

**Masterarbeit**

**ERHEBUNG DER SOMATISCHEN  
GENVERÄNDERUNGEN BEIM  
ENDOMETRIUMKARZINOM UND KORRELATION  
MIT VERÄNDERUNGEN DER KEIMBAHN**

eingereicht von

**Dr. med. univ. Elisa Sieghartsleitner**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Master of Science  
(MSc)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Diagnostik und Forschungsinstitut für Pathologie der  
Medizinischen Universität Graz**

unter der Anleitung von

**Frau Univ.-Prof. Univ.-Doz. Dr.med.univ. Florentia Peintinger  
und**

**Frau Univ.-Ass. Dr.med.univ. Sandra Sunitsch**

Graz, am 31.07.2021

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig 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 gemacht habe.

Graz, am 31. Juli 2021

Dr. Elisa Sieghartsleitner eh

## Danksagungen

Mein besonderer Dank geht an **Univ.-Prof. Univ.-Doz. Dr.med.univ. Florentia Peintinger** und **Univ.-Ass. Dr.med.univ. Sandra Sunitsch**. Ich möchte mich bei ihnen nicht nur für die Bereitstellung dieses Themas bedanken, sondern für die außerordentlich gute Betreuung und ihr Engagement und die Geduld, mir bei jeglichen Fragen und Problemen zur Seite zu stehen. Weiters möchte ich mich ganz herzlich bei **Univ.-Prof. Dr.med.univ. Jochen Geigl** für seine Unterstützung bedanken.

Ich möchte mich auch bei meiner Familie und vor allem meinen Eltern bedanken. Ich danke euch von ganzem Herzen für eure Liebe, euren Rückhalt und eure Unterstützung.

Der größte Dank aber gebührt meinem Partner Daniel. Gemeinsam haben wir nicht nur unser Medizinstudium, sondern auch den Universitätslehrgang Medizinische Genetik gemeistert. Danke für unzählige gemeinsame Präsenztage, Webinare und Lernstunden. Gemeinsam dasselbe Ziel vor Augen zu haben, motiviert unfassbar und hat uns noch mehr zusammengeschweißt. Danke für dein Talent, mir immer wieder ein Lächeln ins Gesicht zu zaubern. Ohne deinen starken Rückhalt und deine Liebe wäre ich wahrscheinlich nicht da, wo ich heute bin.

# Zusammenfassung

## Hintergrund:

Das Endometriumkarzinom ist mit 41% der weiblichen Genitalmalignome die häufigste gynäkologische Neoplasie. Etwa 3% aller Endometriumkarzinome können auf ein hereditäres Tumordispositionssyndrom, das Lynch-Syndrom (früher HNPCC) zurückgeführt werden. Ursächlich dafür ist eine pathogene Sequenzvariante in einem DNA-Mismatch-Reparaturgen (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM). Das Endometriumkarzinom tritt häufig bereits vor dem kolorektalen Karzinom als sogenanntes „Sentinel“-Karzinom auf und ermöglicht die Diagnostik eines Lynch-Syndroms und Früherkennung möglicher assoziierter Krebserkrankungen. Ziel dieser Studie ist es zu zeigen, in welcher Art und Häufigkeit somatische Mutationen der Mismatch-Reparaturgene beim Endometriumkarzinom nachweisbar sind sowie die Korrelation dieser Daten mit Veränderungen der Keimbahn.

## Material und Methoden:

In einer retrospektiven Studie werden Patientinnen mit einem histopathologisch diagnostizierten Endometriumkarzinom inkludiert und laufend prospektiv eingeschlossen. Das Tumorgewebe wird mittels Immunhistochemie auf Hinweise einer pathogenen Sequenzvariante im Mismatch-Reparatursystem untersucht. Bei somatischen Auffälligkeiten der Mismatch-Reparaturgene werden diese mit dem Ergebnis der Mutationen nach der Keimbahntestung korreliert. Wir planen die Tumore von 200 Patientinnen am Diagnostik- und Forschungsinstitut für Pathologie der Medizinischen Universität zwischen 2013 und 2021 zu untersuchen. Nach der Erstanalyse soll die Studie auf mehrere österreichische Zentren ausgeweitet werden, um die Assoziation somatischer Genveränderungen mit jenen der Keimbahn in einer größeren Kohorte evaluieren zu können.

## Ergebnisse:

In 51 von 181 Endometriumkarzinomen wurden durch Immunhistochemie Mismatch-Reparatur-defiziente Endometriumkarzinome identifiziert. Die meisten Tumore zeigten einen endometrioiden Subtyp (n=44, 86,3%). 35 der 51 Fälle (68,6%) sind durch eine Promotorhypermethylierung des MLH1-Gens bedingt. 16 Patientinnen (31,4%) mit Verdacht auf Lynch Syndrom bedingtes Endometriumkarzinom wurde die Keimbahntestung empfohlen. 5 (31,3%) Patientinnen weisen eine pathogene Variante in einem MMR-Gen auf, bei einer fand sich eine unklassifizierte Variante, bei 4 keine Mutation und in 6 Fällen konnten keine genetischen Daten erhoben werden. In 2,8% zeigte sich das Endometriumkarzinom in unserer Population Lynch-Syndrom bedingt.

**Conclusio:**

In dieser Studie konnte eine Prävalenz von 2,8% an Lynch-Syndrom bedingten Endometriumkarzinomen gezeigt werden. Unter den MMRd-Endometriumkarzinomen nach Ausschluss einer Promotorhypermethylierung des MLH1-Gens zeigte sich die Prävalenz mit 31% deutlich höher. Der Nachweis einer Keimbahnmutation hat eine herausragende Bedeutung hinsichtlich der Früherkennung und Vorsorge anderer möglicher Krebserkrankungen sowie des Krebsrisikos weiterer Familienangehöriger. Genauere Untersuchungen sind notwendig um Screening-Algorithmen sowie die Entwicklung einer individualisierten Früherkennung, basierend auf sequenzspezifischen Varianten in den Mismatch-Reparaturgenen zu fördern.

# Abstract

## Background:

Endometrial cancer is the most common gynecological neoplasm, accounting for 41% of female genital malignancies. About 3% of all endometrial carcinomas can be traced back to a hereditary tumor disposition syndrome, Lynch syndrome (LS, formerly HNPCC). The reason for this is a pathogenic sequence variant in a DNA mismatch repair gene (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM). Endometrial carcinoma often occurs before colorectal carcinoma as a so-called "sentinel" carcinoma and enables Lynch syndrome to be diagnosed and possible associated cancers to be detected early. The aim of this study is to show the type and frequency of somatic mutations in the mismatch repair genes in endometrial cancer and the correlation of these data with germline mutations.

## Patients and Methods:

In a retrospective study, patients with histopathologically diagnosed endometrial cancer are included and prospectively included on an ongoing basis. The tumor tissue is examined for evidence of a pathogenic sequence variant in the mismatch repair system using immunohistochemistry. In case of somatic abnormalities in the mismatch repair genes, these are correlated with the result of the mutations after germline testing. We plan to examine the tumors of 200 patients at the Diagnostic and Research Institute for Pathology at the Medical University between 2013 and 2021. After the initial analysis, the study will be extended to additional Austrian centers in order to be able to evaluate the association of somatic gene changes with those of the germ line in a larger cohort.

## Results:

Mismatch repair-deficient endometrial cancer were identified by immunohistochemistry in 51 of 181 endometrial cancers. Most cases showed an endometrioid subtype (n=44, 86.3%). 35 of the 51 cases (68.6%) were due to promoter hypermethylation of the MLH1 gene. 16 patients (31.4%) with suspected Lynch syndrome-related endometrial cancer were recommended germline testing. 5 (31.3%) patients had a pathogenic variant in an MMR gene, one had an unclassified variant, 4 had no mutation and in 6 cases no genetic data could be obtained. In 2.8%, the endometrial carcinoma in our population was Lynch syndrome related.

**Conclusion:**

In this study, a prevalence of 2.8% of Lynch syndrome-related endometrial carcinomas was shown. Among the MMRd endometrial carcinomas after exclusion of a promoter hypermethylation of the MLH1 gene, the prevalence was significantly higher at 31%. The detection of a germline mutation is very important for early detection and prevention of other possible cancers as well as the cancer risk of other family members. More detailed studies are necessary to promote screening algorithms and the development of individualised early detection based on sequence-specific variants in the mismatch repair genes.

# Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN .....	II
ZUSAMMENFASSUNG .....	III
ABSTRACT .....	V
INHALTSVERZEICHNIS .....	VII
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN .....	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	X
TABELLENVERZEICHNIS .....	XI
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 DAS ENDOMETRIUMKARZINOM - GRUNDLAGEN .....	1
1.1.1 Häufigkeit und Altersverteilung .....	1
1.1.2 Dualistisches Modell zur Pathogenese des Endometriumkarzinoms .....	2
1.1.3 Risikofaktoren .....	3
1.1.4 Screening, Früherkennung und Diagnostik .....	5
1.1.5 Tumorausbreitung .....	9
1.1.6 TNM-Stadien .....	10
1.1.7 Therapie .....	11
1.2 GENETISCHE FAKTOREN ALS URSACHE DES ENDOMETRIUMKARZINOMS .....	14
1.2.1 Molekulare Klassifikation mittels ProMisE .....	14
1.2.2 Mismatch-Reparatursystem (MMR) .....	18
1.2.3 Mikrosatelliteninstabilität (MSI) .....	25
1.2.4 Somatische Mutation oder Keimbahnmutation? .....	25
1.2.5 Lynch-Syndrom .....	26
1.2.6 Weitere genetische Ursachen des Endometriumkarzinoms .....	32
1.3 MOLEKULARGENETISCHE METHODIK BEIM ENDOMETRIUMKARZINOM .....	33
1.3.1 Immunhistochemie .....	33
1.3.2 Mikrosatellitenanalyse .....	34
1.3.3 Molekulargenetische Analyse .....	35
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>36</b>
2.1 ZIELE UND BEDEUTUNG .....	36
2.2 PATIENTINNENKOLLEKTIV .....	37
2.3 STUDIENDESIGN UND DATENDOKUMENTATION .....	37
2.4 DATENVERARBEITUNG UND STATISTISCHE METHODEN .....	41

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE – RESULTATE</b> .....	<b>42</b>
3.1	DESKRIPTIVE STATISTIK ALLER EINGESCHLOSSENEN ENDOMETRIUMKARZINOME .....	42
3.2	DESKRIPTIVE STATISTIK DER MMRD-TUMORE .....	43
3.3	DESKRIPTIVE STATISTIK DER TUMORE MIT VERDACHT AUF LYNCH-SYNDROM .....	45
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>48</b>
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>52</b>

## Glossar und Abkürzungen

**CNV:** (engl. copy number variations) Kopienzahlvariationen

**CRC:** Kolorektales Karzinom

**EBRT:** (engl. external beam radiation therapy) externe Strahlentherapie

**EC:** Endometriumkarzinom

**HNPCC:** Hereditäres Non-Polyposis-Kolonkarzinom

**IHC:** Immunhistochemie

**LS:** Lynch Syndrom

**LVSI:** (engl. lymphovascular space invasion) Lymphgefäßeinbruch

**MMR:** Mismatch-Reparatur

**MMR-d:** Mismatchreparatur-defizient

**MSI:** Mikrosatelliteninstabilität

**ProMisE:** Proaktiver molekularer Risikoklassifikator für Endometriumkarzinome

**TMB:** (engl. tumor mutational burden) Tumormutationslast

**TVS:** Transvaginalsonographie

# Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: STATISTIK AUSTRIA – INZIDENZ UND MORTALITÄT BÖSARTIGER NEUBILDUNGEN DES GEBÄRMUTTERKÖRPERS (ENDOMETRIUMKARZINOM) (1) .....	1
ABBILDUNG 2: ALGORITHMUS ZUR ABKLÄRUNG DER PRÄMENOPAUSALEN , ABNORMEN UTERINEN BLUTUNG (4): .....	7
ABBILDUNG 3: ALGORITHMUS ZUR ABKLÄRUNG DER POSTMENOPAUSALEN BLUTUNG (4): .....	8
ABBILDUNG 4: ALGORITHMUS ZUR IDENTIZIERUNG MOLEKULARER SUBTYPEN MIT DEM PROMISE-RISIKOKLASSIFIKATOR (28) ..	15
ABBILDUNG 5: HISTOLOGISCHE BESCHREIBUNG DER VIER MOLEKULAREN SUBTYPEN (31): .....	17
ABBILDUNG 6: VERANTWORTLICHE GENE FÜR DAS LYNCH SYNDROM (35) .....	18
ABBILDUNG 7: PROZENTUELLE HÄUFIGKEITEN DER LYNCH SYNDROM-VERURSACHENDEN GENEN. (41) .....	19
ABBILDUNG 8: VERTEILUNG DER VERSCHIEDENEN PATHOGENEN KLASSEN BEI LYNCH SYNDROM-ASSOZIIERTEN MMR- MUTATIONEN IN DEN GENEN MLH1, MSH2, MSH6 UND PMS2. (37) .....	20
ABBILDUNG 9: MISMATCH-REPARATURSYSTEM BEIM MENSCHEN. ....	23
ABBILDUNG 10: „TWO-HIT-THEORIE“ VON KNUDSON BEI DER SPORADISCHEN UND DER ERBLICHEN TUMORENTSTEHUNG (53) .	24
ABBILDUNG 11: ALGORITHMUS ZUR LYNCH-SYNDROM-DIAGNOSTIK AM TUMORGEWEBE (4) .....	30
ABBILDUNG 12: MMR-PROTEIN-IMMUNHISTOCHEMIE: .....	34
ABBILDUNG 13: ELEKTROPHEROGRAMM EINER ANALYSE DES BAT-25-MIKROSATELLITEN DURCH AUFTRENNUNG DER BAT-25- PCR-PRODUKTE MITTELS KAPILLARELEKTROPHORESE: .....	35
ABBILDUNG 14: ARBEITSABLAUF .....	40
ABBILDUNG 15: KEIMBAHMUTATIONEN IN DER GRUPPE DER MMR-DEFIZIENTEN TUMOREN (NACH AUSSCHLUSS DER TUMORE MIT PROMOTORHYPERMETHYLIERUNG DES MLH1-GENS) .....	47

# Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN TYP-I- UND TYP-II-KARZINOMEN (4) .....	3
TABELLE 2: TNM-STADIEN DES ENDOMETRIUMKARZINOMS (4) .....	10
TABELLE 3: RISIKOGRUPPEN FÜR DIE ADJUVANTE THERAPIE DES ENDOMETRIUMKARZINOMS (26): .....	12
TABELLE 4: ÜBERBLICK ÜBER DIE VIER MOLEKULAREN SUBTYPEN DES ENDOMETRIUMKARZINOMS (ADAPT.) (31): .....	16
TABELLE 5: CHROMOSOMENLOKALISATION (36), ANTEILE DER MUTATIONEN VON MMR-GENEN BEI PATIENTINNEN MIT LYNCH-SYNDROM ANHAND DER LYNCH-SYNDROM KRITERIEN (34,37,38) UND ANHAND VON GENPANELS (39) SOWIE DIE POPULATIONSBASIERTE HÄUFIGKEIT (40) .....	19
TABELLE 6: AMSTERDAM II-KRITERIEN (62,63) .....	28
TABELLE 7: REVIDIERTE BETHESDA-KRITERIEN (63,64) .....	28
TABELLE 8: MSI-EINTEILUNG IN MSS, MSI-L UND MSI-H (44) .....	35
TABELLE 9: TUMOR-CHARAKTERISTIKA ALLER ENDOMETRIUMKARZINOME .....	43
TABELLE 10: MMRD-TUMORE BEDINGT DURCH PROMOTORHYPERMETHYLIERUNG DES MLH1-GENS UND VERDACHT AUF LYNCH SYNDROM-BEDINGTES ENDOMETRIUMKARZINOM .....	44
TABELLE 11: CHARAKTERISTIKA DER MMRD-TUMORE .....	44
TABELLE 12: PATIENTINNENCHARAKTERISTIKA DER MMR-D-TUMORE MIT VERDACHT AUF EIN HEREDITÄRES LS (TUMORE MIT PROMOTORHYPERMETHYLIERUNG DES MLH1-GENS WURDEN BEREITS AUSGESCHLOSSEN) .....	46

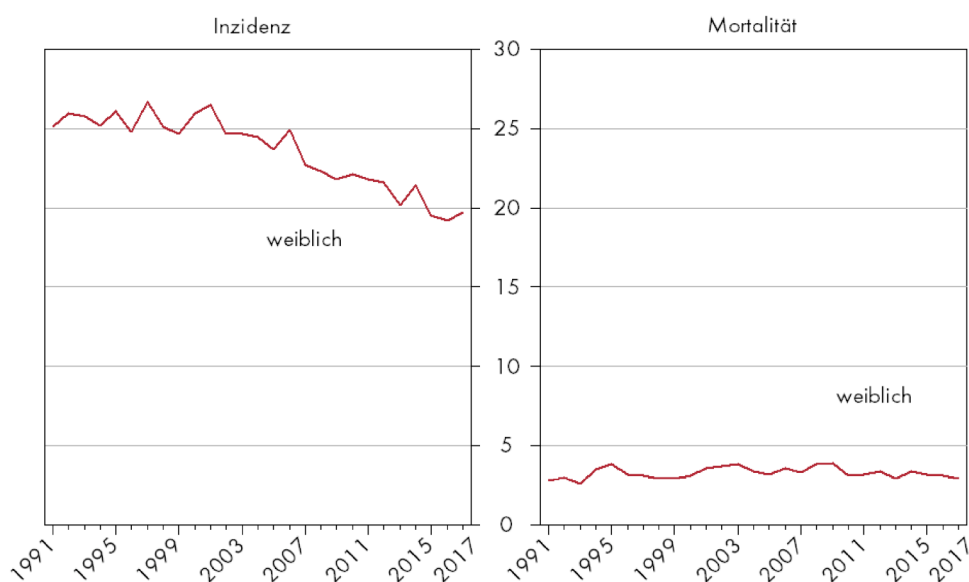
# 1 Einleitung

## 1.1 Das Endometriumkarzinom - Grundlagen

### 1.1.1 Häufigkeit und Altersverteilung

Das Endometriumkarzinom ist nach den Malignomen von Brust, Kolorektum und Lunge die vierthäufigste Krebserkrankung der Frau in Mitteleuropa. Mit ca. 41% der weiblichen Genitalmalignome ist es die häufigste gynäkologische Neoplasie. Die Inzidenz beträgt derzeit etwa 20 pro 100.000 Frauen/Jahr. Die Mortalität des Endometriumkarzinoms ist mit 3,4 pro 100.000 Frauen/Jahr relativ gering, da 75% der Malignome im Stadium I diagnostiziert werden. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren und 75% der Patientinnen sind menopausal. Nur 5% erkranken vor dem 40. Lebensjahr. (1)(2)

**Bösartige Neubildungen des Gebärmutterkörpers im Zeitverlauf  
altersstandardisierte Raten auf 100.000 Personen  
(EUR13-Weltbevölkerung)**



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 09.12.2019) und Todesursachenstatistik.  
Erstellt am 07.01.2020.

