

Delphi-Initiative setzt Maßstäbe: Keimbahndiagnostik bei allen Patienten mit frühen kolorektalen Karzinomen

Verena Steinke-Lange · Barbara Link · Elke Holinski-Feder

Medizinisch Genetisches Zentrum München

International hat man sich darauf geeinigt, kolorektale Karzinome, die vor dem 50. Lebensjahr aufgetreten sind, als eoCRC (early onset colorectal cancer) zu bezeichnen. Diese spezifische Gruppe von Darmkrebsfällen erfordert verbesserte Diagnose- und Präventionsstrategien. Auch wenn international die Inzidenz an CRC dank präventiver Maßnahmen abnimmt, nimmt die Inzidenz an eoCRC besorgniserregend zu. Um diese Patienten adäquat zu versorgen, haben sich verschiedene wissenschaftliche Fachgesellschaften (Associazione Italiana Familiarità Ereditarietà Tumori (AIFET), Collaborative Group of the Americas on Inherited Gastrointestinal Cancers (CGA-IGC), European Hereditary Tumor Group (EHTG), International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours (InSiGHT)), im Rahmen eines Delphi-Verfahrens unter anderem darauf geeinigt, für alle diese PatientInnen mit eoCRC eine Empfehlung zur Keimbahndiagnostik hinsichtlich einer erblichen Tumorprädisposition auszusprechen. Bei 13 % dieser Patienten lässt sich eine monogen erbliche Ursache nachweisen, in der Gruppe der unter 35-Jährigen sind es 23 %. Der Anteil von PatientInnen mit Lynch-Syndrom liegt in dieser Kohorte bei ca. zwei Drittel, die übrigen PatientInnen tragen Keimbahnvarianten in anderen CRC-assozierten Genen [1].



netzwerk
gegen darmkrebs

Netzwerk gegen Darmkrebs e. V.
Schleißheimer Str. 6, 80333 München
Tel. 00491739575548

Geschäftsstelle:
Dr. Berndt Birkner
Birkner@Netzwerk-gegen-Darmkrebs.de
www.netzwerk-gegen-darmkrebs.de

Redaktion: V. i. S. d. P.
Dr. Berndt Birkner, München

Das Lynch-Syndrom (LS) beschreibt eine autosomal dominante erbliche Tumordisposition, die durch pathogene Keimbahnvarianten in einem der DNA-Reparaturgene MLH1, MSH2, MSH6 oder PMS2 (MMR-Gene: mismatch repair Gene) sowie durch Bruchstückverluste im EPCAM-Gen verursacht wird. Die am häufigsten auftretenden Tumorerkrankungen sind kolorektale Karzinome (CRC) und Endometriumkarzinome, welche oft in einem jüngeren Alter auftreten als sporadische Tumoren. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für eine ganze Reihe anderer, z. T. seltenerer Tumore. Molekularpathologisch zeichnen sich die Tumore durch eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) aus, die immunhistochemisch mit einem

Gastroenterologie
<https://doi.org/10.1007/s11377-025-00849-4>
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature

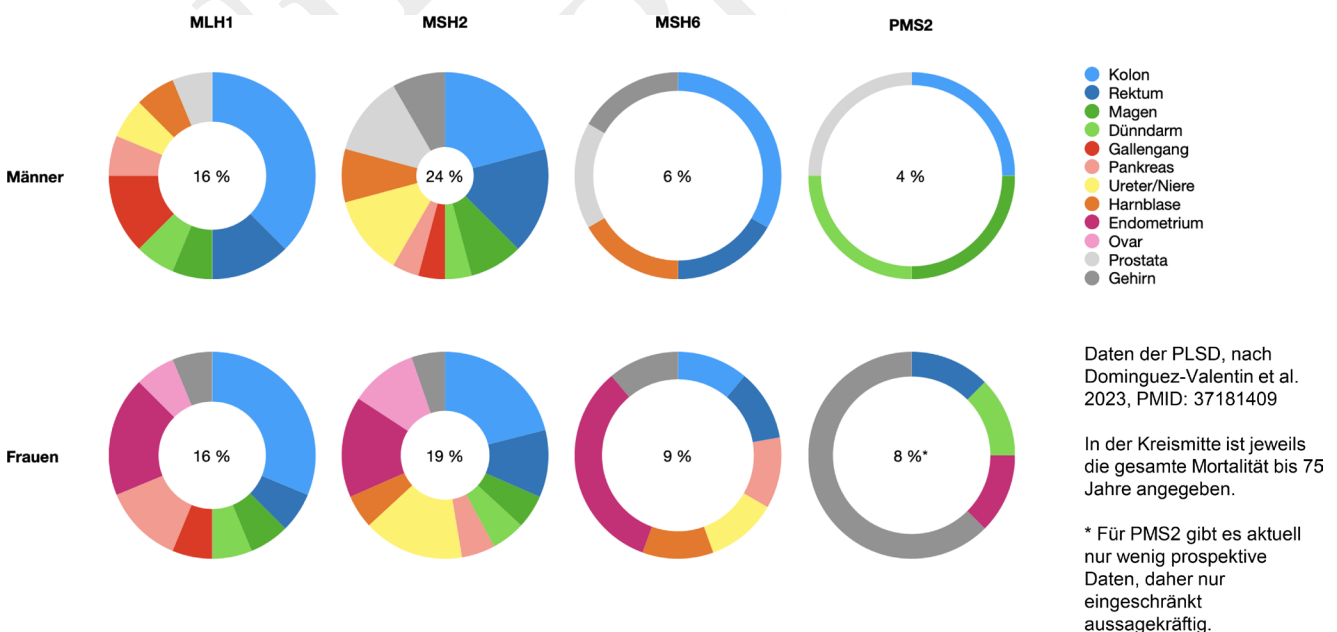


Abb. 1 ▲ Mortalität Lynch-Syndrom (nach [2])

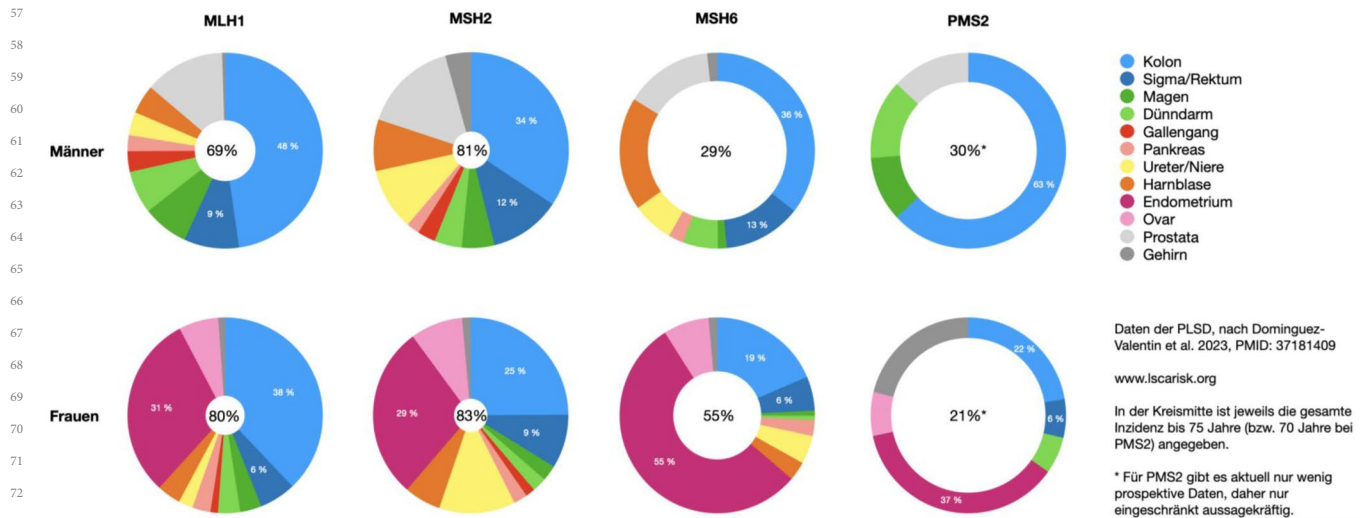


Abb. 2 ▲ Morbidität Lynch-Syndrom (nach [2])

Ausfall der oben genannten DNA-Reparaturproteinen korreliert. Allerdings sind längst nicht alle Tumoren, die diese Eigenschaften aufweisen, auf eine erbliche Tumoprädisposition zurückzuführen. Zusätzliche Analysen (wie eine Bestimmung der MLH1-Promotor-Methylierung oder der Nachweis einer somatischen BRAF-Variante) können auf das Vorliegen einer sporadischen Tumorerkrankung hinweisen.

