

17. Frühjahrstagung der ISDS - Brac

Das kolorektale Karzinom

Familiäre Häufung und erbliche Syndrome

EIN UPDATE FÜR CHIRURGINNEN



Warum Update zu Diagnose, Prävention, Therapie ?

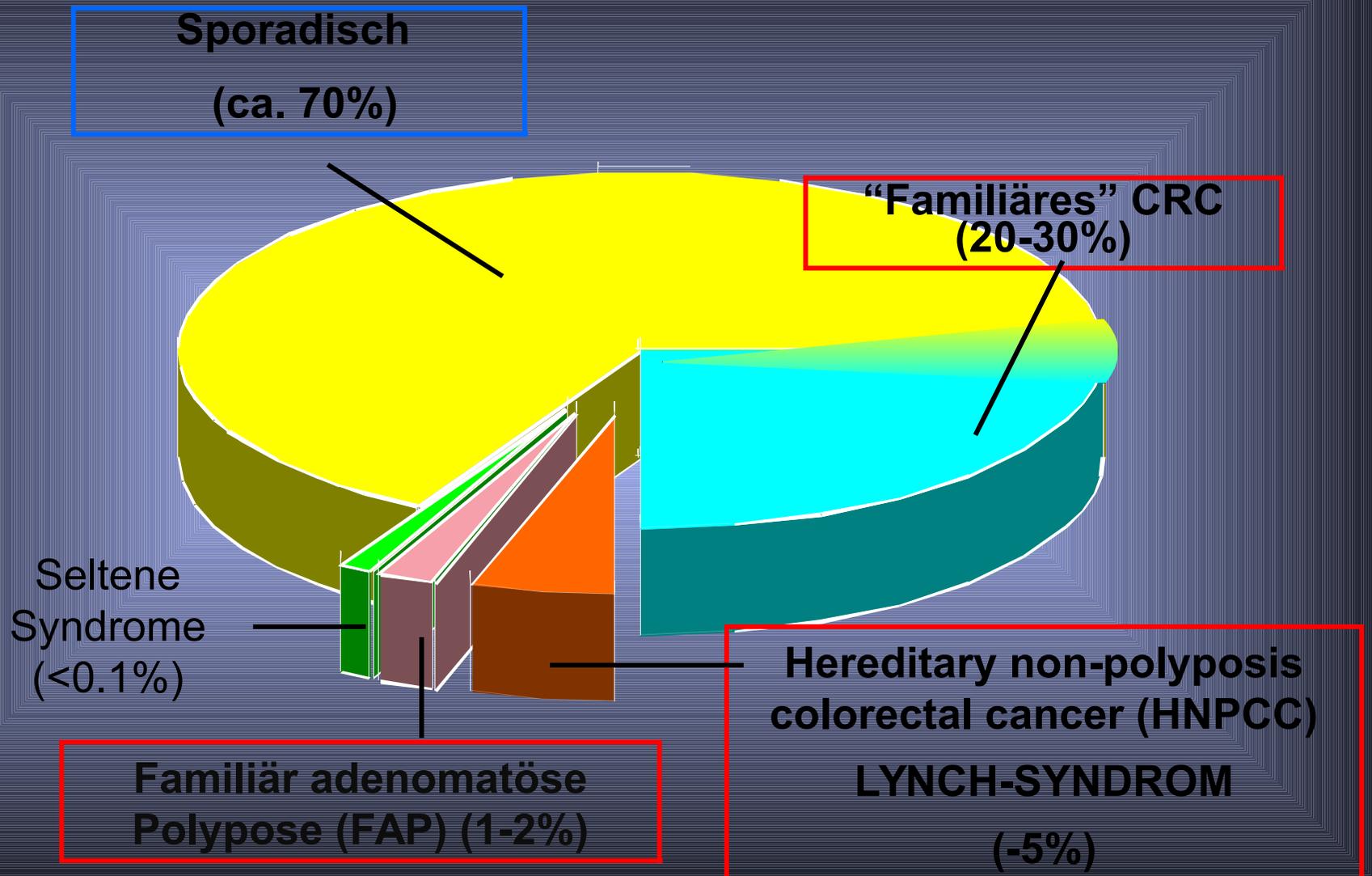
Jedes erbliche Prädispositionssyndrom → unterschiedliches Risikoprofil

Assoziierte extrakolonische Manifestationen werden als Indikatorläsionen meist nicht erkannt

Besseres Verständnis der Geno-Phänotyp- Korrelation → verbesserte Risikoeinschätzung und Überwachung

Molekularbiologische Charakterisierung neuer Polyposesyndrome

URSACHEN - CRC



Polyposis-Syndrome



Klassische FAP

Attenuierte FAP

MUTYH ass. Polypose: MAP

PPAP-Polypose

DIAGNOSE:

**Dignität, Verteilung der Polypen,
Begleiterkrankungen**

„Nicht“Polyposis-Syndrome



Lynch Syndrom +

„HNPCC“

„Fam. CRC Typ X“

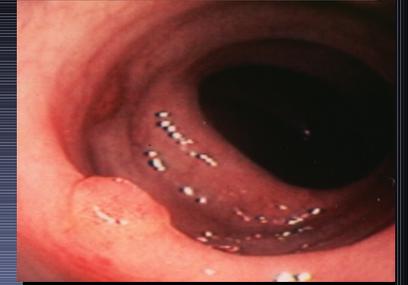
Einteilung der familiären CRC:

- **HNPPC / Lynch-Syndrom** -5%
autosomal dominant vererbt
Prävalenz: 1/500 (!)
- **Familiär adenomatöse Polypose** -2%
autosomal dominant vererbt
Prävalenz: 1/10.000
- **familiäres CRC** 20-30%
dominante, rezessive oder polygene Erbgänge (exogen!?)

