

**Diplomarbeit**

*Lynch-Syndrom: Verknüpfung und Analyse von eigen- und familienanamnestischen Angaben, molekulargenetischen Ergebnissen und klinischen Parametern*

Eingereicht von  
**Birgit Freimüller**

Zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr.in med. univ.)**

an der  
**Medizinische Universität Graz**  
ausgeführt am  
Institut für Humangenetik

unter der Anleitung von  
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Jochen Geigl

Graz, am 11.05.2016

---

## **EIDESSTAATLICHE ERKLÄRUNG**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 11.05.2016

Birgit Freimüller eh

---

# Abstract

## INTRODUCTION

In Austria 4700 people a year die due to colorectal carcinoma. In 2-5 percent of cases a genetic cause can be identified. Lynch syndrome is characterized by a germline mutation of mismatch repair genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* or *PMS2* in young patients under 50 years. Often microsatellite instable malignoma occur in the stomach, pancreas, small bowel, colon, rectum, uterus, ovaries, skin, brain and hepatobiliary tract.

The aim is to find the small group of germline mutation carriers. These can be identified by anamnestic features such as Amsterdam and Bethesda criteria as well as generating a detailed family history. After having defined a risk group, sequencing the genes is the next step, typically using modern next generation sequencing methods. However, if the patient has already developed tumors, analysis with immunohistochemistry or microsatellite status is the initial approach. First and foremost, consulting medical geneticists and involving patients in prevention programmes is most important. Additionally, the causes of Syndrome X where all diagnostic conditions are fulfilled but no DNA-mutation can be found are of scientific interest.

## METHODS

We analyzed a study population of 106 persons with suspected Lynch syndrome in southern Austria between 2006-2015. In a computer database a systematic comparison was taken and epidemiological aspects were the most important points of interest. Anonymous data such as clinical features and genetic place of mutation were used. The attempt to generate a universally accepted scientific statement was made.

---

## RESULTS

In comparison to European and international data, the study population had slightly different proportions: the quantity of *MLH1* and *MSH2* mutations that were under-, whereas *MSH6* and *PMS2* mutations were overrepresented. The reason for this is that relatives with the same mutations were present in the study population. Of 106, 53 individuals (50%) had germline mutations, 11 individuals out of two families had only two different mutations.

## DISCUSSION

Further investigation needs to be conducted, especially when it comes to Syndrome X patients. Mutations changed during the study last years to variants of unknown significance (UVs) and single nucleotid polymorphism, it has been suggested that there are also pathogenic variants in the Syndrome X patients from the study population but these are yet to be identified. Diagnostic criteria and clinical usage must be improved to maximize the amount of mutation carriers detected. Furthermore, the use of chemopreventive medicine and prophylactic surgery in a broader study population needs to be evaluated.

---

# Zusammenfassung

## EINLEITUNG

Jährlich sterben allein in Österreich 4700 Menschen an CRC (kolorektalen Karzinomen). In 2-5% der Fälle kann eine genetisch bedingte Ursache gefunden werden. Das Lynch-Syndrom ist das häufigste dieser Gruppen, zugrunde liegend sind hier autosomal-dominante Mutationen der Tumorsuppressor-Gene *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* oder *PMS2*. Lynch-assoziierte Tumore in Kolon, Rektum, Dünndarm, Pankreas, Magen, Endometrium, Ovar, ableitenden Harnwegen, im hepatobiliären Trakt, der Haut und im Gehirn kommen vor allem in jüngerem Alter vor.

Nach Erfüllung von anamnestischen Kriterien (Amsterdam + Bethesda-Kriterien) gilt es, anhand von diagnostischen Logarithmen die kleine Gruppe der TrägerInnen von Keimbahnmutation zu finden. Hier helfen genetische Tests (Sangersequenzierung oder das Next-Generation-Sequencing), besteht bereits eine Tumorerkrankung, sind Immunhistochemie oder Mikrosatelliteninstabilität die initialen Methoden. Im Zentrum steht jedoch stets die Begleitung durch genetische Fachärzte und Einbindung in Vorsorgeprogramme. Auch PatientInnen ohne Mutationen, jedoch gleichem Phänotyp (Syndrom X) sollte Beachtung geschenkt werden und kontinuierlich nach Erkrankungsursachen geforscht werden.

## METHODEN

In der südösterreichischen Region, einem Einzugsgebiet in dem rund zwei Millionen Menschen leben, wurden im Zeitraum 2006-2015 Daten von 106 PatientInnen gesammelt und analysiert. In einer Computerdatenbank kann ein systematischer Vergleich angestellt und anhand von epidemiologischer Statistik ausgewertet werden. Die anonymisierten PatientInnendaten werden vor allem mit Klinik und Mutation in Korrelation gesetzt und darauf aufbauend wird versucht, allgemeingültige Aussagen zu treffen.

---

## **ERGEBNISSE**

50 der 106 (47%) PatientInnen hatten MMR-Mutationen vorzuweisen. Bei 72 PatientInnen (68%) konnten maligne Tumorerkrankungen gefunden werden. 17 PatientInnen hatten synchrone oder metachrone Tumorerkrankungen. Das mittlere Erkrankungsalter unserer PatientInnen betrug 45 Jahre. Insgesamt wurden 26 Mutationen und 363 Polymorphismen auf Basis der Human Genome Data Base analysiert.

## **DISKUSSION**

Besonders im Bereich der PatientInnen ohne Mutation aber mit Polymorphismen und Varianten unbekannter klinischer Signifikanz bedarf es weiterer Forschung. Auch an den Diagnosekriterien und deren klinischer Umsetzung muss noch weiter geforscht werden, um kontinuierlich eine bessere Prognose für TrägerInnen des Lynch-Syndroms garantieren zu können. Da es sich um keine breit angelegte Studie handelt, können zum Vergleich weltweite Lynch-PatientInnen zur südösterreichischen Bevölkerung keine repräsentativen Aussagen getroffen werden. Der Nutzen von Chemoprävention und prophylaktischer Chirurgie sollte weiter diskutiert werden.

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABSTRACT</b>	<b>III</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>V</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>- 1 -</b>
1.1 DEFINITION	- 1 -
1.2 GESCHICHTLICHES	- 1 -
1.3 EPIDEMIOLOGIE	- 2 -
1.4 KLINIK	- 3 -
1.5 DIAGNOSEWEG	- 6 -
1.6 RELEVANZ IN DER KLINIK	- 11 -
1.7 GENETIK	- 12 -
1.8 DAS HUMANGENETISCHE BERATUNGSGESPRÄCH	- 15 -
1.9 VORSORGE	- 16 -
1.10 BIOPSYCHOSOZIALE ASPEKTE	- 18 -
1.11 ARBEITSZIELE	- 21 -
<b>2 METHODIK</b>	<b>- 22 -</b>
2.1 ZUSTIMMUNG	- 22 -
2.2 VORGEHENSWEISE	- 23 -
2.3 ARBEITSABLAUF AM INSTITUT	- 25 -
2.4 ANALYSEN	- 25 -
2.4.1 <i>Auswertung der Datenbank</i>	- 26 -
<b>3 ERGEBNISSE</b>	<b>- 27 -</b>
3.1 PATIENTINNENKOLLEKTIV	- 27 -
3.2 TUMORE	- 32 -
3.2.1 <i>Tumore unter 40J</i>	- 33 -
3.2.2 <i>Tumore unter 50J</i>	- 33 -
3.2.3 <i>Synchrone Tumorerkrankungen</i>	- 34 -
3.3 MUTATIONEN IN MMR-GENEN	- 35 -
3.3.1 <i>Mutationen</i>	- 35 -
3.3.2 <i>Andere genetische Variationen</i>	- 37 -
3.4 MSI-H UND IMMUNHISTOCHEMIE	- 39 -
3.5 KRITERIEN-ERFÜLLUNG	- 40 -
3.6 ZUWEISENDE KLINIKEN, ÄRZTINNEN	- 42 -
<b>4 DISKUSSION</b>	<b>- 43 -</b>
4.1 PRÄIMPLANTATIONS DIAGNOSTIK	- 44 -
4.2 AUSBLICK	- 45 -
4.3 ABSCHLIEßENDE GEDANKEN	- 45 -
<b>5 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>- 47 -</b>

---

## Abkürzungen

CRC..... Colorectal Carcinoma, Kolorektales Karzinom

HNPCC.... Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer

FAP..... Familiäre Adenomatöse Polyposis

MSI-h..... Mikrosatelliteninstabilität, hochgradig instabil

MSI-l..... Mikrosatelliteninstabilität, niedriggradig instabil

MLPA..... multiplex ligation-dependent probe amplification

MMR..... Mismatch Repair

SNP..... Single Nucleotide Polymorphism

UV..... unclassified variant (variant of unknown clinical significance)

Synchron.... gleichzeitiges Auftreten von mehreren Tumoren

Metachron.... zeitlich getrenntes Auftreten von Tumoren

---

## TABELLENVERZEICHNIS

Amsterdam-Kriterien- I .....	S.6
Amsterdam-Kriterien- II.....	S.6
Revidierte Bethesda- Kriterien.....	S.7
Vorsorgemaßnahmen.....	S.16

## BILDVERZEICHNIS

Grafik 1 Statistik Austria 2012, Tumorerkrankungen nach Geschlecht.....	S.2
Grafik 2 Diagnosealter und Lebenszeitrisiko(nach Hendriks et al, 2006).....	S.3
Grafik 3 Typische Immunhistochemie bei Lynch-Syndrom (nach Setaffy et al, 2015).....	S.9
Grafik 4 Autosomaler Erbgang aus „Vererbung“ Lernunterlagen zum Modul 07/2006....	S.11
Grafik 5: Diagnostik des Lynch-Syndroms, Vortrag aus dem Modul 12/2012.....	S.13
Grafik 6: Screenshot der PatientInnendatenbank 1.....	S.22
Grafik 7: Screenshot der PatientInnendatenbank 2.....	S.23

---

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition

Das Lynch-Syndrom, welches häufig noch als HNPCC-Syndrom bezeichnet wird, beschreibt das erbliche und familiär gehäufte Auftreten von malignen Tumoren im Dick- und Enddarm, Dünndarm, Pankreas, Magen, der Gebärmutter, Ovarien, des hepatobiliären Trakts, der ableitenden Harnwege, des Gehirns und der Haut. Zusätzlich zum früheren Alter bei Diagnosestellung, besteht (abhängig von der Art des Defekts) ein erhöhtes Lebenszeitrisko an einem Tumor zu erkranken, sowie eine 50% Wahrscheinlichkeit der Weitergabe des Merkmals an weitere Generationen.

Erklärungen hierfür kann eine Keimbahnmutation in den Mismatch-Repair Genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2* bzw. *EpCAM* sein. Weiters gibt es Familien oder Individuen, bei denen der dringende Verdacht auf Lynch-Syndrom besteht, die also den gleichen Phänotyp besitzen, bei denen jedoch keine genetische Erklärung gefunden werden kann. Diese PatientInnen werden unter der Gruppe des „Syndrom X“ zusammengefasst.

## 1.2 Geschichtliches

Bereits vor über 100 Jahren entdeckte ein Pathologe aus Michigan 1895 in der Familie seiner Schneiderin ein gehäuftes Auftreten von Kolon- und Endometrium-Karzinomen. In ihrer Familie (später genannt „Familie G“) kam es bei 17 von 48 Mitgliedern zu Manifestation von Tumorerkrankungen. Alfred S. Warthin publizierte diese Entdeckungen bereits 1913 (1,2).

50 Jahre später beschrieb Henry T. Lynch zwei weitere Familien („Familie M“ und „N“) in denen neben CRCs und Endometrium- auch gehäuft Magenkarzinome auftraten (3).

### 1.2.1 Nomenklatur

Bei einem Arbeitstreffen in Amsterdam 1989 bekam das bis dato bezeichnete „Warthin-Lynch-Syndrom“ den neuen Namen „hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom“ (HNPCC). Hier wurden auch die Amsterdam-Kriterien festgelegt. 15 Jahre später schenkte man bei einem Treffen in Bethesda den extrakolonischen Erscheinungsarten dieser Erkrankung mehr Aufmerksamkeit und nahm den alten Namen „Lynch-Syndrom“ wieder auf (4), der auch heute verwendet werden sollte.

Grafik 1: Statistik Austria

### 1.3 Epidemiologie

Die häufigsten Tumorlokalisationen nach Geschlecht (2012)

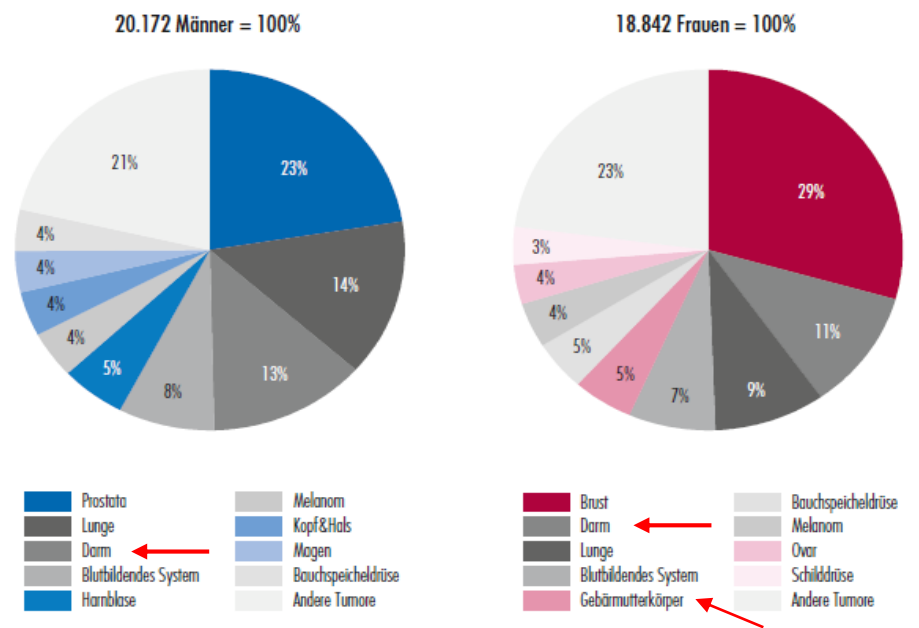
2012 erkrankten 4659 Menschen in Österreich an Darmkrebs. Darunter waren 2639 Männer, das kolorektales Karzinom stellt somit bei Männern die dritthäufigste

Krebserkrankung dar. Bei Frauen ist das CRC mit einer Inzidenz von 2020 Frauen, nach Brustkrebs,

die zweithäufigste Todesursache. In der Steiermark kam es im Vergleich zu den anderen Bundesländern zwischen 2010-2012 zur höchsten Neuerkrankungsrate (5).

Von diesen rund 5000 PatientInnen kann bei 2-5% eine erbliche Ursache angenommen werden (6–8), Henry T. Lynch spricht von bis zu 8% (9).

Bei Patientinnen mit Gebärmutterkarzinomen wird der Anteil von hereditären Tumoren auf 5% geschätzt. Von 942 Frauen, die im Jahr 2012 an Gebärmuttermalignomen erkrankten, sind das 47 Frauen (5).



## 1.4 Klinik

PatientInnen mit Lynch-Syndrom zeichnen sich besonders durch ein frühes Erkrankungsalter (mittleres Alter CRC 44J, mittleres Alter Endometrium-Ca 47Jahre – (3,10)) aus. Ca. 60 % der Tumore betreffen als Primärmanifestation das rechte Hemikolon, das Rektum und das linke Hemikolon sind mit rund 20% gleichhäufig betroffen. Im Gegensatz zu sporadischen Tumoren wachsen Adenome aufgrund der beschleunigten Karzinogenese schneller (verkürzte Adenom-Karzinom-Sequenz), weshalb häufige Vorsorgeuntersuchungen ein wichtiger Bestandteil beim Umgang mit dem Lynch-Syndrom sind. Es kommt auch im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger zu metachronen und synchronen Tumoren; bei 25% wird innerhalb der ersten 10 Jahre nach Erstdiagnose ein Zweitmalignom entdeckt (1). Die autosomal-dominant weitervererbte Erkrankung hat eine Penetranz von bis zu 85% (9).

Das Lebenszeitrisiko beträgt bei Männern für CRC, zwischen 60 und 70%, bei Frauen kann, abhängig vom betroffenen Gen, das Risiko und die Tumorentitäten unterschiedlich angegeben werden.

Grafik 2: Hendriks et al, 2006

MMR Gene	Cumulative Colorectal Carcinoma Risk (at age 70)	Mean Age of Diagnosis of Colorectal Carcinoma	Cumulative Endometrial Carcinoma Risk (at Age 70)	Mean Age of Diagnosis of Endometrial Carcinoma
<i>MLH1</i> , males	65%	43 years		
<i>MLH1</i> , females	53%	43 years	27%	48 years
<i>MSH2</i> , males	63%	44 years		
<i>MSH2</i> , females	68%	44 years	40%	49 years
<i>MSH6</i> , males	69%	55 years*		
<i>MSH6</i> , females	30%	57 years	71%	54 years

\*Difference between males with a mutation in *MSH6* and a mutation in *MLH1* and *MSH2* is not significant (P=0.0845).

