

# Das Lynch-Syndrom – was sollte der Gynäkologe wissen?

Trägerinnen der für das Lynch-Syndrom verantwortlichen Mutationen weisen ein massiv erhöhtes Lebenszeitrisiko für die Erkrankung an Malignomen im Ausmaß von bis zu 80% auf. Frauen mit einem familiären Risiko sollten die Möglichkeit einer genetischen Beratung wahrnehmen, da bei Nachweis eines Lynch-Syndroms spezielle Früherkennungsprogramme bzw. die Möglichkeit prophylaktischer Operationen besprochen werden können.



C. Grimm, Wien

Das Lynch-Syndrom ist eine autosomal-dominante Keimbahnmutation in einem der DNA-Mismatch-Reparaturgene (MMR). Das Risiko für die Entwicklung von gynäkologischen Malignomen beträgt im Fall des Endometriumkarzinoms je nach Lokalisation der MMR-Mutation 17–66%; das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, liegt bei 10–33%.

## Hintergrund

Das Lynch-Syndrom – auch als hereditäres nonpolypöses Kolorektalkarzinom-Syndrom (HNPCC) bekannt –

ist eine autosomal-dominante Keimbahnmutation in einem der DNA-Mismatch-Reparaturgene (MMR): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*. Wie die alternative Bezeichnung HNPCC bereits vermuten lässt, ist das Lynch-Syndrom vor allem wegen der damit verbundenen Erhöhung des Risikos für kolorektale Karzinome (CRC) bekannt. Für Trägerinnen einer MMR-Mutation ist jedoch insbesondere eine deutliche Erhöhung des Risikos für Endometrium- und Ovarialkarzinom nachgewiesen. Das Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, liegt bei Frauen mit Lynch-Syndrom

teilweise sogar über dem Risiko für die Entstehung eines CRC. Das kumulative Lebenszeitrisiko für die Manifestation dieser zwei Malignome hängt entscheidend von der Lokalisation der Mutation ab und variiert beträchtlich zwischen den vier MMR-Genen. Das Lebenszeitrisiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms liegt zwischen 17% und 66%. Das Lebenszeitrisiko für das Auftreten eines Ovarialkarzinoms liegt zwischen <10% und 33%. Darüber hinaus ist das Risiko für Malignome des Magens, Pankreas, Ureters, der Niere, des Biliärtrakts, für ein Glioblastom, ein Schweißdrüsenadenom oder ein Keratoakanthom erhöht. Daher wird der Terminus „Lynch-Syndrom“ gegenüber „HNPCC“ bevorzugt.

Die MMR *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2* sind für die Integrität des humanen Genoms essenziell. Sie sind dafür verantwortlich, dass Basenpaarfehler und kleine Insertions-/Deletionsfehler korrigiert werden. Dafür ist ein koordiniertes Zusammenspiel aller MMR-Genprodukte notwendig. Ist nun eines dieser MMR-Gene defekt, führt dies zu einer erhöhten Mutationsrate. Da diese Mutationen häufig in Mikrosatellitenregionen vorkommen, spricht man von der sogenannten Mikrosatelliteninstabilität (MSI), einem typischen Charakteristikum des Lynch-Syndroms. Diese MSI führt per se noch nicht zur malignen Entartung,

## KeyPoints

- Das Lynch-Syndrom ist eine autosomal-dominante Erbkrankheit, die einen Defekt in den Mismatch-Reparaturgenen bezeichnet. Dies führt zur Mikrosatelliteninstabilität, die die Entstehung von Malignomen begünstigen kann.
- Das Lynch-Syndrom, auch HNPCC (hereditäres nonpolypöses Kolonkarzinom) geht mit einem Lebenszeitrisiko für Malignome von bis zu 80% (Risiko für Endometriumkarzinom 17–66%, für Ovarialkarzinom 10–33%) einher.
- Screening auf das Lynch-Syndrom: exakte Eigen- und Familienanamnese nach den Amsterdam-II-Kriterien und SGO-Kriterien. Bei sehr früher Erkrankung und unauffälliger Familienanamnese besteht auch die Möglichkeit der MSI-Testung des Tumorgewebes.
- Die Screeningtests – wie Anamnese oder Testung des Tumorgewebes – bewerten lediglich das Risiko für das Vorliegen eines Lynch-Syndroms. Die Diagnose erfolgt mittels Sequenzierung der MMR-Gene.

Kommt diese MSI aber in Genen vor, die das Zellwachstum oder den Zelltod regulieren, kann dies der Auslöser für die Entstehung von Malignomen sein.