FAMILIÄR ADENOMATÖSE POLYPOSE

KLINISCHE AUSPRÄGUNG (PHÄNOTYP)

Unbehandelt: 100% Tod durch CA



	Klassische FAP	Attenuierte FAP (DD!)
Adenome	>100	<100 (2-50)
Alter bei Diagnose	Ø 18. - 30. LJ.	40. - 50. LJ.
Krebslokalisation	Rektum CA (~39. LJ)	Kolon CA (~50. LJ)

EXTRAKOLONISCHE MANIFESTATIONEN:

Magenpolypose (auch Adenome!): >50 %

Duodenaladenome: 95 %

Nebennierenadenome: 10% (!)

Desmoide: 20-30 %

(Occulte) Osteome 77 %

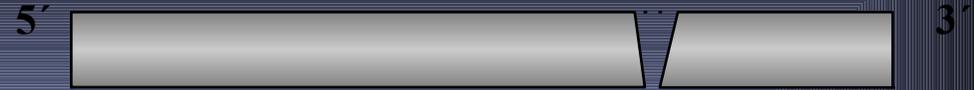
Papillen CA: -5%

Schilddrüsen CA: 2,1% (Frauen!)

Pankreas CA: 1,7%



FAMILIÄR ADENOMATÖSE POLYPOSE



- APC - GEN, Chr. 5q21-22 (Tumorsuppressorgen)
- Bis 30% Spontanmutationen (negative Familienanamnese)
- 90-100% Penetranz
- Mutationssuche in $\geq 70\%$ erfolgreich
- Geno-Phänotyp Korrelation abhängig von der Lokalisation des Gendefektes
- Phänotypisch starke intrafamiliäre Unterschiede

Gentest direkt aus Blutprobe möglich.

Familiär adenomatöse Polypose

THERAPIE

Individuell! Nach Alter, Polypenzahl, Symptomatik, Dysplasiegrad

Proktokolektomie mit ileoanalem Pouch

>20 Rektumpolypen und > 100 Kolonpolypen

Pouchadenome 75% 15 Jahre postoperativ

Subtotale Kolektomie:

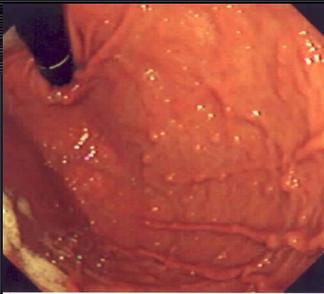
- AFAP (Rektum fast immer adenomfrei)
- < 10 Rektumpolypen und < 100 Colonolypen
- CA-Risiko 10% im 50. Lj., 29% im 60. Lj

Proposed InSIGHT staging system classification and clinical interventions for colonic polyposis.

Stage[#]	Polyp Description	Clinical Intervention		Comments
0	<20 polyps, all <5 mm	(A)	Repeat colonoscopy in 2 years	Biopsy at baseline to confirm histology; polyp removal discretionary (not clearly indicated)
1*	20-200 polyps most <5 mm, none, >1 cm			
2*	200-500 polyps, <10 that are >1 cm	(B)	Repeat colonoscopy in 1 year	Some would consider colectomy, especially when polyp count high
3*	500-1000 polyps or any number if there are 10-50 that are >1 cm and amenable to complete polypectomy	(C)	Repeat colonoscopy in 1 year polypectomy preferred	Removal of large polyps clearly necessary when done to postpone surgery alternative would be to consider surgery
		(D)	Repeat colonoscopy in 6-12 months or consider colectomy	Removal of large number of larger polyps defensible, but only when clear reasons to delay surgery
4	>1000 polyps and/or any polyps grown to confluence and not amenable to simple polypectomy; any invasive cancer	(E)	Colectomy proctocolectomy clearly indicated within 3 months to a year	Any decision to delay surgery must be highly individualized and based on compelling circumstances

*Presence of High-Grade Dysplasia Warrants Upstaging of Patient to Stage 4.

Patients who cannot be allotted a particular stage (eg, patients with mix polyposis) call for an external discussion is a multidisciplinary specialty team.



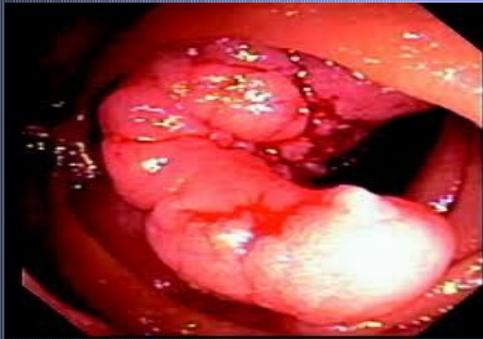
Familiär adenomatöse Polypose

PROBLEM OBERER GI-TRAKT

- **MAGEN:** Fundus-Drüsenkörperzysten: kein malignes Potential (50% FAP, 100% AFAP)

Magenadenome: 10% der FAP-Pat.!

- **DUODENUM:**



Adenomatose bei 95% altersabhängig.

ab dem 40. Lj. Stadienverschlechterung!

ab dem 70. Lj. 52% Stadium Spigelman IV

DuodenalCA-Risiko: 36% (Spigelman IV)

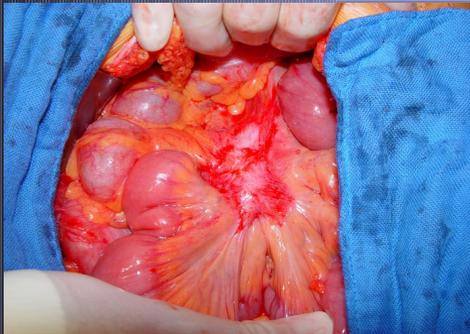
THERAPIE:

- **Partielle Duodenopankreatektomie (hochgradige Dysplasien) !**
 - Endoskopische Ablation ☺
- **Regelmäßige Gastroskopie alle 1-3 Jahre**

PROBLEM DESMOIDE

PRÄDIKTOREN:

weiblich, Osteome, **Pos. FA**, Gendefekt Exon 15 >Codon 1444



Lokalisation:

Mesenterium, Bauchwand, Extremitäten
NARBEN!

- Desmoide postop: 10% (OP-Trauma!)
- MORTALITÄT: 10%

STRENG KONSERVATIVES VORGEHEN

(Antiöstrogene, Sulindac, Chemotherapeutika)

OP nur bei lebensbedrohlicher Darm- Ureterkompression

HOHE REZIDIVRATE!