### 1.4.1 Morphologie der Tumoren

#### 1.4.1.1 CRC

Bereits Adenome im Kolon sind villös und stark dysplastisch (9). Weiters haben sie eine vermehrte Menge an Adenom-infiltrierenden Lymphozyten und verringerte

Apoptosen im Vergleich zu sporadischen Adenomen(11). Die histologische Differenzierung von Karzinomen ist niedrig, siegelringzellig oder von muzinöser Gestalt. Auch finden sich oft starke lymphozytäre Tumordinfiltration „TIL“ (<2/HPF) und Crohn's Like Leasons (3,12). Die TIL ein wichtiger Marker bei der Diagnose des Lynch-Syndroms (2).

#### **1.4.1.2 Gynäkologische Tumore**

Lu et al. fand in einer Studie an 100 Frauen mit Endometriumkarzinomen vor dem 50. Lebensjahr, dass 9% von ihnen eine Mutation in den MMR-Genen besaßen (sieben im *MSH2*-, jeweils eine im *MSH6*- und eine im *MLH1*-Gen (13)). Die meisten Tumore treten prämenopausal auf. Das Erkrankungsrisiko beträgt 40-60%.

Es wird weiters vermutet, dass hinter 5 bis 10% der epithelialen Ovarial-CAs (60-70% aller Ovarial-CA (14)) ein erbliches Syndrom verborgen ist. Davon sind zweifelsohne Patientinnen mit Mutationen im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen am meisten gefährdet, sie haben ein 40% bzw. 20% Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken (15). Jedoch entwickeln auch 12-24% der Patientinnen mit Lynch-Syndrom ein Ovarialkarzinom (16–18).

#### **1.4.1.3 Magen-, Dünndarm-, hepatobiliäre Tumore**

Magentumore mit vorwiegend intestinaler Differenzierung treten in Lynch-Familien Deutschlands vom 51. - 56. Lebensjahr in 7% der Fälle auf (19). Dünndarmkarzinome wurden speziell bei *PMS2*-Mutationsträgern gefunden (20). Sie befinden sich zu 50% im Duodenum, was die erweiterte ÖGD begründet. Das Lebenszeitrisiko beträgt 4-8%. Das Risiko an hepatobiliären Tumoren zu erkranken ist im Gegensatz zur Normalbevölkerung erhöht und wird mit 2-7% angegeben

#### **1.4.1.4 Pankreastumoren**

Pankreastumore sind bei *EpCAM*-Mutationsträgern betrachtet worden, jedoch können aufgrund des niedrigen Vorkommens keine Aussagen getroffen werden (21).

Das kumulative Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, liegt unter 5% (19).

#### **1.4.1.5 Tumoren des oberen Harntrakts**

PatientInnen aus Lynch-Familien haben ein 8-9% erhöhtes Risiko für Tumore in den oberen ableitenden Harnwegen wie Nierenbecken/Ureter (20). In den niederländischen Studienpopulation wurde im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung bei Männern eine 4,2fache/bei Frauen eine 2,2fache Risikoerhöhung festgestellt (22).

Sie treten häufig als metachrone Tumoren, seltener als Primärkarzinome auf (23).

#### **1.4.1.6 Hautumoren**

Das Lynch-Syndrom kann weiters in die Subgruppe des Muir-Torre-Syndroms unterteilt werden. Eine Verbindung zu *MSH2* (am häufigsten), *MLH1* und *MSH6*-Mutationen kann hergestellt werden (15). Hier kommen neben den Tumoren in den bereits genannten sieben Organgruppen Keratoakanthome und multiple benigne und maligne seborrhische Tumore hinzu (1).

#### **1.4.1.7 Hirntumoren**

Auch Glioblastome und Astrozytome können in Korrelation zum Lynch-Syndrom gesetzt werden (8). Hier finden sich zumeist Keimbahnmutationen im *PMS2*-Gen (19). CRC und Hirntumore werden in Kombination „Turcot-Syndrom“ genannt. Zu beachten ist, dass bei Medulloblastomen in der Kombination mit FAP (Mutation im *APC*-Gen) ebenfalls vom Turcot-Syndrom gesprochen wird (16).

## 1.5 Diagnoseweg

Entdecken KlinikerInnen nun PatientInnen mit einem (charakteristischem) Early-Onset-Tumor und auffälliger Familienanamnese, ist es von wesentlichem Interesse, diejenigen PatientInnen mit erblichen Tumoren herauszufiltern.

Dabei helfen können Algorithmen, sowie oben angeführte etablierte Diagnosekriterien. Dafür ist es jedoch notwendig, einen ausführlichen Familienstammbaum des/der IndexpatientIn erstellt zu haben. Ob hier nun mit Mikrosatellitenanalyse oder Immunhistochemie gestartet wird, ist Gegenstand heftiger Debatten, da keine Methode für sich kosteneffizient, sensitiv und spezifisch ist. Das Hauptziel sollte jedoch – nach einer ausführlichen humangenetischen Beratung- das Finden der krankheitsverursachenden spezifischen Mutation in der Keimbahn sein, um das Familienscreening ermöglichen zu können.

### 1.5.1 Kriterien

Bei den Amsterdam-Konferenzen wurden Möglichkeiten diskutiert, Betroffene zu identifizieren und eine Eingliederung in Screeningprogramme zu ermöglichen (24).

Die anamnestischen Amsterdam-Kriterien wurden wie folgt erstellt:

TABELLE 1 nach Schneider et al, 2012

#### **Amsterdam-I-Kriterien 1990 (alle müssen erfüllt sein)**

- ✓ Mind. 3 Familienangehörige mit histologisch gesichertem CRC
- ✓ Einer davon Verwandter ersten Grades der anderen beiden
- ✓ Erkrankungen in mind. zwei aufeinander folgenden Generationen
- ✓ Mind. 1 PatientIn mit der Diagnose CRC vor dem 50. Lebensjahr
- ✓ Ausschluss einer FAP (Familiären adenomatösen Polyposis)

TABELLE 2 nach Schneider et al, 2012

**Amsterdam-II-Kriterien 1993 (alle müssen erfüllt sein)**

- ✓ Mind. 3 Familienangehörige mit einem CRC oder Lynch—Syndrom-assoziiertem Karzinom
- ✓ Einer davon Verwandter ersten Grades der anderen beiden.
- ✓ Erkrankungen in mind..zwei aufeinander folgenden Generationen
- ✓ Mind. eine PatientIn mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
- ✓ Ausschluss einer FAP (Familiären adenomatösen Polyposis)
- ✓ Tumore müssen histologisch gesichert sein

Kommen KlinikerInnen nach Erhebung einer ausführlichen Familienanamnese zu dem Schluss, dass ein Individuum oben genannte Kriterien erfüllt, sollte unmittelbar eine Mikrosatellitenanalyse bzw. eine Immunhistochemie (IHC) veranlasst werden. Die IHC ist kostengünstig und zeigt mit einer hohen Wahrscheinlichkeit, welches MMR-Gen betroffen ist. Bei MSI-h und auffälliger IHC wäre der nächste Schritt der Nachweis einer Mutation in der Keimbahn.

TABELLE 3 nach Schneider et al, 2012

**Revidierte Bethesda-Kriterien (2004; ein Kriterium muss erfüllt sein)**

- CRC vor dem 50. Lebensjahr
- Synchrones/Metachrones CRC oder andere Lynch-Syndrom-assoziierte Tumore (unabhängig vom Alter)
- CRC mit MSI-h vor dem 60. LJ
- PatientIn mit CRC und einem erstgradig Verwandten mit CRC oder Lynch-Syndrom-assoziiertem Tumor (<50 Jahre bei Diagnose)
- PatientIn mit CRC und zwei oder mehr erst- oder zweitgradig Verwandten mit CRC oder Lynch-Syndrom-assoziiertem Tumor (unabhängig vom Alter)

### 1.5.1.1 Schwierigkeiten

Der demographische Wandel bringt das Problem der immer kleiner werdenden Familien mit sich. Die Amsterdam-Kriterien können nicht erfüllt werden und oft finden sich in kleinen Familien unauffällige Familienanamnesen. Die weniger spezifischen und auf Einzelfälle anwendbaren Bethesda-Kriterien können hier den Verdacht Lynch-Syndrom/HNPCC bestärken.

Bei Analyse eines PatientInnenkollektivs kann rasch ein grundlegendes Problem der oben genannten Kriterien erkannt werden: z.B. erfüllen nur ca. 50% der PatientInnen mit Lynch-Syndrom (mit Keimbahnmutation der MMR-Gene) die oben genannten Amsterdam II Kriterien. Werden die Bethesda Kriterien angelegt, findet sich in ca. 20% eine Mutation in den MMR Genen *MLH1*, *MSH2* oder *MSH6*. Wesentlich spezifischer ist die Konstellation „CRC und *MSH2*-Expressionsausfall“, hier kann mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit bereits von einer Keimbahnmutation ausgegangen werden (6).

In den deutschen S3-Leitlinien zur Diagnostik wird in zwei Gruppen unterteilt. Jene zur ersten zugehörigen Gruppe des Lynch-Syndroms mit eindeutigen Mutationen, und jene Hochrisikogruppe, die zwar die Bethesda, teils sogar Amsterdam-Kriterien erfüllen, aber sich keine Mutation finden lässt. Hier wird vom „HNPCC-Syndrom“ oder „familiärem CRC“ gesprochen (23).

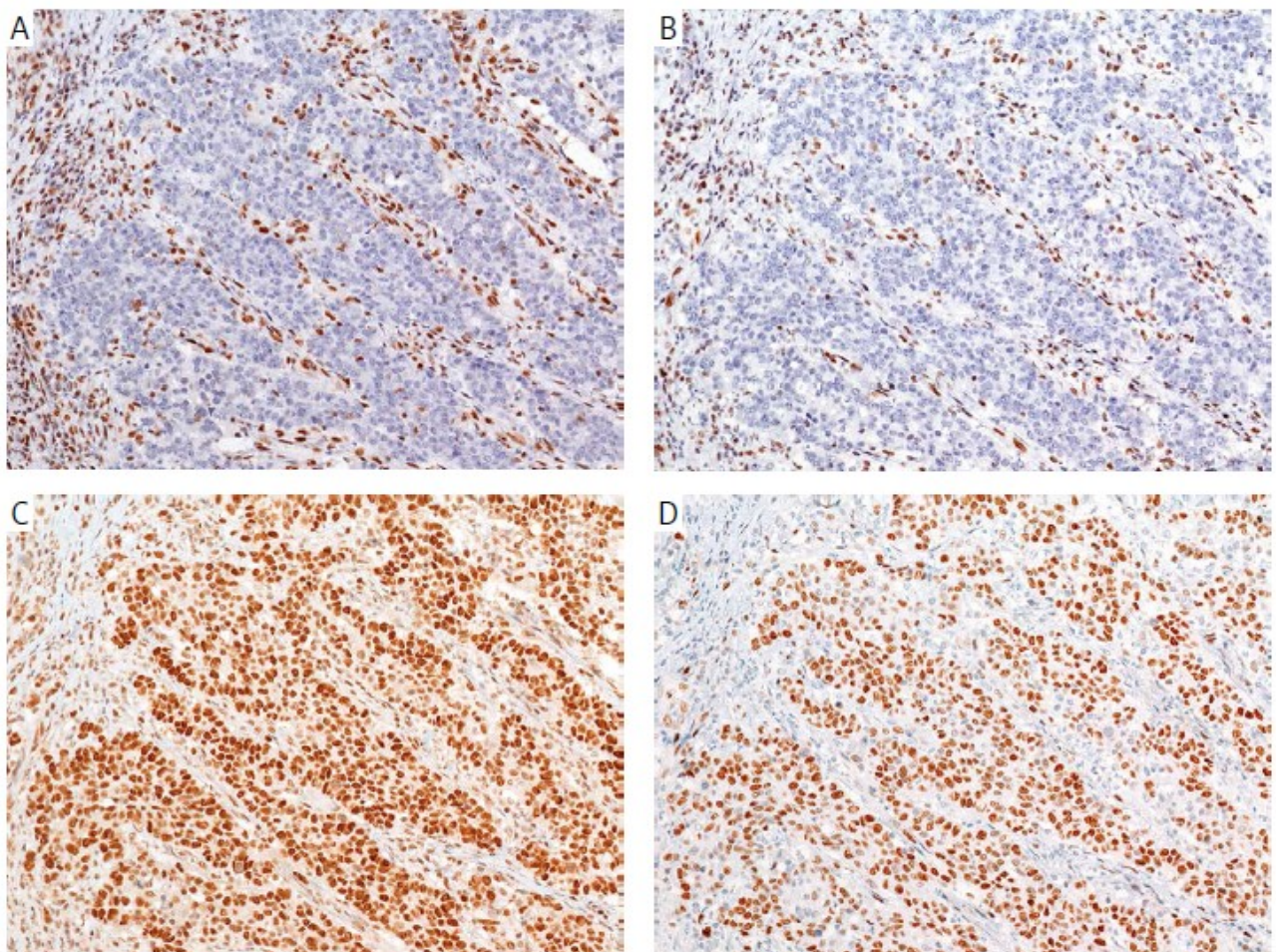
### 1.5.2 Wahrscheinlichkeitsprogramme

Analog zu weiteren erblichen Tumorerkrankungen (z.B. dem erblichen Brust- und Eierstockkrebs-Syndrom) wurden auch für das Lynch-Syndrom Programme entwickelt, die bei möglichst genauer Eingabe von Informationen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer MMR-Genmutation vorhersagen, hier wären vornehmlich die Analyse-Tools PREMM, MMR pro und MMR predict zu nennen (25–27). Für ein vorselektiertes PatientInnengut mit CRC kann leichter die Entscheidung getroffen werden, wer zur molekulargenetischen Untersuchung weitervermittelt wird und bei welchen PatientInnen sporadische Tumore wahrscheinlicher sind (28). Grundsätzlich sollte aber allen in Frage kommenden PatientInnen eine humangenetische Beratung angeboten werden.

### 1.5.3 Immunhistochemie

Weiterführende molekularpathologische Untersuchungen müssen bei bereits einem erfüllten Bethesda-Kriterium durchgeführt werden (29). Hier kann nun entweder die Immunhistochemie (IHC) oder Mikrosatellitenanalyse als weiterer diagnostischer Test zum Einsatz kommen. Bei der Immunhistochemie wird anhand von Tumorgewebe die Expression der MMR-Proteine untersucht. Antikörper gegen die Proteine MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 werden eingesetzt, im CRC gilt eine Färbung von weniger als 10% der nukleären Kerne als negativ. Die nukleäre Expression der Normalschleimhaut dient als Positivkontrolle(19).

Grafik 3: Setaffy et al, 2015



**Fig. 7.** Example of lost mismatch repair (MMR) protein expression in a colorectal adenocarcinoma with high-level microsatellite instability (MSI-H): Loss of nuclear MLH1 (A) and PMS2 (B) staining, but intact expression of MSH2 (C) and MSH6 (D) staining in a right-sided tumor of a 75-year-old woman; non-neoplastic stromal tissue with inherent inflammatory cells serves as an internal positive control (serial sections)

Kann immunhistochemisch bereits der Ausfall in einem der Proteine MLH1, MSH2, MSH6 oder PMS2 nachgewiesen werden, ist dies ein guter Anhaltspunkt für weitere Mutationsanalyse. Bei sicher unauffälliger IHC sollen weitere diagnostische Schritte unternommen werden.

Die Sensitivität dieser Methode zur Identifikation Lynch-Syndrom assoziierter-Tumoren beträgt 94%.

### **1.5.4 Mikrosatellitenanalyse**

Als Mikrosatelliten werden kurze repetitive DNA-Sequenzen bezeichnet, die in Tumorzellen beim Lynch-Syndrom in niedriger oder höherer Anzahl als beim Wildtyp vorkommen (30). Hier kann eine vergleichende PCR-Analyse aus Lymphozyten aus EDTA-Blut und Tumor-DNA Klarheit schaffen(31), sie spielt eine zentrale Rolle bei der Diagnose des Lynch-Syndroms (12).

Es wurde sich auf die Verwendung von Panels mit fünf Mikrosatelliten-Markern geeinigt. Dieses Panel benötigt, wie bereits erwähnt, vergleichende DNA aus weißen Blutzellen.

Sind nun zwei der zu amplifizierenden Marker in ihrer Länge verändert, spricht man von „MSI-high“, hat nur ein Amplifikat eine andere Länge als ursprünglich wird diese Veränderung als „MSI- low“ bezeichnet. MSS bedeutet, alle fünf DNA-Proben sind sowohl im Tumormaterial als den Lymphozyten gleich lang.

Nur 80% der PatientInnen mit Amsterdam I/II Kriterien weisen im Tumorgewebe MSI auf. 30% der PatientInnen, die die Bethesda-Kriterien erfüllen, weisen MSI auf.

