

### **Original-Titel:**

Colon and Endometrial Cancers with Mismatch Repair Deficiency can arise from Somatic, rather than germline, mutations

### **Autoren:**

Sigurdis Haraldsdottir, Heather Hampel, Jerneja Tomsic, Wendy L. Frankel, Rachel Pearlman, Albert de la Chapelle, Colin C. Pritchard, Gastroenterology 2014;147:1308-1316

### **Kommentar:**

Dr. Timo Rath, Prof. Dr. Markus Neurath; Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen, 06.03.2015

Das Lynch Syndrom (auch bezeichnet als „Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer“, HNPCC) ist ein autosomal-dominant vererbtes Krankheitsbild, welches mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung syn- und metachroner Malignome in vergleichbar jungem Lebensalter, vor allem im Kolorektum und dem Endometrium, assoziiert ist. Mit einem Anteil von etwa 3% an allen kolorektalen Karzinomfällen stellt das Lynch-Syndrom die häufigste erblich bedingte Ursache des kolorektalen Karzinoms dar.

Molekulargenetisch zugrunde liegen dem Lynch-Syndrom Keimbahnmutationen in sogenannten „Mismatch Repair Genen“ (MMR), welche für DNA-Mismatch-Reparaturproteine kodieren. Bisher konnten vier Gene identifiziert werden (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), durch welche nach einem „second hit“ im zweiten Allel im Laufe des Lebens die Krebsentstehung induziert wird. Aufgrund der hohen Prävalenz des Lynch-Syndroms sind viele Zentren bereits dazu übergegangen ein Screening auf das Vorliegen des Lynch-Syndroms bei neu diagnostizierten kolorektalen Karzinomen vorzunehmen. Die Diagnostik und das Screening auf das Vorliegen eines Lynch-Syndroms ist gegenwärtig vor allem dann schwierig, wenn das Tumorgewebe in der Immunhistochemie die Abwesenheit von MMR Proteinen und/oder eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) aufweist, jedoch keine Keimbahnmutationen in den MMR Genen nachgewiesen werden können. In einer der größten populationsbasierten Screening-Studien auf das Vorliegen eines Lynch-Syndroms wiesen fast 4% der Patienten MMR defiziente Tumoren auf, welche nicht durch Keimbahnmutationen in MMR Genen erklärt werden konnten. Diese Fälle, bei denen im Tumorgewebe eine MSI oder das Fehlen von MMR Proteinen nachgewiesen werden kann ohne das gleichzeitige Vorliegen einer Keimbahnmutation in MMR Genen, werden bislang als „Lynch-like syndrome“ bezeichnet. Verglichen mit dem Lynch-Syndrom weisen Patienten mit einem „Lynch-like syndrome“ zwar ein ähnliches Alter der Tumormanifestation auf, jedoch sind die Inzidenzraten des kolorektalen Karzinoms bei Patienten mit einem „Lynch-like syndrome“ bedeutet geringer.

**Aktuelle Arbeit:** In der vorliegenden Arbeit haben die Autoren 32 Patienten untersucht, welche kolorektale (n=18) oder endometriale (n=14) Tumoren mit einer MMR Defizienz (definiert als Vorhandensein von Mikrosatelliteninstabilität und/oder fehlende Expression von MMR Proteinen im Tumorgewebe) aufwiesen bei gleichzeitiger Abwesenheit von Keimbahnmutationen in MMR Genen. Die Autoren haben daher bei diesen Patienten untersucht, ob innerhalb des Tumors somatische Mutationen von MMR-Genen zu finden sind. Zu diesem Zweck wurde Tumor-DNA auf das Vorliegen von Mutationen innerhalb von MMR-Genen sequenziert. Als wesentliches Ergebnis konnte die Studie zeigen, dass fast 70% dieser Patienten zwei somatische Mutationen innerhalb von MMR Genen im Tumorgewebe aufweisen, welche die MSI/fehlende Expression von MMR Proteinen erklärten. Weiterhin hatten 9% der Patienten zumindest eine somatische Mutation innerhalb von MMR Genen, welche wahr-

scheinlich über einen Verlust der Heterozygotie („loss of heterozygosity“, LOH) zu einer MSI/MMR Defizienz des Tumorgewebes geführt hat. Interessanterweise ließen sich bei fast 20% der Patienten, trotz MSI/MMR-Defizienz im Tumorgewebe im initialen Screening, keine somatischen Mutationen nachweisen, die das auffällige initiale Screening erklärten. Eine Nachtestung mittels Immunhistochemie und/oder Mikrosatelliteninstabilität ergab, dass bei all diesen Patienten das initiale Screening auf das Vorliegen einer MMR Defizienz falsch positiv ausgefallen war, so dass bei diesen Patienten erst durch die Nachtestung gezeigt werden konnte, dass keine MMR-Defizienz/MSI vorlag. Tumoren, die zwei somatische Mutationen aufwiesen zeigten ähnliche Charakteristika wie Tumoren, welche mit dem Lynch-Syndrom assoziiert sind, d.h. die Kolonkarzinome waren bevorzugt rechtsseitig lokalisiert und muzinös und die Endometriumkarzinome wiesen eine endometrioiden Histologie auf. Allerdings waren bei diesen Patienten keine syn –oder metachronen Karzinome zu beobachten.

**Schlussfolgerung:** Die Studie zeigt eindrucksvoll, dass bei 2/3 der Patienten, bei welchen die Kombination eines MMR-defizienten Tumors und fehlender Keimbahnmutation innerhalb von MMR Genen vorliegt, somatische Mutationen innerhalb des Tumors für die MSI und/oder Abwesenheit von MMR Proteinen im Tumorgewebe verantwortlich sind. Somit kann die Sequenzierung von Tumor-DNA hilfreich sein, um die Verdachtsdiagnose eines Lynch-Syndroms näher einzugrenzen bzw. auszuräumen. Da Patienten mit somatischen MMR Mutationen innerhalb des Tumors eine weitaus weniger rigorose Tumorsurveillance benötigen als Patienten mit einem Lynch-Syndrom, haben die Ergebnisse direkten Einfluss auf die klinische Behandlung solcher Patienten. Des Weiteren zeigt diese Studie, dass eine erneute Überprüfung eines initial positiven Lynch-Screenings mittels MSI und MMR-Proteinen im Tumorgewebe sinnvoll sein kann, da ein nicht unerheblicher Teil an falsch-positiven Ergebnissen im initialen Screening vorkommen kann.