Familiäre adenomatöse Polypose

SCREENING und FOLLOW-UP

Erstuntersuchung:

KOLONOSKOPIE

DNA-TEST*

wird von Krankenkassa bezahlt

}

10-12. LJ

Mutationsträger:

Kolektomie (bei Polypenbefall)

Gastroskopie (25.-30.Lj)

Oberbauch- SD- Schall

}

alle 1- 3 Jahre

**DNA-Test unmöglich
aber Riskoperson:**

Kolonoskopie

Gastroskopie

}

alle 3 Jahre

↓

bis 50. Lj (60.Lj)

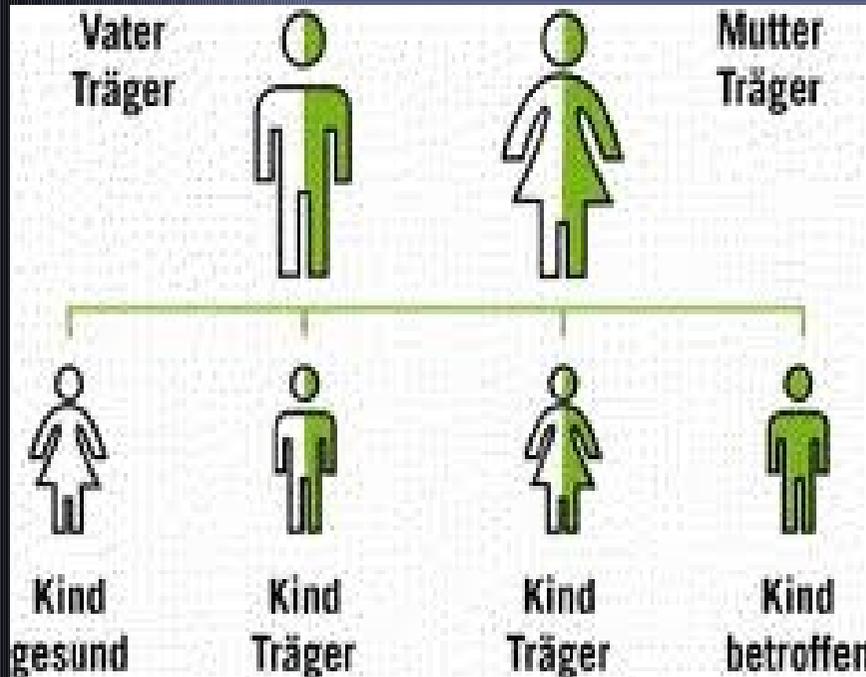
Medikamentöse Prävention (?):

Reduktion der kolorektalen Adenomanzahl:

CoxII Hemmer, Sulindac

MUTYH assoziierte Polypose (MAP)

Geschwister!



CRC: 2,5 fach
↑ Risiko

DG: 45.-48. LJ
CRC Risiko 80%

Chr. 1p35- autosomal rezessiver Erbgang. Biallelische Mutation!

5% aller Fälle <100 Polypen

Mutationswahrscheinlichkeit 30%

Adenomanzahl: 5-750! (⊖ 50)

Auch serratierte Adenome!

Extrakolonisch:

11% Magenpolypen

17% Duodenaladenome

DuodenalCA: 5%

MUTYH ass. Polypose

ÄHNLICH AFAP

Chirurgische Therapie:

Individuell:

Polypektomien

(Prokto)Kolektomie

Prävention/Screening:

15. LJ: 1. Kolonoskopie und ÖGD

Ab 20. LJ: jährliche Kolonoskopie

Egal ob Adenome vorliegen!

Ab 30. LJ: ÖGD alle 2-5 Jahre

**Kein Gendefekt bei FAP/AFAP: MYH-Gen
untersuchen!**

PPAP- Polyposis

Polymerase Proofreading assoziierte Polypose

Gendefekt an POLE und POLDI Genen, autosomal dom. Erbgang

Klinik: ≥ 5 bis zahlreiche Adenome

CRC < 40 Lj., oft mehrere CRC bei einem Pat.

häufig Duodenaladenome

gel. verschiedene benigne + maligne Tumore

DD: FAP/AFAP/MAP, Lynch-Syndrom (HNPCC) !!!

Prävention und Therapie: noch zu geringe Erfahrung

HNPCC/Lynch-Syndrom

CHARAKTERISTIK

-5% aller CRC und 2% aller EndometriumCA verantwortlich

- **Kolorektales CA \leq 45. LJ**
- **positive Familienanamnese für kolorektale und **andere** CAs**
- **Lokalisation des kolorektalen CA (oral linker Flexur in 70 %)**
- **vermehrt synchrone und metachrone kolorektale CAs (30 %)**
- **Mikrosatelliten instabile Tumore (90 %) - **RASCHEs TU-
WACHSTUM (1-2 Jahre)****
- **Bestimmte Tumorpathologie:** Entzündungsreaktion, muzinös,
Crohnartige Reaktion, tumorinfiltrierende
Lymphozyten
 - * Immunhistochemie der MMR-Gene
 - * Mikrosatelliteninstabilität

DETEKTION:

POSITIVE FA, JUNG ERKRANKTER

Definition HNPCC/Lynch-Syndrom: WEN TESTEN?

Amsterdam II Kriterien

- mindestens 3 Verwandte mit einem HNPCC-assoziierten Tumor (CR, Endometrium, Dünndarm, Urothel, Ovar, Gehirn).
- mindestens 1 Patient erstgradig verwandt mit 2 weiteren.
- 2 aufeinander folgende Generationen betroffen.
- mindestens 1 Patient mit CA < 50 Jahre.
- FAP ist ausgeschlossen.

22% Sensitivität / 98% Spezifität für Diagnose von LS

- 40% kein Mutationsnachweis möglich !

Cave: -50% LS-Pat. übersehen, wenn nur AC für Gentest herangezogen werden!