**Abbildung 1:** Statistik Austria – Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen des Gebärmutterkörpers (Endometriumkarzinom) (1)

### 1.1.2 Dualistisches Modell zur Pathogenese des Endometriumkarzinoms

Jan Bokhman präsentierte bereits im Jahre 1983 ein simplifiziertes Modell, welches besagt, dass zwei Typen des Endometriumkarzinoms mit unterschiedlicher Biologie und Pathogenese existieren. (3)

Als **Typ-I-Karzinome** werden endometrioider oder muzinöse Karzinome verstanden, die typischerweise unter dem Einfluss eines Hyperöstrogenismus entstehen und sich zu Beginn als Endometriumhyperplasie zeigen. Es handelt sich meist um Karzinome mit niedrigem Tumorstadium und guter Prognose. Durch den Hyperöstrogenismus kann sowohl ein perimenopausaler Altersgipfel als auch eine hohe Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren beobachtet werden. Die Pathogenese durchläuft eine Adenom-Karzinom-Sequenz mit anschließender Progression von niedrigen zu höheren Malignitätsgraden. Endometrioider Karzinome kommen allerdings auch ohne assoziierte Hyperplasie vor. (4)

Als **Typ-II-Karzinome** werden nicht-endometrioider Karzinome wie das seröse oder das klarzellige sowie undifferenzierte Endometriumkarzinome bezeichnet. (2) Typ-II-Karzinome definieren sich durch einen östrogenunabhängigen Tumortyp, daher fehlt meist die Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren. Sie entstehen typischerweise auf dem Boden eines atrophischen Endometriums. Der Altersgipfel liegt im Senium. Die Entstehung wird als de-novo-Entstehung, auf dem Boden eines intraepithelialen Karzinoms angenommen. Diese Annahme konnte bis dato aber nur für das seröse Karzinom beschrieben werden. (4)

Molekulargenetisch treten Veränderungen in den Genen PTEN, K-RAS, b-Catenin und im Mismatch-Reparatursystem sehr früh in der Karzinogenese auf, während TP53-Mutationen erst im Zuge der Tumorprogression vorkommen.

	Typ-I-Karzinome	Typ-II-Karzinome
<b>Östrogen-Bezug</b>	Ja	Nein
<b>Endometrium</b>	Meist Hyperplasie	Meist Atrophie
<b>ER- bzw. PR-Rezeptoren</b>	Meist positiv	Meist negativ
<b>Alter</b>	55-65 Jahre, perimenopausal	65-75 Jahre, postmenopausal
<b>Prognose</b>	Meist günstig	Meist ungünstig
<b>Stadium</b>	Meist FIGO-Stadium I	Meist FIGO-Stadium II-V
<b>Histologischer Subtyp</b>	Endometrioid, Muzinös	Serös, klarzellig
<b>Molekulare Alterationen</b>	PTEN-Inaktivierung Mikrosatelliteninstabilität b-Catenin-Mutationen K-RAS-Mutationen	P53-Mutationen CDH1-Mutationen PIK3CA-Alteration

**Tabelle 1:** Unterschiede zwischen Typ-I- und Typ-II-Karzinomen (4)

### 1.1.3 Risikofaktoren

#### 1.1.3.1 Risikofaktoren für den östrogenabhängigen Typ I des Endometriumkarzinoms

Die Risikofaktoren sind jenen beim hormonempfindlichen Brustkrebs sehr ähnlich. (2) Der Zusammenhang zwischen dem Endometriumkarzinomrisiko und dem Alter bei der Menarche und der Menopause sowie dem Alter bei der Geburt des letzten Kindes ist durch epidemiologische Studien gut belegt: ein spätes Menarchealter sowie ein spätes Alter bei der Geburt des letzten Kindes reduzieren das Risiko, während ein spätes Menopausenalter das Risiko erhöht. (4) Eine alleinige Hormontherapie mit Östrogenen ohne Gestagenschutz ist bei Frauen ohne Hysterektomie ein Risikofaktor. Das Risiko ist von der Dauer der Anwendung abhängig. Viele Beobachtungsstudien legen nahe, dass zumindest eine Risikoverdopplung für Anwenderinnen einer Östrogenmonotherapie mit intakter Uterusschleimhaut existiert. (5) Eine Metaanalyse zeigte bei

Langzeittherapie mit Östrogenen > 10 Jahre sogar ein 9,5-fach erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko. (6)

Bei Frauen mit Uterus und intakter Uterusschleimhaut kann der proliferative Effekt des Östradiols durch die Kombination mit einem Gestagen antagonisiert werden.

(4) Bei einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie mit konjugierten equinen Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat als Gestagen mit einer durchschnittlichen Anwendungszeit von 5,6 Jahren wird eine Reduktion des Endometriumkarzinomrisikos beobachtet. (7) Unter Langzeitanwendung einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie wurde hingegen ein erhöhtes Risiko beobachtet. (8)

Tamoxifen stellt einen weiteren Risikofaktor da, da es als selektiver Östrogenrezeptormodulator (SERM) am Endometrium als Östrogenagonist wirkt.

(2) Eine Studie aus 2004 zeigte, dass bei 1000 Frauen, die über 5 Jahre täglich 20 mg Tamoxifen einnehmen, etwa 4 zusätzliche Endometriumkarzinome gefunden werden. (9) Das Risiko nimmt mit der Einnahmedauer zu. (2)

Metabolische Faktoren spielen in der Entstehung ebenfalls eine wichtige Rolle.

Eine gestörte Glucosetoleranz geht mit einer Risikoerhöhung einher. Dies trifft auf Diabetikerinnen, aber auch auf Patientinnen mit einem Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) zu. Bei PCOS kommt es durch die Anovulation außerdem zu einer reduzierten Gestagenexposition der Uterusschleimhaut. Daher muss für Patientinnen mit PCOS ein etwa 4-fach erhöhtes Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, angenommen werden. (10)

Bei Adipositas findet unter anderem eine Hyperöstrogenisierung via Aromatisierung von Androstendion zu Östron in den Fettzellen statt. Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass ein Anstieg des BMI um 5 kg/m<sup>2</sup> das Risiko eines Endometriumkarzinoms signifikant steigert. (11)

Etwa 3% der Endometriumkarzinome entstehen aufgrund einer genetischen Prädisposition. Das autosomal-dominant vererbte hereditäre Non-Polyposis-Kolonkarzinom (HNPCC), auch Lynch-Syndrom genannt, ist dabei für die meisten Fälle ursächlich. (12) Dieses Syndrom hat seine Ursache im Reparatursystem der DNA, dem sogenannten Mismatch-Reparatur-System. Durch eine Mutation in diesen Reparaturgenen kommt es konsekutiv zu fehlerhaft replizierter DNA. Bei Patientinnen mit Lynch-Syndrom besteht ein 60- bis 80%iges Risiko für ein

Kolonkarzinom sowie ein 40- bis 60%iges Risiko für ein Endometriumkarzinom. Bei diesen Patientinnen liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 45 Jahren. (2) Auf das Mismatch-Reparatur-System und das Lynch-Syndrom wird in Kap. 1.2. noch genauer eingegangen.

### **1.1.3.2 Risikofaktoren für den östrogenunabhängigen Typ II des Endometriumkarzinoms**

Das hormonunabhängige Endometriumkarzinom kommt bevorzugt bei älteren, vereinzelt aber auch bei jüngeren, schlanken Frauen ohne die typischen Risikofaktoren wie beim hormonabhängigen Endometriumkarzinom vor. (2) Gehäuft kommt es bei Afrikanerinnen, bei Frauen mit einer BRCA-1- oder BRCA-2-Mutation und bei Patientinnen nach primärer Radiotherapie eines Zervixkarzinoms vor. (2,13)

### **1.1.4 Screening, Früherkennung und Diagnostik**

#### **1.1.4.1 Screening und Früherkennung**

Zum jetzigen Zeitpunkt (2021) gibt es keine effektive Screeningmethode, um Endometriumkarzinome an asymptomatischen Frauen frühzeitig zu erkennen. Weder die Transvaginalsonographie (TVS) noch Endometriumbiopsien stellen geeignete Screeningmethoden dar. (2) Auch für die meisten Hochrisikogruppen, wie Frauen mit Adipositas, Diabetes mellitus, laufender Hormontherapie und Tamoxifentherapie sowie bekannter Hyperplasie in durchgeführten Curettagen bieten Screeninguntersuchungen keinen Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu symptomatischen Patientinnen. (4) Bei einer familiären Belastung wie beim Lynch-Syndrom (HNPCC) oder dem Cowden-Syndrom konnte bisher ebenso für keine Screening-Methode zur Früherkennung eine Lebensverlängerung nachgewiesen werden. (4) Drei Kohortenstudien zeigten deutlich, dass die TVS als alleinige Screening-Untersuchung bei Patientinnen mit Lynch-Syndrom ungeeignet ist. (14–16) In drei weiteren, prospektiven Endometriumkarzinomscreeningstudien bei Patientinnen

mit Lynch-Syndrom (mit jeweils kleinen Fallzahlen und kurzen Beobachtungszeiten) wurden in zwei Studien alle Endometriumkarzinome mittels TVS erfasst (17,18). In einer Studie wurde jedoch die Hälfte der Endometriumkarzinome durch die TVS nicht erkannt, die zusätzliche Endometriumsbiopsie steigerte die Sensitivität entscheidend. (19) Insgesamt ist die Datenlage nicht ausreichend für die Empfehlung eines Screenings für das Endometriumkarzinom bei Mutationsträgerinnen mit Lynch- oder Cowden-Syndrom. Vom Deutschen HNPCC-Konsortium wird ein Screening mit jährlicher TVS ab dem 25. Lebensjahr und zusätzlicher Endometriumbiopsie mit der Pipelle-Methode ab dem 35. Lebensjahr empfohlen. (20) Auf das Screening beim familiären Lynch Syndrom wird am Ende des Kapitels 1.2.5 genauer eingegangen.

#### **1.1.4.2 Diagnostik**

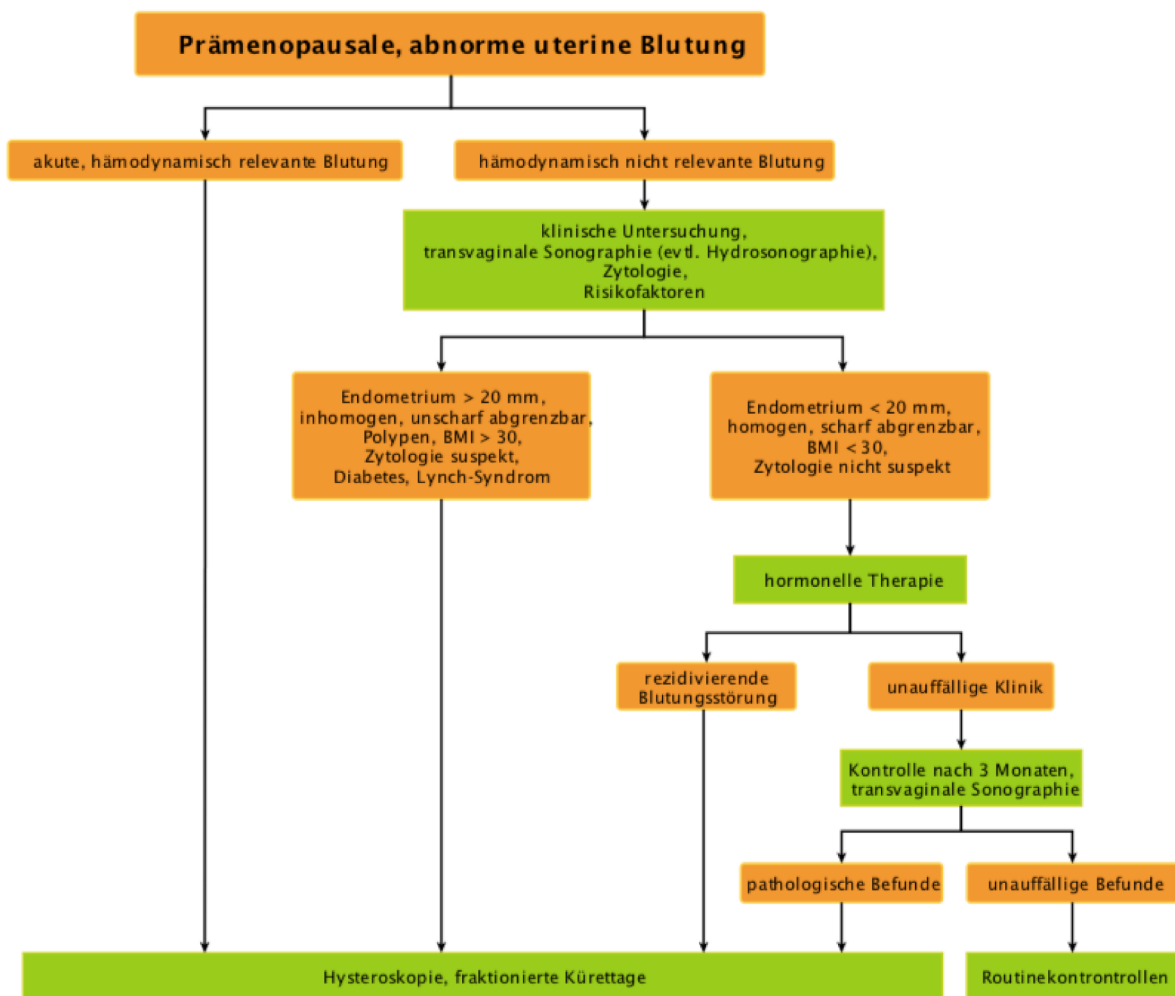
Rund 90% der Patientinnen mit Endometriumkarzinom weisen Blutungsstörungen auf. Diese sind ein zuverlässiges Frühsymptom, daher werden 75% aller Endometriumkarzinome (sowohl prämenopausal als auch postmenopausal) im Stadium I diagnostiziert. (4) Etwa eine von zehn Frauen mit einer postmenopausalen Blutung leidet an einem Endometriumkarzinom. Weitere Symptome können Unterbauchschmerzen aufgrund einer Zervikalstenose und Hämatometra oder ein abnormer Fluor, der sich typischerweise blutig oder eitrig zeigt, sein. (2)

#### **Die Abklärung der prämenopausalen, abnormen uterinen Blutung**

Das Risiko für ein Endometriumkarzinom oder eine atypische Endometriumhyperplasie bei prämenopausalen Frauen mit abnormen uterinen Blutungen liegt unter 1,5%. (21) Bei Frauen ohne Risikofaktoren sollte bei hämodynamisch stabiler Situation zunächst ein konservativer (medikamentöser) Therapieversuch unternommen werden. Ist diese Therapie erfolglos, sollte eine Hysteroskopie/Abrasio durchgeführt werden. Bei Vorliegen von Risikofaktoren für ein Endometriumkarzinom, ist die histologische Abklärung vor der medikamentösen Behandlung durchzuführen. Der Goldstandard für die sichere

Diagnose eines Endometriumkarzinoms ist die Hysteroskopie in Kombination mit der fraktionierten Abrasio. (4)

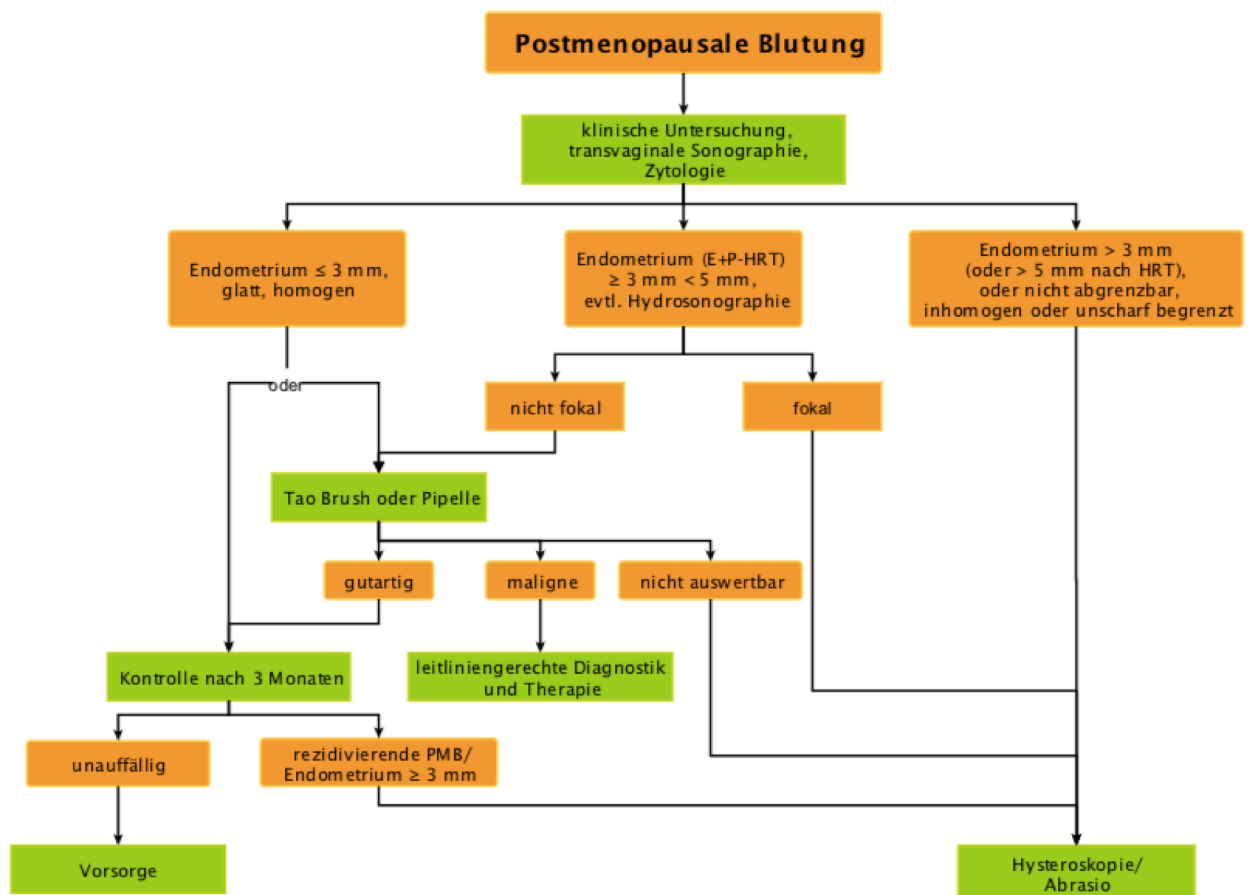
Eine wichtige Rolle in der Diagnostik spielt die Endometriumdicke. In einer Arbeit von El-Sharkawy et al. (2016) konnte bei 78 Patientinnen mit prämenopausaler abnormer uterinen Blutung die Dicke des Endometriums mit  $21,400 \pm 9,489$  mm ( $p < 0,001$ ) signifikant mit dem Auftreten einer endometrialen Pathologie korreliert werden. (22) Daher wird in den S3-Leitlinien (2018) ab einer Endometriumdicke von  $> 20$ mm vor der medikamentösen Therapie eine histologische Absicherung empfohlen. Die Abbildung 2 zeigt den in der S3-Leitlinie dargestellten Algorithmus der Abklärung der prämenopausalen, abnormen uterinen Blutung. (4)



**Abbildung 2:** Algorithmus zur Abklärung der prämenopausalen, abnormen uterinen Blutung (4): BMI=Body-Maß-Index

## Die Abklärung der peri- und postmenopausalen Blutung

Die Endometriumdicke spielt bei der peri- und postmenopausalen Blutung eine noch größere Rolle. Im systematischen Review von Timmermans et al. (2010) wurden die Daten von knapp 3.000 Patientinnen analysiert. Es hat sich gezeigt, dass eine Endometriumdicke von weniger als 3 mm eine Pathologie des Endometriums mit einer Sensitivität von 98% nahezu ausschließt. (23) In den S3-Leitlinien (2018) wird empfohlen eine Patientin mit erstmals aufgetretener Postmenopausenblutung und einer Endometriumdicke von < 3 mm in drei Monaten sonographisch und klinisch zu kontrollieren. Bei Weiterbestehen oder Wiederauftreten der Blutung sowie einer Zunahme der Endometriumdicke sollte eine histologische Abklärung erfolgen. (4)



**Abbildung 3:** Algorithmus zur Abklärung der postmenopausalen Blutung (4):

E=Östrogen, P=Progesteron, HRT=Hormonersatztherapie, PMB=Postmenopausale Blutung

### 1.1.5 Tumorausbreitung

Die Tumorausbreitung des Endometriumkarzinoms kann lymphogen, transtubar, hämatogen oder direkt in die umliegenden Strukturen erfolgen.

