

Onkologie 2020 · 26:846–855
<https://doi.org/10.1007/s00761-020-00773-y>
 Online publiziert: 15. Mai 2020
 © Der/die Autor(en) 2020



K. Wimmer¹ · W. Hulla² · J. Zschocke¹ · S. F. Lax³ · G. Webersinke⁴ · B. Zelger⁵ · G. Uyanik^{6,7} · R. Kain⁸ · M. Speicher⁹ · G. Hoefler¹⁰

¹ Department für Genetik und Pharmakologie, Institut für Humangenetik, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich; ² Institut für Pathologie, Landeskrankenhaus Wiener Neustadt, Wiener Neustadt, Österreich; ³ Institut für Pathologie LKH Graz II und Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Johannes Kepler Universität Linz, Linz, Österreich; ⁴ Labor für Molekulargenetische Diagnostik, Ordensklinikum Linz GmbH, Barmherzige Schwestern, Linz, Österreich; ⁵ Institut für Pathologie, Neuropathologie und Molekularpathologie, Medizinische Universität Innsbruck, Molekularpathologie, Österreich; ⁶ Zentrum für Medizinische Genetik, Hanusch-Krankenhaus der Wiener Gebietskrankenkasse, Wien, Österreich; ⁷ Medizinische Fakultät, Sigmund Freud Privatuniversität Wien, Wien, Österreich; ⁸ Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ⁹ Diagnostik und Forschungszentrum für Molekulare BioMedizin, Diagnostik und Forschungsinstitut für Humangenetik, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich; ¹⁰ Diagnostik und Forschungszentrum für Molekulare BioMedizin, Diagnostik und Forschungsinstitut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Erfassung von erblichem Dickdarm- und Gebärmutterkrebs

Konsensus der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft Pathologie-Humangenetik zur verbesserten Betreuung von Lynch-Syndrom-Erkrankten und betroffenen Verwandten

Zusatzmaterial online

Die Online-Version dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s00761-020-00773-y>) enthält drei Musterbefunde: 1. **Musterbefund MLH1- und PMS2-Protein-Verlust, MLH1 unmethyliert**, 2. **Musterbefund MLH1- und PMS2-Protein-Verlust, BRAF V600E mutiert**, 3. **Musterbefund alle MMR-Proteine vorhanden**. Beitrag und Zusatzmaterial stehen Ihnen auf www.springermedizin.de zur Verfügung. Bitte geben Sie dort den Beitragstitel in die Suche ein, das Zusatzmaterial finden Sie beim Beitrag unter „Ergänzende Inhalte“.

Hintergrund

Genetik und Klinik des Lynch-Syndroms

Etwa 2 bis 3% aller Kolorektal- und Endometriumkarzinome treten im Rahmen eines Lynch-Syndroms auf [3]. Das Lynch-Syndrom ist mit einer geschätzten Prävalenz von 1 in 279 Individuen [44] wahrscheinlich auch das häufigste Tumorprädispositionssyndrom und jedenfalls das häufigste Dickdarmkrebsdispositionssyndrom. Bei betroffenen Frauen ist oftmals ein Endometriumkarzinom die primäre Tumorerkrankung. Zum Spektrum der Lynch-Syndrom-assoziierten Tumoren gehören darüber hinaus Karzinome des Magens, der Ovarien, des Urothels, des Dünndarms, der Gallenblase und der Gallenwege, des Pankreas und Gehirntumoren. Beim

Muir-Torre-Syndrom, welches eine Sonderform des Lynch-Syndroms darstellt, treten auch Talgdrüsenadenome und -karzinome sowie Keratoakanthome auf. Diese Tumoren sind bei Lynch-Syndrom-PatientInnen jedoch deutlich seltener als Kolorektal- und Endometriumkarzinome [37].

Die Ursache für das Lynch-Syndrom liegt in einer Mutation, die eines der vier DNA-Mismatch-Reparatur(MMR)-Gene *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2* inaktiviert [37]. Diese Mutation liegt bei Lynch-Syndrom-PatientInnen heterozygot in der DNA aller Körperzellen vor (Keimbahnmutation), wurde in den meisten Fällen von einem Elternteil ererbt und kann auch an die nächste Generation weitergegeben werden. Das Risiko, an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken, ist für TrägerInnen einer *MLH1*- oder *MSH2*-Mutation deut-

Die Autoren K. Wimmer und W. Hulla haben zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen.

lich höher als für TrägerInnen einer *MSH6*- oder *PMS2*-Mutation. In zahlreichen Studien wurden die spezifischen Kolorektal- und Endometriumkarzinomrisiken ermittelt. Im Folgenden sind die derzeit verlässlichsten Ergebnisse zusammengefasst. In einer multizentrischen europäischen Studie wurde das altersunabhängige kumulative Risiko, bis zum 75. Lebensjahr an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken, mit 47% (95%-CI 39,2–54,3), 42% (95%-CI 32,9–51,9) und 14% (95%-CI 3,1–25,4) für *MLH1*-, *MSH2*- bzw. *MSH6*-Mutations-TrägerInnen angegeben [26]. Zu etwas höheren Zahlen, die jedoch auch mit breiteren Konfidenzintervallen (CI) behaftet sind, kommt eine französische Studie, die ein Lebenszeitrisko (bis zum 80. Lebensjahr) für ein Kolorektalkarzinom mit 49% (95%-CI 29–85), 51% (95%-CI 31–90) und 18% (95%-CI 13–30) für *MLH1*-, *MSH2*- bzw. *MSH6*-Mutations-TrägerInnen errechnet [4]. Für *PMS2*-Mutationen wird in einer niederländischen Studie ein Lebenszeitrisko (bis zum 70. Lebensjahr) von 19% für Männer und 11% für Frauen angegeben [34]. Neben dem geringeren Lebenszeitrisko für Kolorektalkarzinome zeigen *MSH6*- und *PMS2*-Mutations-TrägerInnen auch ein durchschnittlich höheres Erkrankungsalter als *MLH1*- und *MSH2*-TrägerInnen (z. B. 52 vs. 47 Jahre laut ten Broeke et al. [34]). Männer haben über alle Genotypen hinweg im Durchschnitt ein höheres Erkrankungsrisiko für kolorektale Karzinome als Frauen. Das Lebenszeitrisko für ein Endometriumkarzinom ist bei Trägerinnen von *MLH1*-, *MSH2*- und *MSH6*-Mutationen vergleichbar hoch. Es wird mit 42,7% (95%-CI 33,1–52,3), 56,7% (95%-CI 41,8–71,6) bzw. 46,2% (95%-CI 27,3–65,0) für *MLH1*-, *MSH2*- bzw. *MSH6*-Mutations-Trägerinnen angegeben [26]. Für *PMS2*-Mutations-Trägerinnen wird das Lebenszeitrisko mit 12% angegeben [26]. Die Lebenszeitriskos für andere Lynch-Syndrom-assoziierte Tumoren sind deutlich geringer. Die aus verschiedenen Studien abgeleiteten genotypspezifischen Risikozahlen für diese Tumoren finden sich z. B. in [37].

