



Lynch-Syndrom

Hereditäres nicht-polypöses
Kolon-Karzinom HNPCC

Fachinformation für Ärzte

Neu-Ulm | Stuttgart | München | Singen | Prien | Künzelsau

Darmkrebs stellt bei Frauen die am zweithäufigsten und bei Männern die am dritthäufigsten diagnostizierte Krebserkrankung dar. Etwa jede 18. Frau und jeder 15. Mann erkranken im Laufe ihres Lebens an Darmkrebs. Gebärmutterkrebs ist wiederum die viert-häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Etwa jede 50. Frau erkrankt hieran. Die meisten dieser Krebs-Fälle treten sporadisch auf. Jedoch findet sich bei 20% der an Darmkrebs Erkrankten eine familiäre Häufung. Typisch für familiär bedingten Darmkrebs ist das Auftreten in jungen Jahren oder wenn bei mehreren Familienmitgliedern Darmkrebs oder auch andere Tumore wie z.B. der Gebärmutter oder des Magens aufgetreten sind.

Bei den hereditären Syndromen mit Prädisposition für kolorektale Karzinome werden Polyposis-Syndrome von dem hereditären nicht-polypösen Kolon-Karzinom (HNPCC, Lynch-Syndrom) unterschieden. Bei familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) und MUTYH-assoziiierter Polyposis liegen vorwiegend adenomatöse Polypen vor, bei Peutz-Jeghers-Syndrom, Cowden-Syndrom oder familiärer juveniler Polyposis hamartomatöse Polypen. Bei HNPCC finden sich dagegen in der Regel keine gehäuften Darmpolypen. Hier kommt der histologischen Untersuchung des Darmkrebsgewebes auf Mikrosatelliteninstabilität

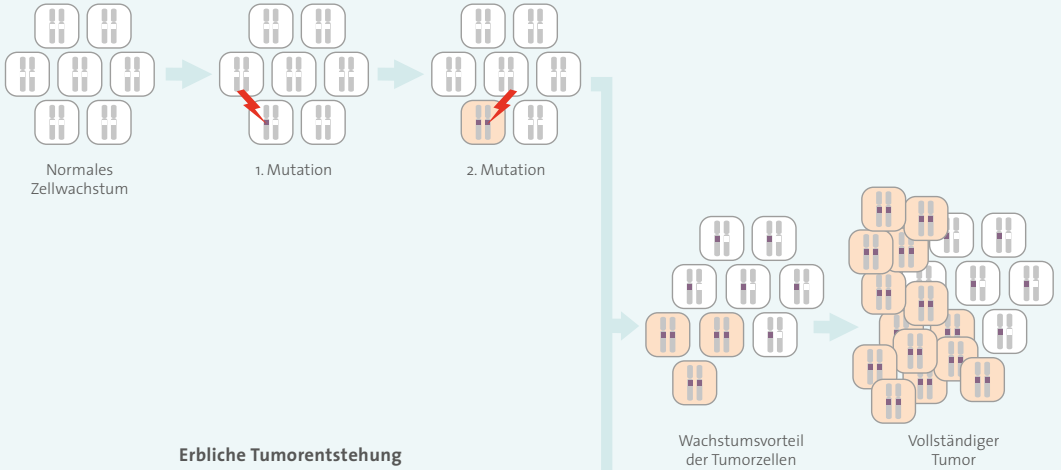
(MSI) eine entscheidende Rolle zu. HNPCC ist das häufigste vererbte, für kolorektale Karzinome prädisponierende Tumorsyndrom mit einer Häufigkeit von 3% bezogen auf alle neu diagnostizierten kolorektalen Karzinome.

Genetische Ursache des HNPCC

Ursächlich bei HNPCC sind Mutationen in den Genen MLH1 (37%), MSH2 (41%), MSH6 (13%) und PMS2 (9%). Diese Gene kodieren für DNA-Reparatursysteme, die das Einschleichen repetitiver Sequenzen in das Genom verhindern bzw. korrigieren. Ein ungesunder Lebensstil (u.a. Rauchen) und eine ungesunde Ernährung (u.a. viel rotes Fleisch, Alkohol) begünstigen solche DNA-Schädigungen. Die entsprechenden Gene liegen in doppelter Ausführung vor. Dementsprechend kann – normalerweise – trotz Veränderung einer der beiden Genkopien durch karzinogene Substanzen die Funktion der DNA-Reparatur-Proteine aufrecht erhalten werden. Bei HNPCC-Mutationsträgern liegt allerdings nur eine intakte Genkopie vor, sodass hier bereits eine einzelne DNA-Schädigung für die Karzinogenese ausreichen kann (siehe Abbildung).