Die häufigste Metastasierungsart ist die lymphogene Ausbreitung. Die fundusnahen Anteile des Corpus uteri drainieren via Lig. Infundibulopelvicum in die paraaortalen Lymphknoten und der Isthmusbereich in die pelvinen Lymphknoten. Das resultierende Metastasierungsmuster kann daher sehr unterschiedlich ausfallen. Bei insgesamt 10% aller Patientinnen ist mit Metastasen in den pelvinen und bei 6% in den paraaortalen Lymphknoten zu rechnen. 62% der Patientinnen mit pelvinem Befall sind auch von einem paraaortalen Lymphknotenbefall betroffen. Ein isolierter paraaortaler Lymphknotenbefall ohne pelvine Lymphknotenmetastasierung ist aber sehr selten. Der paraaortale Lymphknotenbefall betrifft typischerweise die Region zwischen der A. mesenterica inferior und den Nierengefäßen. Die zweithäufigste Metastasierungsart ist die transtubare Ausbreitung. Etwa 6% aller neudiagnostizierten Endometriumkarzinome sind von transtubarer Ausbreitung betroffen. Die hämatogene Metastasierung ist deutlich seltener. Im Falle von Fernmetastasen befallen diese typischerweise die Lungen, die Leber und die Knochen. (2)

### 1.1.6 TNM-Stadien

<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	<b>Definition</b>
<b>TX</b>		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>		Kein Anhalt für einen Primärtumor
<b>Tis</b>		Carcinoma in situ
<b>T1</b>	<b>I</b>	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
<b>T1a</b>	<b>IA</b>	Tumor begrenzt auf Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
<b>T1b</b>	<b>IB</b>	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
<b>T2</b>	<b>II</b>	Tumor infiltriert das Stroma der Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
<b>T3 und/oder N1</b>	<b>III</b>	
<b>T3a</b>	<b>IIIA</b>	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
<b>T3b</b>	<b>IIIB</b>	Vaginal- oder Parametriumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
<b>N1</b>	<b>IIIC</b>	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten
	<b>IIIC1</b>	Metastasen in Beckenlymphknoten
	<b>IIIC2</b>	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten
<b>T4</b>	<b>IVA</b>	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut
<b>M1</b>	<b>IVB</b>	Fernmetastasen, einschließlich intraabdomineller Metastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen und anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten)

**Tabelle 2:** TNM-Stadien des Endometriumkarzinoms (4)

## **1.1.7 Therapie**

### **1.1.7.1 Therapie der Hyperplasien mit Atypien sowie des frühen Endometriumkarzinoms**

Therapie der Wahl bei Hyperplasie mit Atypien sowie dem frühen Endometriumkarzinom ist stets die Hysterektomie, da bei Hyperplasie mit Atypien das Karzinomrisiko bei bis zu 30% liegt.

Bei Frauen mit Kinderwunsch und einem gut differenzierten Endometriumkarzinom cT1a ohne myometrane Invasion ist ein konservativer Therapieversuch durch eine kontinuierliche Gestagengabe mit zum Beispiel Medroxyprogesteronacetat (MPA) 200mg/d über zumindest 3 Monate möglich. Nach Erfüllung des Kinderwunsches wird die totale Hysterektomie und die beidseitige Adnexektomie empfohlen. (4)

### **1.1.7.2 Operative Therapie des Endometriumkarzinoms**

Die Grundlage der operativen Therapie des Endometriumkarzinoms ist die totale Hysterektomie und die beidseitige Adnexektomie. (4) Beim Stadium I des endometrioiden Endometriumkarzinoms beträgt die Heilungsrate mit alleiniger Operation 85-90%. Das operative Staging erfolgt meist mittels Längslaparotomie, damit eine extrauterine Metastasierung besser diagnostiziert oder ausgeschlossen werden kann. Laut Galaal et al. scheint ein laparoskopisches Vorgehen hinsichtlich Gesamt- und krankheitsfreiem Überleben aber gleichwertig zu sein. (24) Vom Bauchraum sollte eine Abdomenspülzytologie entnommen und die gesamte Peritonealhöhle sorgfältig inspiziert und palpiert werden. Extrapelvine Tumormanifestationen bedeuten eine massive Prognoseverschlechterung. Sie sollten möglichst vollständig entfernt werden. (2) Im Gegensatz zu den endometrioiden Endometriumkarzinomen (Typ I) ist ein Omentumbefall bei den serösen und klarzelligen Endometriumkarzinomen (Typ II) häufig, weshalb bei diesen histologischen Typen zusätzlich eine Omentektomie erfolgen soll. (25)

### 1.1.7.3 Adjuvante Therapie des Endometriumkarzinoms

Eine neuere Risikoklassifizierung für die adjuvante Therapie, 2016 begründet auf einem Konsens der European Society for Medical Oncology (ESMO), der European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) und der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) von Colombo et al. fand auch Einzug in der aktuellen S3-Leitlinie Endometriumkarzinom (2018).

Risikogruppe	Definition
<b>Low</b>	Stadium I endometrioid, Grad 1-2, < 50% myometrane Infiltration, LVSI negativ
<b>Intermediate</b>	Stadium I endometrioid, Grad 1-2, > 50% myometrane Infiltration, LVSI negativ
<b>High intermediate</b>	Stadium I endometrioid, Grad 3, < 50% myometrane Infiltration, ungeachtet LVSI Stadium I endometrioid, Grad 1-2, LVSI positiv, ungeachtet Invasionstiefe
<b>High</b>	Stadium I endometrioid, Grad 3, 50% myometrane Infiltration, ungeachtet LVSI Stadium II Stadium III endometrioid, kein Resttumor Nicht endometrioid (serös oder klarzellig oder undifferenziertes Karzinom oder Carcinosarkom)
<b>Fortgeschritten, Fernmetastasen</b>	Stadium III Resttumor und Stadium IV Stadium IVb

**Tabelle 3:** Risikogruppen für die adjuvante Therapie des Endometriumkarzinoms (26):

LVSI= Lymphgefäßinvasion (engl. lymphovascular space invasion)

Bei **Low-Risk-Karzinomen** wird keine adjuvante Therapie empfohlen.

**Intermediate-Risk-Karzinomen** sollten eine adjuvante vaginale Brachytherapie erhalten. Bei Patientinnen < 60 Jahren könnte als Option auch keine adjuvante Therapie durchgeführt werden.

Bei **High-Intermediate-Risk-Karzinomen** ist die adjuvante Therapie vom operativen Lymphknotenstaging abhängig: wurde es durchgeführt und ergibt sich ein N0-Status sollte eine adjuvante Brachytherapie erfolgen. Bei bestehendem Lymphgefäßeinbruch sollte eine Strahlentherapie (External Beam Radiation Therapy) durchgeführt werden. Wenn kein Lymphgefäßeinbruch besteht sollte bei einem Tumorgrading 3 eine adjuvante alleinige Brachytherapie erfolgen. Der Stellenwert der systemischen Therapie in der Behandlung High-Intermediate-Risk-Karzinome ist noch unklar, hier sind klinische Studien erforderlich.

**High-Risk-Karzinome** sollten abhängig vom Stadium therapiert werden. Im Stadium I und II ist bei einem negativen operativen Lymphknotenstaging eine adjuvante EBRT und als Alternative die Brachytherapie zu empfehlen, bei Verzicht auf ein Lymphknotenstaging die adjuvante EBRT und Chemotherapie. Ab dem Stadium III sollte immer eine adjuvante Chemotherapie und EBRT durchgeführt werden. Colombo et al. (2016) zeigten die höchste Effektivität mit Cisplatin/Doxorubicin/Paclitaxel. Dieses Protokoll zeigte jedoch viele Nebenwirkungen, so dass in den meisten Tumorzentren bei serösen Adenokarzinomen Cisplatin/Paclitaxel und bei endometrioiden Adenokarzinomen Carboplatin/Myocet bevorzugt wird. (26)

## 1.2 Genetische Faktoren als Ursache des Endometriumkarzinoms

### 1.2.1 Molekulare Klassifikation mittels ProMisE

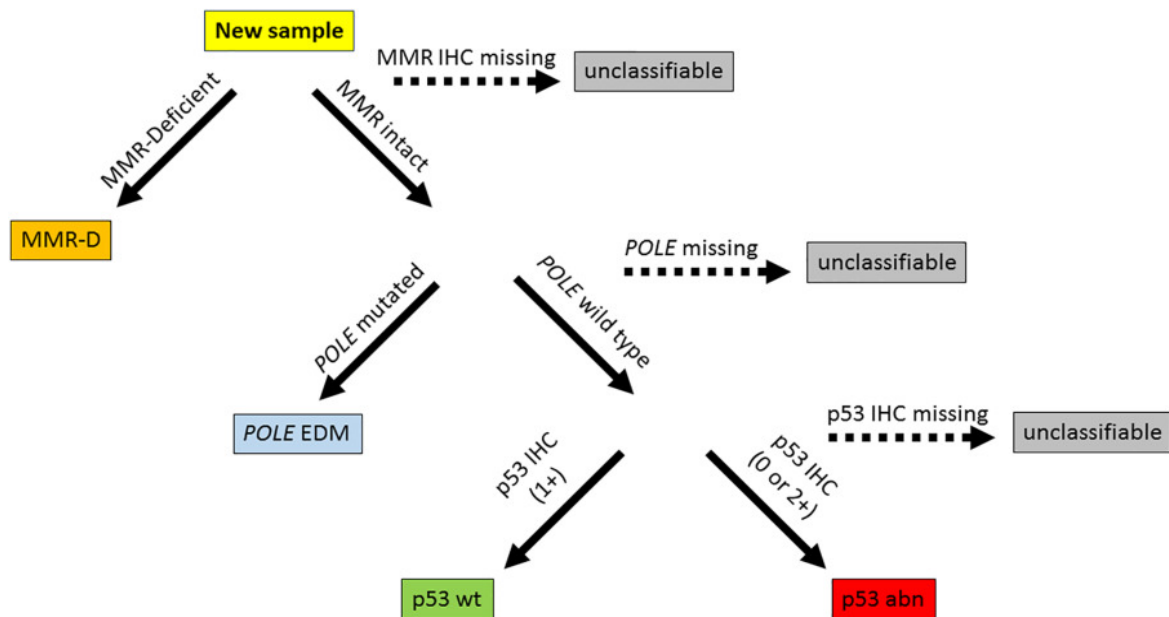
Wie bereits im Kapitel 1.1.7.3 angeführt, kann eine Risikostratifizierung beim Endometriumkarzinom hinsichtlich Stadium, Grading und histopathologischem Typ in 4 Gruppen getroffen werden („low-risk“, „low-intermediate-risk“, „high-intermediate-risk“ und „high-risk“).

Eine Reihe von rezenten Untersuchungen konnte vier molekulare Subtypen des Endometriumkarzinoms identifizieren, die analog zu den vier genomischen bekannten Untergruppen verwendet werden:

Mithilfe der Klassifizierung ProMisE (Proaktiver molekularer Risikoklassifikator für Endometriumkarzinome) ist eine diagnostische und kosteneffiziente Einordnung möglich. ProMisE zeigte sich in einer retrospektiven Validierung 2018 als signifikanter prognostischer Marker für das progressionsfreie Überleben und krankheitsspezifisches Überleben. (27)

1. MMR-d (Mismatch-Reparatur-defizient) entspricht dem hypermutiertem Subtyp
2. Pole-mt (Mutationen im POLE-Gen) entspricht dem ultramutiertem Subtyp
3. p53abn (p53-Kopienzahlabnormalitäten) entspricht dem „copy-number-high-Subtyp“
4. p53wt (p53-Wildtyp) entspricht dem „copy-number-low-Subtyp“

Abbildung 4 zeigt einen Algorithmus der molekularen Klassifikation mit dem ProMisE-Risikoklassifikator. Der erste Schritt ist die immunhistochemische Untersuchung auf eine Mismatch-Reparatur-Defizienz. Im nächsten Schritt wird der Tumor auf POLE-Mutationen und schließlich auf p53-Kopienzahlabnormalitäten untersucht. Dabei ergeben sich die vier Subgruppen. (28)



**Abbildung 4:** Algorithmus zur Identifizierung molekularer Subtypen mit dem ProMisE-Risikoklassifikator (28)

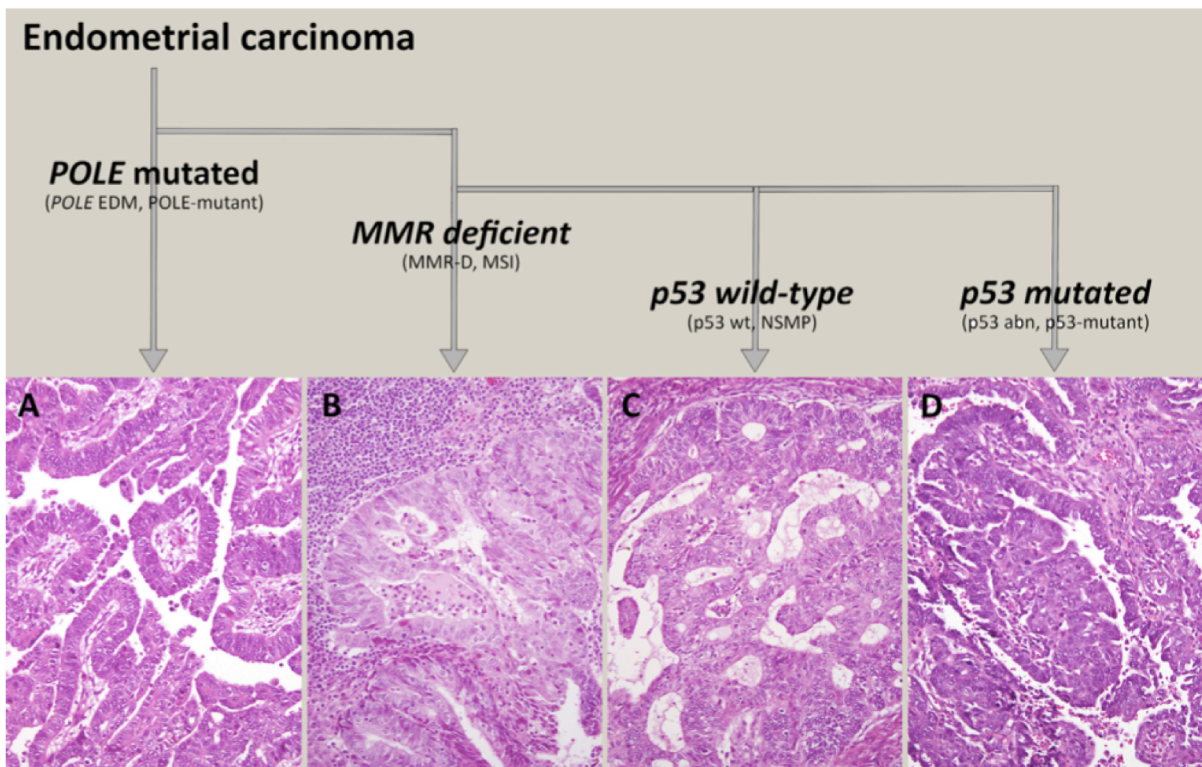
POLE-mutierte und MMRd-Tumore dürften sich gegenseitig ausschließen, daher wird als erster Schritt die Untersuchung auf eine Mismatch-Reparatur-Defizienz durchgeführt (29).

