

# Indikationskriterien für genetische Diagnostik

## Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens (*Clinical utility gene card*)

### Indikationskriterien für die Krankheit: Lynch-Syndrom [*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*]

Nils Rahner<sup>1</sup>, Verena Steinke<sup>1</sup>, Brigitte Schlegelberger<sup>2</sup>, Sylviane Olschwang<sup>3</sup>,  
François Eisinger<sup>3</sup> and Pierre Hutter<sup>4</sup>

1. <sup>1</sup>Institut für Humangenetik, Universität Bonn, Bonn
2. <sup>2</sup>Institut für Zell- und Molekularpathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover,
3. <sup>3</sup>Centre de Recherches en Cancérologie de Marseille, Institut Paoli Calmettes, Marseille, Frankreich
4. <sup>4</sup>Unit of Genetics, Institut Central des Hôpitaux Valaisans, Sion, Schweiz

Korrespondenz: Dr .N. Rahner, Institut für Humangenetik, Universität Bonn, Sigmund-Freud-Strasse 25, D-53105 Bonn. Tel: +49 228 287 51013; Fax: +49 228 287 51011; E-mail: [rahner@uni-bonn.de](mailto:rahner@uni-bonn.de)

## 1. Angaben zur Krankheit

### 1.1 Name der Krankheit (Synonyme)

HNPCC/ Lynch-Syndrom

### 1.2 OMIM# der Krankheit

120435.

### 1.3 Name der untersuchten Gene oder DNA-/Chromosomensegmente

*MLH1, MSH2, MSH6* und *PMS2*.

### 1.4 OMIM# der Gene

*MLH1* #120436 (*NM\_000248, U07418*), *MSH2* #609309 (*NM\_000251, U03911*), *MSH6* #600678 (*NM\_000179, U54777*), *PMS2* #600259 (*NM\_000535*).

### 1.5 Mutationsspektrum

Punktmutationen, große Deletionen und Duplikationen, Promoter-Methylierung.

### 1.6 Untersuchungsmethoden

Schrittweises Vorgehen:

1. Klinische Auswahl<sup>1</sup>: Lynch-verwandte Malignome (Kolon, Rektum, Endometrium, Harnwege, Dünndarm, Gallenwege, Ovar, Magen). Sporadische Fälle vor dem 50. Lebensjahr, Verwandte ersten Grades von mit Lynch-verwandtem Malignom oder vorangegangenes Lynch-verwandtes Malignom.
2. Untersuchung der MMR-Funktion in Tumorzellen<sup>2</sup>: Analyse der Mikrosatelliten-DNA – Genotypisierung des 1998 definierten Konsensus-Panels von fünf Mononukleotid-Repeats. Immunhistochemische Untersuchung der vier Mismatch-Repair-Proteine *MLH1, MSH2, MSH6* und *PMS2* (im Fall von MSI oder bei fehlender Genotypisierung). *BRAF*-Kodon 600: Charakterisierung durch Pyrosequenzierung, Sequenzierung, TaqMan, SNaPshot etc. (bei fehlendem *MLH1*-Protein).
3. Keimbahnanalyse<sup>3</sup>: (i) *MSH2* und/oder *MLH1*: Screening auf Punktmutationen mit Pre-Screening (DHPLC) oder direkter Sequenzierung und auf große genomische Veränderungen einschließlich Promoterregionen und *EPCAM*-Gen mit MLPA. (ii) *MSH6* oder *PMS2*: Screening auf Punktmutationen mit Pre-Screening (DHPLC) oder direkter Sequenzierung und

auf große genomische Veränderungen mit MLPA (Im Fall negativer Ergebnisse im *MSH2/MLH1*-Screening und entsprechend dem MMR-Status des Tumors.) (iii)  
 Charakterisierung der *MLH1*-Promoter-Methylierung mit MSP, Bisulfit-Pyrosequenzierung (nützlich für diagnostische Zwecke, nicht für prädiktive Tests).

### 1.7 Analytische Validierung

Bestätigung des Befundes in einer unabhängigen Probe des Indexpatienten oder eines betroffenen Verwandten.

Bestätigung einer Deletion/Duplikation eines Exons mit anderer Technik/Kit und unterschiedlichen Primern.