Empfohlene klinische Vorsorgeprogramme bei Lynch-Syndrom-PatientInnen

Ein Charakteristikum Lynch-Syndrom-assoziiierter Kolorektalkarzinome ist eine durch Mismatch-Reparatur-Defizienz (siehe unten) stark beschleunigte Adenom-Karzinom-Transition. Während man davon ausgehen kann, dass sporadische Kolorektalkarzinome mindestens 10 Jahre für ihre Entwicklung benötigen, beobachtet man, dass sich in Lynch-Syndrom-PatientInnen in weniger als 2 Jahren nach einer „polypenfreien“ Kolonoskopie Kolorektalkarzinome entwickeln können [38]. Zur Vermeidung bzw. Früherkennung von Kolorektalkarzinomen bei TrägerInnen einer MMR-Genmutation werden daher von allen internationalen Organisationen einheitlich 1- bis 2-jährliche Kolonoskopien empfohlen (z. B. europäische Empfehlungen [37]). Es wurde gezeigt, dass dadurch das Risiko für Intervallkarzinome deutlich gesenkt wird und dass diese gegebenenfalls nur die lokalen Stadien 1 und 2 erreichen, sodass Morbidität und Letalität von Lynch-Syndrom-PatientInnen durch eine intensivere kolonoskopische Vorsorge substanziell gesenkt werden (ausführliche diesbezügliche Diskussionen finden sich in [3, 37]). Vorsorgekolonoskopien sollten bei Personen mit *MLH1*- oder *MSH2*-Mutationen ab dem 20–25. Lebensjahr durchgeführt werden. Entsprechend dem durchschnittlich höheren Erkrankungsalter brauchen diese bei *MSH6*- und *PMS2*-MutationsträgerInnen erst ab dem 25–30. Lebensjahr zu beginnen [39]. Um das Risiko eines zweiten Kolorektalkarzinoms bei erkrankten PatientInnen zu minimieren, wird empfohlen, die Möglichkeit einer subtotalen Kolektomie mit deren Vor- und Nachteilen mit den PatientInnen zu besprechen [3].

Mehrere Konsensus-Statements und Richtlinien verschiedener Expertengremien [8, 37, 45] empfehlen übereinstimmend, mit Lynch-Syndrom-Patientinnen die Vor- und Nachteile einer prophylaktischen Hysterektomie sowie einer bilateralen Salpingoovarektomie, zur effektiven Vermeidung von gynäkologischen Tumoren zu besprechen.

Für die Prävention des Endometriumkarzinoms und anderer Tumoren aus dem Lynch-Syndrom-Spektrum sollten ebenfalls Vorsorgeuntersuchungen als Option zur Früherkennung angeboten werden. Deren Effektivität in Bezug auf die Verringerung der Morbidität und Mortalität ist allerdings bisher unbestätigt [8, 37, 45]. Insbesondere für das Urothelkarzinom sollten Vorsorgeuntersuchungen derzeit nur im Forschungs-Setting durchgeführt werden [8, 37, 45].

Eine randomisierte placebokontrollierte Langzeitstudie (CAPP2-Studie) zeigte, dass die Einnahme von 600 mg Aspirin pro Tag über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren die Inzidenz von Tumoren, insbesondere Kolorektalkarzinomen, bei Lynch-Syndrom-PatientInnen nach einer Latenzzeit von 55,7 Monaten ungefähr halbiert (für genaue Zahlen verweisen wir auf [5]) und somit auch als eine zusätzliche prophylaktische Option mit den Patienten diskutiert werden kann [37]. Eine derzeit laufende CAPP3-Studie evaluiert die optimale Aspirindosis.

Mismatch-Reparatur-Defizienz

Die MMR-Gene codieren für Proteine, deren Hauptaufgabe in der Reparatur von DNA-Replikations-Fehlern liegt, die bei der DNA-Duplizierung (DNA-Replikation) vor der Zellteilung auftreten [18]. MMR-Defizienz führt daher zu erhöhten Mutationsraten. Die MMR-Gene sind somit funktionell Tumorsuppressorgene und, entsprechend der Knudson'schen Double-hit-Hypothese, dann an der Tumorentstehung bzw. Tumorentstehung beteiligt, wenn beide Allele (= Genkopien) durch genetische Veränderungen (= Mutationen) oder epigenetische Veränderungen inaktiviert werden. Bei Personen mit Lynch-Syndrom liegt ein Allel, als Keimbahnmutation vererbt, in allen Zellen des Körpers mutiert vor. Das zweite Allel kann in den Tumorzellen durch verschiedene Mechanismen inaktiviert werden (somatische tumorspezifische Mutation). Die Inaktivierung beider Allele führt in den meisten Fällen zu einem vollständigen Expressionsverlust des betroffenen MMR-Proteins und funktionell zu MMR-Defizienz.

K. Wimmer · W. Hulla · J. Zschocke · S. F. Lax · G. Webersinke · B. Zelger · G. Uyanik · R. Kain · M. Speicher · G. Hoeffler

Erfassung von erblichem Dickdarm- und Gebärmutterkrebs. Konsensus der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft Pathologie-Humangenetik zur verbesserten Betreuung von Lynch-Syndrom-Erkrankten und betroffenen Verwandten**Zusammenfassung**

Die Möglichkeit einer Tumorerkrankung auf Basis eines familiären Tumorprädispositionssyndroms muss bei jeder Krebsdiagnose in Betracht gezogen werden. Die Erfassung erkrankter „Index“-PatientInnen ist entscheidend für die Ermittlung des Risikos für Neu- oder Wiedererkrankungen bei den Betroffenen wie auch für das Auftreten von Tumoren bei bisher gesunden Verwandten. Die Erfassung von PatientInnen mit familiärer Tumorprädisposition erlaubt es, Betroffene in Vorsorgeprogramme zur Senkung von Morbidität und Letalität aufzunehmen. Für das erbliche Brust- und Eierstockkrebsyndrom besteht in Österreich ein breites Bewusstsein. Dadurch wird eine zufriedenstellende

Erfassung der PatientInnen erreicht. Das ist für das Lynch-Syndrom, welches bei 2–3 % aller Kolorektal- und Endometriumkarzinome vorliegt, leider nicht der Fall. Um die Identifizierung von Lynch-Syndrom-PatientInnen zu verbessern, empfiehlt die Österreichische Arbeitsgemeinschaft Pathologie-Humangenetik (die Österreichische Arbeitsgemeinschaft Pathologie-Humangenetik setzt sich aus jeweils fünf Delegierten der Österreichischen Gesellschaft für Klinische Pathologie und Molekularpathologie und der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik zusammen) in diesem Konsensus-Statement eine diagnostische Strategie, die möglichst alle Lynch-Syndrom-assoziierten Kolorektal- und

Endometriumkarzinome im Rahmen der pathologischen Tumorbeurteilung erfasst. Durch eine darauf basierende systematische Zuweisung von PatientInnen mit Verdacht auf Lynch-Syndrom an ein Zentrum für medizinische Genetik zur genetischen Beratung und weiterführenden genetischen Diagnostik wird sichergestellt, dass auch Familienangehörige mit Lynch-Syndrom erfasst werden.