BETHESDAKRITERIEN

Kleine Familien, Amsterdamkriterien nicht erfüllt

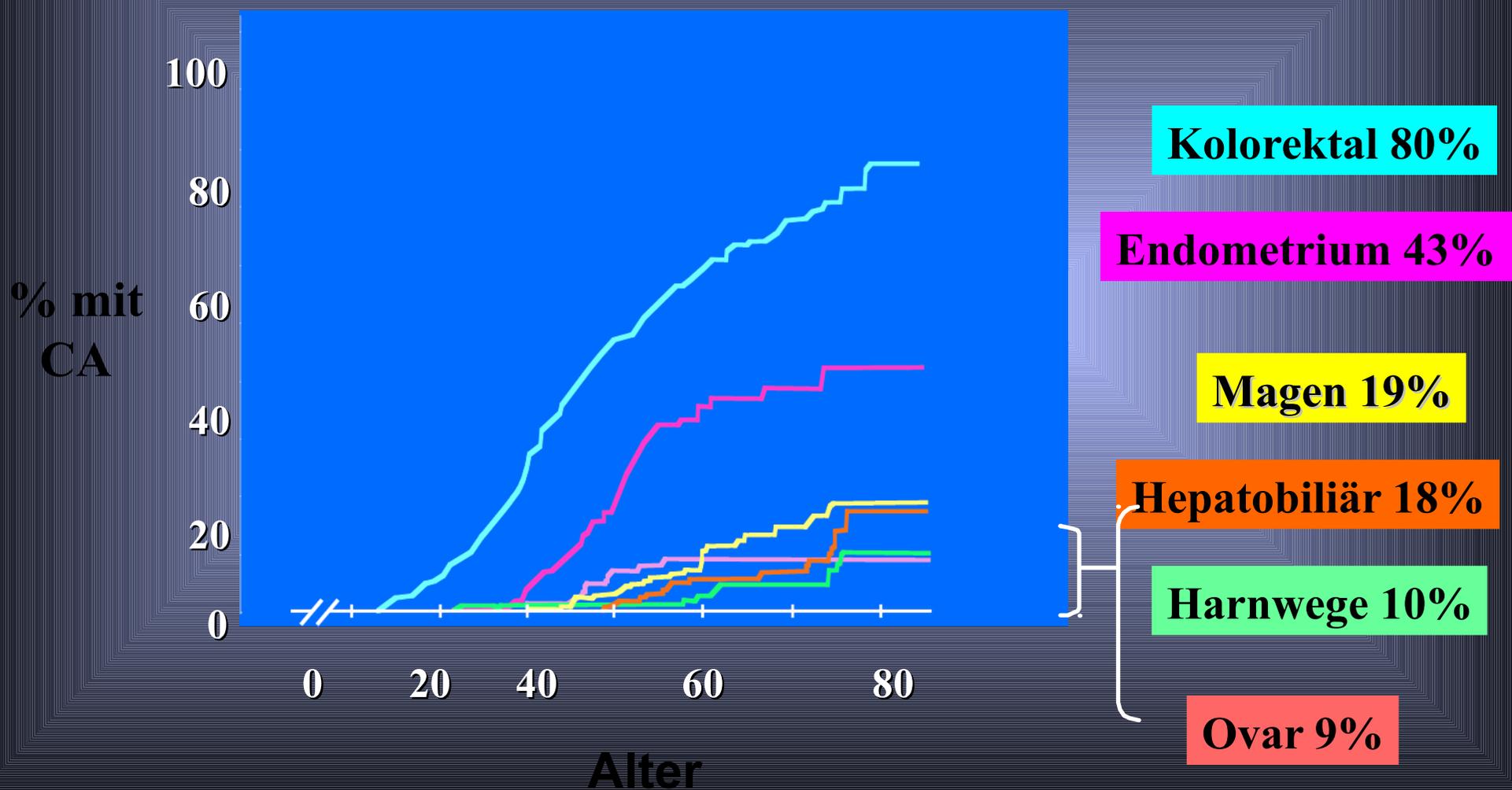
Mikrosatellitenanalyse des TU wenn 1 Kriterium erfüllt

- 1) **CRC < 50 LJ**
- 2) Syn- und metachrone CRC oder andere HNPCC - assoziierte Karzinome, altersunabhängig
- 3) CRC < 60 Jahre mit hochgradiger Mikrosatelliteninstabilität
- 4) CRC und HNPCC – assoziierte CA bei mindestens einem erstgradig Verwandten. **Ein Patient < 50. LJ.**
- 5) CRC und HNPCC – assoziierte CA bei zwei oder mehr erstgradigen Verwandten, altersunabhängig

Strikte Anwendung:

-28% LS nicht erkannt

Krebsrisiko: HNPCC/Lynch-Syndrom



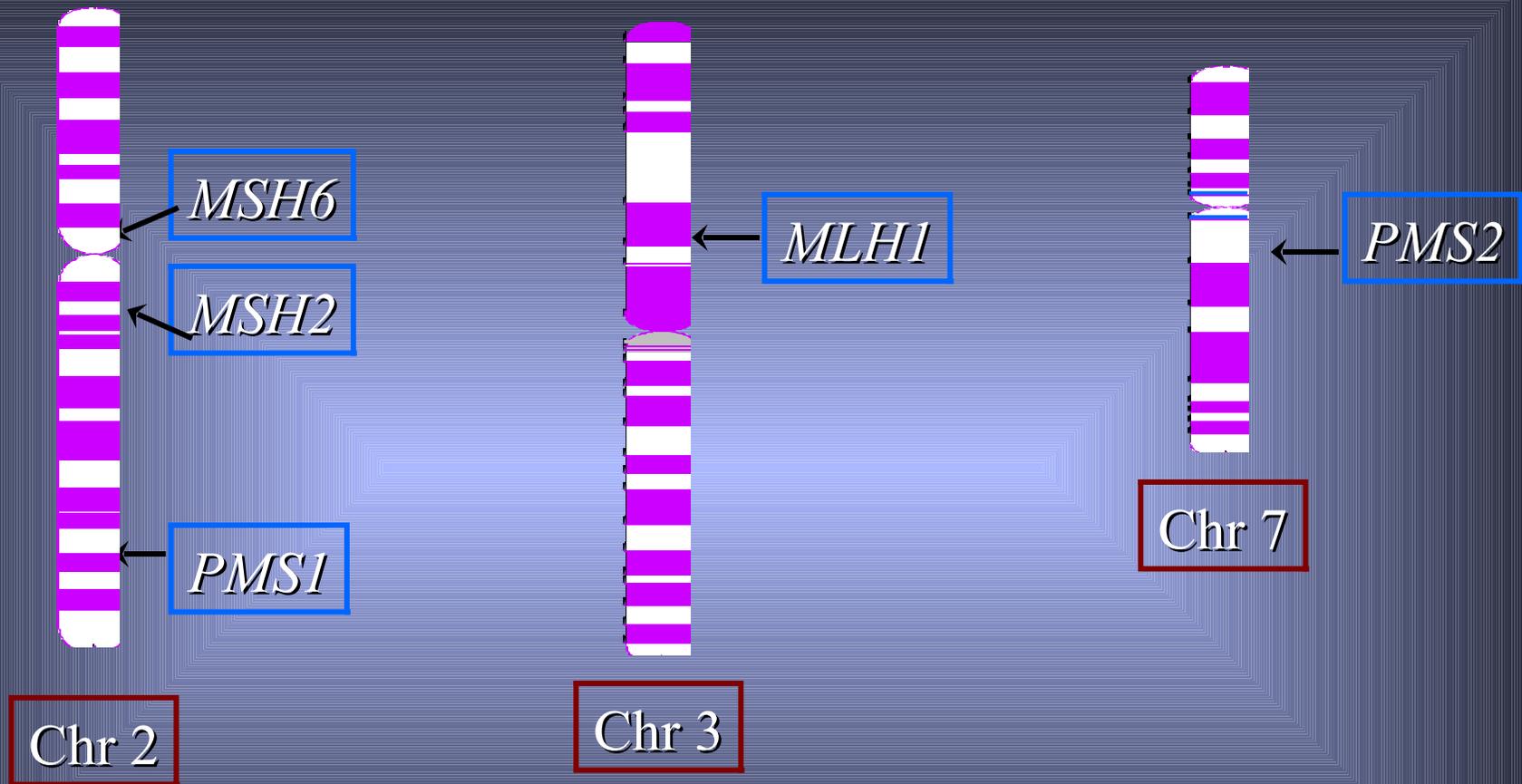
Genetische Eigenschaften: HNPCC

- Autosomal dominanter Erbgang
- **Penetranz ~85% (nicht 100%!) ***
- Verantwortliche Gene: DNA mismatch-Repair-Famile (MMR): erhalten Stabilität des Genoms!
- ***MLH1, MSH2 (EPCAM-Gen), MSH6, PMS1, PMS2***

Mutationssuche in ~ 45% erfolgreich!

***CAVE: Penetranz nicht 100%, LS Mutationsträger werden vielleicht nie krebskrank!**

Genetisch Heterogenität HNPCC/ MMR-Gene



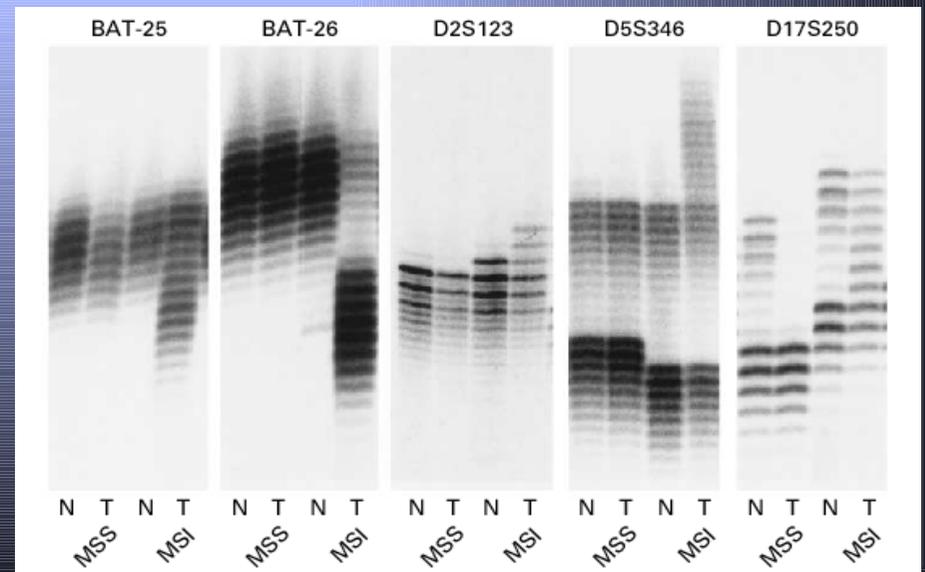
Defekt / Inaktivierung: → erhöhte Mutationsrate von Onkogenen und Tu-Suppressorgenen → Instabilität des Genoms → Prädisposition zu CA

Mikrosatelliten Instabilität (MSI)

