

Drⁱⁿ. Mitra Shodjai-Baghini

Das Lynch Syndrom und die Assoziation zu urologischen Malignomen

Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Master of Science (MSc.)
im Rahmen des Universitätslehrganges
Medizinische Genetik

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am
Diagnostik und Forschungsinstitut für Medizinische Genetik

Wissenschaftliche Betreuerin
Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Dr.ⁱⁿ rer. nat. Ellen Heitzer

Wien, August 2020

Vorwort

Die Erforschung des Lynch Syndroms hat in den letzten Jahrzehnten zu einer Reihe an neuen Erkenntnissen geführt. Es zeigte sich, dass Mutationen in den Reparaturgenen, die beim Lynch Syndrom betroffen sind, einen umfassenderen Formenkreis an Karzinomen verursacht als ausschließlich das hereditäre nicht polypöse Kolonkarzinom. In meiner fachärztlichen Praxis als Urologin eröffnete sich die Frage, ob nicht diverse Tumorerkrankungen im urologischen Bereich mit dem Lynch Syndrom assoziiert werden können. Obwohl bereits für einige Karzinome des oberen Harntraktes ein Leitfaden für die Behandlung existiert, wurden die Organe des unteren Harntraktes noch nicht ausreichend untersucht. Im Zuge des Universitätslehrganges Medizinische Genetik stellte sich für mich nun die Frage, wie sich die aktuelle Situation in der Forschung darstellt und wo Ansatzpunkte für die Veränderung aktueller Behandlungsschemen bestehen. Die Verbindung meiner fachärztlichen Tätigkeit mit der Vertiefung meines genetischen Wissens durch den Universitätslehrgang waren der ausschlagende Aspekt für die Wahl des Themas dieser Abschlussarbeit.

Danksagung

Mein Dank gilt im Besonderen Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Dr.ⁱⁿ rer. nat. Ellen Heitzer für ihre Bereitschaft, sich einem sehr speziellen Thema im medizinischen Bereich anzunehmen. Neben den fachlichen Erweiterungen meiner Kenntnisse im Studium stand die Betreuerin meiner Abschlussarbeit auch mit wertvollen Hinweisen zur Gliederung und Struktur meiner Arbeit zur Verfügung.

Besonderer Dank gilt auch Univ.- Prof. Ganesh S. Palapattu M. D. für die stundenlangen Fachdiskussionen über im Detail komplexe Fragestellungen der Urologie. Seine Fragen und kritischen Interjektionen erlaubten wiederholt das Feilen und die erhöhte Detaillierung mancher Aspekte in Hinblick auf urologische Spezialfragen.

Ein großer Dank steht auch meinem Freundeskreis, der mich wiederholt motiviert hat, um auch in dieser aktuell schwierigen Phase weiterzuschreiben und sich trotz der Herausforderungen immer wieder aufzuraffen, Literatur online zu suchen, zu. Darüber hinaus danke ich all jenen Freunden und Bekannten, die Geduld für meinen Zeitmangel aufgrund der Ausfertigung dieser Arbeit hatten.

Eidesstattliche Erklärung

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

Wien, im August 2020

Mitra Shodjai-Baghini

Zusammenfassung

Urologische Organe können im Rahmen eines hereditären nicht polypösen Kolonkarzinoms (HNPCC), auch bekannt als Lynch Syndrom, betroffen sein. Bezogen auf das Screening von Patienten mit urologischen Karzinomen und deren Auswirkungen bei Vorliegen eines Lynch Syndroms herrscht eine Uneinigkeit.

Das Ziel der Arbeit ist ein Überblick über die Entstehungsmechanismen des Lynch Syndroms, die assoziierten urologischen Manifestationslokalisationen sowie die aktuellen Screeningmethoden und Diagnostikleitfäden. Betreuende Ärztinnen und Ärzte sollen einen Leitfaden für Patientinnen und Patienten erhalten, bei welchen der Verdacht auf ein HNPCC besteht, oder bereits bestätigt wurde.

Die vorliegende Arbeit ist eine qualitative und deduktive Literaturrecherche. Es wird einerseits der geschichtliche Aspekt des hereditären nicht polypösen Kolonkarzinoms betrachtet, andererseits werden die gegenwärtigen wissenschaftlichen und medizinischen Besonderheiten des Lynch Syndroms erläutert. Die Analysen haben ihren Schwerpunkt auf maligne Erkrankungen des Harntrakts. Aktuelle Guidelines für das Screening und die Diagnostik wurden untersucht.

Reparaturdefizite in Mismatch-Reparatur Genen werden als ursächlich anerkannt. Karzinome des oberen Harntrakts sind im Tumorspektrum des Lynch Syndroms inkludiert. Im Gegensatz dazu werden derzeit Karzinome in der Harnblase und Prostata nicht stark mit dem Lynch Syndrom assoziiert. Ähnlich verhält es sich mit Karzinomen der Niere und der Nebenniere. Dem aktuellen Wissensstand folgend ist keine Assoziation zwischen Malignomen des Hodens, der Harnröhre und des Penis gegeben. Aktuelle HNPCC-Leitlinien für das Screening und die Diagnostik erwähnen lediglich Urothelkarzinome im oberen Harntrakt.

Aufgrund der aktuell vorliegenden Literatur sind in bis auf Organe des oberen Harntrakts im urologischen Bereich weitere Studien notwendig, um konkretere validierte Ergebnisse zu erhalten. Basierend auf der vorhandenen Literatur können Karzinome des oberen Harntrakts eine Verbindung mit dem Lynch Syndrom darstellen und sollten aus diesem Grund im Screening und der Diagnostik wichtige Komponenten darstellen.

Abstract

Urologic manifestations of hereditary non polyposis colon carcinoma (HNPCC), also called Lynch syndrome, are well established. There is some uncertainty, however, with regards to screening protocols for urologic cancer associated with Lynch syndrome and the impact of urologic disease on Lynch syndrome diagnostic criteria.

The aim of the thesis is to provide an overview of the mechanisms behind the development of the Lynch syndrome, define the associated urologic manifestations, and describe the current screening and diagnostic guideline. The ultimate objective of this work is to provide clinicians with a useful guide when faced with a patient suspicious for or already diagnosed with Lynch syndrome, specifically with regards to the urinary tract.

A qualitative and deductive literature search considering the historical aspects of HNPCC as well as the current scientific and medical features of Lynch syndrome was performed. The analysis was undertaken with a focus on disease with the urinary tract. Current screening and diagnostic guidelines were reviewed.

Deficiencies in mismatch repair genes are recognized as the cause of HNPCC. Urothelial cancer of the upper urinary tract is included in the tumor spectrum of Lynch syndrome. Carcinomas of the urinary bladder and the prostate may occur in patients with Lynch syndrome but the association is not strong. Similarly, a link between carcinomas of the kidney and adrenal gland and Lynch syndrome are also unclear. Current evidence indicates that there is no association of cancers in the testicles, the urethra and the penis with HNPCC. Contemporary HNPCC screening and diagnostic guidelines only mention upper urinary tract urothelial carcinoma as an area of concern in the urinary tract.

Based on the currently available literature, upper tract urothelial cancer is a feature of Lynch syndrome and forms an important component of screening and diagnostic guideline. More work is needed to further assess the association of other cancers of the urinary tract with HNPCC.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung.....	8
1.1 Molekulargenetische Grundlagen	8
1.1.1 Das menschliche Genom	8
1.1.2 Ursachen und Arten der Mutationen	9
1.1.3 Die Mutationen, eingeteilt nach ihrer Vererbung	11
1.1.3.1 Keimbahnmutationen	11
1.1.3.2 Somatische Mutationen	11
1.1.4 DNA-Reparatursysteme	11
1.1.4.1 Grundlagen der DNA-Reparatursysteme	11
1.1.4.2 Die Basenexzisionsreparatur (BER)	12
1.1.4.3 Die Nukleotidexzisionsreparatur (NER)	12
1.1.4.4 Die Reversionsreparatur	13
1.1.4.5 Das Mismatch Reparatur (MMR) System	13
1.1.4.6 Die Rekombinationsreparatur	14
1.2 Tumorerkrankungen	15
1.2.1 Tumorentstehung	15
1.2.1.1 Onkogene	15
1.2.1.2 Tumorsuppressorgene.....	16
1.2.2 Hereditäre und sporadische Tumorerkrankungen	18
1.2.2.1 Sporadische Tumorerkrankungen.....	18
1.2.2.2 Hereditäre Tumorerkrankungen	18
1.3 Das Lynch Syndrom	19
1.3.1 Die Entdeckung und Erforschung des Lynch Syndroms	19
1.3.2 Molekulargenetische Grundlagen des Lynch-Syndroms	24
1.3.2.1 <i>MSH2</i> - Gen.....	25
1.3.2.2 <i>MSH6</i> -Gen.....	25
1.3.2.3 <i>MLH1</i> -Gen	25
1.3.2.4 <i>PMS2</i> -Gen	26

1.3.2.5	<i>EPCAM</i> -Gen	26
1.3.3	Der Vererbungsmodus des Lynch Syndroms.....	27
2	Ziel	28
2.1	Themenabgrenzung.....	28
2.2	Primäres Ziel, Problemstellung und Fragestellungen	28
2.2.1	Das primäre Ziel.....	28
2.2.2	Die Problemstellung	29
2.2.3	Die Fragestellungen	29
3	Methodik	30
3.1	Verwendete Literatur	30
3.2	Forschungsdesign	32
3.3	Aufbau der Arbeit.....	32
4	Resultate	33
4.1	Klinische Diagnosestellung.....	33
4.1.1	Das immunhistochemische Färben	33
4.1.2	Die Mikrosatelliteninstabilität der Tumore	33
4.1.3	Amsterdam, Bethesda-Kriterien und Jerusalem Kriterien	34
4.1.3.1	Amsterdam Kriterien I und II	34
4.1.3.2	Bethesda-Kriterien	34
	(revidiert; mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein).....	34
4.1.3.3	Jerusalem Kriterien.....	35
	Klinische Empfehlungen zur Abklärung folgender Patientinnen und Patienten	35
4.2	Die genetische Abklärung beim Lynch Syndrom	36
4.3	Das klinische Management beim Lynch Syndrom	37
4.4	Das Lynch Syndrom und seine klinische Manifestation.....	38
4.4.1	Die Manifestation im Allgemeinen	38
4.4.2	Das urologische Tumorspektrum beim Lynch Syndrom.....	40
4.4.2.1	Oberer Harntrakt.....	44
4.4.2.2	Harnblase	50
4.4.2.3	Prostata	52
4.4.2.4	Hoden	60

4.4.2.5 Niere	61
4.4.2.6 Nebenniere	62
4.4.2.7 Urethra.....	66
4.4.2.8 Penis.....	66
5 Diskussion.....	67
5.1 Aktualisierung der Leitlinien.....	67
5.2 Adaptation und Erweiterung von Kriterien	69
5.3 Die Genetik in den neuen Therapieansätzen.....	73
Literaturverzeichnis	WWW
Tabellenverzeichnis	Error! Bookmark not defined.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Stammbaumbispiel einer Familie mit Lynch Syndrom	37
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. DNA-Reparatursysteme	12
Tabelle 2. Tumorfrequenzen im Vergleich	38
Tabelle 3. Empfehlungen zum Therapiemanagement beim Lynch Syndrom	43
Tabelle 4. MMR Verluste und Karzinome des oberen Harntraktes	46
Tabelle 5. MMR Verluste und Harnblasenurothelkarzinome	51
Tabelle 6. MMR Verluste und Prostatakarzinome	54
Tabelle 7. MMR Verluste und Prostatakarzinome	60
Tabelle 8. MMR Verlust und adrenocortikale Karzinome	65
Tabelle 9. Empfohlene urologische Untersuchungen zur Krebsfrüherkennung.....	72

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Adrenocorticales Karzinom
ADP	Adenosindiphosphat
Anti PD-1	Antikörper zwischen PD-1 und PD-Ligand-1
BER	Basenexzisionsreparatur
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
<i>EPCAM</i>	Epithelial Cell Adhesion Molecule
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
FDA	Food Drug Administration
GC-AT-Transversion	Guanin/Cytosin-Adenin/Thymin-Transversion
GT-Fehlpaarung	Guanin-Thymin-Fehlpaarung
HGPIN-NE	High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia-Neuroendocrine
HNPCC	Hereditäres Nicht Polypöses Kolonkarzinom
HPV	Humanes Papilloma Virus
LOH	Loss of Heterozygosity
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
miRNA	Mitochondriale RNA
<i>MLH1</i>	MutL Homolog 1
MLPA	Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification
MMR	Mismatch Reparatur
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
<i>MSH2</i>	MutS Homolog 2
<i>MSH6</i>	MutS Homolog 6
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Mikrosatelliteninstabilität-high
MSI-L	Mikrosatelliteninstabilität -low
MSS	Mikrosatelliten stabil
NCCN	National Comprehensive Cancer Center
NER	Nukleotidexzisionreparatur
NGS	Next Generation Sequencing

PARP	Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase 1
PCA	Prostatakarzinom
PCGP	Prostate Cancer Genetic Projects
PCR	Polymerase Chain Reaction
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
<i>PMS2</i>	Postmeiotic Segregation Increased 2
PSA	Prostata Spezifisches Antigen
RCC	Renalzellkarzinom
RNA	Ribonukleinsäure
rRNA	Ribosomale Ribonukleinsäure
STRP	Small Tandem Repeat Polymorphisms
tRNA	Transfer Ribonukleinsäure
UMCCC	University of Michigan Comprehensive Cancer Center
UTUC	Upper Urinary Tract Carcinoma

1 Einleitung

1.1 Molekulargenetische Grundlagen

1.1.1 Das menschliche Genom

Das menschliche Genom besteht in haploiden Geschlechtszellen nach der ersten meiotischen Teilung aus 23 Chromosomen. Die somatischen Zellen und Urgeschlechtszellen haben einen diploiden Chromosomensatz von 46 Chromosomen, welche sich in den Zellkernen befinden, wobei je eine Kopie von der Mutter und eine vom Vater stammt. [1] Die Chromosomen werden in 22 homologen Autosomen und 2 Gonosomen unterteilt, bei Frauen XX, bei Männern XY. Keimzellen werden als haploid bezeichnet, da sie jeweils nur eine Kopie des Chromosomensatzes enthalten. Zellen, welche Paare homologer Chromosomen enthalten, werden als diploid bezeichnet. Das menschliche Genom besteht aus drei Milliarden Basenpaaren, von denen 99 % nicht kodierend wirken. [1]

Der genetische Code ist durch die Abfolge der Nukleotide definiert. [1] Ein Nukleotid besteht aus einer anorganischen Purin- oder Pyrimidinbase, dem Zucker 2'-Desoxyribose und einer veresterten Phosphorsäure. [1] Die DNA ist doppelsträngig, antiparallel und komplementär. Doppelsträngig bedeutet, dass die Purinbase Adenin durch drei Wasserstoffbrücken mit der Pyrimidinbase Thymin verbunden ist und die Purinbase Guanin mit zwei Wasserstoffbrücken mit der Pyrimidinbase Cytosin. Antiparallel bedeutet diese Stränge liegen gegenläufig zueinander. Komplementär bezieht sich auf die unwillkürliche Paarung der Basen. [1]

Jeweils drei Nukleotide ergeben ein Basentriplett, welches für eine Aminosäure kodiert. In dieser Abfolge der Aminosäurekodierungseinheiten sind die Proteine verschlüsselt. Der Kodierungspotenz folgend würden $4^3 = 64$ Aminosäuren existieren. Da es aber nur 21 proteinogene Aminosäuren gibt, wird von einem degenerierten genetischen Code gesprochen. Mehrere Aminosäuren können also für ein Triplett kodieren. Der Code ist universell, da bis auf wenige Ausnahmen die Basentriplets bei allen Lebewesen die gleiche Bedeutung haben. Der genetische Code enthält keine Leerstellen, ist also kommafrei, und ein Triplett ist nicht überlappend auf das nächste Triplett. [1]

Gene sind Abschnitte der DNA, welche für eines oder mehrere funktionelle Produkte kodieren. Funktionelle Produkte sind sowohl Proteine, diese werden über mRNA vermittelt, als auch nicht kodierende RNAs wie rRNA, tRNA oder miRNA.

1.1.2 Ursachen und Arten der Mutationen

Evolutionär betrachtet ist die DNA ein sehr stabiles Molekül, in chemischer Hinsicht ist es jedoch äußerst instabil. Die DNA ist dauernd Agenzien, welche ihre Struktur verändern können, ausgesetzt, wodurch Mutationen entstehen können. Mutationen sind Veränderungen der Nukleotidsequenz und können zu erheblichen Veränderungen führen.

Die Noxen werden in ihrer Wirkungsart entsprechend in exogene und endogene Noxen unterschieden.

- Exogene Quellen:
 - Physikalische Noxen: ionisierende Strahlung; natürliche wie Radon Gas oder kosmische Strahlung; Röntgenstrahlung, nukleare Tests; UV-Strahlung (Sonne, Solarium)
 - Chemische Noxen: natürliche wie beispielsweise Aflatoxin; Nervengas, Abgase, Benzopyrene im Zigarettenrauch; alkylierend wirkende Zytostatika; Crosslinking
- Endogene Quellen:
 - Mismatches und Replikationsfehler
 - Spontane Änderungen in der Chemie der Nukleotide wie zum Beispiel oxidative Schäden, Deaminierung von Basen, Verlust von Basen [1]

Mutationen spielen in der Evolution eine entscheidende Rolle, da sie zu einem neuen Genotyp in weiterer Folge auch zu einem veränderten Phänotyp führen können. Jede Zelle hat prinzipiell die Fähigkeit, DNA-Fehler durch Reparaturmechanismen während und außerhalb der Replikation zu erkennen und zu korrigieren. Ein Bruchteil der Defekte wird nicht repariert und bleibt als Mutation oder Polymorphismus in der Zelle erhalten und wird dadurch während der nachfolgenden Zellteilung auf die nachfolgenden Tochterzellen übertragen. Das Spektrum der in einem Gen vorkommenden Mutationen ist abhängig von der

Gengröße, den flankierenden Sequenzen und der Stabilität des Chromatingerüsts. Die Mutationsraten bei Punktmutationen liegen bei Männern höher als bei Frauen, da in der männlichen Keimbahn eine höhere Teilungsrate vorliegt. [1]

Mutationen können in Genommutation, Chromosomenmutationen oder Genmutationen klassifiziert werden. Bei Genommutationen handelt es sich um numerische Veränderungen von einzelnen Chromosomen oder des gesamten Chromosomensatzes. Chromosomenmutationen werden in Deletionen, Duplikationen, Translokationen, Inversionen und Insertionen unterteilt.

Bei Genmutationen handelt es sich um Punktmutationen wie Substitutionen, Deletionen oder Insertionen einzelner Nukleotide, Deletionen und Insertionen im Kilo- oder Megabasenbereich, Inversionen oder dynamische Mutationen. [1]

Pro Tag und Zelle entstehen an der DNA zehn Strangbrüche, 5000 Basen depurinieren, mehrere Hundert alkylieren, 100 deaminieren oder bei 1/10 000 000 Basen Mismatches stattfinden. Diese Fehler bewirken andere daraus entstehende Basen, andere Paarungseigenschaften, es können Substitutionen oder Deletionen von Basenpaaren oder das Überspringen von Basen resultieren. Das wiederum führt zu stillen (synonymen, sense), Missense (nicht synonymen) oder zu Nonsense Mutationen.

- Synonyme Mutationen haben meist keine Auswirkungen auf die Proteinsynthese, da die gleiche Aminosäure kodiert wird.
- Missense Mutationen verursachen aufgrund einer Mutation eine Veränderung eines Codons der mRNA, wodurch es nicht mehr für die ursprüngliche Aminosäure, sondern für eine falsche Aminosäure codiert.
- Nonsense Mutationen resultieren aus einem Nukleotidaustausch, der zur Einführung eines verfrühten Stopp-Codons führt, wodurch entweder die jeweilige RNA abgebaut, oder die Proteinsynthese abgebrochen wird. Das Protein ist aus diesem Grund inkomplett oder nicht funktionsfähig. [1]
- Frameshift-Mutation entstehen durch die Deletion oder Insertion von Basen, wodurch es zu einer Verschiebung des Leserasters kommt.
- Als Epimutation wird eine vererbare Veränderung der Genaktivität bezeichnet, welche aufgrund einer DNA-Modifikation im Sinne eines Verlustes oder Zugewinns einer DNA-Methylierung oder einer Modifikation

von Chromatin, entstanden ist. Die DNA-Sequenz bleibt hierbei unverändert.
[2]

1.1.3 Die Mutationen, eingeteilt nach ihrer Vererbung

Werden Mutationen nach ihrem Vererbungsmodus unterteilt, so wird zwischen Keimbahnmutationen, auch konstitutionelle Mutationen genannt, und somatischen Mutationen unterschieden.

1.1.3.1 Keimbahnmutationen

Mutationen in der Keimbahn führen zu mutierten Gameten (Geschlechtszelle oder Keimzelle), da sie bereits in der befruchteten Eizelle bestehen. Sie erfolgen während der Meiose oder in der mütterlichen oder väterlichen Keimbahn. Ist solch eine Gamete an der Befruchtung beteiligt, resultiert daraus eine mutierte eukaryontische diploide Zelle, eine Zygote. Solche Mutationen betreffen somit alle Körperzellen und können wiederum auf die nachfolgende Generation weitervererbt werden. [1]

1.1.3.2 Somatische Mutationen

Somatische Mutationen entstehen erst im Laufe des Lebens und betreffen bestimmte Körperzellen. Diese treten spontan auf und werden nicht an die nachfolgende Generation aber sehr wohl an alle Tochterzellen weitervererbt.

1.1.4 DNA-Reparatursysteme

1.1.4.1 Grundlagen der DNA-Reparatursysteme

In gesunden Zellen werden auftretende DNA-Schaden durch unterschiedliche DNA-Reparatursysteme beseitigt (Tabelle 1).