Gynäkologische Tumoren bei Frauen mit Lynch-Syndrom unterscheiden sich in ihrer Tumorbilogie offensichtlich nicht wesentlich von jenen in der Normalbevölkerung. Endometriumkarzinome werden ebenfalls vorwiegend in einem frühen FIGO-Stadium und typischerweise als endometrioides Adenokarzinom diagnostiziert. Daraus ergibt sich eine ähnlich gute Prognose wie in der Normalbevölkerung. Ovarialkarzinome von Frauen mit Lynch-Syndrom unterscheiden sich ebenfalls nicht wesentlich von denen der Normalbevölkerung und treten typischerweise mit niedriger histologischer Differenzierung und als serös-papilläre Adenokarzinome auf. Ein wesentlicher Unterschied ist allerdings, dass sowohl Endometrium- als auch Ovarialkarzinome bei Frauen mit Lynch-Syndrom tendenziell in einem früheren Lebensalter auftreten. Darüber hinaus finden sich häufiger synchrone (zeitgleiches Auftreten von zwei Malignomen) bzw. metachrone Tumoren (zeitversetztes Auftreten eines Zweitmalignoms) bei Frauen mit dem Vorliegen einer MMR-Mutation. Die zeitliche Abfolge bei metachronen Malignomen ist jedoch nicht vorhersagbar.

1a: Amsterdam-II-Kriterien (revidiert 1999)
1. Mindestens 3 Verwandte mit Kolonkarzinom oder einem der oben genannten HNPCC-assoziierten Tumoren, wobei einer von ihnen erstgradig verwandt mit den beiden anderen sein muss und eine FAP (familiäre adenomatöse Polyposis) bei Kolonkarzinomen ausgeschlossen ist
2. Mindestens 2 aufeinanderfolgende Generationen sind betroffen.
3. Mindestens eines der HNPCC-assoziierten Karzinome sollte vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert worden sein.
1b: Kriterien der Society of Gynecologic Oncology (SGO)
<b>SGO 25:</b> Frauen, die ein $\geq 20\%$ bis $25\%$ iges Risiko einer genetischen Prädisposition für die Entstehung eines Endometrium- oder Kolonkarzinoms bzw. eines verwandten Malignoms aufweisen (genetische Abklärung empfohlen):
1. Frauen mit Endometrium- oder Kolonkarzinom, die die Amsterdam-II-Kriterien erfüllen
2. Frauen mit einem synchronen oder metachronen Endometrium- und Kolonkarzinom mit Diagnose des ersten Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
3. Frauen mit einem synchronen oder metachronen Ovarial- und Kolonkarzinom mit Diagnose des ersten Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
4. Frauen mit einem Endometrium- oder Kolonkarzinom mit nachgewiesenem Mismatch-Reparaturdefekt (Mikrosatelliteninstabilität oder immunhistochemischer Expressionsverlust von <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> oder <i>PMS2</i> )
5. Frauen mit einer/einem Verwandten 1. oder 2. Grades mit bekannter MMR-Genmutation
<b>SGO 10:</b> Frauen, die ein $\geq 5\%$ bis $10\%$ iges Risiko einer genetischen Prädisposition für die Entstehung eines Endometrium- oder Kolonkarzinoms bzw. eines verwandten Malignoms aufweisen (genetische Abklärung kann angeboten werden):
1. Frauen mit einem Endometrium- oder Kolonkarzinom mit Erstdiagnose vor dem 50. Lebensjahr
2. Frauen jeglichen Alters mit einem Ovarial- oder Endometriumkarzinom und einem synchronen oder metachronen Kolonkarzinom oder einem Lynch-assoziierten Malignom (Kolonrektal-, Endometrium-, Magen-, Ovarial-, Pankreas-, Urethel-, Nierenkarzinom, biliäre Karzinome, Glioblastom bei Turcot-Syndrom, Schweißdrüsenadenom oder Keratokeratome bei Muir-Torre-Syndrom)
3. Frauen mit einem Endometrium- oder Kolonkarzinom und einer/einem Verwandten 1. Grades mit einem Lynch-assoziierten Malignom, das vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurde
4. Frauen jeglichen Alters mit einem Endometrium- oder Kolonkarzinom mit $>2$ Verwandten 1. oder 2. Grades mit einem Lynch-assoziierten Malignom
5. Frauen mit einer/einem Verwandten 1. oder 2. Grades, auf die/den die oben genannten Kriterien zutreffen
<i>(adaptiert aus: Buchanan DD et al, J Clin Oncol 2014; 32(2): 90-100)</i>

**Tab. 1a + b:** Abschätzung des Risikos für das Vorliegen eines Lynch-Syndroms aufgrund der Eigen- und Familienanamnese

### Screening

Generell ist das Lynch-Syndrom mit einer Prävalenz von 1/3.100 Personen selten. Daher stellt sich die Frage, wie diese Personen möglichst effizient identifiziert werden können. Prinzipiell gibt es zwei Screeningansätze:

#### 1. Identifikation mittels Familienanamnese

Bei Personen, bei denen ein autosomal-dominanter Erbgang aufgrund der Tumorerkrankungen wahrscheinlich ist.