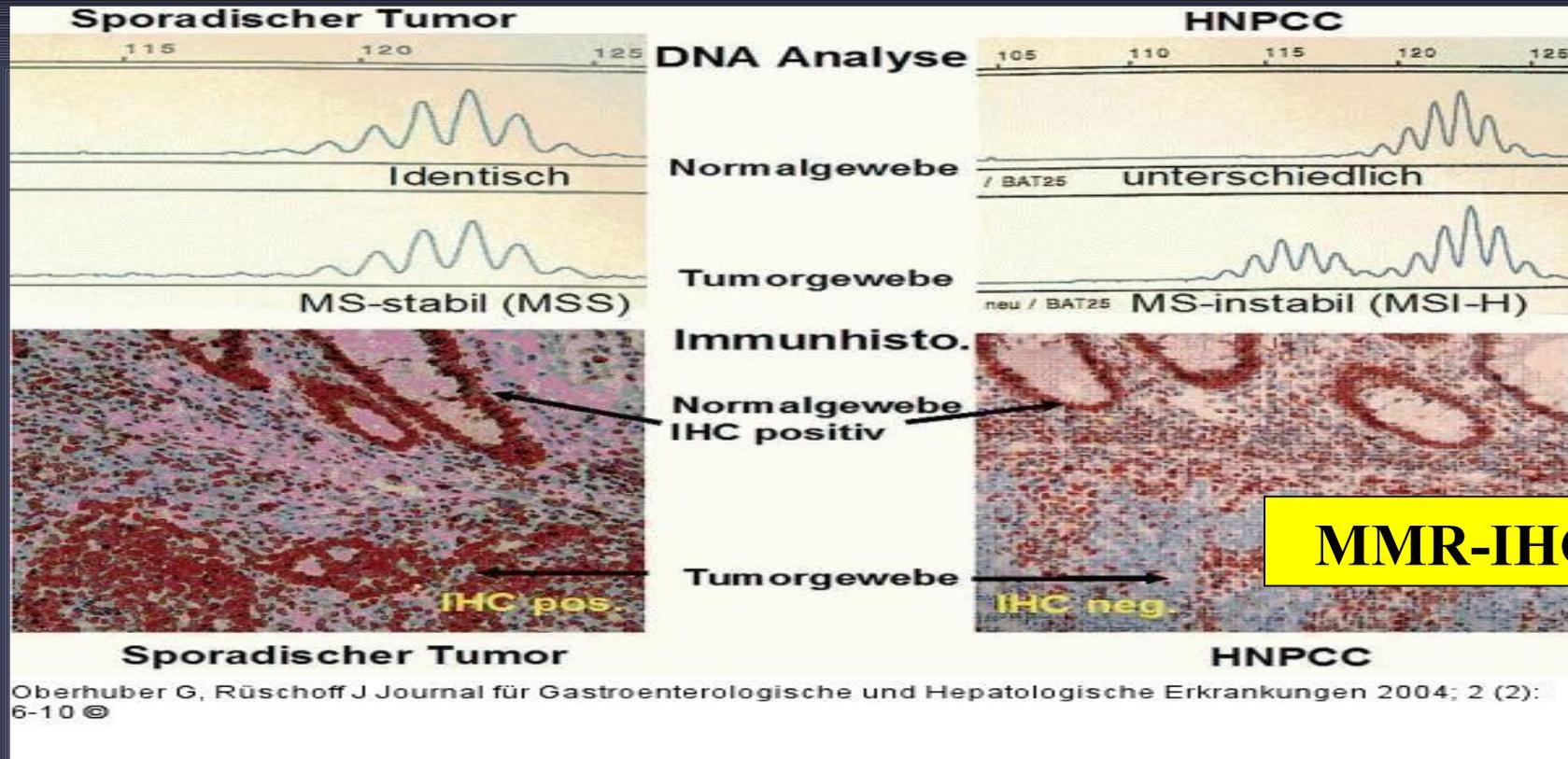
- 10%–15% der sporadischen Tumore = MSI
- 95% der HNPCC Tumore = MSI
- **Routine-MSI Bestimmung möglich (PCR)**

Normal

MSI tumor



HNPCC/Lynch-Syndrom -VORSCREENING TUMOR



Direkter Hinweis auf Lokalisation des MMR-Gens

IHC: billig (80 €) + ↓ Sequenzanalysen

Sensitivität 92% (MI: 84%)

Vorgangsweise der HNPCC-Diagnostik

Amsterdamkriterien

Bethesda-kriterien



Mikrosatellitenanalyse/BRAF-Unt. + IHC des Tumors



MSI

MSS oder BRAF mutiert

Analyse: MLH1

MSH2

MSH6, PMS2

Genetische Analyse

unmöglich

Bessere Detektion da LS UNTERDIAGNOSTIZIERT

1 Indexpat. → ⊗ 3 betroffenen Risikopersonen!

MMR- IHC ALLER CRCs und ENDOMETRIUMCAs < 70. LJ

MMR- IHC ALLER CAs des LS-TUMOR-SPEKTRUMS < 50. LJ

500 unselektierte CRC-Pat.: MSI & IHC – LS: 3,6%. Bei alleiniger Anwendung der Bethesdakriterien: **28% LS- Pat. übersehen!**

(Hampel H. 2008)

Von 62 Pat. mit MMR-Mutation: **BK bei 37,1% nicht erfüllt !**

Strikte Applikation der BK: keine sichere Identifikation aller LS-Pat!
IHC und MSI Testung sind komplementäre Methoden und sollten zur Identifikation potentieller LS-Pat. gemeinsam zur Anwendung kommen! (Canard G. 2012)

Lynch-Syndrom: Geno-Phänotyp Korrelation:

MLH1

Jüngeres Erkr.alter (45a)

Kolorektale/metachrone CRC

↑ Risiko für extrakolonische CA
(EndometriumCA 20-50%)

Brustkrebs?

MSH6

Später CRC (Ø 55a)

↓ Risiko CRC: 10-22%

↓ Risiko für extrakolonische CA:
3-11% (EndometriumCA!)

Überwachung:

KOLON und ENDOMETRIUM

MSH2 (wie MLH1) ABER:

Ureter/Nierentumore

OvarialCA (70% < 50.LJ)

Magen-CA, ZNS-TU, EC

Prostata CA?

**Erhöhtes Risiko für ALLE
extrakolonische Tumore**

PMS2:

Risiko CRC: 20%

Risiko EC: 15%

Überwachung:

KOLON und ENDOMETRIUM

HNPCC- CHIRURGIE

Onkologiegerechte Resektion:

Risiko Zweitkarzinom: 15-30% in 5 Jahren

Koloskopie 1x/Jahr nötig (Compliance!)

Subtotale Kolektomie bei CA:

Erhöhung der Lebenserwartung um 2,3 Jahre!

Synchronen Läsionen!

Keine Evidenz, sollte dem Pat. angeboten werden

Risiko eines RektumCA bleibt (3% alle 3 Jahre)

„Maßgeschneiderte“ individuelle Therapie !

HNPCC- CHIRURGIE

Prophylaktische SC bei Mutationsträgern:

Fehlende Evidenz, verminderte Penetranz

(20% umsonst operiert!) → NICHT EMPFOHLEN

Kolonoskopische Polypektomie:

Senkung der CA- Inzidenz und Mortalität (70%!)

