

D. Vangala, W. Schmiegel, Medizinische Universitätsklinik und Familiäres Darmkrebszentrum, Knappschaftskrankenhaus Bochum.

12. Dezember 2018

GI-Tumoren: Das Lynch-Syndrom

Das Lynch-Syndrom ist die häufigste Form von erblichem Darmkrebs. Ursächlich liegen der Erkrankung Keimbahnmutationen in einem der Mismatch-Reparatur (MMR)-Gene MLH1, MSH2, MSH6 oder PMS2 zugrunde. Dies führt bereits in jungem Alter zum Auftreten von Mikrosatelliten-instabilen (MSI) kolorektalen Karzinomen (CRC), aber auch zu einer höheren Inzidenz an Karzinomen des Endometriums, Magens und anderer Organe. Die Identifikation der Patienten durch eine suffiziente Familienanamnese mit Hilfe der Amsterdam-II- und revidierten Bethesda-Kriterien ist entscheidend, um eine optimale Vorsorge und Therapie von Patienten und deren Angehörigen zu gewährleisten.

Kolorektale Karzinome (CRCs) sind bei Frauen die zweit- und bei Männern die dritthäufigste Krebserkrankung in Deutschland und geschlechter-übergreifend für mehr als 11% aller krebssassoziierten Todesfälle verantwortlich (1). Während die Inzidenz in der Gesamtbevölkerung in den letzten Jahren kontinuierlich gesunken ist, steigt die Neuerkrankungsrate bei jungen Patienten seit den 1980er Jahren kontinuierlich an (2). Schätzungen gehen dabei von 15%-20% erblichen Darmkrebserkrankungen aus, von denen derzeit etwa ein Drittel mit pathogenen Keimbahnmutationen assoziiert werden können (3).

Mit ca. 3% aller CRC ist das Lynch-Syndrom (oder auch hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis – HNPCC) die häufigste erbliche Form des Dickdarmkrebses (4, 5).

Genetik des Lynch-Syndroms

Ursächlich liegt der Erkrankung eine Keimbahnmutation in einem der DNA-Mismatch-Reparaturgene (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) oder im EpCAM-Gen zugrunde (5, 6). Nicht selten kommt es bereits in der dritten Lebensdekade (mittleres Erkrankungsalter 44 Jahre) zum Auftreten bösartiger Tumoren mit defekten Mismatch-Reparatur-Genen (dMMR) und hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-high). Die Erkrankung folgt einem autosomal-dominanten Erbgang. Erstgradig Verwandte von Mutationsträgern haben somit ein Risiko von 50%, ebenfalls Anlageträger zu sein (6). Das Lebenszeitrisko einer Tumorerkrankung liegt bei bis zu 90%, das Risiko für ein CRC bei etwa 50%-80% (7, 8). Die Prävalenz, Anlageträger zu sein, ist in der deutschen Bevölkerung mit 1:500 ähnlich hoch wie beim familiären Brustkrebs-Gen BRCA1 (7).

Die Identifizierung von Anlageträgern ist demzufolge nicht nur entscheidend für die im Folgenden beschriebenen intensivierten Vorsorgemaßnahmen für Patienten, sondern auch zur Kontrolle der Drittbetroffenheit, also der Vorsorge von potentiell tödlichen Tumorerkrankungen bei den

Angehörigen der Patienten.

Klinische Identifizierung potentieller Mutationsträger

Charakteristisch für das Lynch-Syndrom ist das familiär gehäufte und frühe Auftreten meist im rechten Hemikolon lokalisierter Karzinome oder anderer Lynch-Syndrom-assoziiierter Tumoren. Hierzu zählen neben Endometrium- auch Karzinome des Magens, Dünndarms, Pankreas, der ableitenden Harnwege, des hepatobiliären Systems und des Ovars (9). Varianten des Lynch-Syndroms sind das Muir-Torre-Syndrom (assoziiert mit Hauttumoren wie Keratoakanthomen) und das Turcot-Syndrom (Auftreten von Glioblastomen) (10, 11). Weiterhin ist die Zahl an metachronen CRCs im Kollektiv der Lynch-Syndrom-Patienten höher als in der Allgemeinbevölkerung (12).

