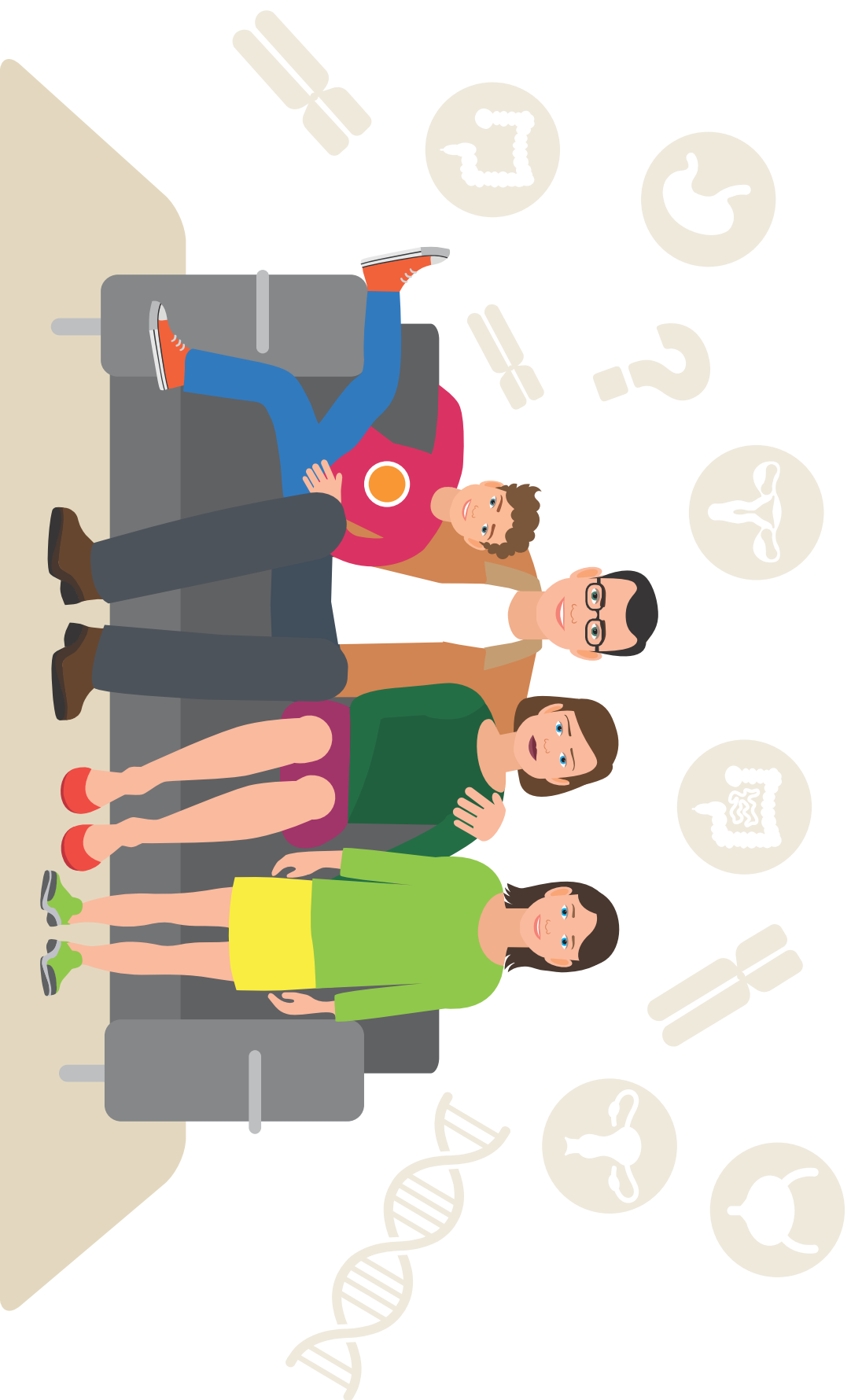


# Beratungsleitfaden Lynch-Syndrom



## Motivation und Ziele

- Welche Erwartungen haben Sie an das Gespräch?
- Was sind Ihre konkreten Ziele für dieses Gespräch?
- Gibt es konkrete Fragestellungen, bei denen wir helfen können?



# Gesprächsinhalte

## Hintergrund

- Familiäre Krebserkrankungen - erblich?
- Grundlagen der Genetik und der Vererbung

## Erhebung des Stammbaumes

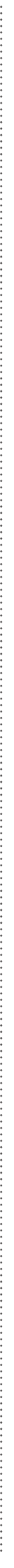
- Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Genveränderung?

## Genetische Testung

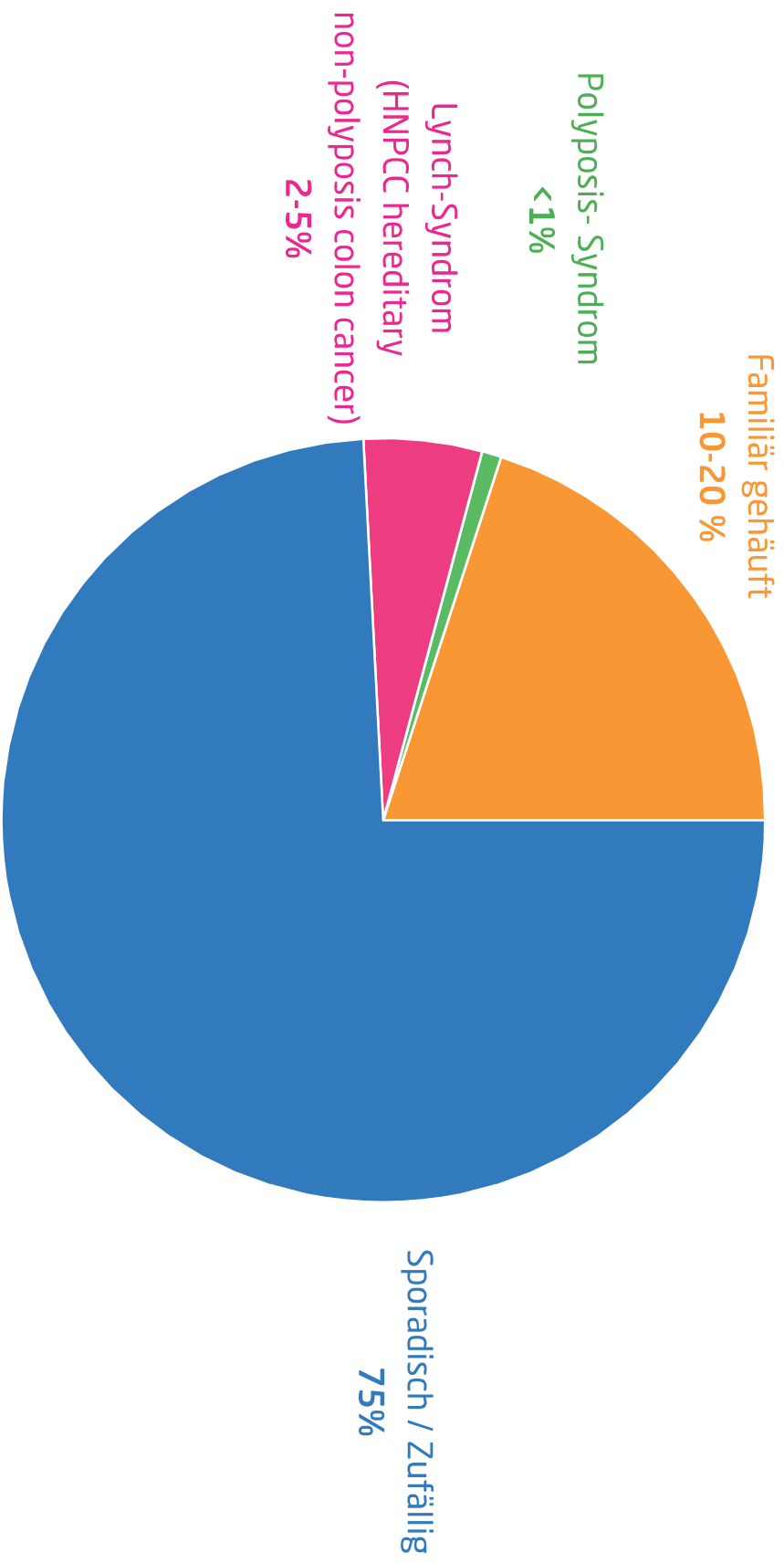
- Ablauf einer genetischen Testung
- Gesetzliche Grundlagen