Tabelle 1. DNA-Reparatursysteme [1]

Reparaturmechanismus	Schaden
Base Excision Repair (BER)	Deaminierung, Depurinierung
Nucleotide Excision Repair (NER)	UV-Photoprodukte, Addukte, Crosslinks
Reversions Reparatur	Alkylierung, Methylierung
Mismatch Repair (MMR)	Replikationsfehler
Rekombinationsreparatur <ul style="list-style-type: none">• Homologe Rekombination• Nicht Homologe Rekombination	Doppelstrangbrüche

Reparaturmechanismen sind für die Aufrechterhaltung der Zellfunktion essentiell und wenn ein Reparaturmechanismus defekt ist, kann es zu einer massiven Anhäufung an Mutationen und somit zu einer malignen Entartung kommen. Um die spezifischen Auswirkungen der Reparaturfehler auf die in der DNA entstehenden Fehler aufzuzeigen, werden nachfolgend die einzelnen Reparaturmechanismen überblicksmäßig dargestellt.

1.1.4.2 Die Basenexzisionsreparatur (BER)

Die Basenexzisionsreparatur erfolgt in mehreren Schritten vor allem für oxidativ veränderte oder alkylierte DNA-Basen. Die oxidativen Schäden sind dabei endogen oder exogen entstanden. Die am häufigsten vorkommenden DNA-Modifikationen sind jene an der Base Guanin, wodurch eine Transversion aus einer Guanin-Cytosin Paarung in eine Adenin-Tyrosin Paarung resultiert. Die Reparatur erfolgt durch bestimmte Enzyme wie etwa der 8-Oxoguanin-Glykolyase I. Bestimmte Karzinome wie etwa das Prostatakarzinom werden nach derzeitigem Wissensstand von der Aktivität dieses Enzyms beeinflusst. [1]

1.1.4.3 Die Nukleotidexzisionsreparatur (NER)

Bei der Nukleotidexzisionsreparatur werden größere DNA-Läsionen, Oligonukleotide, nach Einwirkung von Enzymen, beseitigt. Repariert werden können DNA-Schäden wie UV-induzierte Pyrimidindimere, Inter-Strang-Vernetzungen und DNA-Addukte, welche durch polyzyklische Kohlenwasserstoffe entstanden sind. Es werden die globale genomische Reparatur von der

Transkriptions-gekoppelten Reparatur unterschieden. Das Hautkrebsrisiko ist nur bei defekten der globalen genomischen Reparatur erhöht. [1]

1.1.4.4 Die Reversionsreparatur

Bei der Reversionsreparatur wird die veränderte Base in einem Schritt in ihre Ursprungsform zurückkonvertiert und deshalb auch als direkte DNA-Reparatur bezeichnet. Alkylierende Verbindungen oder deren reaktive Stoffwechselprodukte können Nukleotide der DNA an verschiedenen Positionen methylieren oder alkylieren. Die daraus resultierenden veränderten Eigenschaften der Basen führen zu Fehlpaarungen. [1]

1.1.4.5 Das Mismatch Reparatur (MMR) System

Das Mismatch Reparatur (MMR) System ist hauptverantwortlich für die Reparatur von Replikationsfehlern und entfernt Falschpaarungen von Basen. [1]

Sie entfernt u.a. Fehlpaarungen der Basen Guanin und Thymin, welche durch Desaminierung, Oxidation oder Methylierung modifiziert sind. Nach einer Basenfehlpaarung entsteht an Stellen mit 5-Methylcytosin aufgrund von hydrolytischer Desaminierung Thymin, welches nicht von den Reparaturenzymen erkannt wird. In der darauffolgenden Replikation paart es sich mit Adenin. Sollte diese GT-Fehlpaarung nicht repariert werden, resultiert eine GC-AT-Transversion. In eukaryontischen Zellen erkennen und entfernen MMR Systeme bis zu 16 Nukleotiden lange Inversionen. Dies kommt beispielsweise häufig in repetitiven Mikrosatelliten beim Menschen vor. Weiters werden Fehlpaarungen in Heteroduplexbereichen, welche bei der Rekombination vorkommen, erkannt und beseitigt. [1]

Beim Menschen erfolgt die MMR hauptsächlich durch

- die Gene *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*
- durch die Exonuklease I, welche eine Fehlpaarung über die defekte Stelle hinaus entfernt.
- die DNA-Polymerase δ , durch welche eine Neusynthese der entfernten Nukleotide resultiert

-
- die DNA-Ligase, welche das Schließen des doppelsträngigen DNA-Stranges bewirkt.

Bei der homologen Rekombination werden die Mutationen an der doppelsträngigen DNA bei homologen Chromosomen repariert. Rekombinasen schneiden die defekte Stelle aus der DNA heraus und reparieren sie, indem der intakte DNA-Strang als Schablone dient. Danach werden die Nukleotide wieder verknüpft und ein fehlerfreier Doppelstrang wird aufgebaut. [1]

Bei einer MMR Defizienz ist keine Reparatur möglich, und es kann dadurch zur Anhäufung von Mutationen in der Zelle kommen. Besteht eine erbliche MMR Defizienz, resultiert daraus ein erhöhtes Risiko für hereditäre nicht polypöse kolorektale Karzinome. [53] Diese Erkrankung ist charakterisiert durch einen autosomal dominanten Vererbungsmodus, ein frühes Manifestationsalter der Karzinome, einer variablen Expressivität und einer Penetranz von 80 %.

1.1.4.6 Die Rekombinationsreparatur

Durch die Rekombinationsreparatur werden Doppelstrangbrüche in der DNA und Inter-Strang-Vernetzungen, sogenannte Crosslinks, repariert. Inter-Strang-Vernetzungen resultieren aus kovalenten Verknüpfungen von Nukleotiden verschiedener DNA-Stränge und werden durch ionisierende Strahlung und Zytostatika verursacht, bei welchen die Zellen mit defekten Doppelstrangbrüchen in der G2-Phase des Zellzyklus arretiert und dadurch zerstört werden. Bei der Rekombinationsreparatur wird die homologe Rekombination von der nicht homologen Rekombination unterschieden.

- Die homologe Rekombination stellt eine fehlerfreie Rekombination der DNA-Reparatur dar, da die Information des intakten homologen Chromosoms beziehungsweise des Schwesterchromatids zur Wiederherstellung des defekten DNA-Stranges verwendet wird. Der defekte Strang legt sich bei der Reparatur an den entsprechenden Bereich des homologen Stranges an, der als Matrize für die Wiederherstellung dient. Treten Doppelstrangbrüche in der G2-Phase des Zellzyklus auf, können sie durch Paarung mit den Schwesternchromatiden repariert werden.

-
- Die nicht homologe End-zu-End Verknüpfung verläuft zumeist nicht fehlerfrei. Exonukleasen schneiden die Enden der DNA-Bruchstellen so zurecht, dass sie durch die Ligase IV kovalent verknüpft werden können. Sie findet in der G0/G1-Phase des Zellzyklus statt. Dieser Mechanismus wird vom Immunsystem bei der Generierung seiner Antikörper und T-Lymphozyten verwendet. Syndromale und neoplastische Manifestationen von Defekten in Komponenten der Rekombinations Reparatur wie etwa die hereditäre Brust- und Eierstockerkrankung mit Mammakarzinomen, Ovarialkarzinomen, Pankreaskarzinomen oder Prostatakarzinomen wegen *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen resultieren daraus. [1]

1.2 Tumorerkrankungen

1.2.1 Tumorentstehung

In gesunden Zellverbänden halten sich Zellteilungen und Zelltod die Waage. Mutationen in sog. Tumorsuppressorgenen und Onkogenen resultieren in einer beschleunigten Mitoserate und/oder einer verlängerten Lebenszeit von Zellen, wodurch es zu einer vermehrten Zellzahl kommt, die zum Tumorwachstum führen kann. [1] Diese Gene sind daher wesentlich an der Entstehung von bösartigen Tumorerkrankungen beteiligt.

Welche Mutation erfolgt, hat wahrscheinlich Auswirkungen auf die nachfolgende Tumorbiologie. Es wird angenommen, dass drei bis sieben Mutationen pro Zelle nötig sind, um in einer malignen Entartung zu resultieren. Maligne Tumoren in soliden bedürfen mehr Mutationen. [1]

1.2.1.1 Onkogene

Onkogene sind Gene, welche stark auf die Zellvermehrung einwirken. Solange diese Gene nicht mutiert sind, handelt es sich um Protoonkogene. Protoonkogene wirken als Vorläufer von Onkogenen kontrollierend an der Regulation der Zellteilung beteiligt. Sie wirken dominant auf eine Zelle, sodass nur ein Allel mutiert sein muss, um ein unkontrolliertes Wachstum zu verursachen und wirken aktivierend auf die Regulation der Zellteilung. Die in der Evolution hoch konservierten Protoonkogene

führen die Zellen kontrolliert durch die Mitoserate. Diese wird durch eine Gain-of-Function-Mutation beschleunigt. Protoonkogene gehören zu verschiedenen Proteinfamilien, welche an der Signalübertragung von außerhalb der Zelle bis zur Umsetzung des Signals mittels An- und Abschaltens von Genen, beteiligt sind. Nach ihrer Funktion werden sie in

- ◆ Wachstumsfaktoren (z.B. SIS, INT)
- ◆ Wachstumsfaktor-Rezeptoren (z.B. MET, MAS)
- ◆ Proteine mit GTPase-Aktivität (z.B. N-RAS, HA-RAS)
- ◆ Rezeptor-Tyrosinkinasen (z.B. ABL, YES)
- ◆ DNA-bindende Transkriptionsfaktoren (z.B. FOS, JUN) und
- ◆ Zellzyklusfaktoren (z.B. Cyclin, Telomerase) unterteilt. [1]

Mutationen in Protoonkogenen findet man zwar sowohl in sporadischen als auch erblichen Tumorgeweben, wobei eine prädisponierende Mutation für eine hereditäre Tumorerkrankung selten in einem Protoonkogen vorliegt.

1.2.1.2 Tumorsuppressorgene

Tumorsuppressorgene sind an der Stabilisierung und Reparatur des Genoms sowie der Zell-Zell-Interaktion, der Apoptose und der Kontrolle des Zellzyklus beteiligt. [1] Ihrer Wirkung folgend werden Tumorsuppressorgene in Gatekeepergene, Caretakergene und Landscapergene unterteilt.

- Gatekeepergene regulieren die Kontrolle der Zellproliferation und dadurch den Zellzyklus und sie verhindern, dass die Zellen die Zellzyklus-Checkpoints passieren und ein Zellwachstum und einen möglichen Übergang zur Tumorentwicklung initiieren. Meist sind Gatekeepergene zelltypspezifisch, sie können aber auch gemeinsam mit bestimmten Zelltypen vorkommen. Es wird nur eine Mutation in einem Allel benötigt. [3]
- Caretakergene entwickelten sich, um die aktive Beobachtung und Erhaltung der DNA- Integrität zu bewältigen. Ein Verlust führt zu einer Instabilität und so zu einem Mismatch Reparaturverlust, welches die Hauptursache der Karzinogenese darstellt; [3] Mutationen in Caretakergenen benötigen auch

eine funktionslose zweite Genkopie, um ein Tumorstadium zu initiieren zu können.

- Landscapergene helfen beim Zellwachstum mit und regulieren extrazelluläre Matrixproteine, Zelloberflächenmarker, Zelladhäsionsmoleküle und Wachstumsfaktoren. [4] Erstmals wurden diese Tumorsuppressorgene im umliegenden Gewebe beim Juvenilen Polyposis Syndrom beschrieben, da dort die initiierenden Läsionen nachgewiesen werden konnten.

Tumorsuppressorgene wirken rezessiv, weshalb für einen Funktionsverlust beide Allele inaktiviert werden müssen. Es handelt sich dabei zumeist um Loss-of-Function-Mutationen, welche direkt an der Regulation der Zellteilung und/oder indirekt an der DNA-Reparatur einwirken. Alfred G. Knudson definierte die Two-Hit-Theory. Diese besagt, dass im Tumorsuppressorgen beide Allele inaktiviert sein müssen, um in einem Tumorstadium resultieren zu können. Bei sporadischen Krebserkrankungen sind zufällige Ereignisse in beiden Genkopien für die Inaktivierung nötig. Die Wahrscheinlichkeit hierfür ist gering. Bei einer hereditären Prädisposition ist jedoch bereits ein Tumorsuppressorgen-Allel in allen Körperzellen inaktiviert, wodurch nur noch eine spontane Mutation für die vollständige Inaktivierung des Tumorsuppressors notwendig wird. [1]

Dieser Inaktivierung liegen verschiedene Mutationsmechanismen zugrunde. Im Wesentlichen lassen sich sechs verschiedene Mechanismen Inaktivierung von Tumorsuppressorgen oder zur Aktivierung von Onkogenen kommen kann, unterscheiden:

- Aneuploidien
- Translokationen
- chromosomale DNA-Amplifikation
- somatische Punktmutation
- Insertion exogener viraler Gensequenzen
- Imprinting-Mutationen [1]

Ein Paradebeispiel für Tumorsuppressorgene ist das *APC*-Gen, welches an der Entstehung von Kolonkarzinomen beteiligt ist. Dies wird bei ungefähr 0.5 % aller

Kolonkarzinome durch eine hereditäre Keimbahnmutation in diesem Gen nachgewiesen. Das bedeutet, dass in allen Zellen diese Mutation vorliegt. Zur unkontrollierten Zellteilung kommt es, wenn auch das zweite Allel des Gens wegen einer Mutation inaktiviert ist. Wenn das zweite Allel durch eine Deletion verloren geht, so kommt es zu einem Verlust der Heterozygotie im Tumor (engl. Loss-of-Heterozygotie (LOH)).[1] Damit dieser Zellverband jedoch maligne entartet, sind zusätzlich noch Mutationen in Onkogenen und weiteren Tumorsuppressorgenen erforderlich. [1]

1.2.2 Hereditäre und sporadische Tumorerkrankungen

1.2.2.1 Sporadische Tumorerkrankungen

Bei sporadischen Tumorerkrankungen ist keine familiäre Häufung nachweisbar. Sie werden durch somatische Mutationen, die sporadisch und zufällig auftreten, verursacht, die nur einer oder einer begrenzten Anzahl von Körperzellen vorliegen. [1]

1.2.2.2 Hereditäre Tumorerkrankungen

Bei erblichen Tumorsyndromen liegt eine Prädisposition für eine Tumorerkrankung vor, die mit einem erheblichen Krebsrisiko verbunden ist. Dabei erben Betroffene eine Mutation in einem Tumorsuppressorgen und haben daher eine massiv erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass das Gen durch eine zweite somatische Mutation inaktiviert werden kann, wodurch eine Tumorentstehung initiiert werden kann. Daher treten die Tumore zumeist in jüngeren Jahren auf. Zudem können auch mehrere Tumore bei einer Person vorkommen.

Ca. 5% aller Tumorerkrankungen können auf eine monogene Veranlagung zurückgeführt werden. Das Tumorspektrum bzw. die Erkrankungswahrscheinlichkeit (Penetranz) und Ausprägung (Expressivität) hängen davon ab, welches Gen von einer Keimbahnmutation betroffen ist. Eine Mutation im *APC*-Gen beispielsweise bewirkt ein erhöhtes Risiko für Kolonkarzinome, während Mutationen im *VHL*-Gen eher für Renalzellkarzinome prädisponieren.

In den meisten Fällen sind Tumorsuppressoren betroffen, da es hier im Gegensatz zu Onkogenen Mutationen zu einer normalen Embryonalentwicklung kommen kann. Der Two-Hit-Theorie von Knudson folgend, müssen bei Tumorsuppressoren beide Allele inaktiviert werden, damit eine Tumorentstehung möglich ist. Wenn eine Caretakergen, das in die Erhaltung der DNA Integrität involviert ist, inaktiviert wird, kann es leicht zur Anhäufung weiterer Mutationen in weiteren Tumorsuppressorgenen oder auch in Protoonkogenen kommen. [1]

Trotz der rezessiven Wirkung der Tumorsuppressoren wird die Prädisposition autosomal dominant vererbt. Dabei erbt der Betroffene eine Mutation von einem Elternteil. Die zweite Mutation, welche krankheitsauslösend wirkt, erfolgt somatisch in einer Zelle. Alternativ kann eine Mutation in den elterlichen Zellen auch *de novo* auftreten, d.h. dass der Elternteil zwar die Mutation weitergibt, selbst aber nicht betroffen ist.

Seltenere Formen von Tumorsyndromen können auch autosomal rezessiv vererbt werden. Dabei erbt der Patient jeweils eine Mutation von beiden Eltern. Autosomal rezessiv vererbte Erkrankungen mit erhöhter Tumorneigung sind vorwiegend Chromosomenbruchsindrome. [4]

1.3 Das Lynch Syndrom

1.3.1 Die Entdeckung und Erforschung des Lynch Syndroms

Henry T. Lynch gilt als Vater der hereditären Malignome, da er als erster hereditäre Karzinome annahm und untersuchte. Durch seine Beobachtungen diverser Malignome in Familien stellte er eine Hypothese in Bezug auf die Erbllichkeit auf. Diese untersuchte er im weiteren Verlauf seiner Karriere. [5]

Beruflich zunächst bei der Navy, dann als professioneller Boxer tätig, studierte Henry T. Lynch Psychologie, absolvierte danach den PhD für Humangenetik an der Universität Texas. Danach absolvierte er die medizinische Ausbildung an der Medizinischen Universität in Omaha, Nebraska. Dort begann er auch auf Basis von Familienstammbäumen, Daten zu sammeln. Er etablierte damit die ersten genetischen Karzinomdatenbanken, um einen Zusammenhang zwischen

Familienanamnese, Karzinomanamnese und dem Risiko für nachfolgende Generationen identifizieren zu können. In einem weiteren Schritt initiierte er eine Klinik, in welcher Screening, Prävention und Überwachung von Patientinnen und Patienten mit hereditären Karzinomen Zentrum des Tätigkeitsbereiches wurde. [6]

Sein Wissen fußte auf den ein Jahrhundert davor errungenen Erkenntnissen von Aldred Scott Warthin, PhD, Ordinarius des pathologischen Instituts in Ann Arbor, Michigan. Er beschrieb 1895 eine Patientin, in deren Familienanamnese sich zeigte, dass mehrere Familienmitglieder über mehrere Generationen hinweg unterschiedliche Karzinome im Laufe des jeweiligen Lebens entwickelten. Auf Basis des Familienstammbaums, bei welchem zehn Familienmitglieder erfasst waren, erstellte A. S. Warthin die Hypothese, dass es mindestens eine genetische Prädisposition für Malignome gibt. Im Stammbaum konnten zwei Uteruskarzinome, zwei Magenkarzinome, ein „abdominelles Karzinom“ und Patientinnen und Patienten mit multiplen Karzinomen identifiziert werden. Es zeigten sich jedoch auch Familienmitglieder, die keine Diagnose auf ein Malignom hatten. Die beschriebene Familie, er nannte sie Familie „G“, emigrierte vor dem Bürgerkrieg aus Deutschland nach Michigan. Sie bildete die Basis für seine Hypothese und die folgenden Forschungen. [7]

Zwischen 1895 – 1912 untersuchte er 3600 weitere Neoplasiefälle. Darunter waren 1600 Karzinome, 15 % davon fand man mit familiärer Häufung. So kam er zu dem Schluss, dass so etwas wie „kanzeröse Bruderschaften“, existieren müssten. Er ging davon aus, dass diese Bruderschaften Einfluss auf die Vererbung von Karzinomen hätten. Zusätzlich beobachtete er in diesen Familien den Zusammenhang zwischen der erhöhten Empfänglichkeit für ein Karzinom im Gastrointestinaltrakt oder Uterus und einem jüngeren Alter bei Diagnosestellung. Bemerkenswert ist auch, dass er bei drei Patientinnen und Patienten, welche vermeintlich an einer Appendizitis gelitten hatten, ein kolorektales Karzinom diagnostizieren konnte. Von den 146 Familienmitgliedern entwickelten nahezu 32 % mit dem durchschnittlichen Alter von 37,9 Jahren ein Karzinom. [8]

Nach dem Tod von A. S. Warthin wurden seine Untersuchungen an weiteren betroffenen Nachkommen fortgesetzt. Diese Beobachtungen zeigten,

- dass das durchschnittliche Sterbealter bei 48,3 Jahren lag,
- dass sich Zervixkarzinome und Uteruskarzinome bei den Patientinnen ausschlossen,
- dass eine Häufung an Karzinomen im Gastrointestinaltrakt auftrat,
- und dass Mammakarzinome in das Tumorspektrum passten.

Mit der Verdichtung der Erkenntnisse stellten Warthins Nachfolger die Hypothese, dass sich die Inzidenz bei nachfolgenden Generationen verringere, auf. In einer zweiten Hypothese beschrieben sie den Ansatz, dass es eine vererbare organspezifische Prädisposition für Karzinome gäbe. Die beiden Hypothesen wurden im Zeitraum 1937 bis Mitte der 1960er-Jahre nur untergeordnet untersucht und überprüft. Einige wenige Fallberichte ließen keine eindeutige Beurteilung in Form einer Verifizierung oder Falsifizierung zu. Erst 1966/1967 publizierte Henry T. Lynch eine Studie, die sich mit familiären Häufungen bei kolorektalen Karzinomen beschäftigte. Um seine Untersuchungen zu verifizieren, organisierte er ein Familientreffen der „Cancer Family G“. Im Zuge einer organisierten Reihenuntersuchung betrachtete er die Krankengeschichten von 650 Familienmitgliedern. 95 Familienmitglieder zeigten die Diagnose eines Malignoms. Die Erkenntnisse wurden 1971 im Manuskript „Cancer Family ‘G’ Revisited“ veröffentlicht. [9]

Der Terminus „Cancer Family Syndrome“ war etabliert. 1973 schrieb R. Boland in „A Familial Cancer Syndrome“ über Familien mit Lynch Syndrom. [10]

2005 beschrieben Julie A. Douglas und ihr Team an der Universität Michigan nach weiteren Untersuchungen von zu dieser Zeit bereits 929 Nachfahren der Urahnin der Familie „G“, die Erkenntnis, dass eine Mutation im *MSH2*-Gen verantwortlich für Karzinome des Kolons, des Endometriums und des Magens sei. [11]

In einer zweiten unabhängigen Familie mit einer Häufung an Tumorerkrankungen entwickelten betroffene Familienmitglieder nur kolorektale Karzinome, während in einer anderen auch extrakolonische Karzinome beobachtet wurden. Um diese Fälle

besser differenzieren zu können, wurden die Termini Lynch Syndrom I und Lynch Syndrom II etabliert. Untersuchungen ergaben, dass sich die Betroffenen nur in der jeweiligen Lokalisation der Karzinome unterschieden. Weitere Forschungen führten dazu, dass die Unterscheidung in zwei unterschiedliche Syndrome für obsolet erklärt wurde. [7]

1985 etablierte Henry T. Lynch den Begriff „hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC)“, welcher Eingang in die wissenschaftliche Literatur fand. [12,13]

Die Verwendung dieser Bezeichnung wurde allerdings durch neue Erkenntnisse zurückgedrängt, da in einigen Familien mit nachgewiesenem genetischem Defekt auch zusätzlich oder ausschließlich Tumore außerhalb des Darms, auftreten können. Die Entkoppelung des genetischen Defekts vom Kolonkarzinom führte zu einer Veränderung in der Bezeichnung. Schlussendlich wurde der Begriff Lynch Syndrom für Familien mit Keimbahnmutationen in DNA-MMR Genen verwendet.