Schlüsselwörter

Lynch Syndrom · Kolorektalkarzinom · Endometriumkarzinom · DNA Mismatch Reparatur Defizienz · Genetische Beratung

Detection of hereditary colon and uterine cancer. Consensus of the Austrian Working Group Pathology–Human Genetics to improve the care for Lynch syndrome patients and affected relatives**Abstract**

A familial tumor predisposition syndrome must be considered a possibility in every cancer diagnosis. The detection of affected “index” patients is crucial for determining the risk of new or recurrent disease in the affected individuals as well as for the occurrence of tumors in previously healthy relatives. The registration of patients with familial tumor predisposition makes it possible to include them in screening programs to reduce morbidity and mortality. In Austria, there is already broad public awareness of hereditary breast and ovarian cancer syndromes. Thus, satisfactory detection of patients is achieved.

Unfortunately, this is not the case for Lynch syndrome, which is present in 2–3% of all colorectal and endometrial cancers. To improve the identification of patients with Lynch syndrome, the Austrian Working Group Pathology–Human Genetics (the Austrian Working Group Pathology–Human Genetics comprises five delegates each from the Austrian Society of Clinical Pathology and Molecular Pathology and the Austrian Society of Human Genetics) recommends in this consensus statement a diagnostic strategy that covers as far as possible all colorectal and endometrial cancers associated with Lynch

syndrome as part of the pathological tumor assessment. Systematically referring patients with suspected Lynch syndrome to medical genetics centers for genetic counselling and further genetic diagnostic workup ensures that family members with Lynch syndrome are also identified.

Keywords

Lynch Syndrome · Colorectal cancer · Endometrial cancer · DNA mismatch repair deficiency · Genetic counselling

Der Expressionsverlust eines oder mehrerer MMR-Proteine in den neoplastischen Zellen eines Tumors kann immunhistochemisch bestimmt werden und liefert damit den Hinweis auf MMR-Defizienz.

Die durch die MMR-Defizienz verursachte erhöhte Fehlerrate bei der DNA-Replikation manifestiert sich besonders im Bereich von sogenannten Mikrosatelliten, von denen es im menschlichen Genom Hunderttausende gibt. Mikrosatelliten enthalten repetitive DNA-Sequenzen, die aus Repeat-Einheiten

von einem bis zu sechs Basenpaaren (Mononukleotide, Dinukleotide etc.) bestehen, die typischerweise 5- bis 50-fach tandemartig wiederholt vorliegen (z. B. 24-mal C oder 36-mal GA). Diese werden von jeweils nichtrepetitiven einzigartigen Sequenzen flankiert, durch die repetitive Sequenzen einem bestimmten Genlocus zugeordnet werden können. Diese repetitiven DNA-Sequenzen sind während der DNA-Replikation anfällig für Verschiebungen des neu synthetisierten DNA-Strangs gegenüber dem Matrizen-DNA-Strang, was dazu führt,

dass eine oder mehrere Repeat-Einheiten zu viel oder zu wenig in den neu synthetisierten Strang eingebaut werden. In Zellen mit MMR-Defizienz können diese Replikationsfehler nicht korrigiert werden und die Tochterzellen enthalten daher in den betroffenen Mikrosatelliten eine veränderte Anzahl von Repeat-Einheiten. Durch die klonale Expansion neoplastischer Zellen im Tumorgewebe können diese verlängerten oder verkürzten Mikrosatellitensequenzen diagnostisch mittels PCR-Amplifikation und anschließender Bestimmung der PCR-

Fragment-Länge (Fragmentlängenanalyse) nachgewiesen werden (siehe z. B. Figur 2 in [23]). Weisen mindestens zwei von fünf untersuchten Mikrosatelliten im Tumorgewebe gegenüber dem Normalgewebe eine veränderte Fragmentlänge auf, so liegt eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) vor, die einem molekularen Hinweis auf einen MMR-defizienten Tumor entspricht [2].

Die immunhistochemische Untersuchung der MMR-Proteine und die MSI-Analyse im Tumorgewebe stellen somit diagnostische Nachweismethoden zur Erfassung MMR-defizienter Kolorektal- und Endometriumkarzinome dar und liefern damit den wichtigsten Hinweis für das mögliche Vorliegen eines Lynch-Syndroms beim Patienten/bei der Patientin [20]. Die Frage der Sensitivität und Spezifität der beiden Methoden wird seit vielen Jahren teils recht kontrovers diskutiert [19, 30, 32, 43]. Laut der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom wird von einer Sensitivität von 79 bis 93 % für die MSI-Testung und 94 % für die IHC ausgegangen [21].

Der größere Teil MMR-defizienter Kolorektal- und Endometriumkarzinome ist jedoch nicht mit einem Lynch-Syndrom assoziiert, sondern wird durch eine somatische epigenetische Inaktivierung beider *MLH1*-Allele durch Promotormethylierung verursacht und hat somit keine hereditäre Genese. Diese Situation findet sich in etwa 12–15 % aller Kolorektalkarzinome [1, 29] und bis zu 26 % aller Endometriumkarzinome [15]. Durch den Nachweis einer *MLH1*-Promotormethylierung kann daher bei einem mikrosatelliteninstabilen Kolorektal- und Endometriumkarzinom mit *MLH1*-Expressions-Verlust ein Lynch-Syndrom weitgehend ausgeschlossen werden [28]. In nahezu allen diesen PatientInnen liegt ein sporadischer Tumor ohne hereditäre Prädisposition vor. Einzelne Fälle von konstitutiver, möglicherweise erblicher *MLH1*-Promotormethylierung stellen eine äußerst seltene Ausnahme dar [6, 42]. Bei Kolorektalkarzinomen kann ein Lynch-Syndrom auch bei Vorliegen der *BRAF*-Mutation p.V600E weitgehend ausgeschlossen werden. Diese Mutation tritt bei ca. 60 % aller sporadischen *MLH1*-defizienten Kolorektalkarzinome

mit *MLH1*-Promotormethylierung auf, jedoch nicht bei Lynch-Syndrom-assoziierten Kolorektalkarzinomen [10, 11, 28, 41]. Somit ist die Mutationsanalyse von *BRAF* p.V600E sehr spezifisch für sporadische Tumoren mit MMR-Defizienz, aber nicht sehr sensitiv. Darüber hinaus kann sie bei Endometriumkarzinomen nicht angewandt werden, da hier eine *MLH1*-Promotor-Hypermethylierung nur sehr selten mit einer *BRAF*-p.V600E-Mutation einhergeht [25].

In ca. 70 % aller PatientInnen mit MMR defizienten Kolorektal- und Endometriumkarzinomen, die nicht durch *MLH1*-Promotormethylierung bedingt sind, lässt sich die Diagnose eines Lynch-Syndroms durch Nachweis einer ursächlichen Keimbahnmutation in einem der MMR-Gene bestätigen. In ca. 50 % der Fälle ohne nachweisbare MMR-Gen-Keimbahnmutation konnten im Tumorgewebe somatische Mutationen an beiden Allelen eines MMR-Gens als Ursache für die MMR-Defizienz nachgewiesen werden [24]. In diesen Fällen liegt in der Regel auch kein vererbbares Lynch-Syndrom vor.

