genetikum

Lynch-Syndrom

Hereditäres nicht-polypöses Kolon-Karzinom (HNPCC)
Fachinformation für Ärzte

Stand: Februar 2025

Liebe Kolleginnen & Kollegen,

gerne möchten wir Ihnen mit vorliegender ärztlicher Fachinformation Auskünfte zum **Lynch-Syndrom** geben und veranschaulichen, inwieweit das genetikum Sie bei der genetischen Diagnostik und der Planung geeigneter Früherkennungs- und Vorsorgeprogramme sowie möglicher Therapieoptionen Ihrer Patienten unterstützen kann. Basierend auf unserer umfassenden medizinisch-wissenschaftlichen Expertise verstehen wir uns als Ihr Partner für alle humangenetischen Fragestellungen und unterstützen Sie bei der Betreuung Ihrer Patienten mit einem umfangreichen Leistungsspektrum. Dazu gehören:

1. Fundierte fachspezifische Befunde
2. Kollegialer, interdisziplinärer Dialog und konsiliarische Zusammenarbeit
3. Bereitstellung von Patientenflyern und ärztlichen Fachinformationen zu genetischbedingten Fragestellungen

Mit unseren Medizinischen Versorgungszentren und integrierten Laboratorien stehen wir Ihnen an drei Haupt-Standorten in Süddeutschland und wo sinnvoll möglich auch über eine Videoberatung zur Verfügung. Die Kolleginnen und Kollegen freuen sich über Ihre Kontaktaufnahme.

Lynch-Syndrom

Hereditäres nicht-polypöses Kolon-Karzinom (HNPCC)

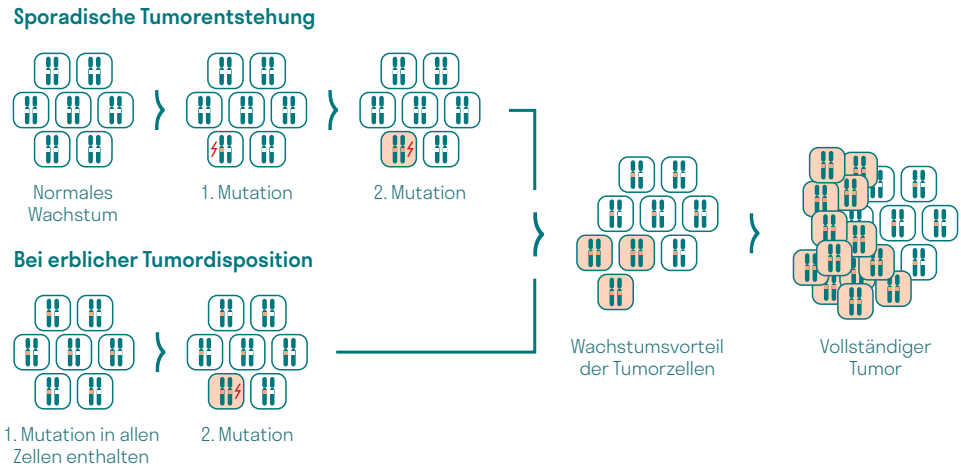
Darmkrebs stellt bei Frauen die am zweithäufigsten und bei Männern die am dritthäufigsten diagnostizierte Krebserkrankung dar. Etwa jede 19. Frau und jeder 15. Mann erkrankt im Laufe des Lebens an Darmkrebs. Gebärmutterkörperkrebs ist wiederum die fünfthäufigste Krebserkrankung bei Frauen. Etwa jede 50. Frau erkrankt hieran. Die meisten dieser Krebsfälle treten sporadisch auf. Jedoch findet sich bei 20% der an Darmkrebs Erkrankten eine familiäre Häufung. Hinweis auf vererbbaren Darmkrebs ist neben der familiären Häufung von Darmkrebs oder auch anderen Tumoren wie z. B. der Gebärmutter oder des Magens, ein junges Erkrankungsalter der Betroffenen.