Two-Hit-Hypothese

Sporadische Tumorentstehung



Quelle: Zirn B, Mehnert K. Handbuch für die Genetische Sprechstunde. Springer-Verlag Deutschland 2018.

Erkrankungsrisiken

Patienten mit Mutationen in den HNPCC-Genen MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 entwickeln (gemittelt für alle Mutationen) beinahe zu 80% in ihrem Leben mindestens ein Karzinom. Sie haben eine Lebenszeit-Prävalenz für Darmkrebs von

30-75%. Frauen bekommen zu 40-50% ein Endometriumkarzinom. Das Risiko für Magen-, Ovar-, Pankreas-, Urothel-, Gallengangs-, oder Dünndarmkarzinome und ebenso für Glioblastome ist leicht erhöht. Zusätzlich können Talgdrüsenadenome und Keratoakanthome auftreten.

HNPCC: Tumorspektrum und Lebenszeitrisiken

Pauschalangaben für alle HNPCC-Gene (Daten des Deutschen HNPCC-Konsortiums)

Tumor	Risiko
Kolorektales Karzinom	30-60% (Frauen), 35-75% (Männer)
Endometriumkarzinom	40-50% (Frauen)
Ovarialkarzinom	7-8% (Frauen)
Magenkarzinom	1-6%
Karzinom Nierenbecken/Harnleiter	2-8%
Gallengangskarzinom	1-4%
Dünndarmkarzinom	1-4%
ZNS-Tumoren	2%
Pankreaskarzinom	4%
Talgdrüsentumoren (Muir-Torre-Syndrom)	Abhängig vom betroffenen Gen

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 Endometrium-Karzinome
- ▷ MSH2-Mutationsträger erkranken häufiger an Urothel-Karzinomen und Talgdrüsenadenomen
- ▷ MSH6- und PMS2-Mutationen scheinen seltener und zu einem späteren Erstdiagnose-Alter HNPCC-Karzinome zu verursachen (das trifft allerdings nicht auf Endometriumkarzinome zu)

Die spezifischen Risiken, die bei einzelnen Mutationen in den unterschiedlichen DNA-Reparaturgenen bestehen, überschneiden sich jedoch für die jeweiligen Karzinome. Aus diesem Grund werden die Früherkennungsmaßnahmen nicht an die jeweilige Mismatch-Repair-Mutation angepasst, sondern gelten einheitlich für alle Lynch-Syn-drome.

HNPCC-assoziierte Karzinome treten bereits bei Mutation eines Allels des entsprechenden DNA-Reparaturgens auf.

Das Krankheitsbild wird autosomal-dominant vererbt. Dementsprechend geben Mutationsträger die entsprechende Mutation zu 50% an ihre Nachkommen weiter. Verwandten von Mutationsträgern wird eine Genetische Beratung und ggf. eine genetische Diagnostik angeboten.