1990 fand das erste internationale Treffen, das sich mit dem hereditären nicht polypösen kolorektalen Karzinom beschäftigt, in Amsterdam statt. Dort wurden die Amsterdam-Kriterien, welche als klinische Parameter zur Diagnose eines Lynch Syndroms herangezogen werden, entwickelt.

Nachdem es wenig Fortschritt zwischen den späten 60er Jahren und 1992 zu verzeichnen gab, wiesen Bert Vogelstein und sein Team zwischen 1989 – 1990 nach, dass sich kolorektale Karzinome über mehrere Stufen der Karzinogenese entwickeln, und dass u.a. ein Verlust spezifischer DNA-Regionen ursächlich ist, LOH führen kann. Kurz darauf beschrieb M. Perucho mittels einer willkürlich vorbereiteten Polymerase-Kettenreaktion (PCR), in der tausende von DNA-Fragmenten amplifiziert wurden, die Mikrosatelliteninstabilität. Durch einen elektrophoretischen Vergleich der amplifizierten Fragmente aus DNA aus Tumorgewebe und korrespondierendem Normalgewebe, konnten Längenunterschiede in repetitiven Sequenzen, den Mikrosatelliten, beobachtet werden. [14] Auch S. N. Thibodeau und sein Team sowie die Arbeitsgruppe um B. Vogelstein entdeckten, dass das Vorhandensein einer MSI mit dem Entstehen des kolorektalen Karzinoms in Zusammenhang steht. [15]

Es war wiederum die Arbeitsgruppe um B. Vogelstein, die 1993 unter Anwendung des Mikrosatellitenmarkers D2S123 einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Lynch Syndrom und einer Mutation auf Chromosom 2p im Sinne einer Mikrosatelliteninstabilität beschrieben. [16] Damit wurde das erste Mal eine Erkrankungsursache auf Basis einer molekularen Veränderung dokumentiert.

Der Zusammenhang von MSI mit den MMR Genen wurde allerdings von Hefegenetikern erbracht. [17] R. Kolodner, der das *MSH2*-Gen in Hefe identifiziert hatte, konnte im Rahmen eines Klonierungsexperimentes eine Mutation in einer von Lynch-Syndrom betroffenen Familie mit Lynch-Syndrom nachweisen.

Untersuchungen von Familien hinsichtlich Keimbahnmutationen in den DNA MMR Genen und dem Lynch Syndrom nahmen ihren Anfang. Binnen weniger Monate wurden die beteiligten Gene, *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* und *PMS2* erforscht. [18,19]

Zur klinischen Diagnosestellung des Lynch Syndroms, wurden Leitlinien definiert. 1993 wurden die Amsterdam-Kriterien [20,21] und 1997 die Bethesda-Kriterien entwickelt. [22] Aus der Beobachtung, dass nicht alle Patientinnen und Patienten diesen entsprachen, wurden 2010 die Jerusalem-Kriterien geschaffen. [23]

Im Rahmen der weiteren Forschung zeigte sich, dass trotz eines nach Amsterdam-Kriterien klinisch gesicherten Lynch Syndroms, in lediglich 60 % der Betroffenen eine Keimbahnmutation nachgewiesen werden konnte. Daher wurde ein eigenes Tumorsyndrom für Betroffene mit familiär gehäuften Darmkrebs, aber ohne Mutationsnachweis unter dem Begriff familiärer kolorektaler Karzinom-Typ X, definiert. [7]

Als weiteres potentiell beteiligtes Gen wurde das *EPCAM*-Gen, welches unmittelbar dem *MSH2*-Gen auf Chromosom 2 vorgelagert ist, gehandelt. Eine Deletion des 3'-Endes des *EPCAM*-Gens führt zu einer epigenetischen Ausschaltung des *MSH2*-Gens. Dies führt – trotz Fehlen einer Keimbahnmutation – zu einer prädominanten Form des Lynch-Syndroms. [7]

Sonderformen des Lynch Syndroms sind das Muir Torre Syndrom und das Turcot Syndrom. Das Muir-Torre-Syndrom wird in Typ I und II unterteilt. Typ I ist, wie auch das Lynch Syndrom, durch Mutationen in MMR Genen, hier *MSH2* am Locus 2p21-*p16* und *MLH1* am Locus 3p22.2, charakterisiert, woraus eine MSI resultiert [24] Der Vererbungsmodus erfolgt autosomal dominant. Es ist mit Talgdrüsentumoren,

Keratoakanthomen und viszeralen Tumoren wie beispielsweise Kolon- und Harnleiterkarzinomen, assoziiert. [24] Klinisch äußert sich das Muir-Torre-Syndrom mit malignen Tumoren des Endometriums, der Zervix, den Ovarien, den Mammae, dem Dünndarm, den Knochen, dem hepatobiliären Trakt, den Lungen, dem Gehirn, der Pankreas, dem oberen Harntrakt, der Haut, und im Blut durch Lymphome und Leukämie. Die klinische Ausprägung ist abhängig von der Expression der Defekte in den MMR-Genen. [25]

Beim Typ II handelt es sich um einen biallelischen Defekt im *MYH*-Gen. Der Vererbungsmodus erfolgt autosomal rezessiv. Im Gegensatz zum Typ I liegt hier keine Mikrosatelliteninstabilität zugrunde.

Das Turcot Syndrom ist gekennzeichnet durch hereditäre Kolonpolypen oder Kolonkarzinomen und Tumore im Zentralnervensystem. Molekulargenetisch wird zwischen einer polypösen Form, bei welcher das *APC* Gen mutiert ist, und einer nicht polypösen Form, bei der eine Mutation im *MSH2* Gen oder im *MLH1* Gen vorliegt. [26]

Eine weitere Variante des Lynch Syndroms stellt das Turcot-II-Syndrom dar, da dieses durch eine Mutation in den MMR-Genen *MSH2*, *MSH6*, *MLH1* und *PMS2* entsteht und Karzinome im Dickdarm sowie Hirntumore verursachen kann. Der Vererbungsmodus erfolgt autosomal dominant. [27]

1.3.2 Molekulargenetische Grundlagen des Lynch-Syndroms

Die für ein Lynch Syndrom ursächlichen Mutationen findet man in MMR Genen *MSH2*, *MSH6*, *MLH1* und *PMS2*. Mutationen in diesen Genen führen zu einer MMR Defizienz, die sich vornehmlich in einer MSI äußert. Bei kolorektalen Karzinomen wird der MSI Status im Rahmen der Routinediagnostik erhoben und kann erste Hinweise auf das Vorliegen eines Lynch Syndroms liefern.

Da es sich bei den ursächlichen Genen um Tumorsuppressoren (Caretaker) handelt, wird das Lynch Syndrom wie die meisten Tumorsyndrome autosomal dominant vererbt.

1.3.2.1 *MSH2*- Gen

Das *MSH2* Gen, lokalisiert auf Chromosom 2p21p22 ist bei 40 % der Betroffenen mit Lynch Syndrom verändert. *MSH2* zählt zu den MMR-Genen, und spielt eine entscheidende Rolle in der Reparatur von Fehlern, die während der DNA-Replikation entstanden sind. Gemeinsam mit *MSH6* und *MSH3* bildet es einen Proteinkomplex, welcher die Lokalisation, an der der Fehler entstanden ist, identifiziert und anschließend, korrigiert.

Bei Mutationen im *MSH2* Gen besteht ein deutlich erhöhtes Risiko, maligne Tumore außerhalb des Dickdarms zu entwickeln (z.B. Ovar, Magen, Dünndarm, Urothel, Pankreas, Leber/Galle). [28]

1.3.2.2 *MSH6*-Gen

Das *MSH6*-Gen liegt auf Chromosom 2p16 und zählt ebenfalls zu den MMR Genen. Es bessert Fehler, welche bei der DNA- Replikation entstanden sind, aus, nachdem es mit *MSH2* einen Komplex gebildet hat und dieser die Lokalisation des Fehlers identifiziert hat.

Neben dem Lynch Syndrom, es wird bei 10 % der Betroffenen diagnostiziert, ist es auch assoziiert mit Ovarialkarzinomen, Leukämie, Lymphomen, sowie einigen benignen Tumoren entlang der Nerven wie Neurofibrome oder auch Cafe-au-lait-Flecken an der Haut. [29]

1.3.2.3 *MLH1*-Gen

Mutationen im *MLH1*-Gen, lokalisiert auf dem Chromosom 3p21.3, findet man mit 50 % am häufigsten bei Betroffenen mit Lynch Syndrom mutiert. Es ist ein ebenfalls ein MMR Gen und korrigiert Fehler, die bei der DNA-Replikation entstehen. Es bildet mit dem *PMS2*-Gen einen Proteinkomplex, welcher die Aktivität anderer Gene während der DNA-Replikation koordiniert, indem es die fehlerhafte DNA gegen eine Sequenz einer korrigierter DNA, austauscht. Neben dem Lynch Syndrom ist es auch mit dem Ovarialkarzinom, der Leukämie, Lymphomen, benignen Tumoren wie Neurofibromen und Cafe-au-lait-Flecken assoziiert. [30]

1.3.2.4 *PMS2*-Gen

Das *PMS2*-Gen am Chromosom 7p22.1, koordiniert die Proteinaktivität bei der DNA-Replikation, indem es eine korrekte DNA-Sequenz anstelle einer mutierten Sequenz ersetzt. [31]

Die Arbeitsgruppe um S. W. Ten Broeke untersuchten 284 Familien, in Summe 4878 Familienmitglieder ersten- und zweiten Grades. Heterozygote *PMS2* Mutationsträgerinnen und Mutationsträger wiesen ein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome und Endometriumkarzinome auf. In anderen Organsystemen war keine eindeutige Evidenz verifizierbar. [32]

Sechs Prozent der Patientinnen oder Patienten mit Lynch Syndrom weisen hier eine Mutation auf. Neben der Entstehung des Lynch Syndroms ist es an der Entstehung von Ovarialkarzinomen, Leukämien, Lymphomen, benignen Tumoren wie Neurofibromen, an Cafe-au-lait-Flecken und an der Alopezia areata beteiligt. [32]

1.3.2.5 *EPCAM*-Gen

Das *EPCAM*-Gen liefert Anleitungen für epitheliale zelluläre Adhäsionsmoleküle. Es kommt in Epithelzellen vor und ist einerseits an der Zelladhäsion beteiligt, andererseits an der Signalübermittlung bei Proliferation, Maturation und Migration, um Zellen eine adäquate Entwicklung zu gewähren. Biallelische Mutationen im *EPCAM*-Gen führen zu der autosomal rezessiv vererbten Tufting Enteropathie, die mit einer abnormen Entwicklung der Darmepithelien, aus welchen in Folge dessen Enteropathien resultieren, assoziiert ist. An der Entstehung des Lynch Syndroms ist *EPCAM* nur indirekt beteiligt, nämlich wenn es durch Deletion des 3'-Ende des Gens zu einer Promotermethylierung des *MSH2*-Gens, und somit zu einer Stilllegung des Gens kommt. [33]

1.3.3 Der Vererbungsmodus des Lynch Syndroms

Trotz der Tatsache, dass das Lynch Syndrom von Mutationen in Tumorsuppressorgenen, die rezessiv wirken, verursacht wird, wird die Prädisposition autosomal dominant vererbt. Ein Allel wird als dominant bezeichnet, falls es im heterozygoten Zustand zu einer Merkmalsausprägung führt. Dominant ist ein Erbgang, da sowohl jede heterozygote Trägerin als auch jeder heterozygote Träger eine Merkmalsträgerin oder ein Merkmalsträger ist. Die Mutation setzt sich dem nicht mutierten Allel gegenüber durch. Die Vererbung tritt bis auf Ausnahmen wie nach Neumutationen oder bei Penetranzschwankungen in jeder Generation auf. Das die Mutation tragende Allel wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % weitervererbt. Es besteht keine Bevorzugung eines Geschlechts. Unter den Nachkommen von merkmalsfreien Trägerinnen und Trägern tritt das Merkmal nicht auf. [1]

Wie bereits erwähnt muss allerdings - wie bei den meisten erblichen Tumorsyndromen - für eine Tumorentstehung eine zweite, somatische Mutation im selben Gen auftreten, wodurch erhebliche Schwankungen in der Penetranz und Expressivität des Lynch Syndrom entstehen können.

2 Ziel

2.1 Themenabgrenzung

Eines der häufigsten erblichen Tumorformen ist das Lynch Syndrom, das für ca. 5 % aller Kolonkarzinome verantwortlich ist. Zudem findet man aber auch eine Reihe von extrakolonischen Tumorlokalisationen, was eine klinische Diagnose erschweren kann.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war eine Literaturrecherche zum Lynch Syndrom, und dem damit verbundenen Auftreten von Karzinomen in den verschiedenen urologischen Organen. Dem aktuellen Wissensstand folgend ist bekannt, dass unterschiedliche Krankheiten mehrere Gemeinsamkeiten teilen.

Genetische Abklärungen von hereditären Tumorsyndromen werden zunehmend in der Routinediagnostik angewendet. Durch die Analyse des Genoms von Tumoren ist oder wird eine gezielte Diagnose, Prävention und Therapie möglich. Um solche Untersuchungen einleiten zu können, ist das Wissen um das umfassende Tumorspektrum und mögliche befallene Organe bei diesen Erkrankungen essentiell. Bei der Diagnosefindung bei Lynch Syndrom Patienten werden extrakolonische Manifestationen nicht immer in differentialdiagnostische Überlegungen miteinbezogen. Auch werden diese Patienten und deren Verwandte nicht immer adäquat vor- und nachgesorgt. Die Arbeit beschäftigt sich mit der Darstellung eines umfassenden Konzeptes zum Management von Lynch Syndrom Patienten. Dabei werden spezifisch die urologischen Tumore hervorgehoben.

2.2 Primäres Ziel, Problemstellung und Fragestellungen

2.2.1 Das primäre Ziel

Das primäre Ziel dieser Arbeit war eine Untersuchung, inwieweit aktuelle Kriterien bei der Erfassung von Lynch Syndrom Patientinnen und Patienten den aktuellen Forschungsarbeiten in Bezug auf maligne urologische Erkrankungen gerecht werden und ob aufgrund der in der Weiterentwicklung voranschreitenden Erkenntnisse, die Einschlusskriterien für das Lynch Syndrom eventuell aktualisiert werden sollten.

Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über die Entstehungsmechanismen des Lynch Syndroms sowie die dabei möglicherweise betroffenen Organe und die aktuellen Screeningmethoden als auch diagnostischen Leitlinien darbieten, um die Diagnostik und den Arbeitsalgorithmus für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte zu erleichtern und dadurch im Falle einer Karzinomentwicklung ein verbessertes Management für die Patientinnen und Patienten bieten zu können. Dies speziell im Bereich des urologischen Tumorspektrums. Die vorliegende Masterarbeit zielt in diesem Zusammenhang auf einen spezifischen Leitfaden für die praktische Arbeit ab.

2.2.2 Die Problemstellung

Therapeutische Maßnahmen werden nicht explizit erläutert, da diese in nationalen und internationalen Leitlinien bei Bedarf nachzulesen sind. Therapieoptionen können aber, wenn es der Zusammenhang oder die Erläuterung erfordert, angeschnitten werden. Das bewusste Auslassen von Therapien ist auch dem Ansatz geschuldet, dass die Arbeit sich vordringlich mit genetischen Zusammenhängen beschäftigt. Die Behandlung von Karzinomen ist im Bereich der medizinischen Forschung eingesetzt und nicht der genetischen Forschung zuzurechnen. Diese Themeneinschränkung erfordert von der Leserin oder dem Leser bereits Basiskenntnisse in der Medizin.

2.2.3 Die Fragestellungen

Die vorliegende Masterarbeit mit dem Titel „Das Lynch Syndrom und die erhöhte Inzidenz für urologische Malignome“ befasst sich mit den Fragen:

- Sind urologische Malignome mit dem Lynch Syndrom assoziiert?
- Welche urologischen Organe sind mit dem Lynch Syndrom assoziiert?
- Sind aktuell Screening-Methoden oder therapeutische Leitlinien in Bezug auf das Lynch Syndrom und assoziierte urologische Organe vorhanden?

Der gesamte Fragekomplex ist sowohl für die Diagnostik als auch für die Nachsorge von hoher Relevanz, da jede Ärztin und jeder Arzt in ihrem oder seinem Verantwortungsbereich einen hohen Sorgfaltsmaßstab an den Tag legen muss. Die

Erfüllung der Sorgfaltspflichten ist in der Praxis nur aufgrund solider Forschung und ausgereifter Standards durchführbar.

3 Methodik

3.1 Verwendete Literatur

Die vorliegende Arbeit fußt auf Recherchen in Datenbanken wie zum Beispiel PubMed, NLM, OMIM oder Orphanet, welche den Zugang zu aktuellen internationalen Studien, Journalen, systematischen Reviews und Fachartikeln bieten. Weiters wurden Fachbücher verwendet. Der Zeithorizont der verwendeten Literatur umfasst einen Zeitraum von beinahe fünf Dekaden. Dieser weite Rahmen ist der Struktur der Arbeit und der Entdeckung der Erkrankung in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts geschuldet. Die aktuelle Literatur zielt dabei auf die Darstellung von Details und hochspezifischen Nischen ab. Die Basisliteratur, die bereits älteren Datums ist, bezieht sich auf die Grundlagen und das Basiskonzept des Lynch Syndroms.

Die vorliegende Masterarbeit bedient sich der qualitativen Methode, um das Lynch Syndrom und potentiell gehäuft diagnostizierte urologische Malignome zu beschreiben. Die aktuell verwendeten Kriterien zur Diagnose, Prävention und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit dem Lynch Syndrom werden diskutiert. Im Vorfeld wird das Lynch Syndrom seiner Natur nach beschrieben. Besonderes Augenmerk wird auf die urologischen Erkrankungen und Karzinome im Tumorspektrum des Lynch Syndroms gelegt. Durch deduktives Schließen auf Basis aktueller Publikationen, werden in einem zweiten Schritt die anzuwendenden Kriterien detailliert untersucht.

Die Erkrankung wird anhand dogmatischer Prinzipien dargestellt. Die Kriterien, die für die Behandlung von Patientinnen und Patienten genutzt werden, werden einerseits dogmatisch und andererseits philosophisch in Hinblick auf Ethik und Gerechtigkeit untersucht. Die Ergebnisse des Untersuchungsganges münden in einen medizinpolitischen Teil. In diesem erfolgt eine kritische Diskussion der angewandten Kriterien sowie Empfehlungen zur Verbesserung der existierenden Kriterien. Dieser Ansatz wird besonders in Hinblick auf die Spezifizierung zugunsten

der urologischen Organe gewählt. Die gegenwärtig angewandten Kriterien sind genereller Natur und bieten einen zu geringen Detaillierungsgrad für die fachärztliche Praxis.

Derzeit werden überwiegend die 1999 überarbeiteten Amsterdam-II-Kriterien zur Evaluation des Vorliegens eines hereditären nicht polypösen Kolonkarzinoms herangezogen. Die 2004 revidierten Bethesda-Kriterien finden für die Testung kolorektaler Karzinome auf Mikrosatelliteninstabilität Verwendung und sind ebenso vorgestellt. Bei beiden Kriterien besteht aufgrund der verjährten Revision die Vermutung, diese Kriterien eventuell aufgrund der weiterentwickelten medizinischen Erkenntnisse zu aktualisieren, wahrscheinlich gerechtfertigt.

Vor Entwicklung der Diagnosekriterien wurden Beobachtungen von Familien durchgeführt, bei welchen ein gehäuftes Auftreten von Tumorerkrankungen erkennbar war. Dies legte die Vermutung einer hereditären Genese nahe. Es wurden Stammbäume zur Visualisierung der Familien- und Karzinomanamnese angefertigt, die ein autosomal dominantes Vererbungsmuster erkennbar machten. Weiters konnte beobachtet werden, dass beim Lynch Syndrom Kolonkarzinome am häufigsten diagnostiziert wurden, aber auch andere Organsysteme früher und eventuell aggressiver betroffen waren.

Die rasch voranschreitenden Erkenntnisse in der Molekulargenetik erlaubten die Ursachenforschung der Entstehung des Lynch Syndroms. Auch dieses Wissen wurde in die Einschlusskriterien miteinbezogen. Diese Literaturrecherche wollte objektiv die veröffentlichten Publikationen im urologischen Malignomspektrum beleuchten und dadurch eventuell ein Überdenken der gängigen Kriterien und deshalb möglicherweise das Ausdehnen der selbigen, auslösen.

Die Abklärung von Verdachtsfällen und die Betreuung betroffener Patientinnen oder Patienten und deren blutsverwandter Angehöriger wäre mit eindeutigen Leitlinien simpel. Deshalb wären eindeutige und regelmäßig aktualisierte Leitlinien wünschenswert.

3.2 Forschungsdesign

Die Darstellungen der Arbeit beziehen sich auf die Genetik und die daraus resultierende Klinik der betroffenen Patientinnen und Patienten. Es wird auf der Basis dieser beiden Voraussetzungen ein System zukünftiger Vorsorge- und Nachsorgeuntersuchungen evaluiert und entwickelt. Der Bogen der Arbeit umfasst die methodische Darstellung der genetischen Grundsätze und deren Auswirkungen sowie deren Ausformungen in den einzeln betrachteten Organen der Urologie ebenso wie die medizinisch notwendige Vorsorge- und Nachsorgeuntersuchungen, die sich auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft und der dafür notwendigen Sorgfalt ergeben. Die Untersuchungen sollen anhand von standardisierten Leitfäden für die einzelnen Malignome erfolgen. Diese Leitfäden sind Bestandteil der Arbeit und basieren auf ethischen Kriterien, die in spezifischer Form auf den Amsterdam-II-Kriterien beruhen.