#### **1.5.4.1 MSI bei sporadischen Tumoren, CIMP**

Mikrosatelliteninstabilität kommt auch bei sporadischen CRC-Tumoren in 15% der Fälle vor (8). In diesen Fällen kommt es sehr häufig zu einer somatischen (nicht hereditären) Genausschaltung durch Hypermethylierung des *MLH1*-Gens. Dies wird als „CpG island methylator phenotype“ (CIMP) bezeichnet (12).

Hier kommt es nicht aufgrund einer Keimbahnmutation und zusätzlichem späteren „second hit“ zum Ausfall des Gens, wie beim Lynch-Syndrom. Bei CIMP fällt die

Funktion des *MLH1*-Proteins im Laufe des Lebens durch epigenetische Veränderungen aus.

In 40-50% der sporadischen CRCs mit MSI ist auf eine V600E Mutation des *BRAF* Onkogens zurückzuführen (an der Stelle c.1799T>A wird die Aminosäure Valin durch Glutaminsäure ersetzt) (32,33). Durch diese epigenetische Veränderung kommt es bei Tumorsuppressor-Genen zur Inaktivierung (*p16*, *PTEN*, *E-cadherin*, *hMLH1*).

## 1.6 Relevanz in der Klinik

PatientInnen mit synchronen Kolonkarzinomen wird zur erweiterten Resektion geraten, aber generell wird keine prophylaktische Kolektomie für Lynch-PatientInnen empfohlen.

Die Rolle von Neopeptiden und Oberflächenproteinen, die der Metastasierung entgegen wirken, wird noch diskutiert, aber die bessere Prognose von LS-PatientInnen im Vergleich zu sporadischen TumorpatientInnen ist bereits bewiesen (34,35)

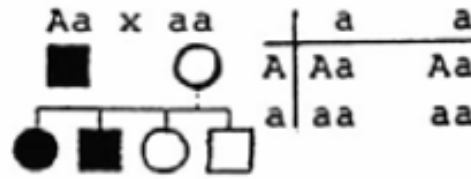
Die Forschung auf diesem Gebiet ist deshalb hochrelevant, weil die weit verbreitete Chemotherapie mit 5-Fluoruracil in Tumoren mit Mutationen der MMR-Genen verminderte Wirkung zeigt. In einer Studie in der die adjuvante Chemotherapie 5-Fluoruracil/Leucovorin mit Irinotecan verglichen wurde, zeigte letztere höhere 5-Jahres-Überlebensraten im Vergleich zur Kombination 5-FU/Leucovorin. Nur MSI-h und durch IHC bewiesener MMR-Verlust wurden einbezogen (36,37).

Weiters gab es bereits erste Studienergebnisse, die einen Zusammenhang zwischen NSAR und Senkung der Adenomanzahl zeigten. Aktuell untersuchen Studien wie „CAPP3“ und MesaCAPP den Einfluss von entzündungshemmenden Medikamenten wie Aspirin 600mg auf die Krebsinzidenz in Lynch-PatientInnen (38).

## 1.7 Genetik

Grafik 4: Genetik M07, 2011

### 1.7.1 Autosomal-dominanter Erbgang



Autosomal-dominant vererbt wird eine Krankheit dann, wenn ein Allel (A) die Mutation trägt und diese mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% geschlechtsunabhängig an seine

Nachkommen weitervererbt wird. 50% der Kinder können gesund sein, genauso wie auch 4 Kinder hintereinander eine krankmachendes Mutation weitervererbt bekommen können. Das betroffene Allel ist im Fall des Lynch-Syndroms bei bis zu 80% seiner TrägerInnen penetrant. Dies erklärt nun, warum auch Generationen mit Tumorerkrankungen „übersprungen“ werden können. Hier ein Beispiel: bei einer Penetranz von 80% gibt es bei fünf Geschwistern immer eines, das zwar an seine Kinder weitervererben kann, selbst jedoch gesund ist.

50 % der Kinder Merkmals-träger, Erkrankungsrisiko 50 %

Eine häufige Beobachtung ist, dass obwohl Menschen, die die Amsterdaml/II/Rev. Bethesdakriterien erfüllen, dennoch keine krankheitsverursachende Ursache (Mutation) besitzen. Diesem Phänomen des Syndroms X soll zu einem späteren Zeitpunkt Beachtung geschenkt werden.

### 1.7.2 Molekulargenetische Ebene

Gene sind Nucleotidbausteine, die für ein bestimmtes Protein kodieren. Knapp 22.000 Gene befinden sich im menschlichen Erbgut bzw. auf den Chromosomen. Der Mensch hat in jedem Zellkern 22 Paar Chromosomen, plus einem X- und einem Y-Chromosom bei Männern und zwei X-Chromosomen bei Frauen.

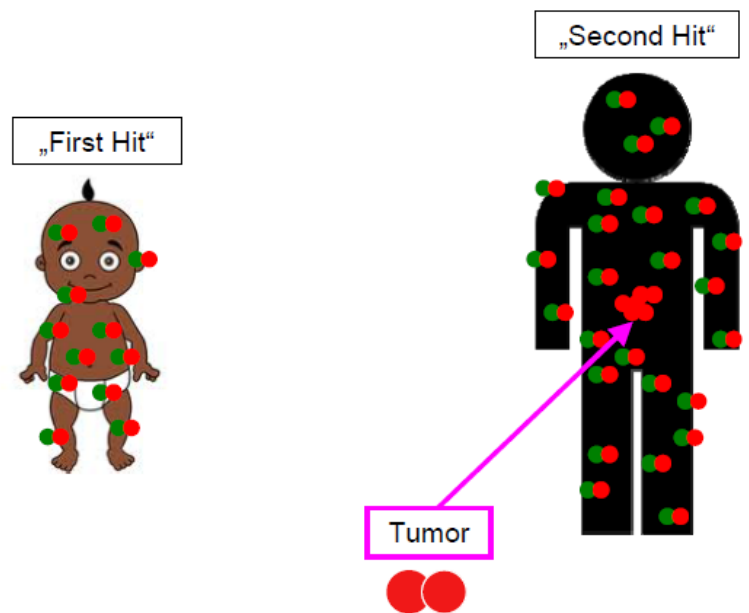
Der Genlocus für *MLH1* ist am kurzen Arm des Chromosoms 3 (3p21.3) lokalisiert, *PMS2* am kurzen Arm des Chromosoms 7 (7p22) und *MSH2* (2p21–p22) und *MSH6* (2p16) befinden sich beide am kurzen Arm von Chromosom 2. Eine Publikation zeigte, nachdem 2000 Individuen getestet wurden, dass für ca.

90% der Krankheitsfälle Mutationen in *MLH1* und *MSH2* die Erklärung sind, für 7%-10% der Krankheitsfälle werden Mutationen in *MSH6* verantwortlich gemacht, auf *PMS2* entfallen weniger als 5% (39,40).

Der Unterschied im klinischen Erscheinungsbild dieser Gene ist die Art der Tumorerkrankungen und der Erkrankungsbeginn. Die Rolle, die die Gene *MLH3* (ein weiteres MMR-Gen), *AXIN2* und *TGF $\beta$ R2* spielen, ist noch nicht endgültig geklärt (41–43).

Grafik 5: aus Diagnostik des Lynch-Syndroms, 2012

Jede Sekunde gehen im ganzen Körper Millionen Zellen zugrunde, die ersetzt werden, dies entspricht einem gesunden Turn-Over. Besitzt ein Individuum jedoch von Geburt an ein krankes Allel (=Keimbahnmutation) kann durch jeden möglichen molekularen Mechanismus (Mutation, LOH...) nach Knudsons „Two-Hit-Modell“ das zweite gesunde Allel betroffen sein. Diese können Onkogene aber meist Tumorsuppressorgene sein, die dann ein erhöhtes Tumorrisiko bedingen (31). Für fehlerfreie Replikation sorgen nun unter anderem die Mismatch-Repair-Gene.



Da das Lynch-Syndrom eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung ist, die auf einer Keimbahnmutation beruht, kann dies in der DNA (z.B. aus einem EDTA-Blut-Röhrchen) nachgewiesen werden. Bis vor wenigen Jahren war der Standard hier die „Sanger“-Sequenzierung. Als Ergebnis findet man pathogene Mutationen, „Unclassified Variants“ (UVs) oder Polymorphismen (SNPs) bzw. unauffällige Befunde (Syndrom X). Bei der initialen molekulargenetischen Analyse hat zwischenzeitlich das Next-Generation Sequencing eine sehr hohe Bedeutung erlangt, da hier Proben deutlich schneller und kostengünstiger untersucht werden können.

### 1.7.3 Syndrom X

Manche Autoren unterteilen das Lynch-Syndrom in zwei Entitäten: das eigentliche „Lynch-Syndrom“ mit Keimbahnmutationen in den MMR-Genen mit MSI-Tumoren, sowie das „HNPCC Typ X“ mit MSS-Tumoren, deren genetische Ursache unklar ist (31).

Ein weitere große Subgruppe des untersuchten PatientInnenkollektivs sind die zahlreichen PatientInnen, die zur Gruppe „Lynch-Syndrom“ zählen aber keine oder als „nicht krankmachend“ bezeichnete Veränderungen im Genom haben. Neben nachweisbaren Defekten auf molekulargenetischer Ebene, wie Mutationen von denen es ca. 1000 derzeit bekannte für das *MLH1*-Gen gibt, kann es aber auch noch zu UVs kommen, über deren klinischer Relevanz sich Experten nicht im Klaren sind.

Daneben existieren außerdem noch zahlreiche Polymorphismen (SNPs), die als solche bezeichnet werden, weil über 1% der Gesamtbevölkerung dieses Merkmal auf ihrer DNA trägt. Ein Single Nucleotid Polymorphismus ist nicht prägend für Lynch-Syndrom an sich, aber intensive Forschung wird betrieben, um Relationen zu filtern. Erfüllen PatientInnen die Amsterdam-Kriterien und eindeutige Mutationen können jedoch nicht gefunden werden, müssen v.a. erstgradig Verwandten trotzdem intensivisierte Vorsorgeuntersuchungen empfohlen (19) werden.

### 1.7.4 FAP

Eine weitere wichtige Differentialdiagnose zum hereditären Darmkrebs mit ebenfalls autosomal-dominantem Erbgang ist die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), hier ursächlich ist eine Mutation im *APC*-Gen (5q 21-22). Der Unterschied ist ein Life-Time-Risiko von annähernd 100%, eine frühzeitige Kolektomie bietet in diesen Fällen meist den einzigen kurativen Ansatz. Ein großer Unterschied ist hier jedoch die Klinik, bei einer Koloskopie finden sich bei der klassischen FAP hunderte bis tausende Polypen, wobei als Differenzialdiagnose die attenuierte FAP bedacht werden muss, bei der sich in höherem Alter zahlenmäßig deutlich weniger Auffälligkeiten finden lassen (9).

### 1.7.5 *EpCAM*-Mutationen

Neben einer Hypermethylierung des *MLH1*-Gens wurden auch Veränderungen im *MSH2*-Gen als Ursache für das Lynch-Syndrom untersucht (21). Hier wurden 194 Personen weltweit mit angeborenen Mutationen im Bereich des 3' Endes des *EpCAM*-Gens untersucht. Ein vergleichbar hohes Risiko für CRC, verglichen mit *MLH1*-MutationsträgerInnen, konnte gefunden werden.

Trägerinnen mit kombinierter *EpCAM-MSH2*-Mutation haben ein signifikant höheres kumulatives Lebenszeitrisiko (55%) an Endometriumkarzinomen zu erkranken, als Trägerinnen, die nur eine Mutation im *EpCAM*-Gen haben (12%). Erklärungen hierfür werden gesucht, stehen aber jedenfalls im Zusammenhang mit Adhäsion und Proliferation. Abhängig ist das Erkrankungsrisiko von Ort und Länge der Deletion. Das erhöhte CRC-Risiko wird auf die gewebsspezifische Inaktivierung der *MSH2*-Promoter-Region zurückgeführt.

## 1.8 Das humangenetische Beratungsgespräch

Bei einer genetischen Beratung nehmen je nach Wunsch des/r IndexpatientIn, sie selbst, engste Angehörige, sowie einE FachärztIn für Humangenetik teil.

In mehreren Schritten wird das aktuelle Erkrankungsbild, bzw. der Grund für die Konsultation besprochen, sowie ein ausführlicher Stammbaum erstellt. Ferner wird ausführlich auf die Konsequenzen der Untersuchung für den/die IndexpatientIn und die Familie eingegangen. Zusätzlich werden die aktuellen Vorsorgeprogramme diskutiert.

Wünscht der oder die PatientIn bereits eine genetische Testung, wird EDTA-Blut abgenommen und die nötigen Einwilligungen dafür erklärt und besprochen. Auf die möglichen Interpretationsmöglichkeiten der Ergebnisse des Testes wird hingewiesen und ein Termin meist wenige Wochen später für die Ergebnismitteilung vereinbart.

In einer zweiten Sitzung wird das Ergebnis mitgeteilt, im Fall vom Lynch-Syndrom eine Keimbahnmutation in einem der MMR-Gene oder bei Erfüllung der

diagnostischen Kriterien Zugehörigkeit zum Syndrom X. In beiden Fällen werden wiederum die Konsequenzen (Vorsorgeuntersuchungen und gegebenenfalls familiäres Risiko) besprochen.

Auch die Entscheidung auf Nichtwissen im Sinne der **PatientInnenautonomie** muss berücksichtigt werden, wobei hier von FachärztInnen für Genetik auch immer auf die Mitverantwortung für weitere Generationen (sowie vorherige, falls Vorfahren noch leben) hingewiesen wird.

## 1.9 Vorsorge

Es gelten international ähnliche Programme. Achtzugeben wäre auf den generell früher beginnenden Krankheitsbeginn bei *MLH1*- Mutationen und dem höheren Erkrankungsalter bei einer *MSH6*- und *PMS2*-Mutation.

TABELLE 4: Jährliche Vorsorgemaßnahmen	
	Ab dem 25. Lebensjahr (bzw. 5-10 Jahre vor jüngstem Erkrankungsalter)
Anamnese und körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einmal jährlich</li> </ul>
Abdomensonographie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einmal jährlich</li> </ul>
Komplette Koloskopie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einmal jährlich, ab 20. LJ bei Männern mit <i>MLH1</i>-Mutation</li> </ul>
Gynäkologische Untersuchung + endovaginale Untersuchung + Endometriumbiopsie (Aspirationszytologie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einmal jährlich</li> </ul>
Urinzytologie (vor allem <i>MSH2</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einmal jährlich</li> </ul>
Ösophagastroduodenoskopie + Polypektomie (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle zwei Jahre beginnend mit dem 30.-35. Lebensjahr</li> </ul>
Screening der Ovarien und des Pankreas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine klaren Empfehlungen, da klinischer Benefit limitiert</li> </ul>

Aus oben angeführter Tabelle kann hervorgehen, dass es weitreichende Konsequenzen für die Lebensführung und Planung der Lynch-PatientInnen und anderen HochrisikopatientInnen hat, regelmäßig einmal jährlich alle Untersuchungen machen zu lassen. Ebenfalls ist es ein gesundheitspolitisches Thema, da natürlich jede dieser Untersuchungen Ressourcen kostet.

Rechtzeitige Adenomentfernung kann daher Morbidität und Mortalität gravierend senken(4,44).

Weiters sind hier erneut die FachärztInnen für Humangenetik, Gynäkologie und Gastroenterologie und aller anderen Disziplinen gefragt, wenn es darum geht, die Motivation und Untersuchungsbereitschaft hoch zu halten. Auch wenn Tumore des Lynch-Syndroms muzinös und oft niedrig differenziert sind, ist ihre Prognose ähnlich den sporadischen Tumoren (45).

Aus einer deutschen Studie ging hervor, dass 90% der IndexpatientInnen an Untersuchungen zur Vorsorge teilnehmen, jedoch nur 30-60% ihrer Angehörigen (17).

### **1.9.1 Prophylaktische chirurgische Maßnahmen**

Parry et al. fand bezugnehmend auf die segmentale Kolektomie eine Reduktion des Risikos für metachrone CRCs um 30% für jede zehn Zentimeter Dickdarm, die entfernt wurden (46). Eine prophylaktische Rektosigmoidektomie ist wegen der vorwiegend rechtsseitigen Lokalisation (in rund 2/3 der Fälle) nicht ausreichend (3).

Ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit einer Patientin hoch, sollte über die Sinnhaftigkeit von vorsorglicher Hysterektomie/ Ovarektomie insbesondere bei *MSH6*-Mutationsträgerinnen nachgedacht werden.

Prophylaktische Hysterektomie mit oder ohne Entfernung der Adnexe sollte dann bei Frauen mit abgeschossenem Kinderwunsch in Betracht gezogen werden. Es gilt hier, die Balance zwischen kumulativen Krebsrisiko und den Langzeitnebenwirkungen der Prämenopause zu finden (1,18,47).

