

Lynch-Syndrom: wichtigste genetische Veranlagung für kolorektales Karzinom

P. O. Chappuis^{1,3}, V. Membrez^{1,4}, S. Myit², S. Arcioni¹, T. von Känel¹, ¹Abteilung Medizinische Genetik, ²Abteilung Histozytopathologie, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten; ³Abteilung Onkologie und Abteilung Genetische Medizin, Universitätsspital Genf, Genf; ⁴Abteilung Onkologie, Spital Wallis, Sitten.

Kontext

Mit rund 4'200 neuen Fällen pro Jahr ist das kolorektale Karzinom die dritthäufigste Krebsart in der Schweiz. Rund 3% dieser Fälle stehen in Verbindung mit einer genetischen Veranlagung, dem sogenannten Lynch-Syndrom, auch hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC) genannt. Vier Gene der DNA-Reparatur («DNA Mismatch Repair (MMR)») sind am Lynch-Syndrom beteiligt: *MLH1* (in 50% der Fälle mutiert), *MSH2* (40%), *MSH6* (7-10%) und *PMS2* (<5%). Die Prävalenz des Lynch-Syndroms in der allgemeinen Bevölkerung wird auf zwischen 1/600 und 1/800 geschätzt. Aufgrund des autosomal-dominanten Erbgangs haben die Kinder einer vom Lynch-Syndrom betroffenen Person ein Risiko von 50%, die familiäre Mutation ebenfalls zu tragen.

Bei Mutationen in *MLH1* oder *MSH2* beträgt das kumulative Risiko eines kolorektalen Karzinoms 52-82%, im Vergleich zu 4.8% in der allgemeinen Bevölkerung. Bei Personen mit Mutationen in *MSH6* oder *PMS2* ist die Penetranz etwas weniger hoch. Ein kolorektales Karzinom bei einem Lynch-Syndrom wird im Durchschnitt in einem Alter von 45 Jahren diagnostiziert. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Krebs in anderen Organen, insbesondere im Endometrium (Risiko von 25-70%) und – in geringerem Ausmass – in den Eierstöcken, im Magen, im Dünndarm sowie in den Gallen- und Harnwegen.

Diagnose

Die Bedeutung des Nachweises des Lynch-Syndroms ergibt sich aus der der Effizienz der Überwachungs- und Präventionsmassnahmen, welche für vom Lynch-Syndrom betroffenen Personen zu Verfügung stehen. Zudem können diejenigen Personen beruhigt werden, welche die familiäre Mutation nicht tragen.

Historisch gesehen wurden die Kriterien von Amsterdam und die Empfehlungen von Bethesda vorgeschlagen, um die Kliniker beim Erkennen eines Lynch-Syndroms zu unterstützen. Allerdings sind diesen Kriterien in Bezug auf Spezifität und/oder Sensibilität klare Grenzen gesetzt, und ihre Anwendung hat sich nicht wirklich allgemein durchgesetzt.

Die Karzinome im Rahmen des Lynch-Syndroms präsentieren besondere Eigenschaften, nämlich den Expressionsverlust der wichtigsten MMR-Proteine (Heterodimere *MLH1/PMS2* und *MSH2/MSH6*) sowie die Mikrosatelliteninstabilität. Diese Eigenschaften können bei der Diagnose des Lynch-Syndroms als Hilfe genutzt werden (Abbildung 1). Seit einigen Jahren erfolgt in der Abteilung Histozytopathologie des ZIS die Suche nach einem Expressionsverlust der MMR-Proteine systematisch bei allen kolorektalen Karzinomen. Im Fall eines Expressionsverlustes von *MLH1/PMS2* (und bei fehlender Mutation *BRAF* V600E) oder *MSH2/MSH6* ist eine genetische Beratung angezeigt, um die Möglichkeit einer genetischen Untersuchung auf Keimbahnmutationen zu besprechen.

Genetische Beratung und genetischer Test

Gemäss den geltenden gesetzlichen Richtlinien ist eine genetische Beratung vor und nach dem genetischen Test angezeigt. In einer ersten Sprechstunde führt der Onkogenetiker eine detaillierte persönliche und familiäre Anamnese durch. In dieser Sprechstunde soll die betroffene Person nicht-direktiv über die Modalitäten, Grenzen und Auswirkungen der genetischen Analyse informiert werden. Diese Sprechstunden werden seit 1997 im ZIS in Sitten und seit November 2017 im Hôpital Riviera-Chablais in Monthey angeboten.