## Persönliche Konsequenzen aus Testergebnissen

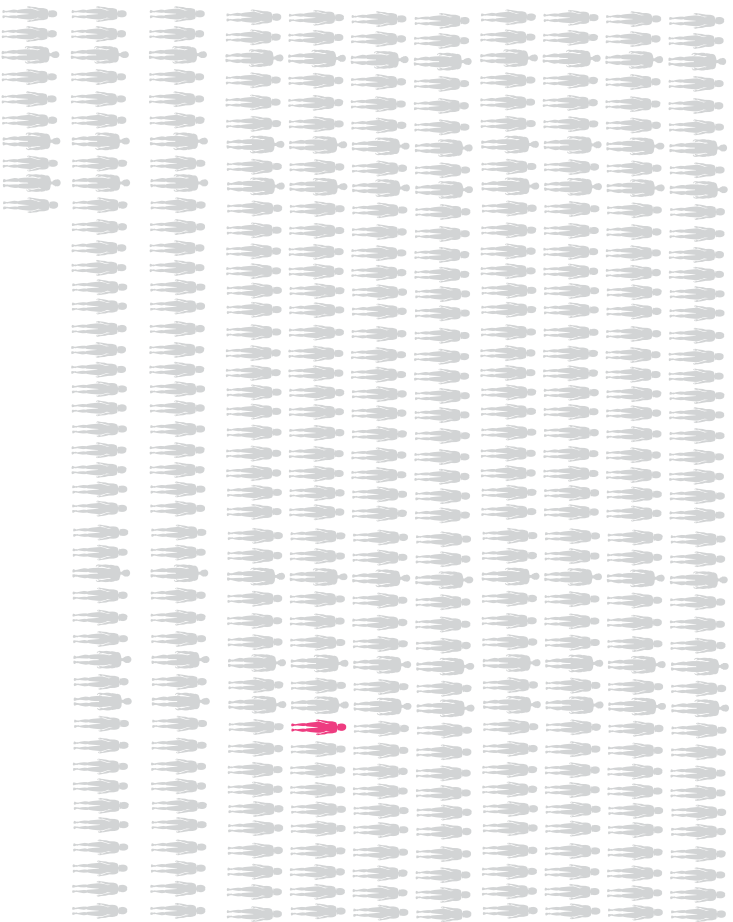
- Mögliche Testergebnisse
- Was tun bei erhöhtem Krebsrisiko?



# Entstehung von Dickdarmkrebs



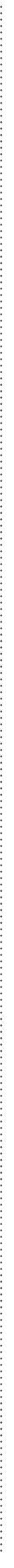
# Vorkommen des Lynch-Syndroms



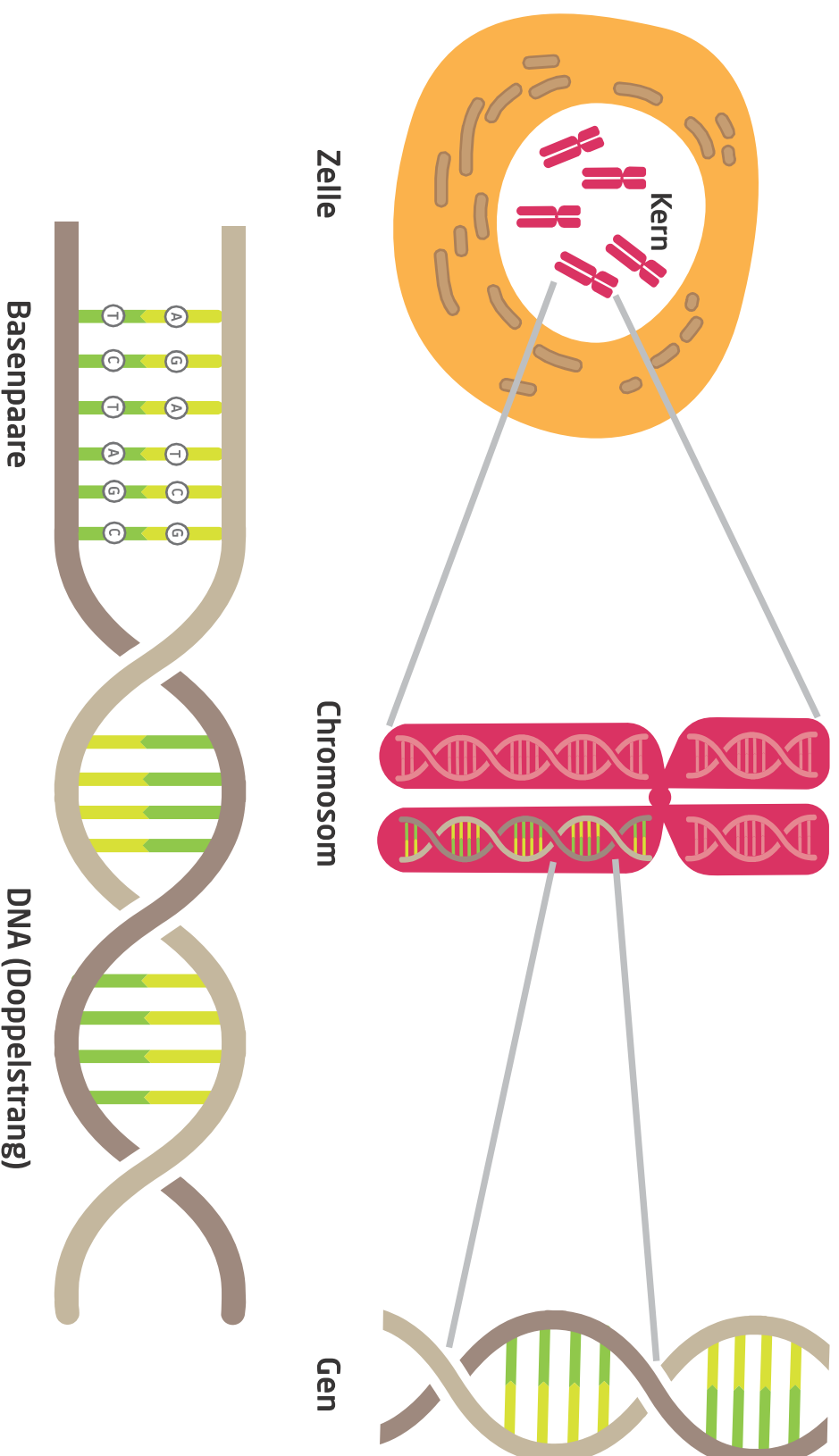
- selten, 1:270 - 1:440 in der Bevölkerung
- betrifft ca. 3% Patienten mit Darmkrebs
- betrifft ca. 5% Patientinnen mit Gebärmutterkrebs
- häufigste erbliche Ursache für Darmkrebs- und Gebärmutterkrebs weltweit