## **1.10 Biopsychosoziale Aspekte**

Neben den Konsequenzen für die biologische Gesundheit, entsteht bei Diagnosestellung auch eine völlig andere psychosoziale Situation (48). Ein Leben mit der Diagnose, häufige Vorsorgeuntersuchungen, sowie die hohe Wahrscheinlichkeit eines Lynch-Syndroms in weiteren Generationen sind Dinge, die zu berücksichtigen sind.

### **1.10.1 Verschwiegenheitspflicht**

Die Situation von sogenannten Indexpersonen ist in Österreich im Jahr 2016 nach wie vor alles andere als leicht. In Zeiten von elektronischen Gesundheitsakten, ist für Betroffene Datenschutz ein wichtiges Thema. Das geschulte Team an Universitätskliniken, die genetische Tests anbieten, ist gesetzlich auf Grund des Österreichisches Gentechnikgesetz zu strikter Verschwiegenheit verpflichtet (49). Von Klinikseite dürfen an die Arbeitgeber keine Informationen über Testergebnisse oder überhaupt durchgeführte Tests weitergegeben werden. Dies ist am Institut für Humangenetik, Graz, sichergestellt durch durchgeführte freiwillige und nationale Akkreditierungen mit Zertifikaten wie „ÖNORM EN ISO 15189:2013“ (50).

### **1.10.2 Internet- und private Anbieter von genetischen Testungen**

Dem Trend, ohne ärztliche Begleitung den Grund für monogene Erkrankungen im Internet zu finden, oder beispielsweise sog. „Brustkrebsgene“ im Internet oder in privaten, nicht zertifizierten Einrichtungen testen zu lassen, stehen nationale und internationale Experten zurecht überaus kritisch gegenüber. Der Technik, dem Datenschutz und der (meist nicht existenten) fachärztlichen Betreuung der KlientInnen wird hier viel zu wenig Beachtung geschenkt (51,52). Nach einer Anmeldung im Internet und Einsendung einer Speichelprobe, erhält man nach wenigen Wochen per Email einen Bescheid über sein Testergebnis. Die Aussagekraft derartiger Untersuchungen von Privatunternehmen (genannt seien hier beispielsweise wie „23 and me“ (USA) oder DNA plus (Deutschland), die ganze Genomtestungen (PGT) für wenige hundert Euro anbieten, muss stark angezweifelt werden.

### **1.10.3 Zufallsbefunde**

Die Sanger-Sequenzierung wird, wie oben besprochen, nun kontinuierlich durch „Next Generation Sequencing“ abgelöst. Hier werden große Gen-Panels verwendet, um eine monogene Erkrankung aufzudecken. Eine ethisch sehr interessante Frage ist, wie in Zukunft mit Zufallsbefunden umgegangen werden soll. Damit keine Zufallsbefunde generiert werden können, werden im diagnostischen Bereich ausschließlich Gene bioinformatisch ausgewertet, die im Zusammenhang mit der Erkrankung stehen und über die der Patient bzw. die Patientin vorab aufgeklärt wurde und hierzu schriftlich seine Einverständnis gegeben hat.

### **1.10.4 Schwierigkeiten**

#### **1.10.4.1 Kosten**

Die Kostenübernahme von genetischen Testungen durch die öffentlichen Krankenkassen stellt sich in Österreich in manchen Fällen kritisch dar. Genetische Testungen können sehr teuer sein, wie z.B. die Sanger-Sequenzierung aller vier MMR-Gene mit allen Exons. Besserung kann hier in Zukunft die gleichzeitige Analyse krankheitsverursachender Gene mittels spezieller Tumor-Panels beim „Next Generation Sequencing (NGS)“ verschaffen.

#### **1.10.4.2 Compliance**

Kommt man nun zu hereditären Erkrankungen im engeren Sinne, betrifft die Entscheidung zur genetischen Testung ja nicht nur das Leben der IndexpatientInnen, sondern auch das der gesamten Familie. Die Compliance bei verdächtigen Familienkonstellationen oder niedrigdifferenzierten CRC ist auch deshalb so niedrig, da die Zusammenhänge oft falsch interpretiert und die relative Häufigkeit von erblichen Krankheiten unterschätzt werden (53). Oftmals sind womöglich bereits Elternteile oder Verwandte zweiten Grades an Tumoren erkrankt oder verstorben und Verdrängung spielt eine weitere Rolle.

Die klinisch tätigen ÄrztInnen (GastroenterologInnen, GynäkologInnen und ÄrztInnen aller anderen Fachdisziplinen) spielen hier nun eine wichtige Rolle in der Krankheitserkennung und dem ersten Gedanken zur Abklärung mittels Genetik.

Zu besserer Compliance kann hier bereits bei Krankheitsverdacht ein ausführliches Gespräch beitragen. Wichtig wäre, dass die klinischen ÄrztInnen über die möglichen weiteren Schritte aufklären, die sich ergeben. (Dies kann meist aus Zeit-, aber auch aus Kompetenzgründen oft nicht zufriedenstellend durchgeführt werden. (53))

Es gibt Matrizen nach denen RisikopatientInnen bereits eingestuft werden, sowie Kalkulationsprogramme die das individuelle Risiko berechnen, ähnlich wie es sie bereits seit längerem für *BRCA*-Mutationen gibt (25–27).

Der nächste Schritt zur genetischen Beratung, bei dem nun die erste bewusste Entscheidung der PatientInnen erfolgt, wird daher in vielen Fällen nicht gemacht und kommt es oft zu Verlusten der PatientInnenzahl.

#### **1.10.4.3 Coping**

PatientInnen, die erst kürzlich von einer Tumorerkrankung erfahren haben, brauchen oft Zeit ihre Krankheit anzunehmen. Organisationen wie die „Österreichische Krebshilfe“ und andere bieten vielfältige Programme, Informationsmaterial und kostenlose Teilnahme in Selbsthilfegruppen an. Jedoch bräuchten besonders Menschen mit frühem Auftreten von Krebserkrankungen psychologische Hilfestellungen in Bezug auf Vereinbarkeit der Krankheit/Therapie mit Arbeitsleben, sowie Copingstrategien, mit der Krankheit umzugehen. Auch sollte die Rolle die FachärztInnen für Humangenetik mit kompetenter Beratung und Klärung von theoretischen wie praktischen Problemen helfen.

## 1.11 Arbeitsziele

Diese Arbeit möchte sich durch Analyse von Eigen- und Familienanamnese von PatientInnen im südlichen Österreich (Steiermark, Kärnten, Salzburg, Burgenland) der Thematik Lynch-Syndrom annähern. Wie werden Mutation bei diesem PatientInnenklientel diagnostiziert, wieviele Familienmitglieder sind im Durchschnitt involviert und welche Veränderungen auf molekulargenetischer Ebene können gefunden werden? Weiters interessiert, ob die gewählten PatientInnen aus den Jahren 2007-2015 eine repräsentative Kohorte im Vergleich zu europäischen PatientInnengruppen bildet.

Ziel dieser Arbeit ist es, diese Daten in einer professionellen Datenbank abzubilden, mit pathologischen und klinischen Befunden zu verknüpfen und aussagekräftige Assoziationen zu erstellen. Dies soll v.a. im molekulargenetischen Bereich (Mutationen, Polymorphismen) abgebildet werden. Hilfreich wäre es daher, durch Evaluation der in unserer Arbeit gewonnenen Erkenntnisse, den aktuellen diagnostischen Algorithmus zu optimieren (29).

## 2 Methodik

Den Grundteil dieser Arbeit bildeten Literaturrecherche plus anschließender Befüllung einer Datenbank, die bereits 2013 in einer vorausgegangenen Diplomarbeit fertiggestellt wurde. Hierbei handelt es sich um eine Microsoft Access Datenbank, in der relevante PatientInnendaten aus den Jahren 2007 (Jänner) - 2015 (März, Ende der Dateieingabe) in Korrelation gesetzt wurden. Besonderes Augenmerk wurde auf Klinik, Verwandtschaftsgrade und molekularbiologische Veränderung der Analysetechnik über die Jahre gelegt.

### 2.1 Zustimmung

Jeder PatientIn gibt zu Beginn der molekulargenetischen Testungen am genetischen Institut ihre/seine schriftliche Einwilligung gemäß dem Österreichischen Gentechnikgesetz.

Im Zuge dieser Diplomarbeit wurden Daten retrospektiv ausgewertet und keine neuen Testungen durchgeführt, warum auch keine weitere explizite Zustimmung seitens der PatientInnen benötigt wurde.

Zum Schutz sensibler PatientInnendaten wurden computergenerierte Buchstaben/Zahlenkombinationen benutzt und die Namen der PatientInnen zu keiner Zeit veröffentlicht.

Aus den PatientInneninitialen wurde eine verschlüsselte PatientInnen-ID geniert, die die PatientInnen durch den gesamten Arbeitsprozess der Diplomarbeit begleiten.

Dieser besteht aus einer fortlaufenden Nummer (1-111), wobei nur 106 PatientInnen teilnahmen, jedoch aus technischen Gründen, da bereits vergebene Nummern nicht mehr gelöscht werden konnten, sowie den Initialen.

## 2.2 Vorgehensweise

Hierfür hatte das Programm im Wesentlichen zwei Hauptmasken auf der Anwenderseite. Die erste, für die folgende Daten benötigt wurden:

Grafik 6: Arbeitsmaske Eingabe „Neuer Patient“

The screenshot shows a software window titled "Patient" with a red close button. The main heading is "Neuen Patienten anlegen". The form contains the following elements:

- CODE: Text input field
- ID: Masked input field showing "#####"
- Geschlecht: Dropdown menu
- Geburtsdatum: Date input field
- Alter zur Erstdiagnose: Text input field followed by "Jahre"
- Datum Erstdiagnose: Date input field
- Erstdiagnose: Large text area
- Amsterdam I: Checkbox
- Amsterdam II: Checkbox
- Rev Bethesda: Checkbox
- Zuweiser: Dropdown menu with "Neu" and "..." buttons
- Buttons: "OK" and "abbrechen"
- Status bar: "Datensatz: 107 von 107", "Kein Filter", and "Suchen" search field

- Alter
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Erstdiagnose ODER Gesund
- Erfüllung der diagnostischen Kriterien (Amsterdam I, II oder Revidierte Bethesda-Kriterien); Mehrfachwahl möglich



Rücksicht  
Besonders viel Arbeit wurde in die Verarbeitung von Stammbäumen und deren Umschreibung in Verwandtschaftsbeziehungen (Verwandte ersten, zweiten, Grades usw.) gelegt. Es wurden die Beziehung, das Geburts-, Erkrankungs- und im Todesfall Sterbedatum  
genommen.  
eingegeben.  
Der Hauptteil der Arbeit beschäftigt sich jedoch mit molekulargenetischen Ergebnissen und Analysen des Tumormaterials.

### **2.3 Arbeitsablauf am Institut**

Die Dateneingabe und Auswertung erfolgte am Grazer Institut für Humangenetik, je nach eigenem Zeitmanagement wurde in der Zeit zwischen März 2014- März 2015 gearbeitet.

Ebenfalls zum Arbeitsprozess gehörten Teilnahme an Beratungsgesprächen mit TumorpatientInnen und Besuche in den Laboren des Instituts, um auch die Verarbeitungsschritte einer Blutprobe von Anfang bis Ende (Befund) zu verfolgen und die einzelnen Arbeitsschritte kennenzulernen.

### **2.4 Analysen**

Die Datenanalysen wurden nach der Eingabe in die Datenbank „Access 2013“ in „Excel 2013“ analysiert.

Parallel wurde während des gesamten Arbeitsprozesses in einer Exceltabelle eine Liste mit den Polymorphismen geführt. Geachtet wurden hier vor allem auf die bekannten Mutationen in den Mismatch-Repair Genen, sowie Veränderungen unklarer klinischer Signifikanz (UVs) und Polymorphismen, Veränderungen, die >1% der Gesamtbevölkerung im Genom tragen.

### **2.4.1 Auswertung der Datenbank**

Im Schritt der Auswertung konnte präzise das jeweilig gewünschte Detail mit allgemeinen Informationen wie Alter, Mutation oder Erfüllung der Bethesda-Kriterien verknüpft und gefiltert werden.

Hauptaugenmerk wurde auf die klinisch relevanten Daten wie Laborparameter, pathologischer Befund, Molekulargenetik, Verwandtschaft, Vorsorgeuntersuchungen, Therapie und Begleiterkrankungen gelegt.

Generiert und in Diagrammen und Tabellen aufbereitet wurden die Daten im Microsoft Office Excel-Programm, Version 2013.

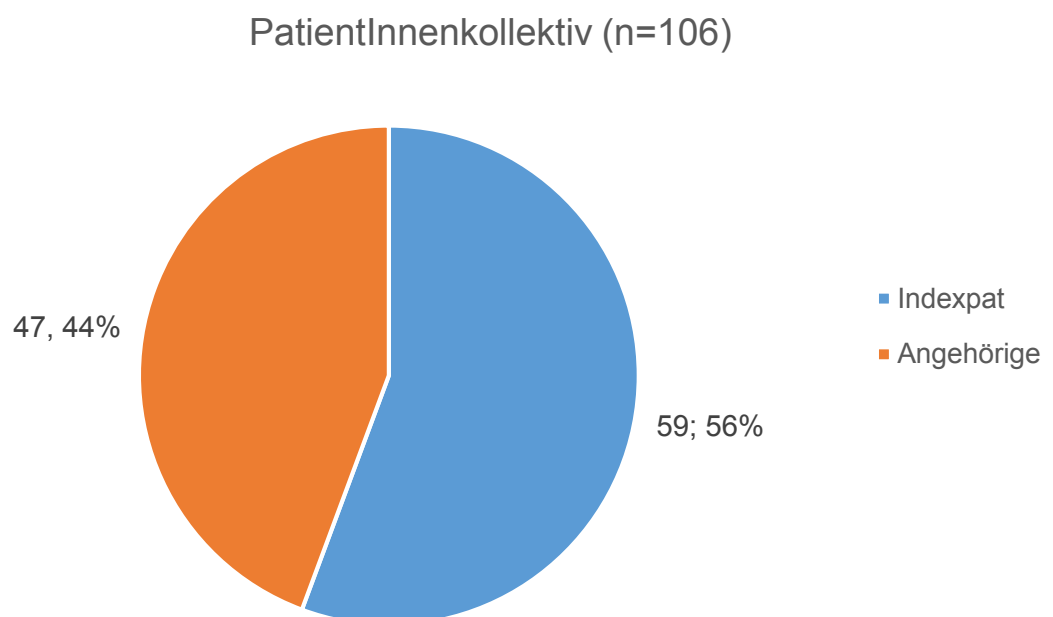
### 3 Ergebnisse

Von 2006 bis 2015 (Erhebungsende) wurden am medizinischen Institut für Humangenetik Daten von PatientInnen mit Verdacht auf Lynch-Syndrom und ihren Familienangehörigen gesammelt. 106 Männer und Frauen wurden in die Bearbeitung miteingeschlossen.

Es waren 50 Frauen und 56 Männer. Die Getesteten waren zum jeweiligen Zeitpunkt der Testung zwischen 11 und 81 Jahre alt. Bei 70 PatientInnen wurden Lynch-Syndrom spezifische Tumoren gefunden, zwei weitere hatten in einer Familie mit Lynch-Syndrom Mammakarzinome.

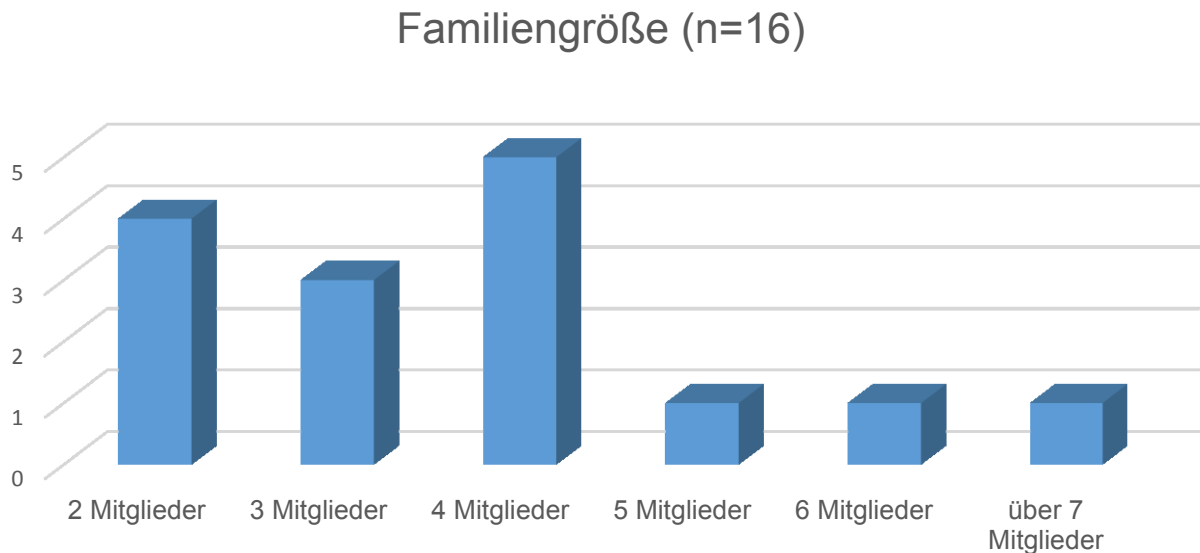
#### 3.1 PatientInnenkollektiv

Das Klientel aus TestpatientInnen bestand aus 59 IndexpatientInnen, bei 16 PatientInnen weitere Familienmitglieder, die getestet wurden. Insgesamt wurden also 59 PatientInnen alleine und 47 PatientInnen im Familienverbund getestet.