Die Diagnose eines Lynch-Syndroms wird primär klinisch gestellt, wobei der fehlende prägnante Phänotyp im Gegensatz zu vielen Polyposis-Syndromen die Diagnose erschwert. Demzufolge ist die Familienanamnese unabdingbar. Zur Erleichterung sind in den 1990er Jahren die Amsterdam-Kriterien etabliert worden. Während die Amsterdam-I-Kriterien sich nur auf die familiäre Häufung von CRCs beziehen, schließen die Amsterdam-II-Kriterien auch extrakolische Tumormanifestationen ein (Tab. 1). Hiernach kann ein Lynch-Syndrom klinisch diagnostiziert werden, wenn bei mind. 3 Familienangehörigen (ein erstgradig Verwandter) nach Ausschluss einer Familiären Adenomatösen Polyposis (FAP) in 2 aufeinanderfolgenden Generationen Lynch-Syndrom-assoziierte Tumoren festgestellt wurden. Mindestens ein Betroffener muss dabei bei Diagnosestellung jünger als 50 Jahre sein (13). Durch die Anwendung der Amsterdam-II-Kriterien wird eine Vielzahl von Patienten bei heute kleinen Familien übersehen und entgeht so dem Screening. Im Jahre 2004 wurden daher die revidierten Bethesda-Kriterien eingeführt (Tab. 1) (14). Diese Kriterien schließen über den Mikrosatelliten-Status die Tumorgenetik ein und sind breiter gefasst als die Amsterdam-Kriterien.

Tab. 1: Amsterdam-II- und revidierte Bethesda-Kriterien
(mod. nach (13, 14). *FAP=Familiäre Adenomatöse Polyposis, CRC=Kolorektales Karzinom*)

Amsterdam-II-Kriterien (alle Kriterien müssen erfüllt sein)

1. Mind. 3 Familienangehörige mit histologisch gesichertem CRC oder Lynch-Syndrom-assoziiertem Karzinom, davon einer mit den beiden anderen Angehörigen erstgradig verwandt; Ausschluss einer FAP.
2. Erkrankungen in mind. 2 aufeinanderfolgenden Generationen.

3. Bei mind. einem Patienten
Diagnosestellung vor dem Alter von
50 Jahren.

**Revidierte Bethesda-Kriterien
(mind. ein Kriterium muss erfüllt
sein)**

1. Patient mit CRC, diagnostiziert vor
dem Alter von 50 Jahren.

2. Patient mit synchronen oder
metachronen Lynch-Syndrom-
assoziierten
Tumoren (Endometrium, Magen,
Ovar, Dünndarm, Pankreas, Ureter,
Nierenbecken, Gallengänge,
Glioblastome, Talgdrüsenadenome
und Keratoakanthome).

3. CRC-Patient mit dMMR/MSI-high-
Histologie (Vorliegen von
tumorinfiltrierenden Lymphozyten,
Crohn-ähnlicher lymphozytärer
Reaktion,
muzinöser/siegelringzelliger
Differenzierung oder medullärem
Wachstumsmuster),
diagnostiziert vor dem Alter von 60
Jahren.

4. Patient mit CRC (unabhängig vom
Alter), der einen Verwandten ersten
Grades mit
Lynch-Syndrom-assoziiertem Tumor
hat, diagnostiziert vor dem Alter von
50 Jahren.

5. Patient mit CRC (unabhängig vom
Alter), der mind. 2 Verwandte ersten
oder zweiten Grades hat, bei denen
ein Lynch-Syndrom-assoziiertes
Tumor
diagnostiziert wurde (unabhängig
vom Alter).

Genetische Beratung und molekulare Diagnostik

In der klinischen Praxis ist die Grundlage der Diagnostik aller familiären Tumorerkrankungen und somit auch des Lynch-Syndroms die Anamnese. Bei Patienten mit jungem Erkrankungsalter oder familiärer Häufung Lynch-Syndrom-assoziiierter Tumoren sollten dabei weitere diagnostische

Maßnahmen folgen.