Bei den hereditären Syndromen mit Prädisposition für kolorektale Karzinome werden Polyposis-Syndrome von dem hereditären nicht-polypösen Kolon-Karzinom (HNPCC, Lynch-Syndrom) unterschieden. Bei einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP) und MUTYH-assoziierter Polyposis liegen vorwiegend adenomatöse Polypen vor, bei einem Peutz-Jeghers-Syndrom, einem Cowden- Syndrom oder einer familiären juvenilen Polyposis treten typischerweise hamartomatöse Polypen auf. Bei einem HNPCC finden sich dagegen in der Regel keine typischen Darmpolypen als Tumor-Vorstufen, sondern die Tumoren wachsen direkt in der Darmwand. Beim HNPCC kommt der molekularpathologischen Untersuchung des Darmkrebsgewebes auf Mikrosatelliteninstabilität (MSI) eine entscheidende Rolle zu. HNPCC ist das am häufigsten vererbte, für kolorektale Karzinome prädisponierende Tumorsyndrom mit einer Häufigkeit von 3% bezogen auf alle neu diagnostizierten kolorektalen Karzinome.

Genetische Ursache des HNPCC

Ursächlich bei HNPCC liegen häufig krankheitsverursachende Veränderungen in den Genen MSH2 und MLH1 vor, seltener in den Genen MSH6 und PMS2. In seltenen Fällen findet sich auch eine Deletion von Exon 9 des EPCAM-Gens als Ursache, welche zu einer Inaktivierung des MSH2-Gens führt. Diese Gene kodieren für DNA-Reparatursysteme, die Fehler bei der Vervielfältigung der DNA verhindern bzw. korrigieren. Ein ungesunder Lebensstil (u. a. Rauchen) und eine unausgewogene Ernährung (u. a. viel rotes Fleisch, Alkohol) begünstigt die Entstehung solcher DNA-Schädigungen.

Die entsprechenden Gene liegen in doppelter Ausführung vor. Bei Trägern einer angeborenen krankheitsverursachenden Veränderung in einer Kopie eines HNPCC-assoziierten Gens führt eine weitere erworbene (zufällige) Mutation in der zweiten Kopie desselben Genes zur Tumorentstehung (siehe Abbildung). Dementsprechend kann – üblicherweise – trotz Veränderungen einer der beiden Genkopien durch karzinogene Substanzen die Funktion der DNA-Reparaturproteine aufrechterhalten werden. Bei Trägern krankheitsverursachender Genveränderungen in HNPCC-assoziierten Genen liegt allerdings (bereits zum Zeitpunkt der Geburt) nur eine aktive Genkopie vor, sodass hier bereits eine einzelne weitere DNA-Schädigung für die Karzinogenese ausreichen kann (siehe Abbildung).



Erkrankungsrisiken

Patienten mit krankheitsverursachenden Veränderungen in den HNPCC-Genen MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 entwickeln (gemittelt für alle krankheitsverursachenden Veränderungen) mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 73 % in ihrem Leben ein HNPCC assoziiertes Karzinom. Frauen bekommen mit einer Wahrscheinlichkeit von 40 – 50% ein Endometriumkarzinom. Das Risiko für Magen-, Ovar-, Pankreas-, Urothel-, Gallengangs- oder Dünndarmkarzinome und ebenso für Glioblastome ist erhöht.

HNPCC-Tumorspektrum und Lebenszeitrisiken

Tumor	Risiko
Kolorektales Karzinom	32 – 73 %
Endometriumkarzinom	39 – 50 %
Ovarialkarzinom	7 – 8 %
Magenkarzinom	1 – 7 %
Karzinom Nierenbecken / Harnleiter	2 – 8 %
Gallengangskarzinom	1 – 4 %
Dünndarmkarzinom	1 – 4 %
ZNS – Tumoren	1 – 3 %
Pankreaskarzinome	4 %
Talgdrüsentumoren (Muir – Torre – Syndrome)	1 – 9 %

Quelle: https://www.hnpcc.de/lynch-syndrom.html

Genotyp-Phänotyp-Korrelation

Die spezifischen Risiken für die unterschiedlichen HNPCC-assoziierten Karzinome unterscheiden sich entsprechend des betroffenen Gens:

- MLH1 und MSH2 haben ähnlich hohe Prävalenzen in Bezug auf kolorektale und Endometriumkarzinome
- MSH2-Mutationsträger erkranken häufiger an Urothelkarzinomen und Talgdrüsenadenomen
- MSH6- und PMS2-Mutationen sind mit einem etwas geringeren Risiko für kolorektale Karzinome assoziiert, die zudem häufig in einem höheren Alter der Betroffenen diagnostiziert werden.

