

INFORMATIONSBLETT LYNCH-SYNDROM

Direktor: Prof. DDr. J. Zschocke
 Adresse: Peter-Mayr-Str. 1, A-6020 Innsbruck
 Tel/Fax: (+43) 512 -9003 -70531 / -73510
www.humgen.at, humgendiag@i-med.ac.at

Bei etwa 2-4% aller PatientInnen mit Dickdarmkrebs (Kolonkarzinom) oder Gebärmutterkrebs (Endometriumkarzinom) liegt eine erbliche (genetische) Neigung zu einer Tumorerkrankung vor. Diese wird als Lynch-Syndrom bezeichnet. Das Lynch-Syndrom beruht auf Erbgutveränderungen (Mutationen) in einem von mehreren Genen des sogenannten DNA-Mismatch-Reparatursystems (MMR-Gene: *MLH1*, *MSH2* – inklusive *EPCAM-Deletionen* - *MSH6*, *PMS2*). Die Produkte dieser Gene sind für die Reparatur von Fehlern bei der DNA-Verdopplung während der Teilung von Körperzellen verantwortlich.

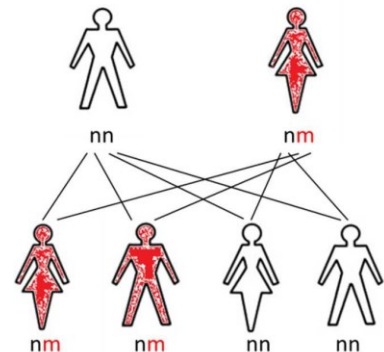
Hinweise auf ein Lynch-Syndrom können eine familiäre Häufung bestimmter Krebsarten, ein junges Erkrankungsalter von Betroffenen oder feingewebliche (molekularpathologische) Befunde im Tumorgewebe sein.

Genetische Grundlagen und Vererbung des Lynch-Syndroms

Das menschliche Erbgut ist auf 46 Chromosomen verteilt, die in allen Körperzellen 23 Paare bilden. Jeweils eines der beiden Chromosomen eines Paares stammt von der Mutter und eines vom Vater. Auf den Chromosomen liegen die Erbanlagen (Gene). Somit tragen die Körperzellen von den meisten Genen jeweils zwei Exemplare.

Im Rahmen des Lynch-Syndroms kommt es zur Krebsentstehung, wenn beide Exemplare des verantwortlichen Gens in einer Zelle durch Mutationen funktionslos werden. Eine dieser Mutationen ist dabei meist von einem Elternteil geerbt und liegt in allen Körperzellen vor (Keimbahnmutation). Die Mutation des 2. Genexemplars ereignet sich erst im Laufe des Lebens in Zellen des betroffenen Gewebes (somatische Mutation), aus denen sich Krebs entwickeln kann.

Das Lynch-Syndrom folgt einem autosomal dominanten Erbgang. Hierbei wird eine Keimbahnmutation mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% ($\frac{1}{2}$) an Kinder vererbt, wie in der Abbildung illustriert (Betroffene rot gefärbt, die Mutation als „m“, das normale Genexemplar als „n“ dargestellt). Die Weitergabe der Mutation erfolgt gleichermaßen über Männer und Frauen, sie führt aber z. T. zu geschlechtsabhängigen Erkrankungsrisiken.



Was sind charakteristische Krebsarten des Lynch-Syndroms?

Organe	Risiko bei Lynch-Syndrom (m/w in %) ¹	Bevölkerungsrisiko (m/w in %) ²
Dickdarm	10-57/10-48	4/3
Gebärmutter Schleimhaut	13-49	1.5
Eierstöcke	3-17	1
Magen, Dünndarm, Gallenwege, Pankreas	4-22/4-13	2.6/1.6
Niere, Harnwege	2-18/4-19	1.2/0.7
Blase	0-13/0-8	2.8/0.8
Gehirn	0-8/0-3	0.6/0.6

1. Kumulative Inzidenz bis zum Alter von 75 Jahren, Dominguez-Valentin et al. Genetics in Medicine 2020;22:15-25,
 2. Kumulative Inzidenz in Deutschland bis zum Alter von 74 Jahren, <https://gco.iarc.who.int>

INFORMATIONSBLETT LYNCH-SYNDROM

Wie erfolgt die genetische Untersuchung?