POLE-mutierte Tumore werden im ProMisE-Algorithmus im zweiten Schritt herausgezogen und als POLE-mutiert (bzw. als ultramutierter Subtyp) klassifiziert. Der Grund dafür ist, dass ein kleiner Anteil POLE-mutierter Tumore ebenso p53-mutiert ist und die molekulare Landschaft dieser Tumoren besser mit dem POLE-ultramutierten Subtyp übereinstimmt. (30)

	<b>POLE-mut</b>	<b>MMR-d</b>	<b>P53-wt</b>	<b>P53-abn</b>
<b>Alternative Namen</b>	ultramutiert	hypermutiert	Copy-number-low	Copy-number-high
<b>Molekulare Veränderungen</b>	Mutation in der POLE Exonuklease Domäne Hoher TMB >100/Mb Geringe CNV	MSI-high Mismatch-reparatur-Defizienz Mittlerer TMB Geringe CNV	Geringe TMB <10/Mb, Hohe CNV	Geringe TMB <10/Mb, Niedrige CNV
<b>Anteil</b>	5%	25%	45%	25%
<b>Klinische und prognostische Merkmale</b>	Alter ca. 50-60 Geringer BMI Exzellentes Outcome	Alter ca. 60 Hoher BMI Mittleres Outcome	Alter ca. 60 Hoher BMI Mittleres Outcome	Alter ca. 70 Geringer BMI Schlechtes Outcome
<b>Spezifische Interventionsmöglichkeiten</b>	Checkpoint-Inhibitoren	Checkpoint-Inhibitoren, Lynch Syndrom Abklärung	-	-

**Tabelle 4:** Überblick über die vier molekularen Subtypen des Endometriumkarzinoms (adapt.) (31): TMB=Tumormutationslast (engl. Tumor Mutational Burden), CNV=Kopienzahlvariationen

Die Tabelle 4 gibt einen Überblick über die vier molekularen Subtypen des Endometriumkarzinoms. Der p53-Wildtyp und der MMR-defiziente-Subtyp sind mit 45% und 20% am häufigsten. Patientinnen mit einem POLE-mutiertem Endometriumkarzinom erkranken durchschnittlich in einem jüngeren Alter und betreffen als einziger Subtyp Patientinnen mit einem geringen BMI. (31) Die Prognose ist beim POLE-mutierten Subtyp am besten, dies korreliert auch mit der Studie von Hao-Xiang et al. (2019), dass Endometriumkarzinome mit einer hohen Tumormutationslast (TMB, engl. Tumor Mutational Burden) eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit erzielen. (32) Bei POLE-mutierten und MMRd-Subtypen können Checkpoint-Inhibitoren als spezifische Interventionsmöglichkeit eingesetzt werden. Die schlechteste Prognose haben Patientinnen mit einer p53-Mutation. (31)



**Abbildung 5:** Histologische Beschreibung der vier molekularen Subtypen (31):

Geordnet nach der Prognose von links mit der besten Prognose nach rechts mit der schlechtesten Prognose. **A** EC mit morphologischer Ambiguität und hochgradigen Kernmerkmalen, die eine *POLE*-Exonuklease-Domänenmutation aufweisen. **B** EC mit einer dichten peritumoralen lymphozytischen Entzündung, die einen Mangel an Mismatch-Reparatur-Proteinen aufweisen. **C** EC mit geringgradigen Merkmalen, die kein spezifisches Mutationsprofil aufweisen (*p53*-Wildtyp). **D** EC mit seröser Morphologie, die eine *TP53*-Mutation enthält. EC=Endometriumkarzinom

## 1.2.2 Mismatch-Reparatursystem (MMR)

Während der Teilung einer Zelle passieren bei der DNA-Replikation ca. 100 000 Fehler durch Einbau falscher Basen („mismatch“) sowie Deletionen und Insertionen. (33) DNA-Reparaturmechanismen gewährleisten die Integrität des zellulären Genoms. In menschlichen Zellen ist an diesem komplexen System unter anderem das Mismatch-Reparatursystem (MMR) beteiligt. Es umfasst fünf Gene, die für Proteine kodieren, welche Replikationsfehler reparieren. Die offiziellen Bezeichnungen dieser Mismatch Reparatur Gene sind MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2. Selten werden auch Veränderungen in einem Gen mit dem Namen EPCAM festgestellt, das MSH2 inaktiviert und somit auch auf das Mismatch-Reparatur-System wirkt. (34)

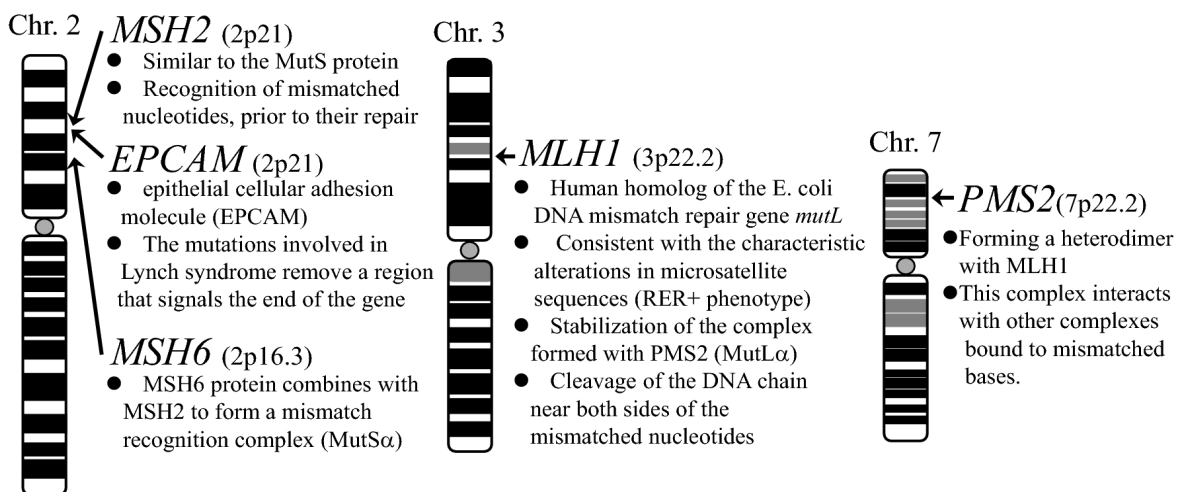
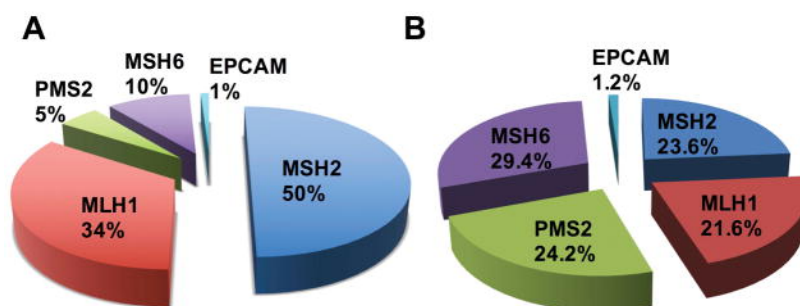


Abbildung 6: Verantwortliche Gene für das Lynch Syndrom (35)

MMR-Gen	Chromosomen-lokalisierung	Anteil am LS anhand der Kriterien	Anteil am LS anhand von Genpanels	Populationsbasierte Frequenz
MLH1	3p22.2	34-49%	21,6%	1:1946
MSH2	2p21	34-50%	23,6%	1:2841
MSH6	2p16.3	10-18%	29,4%	1:758
PMS2	7p22.2	2-8%	24,2%	1:714
EPCAM	2p21	1-3%	1,2%	k.A.

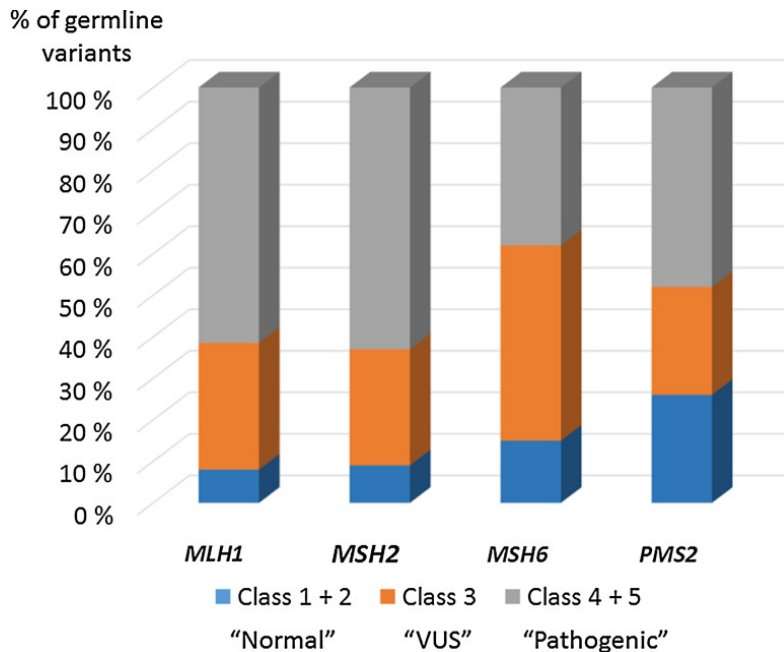
**Tabelle 5:** Chromosomenlokalisierung (36), Anteile der Mutationen von MMR-Genen bei Patientinnen mit Lynch-Syndrom anhand der Lynch-Syndrom Kriterien (34,37,38) und anhand von Genpanels (39) sowie die populationsbasierte Häufigkeit (40)  
LS=Lynch Syndrom



**Abbildung 7:** Prozentuelle Häufigkeiten der Lynch Syndrom-verursachenden Genen. (41)  
**A** Inzidenzen anhand der Kriterien **B** Inzidenzen anhand Genpanel-Testungen

Der Großteil der existierenden Literatur beschreibt das Lynch Syndrom (LS) als hereditäres Syndrom, welches zu einem hohen Risiko für kolorektale Karzinome (CRC) und Endometriumkarzinome (EC) hauptsächlich aufgrund Mutationen in MLH1 und MSH2 führt. (39) Von den ca. 3300 einzelnen MMR-Gen-Varianten, die in der InSiGHT-Datenbank (Stand Dezember 2015) aufgelistet sind, betreffen Mutationen im MLH1-Gen 39%, im MSH2-Gen 33%, im MSH6-Gen 19% und im PMS2-Gen nur 9%. (37) Die meisten dieser Studien wurden an Kohorten mit, aufgrund den Kriterien, LS-verdächtigen CRC- oder EC-Patienten durchgeführt. Espenschied et al. (2017) führten eine retrospektive Analyse von 34.981 Patienten mit einer Genpanel-Testung einschließlich der MMR- und EPCAM-Gene durch. Bei LS-Patienten war das MLH1-Gen in 21,6%, das MSH2-Gen in 23,6%, das

MSH6-Gen in 29,4%, das PMS2-Gen in 24,2% und das EPCAM-Gen in 1,2% mutiert. (39)



**Abbildung 8:** Verteilung der verschiedenen pathogenen Klassen bei Lynch Syndrom-assoziierten MMR-Mutationen in den Genen MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2. (37)

Die Abbildung 8 zeigt die Aufschlüsselung der pathogenen Klassen bei Lynch Syndrom-assoziierten MMR-Mutationen in den Genen MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2. Pathogene Mutationen (Klassen 4+5) stellen den Großteil (mit Ausnahme von MSH6) und normale Varianten (Klassen 1+2) die Minderheit dar. Der Anteil von unklassifizierten Varianten (VUS) beträgt für MLH1 31%, für MSH2 28%, für MSH6 47% und für PMS2 26%. (37)

Eine parallele Tumor- und Keimbahnsequenzierung könnte laut aktueller Literatur zu einer Verringerung der VUS beitragen. Eine unklassifizierte MMR-Gen-Keimbahnvariante kann mit somatischen Veränderungen (Mutationen oder kopie-neutralen Heterozygotieverlusten) im selben MMR-Gen korreliert werden. Damit könnte die Evidenz einer Reklassifizierung in eine pathogene oder wahrscheinlich pathogene Variante unterstützt werden. (42)

### **MSH2-Gen**

Als erstes Gen wurde das MSH2-Gen mit dem Lynch-Syndrom in Verbindung gebracht. (43) Das MSH2-Gen ist 73 Kilobasen groß und besteht aus 16 Exons. Das MSH2-Protein bildet sowohl mit MSH3 als auch mit MSH6 jeweils Heterodimere (MSH2/MSH3 und MSH2/MSH6). Der Heterodimer MSH2/MSH3 wird MutS $\alpha$  genannt, der Heterodimer MSH2/MSH6 MutS $\beta$ . Beide sind für den Start des MMR-Systems entscheidend. MutS $\alpha$  repariert vorallem Basenfehlpaarungen und kleinere extrahelikale Schleifen von 1-2 Basen, während MutS $\beta$  größere extrahelikale Schleifen von 2-10 Basen repariert. Da MSH2 Teil beider Heterodimeren ist, hat eine Mutation in diesem Gen größere Auswirkungen als eine Mutation im MSH6- oder MSH3-Gen. (44) Keimbahnmutationen im MSH2-Gen scheinen häufiger extrakolonische Karzinome zu verursachen. (45)

### **MLH1-Gen**

1994 wurde mit MLH1 das zweite Lynch-Syndrom-verursachende Gen identifiziert. Es ist 58 Kilobasen groß und besteht aus 19 Exons. Das Protein MLH1 bildet vorwiegend mit PMS2 ein Heterodimer (MutL $\alpha$ ), jedoch auch mit MLH3 und PMS1. Nach der primären Erkennung durch die MutS $\alpha$ - und MutS $\beta$ -Komplexe lagert sich MutL $\alpha$  an, wodurch schlussendlich die Reparatur durch Exonukleasen stattfindet. (46) Keimbahnmutationen im MLH1-Gen verursachen überwiegend kolorektale Karzinome. Extrakolonische Karzinome zeigen sich weniger häufig als bei MSH2-Mutationen. (45)

### **MSH6-Gen**

1997 wurden Keimbahnmutationen im MSH6-Gen zum ersten Mal bei HNPCC-Familien beschrieben. Das MSH6-Gen hat eine Größe von 27 Kilobasen und besteht aus 11 Exons. Familien mit dieser Keimbahnmutation zeigen häufig einen atypischen Phänotyp: späteres Manifestationsalter, häufigere extrakolonische Neoplasien, vermehrte Endometriumkarzinome und niedriggradige Mikrosatelliteninstabilitäten im Tumorgewebe. (47)

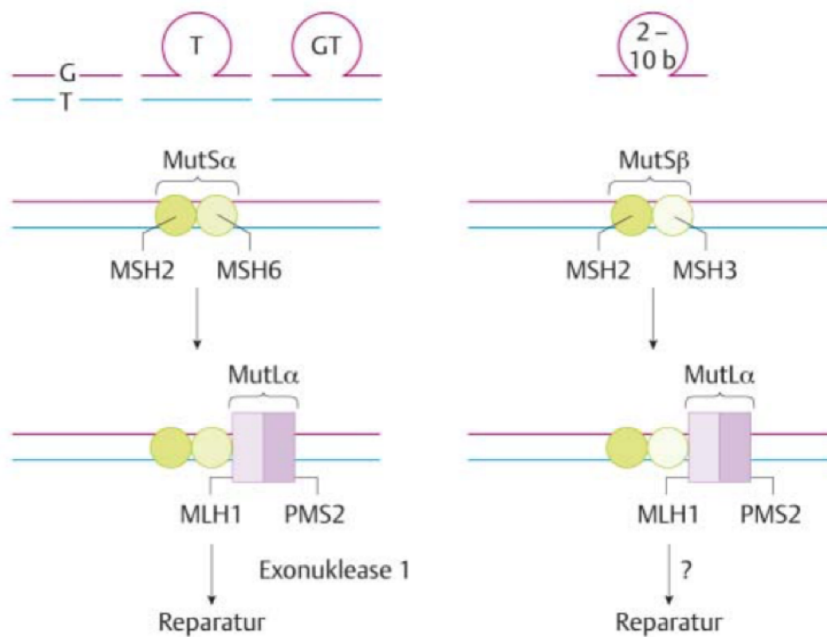
## **PMS2-Gen**

PMS2 wurde zum ersten Mal 1994 ebenfalls bei Familien mit Lynch Syndrom beschrieben, ist am Chromosom 7 lokalisiert, 38 Kilobasen groß und besteht aus 15 Exons. (48) Das Gen ist neben MLH1 der zweite Bindungspartner im Heterodimer MLH1/PMS2. Von den ca. 3300 einzelnen MMR-Gen-Varianten, die in der InSiGHT-Datenbank aufgelistet sind, betreffen das PMS2-Gen nur 9%. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass dieses Gen noch nicht so genau wie die anderen MMR-Gene untersucht wurde. (41) Mutationen im PMS2-Gen sind mit einem sigifikant niedrigeren Lebenszeitrisiko von Karzinomen assoziiert, verglichen mit den anderen MMR-Genen. Dies führt dazu, dass viele PMS2-Mutationsträger keine Karzinomerkrankung entwickeln und auch im Falle eines bestimmten Karzinoms keine genetische Testung erhalten, da die derzeitigen Testkriterien nicht erfüllt werden (ersichtlich in Tabelle 5 und Abbildung 7). Die Kenntnis einer PMS2-Keimbahnmutation würde auch Paaren bei Entscheidungen betreffend dem reproduktiven Risiko helfen, wenn beide Elternteile PMS2 heterozygot sind. (41)

## **EPCAM-Gen**

Beim EPCAM-Gen (EPithelial Cellular Adhesion Molecule) handelt es sich um ein 9 Exons großes Karzinom-assoziiertes Antigen aus der Familie der Membranproteine. Dieses Antigen wird von den meisten epithelialen Zellen exprimiert und fungiert als typisches kalzium-unabhängiges Zelladhäsionsmolekül. (49) Das EPCAM-assoziierte Lynch Syndrom wird durch Deletionen des 3' Ende hervorgerufen, die zu einer heterozygoten Inaktivierung des benachbarten MSH2-Gens und damit zu einer Mosaikbildung führen. Die Inaktivierung passiert aufgrund von Methylierung der CpG-Inseln im Bereich des Promotors, der für den Start des MSH2-Gens zuständig ist. (50) Dieses Phänomen ist ausschließlich auf EPCAM-exprimierende Zellen beschränkt. Im Gegensatz zu Trägern einer MSH2-Mutation, scheint das EPCAM-assoziierte Lynch Syndrom ein anderes Tumorspektrum und/oder Tumorinzidenz zu zeigen. Die hohe Expression von EPCAM in kolorektalen Stammzellen erklärt das signifikant erhöhte Risiko (75% kumulatives Risiko bis zum 70. Lebensjahr) der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms, welches vergleichbar mit dem der klassischen MMR-Gen-

Mutationsträger ist. Das kumulative Risiko eines Endometriumkarzinoms zeigte sich signifikant niedriger mit 12%. Dieses Risiko scheint auf die Deletion großer Bereiche, die nahe am MSH2-Gen-Promotor liegen, beschränkt zu sein. EPCAM-Deletionen scheinen zusätzlich eine hohe Inzidenz an Duodenal- und Pankreaskarzinomen zu verursachen. (51)



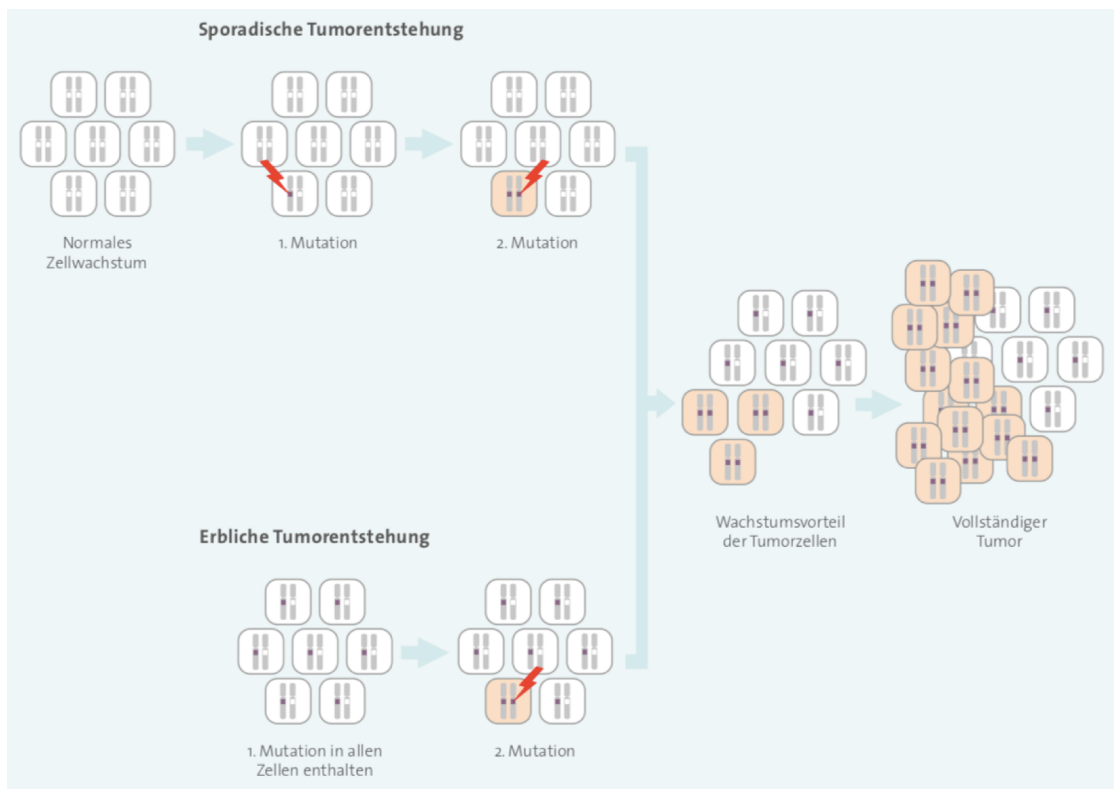
**Abbildung 9:** Mismatch-Reparatursystem beim Menschen.