### 1.8 Geschätzte Häufigkeit der Krankheit (Inzidenz bei Geburt ("Geburtsprävalenz") oder Prävalenz in der Bevölkerung)

Prävalenz bei kolorektalem Karzinom etw 1-3%.

Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung etwa 1:500 – 1:1.000.

### 1.9 Ggf. Prävalenz der Krankheit in der Bevölkerungsgruppe, aus der die untersuchte Person stammt

Entfällt.

### 1.10 Diagnostisches "Setting"

	ja	nein
A. (Differential)diagnostik	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Prädiktive Diagnostik	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Risikoermittlung bei Angehörigen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Pränatal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 2. Testcharakteristika

		Genotyp bzw. Krankheit	
		vorhanden	fehlend
Test	pos.	A	B
	neg.	C	D

A: richtig Positive  
 B: falsch Positive

C: falsch Negative  
 D: richtig Negative

Sensitivität:  $A/(A+C)$

Spezifität:  $D/(D+B)$

pos. prädikt. Wert:  $A/(A+B)$

neg. prädikt. Wert:  $D/(C+D)$

### 2.1 Analytische Sensitivität (Anteil positiver Testergebnisse, wenn der gesuchte Genotyp vorhanden ist)

Nahezu 100%.

### 2.2 Analytische Spezifität (Anteil negativer Testergebnisse, wenn der gesuchte Genotyp nicht vorhanden ist)

Über 95% unter der Annahme eines Screenings aller Gene.

Varianten mit unbekannter Signifikanz könnten nachträglich als deletär reklassifiziert werden.

### 2.3 Klinische Sensitivität (Anteil positiver Testergebnisse, wenn die Krankheit vorhanden ist)

Die klinische Sensitivität kann von variablen Faktoren wie Alter oder Familienanamnese abhängen. In diesen Fällen soll eine allgemeine Stellungnahme erfolgen, auch wenn eine Quantifizierung nur von Fall zu Fall möglich ist.

Nicht hoch und abhängig von den Indikationskriterien.

Mit prädiktiven Modellen berechnet.

#### 2.4 Klinische Spezifität (Anteil negativer Testergebnisse, wenn die Krankheit nicht vorhanden ist)

Die klinische Spezifität kann von variablen Faktoren wie Alter oder Familienanamnese abhängen. In diesen Fällen soll eine allgemeine Stellungnahme erfolgen, auch wenn eine Quantifizierung nur von Fall zu Fall möglich ist.

Über 95%.

Abhängig von Alter und Familienanamnese.

#### 2.5 Positiv klinisch prädiktiver Wert (Lebenszeitrisiko für das Auftreten der Krankheit, wenn der Test positiv ist)

Etwa 80%.

#### 2.6 Negativ klinisch prädiktiver Wert (Wahrscheinlichkeit die Krankheit nicht zu entwickeln, wenn der Test negativ ist)

Angenommen wird hier ein familiär bedingt erhöhtes Risiko für ein nicht betroffenes Individuum. Ggf. sind allelische und Locus-Heterogenität zu berücksichtigen.

Indexfall in der Familie wurde vorab untersucht:

Etwa 95% (Das Lebenszeitrisiko für das kolorektale Karzinom, dem häufigsten Lynch-verwandtem Malignom beträgt in der Allgemeinbevölkerung 4%).

Indexfall in der Familie wurde vorab nicht untersucht:

Das ist ein ungewöhnliches Vorgehen und kann nicht empfohlen werden.

### 3. Klinischer Nutzen

#### 3.1 (Differential)diagnose: Die untersuchte Person ist klinisch betroffen

(Zu beantworten wenn in 1.10 "A" angekreuzt wurde)

##### 3.1.1 Kann eine Diagnosesicherung anders als durch genetische Untersuchungen erfolgen?

- Nein.  (weiter mit 3.1.4)
- Ja,
- klinisch
- bildgebend
- endoskopisch
- biochemisch
- elektrophysiologisch
- auf andere Weise (bitte beschreiben)

##### 3.1.2 Beschreiben Sie die Belastung für den Patienten durch alternative Diagnosemethoden

Entfällt.

##### 3.1.3 Wie ist die Wirtschaftlichkeit alternativer Diagnosemethoden für den Kostenträger zu bewerten?

Entfällt.

##### 3.1.4 Wird die Art der Behandlung des Krankheitsfalls durch die genetische Diagnostik beeinflusst?

Wahrscheinlich, ein Konsens wurde aber noch nicht erreicht.