Genetische Diagnostik

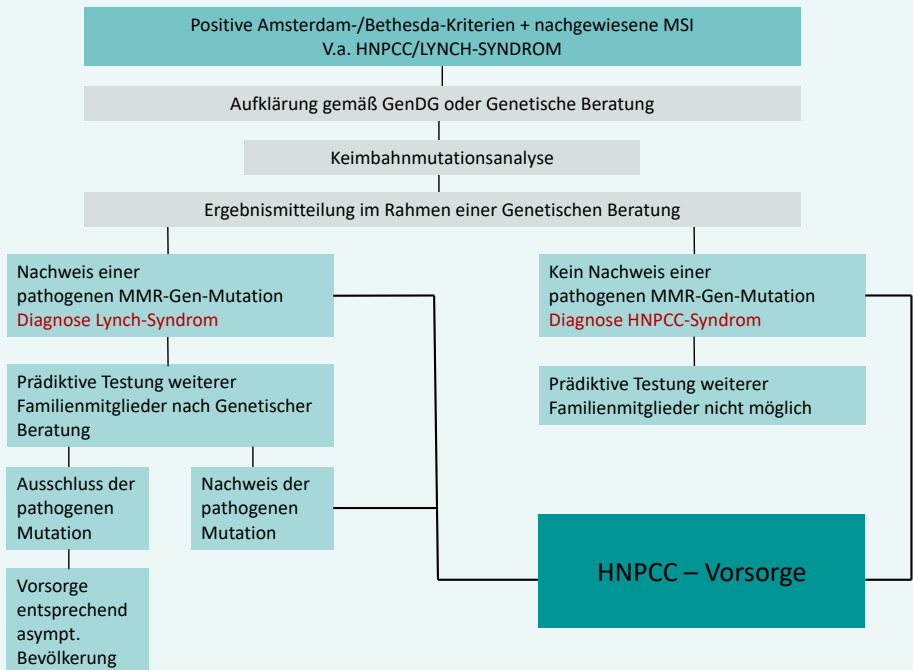
Wenn bei der molekulargenetischen Keimbahnmutationsanalyse eine bekannte pathogene Mutation in einem der HNPCC-Gene festgestellt wird, ist davon auszugehen, dass damit die krankheitsversursachende Genveränderung gefunden worden ist. Jedoch kann trotz eindeutiger familiärer Häufung nicht immer eine Mutation nachgewiesen werden. Dann ist entweder ein rein zufälliges Auftreten – ohne oder mit nur geringer genetischer Komponente – denkbar, ursächlich könnte dann aber auch eine nicht untersuchte bzw. bislang nicht bekannte Mutation sein. Des Weiteren finden sich manchmal VUS (Variants of Uncertain Significance), also Varianten ohne bislang beschriebene Krankheitsassoziation oder ohne bestätigte Signifikanz für das Auftreten von HNPCC-Tumoren.

Indikationskriterien für eine genetische Diagnostik

Eine genetische Diagnostik auf Vorliegen einer Keimbahnmutation soll dann bei Darmkrebspatienten erfolgen, wenn entweder positive Amsterdam II-Kriterien (siehe unten) vorliegen oder wenn bei positiven revidierten Bethesda-Kriterien (siehe unten) ein Mikrosatelliten-instabiles 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 Keimbahnmutationsanalyse empfohlen, zum anderen kann unabhängig vom genetischen Testergebnis die klinische Diagnose HNPCC gestellt werden.

Aus den revidierten Bethesda-Kriterien ergibt sich dagegen nur der Verdacht, dass bei einem an Darmkrebs erkrankten Patienten eine erbliche Form vorliegen könnte. Hier muss zunächst noch die Untersuchung des Tumorgewebes auf Mikrosatelliteninstabilität erfolgen. Liegt eine solche vor, kann die Diagnose durch den Gentest bestätigt werden.

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

- ▷ Kolorektales Karzinom, Erstdiagnose vor dem 50. Lebensjahr

- ▷ Synchrone/metachrone Kolon-/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 (lymphozytäre 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 kolorektalem Karzinom empfiehlt ein diagnostisches Vorgehen entsprechend dem Algorithmus (Abbildung siehe links).

Konsequenzen und Vorsorge

Vorgehen bei Nachweis einer krankheitsauslösenden Mutation

Wenn eine krankheitsauslösende Mutation in einem Risikogen nachgewiesen wird, ist die intensivierete Früherkennung bzw. Nachsorge entscheidend.

Ab dem 25. Lebensjahr:

Jährliche körperliche Untersuchung, Koloskopie, Bauch-Ultraschall-Untersuchung, bei Frauen gynäkologische Untersuchung.

Ab dem 35. Lebensjahr:

Zusätzlich jährlich eine ergänzende Gastroskopie, bei Frauen Probenentnahmen aus der Gebärmutter.

Aktuell gibt es weder eine ursächliche Therapie für das HNPCC-Syndrom noch eine Prophylaxe, die über die Empfehlung eines gesunden Lebensstils hinausgeht. Die Leitlinie zum kolorektalen Karzinom sieht sowohl von einer Vorsorge-Kolektomie als auch von der Einnahme von ASS zur Karzinomprophylaxe ab.

Vorgehen bei familiärer Darmkrebshäufung ohne Nachweis einer krankheitsauslösenden Mutation

Nach der Darmkrebs-Leitlinie gibt es folgende Empfehlungen:

1. 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.