Diese beinhalten in erster Linie die Bestimmung der Expression der MMR-Proteine im Tumorgewebe mittels Immunhistochemie (IHC) oder die MSI-Analyse z.B. mittels PCR nach DNA-Extraktion aus Formalin-fixiertem Paraffin-eingebetteten Tumorgewebe (13, 14). Insbesondere bei inkonklusiver IHC ist eine MSI-Analyse zur Beurteilung des Mikrosatelliten-Status erforderlich. Bei dMMR/MSI-high im kolorektalen Tumorgewebe stellt sich nun die Frage, ob es sich um ein sporadisches oder ein Lynch-Syndrom-assoziiertes Karzinom handelt. Bei Ausfall von MLH1 helfen die BRAF-Mutationsanalyse und die MLH1-Promotormethylierungsanalyse, sporadische von hereditären Karzinomen zu differenzieren: Ein MLH1-Ausfall – mit oder ohne PMS2-Ausfall – mit mutiertem BRAF ist diagnostisch für ein sporadisches CRC. Bei BRAF-Wildtyp-Status kann im Fall eines MLH1-Ausfalls eine MLH1-Promotorhypermethylierung vorliegen, die ebenfalls ursächlich für ein sporadisches dMMR/MSI-high-Karzinom sein kann (17, 18).

Der Ausfall anderer MMR-Proteine bzw. ein MSI-high-Status nach entsprechender MSI-Analyse ziehen nun weitere Diagnostik nach sich: Der Patient wird zunächst humangenetisch beraten. Falls möglich, sollte die Beratung in einem interdisziplinären Setting mit Humangenetikern und gastroenterologischen Onkologen erfolgen. Zunächst wird mit dem Patienten ein Stammbaum über mind. 3 Generationen erstellt mit Fokus auf Tumorerkrankungen in der Familie (19). Bei vorliegendem dMMR/MSI-high-Status aus dem Tumorgewebe kann nun – in Einklang mit dem Gendiagnostikgesetz nach entsprechender Aufklärung – eine Keimbahnmutationsanalyse der Gene MLH1, MSH2, PMS2, MSH6 und EpCAM durchgeführt werden (6, 20). Der Patient ist hierbei zwingend über die Tragweite der Untersuchung aufzuklären. Heute wird die Mutationsanalytik vorzugsweise mittels Next Generation Sequencing (NGS) durchgeführt. Hierbei sollten sowohl Punktmutationen als auch größere Rearrangements detektiert werden können (21).

Die Befundmitteilung erfolgt immer im persönlichen Gespräch in Anwesenheit eines entsprechend geschulten Facharztes. Dabei sollen komplexe genetische Befunde erläutert und die klinischen Konsequenzen, insbesondere Vorsorgemaßnahmen, mitgeteilt werden.

Bei Nachweis einer pathogenen Keimbahnmutation beim Patienten ist nun eine gezielte prädiktive Testung aller erstgradig verwandten Familienangehörigen nach humangenetischer Beratung möglich. Während Mutationsträgern ein strikteres Vorsorgeprogramm angeboten werden kann, liegt das Risiko für Krebserkrankungen bei Ausschluss einer Keimbahnmutation in einem Individuum einer Lynch-Familie auf dem Niveau der Allgemeinbevölkerung.

Patienten mit auffälliger Familienanamnese oder frühem Krankheitsbeginn bedürfen unabhängig vom Mikrosatelliten-Status besonderer Beachtung. Neben einem Lynch-Syndrom können andere seltenere hereditäre Syndrome ursächlich zu Grunde liegen. Auch bei fehlendem Mutationsnachweis gibt es häufig engmaschigere Empfehlungen hinsichtlich der weiteren Tumurvorsorge sowohl bei den betroffenen Patienten als auch den Angehörigen. Die Wichtigkeit der Familienanamnese wird in der aktuellen S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom durch Hinzunahme des Qualitätsindikators Q1 „Erfassung Familienanamnese“ betont (22). Konsequenterweise sollten Auffälligkeiten bei der Erfassung der Familienanamnese die humangenetische Anbindung oder die Anbindung an eines der Zentren des Verbundes „Familiärer Darmkrebs“ nach sich ziehen.