Empfehlungen der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft Pathologie-Humangenetik

Auf Basis der oben angeführten Literatur, der National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guidelines (<https://www.nice.org.uk/>) und unserer eigenen Erfahrungen in der Diagnostik des erblichen Dickdarm- und Gebärmutterkrebs hat die Österreichische Arbeitsgemeinschaft Pathologie-Humangenetik folgende Empfehlungen ausgearbeitet:

i. **Untersuchung aller Kolorektal- und Endometriumkarzinome auf MMR-Defizienz im Rahmen der klinisch-pathologischen Befundung, vorzugsweise durch immunhistochemische Untersuchung (IHC) mit Antikörpern gegen alle vier MMR-Proteine. Alternativ oder im Falle eines unklaren/unbestimmten („indeterminate“) Ergebnisses mit heterogener Färbung ist die MSI-Analyse für eine zuverlässige Patientenstratifizierung angezeigt.**

- ii. **Konsequativ Erfassung der sporadischen MMR-defizienten Tumoren durch Analyse der *MLH1*-Promotormethylierung jener Tumoren, die einen *MLH1*-Expressions-Verlust in der IHC aufweisen. Alternativ beim Kolorektalkarzinom Mutationsanalyse des *BRAF*-Gens (geringere Sensitivität).**
- iii. **Bei MMR-defizienten Tumoren mit Ausnahme des durch Promotormethylierung bedingten *MLH1*-Expressions-Verlusts besteht der Verdacht auf Lynch-Syndrom und bedingt im standardisierten klinisch-pathologischen Befund die Empfehlung zur weiterführenden humangenetischen Abklärung.**

Begründung

Da adäquate Vorsorgemaßnahmen Morbidität und Letalität bei Lynch-Syndrom-PatientInnen effektiv senken, ist die vollständige Erfassung aller erkrankten Lynch-Syndrom-PatientInnen aus gesundheitspolitischer Sicht eine dringende Notwendigkeit. Insbesondere kann davon ausgegangen werden, dass mit der Diagnose jedes Indexpatienten/jeder Indexpatientin im Rahmen der nachfolgenden Kaskadentestung drei bis sechs weitere, zuvor nicht erkrankte MMR-Genmutations-TrägerInnen in der jeweiligen Familie erfasst werden können, für welche die empfohlenen Vorsorgemaßnahmen lebensrettend sein können.

Zur Erfassung der Lynch-Syndrom-PatientInnen unter den PatientInnen mit Kolorektal- und Endometriumkarzinom wurden die Kriterienkataloge Amsterdam-II-Kriterien ([40]; ■ Tab. 1) und revidierte Bethesda-Kriterien ([35]; ■ Tab. 2) entwickelt, die aufgrund eines jungen Erkrankungsalters und/oder einer Familienanamnese mit Häufung von Tumoren aus dem Lynch-Syndrom-Spektrum PatientInnen mit Verdacht auf Lynch-Syndrom selektieren. Die Anwendung dieser Selektionskriterien konnte sich aber in der klinischen Praxis nicht durchsetzen [36]. Die Gründe dafür sind vielfältig und beruhen wahrscheinlich in erster Linie auf einer zu geringen Kenntnis des und Bewusstsein für das Lynch-

Tab. 1 Amsterdam-II-Kriterien^a

Alle Kriterien müssen zutreffen:

1. Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom oder einem Karzinom des Endometriums, Dünndarms, Ureters oder Nierenbeckens, davon einer mit den beiden anderen erstgradig verwandt; FAP^b muss ausgeschlossen sein
2. Wenigstens zwei aufeinander folgende Generationen betroffen
3. Bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem Alter von 50 Jahren

^aVasen et al., 1999 [40]

^bFAP: familiäre adenomatöse Polyposis

Tab. 2 Revidierte Bethesda-Kriterien^a

Tumoren von Patienten sollten auf das Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität in folgenden Fällen untersucht werden:

1. Patienten mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr
2. Patienten mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren^b, unabhängig vom Alter
3. Patienten mit kolorektalem Karzinom mit MSI-H-Histologie^c vor dem 60. Lebensjahr
4. Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der einen Verwandten 1. Grades mit einem kolorektalen Karzinom oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat
5. Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein kolorektales Karzinom oder ein HNPCC-assoziiertes Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde

^aUmar et al., 2004 [35]

^bZu den HNPCC-assoziierten Tumoren gehören Tumoren in: Kolorektum, Endometrium, Magen, Ovarien, Pankreas, Ureter oder Nierenbecken, Gallengang, Dünndarm und Gehirn (meist Glioblastome wie bei Turcot-Syndrom) sowie Talgdrüsenadenome und Keratoakanthome (bei Muir-Torre-Syndrom)

^cVorliegen von tumorinfiltrierenden Lymphozyten, Crohn-ähnlicher lymphozytärer Reaktion, muzinöser/Siegelring-Differenzierung oder medullärem Wachstumsmuster

Syndrom unter den behandelnden Ärzten und Patienten und einer unklaren Zuständigkeit, wer eine genaue Familienanamnese erheben bzw. diese komplexen Kriterien abfragen und gegebenenfalls weitere Abklärungsschritte in die Wege leiten sollte [17]. Darüber hinaus erfüllen auch nur ca. 70–80% der Lynch-Syndrom-PatientInnen die revidierten Bethesda-Kriterien geschweige denn die stringenteren Amsterdam-Kriterien.

Um diese Limitationen zu überwinden, wurde erstmals 2005 vorgeschlagen, Lynch-Syndrom-PatientInnen über ein Screening aller Kolorektalkarzinome [16], später auch aller Endometriumkarzinome [33] zu erfassen. Sowohl amerikanische (*Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention [EGAPP] Working Group* [12]) als auch europäische (*European Hereditary Tumour Group* [EHTG], vormals Mallorca-Gruppe [37]) Organisationen empfehlen daher die Tumorreflextestung als ersten Schritt zur Erfassung von Lynch-Syndrom-PatientInnen. Die zugrunde liegende MMR-Defizienz kann routinemäßig im Zuge der klinisch-pathologischen Befundung von Operationspräparaten oder Biopsien mittels immunhistochemischer Untersuchungen mit

Antikörpern gegen die MMR-Proteine erhoben werden (Tumorreflextestung). Auch eine MSI-Testung zur Erfassung von MMR-Defizienz kann routinemäßig durchgeführt werden, lässt sich aber in manchen Fällen schwerer in diagnostische Arbeitsabläufe einfügen. Für das kolorektale Karzinom wird von einer Sensitivität von 79 bis 93% für die MSI-Testung und 94% für die IHC ausgegangen [32]. Entsprechend den „ESMO recommendations on microsatellite instability testing“ [22] wird die immunhistochemische Untersuchung aller vier MMR-Proteine als erste Methode für die Untersuchung von Lynch-Syndrom-assoziierten Tumoren (Kolo- rektal- und Endometriumkarzinome, Dünndarmkarzinome, Urothelkarzinome, Gliom/Glioblastom und Talgdrüsenkarzinome) empfohlen, da sie gut etabliert und sehr zuverlässig ist. Bei nicht eindeutigen („indeterminate“) Ergebnissen wird die Durchführung einer MSI-PCR-Analyse empfohlen. Hierbei wird empfohlen, die fünf „poly-A mononucleotide repeats“ (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27) zu untersuchen, da diese gegenüber anderen PCR-Analysen eine höhere Sensitivität und Spezifität aufweist. MSI ist als Verlust

der Stabilität von zwei oder mehr Mikrosatelliten definiert. Die Definition „MSI-low“ (Instabilität eines von fünf Mikrosatelliten) wird nicht mehr verwendet. Dementsprechend entfällt auch der Begriff „MSI-high“.

