



## Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom (HNPCC)

### Phänotyp [MIM 120435](#)

#### Klinik und diagnostische Kriterien:

Das hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinom (HNPCC) stellt eine hereditäre Prädisposition für kolorektale Karzinome sowie extrakolonische Tumoren (an Gebärmutter, Ovarien, Magen, Gallenwege, Harnleiter/Nierenbecken, Pankreas, Dünndarm und Gehirn) dar und ist für etwa 5% aller Kolonkarzinomfälle verantwortlich. Der mittlere Erkrankungsalter für das Kolonkarzinom liegt bei 44 Jahren.

Die molekulargenetische Analyse ist indiziert bei Patienten und deren Verwandten mit endoskopisch gesichertem Phänotyp entsprechend den **Amsterdam-II-Kriterien** wobei alle Kriterien erfüllt sein müssen:

- Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalen Karzinom oder einem HNPCC-assoziiertem Karzinom, wobei ein Angehöriger mit den beiden anderen erstgradig verwandt sein muss
- Zwei aufeinander folgende Generationen betroffen
- Bei mindestens einem Patienten Diagnose vor dem 50. Lebensjahr
- Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP)

Bei Erfüllen der revidierten **Bethesda-Kriterien** muss der Verdacht auf HNPCC mit speziellen molekularpathologischen Untersuchungen überprüft werden, wobei mindestens ein Kriterium erfüllt sein muss:

- Patient mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr
- Patient mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren unabhängig vom Alter
- Patient mit kolorektalem Karzinom mit „MSI-H Histologie“ (Vorliegen von tumorinfiltrierenden Lymphozyten, Crohn-ähnlicher lymphozytärer Reaktion, muzinöser / siegelringzelliger Differenzierung oder medullärem Wachstumsmuster) vor dem 60. Lebensjahr
- Patient mit kolorektalem Karzinom und mind. einem Verwandten 1. Grades mit einem kolorektalen Karzinom oder einem HNPCC-assoziiertem Tumor, ein Erkrankungsfall vor dem 50. Lebensjahr
- Patient mit kolorektalen Karzinom mit mindestens 2 Verwandten 1. oder 2. Grades mit kolorektalem Karzinom oder HNPCC-assoziiertem Tumor, unabhängig vom Erkrankungsalter

#### Genetik:

Bei den für das HNPCC verantwortlichen Genen handelt es sich um die DNA-Reparaturgene *MLH1* ([MIM 120436](#)), *MSH2* ([MIM 609309](#)), *MSH6* ([MIM 600678](#)) und *PMS2* ([MIM 600259](#)). Das HNPCC wird autosomal-dominant vererbt mit einer Penetranz von etwa 80 Prozent.

Charakteristisch für einen Defekt eines DNA-Reparaturgens ist der Nachweis einer **Mikrosatelliteninstabilität (MSI)** infolge einer fehlerhaften DNA-Replikation bei der Zellteilung. In über 80 Prozent aller HNPCC-Tumoren, aber auch bei bis zu 15 Prozent aller sporadischen Kolonkarzinome lässt sich eine MSI zeigen. Bei Erfüllung der Amsterdam- oder Bethesda-Kriterien ist die Indikation für eine molekularpathologische Untersuchung auf Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und **immunohistochemische Darstellung (IHC)** der MLH1, PMS2, MSH2 und MSH6 Proteine im Tumorgewebe gegeben. Bei immunohistochemischem Nachweis eines **Ausfalls** des Reparaturproteinkomplexes MLH1/PMS2 oder MSH2/MSH6 kann in den entsprechenden Genpaaren eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt werden. Bitte beachten Sie, dass ein Ausfall des Reparaturproteinkomplexes MLH1/PMS2 auch in sporadischen kolorektalen Karzinomen vorkommt. Bei sporadischen Tumoren liegt dann typischerweise eine MLH1-Promotormethylierung und eine somatische Mutation im *BRAF*-Gen vor.

**Diagnostik:**

Nach DNA-Präparierung werden die kodierenden Exone der *MSH2/MSH6*- oder *MLH1/PMS2*-Gene molekulargenetisch untersucht. Ist eine immunohistochemische Untersuchung im Tumorgewebe **nicht** möglich, werden alle vier DNA-Reparaturgene analysiert.

<b>Benötigtes Material</b>	5 ml EDTA-Blut (oder hoch aufgereinigte DNA)
<b>Versandart</b>	ungekühlt per Post im wattierten Umschlag
<b>Untersuchungsmethode</b>	Next Generation-Sequenzierung ( <i>BRCA TruRisk Panel, Sequencing by synthesis mit Illumina MiSeq™</i> ), Kettenabbruch-Sequenzierung nach Sanger, MLPA
<b>Untersuchungsdauer</b>	6 Wochen

**Kostenübernahme:**

Die molekulargenetische Labordiagnostik inkl. Gutachten wird bei Indikation von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Die ambulante Abrechnung erfolgt mit einem Überweisungsschein (Muster 10). Bitte vermerken Sie auf der Überweisung stets „Molekulargenetische Diagnostik: HNPCC“.