3.3 Aufbau der Arbeit

Die vorliegende Arbeit bietet zunächst eine kurze Zusammenfassung bezüglich genetischer Grundlagen, für das Lynch Syndrom relevante Gene, Mutationsarten und DNA-Reparaturmechanismen. Weiters wird das Lynch Syndrom vorgestellt, hierbei wird auch dem Namensgeber Henry T. Lynch ein Kapitel gewidmet. In einem weiteren Teil der Arbeit wird die Assoziation mit urologischen Karzinomen beleuchtet. Die verschiedenen urologischen Organe werden einzeln betrachtet. In der Folge werden auf die genetische Abklärung und die Kriterien, die auf die Erkrankung am Lynch Syndrom hinweisen, eingegangen. Den Abschluss bilden im Ergebnisteil ein Vorschlag für Leitlinien, welche für die Anwendung in der klinischen Praxis eine Hilfestellung bieten würden.

4 Resultate

4.1 Klinische Diagnosestellung

4.1.1 Das immunhistochemische Färben

Das Screening auf das Lynch Syndrom in betroffenen Geweben erfolgt mittels einer immunhistochemischen Färbung und/oder einer Testung des Vorliegens einer MSI. Beide Methoden sind durch sowohl hohe Spezifität, als auch durch hohe Sensitivität von 90-95 % gekennzeichnet.

Das immunhistochemische Färben von Gewebeproben gibt einen Einblick in die Proteinexpression der MMR Gene. Gibt es eine Anfärbung für Expression in allen MMR Genen, so resultiert ein normales Ergebnis, da kein Hinweis auf eine inaktivierende Mutation vorliegt. Wird ein immunhistochemischer Ausfall der Expression in wenigstens einem MMR Gen beobachtet, lässt dies eine Inaktivierung eines MMR vermuten. Im Anschluss daran sollte deswegen eine genetische Abklärung erfolgen.

4.1.2 Die Mikrosatelliteninstabilität der Tumore

Die allermeisten Malignome aus dem Lynch Syndrom Tumorspektrum sind durch ein hohes Maß an Mikrosatelliteninstabilitäten gekennzeichnet. Allerdings können auch bei sporadischen kolorektalen Karzinomen hohe MSI und/oder MMR Defizienzen aufgrund einer doppelten somatischen MMR Genmutation nachgewiesen werden. Aus diesem Grund sind diese beiden Faktoren allein nicht ausschlaggebend für die Diagnosestellung des Lynch Syndroms. Die Mikrosatelliteninstabilität ist charakterisiert durch eine veränderte Länge von repetitiven DNA-Sequenzen, welche als Mikrosatelliten-DNA bekannt ist. Weist ein Tumor ein hohes Maß an abnormen Mikrosatellitenmarkern auf, lässt dies auf eine MMR Defizienz schließen

4.1.3 Amsterdam, Bethesda-Kriterien und Jerusalem Kriterien

Um die klinische Diagnose des Lynch Syndroms in Familien stellen zu können, wurden 1991 die Amsterdam-I-Kriterien definiert, 1999 als die Amsterdam-II-Kriterien revidiert. Die Bethesda-Kriterien, welche ebenso zur Diagnosestellung herangezogen werden können, weichen etwas ab, da sie auch das Testen der MSI beinhalten. [6]

4.1.3.1 Amsterdam Kriterien I und II

❖ Amsterdam-I-Kriterien (alle Kriterien müssen erfüllt sein)

- Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalen Karzinom
- Eine oder einer davon Verwandte oder Verwandter ersten Grades
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinander folgenden Generationen
- Mindestens eine Patientin oder ein Patient mit der Diagnose des kolorektalen Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
- Ausschluss einer Familiären Adenomatösen Polyposis coli (FAP) [6]

❖ Amsterdam-II-Kriterien (alle Kriterien müssen erfüllt sein) (1999)

- Mindestens drei Familienangehörige mit HNPCC-assoziiertem Karzinom (Kolon/ Rektum, Endometrium, Dünndarm, Nierenbecken/Ureter, Magen)
- Eine oder einer davon Verwandte oder Verwandter ersten Grades
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinander folgenden Generationen
- Mindestens eine Patientin oder ein Patient mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
- Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis coli (FAP) [6]

4.1.3.2 Bethesda-Kriterien

(revidiert; mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein)

- Kolorektales Karzinom bei einer Patientin oder einem Patienten, Erstdiagnose vor dem 50. Lebensjahr

-
- Synchron/metachrone Kolon-/Rektumkarzinome oder HNPCC-assoziierte Karzinomerkrankungen (Endometrium, Nierenbecken/Ureter, Dünndarm, Magen, Pankreas, Gallengang, Ovar, hepatobiliäres System und Gehirn – üblicherweise Glioblastome, Talgdrüsenadenome und Keratoakanthome) unabhängig vom Alter
 - Kolorektales Karzinom mit MSI-H typischer Morphologie, diagnostiziert bei einem Patienten vor dem 60. Lebensjahr
 - Patientin oder Patient mit kolorektalem Karzinom und mindestens einem erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor
 - Patientin oder Patient mit kolorektalem Karzinom und mindestens zwei erst- oder zweitgradig Verwandten mit HNPCC-assoziierten Tumoren, unabhängig vom Erkrankungsalter [6]

4.1.3.3 Jerusalem Kriterien

Klinische Empfehlungen zur Abklärung folgender Patientinnen und Patienten

- Alle Patientinnen und Patienten mit kolorektalen Karzinomen vor dem 70. Lebensjahr sollten mittels immunhistochemischen Untersuchungen auf ihre MMR Proteine und einer potentiellen MSI getestet werden.
- Alle Endometrium- und Ovarialkarzinompatientinnen sollten zur Testung auf ein Lynch Syndrom in Erwägung gezogen werden.
- Bezüglich des Therapiemanagements von Patientinnen und Patienten mit kolorektalem Karzinom und einer MSI konnte keine Einigung erzielt werden. Weitere prospektive Studien wurden in Erwägung gezogen.
- Bei einer Verdachtsdiagnose auf Lynch Syndrom und einer pathologischen IHC oder einer verifizierten MSI sollten alle Betroffenen zur weiteren Abklärung an eine Genetikerin oder einen Genetiker überwiesen werden.
- Alle mit Lynch Syndrom verifizierten Patientinnen und Patienten sollten einmal jährlich eine Koloskopie durchführen lassen. Regelmäßige Ösophagogastroduodenoskopien oder harnzytologische Analysen wurden nicht empfohlen.
- Extrakolonische Manifestationslokalisationen von Lynch Syndrom Patientinnen und Patienten, allen voran im Endometrium, im Ovar, im

Abbildung 1. Stammbaumbispiel einer Familie mit Lynch Syndrom.

Unter Zuhilfenahme der Amsterdam-II-Kriterien und eventuell auch der Bethesda-Kriterien erhärtet sich möglicherweise die Verdachtsdiagnose. Nach einer Bedenkzeit und einer vorhandenen unterschriebenen schriftlichen Einwilligungserklärung der Ratsuchenden oder des Ratsuchenden zur genetischen Testung erfolgt eine DNA-Analyse im Anschluss. Hierfür werden ungefähr drei bis fünf Milliliter EDTA-Blut der Patientin oder dem Patienten abgenommen. Mittlerweile erfolgt zumeist eine Panelanalyse mittels NGS, bei der sowohl nach Mutationen als auch Deletionen und Duplikationen gescreent wird.

Am D&F Institut für Humangenetik, der Medizinischen Universität Graz, werden dazu 94 Gene, die mit Tumorsyndromen assoziiert sind, sequenziert, wobei nur die indikationsspezifischen Gene ausgewertet werden. Voraussetzung für eine genetische Testung auf ein Lynch Syndrom sind entweder der immunhistochemische Nachweis eines Expressionsverlustes in einem der vier MMR Gene im Karzinom oder der Nachweis einer MSI im Malignom oder die Erfüllung der Amsterdam-II-Kriterien. Der zeitliche Rahmen vom Probeneingang bis zum Befund beträgt ungefähr vier bis sechs Wochen.

Schlussendlich erfolgt die Befundmitteilung. Bei positivem Befund wird ein Vorsorgeprogramm zusammengestellt.

4.3 Das klinische Management beim Lynch Syndrom

M. Mork und seine Arbeitsgruppe stellten bereits 2015 Empfehlungen für das Management von Lynch Syndrom Patienten für Urologen aus (Tabelle 1). [33]

Auch wenn die Leitlinien hinsichtlich urologischer Tumore variieren, so erhalten diese Patientinnen und Patienten derzeit zumindest eine Sonografie von Nieren und der Harnblase, eine Harnanalyse und eine harnzytologische Untersuchung ab 30-35 Jahren. [34]

4.4 Das Lynch Syndrom und seine klinische Manifestation.

4.4.1 Die Manifestation im Allgemeinen

Das Lebenszeitrisiko benigne oder maligne Tumore bei Lynch Syndrom zu entwickeln, liegt bei Männern bei 28 bis 75 % und bei Frauen bei 24 bis 52 %. Männer weisen somit ein deutlich höheres Risiko auf. Insbesondere ist eine Genotyp-Phänotyp- Korrelation beim Vorliegen einer *MSH6* Mutation bei Frauen nachweisbar. Kolorektale Karzinome entwickeln sich bei Männern zu 54 bis 74 %, bei Frauen in 30 bis 52 % der Fälle, während das Risiko in der Allgemeinbevölkerung nur 5% beträgt (Tabelle 2). Das durchschnittliche Alter bei der Erstmanifestation eines Lynch Syndrom assoziierten kolorektalen Karzinoms liegt bei 45 Jahren und tritt somit um 20 Jahre früher auf als ein sporadisches kolorektales Karzinom [66]. Die Diagnosen synchroner und metachroner Kolorektalkarzinome wurden verglichen mit der Normalbevölkerung in 18 % und in 24 bis 30 % nach zehn Jahren wesentlich häufiger gestellt. Die Fünfjahresüberlebensrate der Patientinnen und Patienten lag bei 52 % und war damit deutlich besser als beim sporadischen Kolorektalkarzinom mit 35 %. [35]

Tabelle 2. Tumorhäufigkeiten im Vergleich [37]

Tumor	Auftreten beim Lynch Syndrom	Auftreten bei der Normalbevölkerung
Kolorektales Karzinom Männer	54-74 %	5 %
Kolorektales Karzinom Frauen	30-52 %	
Endometriumkarzinom	28-60 %	2 %
Ovarialkarzinom	6-7 %	1 %
Magenkarzinom	6-9 %	<1 %
Dünndarmkarzinom	3-4 %	<1 %
Pankreaskarzinom	<1 %	1 %
Karzinom im hepatobiliären Trakt	1 %	selten
Karzinom im Urogenitaltrakt	3-8 %	selten
Tumore im Gehirn	selten	selten
Seborrhoische Hauttumore/Keratoakanthome	1-9 %	selten

Extrakolonische Tumorlokalisationen betreffen das Ovar, den Magen, den Dünndarm, das Pankreas, Karzinome im hepatobiliären System, das Gehirn und die Talgdrüsen. Das kumulative Lebenszeitrisko, an einem extrakolonischen Malignom als Trägerin oder Träger einer Mismatch Reparaturmutation zu erkranken, beträgt 37.5 %. Werden beide Geschlechter getrennt betrachtet, beträgt das Risiko bei Frauen 47.4 %, bei Männern 26.5 %. Das höhere Risiko bei Frauen wird mit der Entwicklung gynäkologischer Karzinome erklärt.

Das Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinome ist bei Patientinnen mit Lynch Syndrom mit einem Lebenszeitrisko von 28 bis 60 % zu 6 bis 7% im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ebenso erkennbar erhöht. Bei Frauen mit *MSH6* Mutationen liegt die Wahrscheinlichkeit bis zum 60. Lebensjahr an einem Endometriumkarzinom zu erkranken bei 36 % und bei 71 % bis zum 70. Lebensjahr. Frauen mit *MLH1*- und *MSH2* Mutationen weisen mit 24 bis 37 % ein geringeres Lebenszeitrisko auf. Endometriumkarzinome stellen die zweithäufigste Tumorentität des Lynch Syndroms dar. [35] Ovarialkarzinome treten mit einem Lebenszeitrisko von 6- 7 %. Die Inzidenz der *MSH2* Mutationen ist zweimal so hoch wie die der *MLH1* Mutationsträgerinnen. Das Erkrankungsalter beträgt im Durchschnitt das 40.- 55. Lebensjahr. [35]

Magenkarzinome werden bei Lynch Syndrom Patientinnen und Patienten ebenfalls diagnostiziert. Dem derzeitigen Wissensstand folgend sind die Untersuchungsergebnisse bezüglich eines gehäuften Auftretens bei Patienten widersprüchlich. [35]

Talgdrüsenneoplasien wie Talgdrüsen und Keratoakanthome sind beim Muir- Torre Syndrom häufiger und fast ausschließlich bei *MSH2* Mutationsträgerinnen und Mutationsträgern nachweisbar. [35]

Bezogen auf das höhere Lebenszeitrisko für Männer und einem früheren Manifestationsalter erscheint eine genderspezifische und auch mutationsspezifische Empfehlung bezüglich des Kolonoskopiescreenings gerechtfertigt. Darauf aufbauend wären ebenso intensivere Screenings und sogar prophylaktische operative Eingriffe, welche bislang die einzige sichere

prophylaktische Therapieoption darstellen, nach abgeschlossener Familienplanung, für Frauen mit *MSH6* Mutationen mit dem erhöhten Risiko einer Entwicklung eines Endometriumkarzinoms und Ovarialkarzinoms sinnvoll. [35]

Geschlechts- und mutationsbasierte Früherkennungsprogramme sollten laut Studienautoren, Inhalt großer internationaler Studien sein. Die geringere Compliance von Hochrisikopersonen verglichen zu Karzinompatientinnen und Karzinompatienten muss in diesen Fällen dringend berücksichtigt werden, ebenso wie die Risikoabschätzung regelmäßiger Untersuchungen wie Kolonoskopien und Polypenabtragungen. [35]

Einen weiteren Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sollte der Stellenwert der Assoziation eines erhöhten Karzinomrisikos und exogener Einflüsse einnehmen. Rauchen kann eine Assoziation mit einer erhöhten Karzinomrate nachweisen, ebenso wie ein geringeres Körpergewicht und körperliche Bewegung einen prädiktiven Effekt hierfür darstellt. Den Effekt, welchen diese exogenen Einflüsse auf den Gen- oder Gendereffekt ausüben, sollte in prospektiven Registern untersucht werden. [35]

4.4.2 Das urologische Tumorspektrum beim Lynch Syndrom

Urologische Karzinome treten beim Lynch Syndrom im Vergleich zu Kolonkarzinomen und Endometriumkarzinomen mit 5 % eher selten auf. Verglichen mit sporadisch auftretenden Karzinomen des oberen Harntrakts und der Harnblase, treten jene beim Lynch Syndrom dennoch häufiger und früher bei Frauen auf. [36]

Die urologischen Karzinome stellen somit die dritthäufigsten extrakolonisch vorkommenden Gruppe an Karzinomen im Formenkreis des Lynch Syndroms dar. Hierbei sind wiederum die Tumore des oberen Harntraktes diejenigen, welche am häufigsten diagnostiziert werden. Es ist allerdings festzuhalten, dass sich urologische Karzinome im Tumorspektrum des Lynch Syndroms nach gegenwärtigem Stand der Forschung divers präsentieren.

In einer Studie von M. Aarnio et al. 2012 wurden 160 finnische Lynch Syndrom Familien untersucht. Bei 111 Familien konnten Mutationen in *MLH1* nachgewiesen werden, bei 38 Familien waren *MSH2* Genmutationen ursächlich, bei elf Familien

MSH6 Mutationen. Die Anzahl an Mutationsträgerinnen und Mutationsträger betrug 766 (78,6 %) im *MLH1* Gen, 151 (15,5 %) im *MSH2* Gen und 57 (5,9 %) im *MSH6* Gen. Von den insgesamt 974 Mutationsträgerinnen und Mutationsträgern hatten 454 Karzinome, wovon in 30 (16 Männer, 14 Frauen) urologische Karzinome diagnostiziert worden. Von diesen waren zwölf im Harnleiter, zwölf in der Harnblase und zehn in der Niere. [37]

H.L. Harper et al. untersuchte 2017 444 Betroffene mit Karzinomen des oberen Harntraktes. Während des Beobachtungszeitraumes von fünf Jahren entwickelten sich bei 30 der Betroffenen (14%) ein weiteres Lynch Syndrom-assoziiertes Karzinom. Bei drei dieser Patientinnen oder Patienten konnte eine *MSH2* Keimbahnmutation verifiziert werden. [38] 84 Patientinnen und Patienten (39 %), hatten ein Malignom im Harnleiter, 101 (47 %) im Nierenbecken, und bei 30 Patientinnen und Patienten (14 %) waren Karzinome an beiden Lokalisationen nachgewiesen worden. [38] In 78 % der Fälle war ein exophytisches Wachstum nachweisbar, davon wiesen 23 Fälle (11 %), ein zumindest lokal invertiertes Wachstum auf. Nur invertierte Wachstumsformen waren nicht detektiert worden, 16 % der Tumore waren solide, 6 % waren flach. [38] 179 Fälle (83 %), waren high-grade Tumore, 26 (12 %), low-grade und in zehn Fällen (5 %), waren low-grade mit fokalen high-grade Tumoranteilen identifiziert worden. [38] 61 Tumore (28 %), befanden sich im Ta Stadium, 42 (20 %) im T1, 27 (13 %) im T2, 76 (35 %) im T3 und 9 (4 %) im T4 Stadium. [38] Die Studienautoren identifizierten in 14 von 125 (7 %) der Fälle einen MMR Verlust in folgenden Tumoren: 8 (57 %) bei Tumoren im Harnleiter, 4 (29 %) im Nierenbecken, in 2 (14 %) der untersuchten Fälle an beiden Orten. [38] Das Durchschnittsalter der Patientinnen oder Patienten war 64 Jahre. 86 %, 2 Patientinnen oder Patienten, zeigten einen Verlust in den Genen *MSH2* und *MSH6*, in zwei Fällen war nur im Gen *MSH6* ein Verlust zu beobachten. All diese Fälle behielten weiterhin eine *MLH1* und *PMS2* Expression. Es handelte sich bei allen MMR Fällen um MMR-high grade Fälle. [38]

Bei Lynch-Syndrom Patienten treten Karzinome des oberen Harntraktes, also der Harnleiter und des Nierenbeckens, 22 Mal häufiger auf als bei Patientinnen und Patienten ohne Lynch Syndrom. Das entspricht einem Lebenszeitrisiko von 6 %,

wobei Männer ein 1,6mal höheres Risiko aufweisen. Während Männer mit *MSH2* Mutationen ein Lebenszeitrisiko an einem UTUC zu erkranken von 6- 28 % aufweisen, haben Frauen mit *MSH2* Mutationen lediglich ein 6- 12 %iges Risiko. Das Alter liegt bei beiden Geschlechtern unabhängig von der Mutation bei durchschnittlich 50.- 70. Lebensjahr. [35] C.D. Valenzuela definiert sogar, dass 70-jährige Patientinnen oder Patienten ein 12-fach höheres Risiko für die Entwicklung eines UTUC aufweisen. [39]

Um neben den Karzinomen des oberen Harntraktes weitere urologische Malignome im Lynch Syndrom Tumorspektrum etablieren zu können, sind allerdings weitere Studien nötig. Es wird von Studienautoren betont, dass die derzeitige Datenlage noch nicht ausreicht, um klare Aussagen treffen zu können. [40]

Die Eigen- und die Familienanamnese sollten jedenfalls in das Therapiemanagement von Patienten mit Lynch Syndrom miteinbezogen werden. Die Familienanamnese beinhaltet immer die Krankengeschichten der Familienmitglieder mütterlicherseits und väterlicherseits von zumindest drei vorangegangenen Generationen. Um in das Lynch Syndrom Tumorspektrum zu passen, sollten die Amsterdam-II-Kriterien, die Bethesda-Kriterien, eventuelle Endometriumkarzinome vor dem 50. Lebensjahr, oder bekannte Lynch Syndrom Fälle in der Familie erhoben werden.