#### 3.2 Prädiktives Setting: Untersuchte Person ist klinisch symptomlos, trägt aber familiär bedingt ein erhöhtes Risiko

(Zu beantworten wenn in 1.10 "B" angekreuzt wurde)

##### 3.2.1 Werden Lebensführung und Prävention durch das Ergebnis einer genetischen Diagnostik beeinflusst?

Ja. <sup>4,5</sup>

Bei positivem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Jährliche/zweijährliche Darmkrebs-Vorsorgeuntersuchung mit vollständiger Koloskopie und Chromokoloskopie mit Indigokarnin ab dem 20.-25. Lebensjahr.  
Jährliche gynäkologische Vorsorgeuntersuchung; transvaginale Sonographie bei Frauen ab dem 30. Lebensjahr.

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Intensiviertes Screening entfällt.  
Vorsorgeuntersuchung wie für die Allgemeinbevölkerung, entsprechend den nationalen Leitlinien.

**3.2.2 Welche Optionen im Hinblick auf Lebensführung und Prävention stehen der Risikoperson offen, wenn keine genetische Diagnostik erfolgt? (bitte beschreiben)**

Jährliche/zweijährliche Darmkrebs-Vorsorgeuntersuchung mit vollständiger Koloskopie und Chromokoloskopie mit Indigokarnin ab dem 20.-25. Lebensjahr.  
Jährliche gynäkologische Vorsorgeuntersuchung; transvaginale Sonographie bei Frauen ab dem 30. Lebensjahr.

**3.3 Ermittlung genetischer Risiken bei Familienmitgliedern eines Patienten**  
(Zu beantworten wenn in 1.10 "C" angekreuzt wurde)

**3.3.1 Klärt das Testergebnis beim Indexpatienten die genetische Situation in der Familie?**

Ja, autosomal-dominante Vererbung.

**3.3.2 Kann eine genetische Diagnostik beim Indexpatienten genetische oder andere Untersuchungen bei Familienangehörigen ersparen?**

Ja, die Screening-Empfehlung gilt nur für Mutationsträger und Risikopersonen.

**3.3.3 Ermöglicht ein positives Testergebnis beim Indexpatienten eine prädiktive Diagnostik bei Angehörigen?**

Ja.

**3.4 Pränataldiagnostik**

(Zu beantworten wenn in 1.10 "D" angekreuzt wurde)

**3.4.1 Ermöglicht ein positives Testergebnis beim Indexpatienten eine vorgeburtliche Diagnostik?**

Technisch möglich, aber nicht allgemein empfohlen, kann von den Bedingungen im jeweiligen Land abhängen.

**4. Ggf. weitere Konsequenzen aus der genetischen Diagnostik.**

Gehen Sie davon aus, dass sich aus dem Ergebnis einer möglichen genetischen Diagnostik keine unmittelbaren medizinischen Konsequenzen ergeben. Gibt es Hinweise, dass eine durchgeführte genetische Diagnostik dennoch einen Nutzen für den Patienten und Angehörige darstellen kann? (bitte beschreiben)

Hilfe für die Organisation des Familienlebens.

Klärung der Ursache einer schweren Krankheit, von der bekannt ist, dass sie an die nächste Generation übertragen werden kann.

Im Anschluss effizientes klinisches Management.

Risikoberechnung für nicht betroffene Verwandte.

**Literatur**

1. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR *et al*: 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* 1998; 58: 5248–5257. | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |

2. Loughrey MB, Waring PM, Tan A *et al*: Incorporation of somatic BRAF mutation testing into an algorithm for the investigation of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Fam Cancer* 2007; 6: 301–310. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
3. Grover S, Syngal S: Genetic testing in gastroenterology: Lynch syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 185–196. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
4. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM *et al*: Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2009; 137: 1621–1627. | [Article](#) | [PubMed](#) |
5. Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K: Prognostic value of deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod* 2000; 15: 1431–1434. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |

## **Interessenkonflikt**

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

## **Acknowledgements**

Diese Arbeit wurde unterstützt von EuroGentest, ein EU-FP6 gefördertes NoE, Kontrakt-Nummer 512148 (EuroGentest Unit 3: 'Clinical genetics, community genetics and public health', Workpackage 3.2).