HNPCC wird autosomal-dominant vererbt. Dementsprechend geben Träger einer krankheitsverursachenden Veränderung diese mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an ihre Nachkommen weiter. Verwandte von Betroffenen können eine genetische Beratung und Untersuchung wahrnehmen, um ihr eigenes Erkrankungsrisiko zu klären.

Unterschiede zwischen HNPCC-assoziierten und sporadischen kolorektalen Karzinomen

Kolorektale Karzinome im Rahmen eines HNPCC-Syndroms entstehen gehäuft im Bereich des Colon ascendens und transversum. Die Adenom-Karzinom-Sequenz ist verkürzt im Vergleich zu sporadischen Tumoren. HNPCC-assoziierte Tumore zeigen tendenziell ein aggressiveres Wachstum, so dass sie häufig in fortgeschritteneren Stadien diagnostiziert werden. Mikrosatelliteninstabile kolorektale Karzinome haben eine signifikant bessere Prognose als mikrosatellitenstabile Tumore.

Darüber hinaus kann sich auch die Therapie bei HNPCC von der bei sporadischen Tumoren unterscheiden, da hier bisweilen eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie (mit Nivolumab, Pembrolizumab) möglich ist.

Indikationskriterien für eine genetische Diagnostik

Eine genetische Diagnostik auf Vorliegen einer Keimbahnmutation sollte dann bei Patienten mit HNPCC-assoziierten Tumoren erfolgen, wenn entweder positive Amsterdam-II-Kriterien (siehe unten) vorliegen oder wenn bei positiven revidierten Bethesda-Kriterien (siehe unten) ein mikrosatelliteninstabiles Karzinom vorliegt.

Amsterdam-II-Kriterien – Alle Kriterien müssen erfüllt sein:

- Mindestens drei Familienmitglieder mit HNPCC-assoziiertem Karzinom (Kolon/Rektum, Endometrium, Dünndarm, Nierenbecken/Ureter)
- Ein Betroffener ist Verwandter ersten Grades der beiden anderen Betroffenen
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen
- Mindestens ein Betroffener mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
- Ausschluss einer Familiären Adenomatösen Polyposis (FAP)

Wenn alle Amsterdam-II-Kriterien zutreffen, wird zum einen die Keimbahnanalyse empfohlen, zum anderen kann unabhängig vom genetischen Testergebnis die klinische Diagnose HNPCC gestellt werden.

Die Amsterdam-II-Kriterien stammen aus einer Zeit, in den Familien noch deutlich größer waren, als sie es üblicherweise sind, sie können heutzutage daher häufig nicht erfüllt werden.

Eine Anpassung der Kriterien für erblichen Darmkrebs an die heutigen Familienkonstellationen stellen die revidierten Bethesda-Kriterien dar. Aus den revidierten Bethesda-Kriterien ergibt sich allerdings nur der Verdacht, dass bei einem an Darmkrebs erkrankten Patienten eine erbliche Form vorliegen könnte. Hier muss zunächst noch die Untersuchung des Tumorgewebes auf eine Mikrosatelliteninstabilität erfolgen.

Liegt eine solche vor, kann die klinische Verdachtsdiagnose im nächsten Schritt durch den Gentest ggf. weiter abgeklärt werden.