## Wann wird eine erbliche Ursache vermutet?

- Darmkrebs in jungem Alter (<50J), Lokalisation rechtsseitig
- Mehrfache Darmkrebserkrankungen bei einer Person
- Darmkrebs und weitere Tumoren aus dem Lynch-Syndrom-Spektrum: Gebärmutterkrebs, Eierstockkrebs, Magenkrebs, Dünndarmkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Harnleiter-/Blasenkrebs, u.a.
- Gebärmutterkrebs <60J
- Nachgewiesene Instabilität oder Verlust der Eiweiss-Expression im Tumor
- Häufung Lynch-Syndrom typischer Krebserkrankungen in der Familie



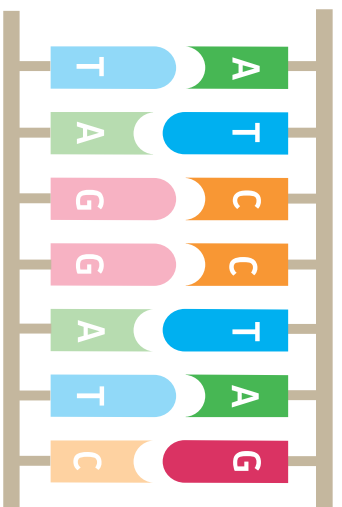
# Grundlagen der Genetik



# Gene als Bauanleitung für Proteine



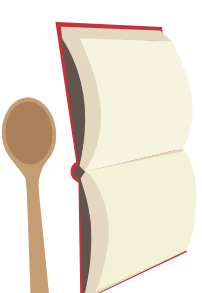
Gen



Basenpaare / Nukleotide



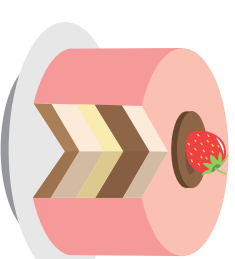
Eiweiss / Protein



Rezept



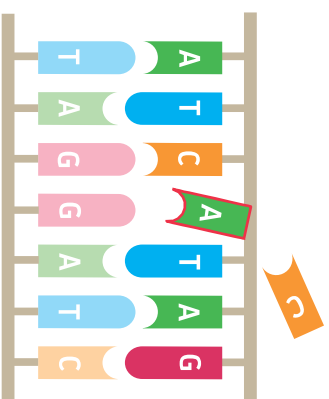
Zutaten



Kuchen



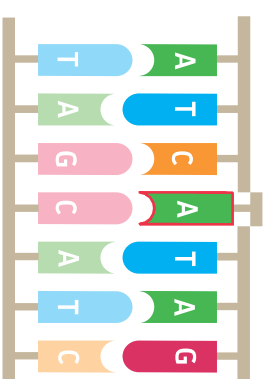
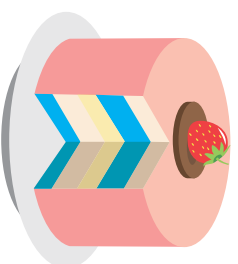
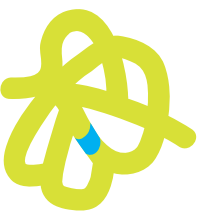
# Folgen einer Genveränderung