Gezielte Tumorstovorsorge

Das erhöhte Krebsrisiko und das frühere Auftreten von Krebserkrankungen als in der Allgemeinbevölkerung hat zu einer intensivierten Krebsvorsorge bei Lynch-Syndrom-Patienten geführt (Tab. 2). Hierbei ist die interdisziplinäre Betreuung der Patienten und Risikopersonen durch Gastroenterologen, Onkologen, Chirurgen, Gynäkologen, Humangenetiker und Psychologen/Psychonkologen wünschenswert. Dies legt die Versorgung in entsprechenden Zentren nahe.

Tab. 2: Vorsorgeempfehlungen bei Lynch-Syndrom (mod. nach (22, 44).
ÖGD=Ösophago-Gastro-Duodenoskopie,
EUS=Endoskopischer Ultraschall,
MRT=Magnetresonanztomographie

Organ	Früherkennungsmaßnahme	Intervall	Beginn der Vorsorge
Kolon und Rektum	Koloskopie	jährlich	25. Lebensjahr
Magen/Duodenum	ÖGD	jährlich	(30.)-35. Lebensjahr
Endometrium/Ovar	Transvaginaler Ultraschall	jährlich	25. Lebensjahr
	Endometriumbiopsie	jährlich	35. Lebensjahr
	Hysterektomie/ Oophorektomie diskutieren	jährlich	nach abgeschlossener Familienplanung
Pankreas	EUS/MRT (nur wenn erstgradig Verwandte betroffen)	jährlich	50. Lebensjahr oder 10 Jahre vor Erkrankungsbeginn des jüngsten Betroffenen

Die koloskopische Früherkennungsuntersuchung bietet derzeit die einzige Möglichkeit einer Senkung der Kolonkarzinom-assoziierten Mortalität bei Lynch-Syndrom-Patienten (23). Dies geschieht durch die Früherkennung und Abtragung prämaligener Adenome sowie durch die frühe Detektion von Karzinomen, die in diesen Stadien noch kurativ behandelt werden können. Dabei sollte i.d.R. im Alter von 25 Jahren mit der Koloskopie begonnen werden. Bei besonders jungen Betroffenen in der Familie ist abweichend hiervon eine erstmalige Spiegelung 5 Jahre vor Erkrankungsbeginn des jüngsten betroffenen Familienmitglieds empfohlen (22). Auf Grundlage einer 2010 publizierte Arbeit des deutschen Konsortiums Familiärer Darmkrebs wird hierzulande eine jährliche Koloskopie empfohlen, während in anderen Ländern häufig 1-2-jährliche Intervalle als hinreichend angesehen werden (16, 19, 22, 24, 25). Wenn möglich, sollte die Untersuchung als Chromoendoskopie mit Indigokarmin erfolgen, was zu einer Erhöhung der Adenom-Detektionsrate führt (26, 27).

Eine prophylaktische Kolektomie wird für Patienten mit Lynch-Syndrom im Gegensatz zur Familiären Adenomatösen Polyposis oder anderen Polyposis-Syndromen nicht empfohlen. Bei der

Diagnose eines CRC sollte eine Resektion nach onkologischen Kriterien erfolgen. Eine subtotale Kolektomie kann im Einzelfall erwogen werden. Zwar wird hierdurch das Risiko für metachrone CRCs gesenkt, jedoch ohne Auswirkung auf das Gesamtüberleben. Auch nach subtotaler Kolektomie gelten die beschriebenen Vorsorgeempfehlungen für das Kolon und für potentiell extrakolonische Manifestationen (28, 29).

Lynch-Syndrom-Patienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für Magen- und Dünndarmkarzinome. Derzeit wird die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) ab dem 35. Lebensjahr empfohlen, da insbesondere Magenkarzinome selten vor diesem Alter auftreten (22). Aktuelle retrospektive Daten des deutschen Konsortiums Familiärer Darmkrebs bestätigen die Sinnhaftigkeit der Krebsfrüherkennung im Magen und Duodenum durch die ÖGD. Ein Zusammenhang zwischen einer familiären Belastung und diesen Tumorentitäten konnte hier nicht gesehen werden. Jedoch manifestierten sich mehr als 8% aller Duodenalkarzinome bereits vor dem 35. Lebensjahr. Demzufolge sollten regelmäßige ÖGD wahrscheinlich schon vor dem 35. Lebensjahr bei allen Mutationsträgern durchgeführt werden, wobei das genaue Intervall weiterhin unklar bleibt (22, 30, 31).