Die Kosteneffizienz der Tumorreflex- testung wird deutlich verbessert, wenn im zweiten Schritt durch eine BRAF-p.V600E-Mutations-Analyse und/oder MLH1-Promotor-Methylierungs-Analyse mikrosatelliteninstabile sporadische Tumoren mit MLH1-Expressions-Verlust erfasst werden und somit in diesen PatientInnen ein Lynch-Syndrom noch vor der Mutationsanalyse weitgehend ausgeschlossen wird [9, 19]. Bei Einsatz dieser Testungsstrategie zeigt sowohl eine universelle (altersunabhängige) als auch eine Reflextestung aller Tumoren im Alter <70 Jahren eine akzeptable Kosteneffizienz [9].

In Zentren/Kliniken mit etablierter Tumorreflextestung zeigt sich, dass die effektive Zuweisung der PatientInnen mit auffälliger IHC und/oder MSI-Analyse zur genetischen Sprechstunde und genetischen Testung von <10 bis >85% reichen kann [3]. Eine amerikanische Untersuchung zeigte, dass die Rate an nachfolgenden positiven gene-

tischen Testungen einerseits durch den Ausschluss von PatientInnen mit sporadischen MMR-defizienten Tumoren und andererseits durch eine Involvierung von „genetic counsellors“ bzw. „genetic nurses“ (medizinische Berufsbilder, die speziell im angelsächsischen Raum existieren und auf einer Master- oder Bachelor-Ausbildung in klinischer Genetik beruhen) erhöht wird [7]. Ersteres sollte durch *BRAF*-p.V600E-Mutations-Analyse und/oder *MLH1*-Promotor-Methylierungs-Analyse bei allen *MLH1*-defizienten Tumoren erreicht werden. Um Letzteres zu erreichen, sollten die pathologischen Befunde bei auffälliger IHC/MSI-Analyse ohne Hinweis auf *MLH1*-Promotor-Methylierung klare Empfehlungen zur weiterführenden Abklärung hinsichtlich des Lynch-Syndroms enthalten und nach Möglichkeit auch Zentren benennen, an denen eine entsprechende humangenetische Aufklärung der Patienten erfolgen und gegebenenfalls eine Keimbahnmutationsanalyse durchgeführt werden kann. Darüber hinaus sollte angestrebt werden, dass die PatientInnen in einem separaten Aufklärungsgespräch sowohl mündlich wie auch schriftlich über den auffälligen pathologischen Befund und seine Bedeutung durch mit der speziellen Konstellation vertraute, behandelnde Ärzte (Chirurgen, Gynäkologen, Onkologen, Gastroenterologen etc.) oder Fachärzte für medizinische Genetik aufgeklärt werden.

Neben der Erfassung von PatientInnen mit Lynch-Syndrom erfährt der Nachweis von MMR-Defizienz in Tumoren durch neue Therapieoptionen eine zusätzliche Bedeutung. Insbesondere beim Kolorektalkarzinom ist die MMR-Defizienz ein prädiktiver Marker für ein Ansprechen auf Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren (für eine ausführliche Diskussion und weiterführende Literatur siehe [3]). Entsprechend den ESMO Guidelines [22] wird für die Diagnostik in diesem Kontext die Untersuchung von Tumorgewebe mittels IHC und MSI-PCR empfohlen. Weiters weisen Studien darauf hin, dass abhängig vom Tumorstadium MMR-Defizienz bzw. -Profizienz bei Entscheidungen für Chemotherapieoptionen in Betracht

gezogen werden sollte (weiterführende Literatur siehe [3]). Beim Endometriumkarzinom stellen MMR-defiziente Tumoren eine prognostisch distinkte Gruppe mit kürzerer Überlebenszeit dar [27].

Gesetzliche Rahmenbedingungen für die Tumorreflextestung zur Erfassung des Lynch-Syndroms

Das vorliegende Konsensuspapier sucht die Verantwortungsbereiche der medizinischen Sonderfächer Humangenetik und Pathologie synergetisch zusammenzuschließen mit der Zielsetzung, IndexpatientInnen für Lynch-/HNPCC-Syndrom mithilfe eines phänotypischen Screeningverfahrens zu erfassen und, im positiven Falle, die betroffene Familie der weiterführenden genetischen Untersuchung und medizinischen Ob-sorge zuzuführen. Bei Patienten mit Kolorektalkarzinom oder Endometriumkarzinom kann eine Untersuchung des Tumors ohne Einverständniserklärung durchgeführt werden. Im Hinblick auf eine mögliche Betroffenheit der Familie und eine eventuell notwendige Keimbahnanalyse ist eine Aufklärung und Unterzeichnung einer Einverständniserklärung des Patienten/der Patientin im Rahmen der präoperativen Beratung jedoch ausdrücklich empfohlen. Der Konsens der beiden Fachrichtungen bildet die Grundlage, innerhalb der entsprechenden Rechtsrahmen diese Aufgabe zuverlässig zu erfüllen. Diese sind im deutschsprachigen Raum in Deutschland das „Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen“ (Gendiagnostikgesetz, GenDG), in der Schweiz das „Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)“ und die „Verordnung über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV)“ und in Österreich die „Gesamte Rechtsvorschrift für Gentechnikgesetz“. Der Geltungsbereich des GenDG umfasst nicht nur DNA-Analysen, sondern auch RNA-Untersuchungen oder den Einsatz von indirekten Markern wie Proteinen. Werden diese Analysen an Tumorgeweben durchgeführt, fallen sie jedoch nicht mehr in den Geltungsbereich des GenDG, da

nachgewiesene Veränderungen somatisch sein können und nicht per se Aufschluss über Keimbahnmutationen liefern. Auch die Deutsche Gesellschaft für Pathologie und die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik haben in einem gemeinsamen Statement dargelegt, dass diesbezüglich im Sinne der optimalen Patientenversorgung eine enge Kooperation beider Fachrichtungen notwendig ist [31]. Die hier dargelegte Vorgehensweise ist auch im Sinne der S3-Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft für das kolorektale Karzinom [21] und das Endometriumkarzinom [20], sodass unsere Ausführungen für die jeweiligen Ausgangssituationen im gesamten deutschsprachigen Raum anwendbar sein sollten.