Mutation



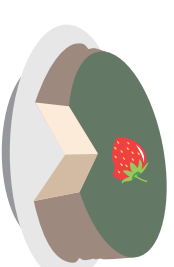
Falsche Zutat



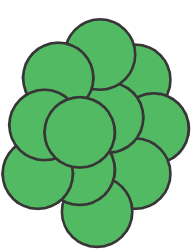
Mutation



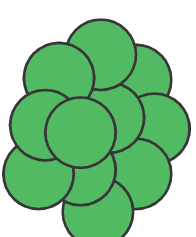
Fehlende Zutat



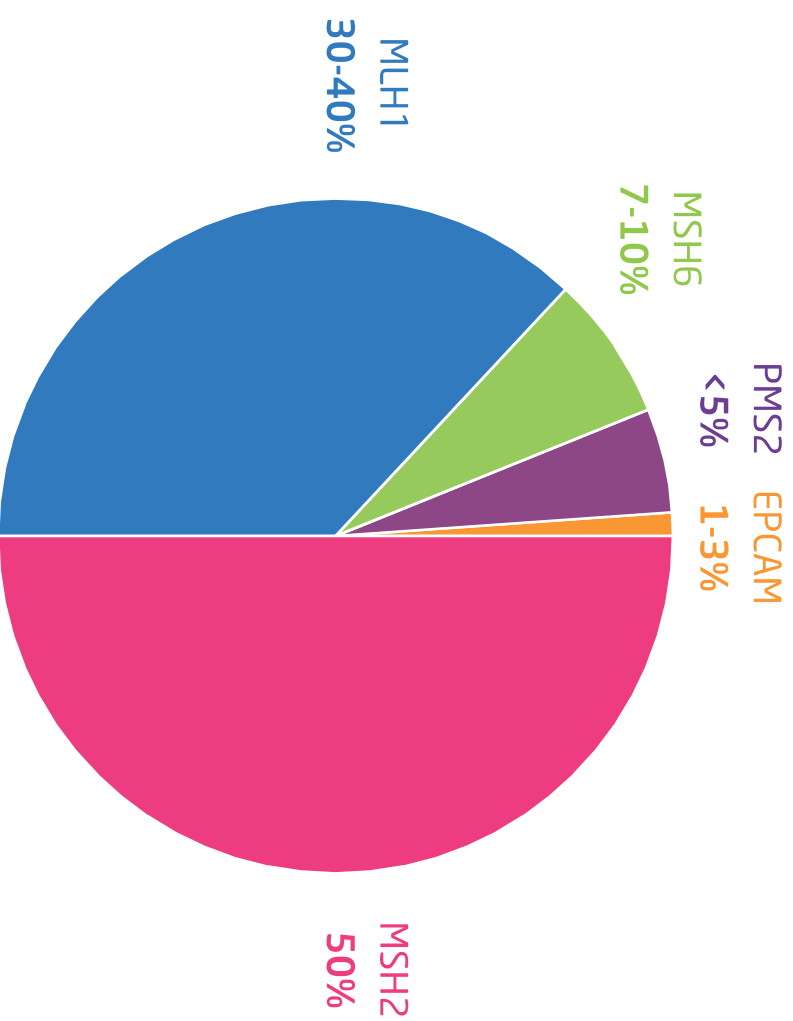
## Sporadischer Darmkrebs



## Erblicher Darmkrebs



# Genveränderungen beim Lynch-Syndrom



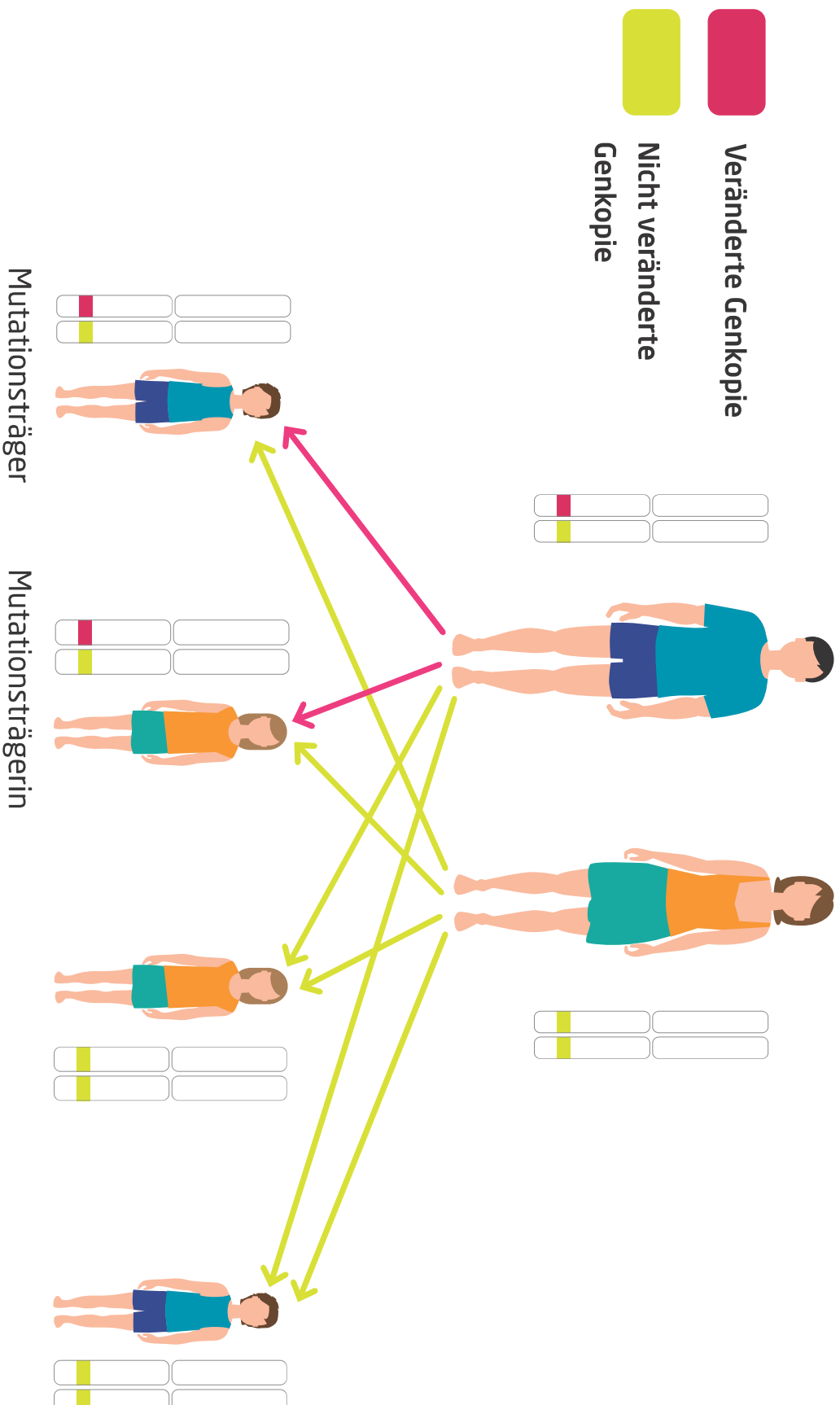
**Mutation in einem DNA-Mismatch-Reparatur-Gen (MLH1, MSH2/EPCAM, MSH6, PMS2)**

→ führt zum Ausfall des entsprechenden Eiweisses bzw. einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumorgewebe

Referenz: Tuttlewska et al Hereditary Cancer in Clinical Practice 2013

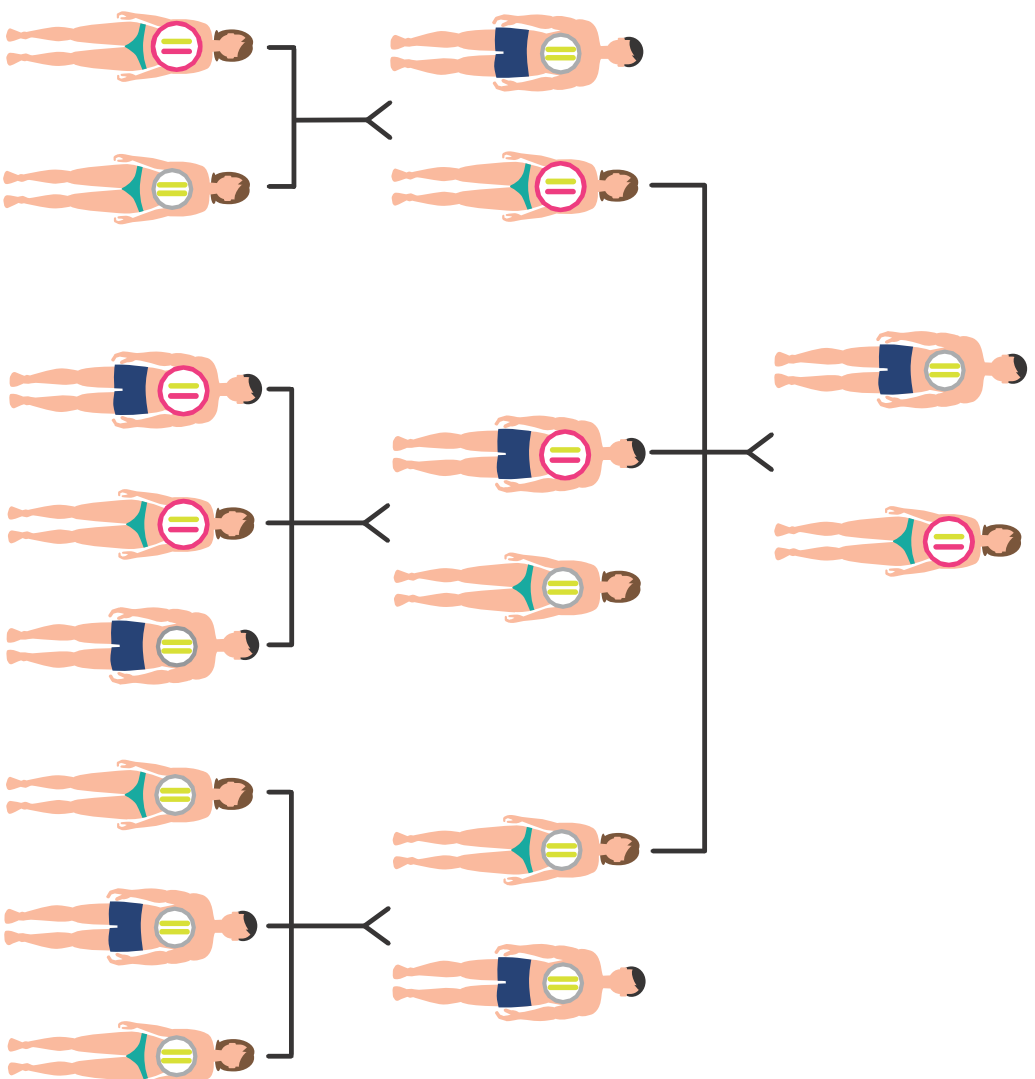
# Autosomal dominant Erbgang

## 50% Wahrscheinlichkeit für Vererbung an die nächste Generation

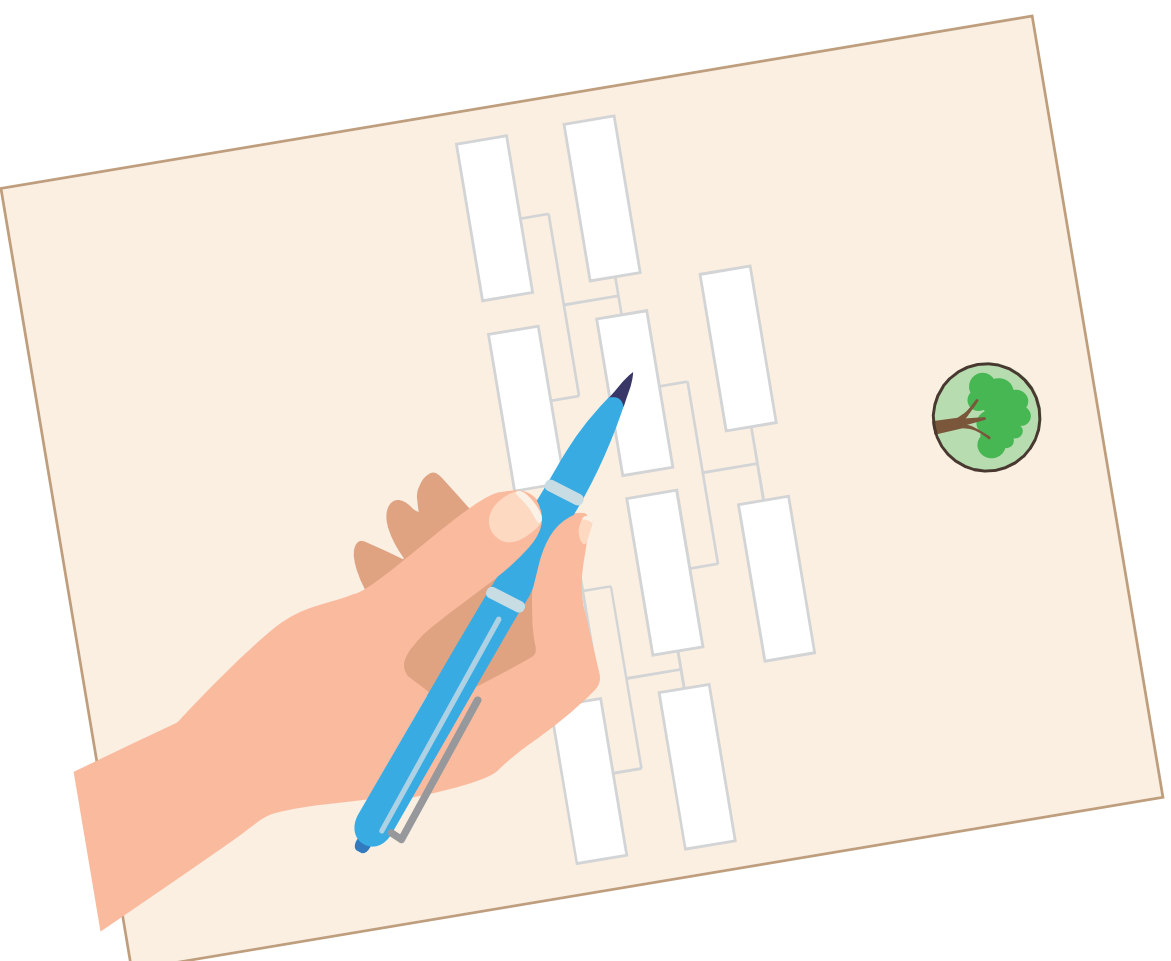


Nicht veränderte Genkopie

Veränderte Genkopie



# Stammbaum



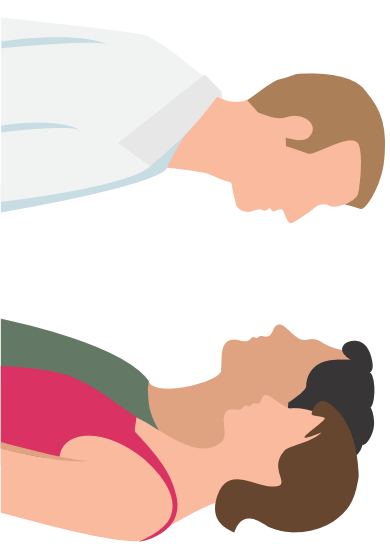
# Ablauf einer genetischen Testung



Blutentnahme



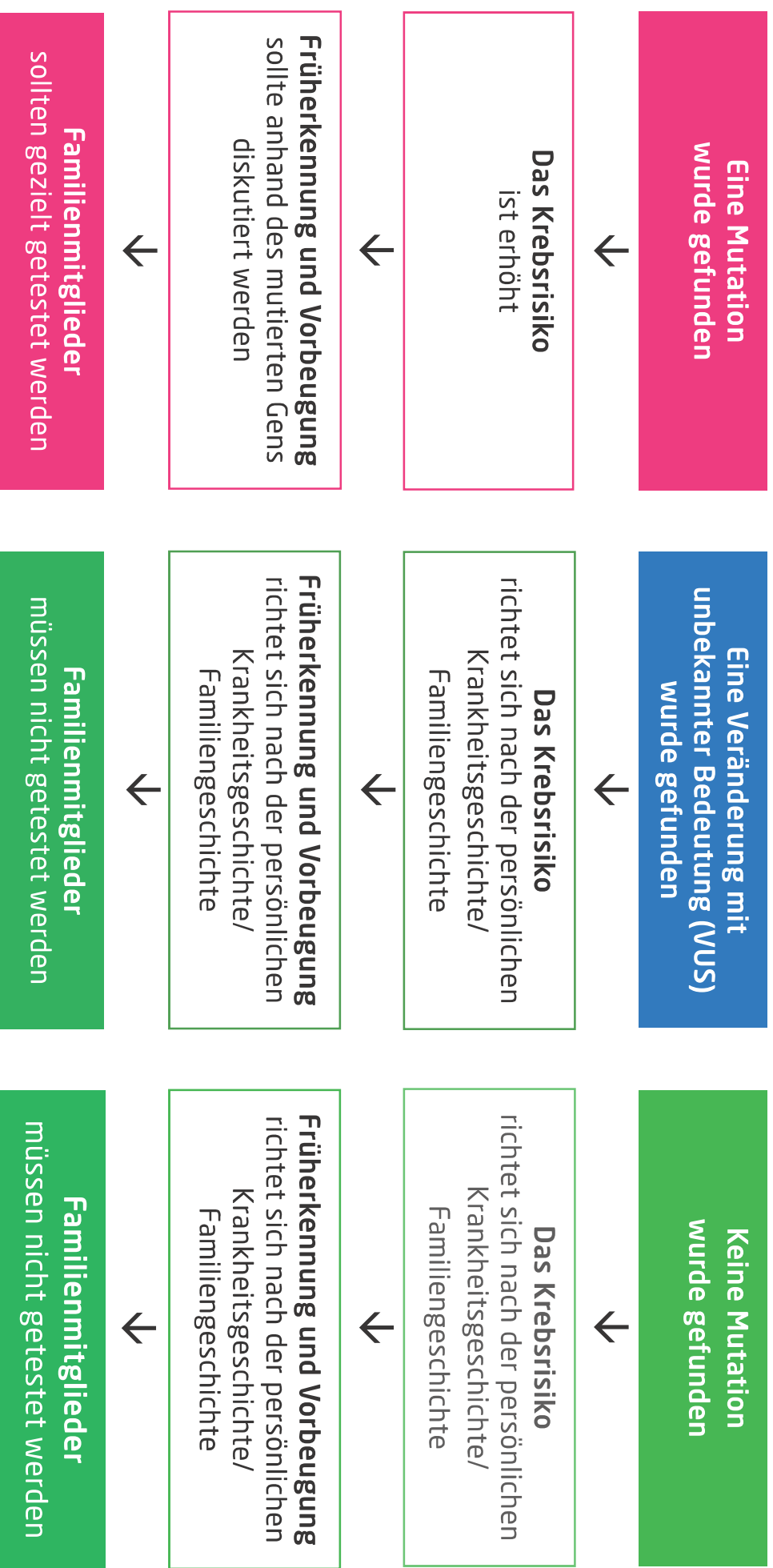
Gen-Analyse



Resultatbesprechung im Rahmen  
einer genetischen Beratung