Neben den Tumoren des Magens und Darms gibt es für Patientinnen Vorsorgeempfehlungen bezüglich gynäkologischer Tumoren. Das Endometriumkarzinom ist unter Lynch-Syndrom-Patientinnen der zweithäufigste Tumor. Ab dem 25. Lebensjahr sollte deshalb zusätzlich zur jährlichen gynäkologischen Untersuchung ein transvaginaler Ultraschall durchgeführt werden. Eine jährliche Endometriumbiopsie nach der Pipelle-Methode wird ab dem 35. Lebensjahr empfohlen. Da insbesondere eine suffiziente Vorsorge des Ovarialkarzinoms kaum möglich ist, sollte mit Mutationsträgerinnen nach abgeschlossener Familienplanung die Möglichkeit einer prophylaktischen Hysterektomie und Oophorektomie diskutiert werden (32, 33).

Darüber hinaus haben Lynch-Syndrom-Patienten ein gesteigertes Risiko für die Entwicklung von Pankreaskarzinomen. Eine routinemäßige Vorsorge wird diesbezüglich nicht empfohlen. Bei einer positiven Familienanamnese für Pankreaskarzinome sollten jedoch jährliche Magnetresonanztomographien (MRT) bzw. endoskopische Ultraschalluntersuchungen ab einem Alter von 50 Jahren oder 10 Jahre vor Erkrankungsbeginn des jüngsten Betroffenen mit dem Patienten diskutiert werden (25, 34, 35).

Das erhöhte Risiko von Keimbahnmutationsträgern, an einem Karzinom der Gallenwege oder der ableitenden Harnwege zu erkranken, sollte mit den Betroffenen besprochen werden. Der Stellenwert einer gezielten Vorsorge, z.B. einer regelmäßigen Urinzytologie, ist nach wie vor umstritten und kann nicht generell empfohlen werden (36, 37).

Eine medikamentöse CRC-Prophylaxe wird aktuell nicht empfohlen. Zwar zeigte die CAPP2-Studie in einer zweiten Auswertung einen Benefit einer 2-jährigen täglichen Acetylsalicylsäure (ASS)-Einnahme (Senkung der Inzidenz von CRCs). Jedoch sind die Ergebnisse der Studie mit Vorsicht zu interpretieren (38). In der primären Auswertung war die Studie negativ (39). Weiterhin erscheinen die berichteten geringen gastrointestinalen Blutungskomplikationen unter der hohen Dosierung von 600 mg ASS über 2 Jahre zu niedrig im Vergleich zur klinischen Erfahrung. Klarheit könnten hier aktuell laufende Nachfolgestudien bringen (CAPP3, www.med4u.org/14192, AAS-Lynch, www.med4u.org/14193).

Therapeutische Besonderheiten

Sowohl in der adjuvanten als auch der palliativen Therapiesituation ergeben sich therapeutische Besonderheiten für Patienten mit dMMR/MSI-high-Tumoren und somit auch für Patienten mit einem Lynch-Syndrom. Während die adjuvante Chemotherapie beim CRC im Stadium III sowohl bei Mikrosatelliten-stabilen als auch -instabilen Karzinomen indiziert ist, profitieren Lynch-Syndrom-Patienten mit CRC im Stadium II nicht von der adjuvanten Chemotherapie (4, 40).

Für Patienten mit metastasierten Tumoren mit dMMR/MSI-high konnte in klinischen Studien ein deutlicher Benefit durch die Gabe von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (CIs) gezeigt werden (41, 42). Dies betrifft auch alle Patienten mit Lynch-Syndrom-assoziierten Tumoren. Diese Studienergebnisse haben in den USA bereits zur Zulassung der CIs Pembrolizumab und Nivolumab ab der Zweitlinie bei allen Patienten mit dMMR/MSI-high-Status geführt.