Das MSH2/MSH6-Heterodimer (MutS $\alpha$ ) bindet bevorzugt Fehlpaarungen einzelner Basen sowie Loops von 1-2 Basen. Loops aus 2-10 Basen werden eher vom MSH2/MSH3-Heterodimer (MutS $\beta$ ) gebunden. Sowohl MutS $\alpha$  als auch MutS $\beta$  binden das MLH1/PMS2-Heterodimer (MutL $\alpha$ ). (52)

Die Folge eines MMR-Defekts ist die Akkumulation von Mutationen im Genom, wodurch es zur malignen Transformation von Zellen kommen kann. Die Mutationen können über das gesamte Genom verteilt sein, sie treten allerdings besonders häufig in Mikrosatelliten auf. (36)

Die Ursache für ein erhöhtes Tumorrisiko bei diesem Tumorsyndrom ist eine vererbte Veränderung in einem der oben aufgeführten Gene. Patienten mit einem kongenitalen MMR-Defekt sind meistens heterozygot in einem MMR-Gen, das heißt sie besitzen ein normales und ein defektes Allel. Der Funktionsverlust von MMR-Genen erfolgt entsprechend der Knudson-Theorie der Inaktivierung von

Tumorsuppressorgenen. Das bedeutet, dass bei Vorliegen einer Keimbahnmutation (first hit) das verbleibende unveränderte Allel durch somatische Mutationen, durch Verlust der Heterozygotie (LOH) oder durch Hypermethylierung inaktiviert wird (second hit). Bei sporadischen Krebserkrankungen müssen durch zufällige Ereignisse beide Genkopien des jeweiligen Gens inaktiviert werden. Die Wahrscheinlichkeit dafür ist relativ gering. (46)



**Abbildung 10:** „Two-Hit-Theorie“ von Knudson bei der sporadischen und der erblichen Tumorentstehung (53)

### **1.2.3 Mikrosatelliteninstabilität (MSI)**

Mikrosatelliten sind 10- bis 60-fache Wiederholungen von kurzen Sequenzen aus 1-6 Nukleotiden. Bei Mononukleotid-Mikrosatelliten ist beispielsweise die Base Thymin betroffen (z.B. CTGATATTTTTTTTTTTTTTTTGGATCAAA) und bei Dinukleotid-Mikrosatelliten kann es sich um eine Basenabfolge aus Adenin und Thymin (z.B. TATCGATATATATATATATATCGGACT) handeln. Mikrosatelliten sind im gesamten Genom in Intron- und Exonregionen enthalten. Sie sind individuell verschieden und werden in konstanter Länge von Zellgeneration zu Zellgeneration repliziert. Sie sind besonders anfällig für das Auftreten von Mutationen während der DNA-Replikation. Gehäufte Mutationen in Mikrosatelliten resultieren in Mikrosatelliten unterschiedlicher Länge, einem Zustand, der als Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bezeichnet wird. (36)

### **1.2.4 Somatische Mutation oder Keimbahnmutation?**

Bei MMR-Protein-Ausfall und MSI stellt sich die Frage, ob die nachgewiesenen Veränderungen auf die Tumorzellen beschränkt sind oder eine Keimbahnmutation vorliegt. Bei einem Expressionsverlust des MLH1-Proteins kann eine MLH1-Promotormethylierungsanalyse die Differenzierung unterstützen. (36) Dabei wird die Tumor-DNA einer Bisulfitbehandlung unterzogen. Bisulfit wandelt nicht-methylierte Cytosinbasen in Uracil bzw. Thymin um, während methyliertes Cytosin von der Bisulfitwirkung geschützt ist. Dadurch entstehen abhängig vom Methylierungsstatus der DNA Sequenzveränderungen, die mittels methylierungsspezifischer PCR oder Pyrosesequenzierung nachgewiesen werden können. Das Vorliegen einer MLH-Promotormethylierung spricht für eine nur im Tumor vorliegende Stilllegung des MLH1-Gens und gegen eine Keimbahnmutation, bei welcher die MLH1-Promotormethylierung nur in 1% der Fälle auftritt. (54)

### 1.2.5 Lynch-Syndrom

Etwa 3% aller Endometriumkarzinome können auf ein hereditäres Tumordispositionssyndrom, das Lynch-Syndrom (früher HNPCC-Syndrom) zurückgeführt werden. (12) Dabei handelt es sich um eine vererbte Keimbahnmutation in einem DNA-Mismatch-Reparaturgen, welche zu einem familiär gehäuften Auftreten von malignen Tumoren führt. Abhängig davon, in welchem Gen sich eine Mutation findet, beträgt das Risiko, im Lauf des Lebens an einem Dickdarmkarzinom zu erkranken, bis zu 80 %. Unter Umständen kann es im Dickdarm auch mehrfach zu bösartigen Tumoren kommen, die zeitgleich (synchron) oder zeitversetzt (metachron) auftreten können. Das Lebenszeit-Risiko für eine/n Betroffene/n für das Auftreten eines Tumors in einem der Lynch-Syndrom-assoziierten Organe wird mit ca. 80% angegeben.

Durch den autosomal-dominanten Erbgang besteht eine 50%-ige Wahrscheinlichkeit die Tumordisposition an Nachkommen weiterzugeben.

Das erhöhte Risiko für Tumorerkrankungen betrifft bei Betroffenen eines Lynch-Syndroms mehrere Organe (Dickdarm, Endometrium, Ovarien, Magen, Dünndarm, ableitende Harnwege, seltener sind Tumore der Haut und des Gehirns betroffen). Eine leichte Risikoerhöhung für weitere Organe ist in der Literatur diskutiert. (55–57)

Patienten mit Lynch-Syndrom fallen vorallem durch ein sehr frühes Erkrankungsalter, welches im Mittel für kolorektale Karzinome bei 44 Jahren und für Endometriumkarzinome bei 47 Jahren liegt, auf. Im Gegensatz zu sporadischen Tumorerkrankungen kommt es beim Lynch-Syndrom gehäuft zu metachronen und synchronen Tumoren. Bei 25% wird innerhalb der ersten 10 Jahre nach Erstdiagnose ein Zweitmalignom entdeckt. (58)

Die Einleitung einer genetischen Untersuchung erfolgt bei einem Hinweis auf ein Lynch-Syndrom durch die pathologische Untersuchung des Tumorgewebes eines/r Betroffenen oder bei einer auffälligen Eigen- oder Familienanamnese.

Bei Betroffenen mit Verdacht auf ein Lynch-Syndrom, welches sich durch Mikrosatelliteninstabilität (MSI) aufgrund von Mutationen in den Mismatch-

Reparaturproteinen definiert, lassen sich Unterschiede in den Mikrosatellitenmarkern zwischen der Tumor-DNA und DNA aus gesundem Gewebe nachweisen. Diese Untersuchung erfolgt mittels PCR am Gewebematerial. Zusätzlich lässt sich mittels immunhistochemischer Untersuchungen (IHC) der Ausfall eines DNA-Reparaturproteins in den Tumorzellen (Expressionsverlust) nachweisen. (59,60)

Kriterien für eine solche „auffällige Eigen- oder Familienanamnese“ wurden von internationalen Arbeitsgruppen erarbeitet und je nach Tagungsort als „Amsterdam-Kriterien“ oder „Bethesda-Kriterien“ benannt.

Notwendig für die Überprüfung der Kriterien ist ein ausführlicher Familienstammbaum des/der IndexpatientIn. Das Hauptziel sollte jedoch nach einer ausführlichen Beratung das Auffinden der krankheitsverursachenden pathogenen Variante in einem Mismatch-Reparaturgen sein, welches ein Familienscreening und damit die Früherkennung von Karzinomen ermöglicht. Unter einem Familienscreening versteht man die Untersuchung von gesunden Familienmitglieder einer Indexperson mit nachgewiesenem Lynch-Syndrom auf die krankheitsverursachende pathogene Variante.

### **Amsterdam- und Bethesda-Kriterien**

Ziel der Amsterdam-Konferenzen war es, Betroffene eines Lynch-Syndroms identifizieren und damit ein Screening ermöglichen zu können. (61) In den ersten Amsterdam-Kriterien 1990 waren die Kriterien rein auf kolorektale Karzinome bezogen. Erst in den Amsterdam-II-Kriterien 1993 wurde das kolorektale Karzinom mit anderen Lynch-Syndrom-assoziierten Tumorerkrankungen wie dem Endometriumkarzinom gleichgesetzt. Wie in Tabelle 6 ersichtlich, sind für eine Erfüllung der Amsterdam-Kriterien mindestens 3 Familienangehörige mit einem kolorektalen oder Lynch-Syndrom-assoziiertem Karzinom notwendig. Mindestens einer davon muss ein Verwandter ersten Grades sein, die Erkrankungen müssen in mindestens zwei aufeinander folgenden Generationen auftreten und mindestens eine Diagnose muss vor dem 50. Lebensjahr gestellt werden. Weiters muss eine Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) ausgeschlossen worden sein. (62)

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

1. Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom oder einem Karzinom des Endometriums, Dünndarms, Ureters oder Nierenbeckens, davon einer mit den beiden erstgradig verwandt; FAP muss ausgeschlossen sein.
2. Wenigstens zwei aufeinander folgende Generationen betroffen.
3. Bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem Alter von 50 Jahren.

**Tabelle 6: Amsterdam II-Kriterien (62,63)**

Die Amsterdam-Kriterien können in der heutigen Zeit bei immer kleiner werdenden Familien und damit nicht ausreichend symptomatischer Familienmitglieder häufig nicht mehr erfüllt werden. Die Bethesda-Kriterien sind weniger spezifisch und können den Verdacht eines Lynch-Syndroms bestärken.

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

1. Patienten mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr.
2. Patienten mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren<sup>1</sup>, unabhängig vom Alter.
3. Patienten mit kolorektalem Karzinom mit MSI-H Histologie<sup>2</sup> vor dem 60. Lebensjahr.
4. Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der einen Verwandten 1. Grades mit einem kolorektalen Karzinom oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat.
5. Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein kolorektales Karzinom oder ein HNPCC-assoziiertes Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde.

**Tabelle 7: Revidierte Bethesda-Kriterien (63,64)**

<sup>1</sup> Zu den HNPCC-assoziierten Tumoren gehören: Kolorektum, Endometrium, Magen, Ovarien, Pankreas, Ureter, Nierenbecken, Gallengang, Dünndarm, Gehirn, Haut

<sup>2</sup> Vorliegen von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten, Crohn-ähnlicher lymphozytärer Reaktion, muzinöser/Siegelring-Differenzierung, oder medullärem Wachstumsmuster

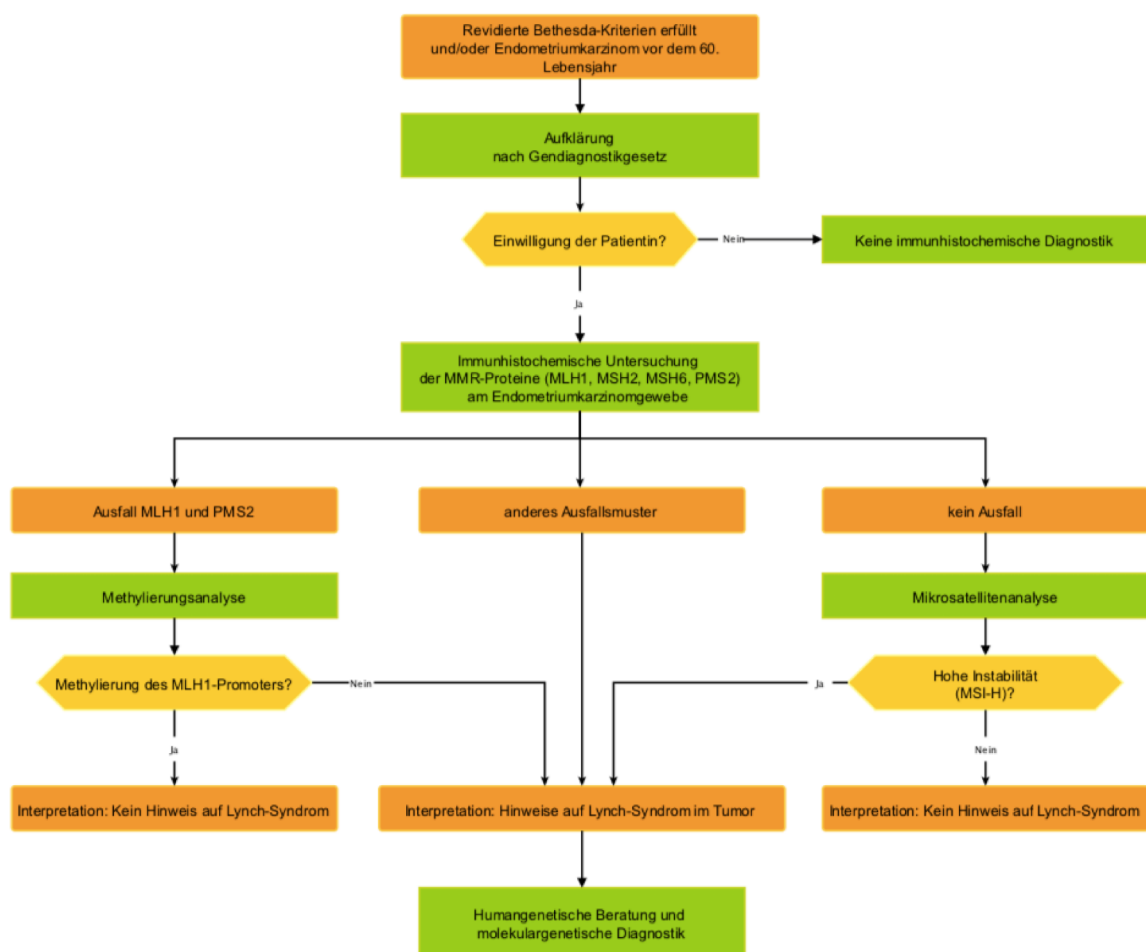
Studien zeigten, dass die Amsterdam-II-Kriterien ca. 13-58% der Familien mit LS und die revidierten Bethesda-Kriterien ca. 65-91% der Patienten mit LS identifizieren. (65,66) In einer großen Kohorte mit Multigenpanel-Testung von Espenschied et al. (2017) wurden bei LS-Patienten die Amsterdam-Kriterien in 18,2% und die revidierten Bethesda-Kriterien in 37,3% erreicht. 27,3% der LS-Patienten konnten keine aktuellen Kriterien für eine Testung aufweisen. MSH6- und PMS2-mutierte Träger wiesen signifikant häufiger nur die Kriterien für eine BRCA1/2-Testung auf als MLH1- und MSH2-mutierte Träger. (39) In einer großen Studie mit über 15000 Patienten mit über 50 verschiedenen Karzinomarten konnte gezeigt werden, dass bei einer MSI-H ein Lynch Syndrom in 16,3% vorliegend war. 50% dieser Patienten hatten andere Karzinome als ein CRC oder ein EC. In all diesen Fällen trafen die LS-Testkriterien nicht zu. (67)

### **Algorithmus zur Lynch-Syndrom-Diagnostik an Tumorgewebe**

Bei mindestens einem erfüllten revidierten Bethesda-Kriterium oder eines neu diagnostizierten Endometriumkarzinoms vor dem 60. Lebensjahr soll laut den S3-Leitlinien vom April 2018 am Tumorgewebe eine molekularpathologische Untersuchung hinsichtlich Lynch-Syndrom-typischer Veränderungen erfolgen. Dazu zählen die Untersuchung der Mismatch-Reparaturproteine mittels Immunhistochemie, die Mikrosatelliten-Analyse sowie die Untersuchung der Methylierung des MLH1-Promotors.