M. Mork und seine Arbeitsgruppe wünschten sich bereits 2015 Empfehlungen für das Management von Lynch Syndrom Patienten aus, da Karzinome im oberen Harntrakt bei Bestehen eines HNPCC in bis zu 28 % in den untersuchten retrospektiven Studien nachgewiesen werden konnten. Die Gruppe war sich bewusst, dass weitere wissenschaftliche klinische Untersuchungen nötig sind, da die vorhandenen Daten keine Empfehlungen zulassen würden. [33]

Aufgrund der derzeit bestehenden wissenschaftlichen Erkenntnisse sollten Karzinome der Harnblase und der Prostata sowie Keimzelltumore des Hodens in das Tumorspektrum des Lynch Syndroms aufgenommen werden. Dies würde allerdings bedeuten, dass die Kohorte der Lynch Syndrom Patientinnen oder

Patienten, welche gegenwärtig bereits genau und regelmäßig gescreent wird, zukünftig noch intensiver vor- und nachgesorgt wird, da die Abklärungen ein weiteres Organspektrum umfassen würden. [34]

Auch wenn die Leitlinien derzeit variieren, so erhalten Patientinnen und Patienten mit urologischen Karzinomen bei diagnostiziertem HNPCC aktuell zumindest eine Sonografie der Nieren und der Harnblase, eine Harnanalyse und eine harnzytologische Untersuchung jährlich oder alle zwei Jahre ab 30-35 Jahren (Tabelle 3). [34]

Während eine rezidivierende Mikrohämaturie Folgeuntersuchungen wie eine retrograde Zystoskopie und/oder eine retrograde Ureteropyelografie und/oder eine 4-Phasen Computertomografie nach sich zieht, welche zum Teil negativ ausfallen, ist die Sinnhaftigkeit solcher Untersuchungen bei Familien mit dem Lynch Syndrom gegeben. Ebenso verhält es sich mit der Untersuchung der Harnzytologie. Obwohl diese, bezogen auf low-grade Urothelkarzinome, nicht sehr sensitiv ist. [41]

Tabelle 3. Empfehlungen zum Therapiemanagement beim Lynch Syndrom [35]

Lynch Syndrom Management
Screening/Risikoreduktionsleitlinien für <i>MLH1</i>, <i>MSH2</i>, <i>MSH6</i>, <i>PMS2</i> und <i>EPCAM</i>-Mutationsträgerinnen und Mutationsträger
Kolon
<ul style="list-style-type: none"> • Kolonoskopie ab dem 20.-25. Lebensjahr; alle ein bis zwei Jahre; oder zwei bis fünf Jahre vor dem am frühesten aufgetretenen Kolonkarzinom, wenn dieses vor dem 25. Lebensjahr aufgetreten ist
Kolektomie
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn das Kolonkarzinom diagnostiziert ist oder bei fortgeschrittenen Adenomen, die anders nicht entfernt werden können; aufgrund der Weiterentwicklung der möglichen chirurgischen Maßnahmen, besteht die Option der segmentalen oder der ausgedehnten Kolektomie für Patienten mit bestätigtem Adenokarzinom sowie Adenompolyphen, abhängig von den individuellen Betrachtungen und Risikoabschätzungen; die Nachsorge mittels tiefer Endoskopie wird postoperativ alle ein bis zwei Jahre empfohlen • Wenn die Nachsorge nicht regelmäßig eingehalten wird.
Endometrium (Uterus) und Eierstöcke bei Frauen
<ul style="list-style-type: none"> • Beckenuntersuchungen, transvaginale Sonografie, endometriale Aspiration sowie Tumormarker CA-125 können individuell durchgeführt werden; Die Wirksamkeit ist unsicher. • Jegliche abnorme abdominelle/uterine/vaginale Blutung benötigt sofortige Abklärung.
Hysterektomie mit Adnexektomie (Frauen)
<ul style="list-style-type: none"> • Empfohlen bei abgeschlossenem Kinderwunsch

Andere extrakolonische Karzinome (nur <i>MLH1</i>, <i>MSH2</i> und <i>EPCAM</i>-Mutationsträger)
Das Risiko für andere Lynch Syndrom assoziierten Malignome ist bei <i>MSH6</i> und <i>PMS2</i>-Mutationsträgerinnen und Mutationsträger gering. Aufgrund der geringen Datenlage gibt es derzeit keine von der NCCN ausgegebenen Empfehlungen für das Management für diese <i>MSH6</i> und <i>PMS2</i> assoziierten Malignome. Empfehlungen für die Patientinnen und Patienten können von den behandelnden Ärztinnen oder Ärzten gegeben
<ul style="list-style-type: none"> • Ösophagogastroduodenoskopie mit ausgedehnter Duodenoskopie alle drei bis fünf Jahre ab dem 30.-35. Lebensjahr können bei bestimmten Patientinnen oder Patienten oder Familien oder bei asiatischer Abstammung in Betracht gezogen werden. Die Austestung und Therapie einer <i>H. pylori</i> Infektion soll in Betracht gezogen werden.
<ul style="list-style-type: none"> • Urinanalyse, jährlich ab dem 30.-35. Lebensjahr sollten in Betracht gezogen werden; das optimale Alter um auf Harntraktkarzinome zu screenen ist nicht definiert. Das Risiko solche Karzinome vor dem 30. Lebensjahr zu entwickeln ist gering.
<ul style="list-style-type: none"> • Es werden keine zusätzlichen Untersuchungen bei Tumoren des Zentralnervensystems/Gehirns und dem Pankreas, neben der jährlichen Untersuchung ab dem 25.-30. Lebensjahr, empfohlen.
Obwohl die Datenlage ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko belegen, wurde bislang keine effektive Screening-Methode entwickelt. Derzeit existieren keine Leitlinien.
<ul style="list-style-type: none"> • Es bleibt unklar, ob es ein erhöhtes Risiko für das Mammakarzinom bei Lynch Syndrom Patientinnen und Patienten gibt. Deshalb basiert das Screening derzeit auf Eigen- und Familienanamnese.

4.4.2.1 Oberer Harntrakt

Urothelkarzinome des oberen Harntraktes werden in lediglich 5 % der Karzinome diagnostiziert, 3 % davon zeigen ein synchron bilaterales Vorkommen. Malignome im Nierenbecken kommen drei bis vier Mal häufiger als jene im Harnleiter vor. [42]

Samadder et al. untersuchten unter Zuhilfenahme allgemeiner Statistiken und der Karzinom-Datenbank sowohl Patientinnen und Patienten in Utah, welche den Amsterdam Kriterien entsprachen als auch die Entwicklung verschiedener Malignome aus dem Lynch Syndrom Tumorspektrum. Tumore des oberen Harntraktes waren mit Malignomen dieses hereditären Tumorsyndroms in extrakolonischen Organen am häufigsten zu beobachten. [43]

In einer Studie von 52.758 Patientinnen und Patienten mit und ohne nachgewiesenem Lynch Syndrom zeigten positive getestete Betroffene mit 4,1 % gegenüber 1,2 % jener, die negativ auf das Lynch Syndrom getestet wurden, ein deutlich höheres Risiko, an einem Urothelkarzinom zu erkranken. Das Geschlecht zeigte sich in dieser Untersuchung als irrelevant. [44]

Die erhöhte Inzidenz von Urothelkarzinomen bei Lynch Syndrom positiv getesteten Patientinnen und Patienten wird auch in einem Fallbericht von Y. Yamada veröffentlicht. Das metachrone Vorkommen eines Nierenbeckenkarzinoms und Harnblasenkarzinoms eines 40-jährigen Patienten nach bereits diagnostizierten Kolonkarzinom und Nierenbeckenkarzinom der anderen Seite untermauert das erhöhte Risiko, ein Urothelkarzinom bei entsprechender genetischer Prädisposition zu entwickeln. [45]

Die beim Lynch Syndrome am häufigsten diagnostizierten urologischen Malignome sind jene im oberen Harntrakt. Nach kolorektalen Karzinomen und Endometriumkarzinomen sind sie am dritthäufigsten zu beobachten. 1– 5 % der Karzinome des oberen Harntraktes liegen schätzungsweise dem Lynch Syndrom zugrunde. Patientinnen oder Patienten, bei welchen ein Lynch Syndrom detektiert wurde, erkranken 14– 22mal öfter an einem Malignom des oberen Harntraktes, verglichen zu Patientinnen und Patienten ohne Lynch Syndrom Variante. In Tabelle 4 sind Mutationen in den MMR Genen und die Wahrscheinlichkeit, ein Karzinom im oberen Harntrakt zu entwickeln, aufgelistet. Lediglich die europäische Gesellschaft für Urologie empfiehlt derzeit in ihren Leitlinien das Screening auf ein eventuelles Vorhandensein des Lynch Syndroms bei Diagnosestellungen von Karzinomen des oberen Harntraktes, während bei kolorektalen Karzinomen und Endometriumkarzinomen die Amsterdam-II-Kriterien, basierend auf der Eigenanamnese der Patientinnen und Patienten, der Familienanamnese, der Tumormimmunhistochemie für die Detektion eines MMR Defizits und der PCR für die Detektion des Ausmaßes der MSI, herangezogen werden. Für Patientinnen oder Patienten mit Karzinomen des oberen Harntraktes bei Lynch Syndrom wird eine kosteneffektive und verlässliche Screening-Methode benötigt. Eine Kombination der klinischen Anamnese mittels Amsterdam-II-Kriterien, der Immunhistochemie, molekularer Marker wie MSI und Mutationen, sollten für das Screening eines Lynch Syndroms bei Patientinnen oder Patienten mit Malignomen des oberen Harntraktes herangezogen werden. [42]

Tabelle 4. MMR Verluste und Karzinome des oberen Harntraktes [42]

UTUC
14-22 % höheres Risiko ein Malignom des oberen Harntraktes zu entwickeln bei Patientinnen oder Patienten mit Lynch Syndrom
Keimbahnmutation bei Lynch Syndrom:
MSH2-Keimbahnmutation: 63-100 %
MLH1 Keimbahnmutation: 0- 25 %
MSH6: 0- 15 %
MMR-Defizit:
MLH1/PMS2-Verlust: 0-14 %
MSH2-Verlust allein: 0-100 %
MSH2/MSH6-Verlust: 0-83 %
MSH6-Verlust allein: 0-17 %
- Kein immunhistochemischer (IHC) Verlust: 0-4 %
MSI:

2008 wurde in einem Gastkommentar im European Journal of Urology von M. Burger ein 22-fach erhöhtes Risiko an einem Karzinom des oberen oder auch des unteren Harntraktes bei Lynch Syndrom Patientinnen und Patienten, zu erkranken, beschrieben. [46] Dies belegt auch eine Analyse von 1317 Familien mit HNPCC. Die Untersuchungen ergaben eine 22mal höhere Inzidenz von Tumoren des oberen Harntraktes bei Patientinnen oder Patienten mit Lynch Syndrom.[42]

Ein Case Report von M. Yamamoto beschreibt den Fall eines 51-jährigen Patienten Lynch Syndrom Patienten mit metachron auftretenden bilateralen Karzinomen in den Harnleitern. Dies zeigt das frühere Auftreten und das metachrone Auftreten von Tumoren, welche unilateral bereits selten vorkommen. [47]

Molekulargenetische Untersuchungen von A.H. Gylling erbrachten einen Zusammenhang zwischen Malignomen in Harnleitern und Defizienzen in MMR Systemen. [48]

Ebenso beobachteten H. L. Harper und seine Kollegen in einer Studie an 444 Patientinnen und Patienten mit Malignomen im oberen Harntrakt bei 215 Patientinnen oder Patienten einen MMR Verlust. Von 30 Patientinnen und Patienten

mit Lynch Syndrom assoziierten Karzinomen konnten bei sechs Patientinnen oder Patienten ein Lynch Syndrom nachgewiesen werden. Eine MMR Defizienz wiesen 7 % aller UTUC-Patientinnen oder Patienten auf, bei Lynch Syndrom Patientinnen oder Patienten mit einem UTUC waren es 30 %.

Die relative Sensitivität und Spezifität des Verlusts des *MSH2* Gens und/oder des *MSH6* Gens für die Entwicklung eines Lynch Syndroms waren in dieser Publikation nachgewiesen worden. [38]

J. Y. Ju empfiehlt in einer Arbeit im November 2018, dass Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom im oberen Harntrakt auf MMR und MSI untersucht werden sollten, da 1-3 % dieser Patientinnen oder Patienten Lynch Syndrom positiv sind. Er erwägt, das Malignom im oberen Harntrakt als Sentinel Malignom für Patientinnen und Patienten zu werten. [49]

In einer Publikation von M. J. Metcalfe wurden 115 Patientinnen und Patienten mit einem Tumor im oberen Harntrakt auf Karzinome des Lynch Syndrom Spektrums untersucht. Davon waren 16 Patientinnen oder Patienten potentielle Lynch Syndrom Kandidatinnen oder Kandidaten. 7 % jener Patientinnen oder Patienten erfüllten die Amsterdam-II-Kriterien, 11,3 % wiesen zumindest den Verlust eines MMR Proteins auf und bei 6 % konnte eine hohe MSI nachgewiesen werden. Alle 16 Patientinnen und Patienten wurden auf Keimbahnmutationen untersucht, sechs Betroffene erhielten die Diagnose Lynch Syndrom. Alle sieben Patientinnen und Patienten mit Karzinomen im oberen Harntrakt erfüllten die Amsterdam-II-Kriterien und wiesen zumindest den MMR Verlust in einem Gen auf. Fünf von sechs Patientinnen oder Patienten zeigten eine hohe MSI. 13,9 % aller Karzinome im oberen Harntrakt hatten in dieser Arbeit das Potential für das Vorhandensein des Lynch Syndroms, bei 5,2 % wurde es verifiziert. Der Autor zeigt die Wichtigkeit des universellen Screenings bei Karzinomen im oberen Harntrakt auf, da dieses hereditäre Krankheitsbild vor allem bei urologischen Karzinomen zu selten untersucht und deshalb wahrscheinlich auch zu selten detektiert wird. [50]

D. Huang und sein Team beschrieben in ihrem Review 2018 die Verbindung zwischen dem Lynch Syndrom und dem Harnblasenkarzinom, welches mit einem

Vorkommen von 1– 20 % bei Lynch Syndrom Patientinnen und Patienten eine höhere Inzidenz aufweist. Sie konnten einen Zusammenhang zwischen dem Lynch Syndrom und Mutationen in MMR Genen aufzeigen, allen voran Mutationen im *MSH2* Gen. Das Testen des Lynch Syndroms unter zu Hilfenahme von Immunhistochemie und den Amsterdam-II-Kriterien ergab bei 13,9 % der Patientinnen oder Patienten mit einem UTUC das Potential für das Lynch Syndrom, bei 5,2 % war das HNPCC nachweisbar. Die Arbeitsgruppe empfiehlt jedoch weitere Studien mit größeren Patientenzahlen, da die Unterscheidung zwischen dem Harnblasenkarzinom und Lynch Syndrom-assoziiertem Harnblasenkarzinom anhand der vorliegenden Daten noch kein eindeutiges definiertes Ergebnis liefert. [41]

Den Zusammenhang zwischen *MSH2* und *MLH1* Mutationen und der Entwicklung von Karzinomen im oberen Harntrakt konnten Barrow und seine Kollegen in einer weiteren publizierten Arbeit herstellen. [34]

In einer retrospektiven Untersuchung anhand Daten aus Nebraska und aus Schweden, in der die Inzidenz der Karzinome des oberen Harntrakts bei Patientinnen und Patienten mit Lynch Syndrom mit jener der Normalbevölkerung verglichen wurde, konnten bei 91 % der Lynch Syndrom Patientinnen und Patienten eine Mutation im *MSH2* Gen nachgewiesen werden. Knapp 80 % entwickelten ein Karzinom im oberen Harntrakt nahezu 16 Jahre nach einem anderen Erst malignom aus dem Lynch Syndrom Tumorspektrum. Das Durchschnittsalter lag bei 62 Jahren, während es in der Allgemeinbevölkerung bei 70 Jahren lag. In der Lynch Syndrom Gruppe von Patientinnen und Patienten waren 51 % der Malignome im Harnleiter, während in der Allgemeinbevölkerung 65 % der Karzinome im Nierenbecken nachweisbar waren. High grade Karzinome waren mit 88 % bei der Lynch Syndrom Gruppe diagnostiziert worden. Die Verteilung bei beiden Geschlechtern war mit 0,95 nahezu ausgewogen. [51]

Eine finnische Studie, bei welcher 974 Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, offenbarte 30 Patientinnen oder Patienten mit in Summe 34 urologischen Malignomen. Davon waren zwölf im Harnleiter, zwölf in der Harnblase und zehn in

den Nieren lokalisiert. Bei neun Patientinnen oder Patienten wurden nur maligne urologische Tumore nachgewiesen, bei 21 Patientinnen oder Patienten wurden metachrone Metastasen oder Malignome in anderen Organsystemen diagnostiziert. Hatten Patientinnen oder Patienten die Variante einer *MSH2* Mutation, konnte eine um 6 % höhere Inzidenz an uroepithelialen Karzinomen, bei Varianten einer *MLH1* Mutation eine um 2 % höhere Inzidenz und bei *MSH6* Mutationsträgern keine höhere Inzidenz an uroepithelialen Karzinomen festgestellt werden. Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Harnblasenkarzinomen betrug 57 Jahre, bei Harnleiterkarzinomen 58 Jahren und bei der Nierenzellkarzinomen 64 Jahre. Diese Daten untermauern die Vermutung, dass bei Lynch Syndrom Betroffenen mit uroepithelialen Karzinomen ein früheres Erkrankungsalter vorliegt, nicht aber bei Karzinomen in den Nieren bei der gleichen Patientenkohorte. Die untersuchten Fünfjahresüberlebensraten betrugen 70 % bei Harnblasenkarzinomen, 91 % bei Harnleiterkarzinomen und 100 % bei Nierenzellkarzinomen [37]

Das Vorhandensein von Genmutationen in MMR Genen wurden im Krankheitsfall eines 14-jährigen Mädchens mit einem high-grade Harnleiterkarzinom präsentiert. In diesem Case Report war eine *PMS2* Mutation bei Lynch Syndrom als krankheitsverursachende Ursache detektiert worden. [52]

Dass Urologinnen und Urologen häufiger an das Lynch Syndrom bei diagnostizierten Karzinomen im oberen Harntrakt denken sollten belegen auch M. Mork et al. in ihrer Arbeit im Journal of Urology 2015. In dieser retrospektiven Studie wurden 28 % der diagnostizierten Karzinome im oberen Harntrakt bei Patientinnen oder Patienten mit Lynch Syndrom nachgewiesen. Da ein optimales Screening dieser Kohorte an Patientinnen und Patienten noch ausständig ist, werden weitere diesbezügliche Studien empfohlen. [33]

Eine Sonderstellung nehmen Karzinome in der Niere ein. Das Nierenzellkarzinom im Lynch Syndrom Tumorspektrum ist für S.F. Matin fehlklassifiziert, da Nierenbeckenkarzinome und Nierenzellkarzinome häufig in eine Gruppe zusammengefasst werden, der Ursprung dieser Karzinome allerdings sowohl histologisch als genomisch nicht immer vom Urothel abstammt. Diesbezüglich fordert der Autor ein akkurateres Klassifizieren der Tumorentitäten. [53]

4.4.2.2 Harnblase

Das Miteinbeziehen des Urothelkarzinoms der Harnblase in das Tumorspektrum des Lynch Syndrom wird kontroversiell betrachtet, da das Harnblasenkarzinom initial auch vom oberen Harntrakt abtropfen kann, es stark von Umweltbelastungen abhängig ist, aber auch andere genetische Faktoren als die des Lynch Syndroms dafür ursächlich sein können [40]. Nicht immer wird bei Untersuchungen beim Vorliegen eines Urothelkarzinoms bei Lynch Syndrom positiven Patientinnen oder Patienten die Organlokalisierung genauer bekanntgegeben. Manchmal wird lediglich der Oberbegriff Urothelkarzinom verwendet.

Molekulargenetisch betrachtet sind bei lediglich 3– 5 % MSI nachweisbar, was in Spekulationen in Bezug auf eine Assoziation mit dem Lynch Syndrom resultiert. Dies zeigt, dass das Bestehen einer MSI allein nicht sensibel genug ist, um ein Lynch Syndrom beweisen zu können. Mit 1- 20 % gibt es jedoch ein erhöhtes Risiko an einem Urothelkarzinom der Harnblase zu erkranken, so es sich um Lynch Syndrom positive Patientinnen oder Patienten handelt.

Daten des dänischen HNPCC-Registers von 3265 Mutationsträgerinnen und Mutationsträgern und deren ersten-Grad-Verwandten in Bezug auf Karzinome im Harntrakt, MSI, MMR Verlust und dem Lynch Syndrom zeigten ein kumulatives Risiko für die Entwicklung eines Urothelkarzinoms der Harnblase von 3,3 % bei Männern und 2,6 % bei Frauen. Patientinnen oder Patienten mit einer *MSH2* Mutation hatten mit 4,4 % das höchste Risiko, 2,2 % mit einer Mutation von *MLH1*, und 1,7 % mit einer *MSH6* Mutation.

20 % der Urothelkarzinome der Harnblase zeigten eine MSI-H, 86 % einen MMR-Verlust. Eine Komponente beim Lynch Syndrom ist dementsprechend nachweisbar. [54]

In einer kleineren Studie von 55 Teilnehmerinnen und Teilnehmern in Japan zeigten sich bei fünf Patientinnen oder Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase ein Verlust von MMR Genen, vier hatten eine *MSH2* Mutation, zwei wiesen eine

MLH1 Mutation auf, bei einem Patienten dessen Geschlecht nicht erwähnt worden war, war eine *MSH2* Mutation und das Urothelkarzinom in der Harnblase als Erst malignom diagnostiziert worden. [55]

In beiden Studien konnte die Assoziation einer *MSH2* Mutation und dem Urothelkarzinom der Harnblase nachgewiesen werden, was bei aggressiverem Screenen in einem Vorteil für die betroffene Kohorte an Patientinnen und Patienten resultieren würde. [42] In Tabelle 5 wird genau auf die einzelnen MMR Defizienzen und auf die Wahrscheinlichkeit, ein Urothelkarzinom der Harnblase zu entwickeln, eingegangen.

Tabelle 5. MMR Verluste und Harnblasenurothelkarzinome [42]

Harnblase Urothelkarzinom:	
1-20 % bei Lynch Syndrom Patientinnen oder Patienten	
-	<i>MSH2</i> : 69-79 %
-	<i>MLH1</i> : 10-29 %
-	<i>MSH6</i> : 0-19 %
MMR-Verlust:	
-	Jeglicher MMR-Verlust: 81.8-86 %
-	<i>MLH1/PMS2</i> -Verlust: 0-12 %
-	<i>MSH6</i> -Verlust allein: 53-71 %
-	Kein ICH-Verlust: 0-18 %
-	<i>MSH2</i> -Verlust allein: 0-81 %
MSI:	
MSI-high: 20-86 %	

Gegenteilig dazu beschrieb M. Roupret, dass die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms trotz Vorliegen eines HNPCC nicht signifikant anders war als ohne diagnostiziertem HNPCC. [44]

Das Risiko, bei MMR Verlust an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken untersuchten auch S.C. Skeldon et al. 321 Patientinnen und Patienten mit MMR Genmutationen wurden hierbei untersucht. Am häufigsten nachweisbar waren *MSH2*- und *MLH1* Mutationen, während *MSH6*- und *PMS2* Mutationen selten detektiert werden konnten. Elf von 177 (6,2%) Patientinnen oder Patienten mit

MSH2 Mutationen hatten ein Harnblasenkarzinom nachgewiesen. Damit kommt es deutlich häufiger vor als in der Normalbevölkerung. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 59,6 Jahren. 100 % aller Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des oberen Harntraktes wiesen eine *MSH2* Mutation auf, 71,4 % waren MSI-H.

Als kostengünstige Methode, Lynch Syndrom Patientinnen und Patienten oder potentielle Lynch Syndrom Patientinnen und Patienten zu screenen, empfehlen die Autoren die Immunhistochemie. Neun von elf Patientinnen oder Patienten (81,8 %) wiesen immunhistochemisch einen Mangel an einer *MSH2* Expression auf, 75 % (sechs von acht) dieser Gruppe war MSI-H. Das ist ein starker Hinweis auf eine genetische Assoziation zwischen dem Harnblasenkarzinom und einem *MSH2* Verlust.