Von den revidierten Bethesda-Kriterien muss mindestens ein Kriterium erfüllt sein:

- Kolorektales Karzinom, Erstdiagnose vor dem 50. Lebensjahr
- Synchrone, metachrone Kolon- und Rektumkarzinome oder HNPCC-assoziierte Karzinomerkrankungen (Endometrium, Nierenbecken, Ureter, Dünndarm, Magen, Pankreas, Gallengang, Ovar, hepatobiliäres System und Gehirn – üblicherweise Glioblastome, Talgdrüsenadenome und Keratoakanthome), unabhängig vom Alter
- Kolorektales Karzinom mit MSI-H typischer Morphologie (lympozytäre Infiltration, muzinöse und/oder Siegelring-Differenzierung bzw. noduläres Wachstum), diagnostiziert vor dem 60. Lebensjahr
- Patient mit kolorektalem Karzinom und mindestens einem erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor, dessen Erstdiagnose vor dem 50. Lebensjahr gestellt wurde
- Patient mit kolorektalem Karzinom und mindestens zwei erst- oder zweitgradig Verwandten mit HNPCC-assoziierten Tumoren (s. o.) unabhängig vom Alter

Die deutsche S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom empfiehlt ein diagnostisches Vorgehen entsprechend dem Algorithmus.

Konsequenzen und Vorsorge

Vorgehen bei Nachweis einer krankheitsverursachenden Veränderung in einem HNPCC-Gen: Wenn eine krankheitsverursachende Genveränderung in einem Risikogen nachgewiesen wird, ist die intensivierte Früherkennung bzw. Nachsorge entscheidend.

Ab dem 25. Lebensjahr

- Regelmäßige körperliche Untersuchungen
- Jährliche Koloskopie
- Bei Frauen: jährlicher transvaginaler Ultraschall

Ab dem 35. Lebensjahr

- Bei Frauen: jährliche Endometriumbiopsie
- Jährliche Ösophago-Gastroskopie

Mit dem 40. Lebensjahr

- Bei Frauen: Besprechung prophylaktische Hysterektomie/Ovarektomie

Vorgehen bei familiärer Darmkrebshäufung ohne Nachweis einer krankheitsauslösenden Mutation. Entsprechend der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom gibt es folgende Empfehlungen:

01

Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom sollten in einem Lebensalter, das 10 Jahre vor dem Alterszeitpunkt des Auftretens des Karzinoms beim Indexpatienten liegt, erstmals komplett koloskopiert werden (spätestens im Alter von 40 - 45 Jahren). Die Koloskopie sollte bei polypenfreiem Darm in der ersten Koloskopie mindestens alle 10 Jahre wiederholt werden.

02

Erstgradig Verwandte von Patienten aus Familien, die die Amsterdam II-Kriterien (s. o.) erfüllen und gleichzeitig eine Mikrosatelliten-Stabilität im Karzinom aufweisen, sollten engmaschiger überwacht werden: Zeigen mindestens zwei unabhängige Karzinome aus der Familie eine Mikrosatelliten-Stabilität, sollte ab dem 25. Lebensjahr in Intervallen von 3 - 5 Jahren koloskopiert werden. Ist nur ein Karzinom aus der Familie untersucht worden und weist eine Mikrosatelliten-Stabilität auf, sollten zusätzlich Früherkennungsuntersuchungen auf Endometriumkarzinom und Magenkarzinom ebenfalls in Intervallen von 3 - 5 Jahren durchgeführt werden.

03

Bei erstgradig Verwandten von Patienten mit kolorektalem Karzinom aus Familien, in denen die Bethesda-Kriterien, nicht aber die Amsterdam-Kriterien erfüllt sind, sollte in kürzeren Intervallen koloskopiert werden: Wenn kein Tumorgewebe zur Untersuchung auf HNPCC-typische Auffälligkeiten zur Verfügung steht, sollte das Intervall 3 Jahre nicht überschreiten. Wenn das Tumorgewebe eine Mikrosatelliten-Stabilität oder eine niedrige Mikrosatelliten- Instabilität zeigt, sollte das Intervall 3 - 5 Jahre betragen.