Die Anlageträgerfrequenz für das LS wird mit 1:280 angegeben, es handelt sich somit um die häufigste erbliche Tumordisposition in unserer Bevölkerung. Das Tumorspektrum, die Tumorrisiken und die Mortalitätsraten für die einzelnen Tumorentitäten des LS für Männer und Frauen sind in **Abb. 1** dargestellt [2]. Es ist gut zu erkennen, dass auch die selteneren Tumorerkrankungen einen wesentlichen Beitrag zur Morbidität und Mortalität leisten (**Abb. 1 und 2**).

Die aktuelle Erfassung von PatientInnen und Familien mit LS liegt vermutlich unter 10%. Vor dem Hintergrund der Versorgungsrelevanz dieser Diagnose würden wir uns hier eine höhere Diagnoserate anstreben, anscheinend stellt aber der zweite Schritt, die Veranlassung einer Keimbahndiagnostik bei mikrosatelliten-instabilen Tumoren, eine Hürde dar. Des Weiteren wird oft davonausgegangen, dass PatientInnen mit LS durch ein frühes Diagnosealter auffallen. Bei den meisten LS assoziierten Tumorerkrankungen liegt das mittlere Diagnosealter aber bei ca. 50 Jahren, was bedeutet, dass die Hälfte der Diagnosen nach dem 50. Lebensjahr gestellt werden und auch im höheren Lebensalter differentialdiagnostisch an diese Diagnose zu denken ist. Dieses wird von den derzeitigen klinischen Kriterien für eine Keimbahndiagnostik nicht ausreichend erfasst. Die Diagnosestellung hat entscheidenden Einfluss auf die Therapie (Chemo- und ggf. Immuntherapie, operatives Vorgehen, Erfassung des gesamten Tumorspektrums) und auf die Vorsorgemaßnahmen sowohl für PatientInnen als auch für deren Familien. Insbesondere die selteneren Tumorerkrankungen sind mit einer proportional höheren Mortalität behaftet, was möglicherweise auf die fehlende korrekte Zuordnung der einzelnen Erkrankungen zurückzuführen ist.

Fazit-Empfehlungen aus dem Delphi-Verfahren im Hinblick auf die Erfassung erblicher CRC:

- Ganz grundsätzlich sollten zur Erfassung der Familien mit einem erblichen Tumorsyndrom bei der Erhebung der Familienanamnese immer alle, ggfs. unterschiedlichen in der Familie aufgetretenen Tumorerkrankungen berücksichtigt werden.
- Bei allen CRC sollte eine Mikrosatellitenanalyse bzw. immunhistochemische Analyse der MMR-Proteine durchgeführt werden.
- Bei allen eoCRC sollte eine Keimbahndiagnostik durchgeführt werden. Der fehlende Nachweis einer MSI im CRC schließt eine erbliche Tumorerkrankung nicht aus, ein Drittel der von einer erblichen Tumorerkrankung betroffenen eoCRC PatientInnen weisen pathogene Varianten in anderen als den MMR-Genen auf.

MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum
 Bayerstraße 3-5 | Eingang Schlosserstraße 6
 80335 München
 Tel. +49 (0)89/30 90 886-0
info@mgz-muenchen.de

Literatur

1. Cavestro GM, Mannucci A, Balaguer F et al. (2023) Delphi Initiative for Early-Onset Colorectal Cancer (DIRECT) International Management Guidelines. Clin Gastroenterol Hepatol 21(3):581–603. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.12.006>
2. Dominguez-Valentin M, Haupt S, Seppälä TT et al (2023) Mortality by age, gene and gender in carriers of pathogenic mismatch repair gene variants receiving surveillance for early cancer diagnosis and treatment: a report from the prospective Lynch syndrome database. E Clinical Medicine. <https://10.1016/j.eclinm.2023.101909>