Die Analyse der Gene *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2* erfolgt über eine Blutentnahme und wird in der Abteilung für Medizinische Genetik des ZIS mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung durchgeführt. Diese genetischen Tests sind auf der Analysenliste aufgeführt und werden mit 3950 Taxpunkten verrechnet. Wenn eine pathogene Variante nachgewiesen wird, kann bei den Verwandten ein gezieltes Screening vorgenommen werden, das mit 315 Taxpunkten verrechnet wird.

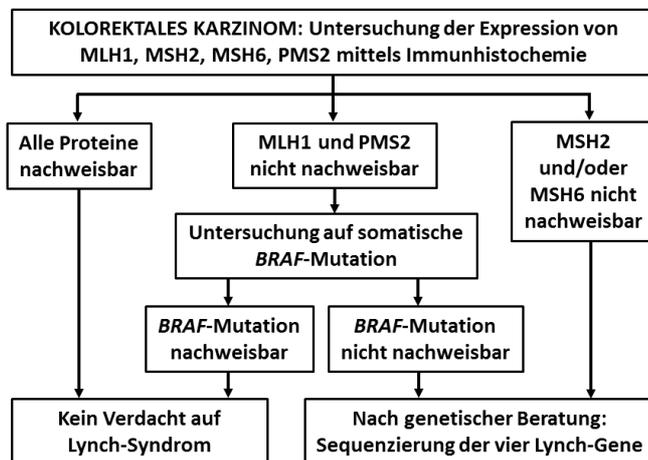


Abbildung 1 : Lynch-Syndrom : Diagnosestellung

Sprechstunde nach dem genetischen Test

Das Ergebnis wird anlässlich einer zweiten onkogenetischen Sprechstunde übermittelt. Zwei Arten von Ergebnissen sind möglich:

- 1) Nachweis einer pathogenen Variante in einem der MMR-Gene: in diesem Fall wird ein Lynch-Syndrom diagnostiziert, und eine enge Überwachung und Nachkontrollen sind indiziert (z.B. Koloskopie alle 12-24 Monate). Die Diagnose eines Lynch-Syndroms kann zudem die Wahl der onkologischen Therapie beeinflussen (Immuntherapie). Der Nutzen der Überwachung mittels Koloskopie ist durch eine signifikante Reduktion des Risikos für ein kolorektales Karzinom und durch eine erhöhte Lebenserwartung nachgewiesen. Für Frauen mit Lynch-Syndrom wird ab dem Alter von 30-35 Jahren eine Überwachung des Endometriums empfohlen. Eine gezielte genetische Untersuchung auf die familiäre Mutation kann bei Verwandten ab dem Alter von 20-25 Jahren durchgeführt werden.
- 2) Keine Mutation nachweisbar : die Empfehlungen zur Überwachung beruhen, insbesondere für die Verwandten, auf der aufmerksamen Erfassung der persönlichen und familiären onkologischen Vorgeschichte. Dies ist auch der Fall, wenn eine Variante von unbekannter klinischer Signifikanz (VUS) nachgewiesen worden ist: dieser Nachweis kann nicht für die Versorgung des Patienten oder für den Vorschlag eines gezielten Screening der Familie genutzt werden.

Bis heute wurden im Wallis über hundert Personen mit einem Lynch-Syndrom diagnostiziert. Gleichzeitig konnten über 200 Familienmitglieder beruhigt werden, da sie die familiäre Mutation nicht tragen; diese tragen somit das onkologische Risiko der allgemeinen Bevölkerung.

Literatur

- 1] Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2013; Suppl 6:vi73-80.
- 2] Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015; 372:2509-20.
- 3] Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. Nat Rev Cancer 2015; 15:181-94.
- 4] Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol 2015; 110:223-62.

Kontaktpersonen

Dr. med. Véronique Membrez
Prof. Dr. med. Pierre O. Chappuis
Thomas von Känel, PhD
Onkogenetische Sprechstunden ZIS
und HRC

veronique.membrez@hopitalvs.ch
pierre.chappuis@hcuge.ch
thomas.vonkaenel@hopitalvs.ch
genetique@hopitalvs.ch