- Pflichtleistung der Krankenkasse, wenn die Bedingungen für die genetische Abklärung erfüllt sind.
- Vor der Testung sollte eine Kostengutsprache bei der Krankenkasse eingeholt werden.

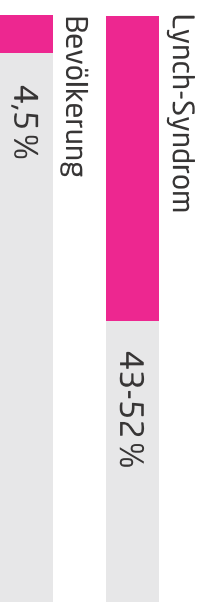
## Was bedeutet mein Testresultat?



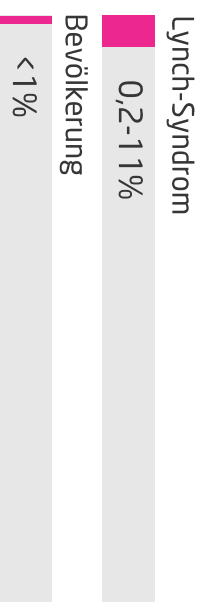


# Lynch-Syndrom - Lebenszeitrisiko für Krebserkrankungen

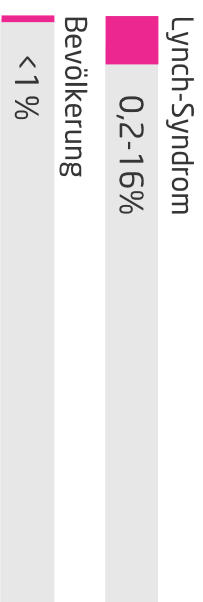
## Dickdarmkrebs



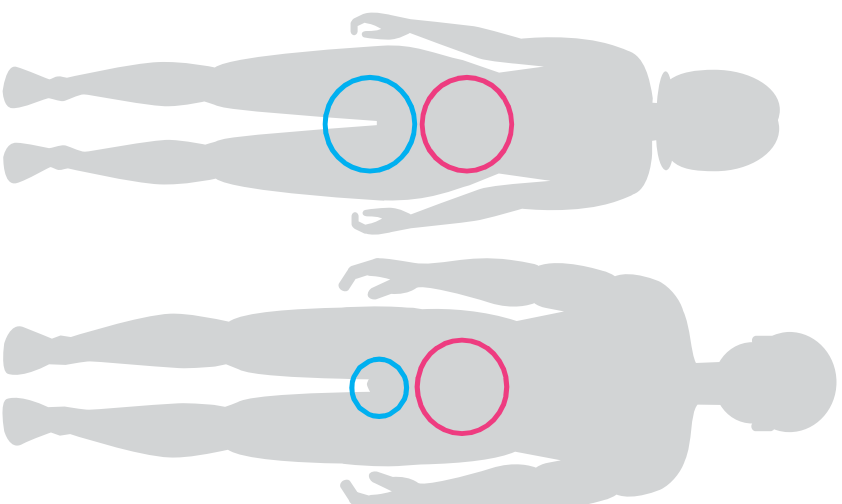
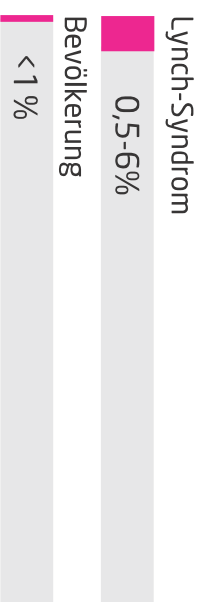
## Dünndarmkrebs