Pathologisches Abklärungsschema hinsichtlich MMR-Defizienz

- Immunhistochemische Untersuchung (IHC) mit Antikörpern gegen alle vier MMR-Proteine als primäre Methode zur Erfassung von MMR-Defizienz, die in allen Kolorektal- und Endometriumkarzinomen durchgeführt werden sollte. Die Mikrosatelliteninstabilitäts(MSI)-Testung ist optional und *kann* an Stelle der IHC durchgeführt werden. Findet sich eine MSI, ist die Feststellung des spezifischen Expressionsverlusts (MMR-Defizienz) mittels IHC anzustreben. Ein weiterer Einsatzbereich der MSI-Testung ist die Analyse von Tumoren, bei denen die IHC kein eindeutiges Ergebnis in Bezug auf eine MMR-Defizienz liefert.
- Die *MLH1*-Promotor-Methylierungs-Analyse sollte in allen Tumoren, die einen *MLH1*-Expressionsverlust aufweisen, mittels Bisulfitypyrosequenzierung, MLPA oder Ähnlichem durchgeführt werden. Für das Kolorektalkarzinom ist als erster Schritt auch die Analyse der *BRAF*-Mutation p.V600E möglich, da sie ein gut etablierter Surrogatmarker mit hoher Spezifität, aber eingeschränkter Sensitivität für die Promotormethylierung ist.
- Der standardisierte Befund sollte folgende Komponenten enthalten:

Tab. 3 Interpretation pathologischer Tumoranalysen und weiterführende Abklärungsschritte

Analysen im Tumorgewebe ^a		Interpretation und weitere Schritte			
Immunhistochemie (IHC) für die Mismatch-Reparatur(MMR)-Proteine	MSI	BRAF p.V600E ^b	MLH1-Promotor-Meth	Plausibelste Ätiologie des Tumors	Indizierte weiterführende Abklärungsschritte
MLH1	MSH2	MSH6	PMS2		
+	+	+	+	Sporad. Tu	Keine ^c
-	+	+	-		BRAF-Analyse (ggf. Meth.-Analyse); falls BRAF V600E neg. und Meth.-Analyse nicht möglich: Zuweisung med. Genet. → Mutationsanalyse
-	+	+	-	Sporad. Tu	Keine
-	+	+	-		Meth.-Analyse; falls Meth.-Analyse nicht möglich: Zuweisung med. Genet. → Mutationsanalyse
-	+	+	-	Sporad. Tu.	Keine;
				Selten: LS-ass. Tu (MLH1) od. konstitutionelle MLH1-Meth	außer junges Erkrankungsalter und/od. auffällige Fam.-Anamnese: Zuweisung med. Genet. → Mutationsanalyse (ggf. Analyse auf konstitutionelle MLH1-Meth.)
-	+	+	-	LS-ass. Tu (MLH1)	Zuweisung med. Genet. → Mutationsanalyse
+	-	-	+	LS-ass. Tu (MSH2, selten MSH6)	Zuweisung med. Genet. → Mutationsanalyse
+	+	-	+	LS-ass. Tu (MSH6 od. MSH2)	Zuweisung med. Genet. → Mutationsanalyse
+	+	+	-	LS-ass. Tu (PMS2 od. MLH1)	Zuweisung med. Genet. → Mutationsanalyse
-	+	+	+	LS-ass. Tu (MLH1)	Zuweisung med. Genet. → Mutationsanalyse
+	-	+	+	LS-ass. Tu (MSH2)	Zuweisung med. Genet. → Mutationsanalyse
+	+	+	+	LS-ass. Tu	Zuweisung med. Genet. → Mutationsanalyse
				Sporad. Tu. od. LS-ass. Tu	IHC-Analyse (ggf. BRAF- & Meth.-Analyse); falls IHC nicht mögl. Zuweisung med. Genet. → Mutationsanalyse

Leere Zellen zeigen an, dass die Analyse nicht durchgeführt wurde oder dass das Resultat der Analyse die nachfolgenden Abklärungsschritte nicht beeinflusst

^a MSI/Mikrosatelliteninstabilität. **BRAF V600E** BRAF-Mutation p.V600E, **Meth.** Methylierung, **Meth.-Analyse** Analyse auf **MLH1**-Promotor-Methylierung, **sporad. Tu** sporadischer Tumor, **LS-ass. Tu** Lynch-Syndrom-assoziiierter Tumor (Gen mit Keimbahnmutation), **med. Genet.** Zentrum für medizinische Genetik, **pos.** MSI/**BRAF**-Mutation p.V600E/**MLH1**-Promotor-Methylierung liegt vor, **neg.** negativ, + normale nukleäre Expression des Proteins, - keine nukleäre Expression des Proteins

^bDie Strategie der Tumoranalyse wird bei Kolorektal- und Endometriumkarzinomen angewandt. Die Effektivität dieser Strategie bei anderen mit Lynch-Syndrom assoziierten Tumoren ist derzeit nicht vollständig geklärt

^cDie Analyse auf Vorliegen der **BRAF**-Mutation p.V600E als Surrogatmarker für eine **MLH1**-Promotor-Methylierung ist nur für Kolorektalkarzinome sinnvoll. In Endometriumkarzinomen tritt diese Mutation praktisch nie auf

^dHinweis im Befund, dass sich klinisch (Polyposis) oder aufgrund von Eigen- und/oder Familienanamnese (frühes Erkrankungsalter, weitere Tumorerkrankungen) der Verdacht auf eine (andere) hereditäre Tumorpredisposition ergeben kann und in diesem Fall eine humangenetische Abklärung indiziert ist