Ein Algorithmus zur Diagnostik der Verdachtsdiagnose ist in Abbildung 7 dargestellt. Als erster Schritt im Screeningverfahren wird eine immunhistochemische Untersuchung der MMR-Proteine MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 im Tumorgewebe durchgeführt. Bei einem unauffälligen oder unklaren Befund ist die Mikrosatellitenanalyse der Tumor-DNA der nächste Schritt. Bei Endometriumkarzinomen mit einem MLH1-Ausfall in der Immunhistochemie sollte zusätzlich eine Methylierungsanalyse des MLH1-Promotors erfolgen. Der Cutoff liegt bei 5%. Ein Methylierungsgrad < 5% entspricht der Hintergrundreaktion und wird als nicht methyliert bewertet. Eine MLH1-Promotor-Methylierung kann in 26% aller Endometriumkarzinome nachgewiesen werden, in nahezu allen diesen Patientinnen liegt ein sporadischer Tumor ohne hereditäre Prädisposition vor. (68)

Besteht aufgrund eines auffälligen molekularpathologischen Befundes der Verdacht auf ein Lynch-Syndrom, soll der erkrankten Patientin eine humangenetische Beratung und Diagnostik angeboten werden. Eine prädiktive Testung von Familienmitgliedern ist nur möglich, wenn bei einem bereits erkrankten Familienmitglied zweifelsfrei eine pathogene Keimbahnmutation nachgewiesen wurde. Mutationen mit unklarer funktioneller Bedeutung (UV – unklassifizierte Variante) oder Polymorphismen eignen sich nicht als Grundlage einer prädiktiven Testung. (4)



**Abbildung 11:** Algorithmus zur Lynch-Syndrom-Diagnostik am Tumorgewebe (4)

## **Karzinomscreening bei Lynch-Anlageträgerinnen**

Bisher konnte für Patientinnen mit Lynch-Syndrom noch mit keiner Screeningmethode zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms eine Lebensverlängerung nachgewiesen werden. (14)

Im Zusammenhang mit der Risikoerhöhung für Tumore in mehreren Organen werden, neben Untersuchungen des Dickdarms durch regelmäßige Koloskopien, auch andere Vorsorgeuntersuchungen eingeschlossen, die diese Krankheiten frühzeitig entdecken können. Ein jährlicher transvaginaler Ultraschall (TVS) wird ab dem 25. Lebensjahr empfohlen. Eine zusätzliche Endometriumbiopsie mittels Pipelle-Methode wird ab dem 35. Lebensjahr empfohlen. Ergänzend wird für Frauen eine operative Vorsorge ab dem 40. Lebensjahr, bzw. 5 Jahre vor dem Ersterkrankungsalter in der betreffenden Familie, sofern dies früher ist, angeboten, die eine Entfernung der Gebärmutter (Hysterektomie) sowie der Eierstöcke und Eileiter (Adnexektomie) beinhaltet. Die (Teil-)Entfernung des Dickdarms wird nicht generell empfohlen, kann aber in ausgewählten Fällen sinnvoll sein.

Die Aufnahme Betroffener in ein international standardisiertes Vorsorgeprogramm erfolgt bereits ab dem Alter von 25 Jahren (bei Männern mit einer Mutation im MLH1-Gen bereits ab 20 Jahren). (4)

Beim EPCAM-assoziierten Lynch Syndrom scheint nach dem Ausschluss zusätzlicher Deletionen im MSH2-Gen, die Früherkennung kolorektaler Karzinome im Vordergrund zu stehen. Diese Patientinnen könnten möglicherweise auf eine prophylaktische Hysterektomie zur Risikoreduktion verzichten. (69)

Beim Lynch Syndrom ist ein personalisiertes Vorgehen sinnvoll, da sich Tumorspektrum und Tumorzinzidenz je nach Art und Lokalisation der Mutationen in den Mismatch-Reparaturgenen unterscheiden. Dadurch kann eine genetische Testung über den Nutzen verschiedener invasiver und prophylaktischer Maßnahmen Auskunft geben. (51)

### 1.2.6 Weitere genetische Ursachen des Endometriumkarzinoms

Weitere bekannte, familiär gehäufte, genetische Ursachen des Endometriumkarzinoms sind das Cowden-Syndrom, dem eine autosomal-dominant vererbte Mutation im PTEN-Gen zugrunde liegt oder das Peutz-Jeghers-Syndrom durch Mutationen im STK11-Gen. (70) Seltene Ursachen sind Mutationen in den Polymerase-Genen POLE und POLD1. Das Krankheitsbild wird derzeit als sogenannte Polymerase-Proofreading-assoziierte Polyposis (PPAP) bezeichnet. (71) Bei Bedarf wird die Tumormutationslast (TMB) bestimmt. Dabei handelt es sich um einen Biomarker, der die Gesamtzahl der erworbenen Mutationen des Tumors pro Megabase des untersuchten Genoms misst. Die TMB scheint unterschiedliche Auswirkungen in verschiedenen Tumoren zu haben. In einer Studie von Hao-Xiang Wu et al. (2019) scheinen Patientinnen mit Endometriumkarzinomen mit einer hohen TMB eine bessere Überlebensrate zu erzielen als jene mit einer niedrigen TMB. (32)

In seltenen Fällen werden auch Mutationen in den Genen MUTYH und NTHL1 beschrieben.

Für die Gene BRCA1 und BRCA2 (erbliches Brust- und Eierstockkrebs-Syndrom) gibt es nur selten einen ursächlichen Zusammenhang mit dem Endometriumkarzinom. Patientinnen mit einem Mammakarzinom haben jedoch ein signifikant höheres Risiko für ein Endometriumkarzinom. Dieses erhöhte Risiko ist vom Hormonrezeptortyp unabhängig und kann daher nicht allein auf die Verwendung von Tamoxifen, einen antitumoralen Wirkstoff aus der Gruppe der Antiöstrogene zurückgeführt werden. (72) Bezüglich eines (erblichen) Zusammenhangs zwischen BRCA1 bzw. BRCA2 und dem Endometriumkarzinom sollte die weitere wissenschaftliche Literatur abgewartet werden.

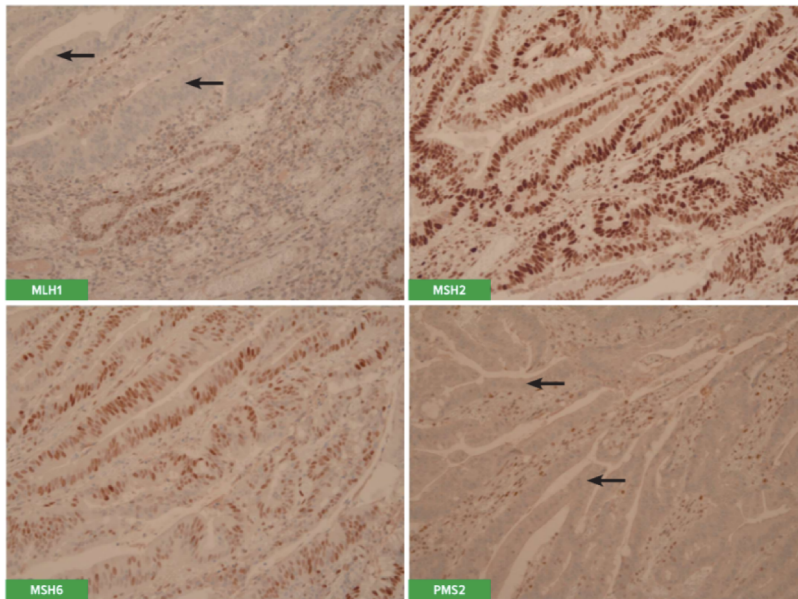
## **1.3 Molekulargenetische Methodik beim Endometriumkarzinom**

Weiterführende molekularpathologische Untersuchungen müssen bereits bei dem Erfüllen eines Bethesda-Kriteriums durchgeführt werden. (73)

Als weiteren diagnostischen Schritt kann entweder die Immunhistochemie (IHC) oder die Mikrosatellitenanalyse zum Einsatz kommen.

### **1.3.1 Immunhistochemie**

Eine Screeningmethode zum Nachweis eines MMR-Defekts in Karzinomgewebe ist die Immunhistochemie, bei der die Expression von DNA-Reparaturproteinen überprüft wird. Meist wird die Expression der MMR-Proteine MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 bestimmt. Sind alle vier Reparaturproteine vollständig exprimiert, ist ein Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität unwahrscheinlich. Ist ein Verlust eines oder sogar mehrerer MMR-Proteine vorhanden, ergibt dies den hochgradigen Verdacht einer Mikrosatelliteninstabilität, der durch eine Mutationsanalyse bestätigt oder entkräftet werden sollte. Häufig wird ein kombinierter Verlust der beiden MMR-Proteine MLH1 und PMS2 beobachtet, etwas seltener MSH2 und MSH6. (36) Die Ergebnisse der Immunhistochemie sind in 92% konkordant mit Ergebnissen einer molekularen Mikrosatellitenanalyse. (74)

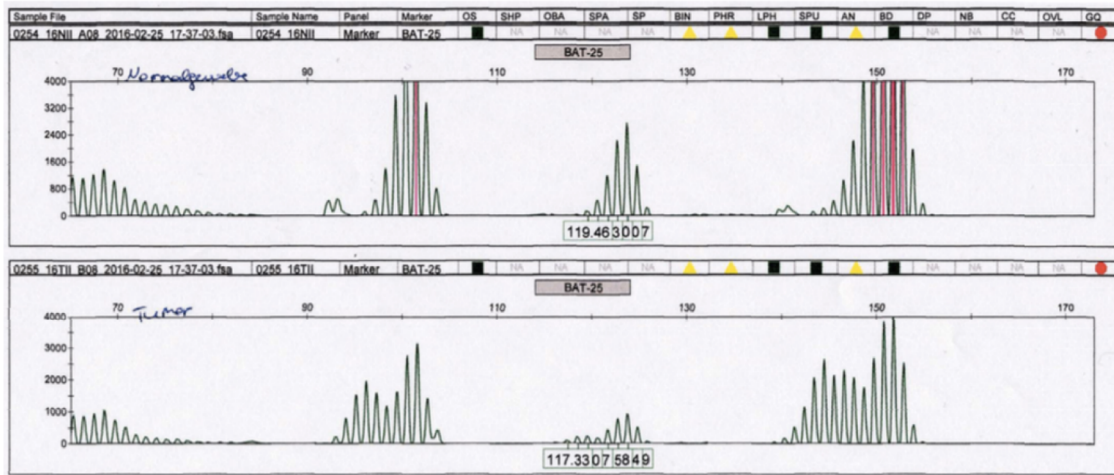


**Abbildung 12:** MMR-Protein-Immunhistochemie:

Kolonkarzinom mit normaler nukleärer Expression von MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 in Stroma- und normalen Schleimhautepithelzellen. In den Karzinomzellen besteht ein Verlust der Expression von MLH1 und PMS2 ( $\beta$ ), MSH2 und MSH6 sind hingegen auch im Karzinom vorhanden. (36)

### 1.3.2 Mikrosatellitenanalyse

In der klinischen Diagnostik werden zur MMR-/MSI-Testung eines Tumors in der Regel mindestens fünf Mikrosatelliten (= Marker) untersucht. Das NCI-Referenzpanel (Bethesda-Panel) umfasst zwei Mononukleotid-Mikrosatelliten (BAT-25, BAT-26) und drei Dinukleotid-Mikrosatelliten (D2S123, D5S346, D7S250). Dieses Panel benötigt eine vergleichende Analyse mittels Lymphozyten aus EDTA-Blut und Tumor-DNA. Eine hochgradige Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) liegt vor, wenn mehr als 30% der untersuchten Mikrosatelliten im Tumor eine Instabilität aufweisen. MSS bedeutet, alle fünf DNA-Proben sind sowohl im Tumormaterial als auch in den Blutzellen gleich lang. MSI-L bedeutet 1 instabilen Marker (< 30%), MSI-H bedeutet 2 oder mehr instabile Marker (> 30%). Die genaue Einteilung ist in Tabelle 7 ersichtlich. (44)



**Abbildung 13:** Elektropherogramm einer Analyse des BAT-25-Mikrosatelliten durch Auftrennung der BAT-25-PCR-Produkte mittels Kapillarelektrophorese:

Vergleich von Normalgewebe (oberes Bild) mit DNA von Tumorgewebe (unteres Bild). Die „peaks“ des Elektropherogramms stellen BAT-25-Amplifikationen unterschiedlicher Länge dar. In der Tumor-DNA liegt im Vergleich zur Normal-DNA eine Verschiebung von „peaks“ nach links, zu geringeren Fragmentlängen, vor. Dieser Befund spricht für das Vorliegen einer MSI in den Tumorzellen. (36)

Beurteilung	Instabile Marker
MSS („MicroSatellite-Stable“)	Keiner
MSI-L („MicroSatellite-Instable Low“)	1 Marker (< 30%)
MSI-H (MicroSatellite-Instable High)	Zwei oder mehr Marker

**Tabelle 8:** MSI-Einteilung in MSS, MSI-L und MSI-H (44)

### 1.3.3 Molekulargenetische Analyse

Bei Ausfall der Expression eines MMR-Proteins empfiehlt sich die Mutationsanalyse des nicht-exprimierten MMR-Proteins mittels PCR/DNA-Sequenzierung und/oder der Gendosis-Bestimmung.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Ziele und Bedeutung

Im Diagnostik- und Forschungsinstitut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz werden somatische Veränderungen (hinsichtlich MSI und IHC) evaluiert bei Frauen, die an einem Endometriumkarzinom zwischen 2013 und 2021 erkrankt sind. Bei auffälliger Immunhistochemie (Ausfall eines Mismatch-Reparaturproteins) wird zusätzlich molekularpathologisch die Mikrosatelliteninstabilität bzw. eine MLH1 Promotor-Methylierung durchgeführt. Bei rezenten Tumorproben wird zusätzlich eine molekulare Untersuchung auf Mutationen in den Genen POLD1, POLE und TP53 durchgeführt sowie zusätzlich auch der Tumor Mutational Burden (TMB) aus somatischer Tumoranalyse mittels eines Ion Torrent Comprehensive Cancer Panels bestimmt. Diese Untersuchungen werden ausschließlich an Tumorgewebe (nach Operation) durchgeführt, das an der Pathologie der Medizinischen Universität Graz archiviert ist. Ein zusätzlicher Eingriff bei den Patientinnen ist daher nicht erforderlich.

Bei Verdacht auf ein erbliches Tumorsyndrom wird den betroffenen Frauen ein humangenetisches Beratungsgespräch und, bei entsprechender Indikation, eine molekulargenetische Diagnostik (Keimbahnanalyse aus Serum) nach telefonischer Kontaktaufnahme durch betreuende Kolleg\*innen der Klinik angeboten.

Wird eine Keimbahnanalyse eingeleitet, wird zusätzlich ein entsprechendes Einverständnis der Patientin eingeholt, dass diese (diagnostischen) Daten in der vorliegenden Studie verwendet werden dürfen, um somatische Genveränderungen beim Endometriumkarzinom mit den Veränderungen der Keimbahn korrelieren zu können.

## 2.2 Patientinnenkollektiv

In diese Studie werden Patientinnen ab dem 18. Lebensjahr mit einem diagnostizierten Endometriumkarzinom eingeschlossen, deren Gewebe am Diagnostik- und Forschungsinstitut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz zwischen 2013 und 2021 untersucht wird.

Es handelt sich sowohl um Patientinnen, die bereits am Institut für Humangenetik der Medizinischen Universität Graz genetisch beraten worden sind, als auch um nicht genetisch beratene Patientinnen. Die histologischen Einschlusskriterien berücksichtigen eine histologisch gesicherte Diagnose eines Endometriumkarzinoms in einem Hysterektomiepräparat bzw. im Curettage-Material.

## 2.3 Studiendesign und Datendokumentation

Im Rahmen einer Beobachtungsstudie werden 181 Fälle retrospektiv untersucht. Die Fallzahl wurde aus den möglichen Proben von Patientinnen mit Endometriumkarzinom, an denen die somatischen Genveränderungen bestimmt worden sind, ermittelt.

Die Studiendauer wurde mit 24 Monaten berechnet. Die Veröffentlichung der Ergebnisse in einem Peer-review-Journal ist vorgesehen.

### Gewebeuntersuchungen:

Am Diagnostik & Forschungs- Institut für Pathologie wird am Formalin-fixierten Tumorgewebe aus Operationspräparaten bzw. aus Curettagen eine immunhistochemische Untersuchung mit Antikörpern gegen Mismatch-Reparaturproteine (MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2) durchgeführt. Immunhistochemisch zeigt sich bei Mutationen in den Mismatch-Reparaturgenen ein Expressionsverlust des entsprechenden Proteins und kann damit hinweisend auf eine Keimbahnmutation sein. Bei Ausfall von MLH1 und PMS2 wird eine MLH1 Promotor-Methylierung zum Ausschluss eines Lynch Syndroms durchgeführt. Bei ungewöhnlichen Protein-Ausfällen wird entweder eine molekularpathologische

Untersuchung der Mikrosatelliteninstabilität durchgeführt bzw. eine weiterführende humangenetische Abklärung empfohlen.

Des Weiteren wird bei den rezenten Tumorproben zusätzlich eine molekulare Untersuchung auf Mutationen in den Genen POLD1, POLE und TP53 durchgeführt sowie der Tumor Mutational Burden (TMB) aus somatischer Tumoranalyse eines Ion Torrent Comprehensive Cancer Panels bestimmt.

#### Keimbahnanalysen im Serum:

Bei entsprechendem Expressionsverlust wird anschließend eine molekulargenetische Diagnostik, wie beispielsweise die Sequenzierung der MMR-Gene inkl. einer Untersuchung zu Kopienzahlveränderungen, angestellt. Für die molekulargenetische Untersuchung wird ein EDTA-Blut Röhrchen (4 ml) benötigt. Die Blutabnahme erfolgt am Institut für Humangenetik der MUG im Rahmen der humangenetischen Beratung. Eine Diagnostik wird nur dann eingeleitet, wenn sich der Verdacht auf ein erbliches Tumorsyndrom aufgrund entsprechender Vorbefunde oder aufgrund der Eigen- bzw. Familienanamnese ergibt.

#### Arbeitsablauf:

Patientinnen, die zwischen 2013 und 2021 an einem Endometriumkarzinom erkrankt und operiert wurden, sind in dieser Studie inkludiert. mit einem diagnostizierten Endometriumkarzinom im Operationspräparat zwischen 2013 und 2021. Von diesen Patientinnen werden die histopathologischen Daten des Tumors erhoben. Bei Auffälligkeiten im Mismatchreparatur-System werden diese somatischen Daten mit einer eventuell bereits durchgeführten Keimbahntestung am Institut für Humangenetik der Medizinischen Universität Graz korreliert. Dafür wird eine schriftliche Einverständniserklärung der Patientin, nach telefonischer Kontaktaufnahme durch betreuende Kolleg\*innen der Klinik, eingeholt. Sind diese Daten nicht vorhanden, wird den betroffenen Frauen ein humangenetisches Beratungsgespräch und, bei gegebener Indikation, eine molekulargenetische Diagnostik (Keimbahnanalyse aus Blut) nach telefonischer Kontaktaufnahme durch betreuende Kolleg\*innen der Klinik angeboten. Nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung der Patientinnen (unterzeichnete Einverständniserklärung) wird die Testung der Keimbahn-DNA aus EDTA Blut (durch eine venöse Blutabnahme) am Institut für Humangenetik vorgenommen

und zusätzlich ein schriftliches Einverständnis der Patientin eingeholt, dass diese (diagnostischen) Daten in vorliegender Studie verwendet werden dürfen. Die Befundbesprechung und die weitere Beratung der Patientin erfolgen durch das Diagnostik & Forschungs- (D&F) Institut für Humangenetik.