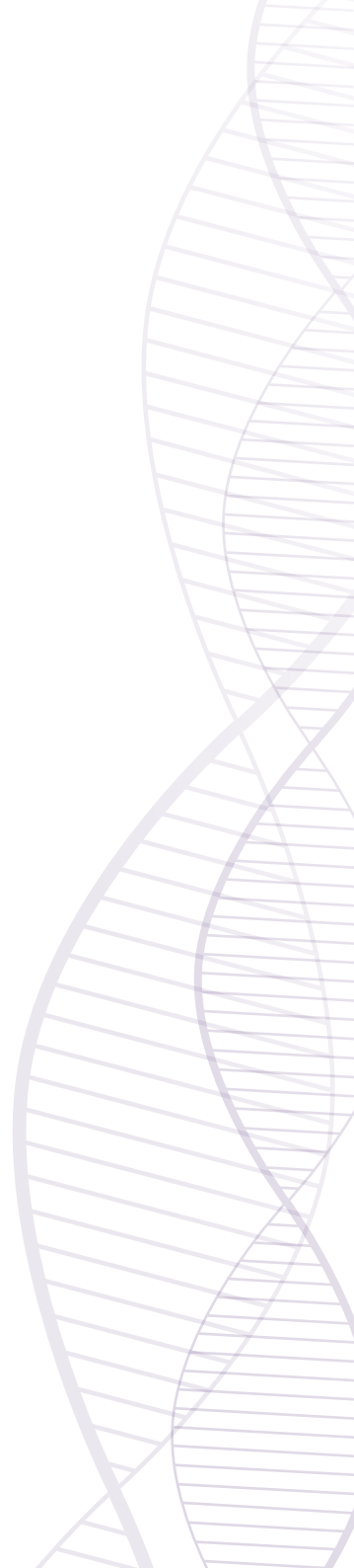
2. Erstgradig Verwandte von Patienten aus Familien, die die Amsterdam II-Kriterien (s.o.) erfüllen und gleichzeitig eine Mikrosatelliten-Stabilität im Karzinom aufweisen, sollten engmaschiger (als alle 10 Jahre) überwacht werden: Zeigen mindestens zwei unabhängige Karzinome aus der Familie eine Mikrosatelliten-Stabilität, 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.

3. 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.

Unterschiede zwischen HNPCC-assozierten und sporadischen kolorektalen Karzinomen

Kolorektale Karzinome im Rahmen eines HNPCC-Syndroms entstehen vornehmlich rechts-kolisch. Die Adenom-Karzinom-Sequenz scheint schneller voranzuschreiten als bei sporadischen Tumoren, zudem liegen HNPCC-assozierte Tumoren bei Erstdiagnose häufiger in höheren UICC-Stadien vor. Trotzdem haben Mikrosatelliten-instabile, kolorektale Karzinome eine signifikant bessere Prognose als Mikrosatelliten-stabile Tumore. Es wird vermutet, dass die von den DNA-Repeats (entspricht der Mikrosatelliteninstabilität) kodierten Proteine ein höheres immunogenes Potential tragen und dass daher HNPCC-assozierte Darmkrebszellen besser vom Immunsystem erkannt werden. 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.



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.

Drescher KM 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.

Unsere Ärzte,
Ihre Ansprechpartner für
familiären Darmkrebs

Dr. med. Karl Mehnert
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Birgit Zirn
Dr. med. Gabriele du Bois
Dr. med. Silke Hartmann
Helena Böhler-Rabel
Dr. med. Maren Wenzel
Dr. med. Guntram Borck
PD Dr. med. Wolfram Klein
Dr. med. Anna Lena Burgemeister
Dr. med. Ina Ulrich
Dr. med. Laura von der Heyden
Dr. med. Alina Henn
Dr. med. Cord-Christian Becker
Dr. med. Hans-Martin Büttel
Dr. med. univ. Veronika Bach
Dr. med. Verena Pfaff-Sommer
Ann-Kathrin Tschürtz

**Kontaktdaten für die Genetische
Sprechstunde am Genetikum**

Neu-Ulm: Telefon 0731-98 49 00
Stuttgart: Telefon 0711-22 00 92 30
München: Telefon 089-24 20 76 70

info@genetikum.de
www.genetikum.de

Unser Diagnostik-
Support ist täglich
von 9.00 bis 16.00 Uhr
für Sie erreichbar

0731 – 98 49 05 0

Die gen.ial

Informationen aus der Humangenetik für Ärzte

Die gen.ial informiert regelmäßig über spannende Themen aus der Humangenetik, Fallbeispiele aus dem Praxisalltag und Aktuelles aus dem Genetikum. Sie können die gen.ial kostenfrei unter www.genetikum.de/genial abonnieren oder uns eine E-Mail senden an genial@genetikum.de.



Deutsche
Akkreditierungsstelle
D-ML-13250-01-00

