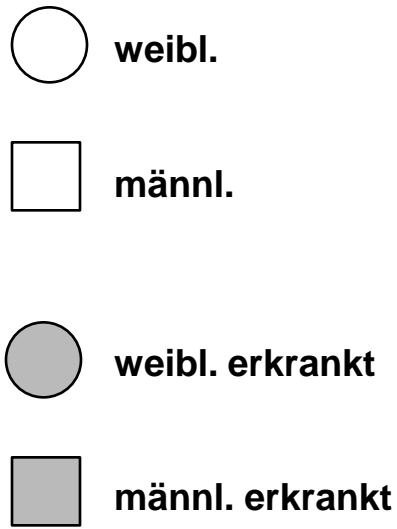
Der die genetische Analyse veranlassende Arzt hat,  
..., der untersuchten Person zu empfehlen, ihren möglicherweise betroffenen Verwandten zu einer humangenetischen Untersuchung und Beratung zu raten.

# Nachweis der familiären Mutation erlaubt : Abklärung des individuellen Risikos

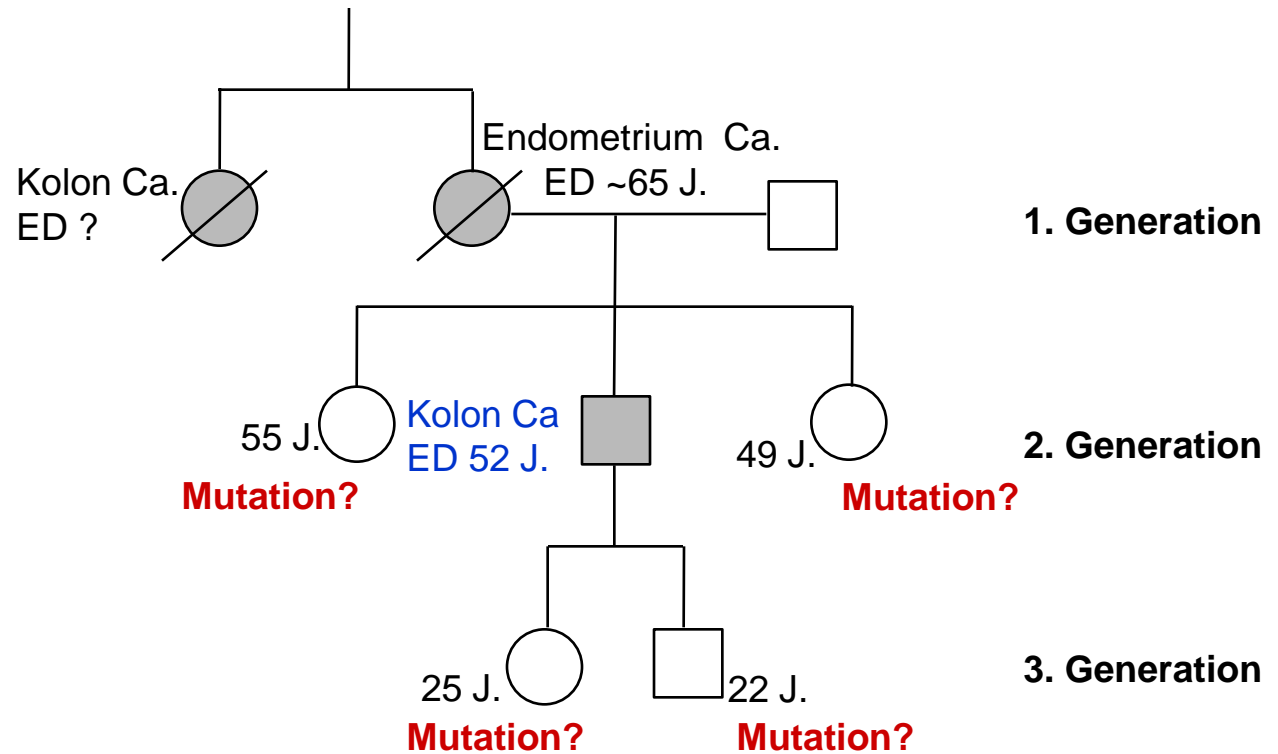
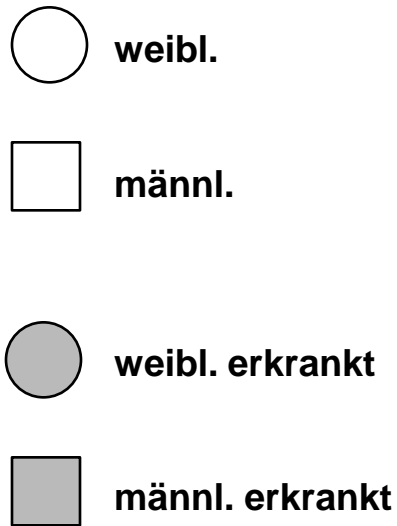




# Nachweis der familiären Mutation erlaubt: prädiktive Diagnostik weiterer Familienmitglieder → Abklärung deren individuellen Risikos



# Nachweis der familiären Mutation erlaubt: prädiktive Diagnostik weiterer Familienmitglieder ➔ Abklärung des individuellen Risikos



**Ziel: Vermeidung von Darmkrebs bei allen Hochrisiko-Patienten  
in der Familie durch engmaschige Vorsorgekoloskopie**