Lesen Sie dazu auch:

[„Hereditäres Ovarial-karzinom“](#)
von Prof. Dr. med. B. Schmalfeldt
unter www.med4u.org/14179

[„Seltene Tumoren bei Kindern und
Jugendlichen –
Orphan diseases in der
Kinderonkologie“](#)
von Prof. D. T. Schneider unter
www.med4u.org/14180

Fazit und Ausblick

Das Lynch-Syndrom ist die häufigste Form des familiären Darmkrebses und betrifft in Deutschland jährlich etwa so viele Menschen wie das Hodgkin-Lymphom. Die Identifizierung von Lynch-Syndrom-Patienten ist nicht nur entscheidend für die konsequente Früherkennung durch intensive Vorsorgemaßnahmen, sondern auch für den optimalen Umgang mit der Drittbetroffenheit. Die wichtigste Maßnahme zur Erkennung von Betroffenen bleibt die Familienanamnese mit anschließender Mikrosatelliten-Testung. Nichtsdestotrotz bleiben auch bei konsequenter Anwendung der Amsterdam- und revidierten Bethesda-Kriterien 15% aller Mutationsträger unerkannt, weswegen eine universelle MSI-Testung aller CRC-Patienten zukünftig wünschenswert wäre (43). Vor dem Hintergrund neuer therapeutischer Optionen im Sinne -einer personalisierten Tumortherapie z.B. durch CIs wird die Mikrosatelliten-Testung heute bereits an vielen Zentren flächendeckend eingesetzt.

Durch Genotyp-Phänotyp-Korrelationen könnten zukünftig Vorsorgeuntersuchungen individueller gestaltet werden. So manifestieren sich Folge-Tumorerkrankungen bei Lynch-Syndrom-Patienten in Abhängigkeit der vorliegenden Keimbahnmutation in verschiedenen Altersstufen (8).

Zukünftig wird das Augenmerk der Forschung verstärkt auf die Patienten gerichtet, deren Familienanamnese Auffälligkeiten aufweist, allerdings ohne bekanntes Korrelat in den

genetischen Analysen. Neue molekulardiagnostische Methoden erlauben bereits heute eine exaktere Analytik hinsichtlich erblicher genetischer Veränderungen. Die Identifizierung noch unbekannter hereditärer Mechanismen wird entscheidend sein, betroffenen Patienten und deren Angehörigen individuellere Konzepte zur Vorsorge und zur Therapie anbieten zu können.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Zum Artikel „**GI-Tumoren: das Lynch-Syndrom**“ ist auch ein **CME-Test verfügbar** - [hier kommen Sie direkt zur Teilnahme](#). (verfügbar bis zum 11.12.2019)

Dr. med. Deepak Vangala



Klinik für Innere Medizin
Familiäres Darmkrebszentrum
Universitätsklinikum der Ruhr Universität Bochum
Knappschaftskrankenhaus
In der Schornau 23-25
44892 Bochum

E-Mail: meduni-kkh@rub.de

Prof. Dr. med. Wolff Schmiegel



Klinik für Innere Medizin
Familiäres Darmkrebszentrum
Universitätsklinikum der Ruhr Universität Bochum
Knappschaftskrankenhaus
In der Schornau 23-25
44892 Bochum

E-Mail: meduni-kkh@rub.de

ABSTRACT

D. Vangala, W. Schmiegel, Klinik für Innere Medizin, Familiäres Darmkrebszentrum, Universitätsklinikum der Ruhr Universität Bochum, Knappschafts Krankenhaus

Lynch syndrome is the most common form of hereditary colorectal cancer. The condition is caused by germline mutations in any of the mismatch-repair genes MLH1, MSH2, MSH6 or PMS2. This leads to early onset colorectal cancer with microsatellite instability. Besides, the incidence of endometrial, gastric, small bowel and ovarian cancers – among others – is higher in Lynch syndrome patients than in the general population. Family history and the Amsterdam-II and revised Bethesda criteria are essential in order to identify patients, thus offering them and their relatives optimal means of surveillance and treatment.

Keywords: *Lynch syndrome, hereditary colorectal cancer, mismatch-repair genes*