45 % hatten ein Karzinom des oberen Harntrakts konkomitant vorkommend. Alle Patientinnen oder Patienten mit synchron Harnblasenkarzinom und Karzinom des oberen Harntrakts waren MSI-H und zeigten eine fehlende Expression des *MSH2* Gens. Dies weist auf ein erhöhtes Risiko für ein Karzinom der Harnblase hin.

Aufgrund dieser vorliegenden Fakten empfehlen die Studienautoren, das Harnblasenkarzinom in das Lynch Syndrom-Tumorspektrum mit zu inkludieren. [56]

4.4.2.3 Prostata

Das Prostatakarzinom als häufigster maligner Tumor des Mannes findet sich derzeit nicht im Tumorspektrum des Lynch Syndroms. Allerdings konnten erhöhte Risiken, als Lynch Syndrom Patient an einem Prostatakarzinom zu erkranken, beobachtet werden. Am häufigsten zugrundeliegend ist bei solchen Patienten eine *MSH2* Mutation. Obwohl die Philadelphia Prostate Cancer Consensus-Konferenz Empfehlungen für die Testung auf einen MMR Verlust ausgab, gibt es derzeit keine klaren Leitlinien für das Screening von Prostatakarzinompatienten mit bekanntem Lynch Syndrom. Die Tatsache, dass sich das Karzinom nicht in jüngeren Lebensjahren entwickelt, die Malignome aber tendenziell aggressivere Karzinome sind, macht die Entwicklung von Screening-Empfehlungen für die Expertengruppe schwierig. Die Verteilung der betroffenen MMR Gene ist in Tabelle 6 dargestellt. [42] Das Lebenszeitrisiko für Patienten mit Lynch Syndrom an einem Prostatakarzinom zu erkranken, beträgt bis zum 70. Lebensjahr 30 %. Die Betroffenen waren im

Vergleich zur Normalbevölkerung, bei der das durchschnittlichen Erkrankungsalter 66,6 Jahren beträgt, mit 60,4 Jahren deutlich früher erkrankt. [35]

P. J. Barrow und seine Arbeitsgruppe untersuchten 821 Patientinnen und Patienten, welche ein vermehrtes Auftreten von extrakolonischen Karzinomen und Keimbahnmutationen in den Genen *MSH2*, *MLH1* oder *MSH6* nachweisen konnten. Die Frequenz bei Genmutationen betrug 49,3 %, bei Mutationen im *MLH1* Gen 42,4 % und bei Varianten des *MSH6* Gens 8,3 %. Acht Prostatakarzinompatienten konnten in dieser Patientenkohorte identifiziert werden. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 67,3 Jahren, welches ungefähr dem Alter der Prostatakarzinompatienten in der Normalbevölkerung entspricht. Ein zehnfach erhöhtes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken war bei *MSH2* Genmutationen nachgewiesen worden. Verwandte ersten Grades von *MSH2* Mutationsträgern hatten ein doppelt so hohes Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, verglichen mit der Normalbevölkerung. Im *MLH1* Gen der Probanden konnten keine Mutationen nachgewiesen werden. [34]

Andere Studien berichten für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms, ein 2,1–4,87-fach höheres Risiko bei Patienten mit nachgewiesenem Lynch Syndrom. Vor allem beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom lässt sich ein *MSH2* Genverlust nachweisen. Eine Mutation des *MSH2* Gens ist bei 8 % der Gleason 5 Adenokarzinome der Prostata und bei neuroendokrinen Prostatakarzinomen nachweisbar. In einer Metaanalyse von 23 Studien von Ryan et al., welche das Risiko, bei einer MMR Mutation ein Prostatakarzinom zu entwickeln, untersuchten, zeigte sich, dass diese Patienten ein 3,67-fach höheres Risiko dafür aufwiesen. Dies betraf vor allem *MSH2* Genmutationsträger. [57]

In einem Fallbericht von D. G. Wagner et al. wurde 2010 ein Patient mit HNPCC vorgestellt, bei welchem zusätzlich auch ein bioptisch verifiziertes Prostatakarzinom diagnostiziert worden war. Der histologische Befund des Prostatakarzinoms ergab sowohl ein high-grade Adenokarzinom als auch eine intraepitheliale Neoplasie vom kleinzelligen neuroendokrinen Typ (HGPIIN-NE). Eine MSI und ein *MSH2* Genverlust konnten nachgewiesen werden. Dies war der erste publizierte

Fallbericht, bei dem ein Zusammenhang zwischen einer bestehenden MSI und einer Mutation im *MSH2* Gen und der Entstehung eines Prostatakarzinoms beobachtet worden war. [58]

Auch die Arbeitsgruppe um P.J. Barrow identifizierte bei Trägern von *MSH2* Mutationen ein zehnfach höheres Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken. [34]

Die Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference empfahlen 2017, Patienten mit Prostatakarzinom und einem nachgewiesenen Lynch Syndrom in der Familienanamnese, auf Verluste in MMR Genen zu testen. Die generierten Ergebnisse konnten keine Prostatakarzinome in früheren Lebensjahren detektieren, allerdings handelte es sich um aggressivere high-grade Karzinome. [40]

Tabelle 6. MMR Verluste und Prostatakarzinome [42]

Prostata
2.1- 4.87 bei Lynch Syndrom Patienten
Keimbahnmutationen
- <i>MSH2</i> : 2 % der initial Gleason 5 Karzinome
- <i>MSH2</i> : 50-79 %
- <i>MLH1</i> : 0-32 %
- <i>MSH6</i> : 5-22 %
- <i>PMS2</i> : 0-11 %
MMR-Verlust:
- <i>MLH1</i> oder <i>PMS2</i> -Verlust: 6-13 %
- <i>MSH2/MSH6</i> -Verlust: 50-63 %
- Kein Verlust: 31 %
MSI:
MSI-high: 4-19 %

H. Goldberg und sein Team konnten bei den von ihnen untersuchten Prostatakarzinompatienten in 20– 65 % der Fälle eine MSI, vorwiegend in den Gene *MSH2* und *MSH6*, nachweisen. Das kumulative Lebensrisiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms betrug 30 %. Hingegen lag das sporadische Auftreten von Karzinomen der Prostata bei 18 %. Die Arbeitsgruppe veröffentlichte Keimbahnmutationsraten in jenen Karzinomen, die mit dem Lynch Syndrom

assoziiert waren von 50– 79 %, 0– 32 %, 5– 22 % und 0– 11 % in den jeweils betroffenen Genen *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* und *PMS2*, wie in Tabelle 6 dargestellt. Immunhistochemisch war ein Verlust der Gene *MLH1* oder *PMS2* bei 6– 13 % der Patienten, einen Verlust von *MSH2/6* bei 50– 63 % und ein Verlust beim *MSH6* Gen alleine bei 6 % der Betroffenen, zu beobachten. 74 % der Prostatakarzinompatienten waren von einem MMR Defekt betroffen, vor allem, wenn das *MSH2* Gen mutiert war. Über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren erkrankten diese Patienten fünfmal so oft an einem Prostatakarzinom. Von 1300 untersuchten Prostatakarzinomfällen wiesen 3,1 % eine MSI auf, davon trugen 21,9 % eine Keimbahnmutation in einem der Lynch Syndrom assoziierten Gene, vorwiegend im *MSH2* Gen. Ein jüngeres Erkrankungsalter konnte nicht nachgewiesen werden. Eine falsch niedrige Inzidenz von Karzinomen der Prostata bei Vorliegen des Lynch Syndroms wird dadurch erklärt, dass andere Karzinome, welche mit dem Lynch Syndrom Tumorspektrum assoziiert sind, in jüngeren Jahren diagnostiziert werden, und solche Patienten aus diesem Grund eventuell früher versterben, und deshalb nicht immer nachgewiesen werden können. [59]

In einer Metaanalyse von D. Huang von 23 Studien konnte ermittelt werden, dass 74 % der untersuchten Prostatakarzinompatienten Träger einer Mutation in einem der vier MMR Gene waren. Auch in dieser Arbeit war das am häufigsten betroffene Gen das *MSH2* Gen. Es konnten ein erhöhtes Risiko ein Prostatakarzinom bei Lynch Syndrom Patienten nachgewiesen werden. Dabei wurden vorwiegend high-grade Prostatakarzinome mit einem Gleason Score 8– 10 diagnostiziert. Aufgrund dieser Datenlage wünschen die Autoren eine Implementierung des Prostatakarzinoms in das Tumorspektrum des Lynch Syndroms. [41]

Ein Fallbericht aus 2003 stellt einen Patienten vor, der nach dreimal nacheinander diagnostiziertem Kolonkarzinom zusätzlich auch einmal ein Prostatakarzinom entwickelt hatte. MSI-H und eine Mutation im *MSH2* Gen waren bei dem Patienten nachgewiesen worden. Aufgrund dessen wurde bereits damals eine genetische Abklärung für diese Patientenkohorte und deren Verwandten angeraten. [60]

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms bei männlichen Patienten mit diagnostiziertem Lynch Syndrom wurde in einer retrospektiven Arbeit 2014 untersucht und mit der Allgemeinbevölkerung verglichen. Alle männlichen Patienten mit einer Mutation in einem MMR Gen, diese Patienten stammten aus einer Lynch Syndrom Studie, einer *PMS2* Studie und waren Patienten welche die Genetikerin oder den Genetiker aufgrund ihrer auffälligen Familienanamnese konsultiert hatten, wurden eingeschlossen. Es handelt sich um eine Studienkohorte aus insgesamt 188 Probanden. Unter anderem wurden MMR Mutationstypen (Deletionen/Insertionen; große Deletionen/sense Mutationen; Nonsense Mutationen; splice site Mutationen), die Häufigkeit der Mutationen in den MMR Genen und die Inzidenz des Prostatakarzinoms innerhalb der Patientenkohorte und der Allgemeinbevölkerung verglichen. *MSH2* Mutationen wurden bei 46,3 % der Betroffenen nachgewiesen, Varianten im *MLH1* Gen bei 27,1 %. *PMS2* Veränderungen wurden bei 13,8 % der untersuchten Probanden und eine Mutation im *MSH6* Gen bei 1,8 % beobachtet. Bei elf Patienten war die Diagnose eines Prostatakarzinoms während der Studienperiode gestellt worden, bei zwei Patienten handelte es sich um ein Indexkarzinom, bei weiteren zwei Probanden wurde es zeitgleich mit einem anderen Malignom diagnostiziert, in sieben Fällen war das Prostatakarzinom vor einem anderen weiteren Karzinomdiagnostiziert worden. Ein Patient hatte eine nachgewiesene *MLH1* Mutation, sieben eine *MSH2* Genmutation, zwei waren *MSH6* Mutationsträger, einer war Träger einer *PMS2* Variante. Bei fünf Patienten mit diagnostiziertem Prostatakarzinom handelte es sich um ein lokal begrenztes Karzinom, in einem Fall war es lokal fortgeschritten, bei einem weiteren Patienten war das Malignom bereits metastasiert. In vier der untersuchten Fälle konnte das Tumorstadium nicht nachgewiesen werden. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten lag bei 64 Jahren. In allen Fällen konnten MMR Mutationen detektiert werden. In keinem der untersuchten Fälle handelte es sich um eine Missense Mutation. Bei 103 Patienten wurden andere Karzinome diagnostiziert. [61] Das Prostatakarzinom war in der Lynch Syndrom Patientenkohorte, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, fünfmal so häufig diagnostiziert worden. Aufgrund dessen wird die Inkludierung dieses Malignoms in den Lynch Syndrom Tumorkomplex gewünscht. Als Nebenbefund war bei drei Patienten neben einem Prostatakarzinom

auch ein Urothelkarzinom nachgewiesen worden. Die zugrundeliegende *MSH2* Mutation wird ursächlich vermutet. [61]

Am Michigan Comprehensive Cancer Center (UMCCC) wurden 2011 im Rahmen des Prostate Cancer Genetic Projects (PCGP) die molekularen Grundlagen bei vererbten Prostatakarzinomen untersucht. Die Resultate von über 1000 untersuchten Familien lassen darauf schließen, dass das Prostatakarzinom ein unübliches Merkmal eines Lynch Syndroms darstellt und nicht als Sentinel Malignom herangezogen werden sollte. In dieser Studie waren keine MMR Mutationen nachgewiesen worden, 28 von 31 nicht miteinander verwandten Prostatakarzinompatienten wiesen stabile Mikrosatelliten auf. Dies ist konträr zur häufig beschriebenen MSI. Wurde eine MSI beobachtet, dann bei Patienten mit hereditären kolorektalen Karzinomen und Prostatakarzinomen. Dies lässt für die Autoren den Rückschluss zu, dass eine MSI ein seltenes Ereignis bei hereditären Prostatakarzinomen darstellt und dass Mutationen in MMR Genen eine untergeordnete Rolle in der Initiation eines Prostatakarzinoms spielen. Für die Autoren ist ein Prostatakarzinom nicht suggestiv für das Bestehen eines Lynch Syndroms oder für das Vorhandensein von MMR Mutationen. [62]

Der Frage, ob ein Prostatakarzinom Teil des Lynch Syndrom Tumorspektrums ist wollten auch C. Rosty und sein Team beantworten. Der MMR Genstatus von 32 Prostatakarzinompatienten wurde untersucht. In 69 % der Fälle zeigte sich eine MMR Defizienz, 83 % davon betrafen das *MSH2* Gen. *MSH2* Varianten scheinen eine höhere Prävalenz eines MMR Verlusts im Vergleich zu *MLH1* und *MSH6* Mutationsträgern, zu haben. Bei 37 % der Patienten war das Prostatakarzinom das einzige nachgewiesene Karzinom. Mutationen im *MSH2* Gen waren mit 31 % überrepräsentiert, *MLH1* Genmutationen mit 9 % unterrepräsentiert. [63]

In einer Arbeit von J. Jarzen und seinem Team 2013 zeigte sich die Therapie von Prostatakarzinomen, die sich auf Basis von MMR Verlusten entwickelt hatten, mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren vielversprechend. Untersuchungen ergeben, dass solche Prostatakarzinome oft aggressiver mit höherem Gleason Score waren oder, dass diese Karzinome bei Diagnosestellung bereits metastasiert waren. Im Rahmen

der personalisierten Medizin ist eine genetische Abklärung dieser Patientengruppe für die Betroffenen eine Notwendigkeit, bezogen auf die Prognose und das Überleben. Eine Ursache der positiven Immunantwort beim Prostatakarzinom konnte nicht gefunden werden. [64]

In einer weiteren Arbeit ergab das Wissen um die potentielle Entwicklung eines Prostatakarzinoms aufgrund eines Funktionsverlustes in einem MMR Gen eine Forderung nach der Definition einer Abklärung und der genetischen Abklärung dieser Prostatakarzinompatienten und deren Angehöriger, um das Verständnis für diese Patientenkohorte zu stärken und um die Therapieoptionen der Prostatakarzinome verschiedenster Ursachen zu optimieren. So wurde festgehalten, dass Prostatakarzinome, welche aufgrund eines Lynch Syndroms entstehen, sensibel auf eine Therapie mit einer Immuntcheckpoint-Inhibitoren, platinbasierte Chemotherapien oder PARP-Inhibitoren reagieren. Die Arbeit konnte nachweisen, dass *MSH2* Mutationsträger ein zehn Mal höheres Prostatakarzinomrisiko aufweisen und es sich bei 63 % der Lynch Syndrom Patienten um high grade Prostatakarzinome handelte. Prostatakarzinompatienten ohne Lynch Syndrom hatten in 17 % high grade Malignome. [65]

Auch H. Suzuki et al. publizierten, dass die MSI und aggressive Prostatakarzinome bei HNPCC-Patienten hoch repräsentiert sind. Das Screenen von Hochrisikopatienten auf eine MSI scheint für die Studienautoren eine wichtige diagnostische Methode zur Detektion dieser Risikopatienten. [66]

Die Auswirkungen von MMR Defizienzen und den dadurch entstandenen high-grade Prostatakarzinomen, metastasierten Prostatakarzinomen oder Prostatakarzinomen mit verschiedener Histologie wurden 2019 veröffentlicht. Es wurde nachgewiesen, dass diese Prostatakarzinome gut auf eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren ansprechen. Die Autoren empfehlen in diesen Fällen eine genetische Abklärung, wünschen aber zukünftige Studien, um eine präzisere Auswahl des Immuntherapeutikums gewährleisten zu können. [67]

Die National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Leitlinien beinhalten mittlerweile das Testen mittels NGS auf MMR Defizienz und MSI-H, um den FDA

(US Food and Drug Administration) – geprüften Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab zur Therapie bei solchen Prostatakarzinomen in Betracht zu ziehen. NGS stellt ein effizientes Verfahren dar, um Patientinnen oder Patienten, die durch eine Therapie mit Anti-PD-1 oder PD-1 profitieren, herauszufiltern. Hierfür wurden 1346 Prostatakarzinompatienten untersucht. 32 (3,1 %) von 1033 mit evaluierter Erkrankung hatten eine MSI-H/MMR, 21,9 % der Patienten mit MSI-H/MMR wiesen eine Keimbahnmutation in einem MMR Gen auf. Diese Erkenntnis sollte ein Testen aller Prostatakarzinompatienten auf MSI-H/MMR in Betracht ziehen lassen.

Da der MSI-H/MMR Phänotyp für Prostatakarzinome unüblich ist, wurden die Erfolge der Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren Anti-PD-1/PD-L1 untersucht. 45,5 % der MSI-H/MMR Defizienz Prostatakarzinompatienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) zeigten einen bedeutenden klinischen Vorteil verglichen mit der Patientenkohorte eines anderen Karzinoms. [68]

Dass der Lynch Syndrom Tumorkomplex das Prostatakarzinom mit einbeziehen sollte wünscht auch die Arbeitsgruppe um E.M. Grindedal. Männer mit MMR Funktionsverlust waren jüngeren Alters zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, es handelte sich um Karzinome mit höheren Gleason Score. Außerdem hatten die Betroffenen ein höheres kumulatives Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, verglichen zur Normalbevölkerung. Um eine akkurate Wahrscheinlichkeit zum Risiko der Entstehung des Prostatakarzinoms gewähren zu können sind für die Autoren weitere Studien notwendig. [69]

Weitere Studien, um die nötige Technologie und Standardisierung für eine verbesserte klinische Infrastruktur definieren zu können empfehlen Reichert et al. in Anbetracht der gegenwärtig expandierenden Präzisionsmedizin, da 1 % der mCRPC Patienten eine MMR Defizienz aufweisen. [70]

Dass lokal fortgeschrittene Prostatakarzinome in 8– 10 % und metastasierte Prostatakarzinome in 20– 25 % der Prostatakarzinomfälle mit MMR Verlusten ausmachen, beschreiben Teply et al. Die Identifikation der zugrundeliegenden

DNA-Reparaturdefekte bieten für die Studienautoren einen notwendigen Leitfaden, um die beste Therapie auszuwählen zu können. [71]

4.4.2.4 Hoden

Bei Hodenkarzinomen, den häufigsten Karzinomen von Männern zwischen 15 – 44 Jahren, konnten zwar MSI und MMR Verluste nachgewiesen werden, dennoch zählen sie nicht zum Tumorspektrum des HNPCC. Einige Studien vermuten, dass MSI und MMR Verluste zu Chemotherapieresistenzen oder zu früheren Rezidiven bei Karzinomen führen. Tabelle 7 gibt einen Überblick von MMR bei unselektierten Hodenkarzinomen und bei Rezidivhodenkarzinomen, sowie die Verteilung der MSI bei Hodenkarzinomen. Bei anderen Studien wurde dieser Zusammenhang nicht beobachtet. Trotz dieser gegensätzlichen Daten empfehlen Lim et al., eine gedankliche Verbindung bei Patienten mit Lynch Syndrom und bei einem Hodenkarzinom in Betracht zu ziehen. [42]

Tabelle 7. MMR Verluste und Hodenkarzinome [42]

Hoden	
Keimbahnmutation: keine bekannt	
MMR-Verlust:	
Bei unselektierten Karzinomen:	
-	<i>MLH1</i> : 0-4 %
-	<i>PMS2</i> : 50-52 %
-	<i>MSH2</i> : 2 %
-	<i>MSH6</i> : 2 %
-	Kein/schwacher Verlust: 3 %
Bei Rezidiven:	
-	<i>MLH1</i> : 0-36 %
-	<i>PMS2</i> : 15-70 %
-	<i>MSH2</i> : 9-15 %
-	<i>MSH6</i> : 9-15 %
-	Kein/schwacher Verlust: 36-69 %
MSI:	
-	Bei unselektierten Karzinomen: 0-6 %
-	Bei Rezidiven: 26-45 %
-	MSI high: 33 % bei Rezidiven
-	MSI high: 0 %

Die derzeit zu geringe Datenlage benötigt jedoch noch weitere Untersuchungen, um exakte Ergebnisse bezüglich der potentiellen Assoziation von Hodentumoren und dem Lynch Syndrom zu erhalten, da die untersuchten Hodenkarzinome nicht zwischen Primärkarzinomen, Rezidivkarzinomen oder chemotherapieresistenten Hodenkarzinomen unterschieden worden waren und aus diesem Grund eine seriöse Verbindung nicht herzustellen ist. [40]

D. Huang und seine Arbeitsgruppe detektierten bei 33 % der untersuchten Männer, welche an einem Hodentumor erkrankt waren, eine MSI. Weiters beobachteten sie, dass Patienten mit *MSH2* Mutationen mit einem MSI-H Phänotyp deutlich früher und auch öfter Rezidive entwickelt hatten oder früher nach einer Chemotherapie verstorben waren, verglichen mit Patienten mit Keimzelltumor und einem intakten MMR System. Gegenteilig dazu existieren jedoch auch Publikationen, bei welchen normale *MSH2* und *MLH1* Genexpressionen und stabile Mikrosatelliten bei Patienten mit Keimzelltumoren nachgewiesen werden konnten.

Diese Gegensätze sind aufgrund verschiedener Methoden, demografischer Unterschiede und unterschiedlicher Tumorsubgruppen, welche alle in einer Gruppe zusammengefasst und nicht isoliert betrachtet wurden erklärbar. [41]

Die derzeitige Datenlage bei Hodenkarzinomen und ihre eventuelle Vergesellschaftung mit dem Lynch Syndrom ist abweichend und bedarf weiterer Untersuchungen.