Bei Verdacht auf Lynch-Syndrom werden zunächst bei einer von Krebs betroffenen Person an Tumorgewebe molekulargenetische Analysen durchgeführt (Mikrosatelliteninstabilität und/oder Immunhistochemie auf MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). Es ist auch möglich, dass bereits im Tumorgewebe molekulargenetische Untersuchungen einzelner Gene stattgefunden haben. Bei auffälligen Befunden erfolgt eine molekulargenetische Analyse im Blut auf eine Keimbahnmutation in den MMR-Genen (diagnostische Testung). Ob und in welchem Umfang eine genetische Untersuchung sinnvoll ist, hängt von vielen Fragen ab, die individuell im Rahmen der genetischen Sprechstunde besprochen werden.

Wenn durch die Untersuchungen eine Mutation im Blut nachgewiesen wird, bestätigt dies die Diagnose Lynch-Syndrom bei einer Person mit einer Krebserkrankung. Zusätzlich können dann weitere Personen in der Familie gezielt untersucht werden. Bei Verwandten mit Krebs kann die Diagnose Lynch-Syndrom bestätigt werden. Bei Verwandten, die (noch) nicht an Krebs erkrankt sind, handelt es sich um eine vorhersagende (prädiktive) Testung. Aufgrund der Tragweite solcher Befunde müssen Risikopersonen vor einer prädiktiven Analyse eine genetische Beratung wahrnehmen. Auch eine psychologische Beratung und ggf. ein fachspezifisch gynäkologisches bzw. chirurgisches Gespräch können hilfreich sein.

Was bedeutet ein Mutationsnachweis?

Bei Personen mit Lynch-Syndrom werden je nach verantwortlichem Gen unterschiedliche Lebenszeitriskien benannt. Das Risiko ist für beide Geschlechter vor allem für Dickdarmkrebs (Kolorektales Karzinom) und für Frauen für Gebärmutterkrebs (Endometriumkarzinom) deutlich erhöht. Seltener kommen auch andere Tumoren vor (siehe Tabelle Seite 1).

In welchem Alter im Rahmen eines Lynch-Syndroms Krebserkrankungen auftreten, ist sehr variabel und lässt sich nicht vorhersagen. Mutationen in den Genen *MLH1*, *MSH2* und *MSH6* führen zu deutlich höheren Risiken als *PMS2*-Mutationen. Dieser Information wird in den Vorsorgemaßnahmen Rechnung getragen. Eine genaue Einschätzung des Erkrankungsrisikos wird bei Nachweis einer Mutation persönlich im Rahmen einer genetischen Beratung besprochen.

Für Mutationsträger des Lynch-Syndroms werden nach aktuellen Leitlinien Europäischer Fachgesellschaften (ERN Genturis), abrufbar unter <https://www.genturis.eu/l=eng/thematic-disease-groups/lynch-syndrome-and-polyposis/lynch-syndrome.html>, folgende Maßnahmen empfohlen:

MLH1-, MSH2-Mutationen	x Koloskopie	x ab 25. Lebensjahr alle 2-3 Jahre
MSH6-Mutationen	x Koloskopie	x ab 35. Lebensjahr alle 2 Jahre
PMS2-Mutationen	x Koloskopie	x ab 35. Lebensjahr alle 5 Jahre
Bei Frauen mit MLH1-, MSH2-, MSH6-Mutationen (nicht erforderlich bei PMS2-Mutationen)	x Gynäkologische Untersuchung x Einnahme hormoneller Kontrazeptiva zur Verhütung x Angebot einer vorbeugenden Entfernung von Gebärmutter, Eierstöcken und Eileitern mit hormoneller Östrogensubstitution bis zum etwa 50. Lebensjahr	x jährlich ab 25 Jahren x nach abgeschlossener Familienplanung ab 35-40 Jahren

Bei Patienten mit Lynch-Syndrom sollte eine Testung auf *Helicobacter pylori* erfolgen und bei positivem Befund antibiotisch behandelt werden.

Ferner gibt es Studien, die zeigen konnten, dass die regelmäßige Einnahme von Aspirin das Darmkrebsrisiko senken kann. Bisher gibt es in Österreich noch keine offiziellen Empfehlungen zu einer Aspirin-Einnahme.