#### 2. Untersuchung des Tumorgewebes von Erkrankten

Die Untersuchung des Tumorgewebes von Erkrankten dient dazu, zu überprüfen, ob dieser Tumor aufgrund einer Erbkrankheit (mit-)verursacht wurde.

Beide Ansätze haben ihre Vor- und Nachteile. Der erstgenannte Ansatz ist der derzeit gängige bei Vorliegen von bekannten BRCA-Mutationen in der Familienanamnese und wird auch im Fall des Lynch-Syndroms praktiziert. Man versucht bei gefährdeten

Erkrankung	Intervention	Empfehlung	Evidenz
Kolorektalkarzinom	Kolonoskopie	Jährlich ab dem 20.–25. Lebensjahr	+++
Endometriumkarzinom	TVUS + Endometriumbiopsie	Jährlich ab dem 30.–35. Lebensjahr	++/-
Ovarialkarzinom	TVUS +/- CA-125	Jährlich ab dem 30.–35. Lebensjahr	+/- -
Blasenkarzinom	Urin + Zytologie	Jährlich ab dem 25.–35. Lebensjahr	+/-
Hautkrebs	Klinische Kontrolle	Jährlich	+

TVUS: transvaginaler Ultraschall

**Tab. 2:** Früherkennung bei Frauen mit Lynch-Syndrom (Quelle: adaptiert aus der Empfehlung des National Comprehensive Cancer Network (NCCN, www.nccn.org) und der AWMF-S3-Leitlinie „Kolorektalkarzinom“, www.awmf.org)

Personen durch eine exakte Familien- und Eigenanamnese abzuschätzen, wie wahrscheinlich das Vorliegen eines Lynch-Syndroms bei einer bestimmten Person ist. Ab einer Wahrscheinlichkeit von >10% für das Vorliegen eines Lynch-Syndroms wird diesen Personen eine genetische Abklärung angeboten. Diese Triage via Familien- und Eigenanamnese erfolgt beim Lynch-Syndrom vorrangig mittels der Amsterdam-II-Kriterien (Tab. 1a). Bei Überschreiten dieses Risikowerts wurde diesen Frauen eine genetische Beratung angeboten, um das Lynch-Syndrom, d.h. das Vorliegen einer MMR-Genmutation, tatsächlich nachzuweisen. Es zeigte sich in mehreren Studien, dass diese Kriterien leider eine niedrige Sensitivität (d.h., viele Erkrankte wurden übersehen) und Spezifität (d.h. viele Gesunde wurden unnötig beunruhigt und genetisch abgeklärt) aufweisen. Dies führte zur Entwicklung der Bethesda-Kriterien, mit dem Ziel, eine größere Zahl an Erkrankten zu identifizieren. Diese Kriterien führen zu einer besseren Erkennung von Erkrankten, aber ebenfalls zu einer unnötigen Abklärung von vielen Frauen ohne den Nachweis eines Lynch-Syndroms. Die derzeit transparentesten Kriterien wurden von der Society for Gynecologic Oncology (SGO) entwickelt (Tab. 1b). Dabei wird eine Unterteilung in eine Gruppe mit einem Risiko >20–25% für das Vorliegen eines Lynch-Syndroms (SGO 25) und in eine Gruppe mit einem Risiko >5–10% (SGO 10) vorgenommen. Je nach Risikostratifizierung kann den Frauen so-

mit eine bessere Risikoeinschätzung angeboten werden.

Der zweite Ansatz ist, dass bei Frauen mit einem Endometrium- bzw. Ovarialkarzinom mehr oder weniger unabhängig von der Familienanamnese eine Testung des Tumormaterials auf MSI durchgeführt wird. Kann die MSI im Tumorgewebe detektiert werden, weisen diese Frauen ein 25%iges Risiko auf, dass im Rahmen einer genetischen Abklärung ein Lynch-Syndrom diagnostiziert wird. Dabei ist ein Unterschied ganz wichtig: Tests am Tumorgewebe (mittels Immunhistochemie oder PCR) können Mikrosatelliteninstabilität (mittels PCR) oder die niedrige Expression von MMR Proteinen (mittels Immunhistochemie) nachweisen. Dies kommt jedoch noch nicht einer Diagnose des Lynch-Syndroms gleich, da diese Veränderungen im Tumorgewebe auch spontan stattgefunden haben können. Erst der Nachweis von MMR-Genmutationen (üblicherweise mittels Blutabnahme, DNA-Isolierung und -Sequenzierung) in der Keimbahn wird als Diagnose eines Lynch-Syndroms gewertet. Daher ist die unkritische Testung aller Frauen mit Endometrium- oder Ovarialkarzinom ein eher aufwendiger, teurer Zugang. Aus diesem Grund wird derzeit eine Altersgrenze diskutiert, z.B. MMR-Mutationsscreening mittels Immunhistochemie für alle Frauen, die vor dem 60. Lebensjahr an einem Endometriumkarzinom erkranken. Diese Diskussion ist derzeit jedoch noch nicht abgeschlossen und es liegen noch keine fundierten Empfehlungen vor. Somit sollte bei Frauen mit Endometrium-

und/oder Ovarialkarzinom derzeit immer eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese durchgeführt werden und dabei an die BRCA- und SGO-Kriterien gedacht werden, um Risikopatientinnen eine entsprechende genetische Beratung mit Abklärung anbieten zu können.