#### Erhebung von klinischen Daten:

Folgende klinischen Daten werden im Rahmen dieser Studie erhoben:

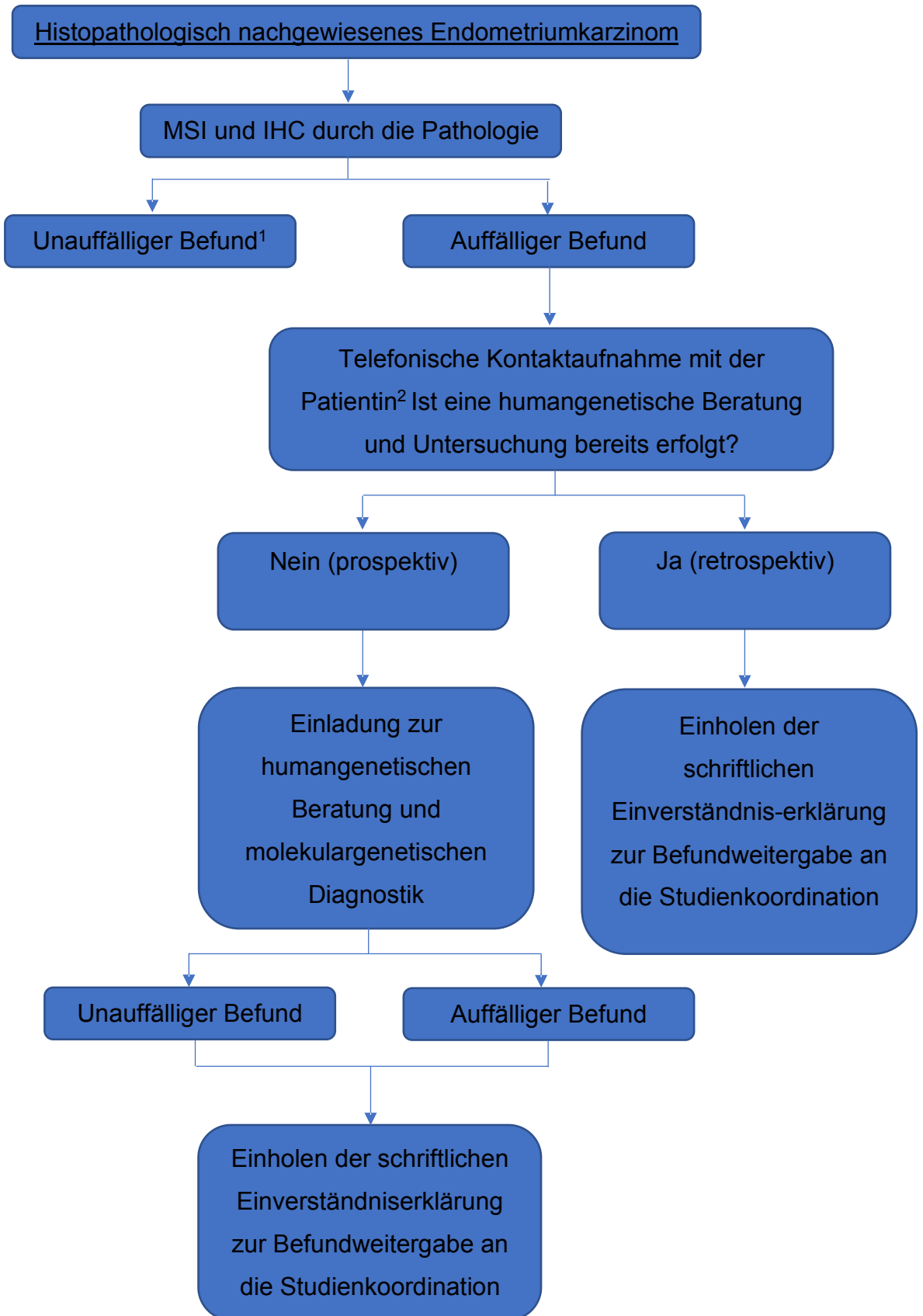
- Alter bei Diagnosestellung
- Status des Primärtumors (z.B. histologischer Subtyp, Größe, Tumorstadium)

#### Codierung der Proben:

Alle Patientinnen werden mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudonymisiert), um Rückschlüsse auf personenbezogene Daten auszuschließen. Die auszuwertenden Daten werden digital erfasst und auf dafür eingerichteten Netzlaufwerken des Diagnostik & Forschungsinstitutes für Pathologie gespeichert. Diese sind durch personenbezogene Zugriffsbeschränkungen geschützt.

#### Hauptzielgrößen

Als Hauptzielgrößen sind die Veränderungen in den Mismatch-Reparaturgenen im Tumorgewebe und in der Keimbahn definiert.



**Abbildung 14:** Arbeitsablauf

<sup>1</sup> Keine weitere humangenetische Abklärung (außer im Falle einer positiven Familienanamnese)

<sup>2</sup> Telefonische Kontaktaufnahme mit der Patientin durch betreuende Kolleg\*innen der Klinik

## **2.4 Datenverarbeitung und statistische Methoden**

Für die statistische Auswertung wurde die Statistiksoftware SPSS verwendet. Demographische und klinische Daten wurden mittels deskriptiver statistischer Methoden berechnet.

## 3 Ergebnisse – Resultate

### 3.1 Deskriptive Statistik aller eingeschlossenen Endometriumkarzinome

Insgesamt wurden in die Studie 181 Patientinnen eingeschlossen. Dabei handelt es sich ausschließlich um weibliche Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom.

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation beträgt 64 Jahre.

Bei allen Patientinnen wurde nach der Operation (Hysterektomie oder Curretage) eine histopathologische Untersuchung durchgeführt, um den histologischen Subtyp und den Differenzierungsgrad zu bestimmen. 148 Tumore (81,8%) weisen einen endometrioiden histopathologischen Subtyp auf, 5 Tumore (2,8%) einen serösen Subtyp, 5 Tumore (2,8%) einen klarzelligen Subtyp, ein Tumor (0,6%) einen undifferenzierten Subtyp, 12 Tumore (6,6%) einen gemischten Subtyp, ein Tumor (0,6%) einen dedifferenzierten Subtyp<sup>3</sup>, 7 Tumore (3,9%) ein Karzinosarkom und 2 Tumore (1,1%) einen muzinösen Subtyp.

81 Fälle (44,8%) weisen einen G1-Tumor auf, 54 Fälle (29,8%) einen G2-Tumor und 3 Fälle (1,6%) einen G3-Tumor.

Von den 181 untersuchten Tumoren handelt es sich bei 130 Tumoren (71,8%) um MMR-profiziente und bei 51 Tumore (28,2%) um MMR-defiziente Tumoren.

---

<sup>3</sup> Laut WHO 2014 bestehend aus einem gut-differenzierten endometrioiden und einem undifferenzierten Karzinom

	Häufigkeit (n=181)	Prozente (%)
<b>Histopathologischer Subtyp</b>		
Endometrioider Subtyp	148	81,8
Seröser Subtyp	5	2,8
Klarzelliger Subtyp	5	2,8
Undifferenzierter Subtyp	1	0,6
Gemischer Subtyp	12	6,6
Dedifferenzierter Subtyp	1	0,6
Karzinoid	7	3,9
Muzinöser Subtyp	2	1,1
<b>Grading</b>		
G1	81	44,8
G2	54	29,8
G3	46	25,4
<b>MMR-Status</b>		
MMR-profizient	130	71,8
MMR-defizient	51	28,2

**Tabelle 9:** Tumor-Charakteristika aller Endometriumkarzinome

### 3.2 Deskriptive Statistik der MMRd-Tumore

Von den MMR-defizienten Tumoren (n=51) sind 35 Tumore (68,6%) durch eine Promotorhypermethylierung im MLH1-Gen bedingt. 16 Tumore (31,4%) zeigten keine Promotorhypermethylierung im MLH1-Gen, bei diesen Patientinnen besteht der Verdacht auf ein LS.

In den meisten Fällen (n=44, 86,3%) liegt bei den MMRd-Tumoren ein endometrioider Subtyp vor. In 49,0% der Fälle handelt es sich um G2-Tumoren, gefolgt von G3-Tumoren mit 29,4%.

	Häufigkeit n=51	Prozente (%)
Promotorhypermethylierung des MLH1-Gens	35	68,6
Verdacht auf ein hereditäres LS	16	31,4

**Tabelle 10:** MMRd-Tumore bedingt durch Promotorhypermethylierung des MLH1-Gens und Verdacht auf Lynch Syndrom-bedingtes Endometriumkarzinom

	Häufigkeit (n=51)	Prozente (%)
<b>Histopathologischer Subtyp</b>		
Endometrioider Subtyp	44	86,3
Seröser Subtyp	0	0
Klarzelliger Subtyp	1	2,0
Undifferenzierter Subtyp	0	0
Gemischer Subtyp	3	5,8
Dedifferenzierter Subtyp	1	2,0
Karzinoid	1	2,0
Muzinöser Subtyp	1	2,0
<b>Grading</b>		
G1	11	21,6
G2	25	49,0
G3	15	29,4

**Tabelle 11:** Charakteristika der MMRd-Tumore

### **3.3 Deskriptive Statistik der Tumore mit Verdacht auf Lynch-Syndrom**

16 Patientinnen mit MMRd-Tumoren wurde nach Ausschluss einer Promotorhypermethylierung des MLH1-Gens eine genetische Testung auf das hereditäre Lynch-Syndrom empfohlen. Von 6 Patientinnen (37,5%, n=16) konnten aufgrund von Versterben oder fehlender Einwilligungserklärung keine genetischen Daten erhoben werden.

Das mediane Alter zum Operationszeitpunkt beträgt 56 Jahre und ist damit um 8 Jahre geringer als das mediane Alter in der gesamten Gruppe der Endometriumkarzinome.

12 Tumore (75%) weisen einen endometrioiden histopathologischen Subtyp auf, 2 Tumore (12,5%) einen gemischten Subtyp, ein Tumor (6,3%) ein Karzinosarkom und ein Tumor (6,3%) einen klarzelligen Subtyp.

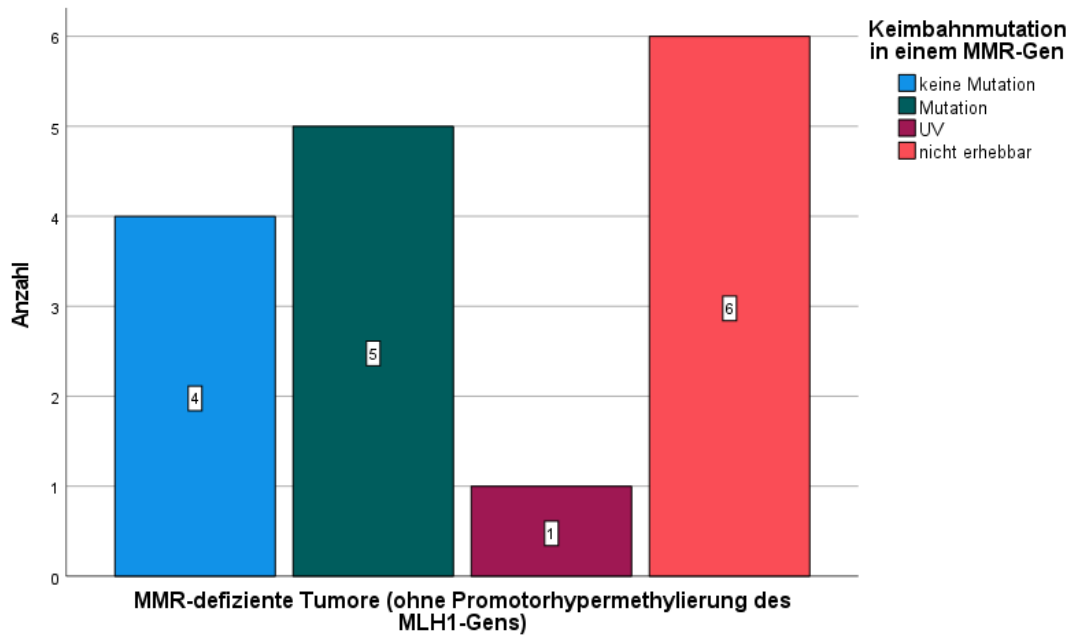
3 Fälle (18,8%) weisen einen G1-Tumor auf, 6 Fälle (37,5%) einen G2-Tumor und 7 Fälle (43,8%) einen G3-Tumor.

Im Tumor wurde bei 4 Patientinnen ein immunhistochemischer MLH1/PMS2-Ausfall, bei einer Patientin ein isolierter MSH2-Ausfall, bei 5 Patientinnen ein MSH2/MSH6-Ausfall und bei 6 Patientinnen ein isolierter MSH6-Ausfall festgestellt.

Allen Patientinnen wurde die Keimbahntestung empfohlen. 5 Patientinnen (31,3%) zeigen eine pathogene Variante in einem MMR-Gen, eine Patientin (6,3%) weist eine unklassifizierte Variante auf, bei 4 Patientinnen (25%) konnte keine Mutation festgestellt werden und bei 6 Patientinnen (37,5%) konnten keine genetischen Daten erhoben werden. Von den 5 Patientinnen mit pathogenen Varianten finden sich 3 Mutationen im MSH6-Gen und 2 im MSH2-Gen. Die unklassifizierte Variante zeigt sich im PMS2-Gen.

	Alter	G	Tumortyp	MMR-Ausfall im Tumor	Keimbahnmutation	Mutiertes Gen
1	61	G3	endometrioid	MLH1/PMS2	keine	-
2	71	G2	endometrioid	MLH1/PMS2	UV	PMS2
3	64	G3	gemischt	MSH2/MSH6	Keimbahnmutation	MSH6
4	61	G3	Karzinoid	MLH1/PMS2	n.e.	n.e.
5	55	G1	endometrioid	MSH2/MSH6	Keimbahnmutation	MSH2
6	53	G3	klarzellig	MSH6	n.e.	n.e.
7	50	G2	endometrioid	MSH6	n.e.	n.e.
8	66	G3	gemischt	MLH1/PMS2	keine	-
9	62	G2	endometrioid	MSH2/MSH6	Keimbahnmutation	MSH2
10	57	G1	endometrioid	MSH2	keine	-
11	52	G3	endometrioid	MSH6	keine	-
12	67	G2	endometrioid	MSH6	Keimbahnmutation	MSH6
13	46	G2	endometrioid	MSH6	n.e.	n.e.
14	53	G3	endometrioid	MSH6	Keimbahnmutation	MSH6
15	58	G2	endometrioid	MSH2/MSH6	n.e.	n.e.
16	59	G1	endometrioid	MSH2/MSH6	n.e.	n.e.

**Tabelle 12:** Patientinnencharakteristika der MMR-d-Tumore mit Verdacht auf ein hereditäres LS (Tumore mit Promotorhypermethylierung des MLH1-Gens wurden bereits ausgeschlossen)  
G=Grading, n.e. = nicht erhebbar, UV=unklassifizierte Variante



**Abbildung 15:** Keimbahnmutationen in der Gruppe der MMR-defizienten Tumoren (nach Ausschluss der Tumore mit Promotorhypermethylierung des MLH1-Gens)  
UV=unklassifizierte Variante

Insgesamt besteht bei 5 von 181 Patientinnen ein hereditäres LS, dies entspricht in unserer Studienpopulation einer Rate von 2,8% an Lynch-Syndrom bedingten Endometriumkarzinomen.

## 4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war eine Einschätzung der Prävalenz von Mismatch-Reparaturdefekten in Endometriumkarzinomen in einem Patientinnenkollektiv des Diagnostik- und Forschungsinstitutes für Pathologie der Medizinischen Universität Graz zwischen 2013 und 2021 im Rahmen der Diagnostik und die Korrelation mit genetischen Veränderungen der Keimbahn. Der Nachweis einer Keimbahnmutation hat eine herausragende Bedeutung hinsichtlich der Früherkennung und Vorsorge anderer möglicher Krebserkrankungen sowie des Tumorrisikos weiterer Familienangehöriger. Eine Einschätzung der Prävalenz könnte Screening-Algorithmen sowie die Entwicklung einer individualisierten Früherkennung, basierend auf sequenzspezifischen Varianten in den Mismatch-Reparaturgenen fördern.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Veränderungen (immunhistochemisch durch Expressionsverlust der DNA-Reparaturgene) in den Mismatchrepair-Genen MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 bestimmt. Bei MMR-defizienten (MMRd) Endometriumkarzinomen wurde nach Ausschluss einer Promotorhypermethylierung des MHL1-Gens von Seiten des Diagnostik- & Forschungsinstituts für Pathologie eine genetische Testung auf ein mögliches Lynch-Syndrom (LS) empfohlen.

Molekulare Keimbahnuntersuchungen bestätigen die Diagnose eines LS bei 16% bis 80% der Patientinnen mit einem MMRd Endometriumkarzinom, abhängig vom Muster der IHC-Proteinexpression und unter Ausschluss der Patientinnen mit Promotorhypermethylierung des MLH1-Gens. (75)

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass von 16 Patientinnen mit Verdacht auf LS-bedingtes MMRd-Endometriumkarzinom mindestens 5 eine pathogene Variante in einem MMR-Gen besitzen. Dies entspricht einem hereditären LS in mindestens 31% der Fälle.

Insgesamt besteht bei 5 von 181 Patientinnen ein hereditäres LS, dies entspricht in unserer Studienpopulation 2,8%. Diese Daten zeigen sich im Vergleich mit einer Metaanalyse von Ryan et al. (2019) mit über 12.600 untersuchten Endometriumkarzinomen und einer Rate von 3% an LS-bedingten

Endometriumkarzinomen sehr ähnlich. (12) Aufgrund der hohen Anzahl (6 von 16) an Fällen mit nicht erheblichen genetischen Daten ist aber anzunehmen, dass der Anteil an LS-bedingten Endometriumkarzinomen in dieser Studie höher wäre als in der Metaanalyse.

Eine Patientin zeigte im Tumor einen immunhistochemischen MLH1/PMS2-Ausfall und in der Keimbahntestung eine unklassifizierte Variante im PMS2-Gen.