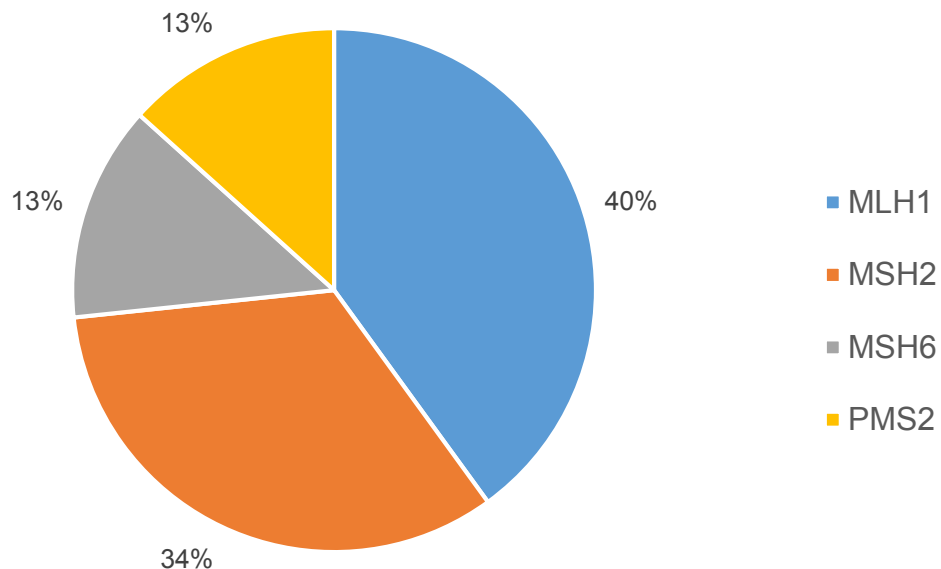


### 3.1.1 Verteilung der Familiengröße

Bei der Familiengröße die getestet wurde, kam es sehr stark auf die individuelle Anzahl der Familienmitglieder, die Testungsbereitschaft sowie Genmutation an.



### Genmutationen in den Familien (n=15)



Analysiert man die Mutationen in den Familien, erkennt man, dass in sechs Familien eine *MLH1*-Mutation, in fünf Familien eine *MSH2*-Mutation und in jeweils zwei Familien eine *MSH6* und *PMS2*-Mutation gefunden werden. Bei einer weiteren Familie mit einer sehr jungen erkrankten Person in der 3.

Generation, wurden Eltern und ein Teil der Großeltern auf mögliche Mutationen getestet, jedoch konnte keine Mutation gefunden werden.

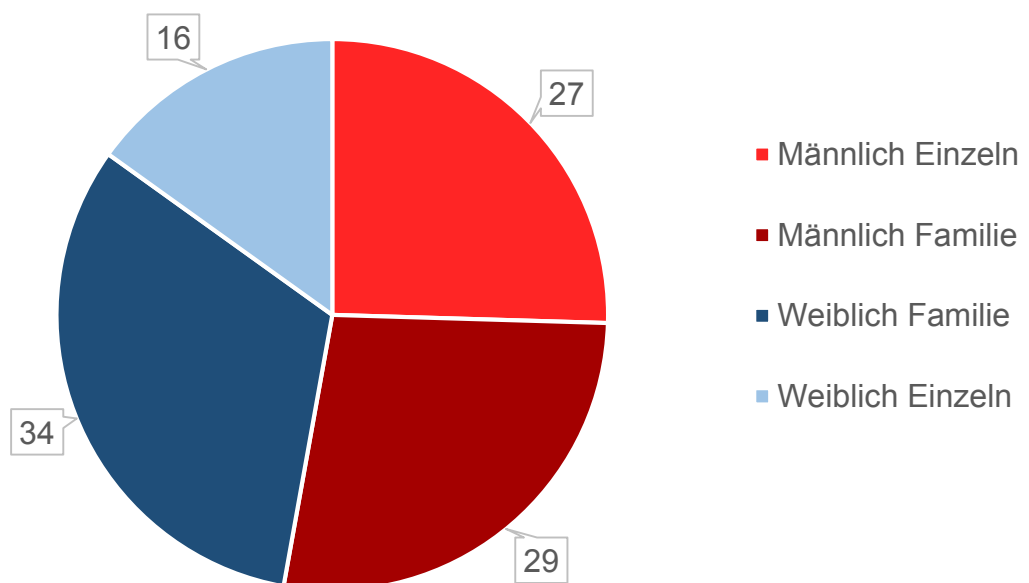
In nur einer Familie mit *MSH2* Mutationen und zwei Familien mit *MLH1*-Mutation betrug die Anzahl der getesteten Personen über vier Personen.

Bei vier dieser 15 Familien war die Indexperson unter 40 Jahre alt. Dass es auch Sinn macht, Familien mit positiver Familienanamnese zu untersuchen, zeigt die eine Familie mit *PMS2*-Mutation, bei der die Indexperson bei der ersten Tumorerkrankung über 70 Jahre alt war (Bethesda-Kriterien✓).

### 3.1.2 Geschlechterverteilung

53% des PatientInnenkollektivs waren männlich, 47% weiblich. 41% waren Einzeltestungen, 15% wünschten eine prädiktive Testung im Rahmen einer spezifischen familiären Mutation, sodass 59% familiäre Testungen waren.

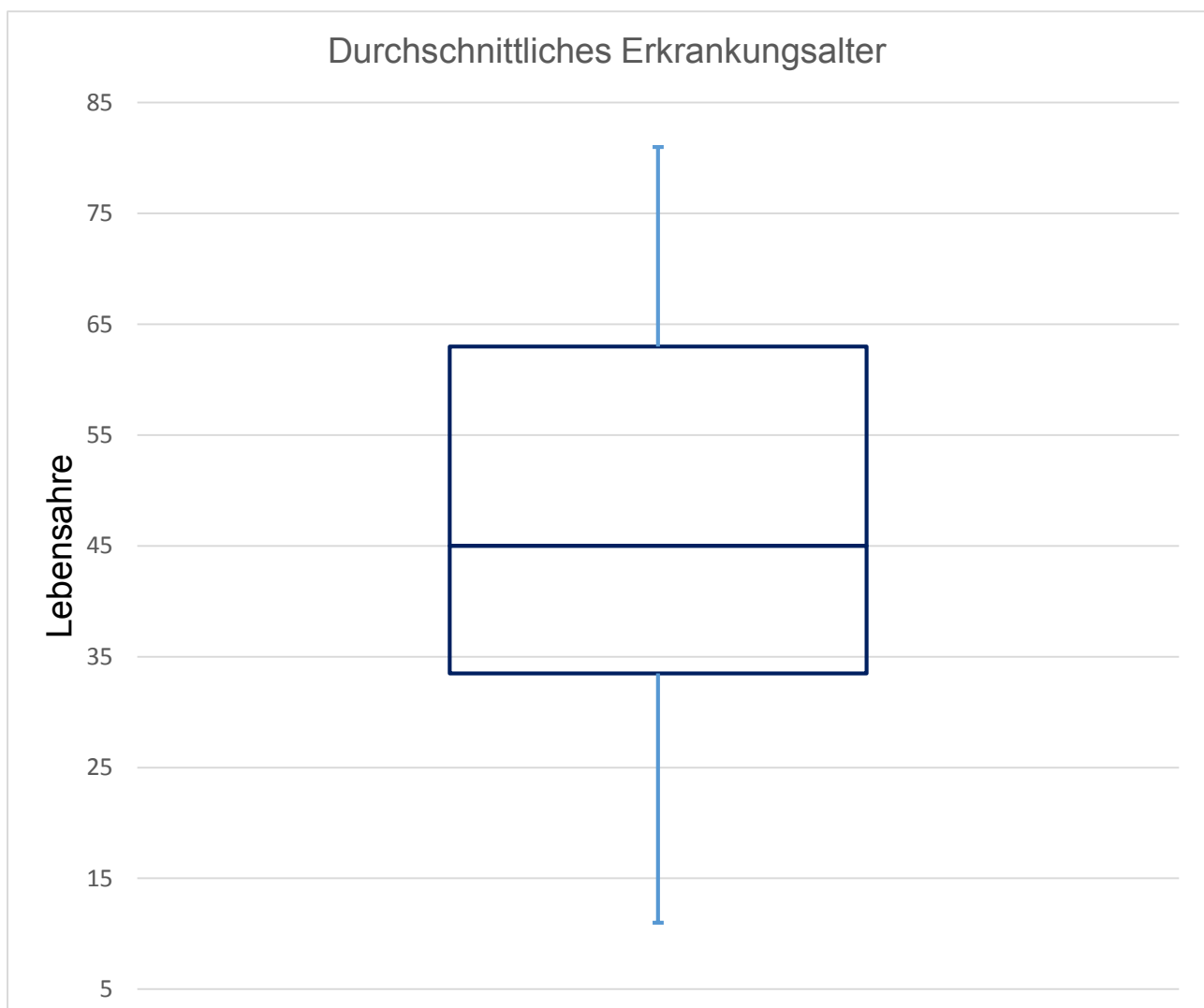
Geschlechter des Patientenkollektivs (n=106)



### 3.1.3 Altersverteilung

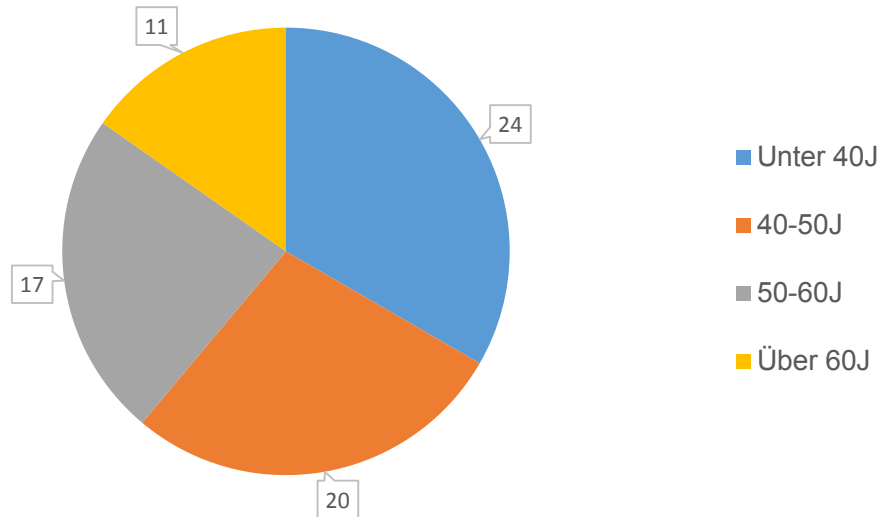
Berechnet man das Durchschnittsalter aller TestpatientInnen so beträgt dieses, bei insgesamt 4727 PatientInnenjahren, 44,6 Jahre.

Betrachtet man allerdings das Erkrankungsalter der TumorpatientInnen beträgt dies bei insgesamt 72 Erkrankten 46,2 Jahre.  
Der Median der 72 erkrankten Personen ist 45 Jahre



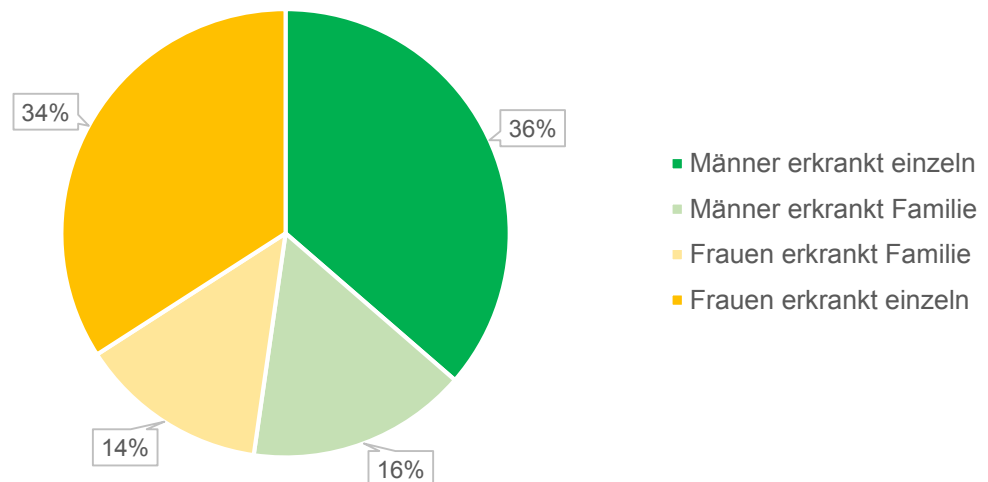
Untersucht man das PatientInnenkollektiv nun deskriptiv, findet man, dass 44 Personen vor dem 50. Lebensjahr erkrankt sind.

Alter der TumorpatientInnen (n=72)



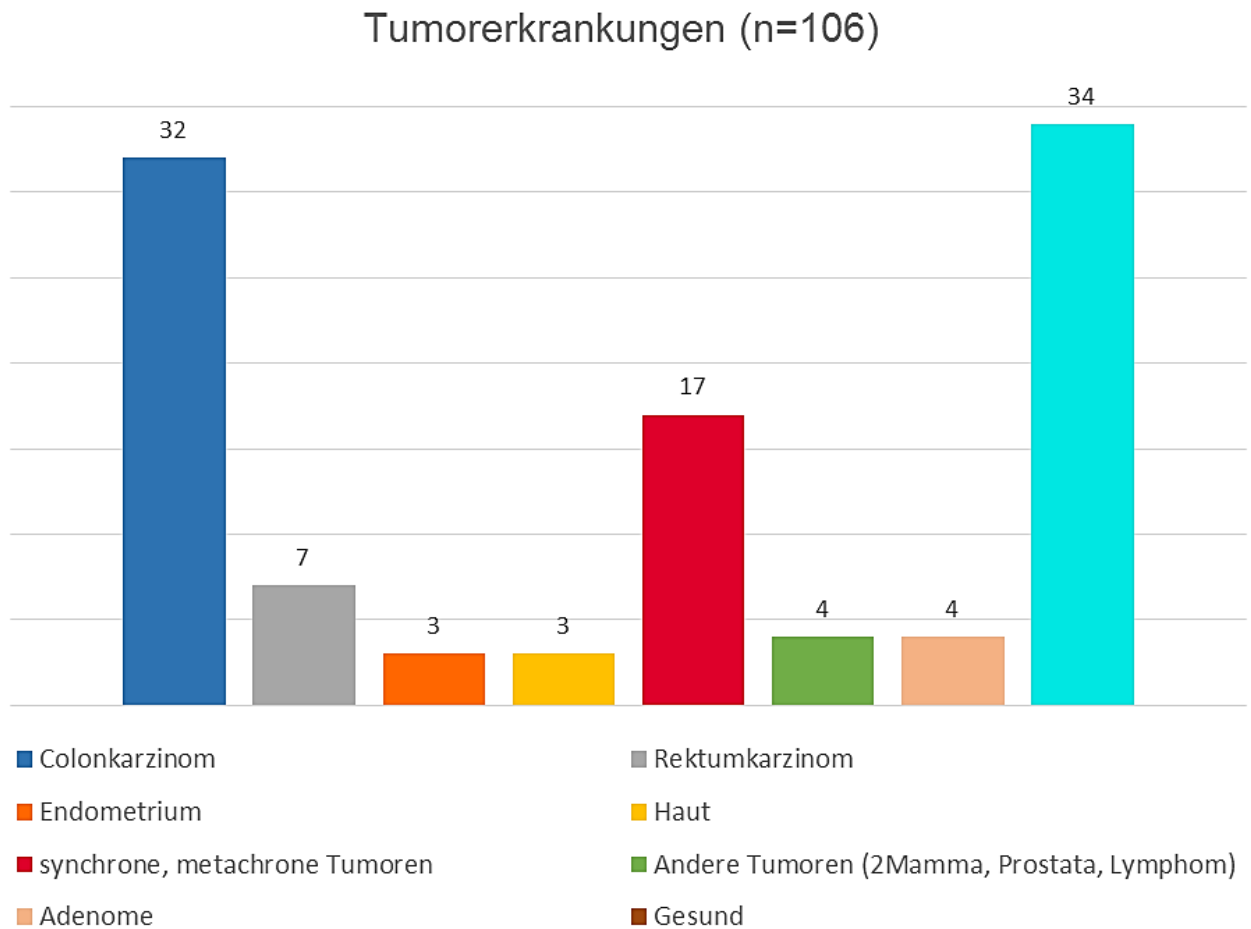
Zieht man an dieser Stelle abermals den Kontext zum Geschlecht so findet man, dass vor dem 50. Lebensjahr 44 Personen erkrankt sind.