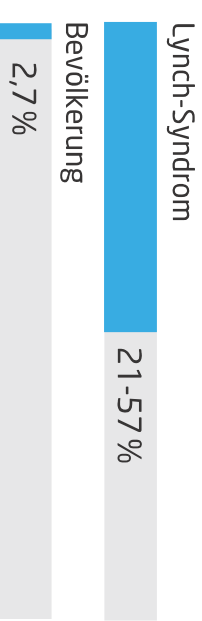
## Magenkrebs



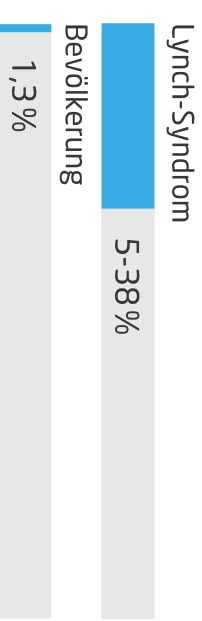
## Bauchspeicheldrüsenkrebs



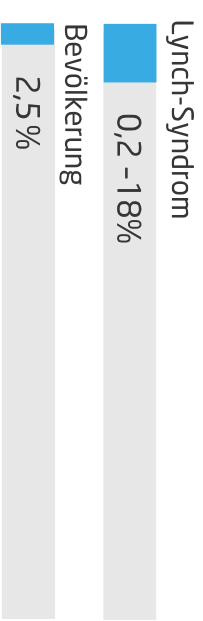
## Gebärmutterkrebs



## Eierstockkrebs



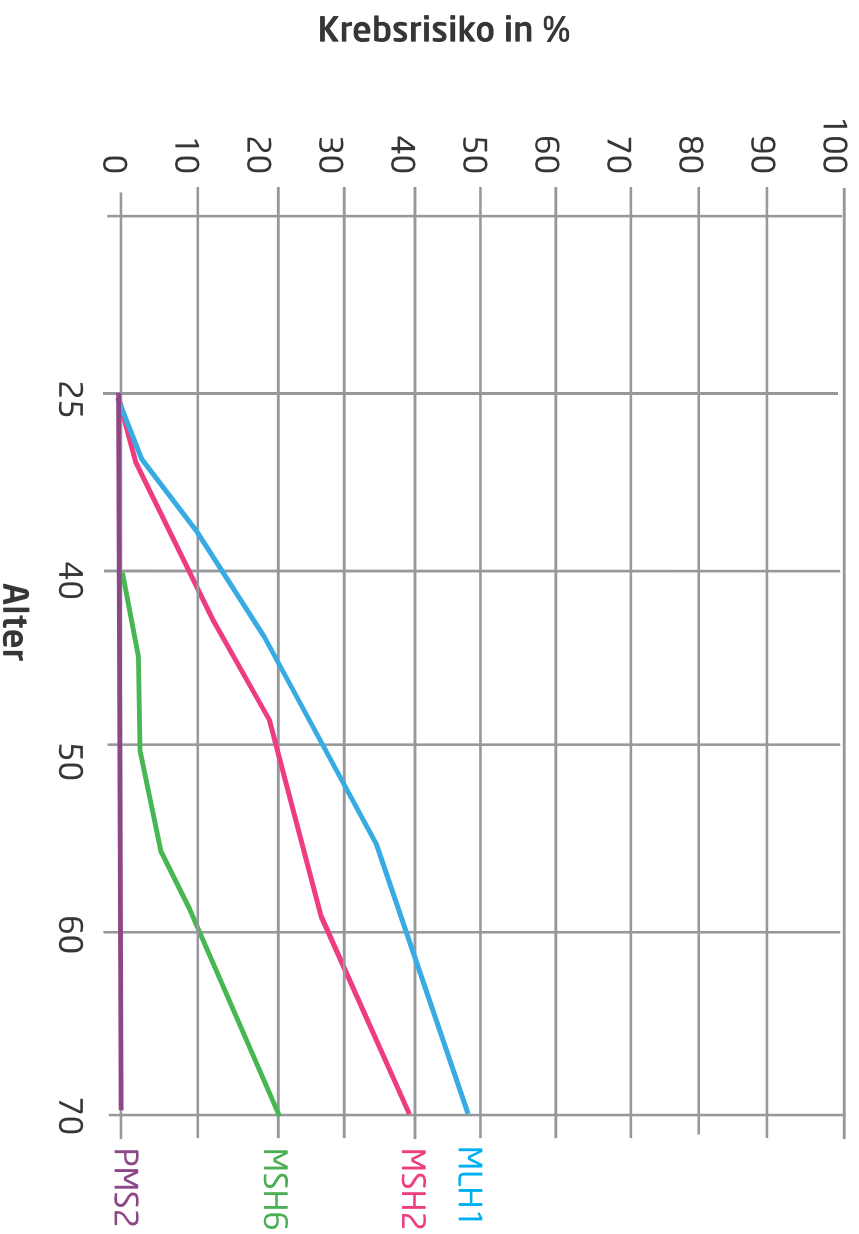
## Harnleiter- / Blasenkrebs



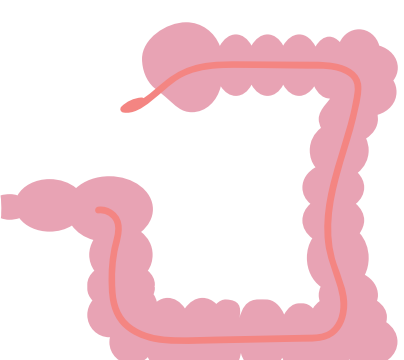
→ Zusätzlich leicht erhöhtes Risiko für Tumoren Tumoren der Gallenwege, Brust, Prostata sowie des Gehirns

# Dickdarmkrebs

Risiko abhängig von Alter und Mutation



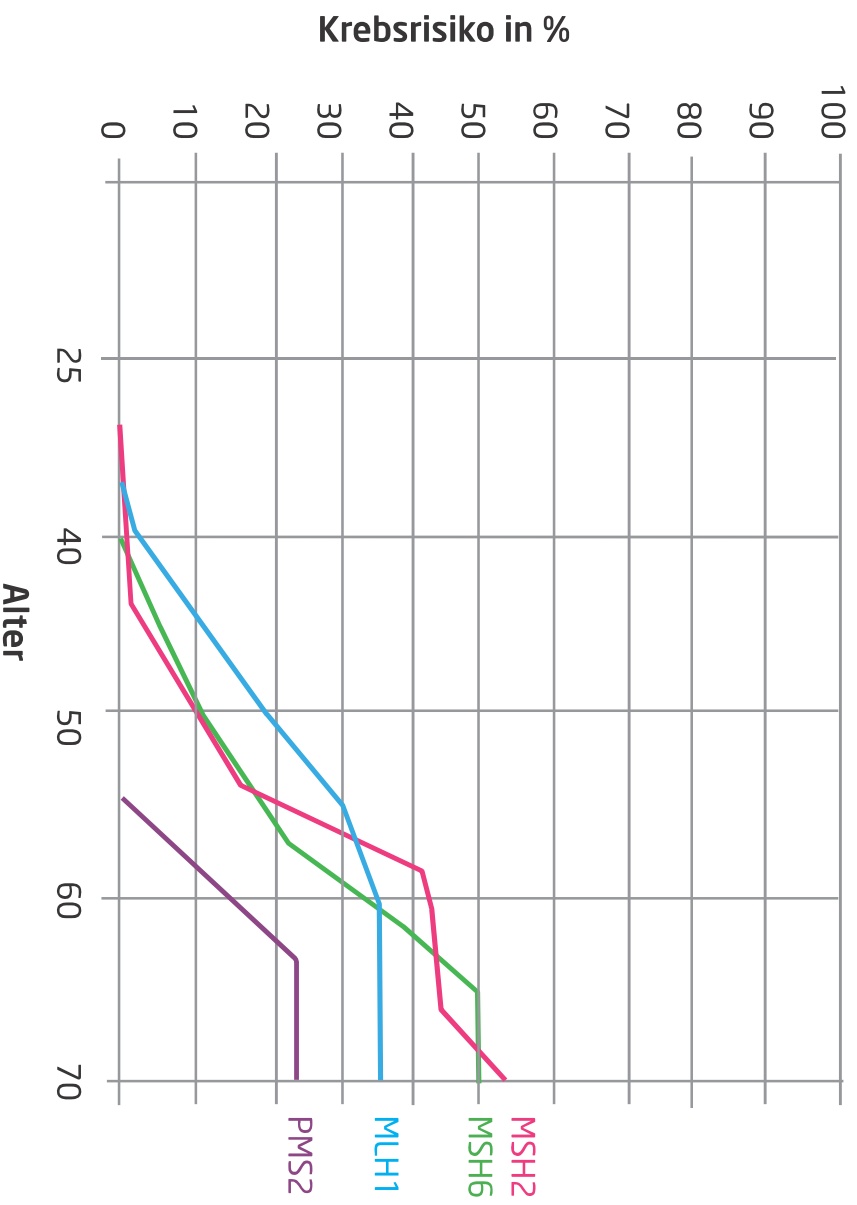
Referenz: Möller P, et al Gut 2017



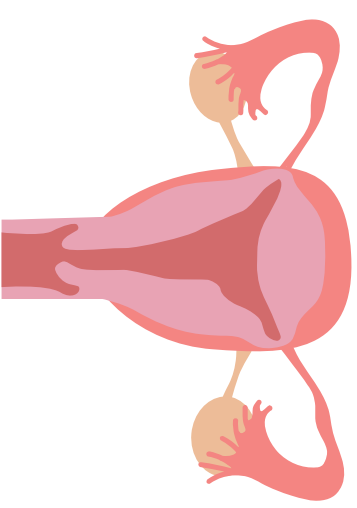
→ Individuelle Risikoberechnung:  
prospektive Lynch-Syndrom Datenbank  
[www.plsd.eu](http://www.plsd.eu)