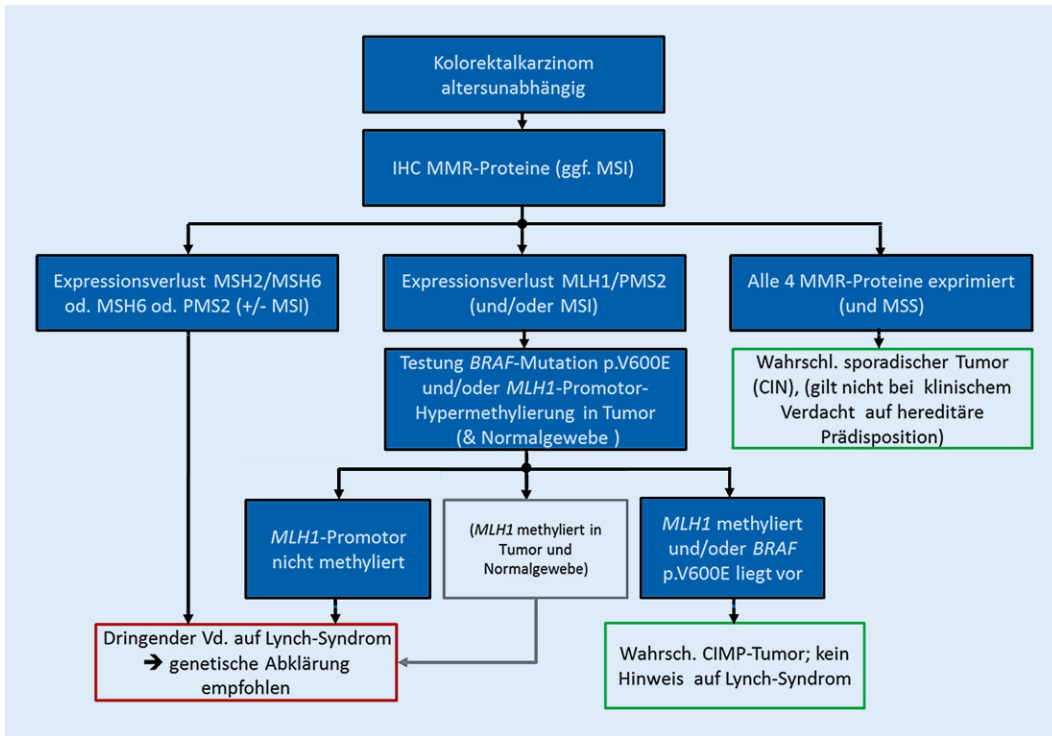


Abb. 1 ◀ Pathologisches Abklärungsschema Kolorektalkarzinom. *CIN* „chromosomal instability“, *CIMP* „CpG-island methylator phenotype“

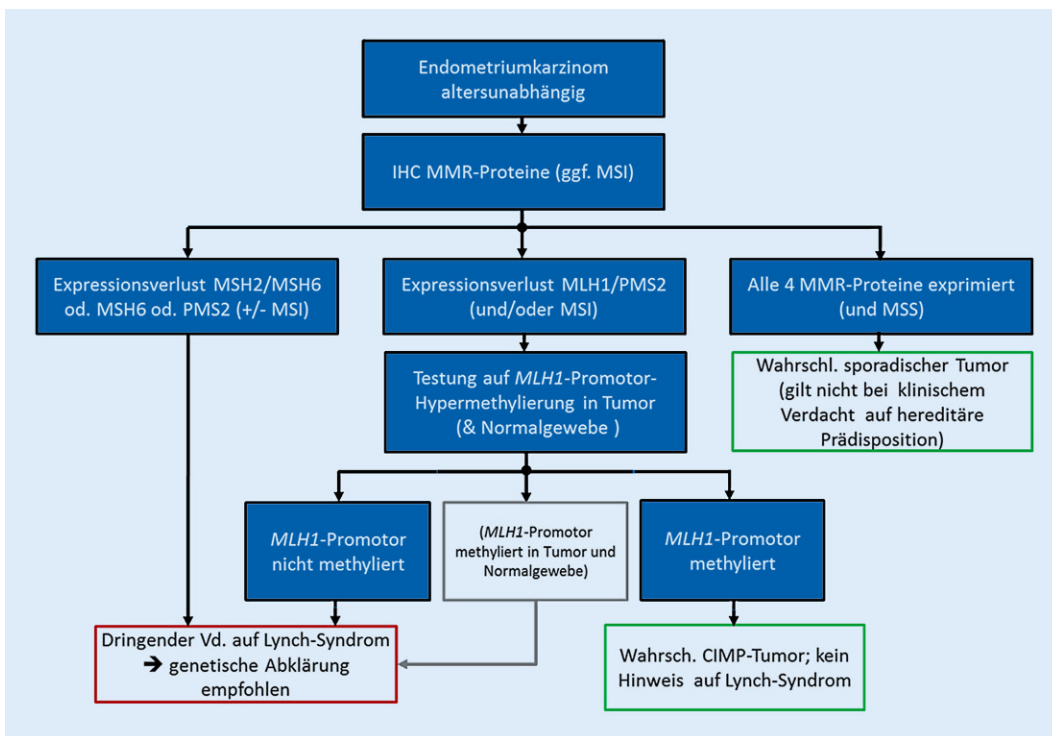


Abb. 2 ◀ Pathologisches Abklärungsschema Endometriumkarzinom. *CIMP* „CpG-island methylator phenotype“

- Angabe zu den verwendeten Methoden
- Präzise Darstellung der Ergebnisse (Beispiele siehe „Supplements“)
- Zusammenfassende Interpretation der Ergebnisse in Bezug auf MMR-

- Defizienz und Verdacht auf Lynch-Syndrom
- Bei Verdacht auf Lynch-Syndrom: Empfehlung zur weiterführenden humangenetischen Abklärung und nach Möglichkeit auch Be-

nennung von Zentren, an denen eine humangenetische Aufklärung der Patienten erfolgen und gegebenenfalls eine Keimbahn-mutationsanalyse durchgeführt werden kann.

- Bei PatientInnen mit klinischen Merkmalen, die den Verdacht auf eine hereditäre Tumorprädisposition nahelegen (z. B. ein Polyposissyndrom), oder aufgrund von Eigen- und/oder Familienanamnese (Erkrankungsalter <40 Jahren, weitere Tumorerkrankungen) sollte darauf hingewiesen werden, dass auch bei Abwesenheit einer MMR-Defizienz eine humangenetische Abklärung indiziert ist.

Abklärungsschema

Die teilweise unterschiedlichen pathologischen Abklärungsschemata für das Kolorektalkarzinom und für das Endometriumkarzinom werden getrennt in Flussdiagrammen und gemeinsam in **Tab. 3** dargestellt. Beide Abklärungsschemata werden von der Arbeitsgruppe laufend evaluiert und gegebenenfalls angepasst. (**Abb. 1 und 2**).

Details zu verwendeten Methoden

Immunhistochemie (IHC) ist eine pathologische Standardmethode, die keiner besonderen Darstellung im Befund bedarf. Im Befund sollten aber die Ergebnisse für alle verwendeten Antikörper angegeben werden.

Überprüfung einer *MLH1*-Promotor-Methylierung erfolgt in der Regel über Bisulfitpyrosequenzierung oder alternativ mittels „multiplex ligation-dependent probe amplification“ (MLPA). Der Nachweis der *BRAF*-Mutation p.V600E erfolgt in der Regel mittels Sequenzanalyse oder alternativ mittels mutationsspezifischer IHC. Die verwendeten Methoden sollten im Befund angegeben werden. Bei der DNA-Extraktion aus Tumorgewebe (z. B. für die MSI-Testung, Sequenzierung etc.) soll der Anteil neoplastischer Zellen $\geq 30\%$ betragen und der geschätzte Anteil soll im Befund erwähnt sein.

Für die MSI-Testung haben fünf quasimonomorphe Mononukleotidmarker (+/-CAT25) gegenüber Dinukleotidmarkern den Vorteil, dass beim Normalallel bei den meisten Personen die gleiche Anzahl an Nukleotiden vorliegt und somit bei entsprechender Erfahrung mit diesen Markern Kontroll-

DNA aus nichtneoplastischem Gewebe der untersuchten Person nicht unbedingt notwendig ist [13, 14]. Darüber hinaus erfassen Mononukleotidmarker besser als Dinukleotidmarker eine MSI aufgrund einer *MSH6*-Defizienz. Die untersuchten Marker und das jeweilige Ergebnis sollten im Befund detailliert angegeben werden.