Erkrankte Personen nach Geschlecht (n=44)



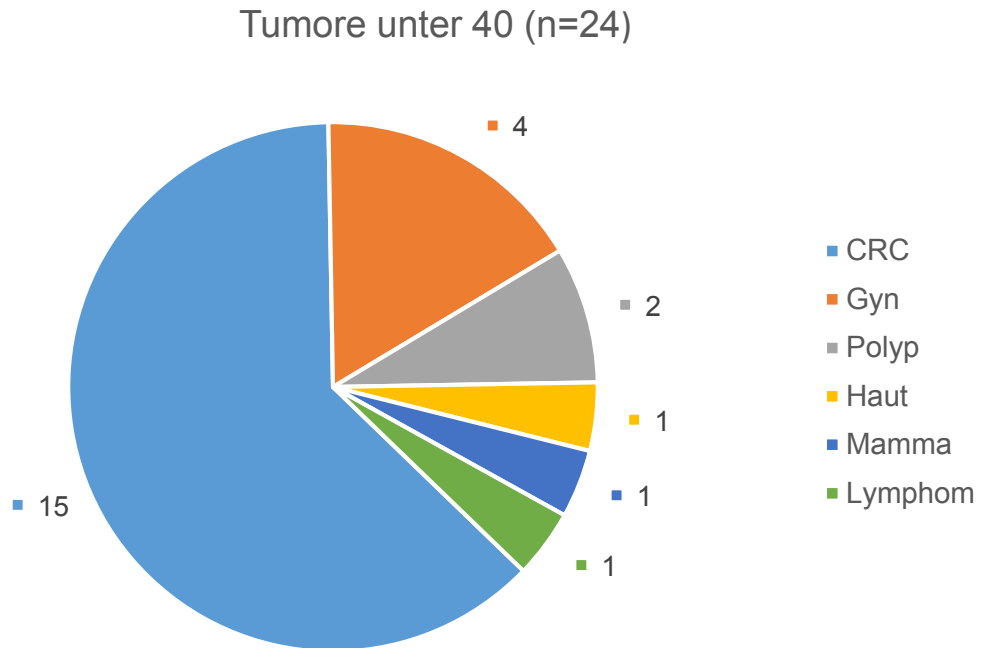
21 Tumorerkrankungen bei Frauen fanden vor dem 50. Lebensjahr statt, bei Männern waren dies 23. Von diesen sechs Damen wurden bei 6 Familienmitgliedern Testungen eingeleitet, bei den Männern waren es sieben.

### 3.2 Tumore



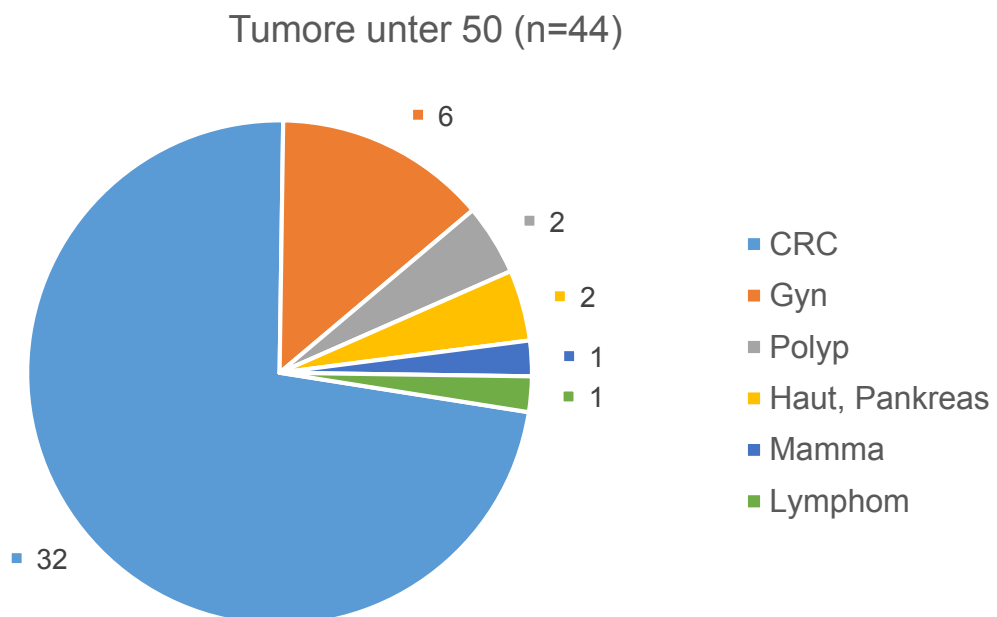
In dem PatientInnenkollektiv befanden sich neben 72 erkrankten Personen auch 34 gesunde Personen. 17, also 50%, von ihnen tragen eine Mutation. 15 von ihnen haben Familienangehörige, die eine Genmutation tragen und wurden deshalb getestet. Zwei Angehörige einer/s minderjährigen Lynch-PatientIn wurden getestet aber in der ganzen Familie konnte keine Mutation gefunden werden.

### 3.2.1 Tumore unter 40J



Analysiert man jene Tumoren, die frühzeitig, also vor dem 40. Lebensjahr auftreten, so sind dies in 58% kolorektale Tumore.

### 3.2.2 Tumore unter 50J

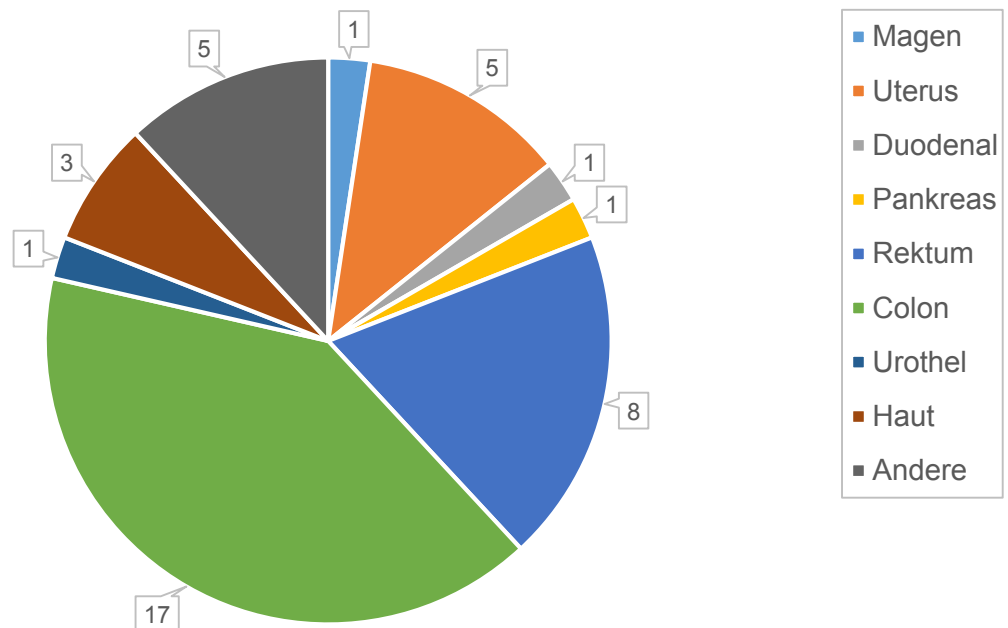


Dieses Bild verändert nach weiteren 10 Jahren zugunsten der CRC. Bei 20 neuen PatientInnen sind 17 CRC hinzugekommen, sowie zwei Endometrium- und ein Hauttumor.

### 3.2.3 Synchrone Tumorerkrankungen

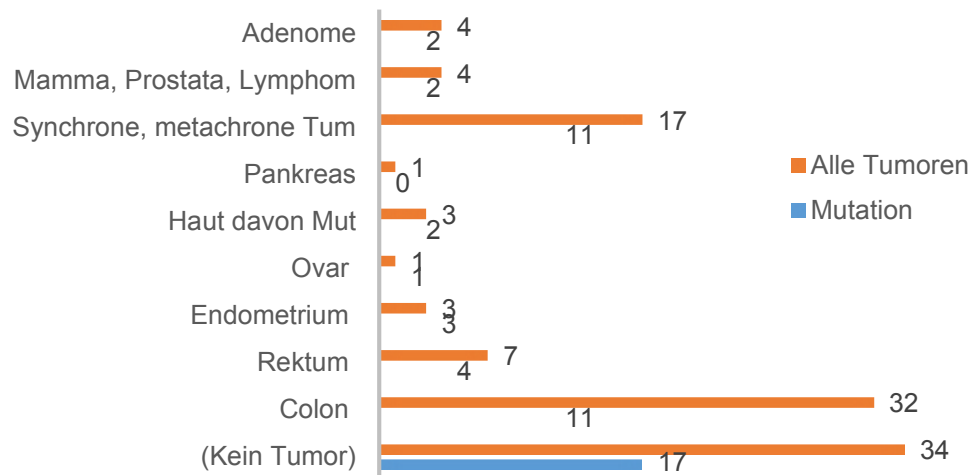
Analysiert man nun aus allen TumorpatientInnen jene mit 2 oder mehr Tumoren, finden sich hier 17 PatientInnen mit dieser Eigenschaft. Bei 10 von 17 (59%) lässt sich eine MMR-Mutation feststellen. 16 von 17 PatientInnen hatten mindestens einen kolorektalen Tumor in ihrer Anamnese, bei 10 der 16 (62%) stellte der Tumor im Kolon oder Rektum auch die Erstmanifestation dar.

17 PatientInnen, 42 Tumoren



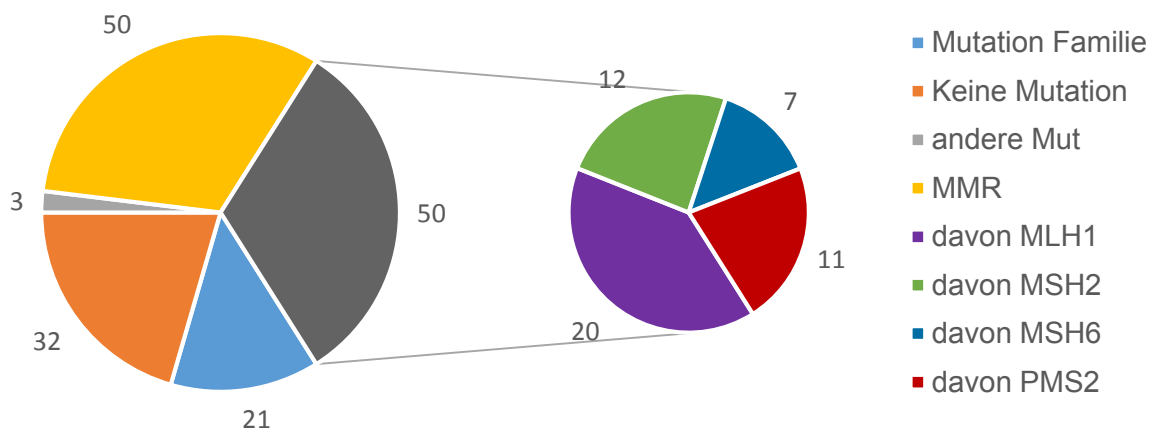
### 3.3 Mutationen in MMR-Genen

Mutationsstatus bei Tumorerkrankung



#### 3.3.1 Mutationen

MMR und andere Mutationen (n=106)



Bzgl. der Mutationen im PatientInnenkollektiv lässt sich sagen, dass wie erwartet hauptsächlich MMR-Mutationen vorkommen (in 47% der PatientInnen).

Aber auch Mutationen der *BRCA*-Gene konnten bei Lynch-Symptomatik oder MMR-MutationsträgerInnen in der Familie in 3% gefunden worden.

In der Gruppe der 32 PatientInnen mit keiner Mutation oder „Typ X“ hatten 30 ein kolorektales Karzinom, sechs synchrone oder metachrone Tumorerkrankungen.

Die häufigsten fünf Mutationen in unserem Kollektiv waren auf 24 PatientInnen verteilt.

<i>MLH1</i>	exon 16-19	exon deletion
<i>MLH1</i>	c.350C>T	p.Tyr117Met
<i>MSH2</i>	c.2038C>T	p.Arg680*
<i>MSH6</i>	c.1806_1809delAAAG	deletion/frameshift
<i>PMS2</i>	c.1866G>A	p.Met622Ile

Um genauer auf die Genmutationen einzugehen, lässt sich zu den 20 PatientInnen mit *MLH1*-Mutation sagen, dass 21 verschiedene Genloci mutiert waren, da bei einem/r PatientIn zwei Exonmutationen festgestellt wurden. Von ihm/ihr wurde jedoch nur eine Mutation weitervererbt, was die Frage aufwirft, wie krankheitsverursachend die andere Mutation tatsächlich sei. Insgesamt gab es bei 20 Personen, 12 verschiedene Mutationen. Von den 21 Mutationen kam es bei fünf Personen zu Deletionen gesamter Exone.

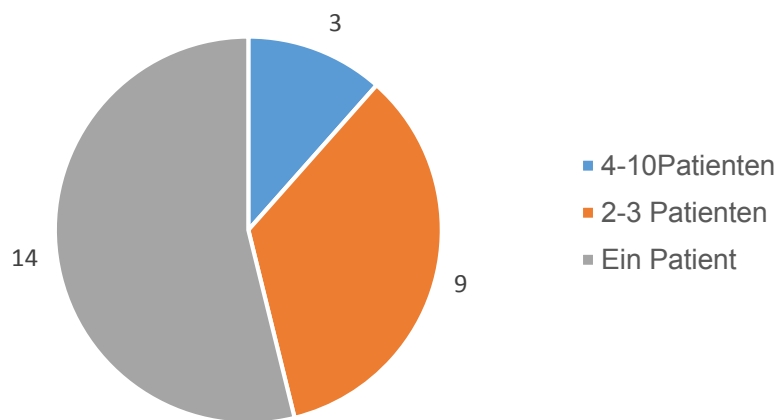
*MSH2*: hier hatten 12 PatientInnen sieben verschiedene Mutationen.

*MSH6*: in sieben Mutationsträgern traten 5 Mutationen auf, wobei sechs PatientInnen drei unterschiedliche Mutationen und einE PatientIn zwei Mutationen trug.

*PMS2*: hier traten in 11 PatientInnen zwei verschiedene Mutationen auf.

Insgesamt hatten 50 MutationsträgerInnen 26 Mutationen. Die Häufigkeit war unterschiedlich. 14 Mutationen (54%) kamen nur einmalig in einem/r PatientIn vor.

Mutationen nach Vorkommen(n=26)

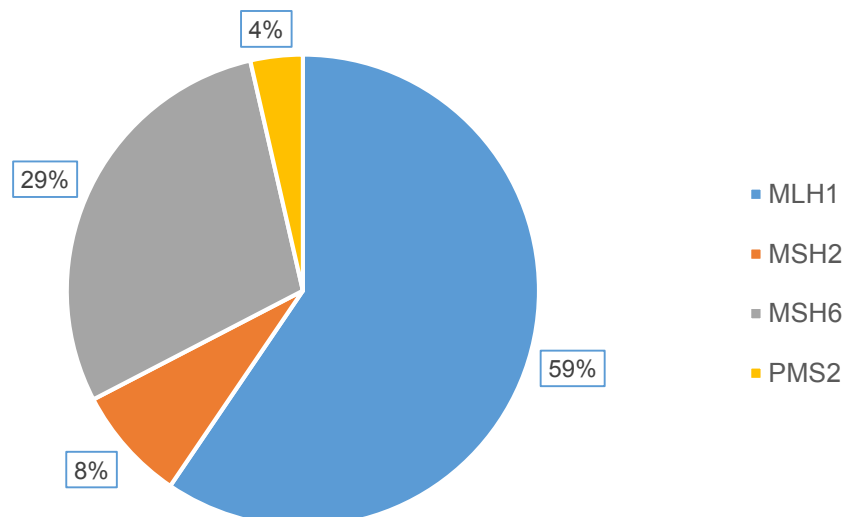


### 3.3.2 Andere genetische Variationen

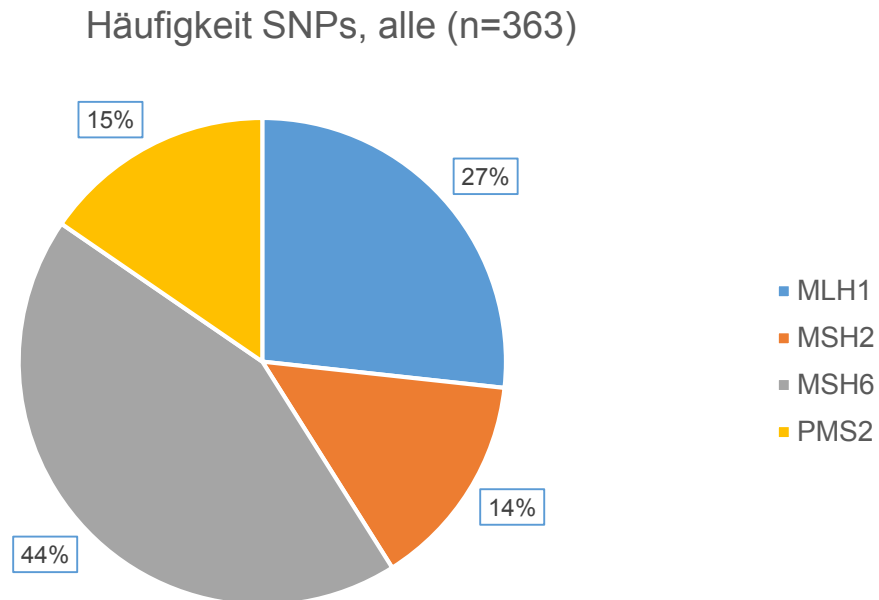
Bei der Analyse der Polymorphismen soll auf die häufigsten Varianten eingegangen werden. Insgesamt gab es in 106 PatientInnen über 500 Varianten. Nur Polymorphismen, die mindestens fünfmal vorkamen, wurden in die Analyse miteinbezogen.