Entdeckung von Tumoren in früheren Stadien

Prophylaktische Hysterektomie und bilaterale Ovaryektomie:

sollte bei Mutationen in MSH2, MLH1, PMS2 nach abgeschlossener Familienplanung angeboten werden.

HNPCC - SCREENING und FOLLOW-UP

Basisuntersuchung: Kolonoskopie (20.-25. Lj.)

DNA-Test und gen. Beratung (18.-20. Lj.)

Mutationsträger

Kolonoskopie 1x/Jahr

Mutation nicht detektiert

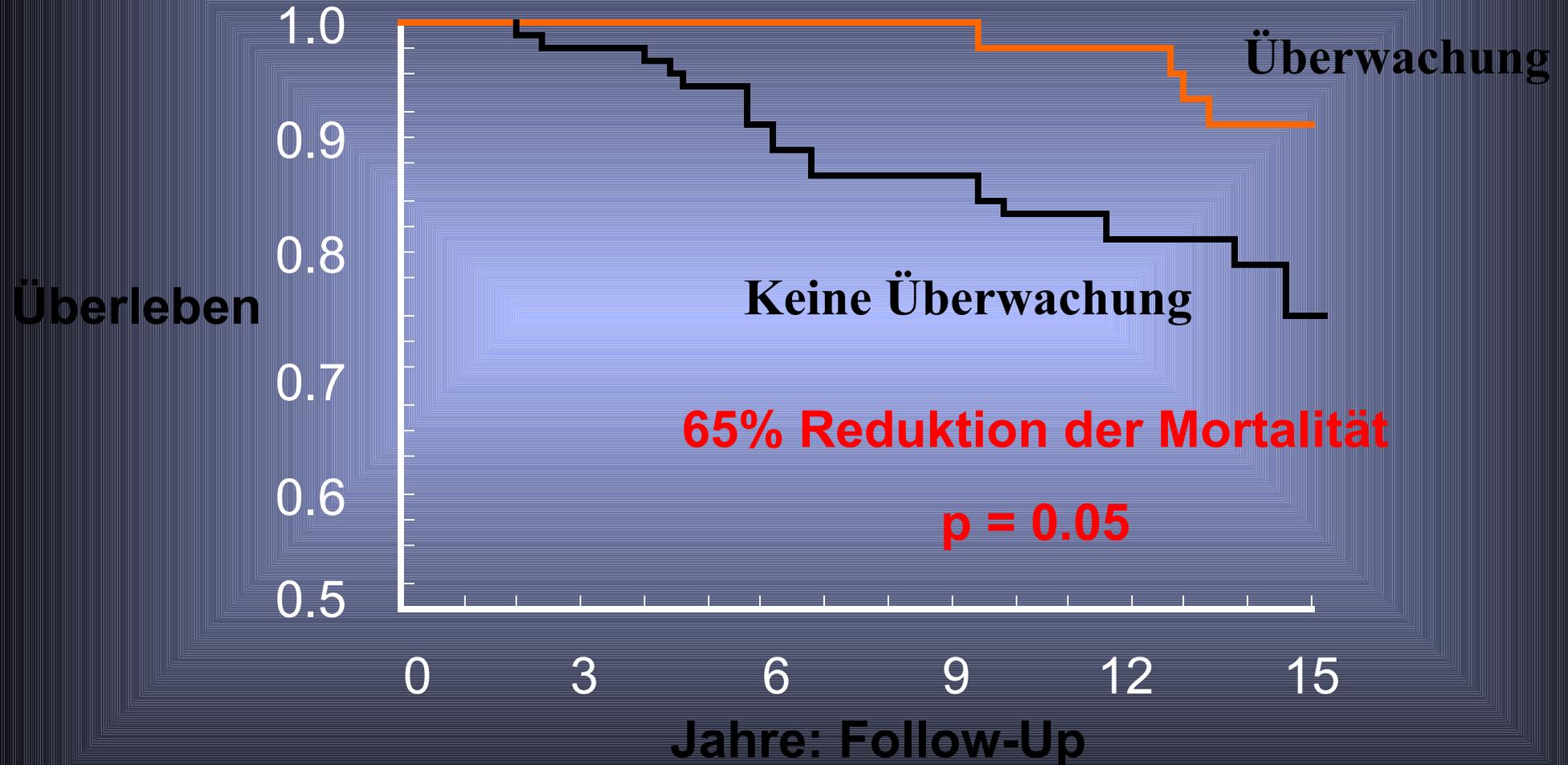
Kolonoskopie alle 2 Jahre

- Endometrium Biopsie
- Transvaginaler Ultraschall
- Urinzytologie
- Gastroskopie*
- Oberbauchsonographie*

1x/Jahr

* optional nach individuellem familiären Tumorspektrum

Überwachung verbessert das Überleben bei HNPCC



HNPCC - SCREENING und FOLLOW-UP

EVIDENZLEVEL 3!!

	Koloskopie- Intervall (Jahre)	Untere Alters- grenze	Gastroskopie- Intervall (Jahre)	Untere Alters- grenze	Abdomineller Ultraschall- Intervall (Jahre)	Untere Alters- grenze	Gynäkologie- Intervall (Jahre)	Untere Alters- grenze	Sonstige Empfehlungen
S3-Leitlinie	1	25 ^a	1 ^b	25	1	25	1 TVU	25	genetische Bera- tung im Alter von 18 Jahren
Mallorca- Gruppe	1-2	20-25	1-2 ^b	30-35	1	30-35	1-2 TVU, Aspi- rationsbiopsie	35-40	Urinzytologie und Ultraschall bei MSH2-Mutation (in Studien)
EGAPP	1-2	20-25					1-2 TVU, Aspi- rationsbiopsie	30-35	Genetische Bera- tung
NCCN	1-2	20-25 ^c					1 TVU, Aspira- tionsbiopsie		

a: oder 5 Jahre jünger als der jüngste Betroffene

b: MagenCA in FA, ab **25.LJ Screening aller Mutationsträger auf HP**

LS- Prävention:

CAPP2 Studie: **600mg Aspirin/d** vs. 30g resistente Stärke 4 a (n=937):

ASS: 60% weniger Krebserkrankungen, Effekt erst nach 4 Jahren!