Korrespondenzadresse

M. Speicher

Diagnostik und Forschungszentrum für Molekulare BioMedizin, Diagnostik und Forschungsinstitut für Humangenetik, Medizinische Universität Graz
Neue Stiftingtalstraße 2, 8010 Graz, Österreich
michael.speicher@medunigraz.at

G. Hoefler

Diagnostik und Forschungszentrum für Molekulare BioMedizin, Diagnostik und Forschungsinstitut für Pathologie, Medizinische Universität Graz
Neue Stiftingtalstraße 6, 8010 Graz, Österreich
gerald.hoefler@medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Wimmer, W. Hulla, J. Zschocke, S.F. Lax, G. Webersinke, B. Zelger, G. Uyanik, R. Kain, M. Speicher und G. Hoefler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Boland CR, Goel A (2010) Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 138:2073–2087
- Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR et al (1998) A national cancer institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 58:5248–5257
- Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR (2018) Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA Cancer J Clin* 68:217–231
- Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S et al (2011) Cancer risks associated with germline mutations in *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* genes in Lynch syndrome. *JAMA* 305:2304–2310
- Burn J, Gerdes AM, Macrae F et al (2011) Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 378:2081–2087
- Castillejo A, Hernandez-Illan E, Rodriguez-Soler M et al (2015) Prevalence of *MLH1* constitutional epimutations as a cause of Lynch syndrome in unselected versus selected consecutive series of patients with colorectal cancer. *J Med Genet* 52:498–502
- Cragun D, Debate RD, Vadapampili ST et al (2014) Comparing universal Lynch syndrome tumor-screening programs to evaluate associations between implementation strategies and patient follow-through. *Genet Med* 16:773–782
- Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ et al (2019) The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med* 21:2390–2400
- Di Marco M, D'andrea E, Panic N et al (2018) Which Lynch syndrome screening programs could be implemented in the “real world”? A systematic review of economic evaluations. *Genet Med* 20:1131–1144
- Domingo E, Laiho P, Ollikainen M et al (2004) *BRAF* screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing. *J Med Genet* 41:664–668
- Domingo E, Niessen RC, Oliveira C et al (2005) *BRAF*-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional *MLH1* and *MSH2* genes. *Oncogene* 24:3995–3998
- Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention Working Group (2009) Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 11:35–41
- Findeisen P, Kloor M, Merx S et al (2005) T25 repeat in the 3' untranslated region of the *CASP2* gene: a sensitive and specific marker for microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 65:8072–8078
- Goel A, Nagasaka T, Hamelin R et al (2010) An optimized pentaplex PCR for detecting DNA

- mismatch repair-deficient colorectal cancers. *PLoS One* 5:e9393
15. Goodfellow PJ, Billingsley CC, Lankes HA et al (2015) Combined microsatellite instability, MLH1 methylation analysis, and immunohistochemistry for Lynch syndrome screening in endometrial cancers from GOG210: an NRG oncology and gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 33:4301–4308
 16. Hampel H, Frankel WL, Martin E et al (2005) Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 352:1851–1860
 17. Jahn S, Minai-Pour MB, Speicher MR et al (2009) Comprehensive screening for Lynch syndrome: who can be the driving force in daily clinical practice? *J Clin Oncol* 27:2292
 18. Jiricny J (2006) The multifaceted mismatch-repair system. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7:335–346
 19. Ladabaum U, Ford JM, Martel M et al (2015) American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and management of Lynch syndrome. *Gastroenterology* 149:783–813. e720
 20. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, Awmf) (2018) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom Vs 1.0
 21. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, Awmf) (2019) S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom
 22. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL et al (2019) ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 30:1232–1243
 23. Lynch HT, De La Chapelle A (2003) Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 348:919–932
 24. Mensenkamp AR, Vogelaa IP, Van Zelst-Stams WA et al (2014) Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology* 146:643–646
 25. Metcalf AM, Spurdle AB (2014) Endometrial tumour BRAF mutations and MLH1 promoter methylation as predictors of germline mismatch repair gene mutation status: a literature review. *Fam Cancer* 13:1–12
 26. Moller P, Seppala TT, Bernstein I et al (2018) Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 67:1306–1316
 27. Nagle CM, O'mara TA, Tan Y et al (2018) Endometrial cancer risk and survival by tumor MMR status. *J Gynecol Oncol* 29:e39
 28. Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B et al (2012) Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet* 49:151–157
 29. Pouligiannis G, Frayling IM, Arends MJ (2010) DNA mismatch repair deficiency in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome. *Histopathology* 56:167–179
 30. Sarode VR, Robinson L (2019) Screening for Lynch syndrome by immunohistochemistry of mismatch repair proteins: significance of indeterminate result and correlation with mutational studies. *Arch Pathol Lab Med* 143:1225–1233
 31. Schlegelberger B, Baretton G (2020) Gemeinsames Statement der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e. V. zur kooperativen Arbeit auf dem Gebiet der Personalisierten Medizin. In: Humangenetik DGfPuDGf (ed). https://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL_und_Stellungnahmen/2020_02_03_DGP-GfH-Tumorgenetik_Stellungnahme.pdf. Zugegriffen: 14.02.2020
 32. Shia J (2008) Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry. *J Mol Diagn* 10:293–300
 33. Stelloo E, Jansen AML, Osse EM et al (2017) Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol* 28:96–102
 34. Ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM et al (2015) Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol* 33:319–325
 35. Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al (2004) Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 96:261–268
 36. Van Dijk DA, Oostindier MJ, Kloosterman-Boele WM et al (2007) Family history is neglected in the work-up of patients with colorectal cancer: a quality assessment using cancer registry data. *Fam Cancer* 6:131–134
 37. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K et al (2013) Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 62:812–823
 38. Vasen HF, Nagengast FM, Khan PM (1995) Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Lancet* 345:1183–1184
 39. Vasen HF, Tomlinson I, Castells A (2015) Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12:88–97
 40. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP et al (1999) New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 116:1453–1456
 41. Wang L, Cunningham JM, Winters JL et al (2003) BRAF mutations in colon cancer are not likely attributable to defective DNA mismatch repair. *Cancer Res* 63:5209–5212
 42. Ward RL, Dobbins T, Lindor NM et al (2013) Identification of constitutional MLH1 epimutations and promoter variants in colorectal cancer patients from the Colon Cancer Family Registry. *Genet Med* 15:25–35
 43. Watkins JC, Nucci MR, Ritterhouse LL et al (2016) Unusual mismatch repair immunohistochemical patterns in endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 40:909–916
 44. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG et al (2017) Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 26:404–412
 45. Zeimet AG, Mori H, Petru E et al (2017) AGO Austria recommendation on screening and diagnosis of Lynch syndrome (LS). *Arch Gynecol Obstet* 296:123–127

Hier steht eine Anzeige.