Die 19 häufigsten Polymorphismen kamen 279 mal vor. Analysiert wurden hier nur SNPs, die zehnmal oder mehr vorkamen (maximale Anzahl 21x).

19 häufigste SNPs (n=279)



Analysiert man die Veränderungen der Gene unabhängig von ihrer Häufigkeit, kommen Veränderungen im *MSH6*-Gen am häufigsten vor.



Bei fünf PatientInnen konnte außer einem einzelnen Polymorphismus keine Krankheitsursache gefunden werden. Die Polymorphismen fanden sich im *MLH1*, im *MSH6* und *PMS2*-Gen. Der Polymorphismus des Gens *MSH6*, c.186, C>G, p.Arg62Arg kam dabei in zwei nicht miteinander verwandten PatientInnen, je einer männlich, eine weiblich vor.

Alle fünf PatientInnen hatten CRC mit Erkrankungsalter zwischen dem 36.-54. Lebensjahr. Zwei Tumoren waren im Rektum, einer im Colon ascendens + transversum lokalisiert. Ein Patient hatte nach dem Tumor im Colon ascendens zwei metachrone Lynch-Syndrom-spezifische Tumoren.

Weiters gab es UVs, deren Bedeutung sich im Laufe der Erhebungen verändert haben:

<i>MSH2</i>	UV/SNP	c.965G>A	het	p.Gly322Asp
<i>MSH6</i>	Mut/UV	c.2633T>C	het	p.Val878Ala
	Mut/UV	c.3724_3726delCGT	het	p.Arg1242del
<i>PMS2</i>	UV/SNP	c.1531A>G	het	p.Thr511Ala
<i>PMS2</i>	UV/SNP	c.1866G>A	het	p.Met622Ile

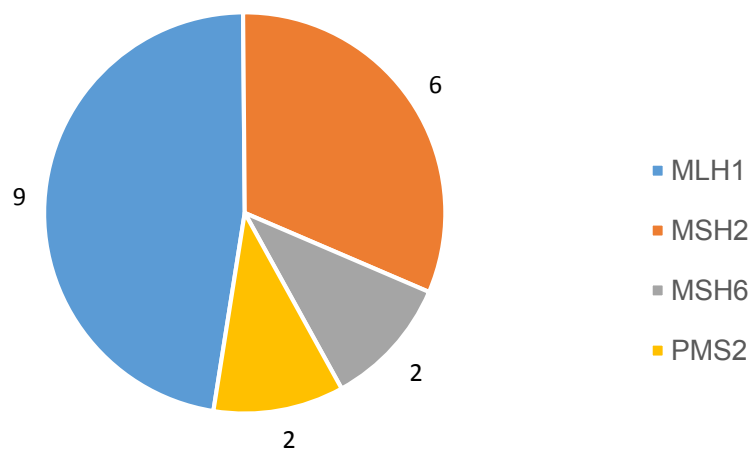
### 3.4 MSI-h und Immunhistochemie

Bei 59 der IndexpatientInnen wurden bei 30 eine hohe Mikrosatelliteninstabilität MSI-h festgestellt. Insgesamt wurden bei 36 Personen des PatientInnenkollektivs der Mikrosatellitenstatus getestet, wobei zwei Personen Familienangehörige waren, eine mit einer bereits bestehenden Tumorerkrankung bei der die Analyse nachgereicht wurde.

Von 36 Analysen waren 32 MSI-h (30% des PatientInnenkollektivs). 31 der MSI-h PatientInnen hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Tumorerkrankungen.

Die vier Patientinnen mit MSS hatten alle Kolonkarzinome. Eine Person hatte auch in der Immunhistochemie keine Ausfälle, die anderen drei zeigten jeweils einen Ausfall in *MLH1*, *MSH6* und *PMS2* einen Ausfall. Alle vier MSS- Kolonkarzinome traten vor dem 50. Lebensjahr auf. Keine der MSS Kolonkarzinome hatte eine zugrundeliegende Genmutation.

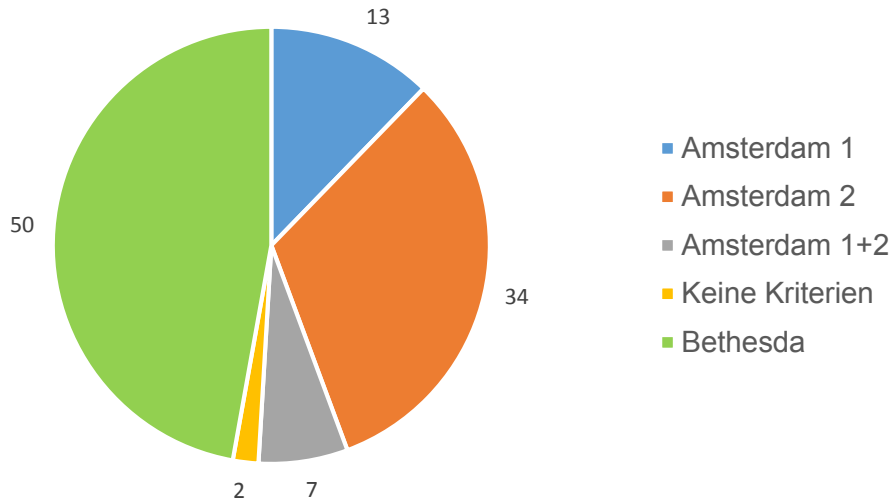
Mutationen der MSI-h-Tumore



### 3.5 Kriterien-Erfüllung

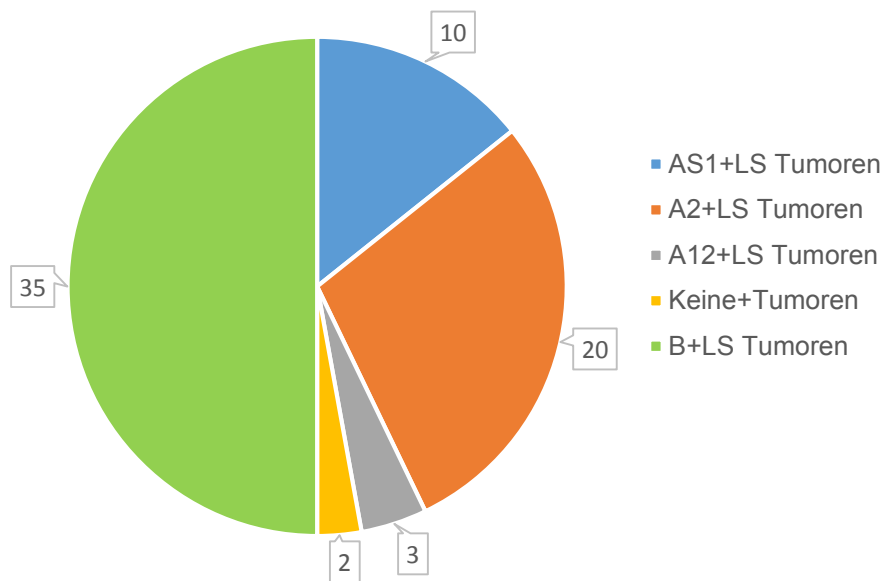
Es wurde untersucht inwieweit das PatientInnenklientel die diagnostischen Kriterien erfüllte.

Kriterien-Erfüllung (106)

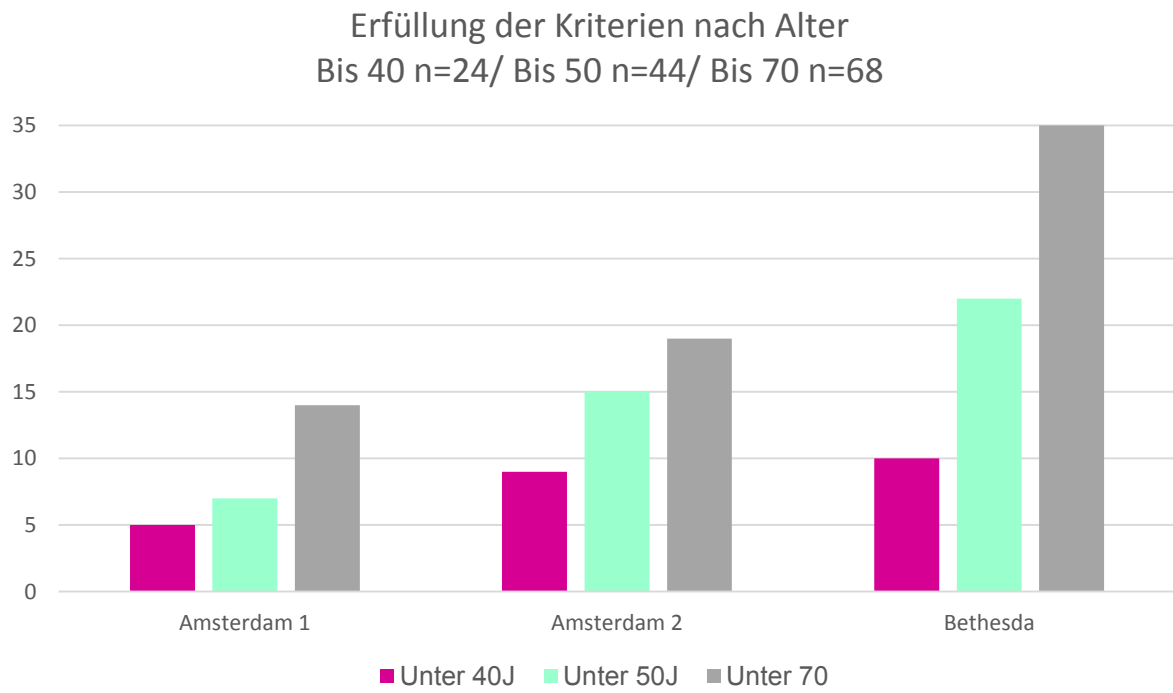
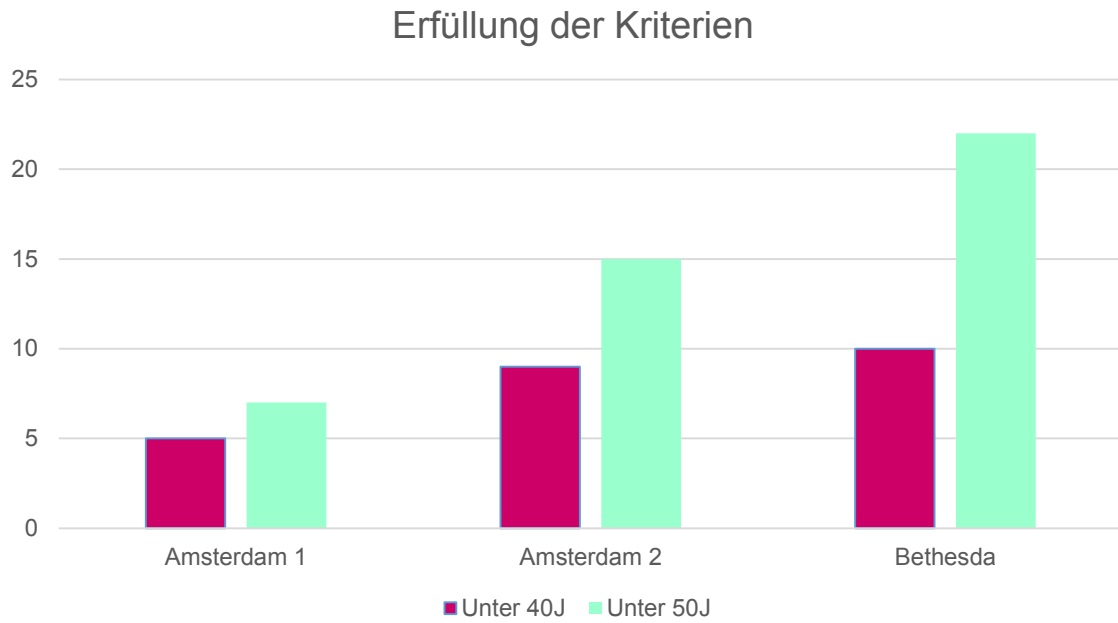


Davon hatten 70 PatientInnen maligne Tumorerkrankungen.

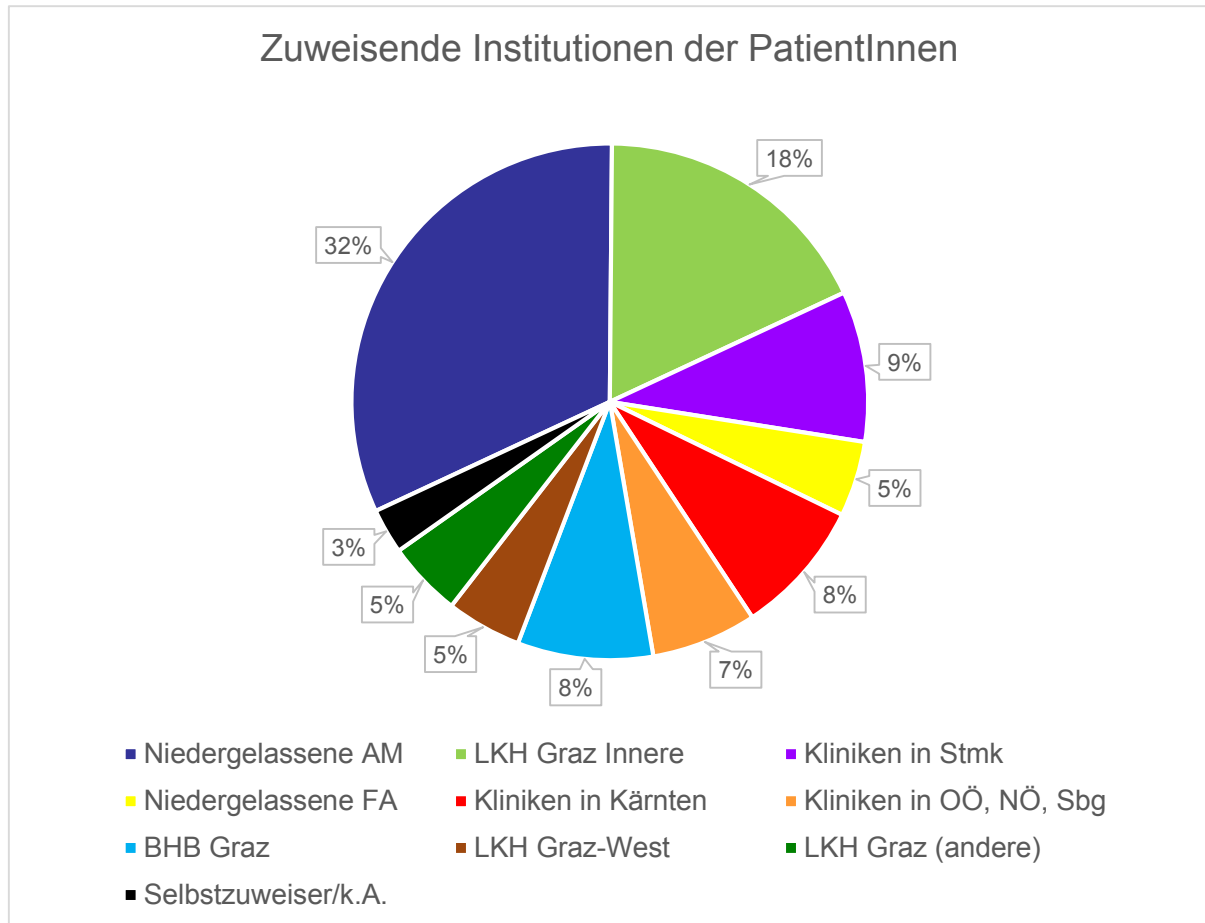
Davon LS-Spezifische Tumoren (70)



### 3.5.1 Kriterien nach Alter



### 3.6 Zuweisende Kliniken, ÄrztInnen



Wie wichtig es ist, dass auch niedergelassene Fachärzte einweisen, ist an dieser Arbeit erkennbar. Drei von fünf PatientInnen, die von niedergelassenen FachärztInnen zugewiesen wurden, hatten einen Lynch-Syndrom-spezifischen-Tumor vor dem 50. Lebensjahr. Bei allen drei PatientInnen konnte keine Mutation gefunden werden. Zwei von den fünf PatientInnen hatten eine Mutation in der Familie, eine Person hatte die Mutation vererbt bekommen, eine ist kein Mutationsträger dieser spezifischen Mutation.