4.4.2.5 Niere

Dem heutigen Wissensstand folgend, sind MMR Verluste und die daraus resultierende MSI für die Entstehung des HNPCC verantwortlich. Allen voran stehen Kolonkarzinome, im urologischen extrakolonischen Tumorspektrum können auch Renalzellkarzinome, bei bestehenden *MLH1* oder *MSH2* Mutationen, damit assoziiert sein. Baiyee et al. beobachteten Nierenzellkarzinome vom klarzelligen und vom papillären Typ in den proximalen Nierentubuli bei bestehender MMR Defizienz. [72]

Der Fallbericht einer Patientin mit drei synchron aufgetretenen Karzinomen, im Endometrium, in der Niere ein klarzelliges Renalzellkarzinom und im Colon ein

muzinöses Adenokarzinom bei zugrundeliegender *MSH6* Mutation, ist suggestiv für das Lynch Syndrom. Die Ausbildung von drei Primärkarzinomen ist äußerst selten und sollte die Klinikerin oder den Kliniker an hereditäre Tumorsyndrome denken lassen und in diesen Fällen die Familienanamnese noch genauer erheben.

Dem derzeitigen Wissensstand folgend ist die Langzeitprognose bei solchen Karzinomfällen noch nicht ausreichend untersucht. [73]

4.4.2.6 Nebenniere

Adrenocortikale Karzinome (ACC) sind generell rar und eine Assoziation mit dem Lynch Syndrom ist kaum untersucht.

Raymond und sein Team fanden bei 3,2 % der Patientinnen oder Patienten mit einem Nebennierenrindenzarzinom Keimbahnmutationen in den Genen *MSH2*, *MLH1* oder *MSH6*. Diese Tumore in das Lynch Syndrom Tumorspektrum einzuschließen ist aufgrund ihres seltenen Vorkommens schwierig, jedoch empfehlen die Studienautoren Ärztinnen und Ärzten bei Patienten mit jeglichen Nebennierentumoren oder beim laborchemischen Nachweis erhöhter Nebennierenhormone das Lynch Syndrom in die Differentialdiagnose miteinschließen. [40]

Die Hälfte der ACC auf Basis eines Lynch Syndroms werden aufgrund einer *MSH2*- oder *MSH6*-Defizienz verursacht, ein Viertel der Fälle wegen *MLH1*- oder *PMS2*-Defizienzen. In Tabelle 8 ist eine Auflistung dargestellt.

Der wohl erste Fallbericht eines ACC bei positivem Lynch Syndrom stammt aus dem Jahr 2000 von J. M. Berends und seiner Arbeitsgruppe. In dieser Arbeit wurde eine Patientin, welche vor Diagnosestellung des adrenocortikalen Karzinoms bereits an einem Ovarialkarzinom und drei metachronen kolorektalen Adenokarzinomen erkrankt war, vorgestellt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ACC war die *MSH2* Mutation und der positive Nachweis eines Lynch Syndroms bekannt. [74]

Im Case Report von J. P. Wright wird ein 68-jähriger männlicher Patient mit einem ektopten retroperitonealen adrenocortikalen Karzinom. Zehn Jahre zuvor wurde bei ihm bereits eine radikale Prostatektomie aufgrund eines Prostatakarzinoms durchgeführt, außerdem waren mehrere Talgdrüsenkarzinome in der Anamnese erhebbar. Die Familienanamnese erwies sich bei mehreren Familienmitgliedern mit Mammakarzinom, mehreren Familienmitgliedern mit Kolonkarzinom, einem Verwandten mit einem Glioblastom und einem weiteren Verwandten mit einem Prostatakarzinom ebenso als auffällig. Alle Karzinome entwickelten sich in relativ jungen Lebensjahren. Immunhistochemisch konnte ein kompletter Verlust des *MSH2* Gens beschrieben werden. Im Rahmen einer genetischen Testung konnte eine *MSH2* Keimbahnmutation nachgewiesen werden.

Der Studienleiter empfiehlt trotz des seltenen Vorkommens dieser Malignome ein Aufnehmen des adrenocortikalen Karzinoms in die Amsterdam Kriterien und so in das Tumorspektrum des Lynch Syndroms. Weiters sollten seiner Meinung nach Patientinnen und Patienten mit solchen Karzinomen und auch deren Familienmitglieder intensiv auf diese, aber auch auf weitere Tumore aus dem Lynch Syndrom Tumorspektrum gescreent werden.

Bezüglich der Therapieansätze sprechen solche Karzinome besser auf eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren, Anti PD1-Inhibitoren, an, welche zumindest für das metastasierte Setting an einigen Kliniken verfügbar sind. Ein Screenen solcher Patientenkohorten mit zusätzlich genetischen Untersuchungen und eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren haben das Potential auf bessere Erfolgsraten und bessere Überlebensraten. Weitere Studien sind aufgrund der kleinen Fallzahlen nötig. [75]

In einem anderen Case Report wird eine Patientin vorgestellt, welche vor ihrem diagnostizierten Nebennierenkarzinom bereits ein Ovariakarzinom und ein Kolonkarzinom in ihrer Anamnese vorweisen musste. Die Mutter der Patientin war an einem adrenocortikalen Karzinom verstorben. Im Stammbaum war anschaulich, dass die Schwester der Patientin ein Kolonkarzinom und ein Endometriumkarzinom diagnostiziert bekommen hatte. Mehrere weitere Familienmitglieder waren an kolorektalen Karzinomen erkrankt. Bezugnehmend auf die Amsterdam-Kriterien oder auf die Bethesda-Kriterien erfüllte der Stammbaum dieser Familie die Kriterien

für das Vorhandensein des Lynch Syndroms. Im Rahmen der durchgeführten immunhistochemischen Untersuchungen konnte eine heterozygote Deletion in Exon eins, zwei und drei im *MSH2* Gen nachgewiesen werden. Auch in dieser Publikation empfehlen die Autoren eine Aufnahme des adrenocortikalen Karzinoms in das Lynch Syndrom Tumorspektrum. [76]

Eine weitere Arbeit untersuchte zwischen 2009– 2011 in einer prospektiven Studie an der University of Michigan alle histologischen Befunde der Patientinnen und Patienten mit adrenocortikalen Karzinom. 114 Patientinnen oder Patienten umfasste diese Studie, 94 davon waren auch bei einem genetischen Beratungsgespräch vorstellig. Bei drei Probandinnen oder Probanden war im Stammbaum über vier Generationen ein Lynch Syndrom erkennbar. Zwei Probandinnen oder Probanden erfüllten, nach den Amsterdam-I-Kriterien, die klinischen Diagnosekriterien für das Vorliegen eines Lynch Syndroms. Eine Probandin oder Proband, deren oder dessen Geschlecht ungenannt blieb, hatte eine für das Lynch Syndrom suggerierende Familienanamnese. Bei jeweils einer Probandin oder einem Probanden, deren oder dessen Geschlechterzugehörigkeit nicht genannt wurden, konnten eine *MSH2* und eine *MSH6* Defizienz sowie eine *MLH1* Mutation nachgewiesen werden.

Drei von 94 Patientinnen oder Patienten (3,2 %) litten an diagnostizierten adrenocortikalen Karzinomen bei bekanntem Lynch Syndrom. Diese Inzidenz ist deutlich höher als in der Normalbevölkerung und beläuft sich prozentuell ähnlich dem Endometriumkarzinom bei 1– 5 % im Rahmen eines HNPCC.

Bereits Henry T. Lynch hatte eine Familie, er nannte sie Familie N, beschrieben, bei welcher Nebennierenrindenzinome bei Lynch Syndrom positiven Patientinnen und Patienten diagnostiziert worden waren. Eine Assoziation des adrenocortikalen Karzinoms mit dem Lynch Syndrom konnte vermutet werden. [77]

In einem Fallbericht von V. Medina-Arana wird von einer Patientin berichtet, die nach diagnostiziertem Endometriumkarzinom und Mammakarzinom ein Karzinom in der Nebenniere entwickelt hatte. Im Stammbaum der Familie konnten bei mehreren Familienmitgliedern Kolonkarzinome, Endometriumkarzinome, Lungenkarzinome, Ovarialkarzinome, ein Hirntumor und ein Leiomyosarkom

veranschaulicht werden. Die beschriebene Patientin war eine *MSH2* Genmutationsträgerin mit stabilen Mikrosatelliten. Dies ist gegenteilig bei MSI-H kolorektalen Karzinomen. Erklärbar ist dies, da die Mitoserate in der Nebenniere kleiner ist als in der Darmmukosa. Außerdem haben gewebsspezifische Faktoren ähnlich wie MMR Gene einen Einfluss auf den Grad der MSI und sind deswegen für diese Unterschiede verantwortlich. Die MSI, welche für ein spezifisches Tumorsyndrom untypisch ist, könnte also, so dies nicht mitberücksichtigt, aus dem jeweiligen Tumorspektrum exkludiert werden und die Diagnose mit den potentiellen Komplikationen letztendlich verfälschen. [78]

Noch seltener als adrenokortikale Karzinome kommen ektope Nebennierenrindenzarzinome vor. Diese entstehen als Varianten von kortikalen Fragmenten während der embryonalen Entwicklung und sind entlang des Truncus coeliacus, dem urogenitalen System und dem Ligamentum latum uteri lokalisiert. Sie werden mit verschiedenen Tumorsyndromen assoziiert, mittlerweile auch mit dem Lynch Syndrom, bei welchem sie zu 3 % vertreten sind. Ektope Nebennierenrindenzarzinome sind aggressive Tumore deren Fünfjahresüberlebensrate bei 25 % liegt und deren Inzidenz 1/1.000.000 beträgt. Die Hälfte der Karzinome präsentiert sich als hormonaktiv. Häufig werden ektope Nebennierenrindenzarzinome erst im Rahmen einer Autopsie diagnostiziert. [75]

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Karzinome in den Nebennieren selten sind und deshalb die Assoziation zum Lynch Syndrom erschwert ist. Es bedarf diesbezüglich weiterer Studien, allerdings sollte betreuende Ärztinnen und Ärzte diese Differentialdiagnose bei Tumoren in den Nebennieren kennen. [40]

Tabelle 8. MMR Verlust und adrenocortikale Karzinome [42]

Adrenocortikales Karzinom Keimbahnmutation:
- <i>MLH1</i> : 1 %
- <i>MSH2</i> : 1-1.5 %
- <i>MSH6</i> : 1 %
MMR-Defizienz beim Lynch Syndrom:
- <i>MLH1/PMS2</i> -Verlust: 25 %
- <i>MSH2/MSH6</i> -Verlust: 50 %

- Keine: 25 %
MSI: hoch bei 0 %

4.4.2.7 Urethra

Primäre Harnröhrenkarzinome sind sehr selten und machen weniger als 1 % der gesamten urologischen Malignome aus. Risikofaktoren für Harnröhrenkarzinome sind aus diesem Grund schwierig zu definieren. [3]

Das Verhältnis von männlichen und weiblichen Patientinnen beträgt 3:1. Begünstigende Faktoren bei der Frau sind chronische Entzündungen und Traumata sowie eine gewisse Assoziation mit Urethraldivertikeln und Urethralkarunkeln. Bei Männern scheinen Infektionen, Traumata und Strikturen ursächlich für die Ausbildung dieser Karzinome zu sein. Eine weitere Rolle bei beiden Geschlechtern dürfte eine Infektion mit HPV spielen. [3]

Im Rahmen der Literaturrecherche konnte keine Publikation im Zusammenhang mit dem Lynch Syndrom gefunden werden.

4.4.2.8 Penis

Das Peniskarzinom ist dem heutigen Wissensstand folgend, nicht mit dem Lynch Syndrom assoziiert. Demnach sind keine wissenschaftlichen Untersuchungen durchgeführt worden.

5 Diskussion

5.1 Aktualisierung der Leitlinien

Wie bereits oben erwähnt, erfolgt eine klinische Diagnose eines Lynch Syndroms basierend auf zwei Schritten: zunächst soll die Familienanamnese mit Hilfe der Amsterdam-II-Kriterien erhoben werden, danach soll der Verlust von MMR Genen und/oder eine PCR für den Nachweis der MSI untersucht werden. Die Amsterdam-II-Kriterien verfolgen eine 3-2-1 Regel: zumindest eine Verwandte oder ein Verwandter muss eine Verwandte oder ein Verwandter ersten Grades für zwei weitere Patientinnen oder Patienten sein. Zumindest zwei aufeinanderfolgende Generationen müssen betroffen sein. Zumindest eine Lynch Syndrom assoziierte Diagnose muss vor dem 50. Lebensjahr erfolgen. [81] Trotz der Amsterdam Kriterien und der Bethesda-Kriterien werden 50 % der Patientinnen und Patienten sowohl falsch positiv und auch falsch negativ evaluiert. [79]

Ob ein maligner Tumor sporadisch oder hereditär auftritt ist nicht nur für die betroffene Patientin oder den betroffenen Patienten, sondern auch für deren Familien von enormer Wichtigkeit. Denn diese Diagnose nimmt Einfluss auf die Prognose und die Nachsorge der Patientinnen und Patienten und auf das Screening und die Surveillance bei dessen Verwandten, so diese das wünschen.

Um hereditäre Tumorsyndrome, auch wenn sie wie das Lynch Syndrom, selten auftreten, detektieren zu können, braucht es Fachärztinnen und Fachärzte, welche ein gehäuftes Auftreten von Karzinomen erkennen. Solche Syndrome treten vermehrt in jüngeren Lebensjahren auf oder liegen als synchrone oder metachrone Tumore vor. Die betroffenen Patientinnen und Patienten wiesen eine auffallende Familien- und Karzinomanamnese auf.

Wird eine Auffälligkeit beobachtet, sollte die Anamnese detaillierter erhoben werden, um die Patientin oder den Patienten dann eventuell zu einer Genetikerin oder einem Genetiker oder Kolleginnen oder Kollegen mit erweiterten humangenetischen Kenntnissen, zu überweisen. Dort könnten molekulargenetische Untersuchungen auf das Vorhandensein von MMR Verlusten eingeleitet werden,

wodurch, falls diese vorliegen, die bestmögliche Therapie eingeleitet werden kann. Solche interdisziplinären Prozesse sind mit multidisziplinären Konsensus Konferenzen verbesserbar. [80,42]

Die Empfehlung, Patientinnen und Patienten und deren Verwandte mit diagnostiziertem Lynch Syndrom auf Urothelkarzinome zu testen, stellten auch Costa et al. 2017, da häufig die Assoziation von nachgewiesenen Urothelkarzinomen mit dem Lynch Syndrom ausbleibt. Die Arbeitsgruppe empfahl bei Diagnosestellung eines Urothelkarzinoms in jungen Jahren oder bei multifokalem Auftreten ebensolcher Karzinome, differentialdiagnostisch an die Möglichkeit eines hereditären Tumorsyndroms zu denken. [81]

Bezüglich des Auftretens von Karzinomen in jungen Lebensjahren bei Lynch Syndrom Patientinnen und Patienten beobachteten Saita et al., dass das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung des Ersttumors bei 44 Jahren lag. Auch hier wurden in erster Linie kolonische Manifestationslokalisationen beobachtet. Von den in dieser Studie 55 untersuchten Patientinnen und Patienten wiesen 15 eine *MLH1* Mutation auf, zehn eine *MSH2* Mutation und vier eine Variante in *MSH6*. Fünf Patientinnen oder Patienten entwickelten Karzinome in der Harnblase und ein Patient in der Prostata. Die Auflistung aller weiteren betroffenen Lokalisationen weicht etwas von den übrigen Daten ab, da in der untersuchten Patientenkohorte Magenkarzinome überrepräsentiert waren. Dies wird von den Autoren dadurch erklärt, dass in Japan häufig *Helicobacter pylori* Infektionen diagnostiziert werden, welche einen Risikofaktor für Magenkarzinome darstellen. [55]

Beim Lynch Syndrom sind geschlechtsspezifische Unterschiede erkennbar. Bei Männern ist ein erhöhtes Lebenszeitrisko und ein jüngeres Alter bei der Erstdiagnose kolorektaler Karzinome erkennbar. Häufig ist das *MSH6* Gen mutiert. Männer haben oft ein erhöhtes Risiko an einem Urothelkarzinom jeglicher Lokalisation zu erkranken. Auch Magenkarzinome treten, außerhalb des urologischen Tumorspektrums, vermehrt auf. [35]

Eine Revision der Leitlinien für das Lynch Syndrom wünschen sich M. Dominguez-Valentin und sein Team. In einer von ihnen durchgeführten internationalen Multicenterstudie bei welcher 6530 Teilnehmer miteingeschlossen worden waren,

erkannte die Arbeitsgruppe eine hohe Penetranz an Karzinomen aus dem Lynch Syndrom Tumorspektrum zu erkranken, so eine *MLH1*- oder *MSH2* Mutation besteht. Sie beobachteten außerdem gehäuft Karzinome des oberen Harntraktes und der Prostata bei *MSH2* Mutationsträgern und vermehrt Malignome bei *MSH6* und *PMS2* Mutationen. [82]

K.J. Monahan empfindet das Lynch Syndrom als zu oft unerkannt und unterdiagnostiziert, weshalb eine zeitgerechte Diagnose, welche das Überleben verlängert, häufig ausbleibt. Er empfindet die Mutationsträgerinnen und Mutationsträger medizinisch inadäquat geführt und wünscht sich gerade im beginnenden Zeitalter der personalisierten Medizin suffiziente Nachsorgeschemata. [83]

5.2 Adaptation und Erweiterung von Kriterien

Es wird immer wieder empfohlen, Karzinome von Harnblase und Prostata und Keimzelltumore des Hodens, in das Spektrum der Malignome wie sie im Rahmen eines Lynch Syndroms entstehen können, aufzunehmen. Dies würde allerdings bedeuten, dass die Patientenkohorte des Lynch Syndroms, die bereits jetzt genau und regelmäßig gescreent wird, zusätzlich noch intensiver, weil breitflächiger, untersucht würde. Lediglich die European Association for Urology empfiehlt beim Vorliegen eines Karzinoms des oberen Harntraktes die Abklärung auf das Lynch Syndrom.

Eine kosteneffiziente und verlässliche Screening-Methode ist nötig, um diese Karzinome bei Lynch Syndrom Patientinnen oder Patienten zu detektieren. Eine Kombination aus klinischer Anamnese, Amsterdam-II-Kriterien, Immunhistochemie und molekularer Marker sind die derzeit erfolgversprechendsten Instrumente hierfür. Neue Tools zum sicheren Nachweis stellen Testungen der Mikrosatelliten und Mismatch Reparatur Verluste dar.

Die Diagnose, Behandlung und Prävention von Tumoren im Tumorspektrum des Lynch Syndroms ist im Bereich der Urologie nur marginal ausgebildet. Die Leitlinien sind gegenwärtig noch nicht auf die Spezifika der Urologie ausgerichtet. Im Hinblick

auf die Prävalenz von urologischen Tumoren besteht die Notwendigkeit spezifischer Leitlinien, die die angewandten Amsterdam- und Bethesda-Kriterien erweitern.

Im Zuge der spezifischen Untersuchungen in der urologischen Praxis ergeben sich aufgrund der Sorgfaltspflicht und der Medizinethik eine Vielzahl von Untersuchungsgängen, die in Leitlinien zusammengefasst werden können. Als Basis der Entscheidungen wird dabei immer die Sorgfalt für die einzelne Patientin oder den einzelnen Patienten als Maßstab herangezogen. Die unterschiedlichen Anamnesen bedingen eine Vielzahl von unterschiedlichen Überlegungen und Untersuchungsgängen, die sich im Laufe der Wiederholung und unter Berücksichtigung des Nichtschadens- und Wohltungsprinzips der Medizinethik zu einem System an Leitlinien aggregieren.

In Tabelle 9 sind empfohlene Untersuchungen, die aufgrund der Verdachtsdiagnose Lynch Syndrom durchgeführt werden sollten, zusammengefasst.

Einmal jährlich sollten eine Harnanalyse inklusive einer Harnzytologie, die Sonografie der Nieren und der Harnblase, und bei Männern zusätzlich die Untersuchung der Prostata und der Hoden durchgeführt werden. Aufgrund pathologischer Untersuchungsergebnisse sollten weiterführende Folgeuntersuchungen wie die kontrastmittelunterstützte Computertomografie des Abdomens, die Magnetresonanztomographie des Abdomens, retrograde Urethrozystoskopien oder retrograde Ureteropyelografien, Magnetresonanztomografien der Prostata oder Prostatastanzbiopsien, in die Wege geleitet werden. Der Beginn dieser Untersuchungen richtet sich stark nach dem Alter der in der Familie bereits an malignen Tumoren des Lynch Syndrom Tumorspektrums Erkrankten. Selbst bei bislang unauffälligen Familienanamnesen aber diagnostizierten malignen high- grade Tumoren oder Karzinomen in bereits relativ jungen Lebensjahren, sollten Ärztinnen und Ärzte die Patientinnen und Patienten über die Möglichkeit einer genetischen Veranlagung aufklären und bei Zustimmung auf Abklärung, molekulargenetische Untersuchungen veranlassen. Damit könnten Karzinome in einem sehr frühen Stadium diagnostiziert werden, was höhere Therapie- und Heilungschancen nach sich ziehen würde.

Die interdisziplinäre Kooperation von Fachärztinnen und Fachärzten verschiedener Spezialisierungen mit Genetikerinnen oder Genetikern ist für eine optimale Betreuung von Ratsuchenden und bereits Erkrankten eine Grundvoraussetzung.

Das Bewusstsein und das Wissen über mögliche vererbte Tumorerkrankungen ist ansteigend. Deshalb werden in Zukunft Patientinnen und Patienten mit jener Fragestellung immer besser betreut und abgeklärt werden. Infolgedessen wird weiters ein Fortschreiten von wissenschaftlichen Erkenntnissen resultieren, welches mit Hilfe von regelmäßig aktualisierten Leitlinien die Führung dieser Kohorte von Patientinnen und Patienten nochmals weiter verbessern wird.