„Empfehlung für Aspirin bei LS-Pat. diskutieren“

Vor ASS- Therapie: Hypertonus ausschließen, HP-Magen ausschließen!

Burn J. et al. Lancet 2011

LS- spez. Besonderheiten:

MSI-Status: Pat. mit LS-CRC profitieren nicht von 5-FU!

Schulmann K. et al. J Clin Oncol 2012

„Familial CRC Type X“

Familien erfüllen Amsterdam-Kriterien

aber

MIKROSATELLITENSTABILE - TUMORE

Etwa 2-fach erhöhtes CRC Risiko als Normalbevölkerung

Niedrigeres CRC Risiko als MSI- CRC

Kein erhöhtes Risiko für extrakolonische Tumore

DG-Alter 50.-60. Lj.

Distales CRC

Maligne Transformation langsamer

CRC Screening nur alle 5 Jahre

Single- Gene Syndrom?

Erbliches CRC? Zuweisung zu genetischer Testung

- **Multiple CAs bei einem Patienten**
- **Multiple CAs in 1 Familie**
- **CRC <45 Jahren**
- **Pat. oder FA mit FAP oder >10 Adenomen**

**Nicht allen Patienten wird
Gentest angeboten!**

**Gentest wird bestimmten Instituten von KK
bezahlt, wenn indiziert!**

FAP / HNPCC

MUTATIONSSUCHE ERFOLGREICH

FAP

AFAP

HNPCC

70%

30%(!)

40-(70)%

Intrafamiliär: gleiche Mutation, anderer Phänotyp

Viele extrakolonische Tumorformationen

Unterschiedliche Penetranz des Gendefektes



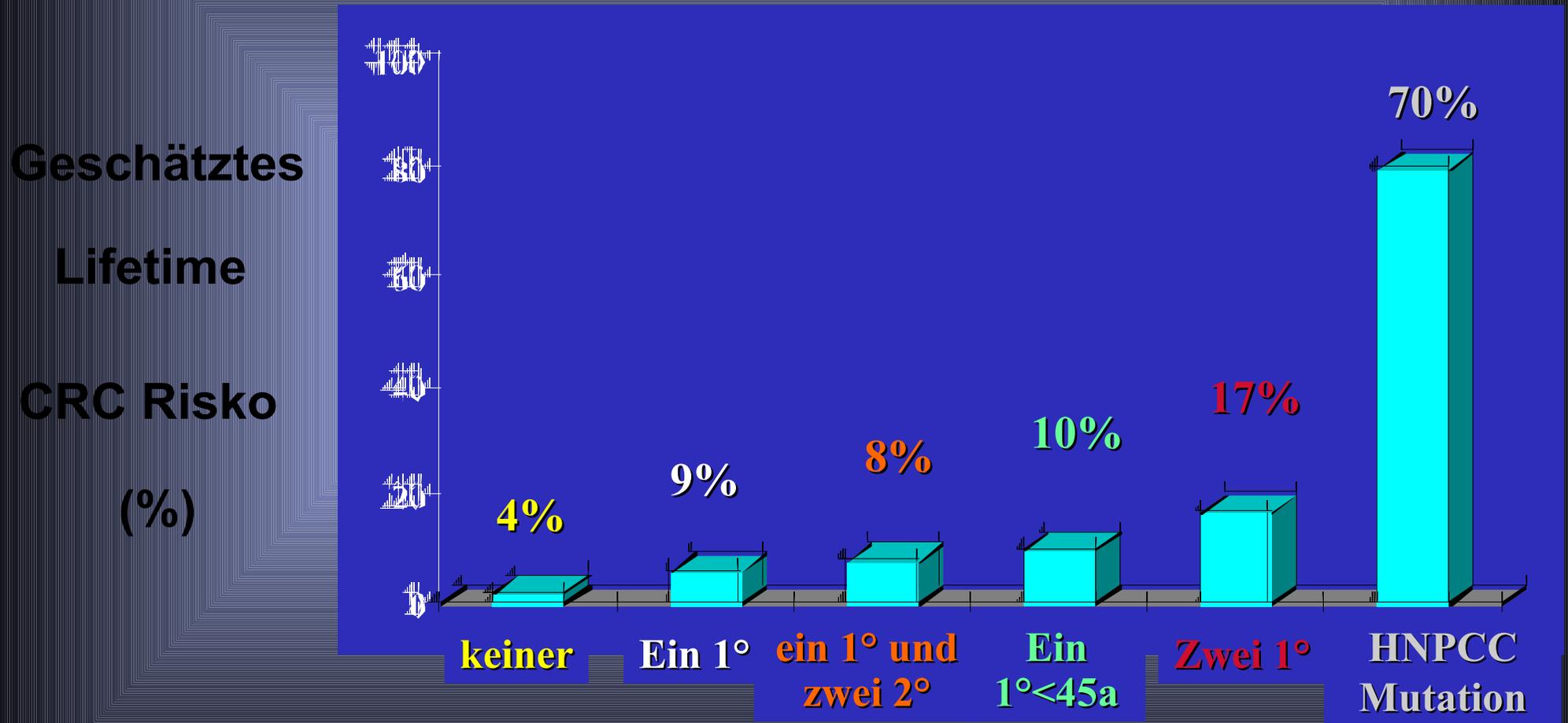
**THERAPIE IMMER NACH KLINIK, NICHT NUR BEI
DETEKTIERTER MUTATION!**

Clustering: familiäres CRC

- 2-6% lifetime risk CRC Normalbevölkerung
- ~20%:CRC haben eine pos. FA.
- ~30% der CRC: **familiär:**
 - Umweltfaktoren
 - “Zufall”
 - Unentdeckte Genmutation

**Derzeit keine Möglichkeit für genetische
Testung**

Familiäres Risiko für Darmkrebs



Befallene Fam.mitglieder

Algorithmus CRC Screening

Asymptomatisch