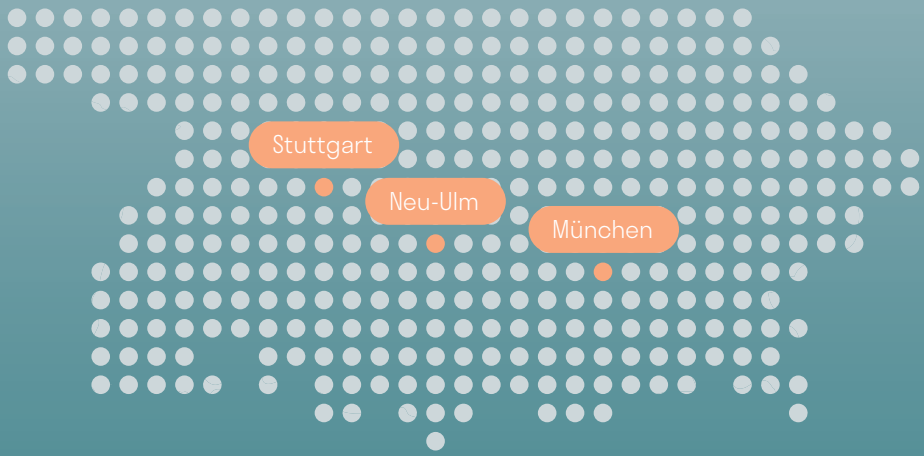
Wie wird eine genetische Diagnostik bei familiärem Darmkrebs organisiert?

- Untersuchungsmaterial 5-10 ml EDTA-Blut
- Untersuchungsanforderung/Probeneinsendeformular
- Einverständniserklärung
- Überweisungsschein für Labordiagnostik („Muster 10“).
- Klinische Informationen wie Arztbriefe und medizinische Befunde

Die Kosten der genetischen Diagnostik werden in der Regel von der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung übernommen. Bei privat versicherten Patienten verschicken wir gerne vorab Kostenvoranschläge zur Klärung der Kostenübernahme. Eine genetische Untersuchung belastet nicht das Laborbudget des niedergelassenen Arztes. Vor und nach den Untersuchungen bieten wir genetische Beratungen an, um mit den Betroffenen und deren Familien die Bedeutung der Untersuchungen und weitere Empfehlungen zu besprechen. Gerne steht Ihnen unser Team an Fachärzten mit dessen Expertise zu Fragen bezüglich indizierter Untersuchungen zur Verfügung.

Quellen

Krebs in Deutschland für 2013/2014, Robert-Koch-Institut, Berlin **2017**. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom **2019**. Zirn B, Mehnert K. Handbuch für die Genetische Sprechstunde. Springer-Verlag Deutschland **2018**. Moreira L et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. EPICOLON Consortium, JAMA. 2012 Oct 17;308(15):1555-65. Win AK et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. **2017 Mar;26(3):404-412.** DrescherKM et al. Current hypotheses on how microsatellite instability leads to enhanced survival of Lynch Syndrome patients. Clin Dev Immunol.**2010;2010:170432.** Popat S et al. Systematic Review of Microsatellite Instability and Colorectal Cancer Prognosis. J Clin Oncol. **2005 Jan 20;23(3):609-18.** Møller P et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. Gut. **2017;67(7):1306-1316.** Therkildsen C, Jensen LH, Rasmussen M, Bernstein I. An Update on Immune Checkpoint Therapy for the Treatment of Lynch Syndrome. Clin Exp Gastroenterol. **2021 May** https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html)



Unsere Standorte

Für eine persönliche genetische Sprechstunde stehen wir Ihnen an folgenden Standorten und mit einer digitalen Sprechstunde zur Verfügung. Sprechen Sie uns gerne an:

Stuttgart
Lautenschlagerstr. 23
70173 Stuttgart
T 0711 36 086-0

Neu-Ulm
Wegenerstr. 15
89231 Neu-Ulm
T 0731 14 610-0

München
Sendlinger Str. 37
80331 München
T 089 69 31 92-0

E info@genetikum.de

W www.genetikum.de

---

genetikum