Tabelle 9. Empfohlene urologische Untersuchungen zur Krebsfrüherkennung

Urinstreifentest	ab dem 30.-35. Lebensjahr; einmal jährlich; Beginn ist abhängig vom Alter der bereits an HNPCC Erkrankten in der Familie sowie bei nachgewiesenen Mutationsträgerinnen und Mutationsträgern
Harnzytologische Analyse	bei Mikrohämaturie ab dem 30.-35. Lebensjahr; einmal jährlich; Beginn ist abhängig vom Alter der bereits an HNPCC Erkrankten in der Familie sowie bei nachgewiesenen Mutationsträgerinnen und Mutationsträgern
Sonografie der Nieren	ab dem 30.-35. Lebensjahr; einmal jährlich; Beginn ist abhängig vom Alter der bereits an HNPCC Erkrankten in der Familie sowie bei nachgewiesenen Mutationsträgerinnen und Mutationsträgern
Sonografie der Harnblase	ab dem 30.-35. Lebensjahr; einmal jährlich; Beginn ist abhängig vom Alter der bereits an HNPCC Erkrankten in der Familie sowie bei nachgewiesenen Mutationsträgerinnen und Mutationsträgern
Sonografie des Hodens	ab dem 30.-35. Lebensjahr; einmal jährlich; Beginn ist abhängig vom Alter der bereits an HNPCC Erkrankten in der Familie sowie bei nachgewiesenen Mutationsträgerinnen und Mutationsträgern
Digital rektale Untersuchung der Prostata	ab dem 30.-35. Lebensjahr; einmal jährlich; Beginn ist abhängig vom Alter der bereits an HNPCC Erkrankten in der Familie sowie bei nachgewiesenen Mutationsträgerinnen und Mutationsträgern
PSA	ab dem 30.-35. Lebensjahr; einmal jährlich; Beginn ist abhängig vom Alter der bereits an HNPCC Erkrankten in der Familie sowie bei nachgewiesenen Mutationsträgerinnen und Mutationsträgern
Weiterführende Diagnostik bei inkonklusiven Befunden	
Kooperation mit Ärztinnen und Ärzten verschiedener, für das Lynch Syndrom relevante, Fachrichtungen	

5.3 Die Genetik in den neuen Therapieansätzen

Im Zuge der allgemein in der Medizin immer wichtiger werdenden Präzisionsmedizin spielt diese auch in der Uroonkologie eine immer größere Rolle um die Therapiekonzepte optimieren zu können. Erkrankungen nicht nach ihren Symptomen, sondern nach deren Ursachen zu behandeln, ist nicht nur für die Prognose und für das Überleben von entscheidender Bedeutung, sondern auch von der ökonomischen Perspektive betrachtet der effizientere Ansatz. Die Fortschritte in der Humangenetik machen es möglich, Erkrankungen und da auch Tumorerkrankungen auf eine eventuelle genetische Ursache zu testen und auf Basis der generierten Ergebnisse die für die Patientinnen und Patienten personalisierte Therapie anzuwenden.

Auch eine Optimierung durch gerade auf die mutierten Gene abgestimmten Medikamente ist ein Vorteil in der Therapie, welche zielgerichtet auf das Individuum abgestimmt ist.

Um Betroffene, welche an einem Lynch Syndrom leiden, onkologisch besser zu beobachten, oder nach einer Karzinomerkrankung besser Nachsorgen zu können, ist es nötig, mehr Informationen über die Ursache und den Verlauf und die optimale Therapie zu erhalten. Die verschiedenen Therapieansätze bei gleichen Diagnosen unterschiedlicher Genese würden so die Prognosen im Sinne der Tumor spezifischen Überlebenszeit, die Überlebensraten, der Lebensqualität und der Gesamtüberlebenszeit verbessern.

C. Therkildsen und ihre Gruppe haben 2018 vorgestellt, dass Checkpoint-Inhibitoren als Immuntherapeutika, Anti PD1-Inhibitoren wie zum Beispiel Atezolizumab, bessere Ansprechraten bei Lynch Syndrom Patientinnen oder Patienten zeigen, verglichen zu Betroffenen mit sporadischen Tumoren. Weiters war zu beobachten, dass Karzinome des oberen Harntrakts besser auf adjuvante Chemotherapien ansprachen. [36]

Pembrolizumab ist ein weiterer Immun-Checkpoint-Inhibitor, welcher gute Erfolge bei MSI und MMR Verlusten bringt. [8]

Diese Studienergebnisse helfen gängige Therapiekonzepte bezüglich der genetischen Ursache bei Malignomerkrankungen zu verbessern und die Prognose für die Betroffenen zu verbessern.

Auch aus wirtschaftlicher Sicht ist es ein Vorteil zielgerichtete Medikamente zu verabreichen. Dies ist meist leider erst bei austherapierten Patientinnen oder Patienten möglich und nicht bereits in der Erstlinientherapie. Individualisierte Therapie ist derzeit initial noch etwas teurer, auf längere Sicht, wenn die Patientin oder der Patient diese früher bekommen könnte und deshalb wahrscheinlich sofort besser auf die Therapie ansprechen würde, wären Geldressourcen einzusparen. Oft sind solche Medikamente jedoch nur im Rahmen klinischer Studien zugelassen und werden von den Krankenkassen nicht übernommen.

Ein weiteres Problem besteht auch in den kleinen Populationen an Patientinnen und Patienten. Eine internationale Kooperation zur Etablierung der flächendeckenden Anwendung solcher neuen Therapieansätze ist eine Möglichkeit, um Patientinnen und Patienten die optimierte Therapie anbieten zu können.

Eine öfter durchgeführte Aktualisierung der Leitlinien könnte auch helfen, die personalisierte Medizin jeder Patientin und jedem Patienten zu ermöglichen.

Literaturverzeichnis

1. Murken JD, Grimm T, Holinski-Feder E, editors. **Taschenlehrbuch Humangenetik.** 7., vollständig überarbeitete Auflage. München/Würzburg/Aachen: Thieme; c1975-2006, 598p. German.
2. NCI. Epimutation [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). c2020 – [cited 2020 May 16]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/epimutation>
3. Schwab M, editor. **Encyclopedic Reference of Cancer.** Berlin/Heidelberg/New York: Springer; c2001, 1015p.
4. CuboCube. **Gatekeeper and Caretaker Overview** [Internet]. Vancouver (BC): University of British Columbia (CA). c2020 – [cited 2020 May 27].cubo-cube.com/dashboard.php?a=347&b=428&c=1
5. Butel-Simoes GI, Macrae F, Spigelman AD. **Celebrating the career and contributions of Dr Henry T. Lynch (1928-2019).** Intern Med J. 2020 Jan; **50(1):** 108-109.
6. Marcus A. **Henry T Lynch (Obituary).** Lancet. 2019 Jul 6; **394:** 22.
7. Boland CR, Lynch HT **The History of Lynch Syndrome.** Fam Cancer. 2013 Jun; **12(2):** 145–157.
8. Warthin AS (1925) **The further study of a cancer family.** J Cancer Res 9:279-286
9. Lynch HT, Krush AJ (1971) **Cancer Family „G“ Revisited: 1985-1970.** Cancer 27(6):1505-1511
10. Boland CR (1978) **Cancer family syndrome. A Case Report and Literature Review.** Am J Dig Dis 23(5): 25s-27s
11. Douglas JA, Gruber SB, Meister KA et al (2005) **History and Molecular Genetics of Lynch Syndrome in Family G: A Century Later.** JAMA 294(17):2195-2202
12. Lynch HT, Kimberling W, Albano WA et al (1985) **Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch syndrome I and II).** I. Clinical Description of Resource. Cancer 56(4):934-938

-
13. Lynch HT, Schuelke GS, Kimberling WJ et al (1985) **Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch syndrome I and II)**. II. Biomarker studies. *Cancer* 56(4):939-951
 14. Ionic Y, Peinado MA, Malkhosyan S, et al: **Ubiquitous somatic Mutation in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis**. *Nature*. 1993;363:558-561
 15. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D (1993) **Microsatellite instability in cancer of the proximal colon**. *Science* 260(5109):816-819
 16. Peltomaki P, Aaltonen LA, Sistonen P et al (1993) **Genetic Mapping of a Locus Predisposing to Human Colorectal Cancer**. *Science* 260(5109):810-812
 17. Fishel R, Lescoe MR et al (1993) **The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer**. *Cell* 75(5):1027-1038
 18. Palombo F, Gallinari P, Iaccarino I et al (1995) **GTBP, a 160-kilodalton protein essential for mismatch-binding activity in human cells**. *Science* 268(5219):1912-1914
 19. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Liu B et al (1995) **Mutations of GTBP in genetically unstable cells**. *Science* 268(5219):1915-1917
 20. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT (1991) **The international collaborative group on hereditary nonpolyposis colorectal Cancer (ICG-HNPCC)**. *Dis Colon Rectum* 34(5):424-425
 21. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT (1999) **New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal Cancer (HNPCC, Lynch syndrome)** proposed by the international collaborative group on HNPC. *Gastroenterology* 116(6):1453-1456
 22. Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al (2004) Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 96(4):261-26
 23. Boland CR, Shike M. **Report From the Jerusalem Workshop on Lynch Syndrome-Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer**. *Gastroenterology*. 2010 Jun; **138(7)**: 2197.e1-7.

-
24. OMIM. **Muir-Torre syndrome**; MRTES [Internet]. Baltimore (MD): McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine. c1966-2020 - [cited 2020 June 12]. Available from: <https://omim.org/entry/158320>
25. Morales-Burgos A, Sánchez JL, Figueroa LD, De Jesús-Monge WE, Cruz-Correa MR, González-Keelan C et al. **MSH-2 and MLH-1 Protein Expression in Muir Torre Syndrome-Related and Sporadic Sebaceous Neoplasms**. P R Health Sci J. 2008 Dec; **27(4)**: 322-327.
26. Torre K, Ricketts J, Dadras SS. **Muir-Torre Syndrome: A Case Report in a Woman Without Personal Cancer History**. Am J Dermatopathol. 2019 Jan; **41(1)**: 55-59.
27. Ruggieri M, Pascual-Castroviejo I, Di Rocco C, editors. **Neurocutaneous Disorders: Phakomatoses and Hamartoneoplastic Syndromes**. Vienna: SpringerWienNewYork, c2008, 1091p
28. Digilio MC. **Turcot syndrome**. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2006; **10(1)**: 38-39.
29. GHR **MSH2 gene**. [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). c2020 - [cited 2020 April 20]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MSH2>
30. GHR. **MSH6 gene** [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). c2020 - [cited 2020 April 20]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MSH6>
31. GHR. **MLH1 gene** [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). c2020 - [cited 2020 April 20]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MLH1>
32. GHR. **PMS2 gene** [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). c2020 - [cited 2020 April 20]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PMS2>
33. Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ, Aretz S, Bernstein I, Buchanan DD et al. **Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome**. J Clin Oncol. 2018 Oct 10; **36(29)**: 2961-2968.

-
34. GHR. **EPCAM gene** [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). c2020 – [cited 2020 April 20]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/EPCAM>
35. Mork M, Hubosky SG, Rouprêt M, Margulis V, Raman J, Lotan Y et al. **Lynch Syndrome: A Primer for Urologists and Panel Recommendations**. J Urol. 2015 Jul; **194(1)**: 21-29.
36. Barrow PJ, Ingham S, O'Hara C, Green K, McIntyre I, Lalloo F et al. **The spectrum of urological malignancy in Lynch syndrome**. Fam Cancer. 2013 Mar; **12**: 57-63.
37. Schneider R, Fürst A, Möslein G. **Genderspezifische Aspekte des Lynch-Syndroms – Ein Update. [Gender-specific aspects of Lynch syndrome – an update.]** Z Gastroenterol 2015; **53(08)**: 789-793.
38. Therkildsen C, Eriksson P, Höglund M, Jönsson M, Sjødahl G, Nilbert M et al. **Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome**. Mol Oncol. 2018 Aug; **12(8)**: 1286-1295
39. Aarnio M, Säily M, Juhola M, Gylling A, Peltomäki P, Järvinen HJ et al. **Uroepithelial and kidney carcinoma in Lynch syndrome**. Fam Cancer. 2012 Sep; **11(3)**: 395-401.
40. Harper HL, McKenney JK, Heald B, Stephenson A, Campbell SC, Plesec T et al. **Upper tract urothelial carcinomas: Frequency of association with mismatch repair protein loss and lynch syndrome**. Mod Pathol. 2017 Jan; **30(1)**: 146-156.
41. Valenzuela CD, Moore HG, Huang WC, Reich EW, Yee H, Ostrer et al. **Three synchronous primary carcinomas in a patient with HNPCC associated with a novel germline mutation in MLH1: Case report**. World J Surg Oncol. 2009 Dec; **7**:94.
42. Lim A, Rao P, Matin SF. **Lynch syndrome and urologic malignancies: a contemporary review**. Curr Opin Urol. 2019 Jul; **29(4)**: 357-363.
43. Huang D, Matin SF, Lawrentschuk N, Rouprêt M. **Systematic Review: An Update on the Spectrum of Urological Malignancies in Lynch Syndrome**. Bladder Cancer. 2018 Jul; **4(3)**: 261-268.

-
44. Rouprêt M, Yates DR, Comperat E, Cussenot O. **Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum.** Eur Urol. 2008 Dec; **54(6)**: 1226-1236.
45. Samadder NJ, Wong J, Curtin K. **Misclassification of Upper Tract Urothelial Carcinoma in Patients With Lynch Syndrome-Reply.** JAMA Oncol. 2018 Jul; **4(7)**: 1010.
46. Wischhusen JW, Ukaegbu C, Dhingra TG, Uno H, Kastrinos F, Syngal S et al. **Clinical Factors Associated with Urinary Tract Cancer in Individuals with Lynch Syndrome.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2020 Jan; **29(1)**: 193-199.
47. Yamada Y, Ueda Y, Higuchi Y, Suzuki T, Maruyama T, Kondoh Y et al. **[Metachronous urothelial cancer in bilateral upper urinary tracts and bladder associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer.]** Hinyokika Kyo. 2011 Oct; **57(10)**: 559-563.
48. Burger M. **Editorial comment on: Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) tumor spectrum.** Eur Urol. 2008 Dec; **54(6)**: 1236.
49. Yamamoto M, Kashiwai H, Hirata N, Matsuki H, Shimizu K, Tanaka M et al. **[Metachronous bilateral ureteral cancer in patient with hereditary nonpolyposis colorectal cancer.]** Jpn J Urol. 2004 Jan; **95(1)**: 63-66.
50. Gylling AH, Nieminen TT, Abdel-Rahman WM, Nuorva K, Juhola M, Joensuu EI et al. **Differential cancer predisposition in Lynch syndrome: insights from molecular analysis of brain and urinary tract tumors.** Carcinogenesis. 2008 Jul; **29(7)**: 1351-1359.
51. Ju JY, Mills AM, Mahadevan MS, Fan J, Culp SH, Thomas MH, Cathro HP. **Universal Lynch Syndrome Screening Should be Performed in All Upper Tract Urothelial Carcinomas.** Am J Surg Pathol. 2018 Nov; **42(11)**:1549-1555.
52. Metcalfe MJ, Petros FG, Rao P, Mork ME, Xiao L, Broaddus RR et al. **Universal Point of Care Testing for Lynch Syndrome in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma.** J Urol. 2018 Jan; **199(1)**: 60-65.

-
53. Crockett DG, Wagner DG, Holmäng S, Johansson SL, Lynch HT. **Upper urinary tract carcinoma in Lynch syndrome cases.** J Urol. 2011 May; **185(5)**: 1627-1630.
54. Lam MK, Bayne AP, Thomas GA, Austin JC. **Invasive High-grade Upper Tract Urothelial Carcinoma in a 14-Year-Old Girl.** Urology. 2017 Mar; **101**: 145-146.
55. Matin SF, Coleman JA. **Misclassification of Upper Tract Urothelial Carcinoma in Patients With Lynch Syndrome.** JAMA Oncol. 2018 Jul; **4(7)**: 1010.
56. Joost P, Therkildsen C, Dominguez-Valentin M, Jönsson M, Nilbert M. **Urinary Tract Cancer in Lynch Syndrome; Increased Risk in Carriers of MSH2 Mutations.** Urology. 2015 Dec 1; **86(6)**: 1212-1217.
57. Saita C, Yamaguchi T, Horiguchi SI, Yamada R, Takao M, Iijima T et al. **Tumor development in Japanese patients with Lynch syndrome.** PLoS One. 2018 Apr 19; **13(4)**: e0195572.
58. Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, Holter S, Gallinger S, Pollett A et al. **Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer.** Eur Urol. 2013 Feb; **63(2)**: 379-385.
59. Guedes LB, Antonarakis ES, Schweizer MT, Mirkheshti N, Almutairi F, Park JC et al. **MSH2 loss in Primary Prostate Cancer.** Clin Cancer Res. 2017 Nov 15; **23(22)**: 6863-6874.
60. Wagner DG, Gatalica Z, Lynch HT, Kohl S, Johansson SL, Lele SM. **Neuroendocrine-type prostatic adenocarcinoma with microsatellite instability in a patient with lynch syndrome.** Int J Surg Pathol. 2010 Dec; **18(6)**: 550-553.
61. Goldberg H, Wallis CJD, Klaassen Z, Chandrasekar T, Fleshner N, Zlotta AR. **Lynch Syndrome in Urologic Malignancies - What Does the Urologist Need to Know?** Urology. 2019 Dec; **134**: 24-31
62. Soravia C, Kliff H van der, Bründler MA, Blouin JL, Wijnen J, Hutter P et al. **Prostate cancer is part of the hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) tumor spectrum.** Am J Med Genet A. 2003 Aug 30; **121A(2)**: 159-162.

-
63. Haraldsdottir S, Hampel H, Wei L, Wu C, Frankel W, Bekaii-Saab T et al. **Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome.** *Genet Med.* 2014 Jul; **16(7)**: 553-557.
64. Bauer CM, Ray AM, Halstead-Nussloch BA, Dekker RG, Raymond VM, Gruber SB et al. **Hereditary prostate cancer as a feature of Lynch syndrome.** *Fam Cancer.* 2011 Mar; **10(1)**: 37-42.
65. Rosty C, Walsh MD, Lindor NM, Thibodeau SN, Mundt E, Gallinger S et al. **High prevalence of mismatch repair deficiency in prostate cancers diagnosed in mismatch repair gene mutation carriers from the colon cancer family registry.** *Fam Cancer.* 2014 Dec; **13(4)**: 573-582.
66. Jarzen J, Diamanduros A, Scarpinato KD. **Mismatch repair proteins in recurrent prostate cancer.** *Adv Clin Chem.* 2013; **60**: 65-84.
67. Das S, Salami SS, Spratt DE, Kaffenberger SD, Jacobs MF, Morgan TM. **Bringing Prostate Cancer Germline Genetics into Clinical Practice.** *JUrol.* 2019 Aug; **202(2)**: 223-230.
68. Suzuki H, Komiya A, Aida S, Akimoto S, Shiraishi T, Yatani R et al. **Microsatellite instability and other molecular abnormalities in human prostate cancer.** *Jpn J Cancer Res.* 1995 Oct; **86(10)**: 956-961.
69. Sedhom R, Antonarakis ES. **Clinical implications of mismatch repair deficiency in prostate cancer.** *Future Oncol.* 2019 Jul; **15(20)**: 2395-2411.
70. Abida W, Cheng ML, Armenia J, Middha S, Autio KA, Vargas HA et al. **Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade.** *JAMA Oncol.* 2019 Apr 1; **5(4)**: 471-478.
71. Grindedal EM, Møller P, Eeles R, Stormorken AT, Bowitz-Lothe IM, Landrø SM et al. **Germ-line mutations in mismatch repair genes associated with prostate cancer.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Sep; **18(9)**: 2460-2467.
72. Reichert ZR, McKay RR. **Clinical implications of genetic aberrations in metastatic prostate cancer.** *Curr Opin Urol.* 2019 Jul; **29(4)**: 319-325.
73. Teply BA, Antonarakis ES. **Treatment strategies for DNA repair-deficient prostate cancer.** *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017 Aug; **10(8)**: 889-898.
74. Baiyee D, Banner B. **Mismatch repair genes in renal cortical neoplasms.** *Hum Pathol.* 2006 Feb; **37(2)**: 185-189.

-
75. Mendez LE, Atlass J. **Triple synchronous primary malignancies of the colon, endometrium and kidney in a patient with Lynch syndrome treated via minimally invasive techniques.** *Gynecol Oncol Rep.* 2016 May 25; **17**: 29-32.
76. Berends MJ, Cats A, Hollema H, Karrenbeld A, Beentjes JA, Sijmons RH et al. **Adrenocortical adenocarcinoma in an MSH2 carrier: coincidence or causal relation?** *Hum Pathol.* 2000 Dec; **31(12)**: 1522-1527.
77. Wright JP, Montgomery KW, Tierney J, Gilbert J, Solórzano CC, Idrees K. **Ectopic, retroperitoneal adrenocortical carcinoma in the setting of Lynch syndrome.** *Fam Cancer.* 2018 Jul; **17(3)**: 381-385.
78. Challis BG, Kandasamy N, Powlson AS, Koulouri O, Annamalai AK, Happerfield L et al. **Familial Adrenocortical Carcinoma in Association With Lynch Syndrome.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jun; **101(6)**: 2269-2272.
79. Raymond VM, Everett JN, Furtado LV, Gustafson SL, Jungbluth CR, Gruber SB et al. **Adrenocortical carcinoma is a lynch syndrome-associated cancer.** *J Clin Oncol.* 2013 Aug 20; **31(24)**: 3012-3018.
80. Medina-Arana V, Delgado L, González L, Bravo A, Díaz H, Salido E et al. **Adrenocortical carcinoma, an unusual extracolonic tumor associated with Lynch II syndrome.** *Fam Cancer.* 2011 Jun; **10(2)**: 265-271.
81. Bhattacharya P, McHugh TW **Lynch Syndrome.** *StatPearls,* 2019 Jun 4.
82. Mongiat-Artus P. **Editorial comment on: Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) tumor spectrum.** *Eur Urol.* 2008 Dec; **54(6)**: 1235-1236.
83. Costa WH, Jabboure G Netto, Cunha IW. **Urological cancer related to familial syndromes.** *Int Braz J Urol.* 2017 Mar-Apr; **43(2)**: 192-201.
84. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, Ten SW Broeke, Plazzer JP, Nakken S et al. **Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database.** *Genet Med.* 2020 Jan; **22(1)**: 15-25.
85. Monahan KJ, Alsina D, Bach S, Buchanan J, Burn J, Clark S et al. **Urgent improvements needed to diagnose and manage Lynch syndrome.** *BMJ.* 2017 Mar 20; **356**: j1388.

86. Vlachostergios PJ, Faltas BM, Carlo MI, Nassar AH, Abou Alaiwi S, Sonpavde G. **The emerging landscape of germline variants in urothelial carcinoma: Implications for genetic testing.** *Cancer Treat Res Commun.* 2020 Jan; **23**: 100165.

i