### Früherkennung

Aufgrund des hohen Erkrankungsrisikos, insbesondere in Bezug auf das Kolorektal-, Endometrium- und Ovarialkarzinom, stellt sich die Frage nach einer entsprechenden Früherkennung bei Nachweis eines Lynch-Syndroms. Die beste Datenlage liegt diesbezüglich für die Kolonoskopie vor, die bei diesem Risikokollektiv ab dem 20.–25. Lebensjahr jährlich durchgeführt werden sollte. Für die Früherkennung des Endometriumkarzinoms ist die Datenlage eher begrenzt. Von den diversen Fachgesellschaften wird derzeit zu meist ein jährlicher transvaginaler Ultraschall (TVUS) inkl. einer jährlichen Endometriumbiopsie ab dem 30.–35. Lebensjahr empfohlen. Die Datenlage für die Früherkennung des Ovarialkarzinoms ist äußerst schwach und wird kontroversiell diskutiert. Ein jährlicher TVUS mit/ohne CA-125-Bestimmung wird nicht generell empfohlen und obliegt der Einschätzung des betreuenden Arztes (Tab. 2).

### Prophylaktische Operationen

Die bisherigen Empfehlungen beruhen auf einer retrospektiven Kohortenstudie. In dieser Studie wurden jene

**Fazit**

Das Lynch-Syndrom ist eine autosomal-dominante Keimbahnmutation in einem der MMR. Diese führt bei Trägerinnen zu einem massiv erhöhten Lebenszeitrisko für die Erkrankung an einem Malignom im Allgemeinen (bis zu 80%) und an einem Endometriumkarzinom (je nach MMR-Mutation 17–66%) und/oder Ovarialkarzinom (je nach MMR-Mutation 10–33%) im Speziellen. Als Screeningmethode sind zurzeit zwei Varianten verfügbar: die exakte Eigen- und Familienanamnese und Bewertung nach Amsterdam-II- oder SGO-Kriterien und die MSI-Testung des Tumorgewebes bei Frauen, die bereits an einem Endometrium- oder Ovarialkarzinom erkrankt sind. Zukünftig werden diese beiden Screeningmethoden kombiniert werden. Für die Früherkennung des Endometriumkarzinoms gibt es eine Empfehlung für eine jährliche Endometriumbiopsie (+/- TVUS), diese fehlt für das Ovarialkarzinom. Prophylaktische Operationen senken das Erkrankungsrisiko und dürften Frauen mit Lynch-Syndrom einen Nutzen bringen. Es fehlen jedoch noch Studien, die einen Überlebensvorteil für Frauen mit Lynch-Syndrom nach prophylaktischer Operation zeigen konnten.

Frauen mit nachgewiesenem Lynch-Syndrom nachbeobachtet, die sich entweder einer prophylaktischen Hysterektomie mit/ohne beidseitige Adnexektomie oder keiner Operation unterzogen hatten. Im Vergleich zu 33% (69 von 210 Patientinnen) in der Gruppe ohne prophylaktische Opera-

tion wurde in der OP-Gruppe kein Endometriumkarzinom beobachtet. Analog dazu wurden gegenüber 5% (12 von 233 Patientinnen) in der Beobachtungsgruppe bei den Frauen mit Hysterektomie inklusive beidseitiger Adnexektomie keine Fälle von Ovarialkarzinomen festgestellt. Trotz des

Risikos für das Auftreten etwaiger Operationskomplikationen dürfte somit eine prophylaktische Operation nach abgeschlossener Familienplanung bei Frauen mit Lynch-Syndrom eine sinnvolle Strategie darstellen. Für eine eindeutige Empfehlung fehlt derzeit allerdings noch die Datenlage, da noch keine Studienergebnisse vorliegen, aus denen ein Überlebensvorteil für Frauen mit Lynch-Syndrom nach prophylaktischer Operation hervorgeht. ■

*Literatur beim Verfasser*

Autor:

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Christoph Grimm  
Abteilung für allgemeine Gynäkologie und  
gynäkologische Onkologie  
Gynecologic Cancer Unit  
Comprehensive Cancer Center  
Medizinische Universität Wien  
E-Mail: christoph.grimm@meduniwien.ac.at