Durchgeführte Studien von Hampel et al. (2018) und Shirts et al. (2018) legen nahe, dass die Tumorsequenzierung mit nachfolgender Keimbahnuntersuchung dem aktuellen Screening-Algorithmus hinsichtlich Sensitivität und zusätzlichen behandlungsrelevanten Informationen überlegen ist und die Variantenklassifizierung positiv beeinflussen kann. (76,77) Dies kann auch durch die Studie von Monalyn et al. (2019) bestätigt werden: bei 5 Patientinnen mit MMRd-Tumoren mit zuvor identifizierten unklassifizierten Keimbahn-Varianten (UVs) wurde ebenfalls eine Mutation oder Kopien-neutraler Heterozygotieverlust (CN-LOH) somatischen Ursprungs im selben LS-Gen festgestellt, was eine zusätzliche Beweislinie für die Umklassifizierung in pathogene/wahrscheinlich pathogene Varianten darstellt. Es sind zusätzliche Studien notwendig, um die Gewichtung der somatischen Daten verstehen und anwenden zu können. (42)

Eine Studie untersuchte das Vorhandensein von MMRd nicht-neoplastischen Endometriumdrüsen bei Patientinnen mit bekanntem Lynch-Syndrom in prophylaktischen Hysterektomie-Präparaten und endometrialen Küretagen. In 70% wurden MMRd nicht-neoplastische Endometriumdrüsen identifiziert, in allen Fällen zeigte sich der MMR-Proteinmangel spezifisch für die bekannte Keimbahnmutation. Keiner der Kontrollfälle zeigte MMRd nicht-neoplastische Endometriumdrüsen. Dies könnte zeigen, dass MMRd nicht-neoplastische Endometriumdrüsen ein für das Lynch-Syndrom spezifischer Marker sein könnte. (78)

In unserer Studie zeigten 4 von 16 Patientinnen mit Verdacht auf LS-bedingtes Endometriumkarzinom bei MMR-Proteinmangel im Tumor keine Keimbahnmutation. Diese Fälle werden als „Lynch-ähnlich“ oder „Lynch-Syndrom-Verdachtsfälle“ bezeichnet. Neuere Studien schätzen, dass das Krebsrisiko für

Verwandte von Lynch-Syndrom-Verdachtsfällen niedriger ist als für Verwandte von Personen mit nachgewiesenen MMR-Genmutationen, aber höher als für Verwandte von Personen mit Tumor-MMR-Mangel, der durch Hypermethylierung des MLH1-Genpromotors entsteht. Die Ursache des Tumor-MMR-Mangels bei Lynch-Syndrom-Verdachtsfällen ist wahrscheinlich entweder auf nicht identifizierte Keimbahn-MMR-Genmutationen, somatischen Zellmosaizismus oder biallelische somatische Inaktivierung zurückzuführen. (75) In einer Studie von Mensenkamp et al. (2014) wurde bei der Hälfte der MMR-defizienten Kolorektal- und Endometriumkarzinome, die weder auf eine Keimbahnmutation noch auf eine Promotorhypermethylierung des MLH1-Gens zurückzuführen sind, eine biallelische somatische Inaktivierung, also 2 erworbene Ereignisse, gefunden. (79) Es wird auch über nicht-genetische Mechanismen als weitere Ursache für einen MMR-Protein-Ausfall berichtet: eine präoperative Chemotherapie oder kombinierte Chemo-Strahlentherapie kann mit einer reduzierten MSH6-Proteinexpression in Abwesenheit von Keimbahn- oder somatischen Mutationen in ansonsten MMR-profizienten Karzinomen einhergehen. Als mögliche Ursachen werden Hypoxie oder zytotoxischer Stress diskutiert. (80) Die Bestimmung der zugrundeliegenden Ursache des Tumor-MMR-Mangels bei Lynch-Syndrom-Verdachtsfällen wird wahrscheinlich die derzeitigen Triagierungsschemata zur Identifizierung von Keimbahn-MMR-Genmutationen bei krebserkrankten Personen und deren Verwandten neu gestalten. (75) Im Falle einer nachgewiesenen biallelischen Inaktivierung als Ursache des MMRd-Endometriumkarzinoms müsste dieses nicht mehr als „Lynch-ähnlich“ eingestuft werden und könnte Screeninguntersuchungen reduzieren. (79)

Zusammenfassend demonstriert diese Studie, dass die genetische Testung der Keimbahn bei somatischen MMR-Ausfällen aufgrund der hohen Rate an Keimbahnmutationen unbedingt empfohlen werden sollte. Eine gepaarte Tumor- und Keimbahnsequenzierung könnte das Management der unklassifizierten Varianten durch eine Einstufung in eher neutrale oder eher pathogene Varianten positiv beeinflussen. Weitere Studien sind notwendig, um die Lynch-Syndrom-Verdachtsfälle näher klassifizieren zu können. Ein neuer Marker für das LS könnten MMRd nicht-neoplastische Endometriumdrüsen sein. Die Identifizierung

in Curettagen oder Biopsien könnte eine frühzeitige Diagnosestellung ermöglichen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Statistik Austria.  
[https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/gebaermutterkoerper/index.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/gebaermutterkoerper/index.html). Aufgerufen am 31/05/2020.
2. Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 4. Auflage Heidelberg: Springer Medizin; 2014, p. 37-54.
3. Bokhman J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* Februar 1983;15(1):10–7.
4. S3-Leitlinie - Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-034OLI\\_S3\\_Endometriumkarzinom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2018-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-034OLI_S3_Endometriumkarzinom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-04.pdf). Aufgerufen am 31/05/2020.
5. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Lund E, u. a. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol.* Dezember 2010;172(12):1394–403.
6. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* Februar 1995;85(2):304–13.
7. Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, Haque R, Runowicz CD, Aragaki AK, u. a. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women’s Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* März 2016;108(3).
8. Lacey JVJ, Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, Schairer C. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol. Juli 2005;14(7):1724–31.
9. Senkus-Konefka E, Konefka T, Jassem J. The effects of tamoxifen on the female genital tract. *Cancer Treat Rev.* Mai 2004;30(3):291–301.

10. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control*. Dezember 2010;21(12):2303–8.
11. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet (London, England)*. Februar 2008;371(9612):569–78.
12. Ryan NAJ, Glaire MA, Blake D, Cabrera-Dandy M, Evans DG, Crosbie EJ. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med [Internet]*. 2019;21(10):2167–80. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0536-8>
13. Pothuri B, Ramondetta L, Eifel P, Deavers M, Wilton A, Alektiar K, u. a. Radiation-associated endometrial cancers are prognostically unfavorable tumors: A clinicopathologic comparison with 527 sporadic endometrial cancers. *Gynecol Oncol*. 1. Dezember 2006;103:948–51.
14. Auranen A, Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Mai 2011;90(5):437–44.
15. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, Kenter GG, Carpenter R, Vasen HFA, u. a. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer*. März 2002;94(6):1708–12.
16. Rijcken FEM, Mourits MJE, Kleibeuker JH, Hollema H, van der Zee AGJ. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol*. Oktober 2003;91(1):74–80.
17. Lécuru F, Le Frère Belda MA, Bats AS, Tulpin L, Metzger U, Olschwang S, u. a. Performance of office hysteroscopy and endometrial biopsy for detecting endometrial disease in women at risk of human non-polyposis colon cancer: a prospective study. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2008;18(6):1326–31.

18. Helder-Woolderink JM, De Bock GH, Sijmons RH, Hollema H, Mourits MJE. The additional value of endometrial sampling in the early detection of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Gynecol Oncol*. November 2013;131(2):304–8.
19. Manchanda R, Saridogan E, Abdelraheim A, Johnson M, Rosenthal AN, Benjamin E, u. a. Annual outpatient hysteroscopy and endometrial sampling (OHES) in HNPCC/Lynch syndrome (LS). *Arch Gynecol Obstet*. Dezember 2012;286(6):1555–62.
20. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3- Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 1.1, August 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL. 2014; Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales->.
21. Pennant ME, Mehta R, Moody P, Hackett G, Prentice A, Sharp SJ, u. a. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG*. Februar 2017;124(3):404–11.
22. El-Sharkawy M, El-Mazny A, Ramadan W, Hatem D, Abdel-Hafiz A, Hammam M, u. a. Three-dimensional ultrasonography and power Doppler for discrimination between benign and malignant endometrium in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *BMC Womens Health*. März 2016;16:18.
23. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, u. a. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. Juli 2010;116(1):160–7.
24. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane database Syst Rev*. September 2012;(9):CD006655.
25. Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ, Ramondetta LM, Silva EG, Jhingran A, u. a. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol Oncol*. Dezember 2003;91(3):463–9.
26. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, u. a. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up<sup>2020</sup>; *Ann Oncol*

- [Internet]. 1. Jänner 2016;27(1):16–41. Verfügbar unter:  
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484>
27. Kommos S, McConechy MK, Kommos F, Leung S, Bunz A, Magrill J, u. a. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Mai 2018;29(5):1180–8.
  28. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, u. a. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* [Internet]. 2017;123(5):802–13. Verfügbar unter:  
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.30496>
  29. Haruma T, Nagasaka T, Nakamura K, Haraga J, Nyuya A, Nishida T, u. a. Clinical impact of endometrial cancer stratified by genetic mutational profiles, POLE mutation, and microsatellite instability. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195655.
  30. Hussein YR, Weigelt B, Levine DA, Schoolmeester JK, Dao LN, Balzer BL, u. a. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc*. April 2015;28(4):505–14.
  31. Almadani N, Thompson EF, Tessier-Cloutier B, Pors J, Hoang L. An update of molecular pathology and shifting systems of classification in tumours of the female genital tract. *Diagnostic Histopathol* [Internet]. 2020;26(6):278–88. Verfügbar unter:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S175623172030058X>
  32. Wu H-X, Wang Z-X, Zhao Q, Chen D-L, He M-M, Yang L-P, u. a. Tumor mutational and indel burden: a systematic pan-cancer evaluation as prognostic biomarkers. *Ann Transl Med*. November 2019;7(22):640.
  33. Baretti M, Le DT. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther*. September 2018;189:45–62.
  34. Peltomäki P. Deficient DNA mismatch repair: a common etiologic factor for colon cancer. *Hum Mol Genet*. April 2001;10(7):735–40.
  35. MMR-Gene. [https://media.springernature.com/full/springer-static/image/art%3A10.1007%2Fs10147-019-01494-y/MediaObjects/10147\\_2019\\_1494\\_Fig1\\_HTML.png](https://media.springernature.com/full/springer-static/image/art%3A10.1007%2Fs10147-019-01494-y/MediaObjects/10147_2019_1494_Fig1_HTML.png) Aufgerufen am 18/04/2021.

36. Oberndorfer F, Müllauer L. „DNA mismatch repair“ und Mikrosatelliteninstabilität: Testmethoden. JATROS Hämatologie & Onkologie. 2019. 3: 61-64.
37. Peltomäki P. Update on Lynch syndrome genomics. Fam Cancer. Juli 2016;15(3):385–93.
38. Dymerska D, Gołębiowska K, Kuświk M, Rudnicka H, Scott RJ, Billings R, u. a. New EPCAM founder deletion in Polish population. Clin Genet. Dezember 2017;92(6):649–53.
39. Espenschied CR, LaDuca H, Li S, McFarland R, Gau C-L, Hampel H. Multigene Panel Testing Provides a New Perspective on Lynch Syndrome. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. August 2017;35(22):2568–75.
40. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, Antoniou AC, Lee A, Giles GG, u. a. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol. März 2017;26(3):404–12.
41. Blount J, Prakash A. The changing landscape of Lynch syndrome due to PMS2 mutations. Clin Genet. Juli 2018;94(1):61–9.
42. Salvador MU, Truelson MRF, Mason C, Souders B, LaDuca H, Dougall B, u. a. Comprehensive Paired Tumor/Germline Testing for Lynch Syndrome: Bringing Resolution to the Diagnostic Process. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. März 2019;37(8):647–57.
43. Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R, u. a. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cell. Dezember 1993;75(6):1215–25.
44. Zippl M, Jochum W. Mikrosatelliten-Instabilität. SZO 2019; 4: 19–25.
45. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. Bd. 15, Nature reviews. Cancer. England; 2015. S. 181–94.
46. Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E, Zerres K. Taschenlehrbuch Humangenetik. Thieme Verlag, 2011, p. 516.
47. Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, Kikuchi-Yanoshita R, Muraoka M, Yasuno M, u. a. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Nat Genet. 1997;17:271–2.

48. Nicolaides NC, Carter KC, Shell BK, Papadopoulos N, Vogelstein B, Kinzler KW. Genomic organization of the human PMS2 gene family. *Genomics*. November 1995;30(2):195–206.
49. NCBI EPCAM. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4072>. Aufgerufen am 27/10/2020.
50. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, u. a. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell*. Dezember 1993;75(5):1027–38.
51. Kempers MJE, Kuiper RP, Ockeloen CW, Chappuis PO, Hutter P, Rahner N, u. a. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol*. Jänner 2011;12(1):49–55.
52. Wagener Ch, Müller O. *Molekulare Onkologie: Entstehung, Progression, klinische Aspekte*. Thieme Verlag, 2010. p. 112-116.
53. Zirn B, Mehnert K. *Handbuch für die Genetische Sprechstunde*. Springer-Verlag Deutschland 2018.
54. Lehmann U. DNA-Methylierung. *Der Pathologe* 2010; 31(2):274-9.
55. Egoavil C, Alenda C, Castillejo A, Paya A, Peiro G, Sánchez-Heras A-B, u. a. Prevalence of Lynch syndrome among patients with newly diagnosed endometrial cancers. *PLoS One*. 2013;8(11):e79737.
56. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, u. a. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J cancer*. April 1999;81(2):214–8.
57. Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA Cancer J Clin*. Mai 2018;68(3):217–31.
58. Backes FJ, Cohn DE. Lynch syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. Juni 2011;54(2):199–214.
59. Daniels MS, Urbauer DL, Zangeneh A, Batte BAL, Dempsey KM, Lu KH. Outcomes of screening endometrial cancer patients for Lynch syndrome by patient-administered checklist. *Gynecol Oncol*. Dezember 2013;131(3):619–23.
60. Salvesen HB, MacDonald N, Ryan A, Iversen OE, Jacobs IJ, Akslen LA, u. a. Methylation of hMLH1 in a population-based series of endometrial

- carcinomas. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. September 2000;6(9):3607–13.
61. Bisgaard ML, Jäger AC, Myrhøj T, Bernstein I, Nielsen FC. Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC): phenotype-genotype correlation between patients with and without identified mutation. *Hum Mutat*. Juli 2002;20(1):20–7.
62. Vasen HFA, Watson P, Mecklin J, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* [Internet]. 1. Juni 1999;116(6):1453–6. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70510-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70510-X)
63. Klinische Kriterien für HNPCC. <https://www.humangenetics.uni-bonn.de/de/beratung/diagnostik/Molekulargenetische-Diagnostik/hereditaeres-nicht-polypooses-kolonkarzinom-hnpcc-lynch-syndrom/klinische-kriterien-fuer-hnpcc>. Aufgerufen am 12/10/2020.
64. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, u. a. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 18. Februar 2004;96(4):261–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14970275>
65. Sjursen W, McPhillips M, Scott RJ, Talseth-Palmer BA. Lynch syndrome mutation spectrum in New South Wales, Australia, including 55 novel mutations. *Mol Genet genomic Med*. März 2016;4(2):223–31.
66. Hampel H, Frankel W, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, u. a. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res*. August 2006;66(15):7810–7.
67. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, Shia J, Bandlamudi C, Mandelker D, u. a. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Februar 2019;37(4):286–95.
68. Wimmer K, Hulla W, Zschocke J, Lax SF, Webersinke G, Zelger B, u. a. Erfassung von erblichem Dickdarm- und Gebärmutterkrebs. *Der Onkol* [Internet]. 2020;26(9):846–55. Verfügbar unter:

<https://doi.org/10.1007/s00761-020-00773-y>

69. Pathak SJ, Mueller JL, Okamoto K, Das B, Hertecant J, Greenhalgh L, u. a. EPCAM mutation update: Variants associated with congenital tufting enteropathy and Lynch syndrome. *Hum Mutat.* Februar 2019;40(2):142–61.
70. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Aretz S, u. a. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut.* Juli 2010;59(7):975–86.
71. Jansen AM, van Wezel T, van den Akker BE, Ventayol Garcia M, Ruano D, Tops CM, u. a. Combined mismatch repair and POLE/POLD1 defects explain unresolved suspected Lynch syndrome cancers. *Eur J Hum Genet.* Juli 2016;24(7):1089–92.
72. Liu J, Jiang W, Mao K, An Y, Su F, Kim BYS, u. a. Elevated risks of subsequent endometrial cancer development among breast cancer survivors with different hormone receptor status: a SEER analysis. *Breast Cancer Res Treat.* April 2015;150(2):439–45.
73. Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellví-Bel S, Alenda C, Llor X, u. a. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA [Internet].* April 2005;293(16):1986—1994. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1001/jama.293.16.1986>
74. Shia J. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry. *J Mol Diagn [Internet].* 2008/06/13. Juli 2008;10(4):293–300. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18556767>
75. Buchanan DD, Tan YY, Walsh MD, Clendenning M, Metcalf AM, Ferguson K, u. a. Tumor mismatch repair immunohistochemistry and DNA MLH1 methylation testing of patients with endometrial cancer diagnosed at age younger than 60 years optimizes triage for population-level germline mismatch repair gene mutation testing. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* Jänner 2014;32(2):90–100.
76. Hampel H, Pearlman R, Beightol M, Zhao W, Jones D, Frankel WL, u. a. Assessment of Tumor Sequencing as a Replacement for Lynch Syndrome Screening and Current Molecular Tests for Patients With Colorectal Cancer.

- JAMA Oncol. Juni 2018;4(6):806–13.
77. Shirts BH, Konnick EQ, Upham S, Walsh T, Ranola JMO, Jacobson AL, u. a. Using Somatic Mutations from Tumors to Classify Variants in Mismatch Repair Genes. *Am J Hum Genet.* Juli 2018;103(1):19–29.
  78. Wong S, Hui P, Buza N. Frequent loss of mutation-specific mismatch repair protein expression in nonneoplastic endometrium of Lynch syndrome patients. *Mod Pathol.* 13. Jänner 2020;33.
  79. Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WAG, Goossens M, Ouchene H, Hendriks-Cornelissen SJB, u. a. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology.* März 2014;146(3):643-646.e8.
  80. Shia J, Zhang L, Shike M, Guo M, Stadler Z, Xiong X, u. a. Secondary mutation in a coding mononucleotide tract in MSH6 causes loss of immunoexpression of MSH6 in colorectal carcinomas with MLH1/PMS2 deficiency. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc.* Jänner 2013;26(1):131–8.