## 4 Diskussion

Statistisch gesehen erkranken alleine in Österreich jährlich 200 Menschen am Lynch-Syndrom. Durch die hohe Erkrankungspenetranz erkrankt der Großteil der AnlageträgerInnen im Laufe ihres Lebens, abhängig von der Mutation früher (*MLH1*, *MSH2*) oder später (*MSH6*, *PMS2*) an einer mit dem Lynch-Syndrom vergesellschafteten Tumorerkrankung.

In den 10 Jahren sind in unserer Population aus 106 getesteten 82 PatientInnen mit MMR-Genmutationen oder Syndrom X vorstellig geworden. Dies entspricht bei circa zwei Millionen im Einzugsgebiet lebenden Bewohnern einer Inzidenz von 1:250000 entdeckten Lynch-Fällen pro Jahr. Erkrankten 2012 4659 Personen (5) an kolorektalen Karzinomen, so wären dies bei einem Anteil von 5% Lynch-Syndromen im südlichen Österreich 59 PatientInnen jährlich. Vorstellig wurden 8 PatientInnen pro Jahr- bleiben über 50 unentdeckte Fälle jährlich.

Das Auftreten von 90% *MLH1* und *MSH2*-Mutationen, 7%-10% Krankheitsfälle aufgrund von *MSH6* und weniger als 5% *PMS2*- Mutationen im PatientInnenkollektiv konnte nicht nachgewiesen werden (39). Dahingegen konnten bei den PatientInnen der Humangenetik Graz 40% *MLH1*-Mutationen, 24% *MSH2*-Mutationen, 22% *MSH6* und 14% PatientInnen mit *PMS2*-Mutationen gefunden werden. Die Proportionen hier sind also andere als im internationalen Vergleich.

Setzt man das Erkrankungsalter des südösterreichischen PatientInnenkollektivs mit den internationalen Standards in Korrelation, erkennt man, dass sowohl die Alterspyramide (*MLH1* = 40J, *MSH2*= 43J, *MSH6*= 50 Jahre und *PMS2*= 61J), sowie die assoziierten Tumorentitäten übereinstimmen. Wie Goecke et al. zeigen, sind auch hier *MLH1* und *PMS2*-Mutationen klassischerweise mit kolorektalen Karzinomen und *MSH2* und *MSH6* außerdem mit Karzinomen des gynäkologischen Systems wie Endometriumkarzinomen und Ovarialkarzinomen vergesellschaftet (54).

Alle Entitäten von Lynch-Syndrom assoziierten Tumoren von Kolon-, Rektum-, Haut-, Pankreas-, Duodenal-, Magen-, Urothel-, Endometrium- und Ovarial-Karzinomen konnten im PatientInnenkollektiv nachgewiesen werden.

Mit 73% waren die meisten Tumoren vor dem 50. Lebensjahr kolorektale Karzinome, was ganz der Charakteristik des Lynch-Syndroms entspricht.

Wie versucht wurde zu zeigen, gibt es nicht immer eine zugrundeliegende Mutation bei ähnlichem Phänotyp. PatientInnen mit diesem Erkrankungsbild sollte jedoch die gleiche Gründlichkeit und Sorgfalt angediehen werden, wie PatientInnen mit Mutationen in den MMR-Genen. Womöglich kann die Forschung in wenigen Jahren Epimutationen oder Veränderungen in den intronischen Bereichen zeigen, die der Grund für den gleichen Lynch-Phänotyp sind.

#### 4.1 Präimplantationsdiagnostik

Bereits heute könnte durch Präimplantationsdiagnostik vorhergesagt werden, ob ein Embryo eine Keimbahnmutation aufweist, die zum Lynch-Syndroms führt. 2015 gibt es eine Novellierung des österreichischen Fortpflanzungsmedizingesetzes.

„Präimplantationsdiagnostik ist dann zulässig, wenn auf Grund der genetischen Disposition zumindest eines Elternteils die ernstliche Gefahr besteht, dass es zu einer Fehl- oder Totgeburt oder zu einer Erbkrankheit des Kindes kommt.

Eine Erbkrankheit liegt vor, wenn das Kind während der Schwangerschaft oder nach der Geburt derart erkrankt, dass es nur durch den ständigen Einsatz moderner Medizintechnik am Leben erhalten werden kann(...), schwerste Hirnschädigungen aufweist oder auf Dauer an nicht wirksam behandelbaren schwersten Schmerzen leiden wird.“

**FMedRÄG 2015§ 2a. Abs. 1-2**

Nach derzeitigem Recht ist es also möglich, bei Erkrankungen, die perinatal zum Tod des Neugeborenen oder dauerhaften Schmerzen oder Abhängigkeit von lebenserhaltenden Maßnahmen, zu untersuchen und bei Erfüllung oben genannter Kriterien diesen Embryo zu selektieren. Für das Lynch-Syndrom erscheint diese Definition daher nicht zutreffend zu sein, dies ist aktuell Gegenstand nationaler und internationaler Diskussionen.

## **4.2 Ausblick**

2012 wurde erstmals die „Genschere“ CRISPR-CAS9 gefunden. Mit dieser verhältnismäßig kostengünstigen, schnelleren und präziseren biochemischen Methode können gezielt Gene ausgeschaltet und neue DNA-Stücke in Zellen eingefügt werden. Weitere Entdeckungen auf diesem Gebiet der Biotechnologie gilt es aufmerksam zu verfolgen und stets ethisch abzuwägen.

## **4.3 Abschließende Gedanken**

Mein Aufruf gilt sämtlichen Berufsgruppen, Hausärzten, Internisten, Pathologen, chirurgisch tätigen Disziplinen, Pflegepersonal und JungärztInnen, die die Familienanamnese erheben, das Lynch-Syndrom in ihre Überlegungen einzubeziehen.

Bis zur Sicherung der Verdachtsdiagnose vergehen in den meisten Fällen viele Wochen, da die Beratung und molekulargenetische Diagnostik ein komplexer Ablauf ist. Es kann jedoch viel Lebenszeit und –qualität der PatientInnen gewonnen werden, wird diese Prädisposition frühzeitig erkannt und auch die Familie getestet wird

Ein Leben mit Lynch-Syndrom ist unter den heute gültigen medizinischen Standards in Mitteleuropa und einer gesetzlich garantierten Krankenversorgung problemlos möglich. Psychologische Unterstützung kann besonders bei den Schritten der Diagnosemitteilung und –verarbeitung für alle von der Diagnose Betroffenen überaus hilfreich sein (53).

FachärztInnen der Humangenetik können und sollen mithilfe ihrer Fachexpertise begleitend in den Schritten der Ergebnismitteilung und gemeinsamen Planung des weiteren, lebenslangen (Vorsorge-) Prozederes sein.

Letztlich eine Entscheidung jedes volljährigen Individuums bleibt jene vom Wissen oder Nicht-Wissen um die Anlage zur Erkrankung Lynch-Syndrom.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Backes FJ, Cohn DE. Lynch Syndrome. Clin Obstet Gynecol [Internet]. 2011;54(2):GeneReviews.
2. Jass JR. Role of the pathologist in the diagnosis of hereditary non-polyposis colorectal cancer. Dis Markers [Internet]. 2004 Jan [cited 2016 Feb 27];20(4-5):215–24.
3. Schneider R, Fürst A MG. Das Lynch-Syndrom - Epidemiologie, Klinik, Genetik, Screening, Therapie. Z Gastroenterol. 2012;217–25.
4. Vasen HF a, Möslin G, Alonso a, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). J Med Genet [Internet]. 2007 Jun [cited 2014 Jul 20];44(6):353–62.
5. Hackl M, Karim-Kos H. Krebserkrankungen in Österreich. Statistik Austria; 2016.
6. de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. Nat Rev Cancer. 2004;4(10):769–80.
7. Giardiello FM, Brensinger JD, Peterson GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. Gastroenterology [Internet]. 2001 Jul [cited 2016 Mar 9];121(1):198–213.
8. Geiersbach KB, Samowitz WS. Microsatellite instability and colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2011 Oct [cited 2014 Aug 4];135(10):1269–77.
9. Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. J Med Genet [Internet]. 1999 Nov [cited 2016 Mar 10];36(11):801–18.
10. Hendriks YMC, de Jong AE, Morreau H, Tops CMJ, Vasen HF, Wijnen JT, et al. Diagnostic Approach and Management of Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma): A Guide for Clinicians. CA Cancer J Clin [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2016 May 2];56(4):213–25.

11. Greenson JK. Part 5: Colon Neoplastic. In: Diagnostic Pathology Gastrointestinal. 2nd Editio. Amirsys; 2009. p. 138–9.
12. Settafy L, Langner C. Microsatellite instability in colorectal cancer: clinicopathological significance. *Pol J Pathol*. 2015;66(3):203–18.
13. Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, Daniels MS, Sun CC, Soliman PT, et al. Prospective determination of prevalence of Lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5158–64.
14. Boecker H, Denk H, Heitz P. Pathologie, 5.A., Elibrary von Elsevier [Internet]. 2012 [cited 2016 Mar 8]. p. 755–61.
15. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise Handbook of Familial Cancer Susceptibility Syndromes - Second Edition. *JNCI Monogr* [Internet]. 2008;2008(38):3–93.
16. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer*. 1999;81(2):214–8.
17. Schneider R, Rümmele P, Dechant S, Hofstädter F, Lorenz W, Fürst A. [Familial non-polyposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome) in Germany - analysis of information, advisory service and family screening]. *Dtsch Med Wochenschr* [Internet]. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York; 2011 Jan 21 [cited 2016 Mar 10];136(1-2):17–22.
18. Tzortzatos G, Andersson E, Soller M, Askmalm MS, Zagoras T, Georgii-Hemming P, et al. The gynecological surveillance of women with Lynch syndrome in Sweden. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015 Oct [cited 2016 Mar 31];138(3):717–22.
19. Auernhammer CJ, Ebert M, Geinitz H. Gastrointestinale Tumoren. Tumorzentrum München; 2010. 270-277 p.
20. Goodenberger M, Lindor NM. Lynch Syndrome and MYH -Associated Polyposis. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(6):488–500.
21. Kempers MJE, Kuiper RP, Ockeloen CW, Chappuis PO, Hutter P, Rahner N, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-

- positive Lynch syndrome: A cohort study. *Lancet Oncol.* 2011;12(1):49–55.
22. van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJL, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Bodmer D, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet [Internet].* BMJ Group; 2010 Jul 1 [cited 2016 Mar 13];47(7):464–70.
  23. Pox C, Aretz S, Bischoff SC. S3- Leitlinie Kolorektales Karzinom. *Leitlinienprogr Onkol.* Berlin; 2014;(August):1–243.
  24. Bisgaard ML, Jäger AC, Myrhøj T, Bernstein I, Nielsen FC. Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC): Phenotype-genotype correlation between patients with and without identified mutation. *Hum Mutat.* 2002;20(1):20–7.
  25. Balmaña J, Stockwell DH, Steyerberg EW, Stoffel EM, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome. *JAMA [Internet].* American Medical Association; 2006 Sep 27 [cited 2016 Mar 9];296(12):1469–78.
  26. Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA [Internet].* 2006 Sep 27 [cited 2016 Mar 9];296(12):1479–87.
  27. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Cetnarskyj R, Porteous ME, et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med [Internet].* 2006 Jun 29 [cited 2016 Mar 9];354(26):2751–63.
  28. Kastrinos F, Ojha RP, Leenen C, Alvero C, Mercado RC, Balmaña J, et al. Comparison of Prediction Models for Lynch Syndrome Among Individuals With Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst [Internet].* Oxford University Press; 2016 Feb 1 [cited 2016 Mar 9];108(2):d308.
  29. Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellví-Bel S, Alenda C, Llor X, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA [Internet].* American Medical Association; 2005 Apr 27 [cited 2016 Mar 8];293(16):1986–94.

30. Cho KR, Vogelstein B. Genetic alterations in the adenoma–carcinoma sequence. *Cancer* [Internet]. 1992 Sep 15 [cited 2016 Jan 22];70(S4):1727–31.
31. Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E. Taschenlehrbuch Humangenetik. 7. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. 525-527 p.
32. Deng G, Bell I, Crawley S, Gum J, Terdiman JP, Allen B a, et al. BRAF Mutation Is Frequently Present in Sporadic Colorectal Cancer with Methylated hMLH1 , But Not in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer BRAF Mutation Is Frequently Present in Sporadic Colorectal Cancer with Methylated hMLH1 , But Not in Hereditary. *Clin Cancer Res*. 2004;10(415):191–5.
33. Blank PR, Moch H, Szucs TD, Schwenkglenks M. KRAS and BRAF mutation analysis in metastatic colorectal cancer: A cost-effectiveness analysis from a Swiss perspective. *Clin Cancer Res*. 2011;17(19):6338–46.
34. Goyal G, Fan T, Silberstein PT. Hereditary cancer syndromes: utilizing DNA repair deficiency as therapeutic target. *Fam Cancer* [Internet]. 2016 Feb 12 [cited 2016 Feb 21];
35. Matsubara N. Diagnostic application of hMLH1 methylation in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Dis Markers* [Internet]. 2004 Jan [cited 2016 Feb 27];20(4-5):277–82.
36. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, Thibodeau SN, Warren RS, Bertagnolli MM, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Oct 10 [cited 2016 Apr 13];31(29):3664–72.
37. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, Hahn HP, Hall M, Damas B, et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Apr 10 [cited 2016 Mar 7];27(11):1814–21.

38. Lang M, Gasche C. Chemoprevention of colorectal cancer. *Dig Dis* [Internet]. Karger Publishers; 2015 Jan 17 [cited 2016 Apr 14];33(1):58–67.
39. Quehenberger F, Vasen HF, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet* [Internet]. 2005;42(6):491–6.
40. Peltomäki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2003 Mar 15 [cited 2016 Jan 8];21(6):1174–9.
41. Wu X, Tsai CY, Patam MB, Zan H, Chen JP, Lipkin SM, et al. A role for the MutL mismatch repair Mlh3 protein in immunoglobulin class switch DNA recombination and somatic hypermutation. *J Immunol* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2016 Mar 8];176(9):5426–37.
42. Lu SL, Kawabata M, Imamura T, Akiyama Y, Nomizu T, Miyazono K, et al. HNPCC associated with germline mutation in the TGF-beta type II receptor gene. *Nat Genet* [Internet]. Nature Publishing Group; 1998 May 1 [cited 2016 Mar 8];19(1):17–8.
43. Lammi L, Arte S, Somer M, Jarvinen H, Lahermo P, Thesleff I, et al. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2004 May [cited 2016 Mar 8];74(5):1043–50.
44. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Aug [cited 2016 Feb 27];109(8):1159–79.
45. Jass JR, Smyrk TC, Stewart SM, Lane MR, Lanspa SJ, Lynch HT. Pathology of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* [Internet]. Jan [cited 2016 Mar 10];14(4B):1631–4.
46. Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* [Internet]. 2011

- Jul [cited 2016 Mar 31];60(7):950–7.
47. Schmeler KM, Lynch HT, Chen L, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jan 19 [cited 2016 Mar 31];354(3):261–9.
  48. Švec J, Švec P, Bencová V, Krčméry V. [Anxio-depressive Syndrome - Biopsychosocial Model of Supportive Care]. *Klin Onkol Cas Ces a Slov Onkol Spol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2016 Mar 9];28(3):177–82.
  49. Verfassungsgerichtshof. Österreichisches Gentechnikgesetz. 2016.
  50. Competence M laboratories--R for quality and. ISO-Richtlinie 15189 [Internet]. 2012.
  51. Bioethikkommission Österreich. Stellungnahme der Bioethikkommission zu Gen- und Genomtests im Internet. 2010;1–17.
  52. McGuire AL, Diaz CM, Wang T, Hilsenbeck SG. Social networkers' attitudes toward direct-to-consumer personal genome testing. *Am J Bioeth* [Internet]. NIH Public Access; 2009 Jan [cited 2016 Feb 18];9(6-7):3–10.
  53. Lynch PM. New issues in genetic counseling of hereditary colon cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(22).
  54. Goecke T, Schulmann K, Engel C, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Schackert HK, et al. Genotype-phenotype comparison of German MLH1 and MSH2 mutation carriers clinically affected with Lynch syndrome: a report by the German HNPCC Consortium. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Sep 10 [cited 2016 May 2];24(26):4285–92.