# Gebärmutterkrebs

Risiko abhängig von Alter und verändertem Gen

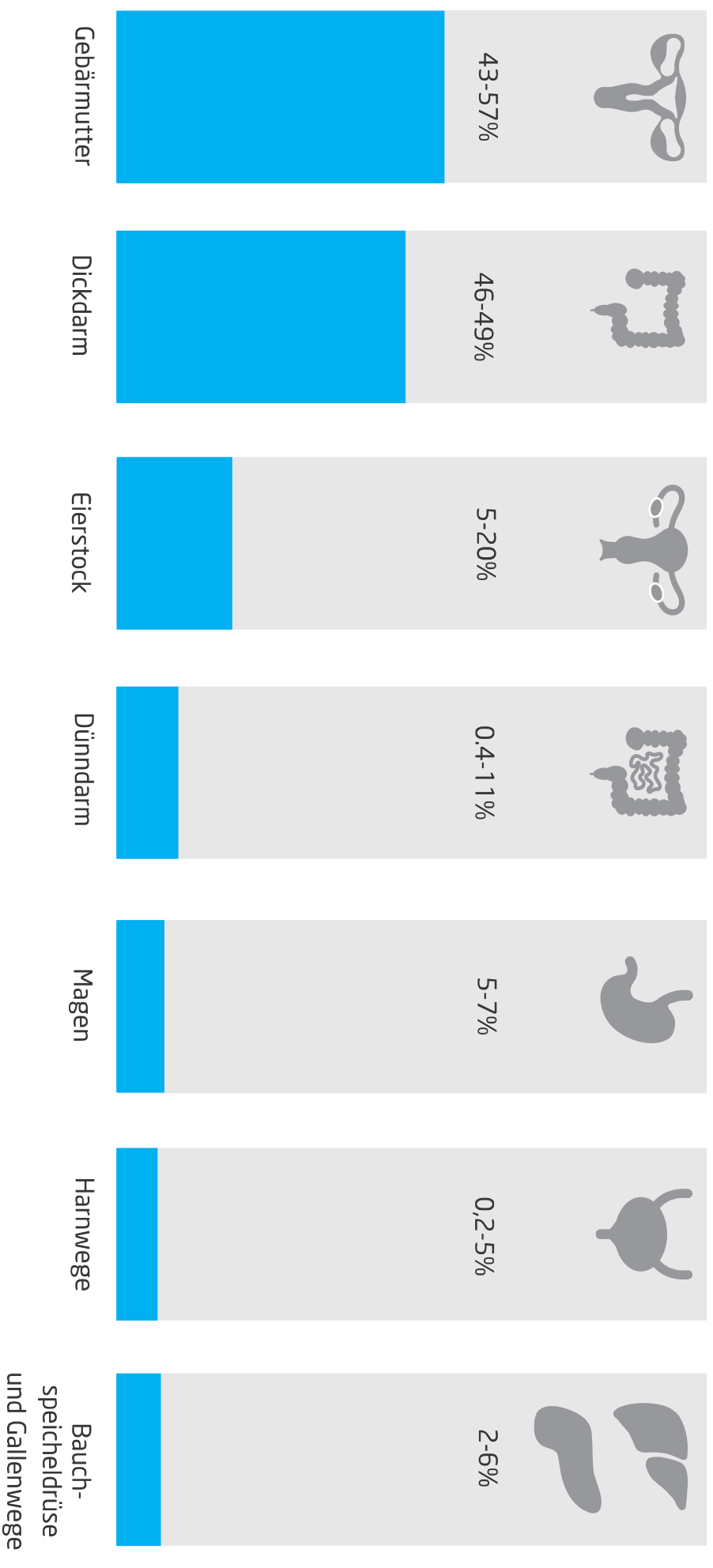


Referenz: Möller P, et al Gut 2017

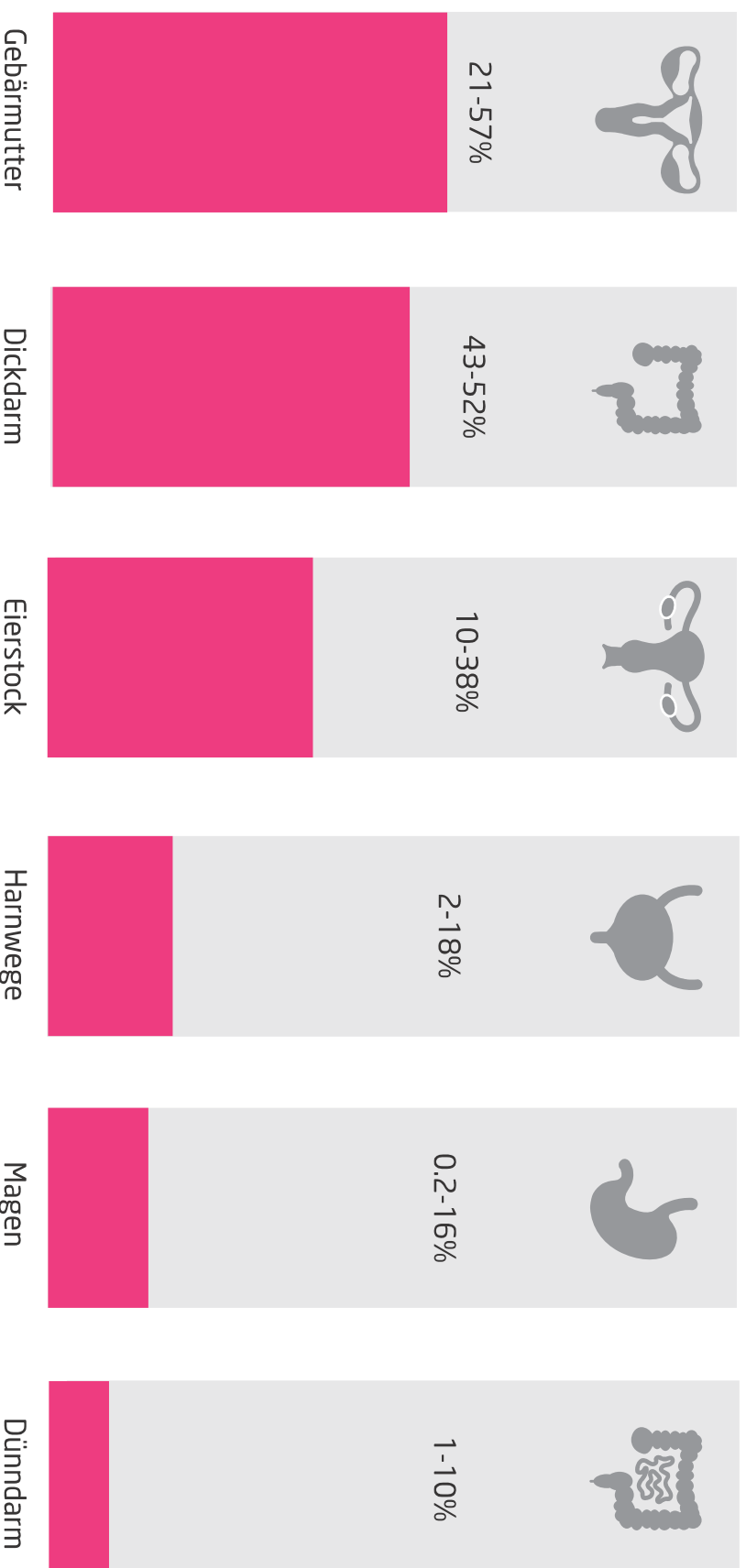


→ Individuelle Risikoberechnung:  
prospektive Lynch-Syndrom Datenbank  
[www.plsd.eu](http://www.plsd.eu)

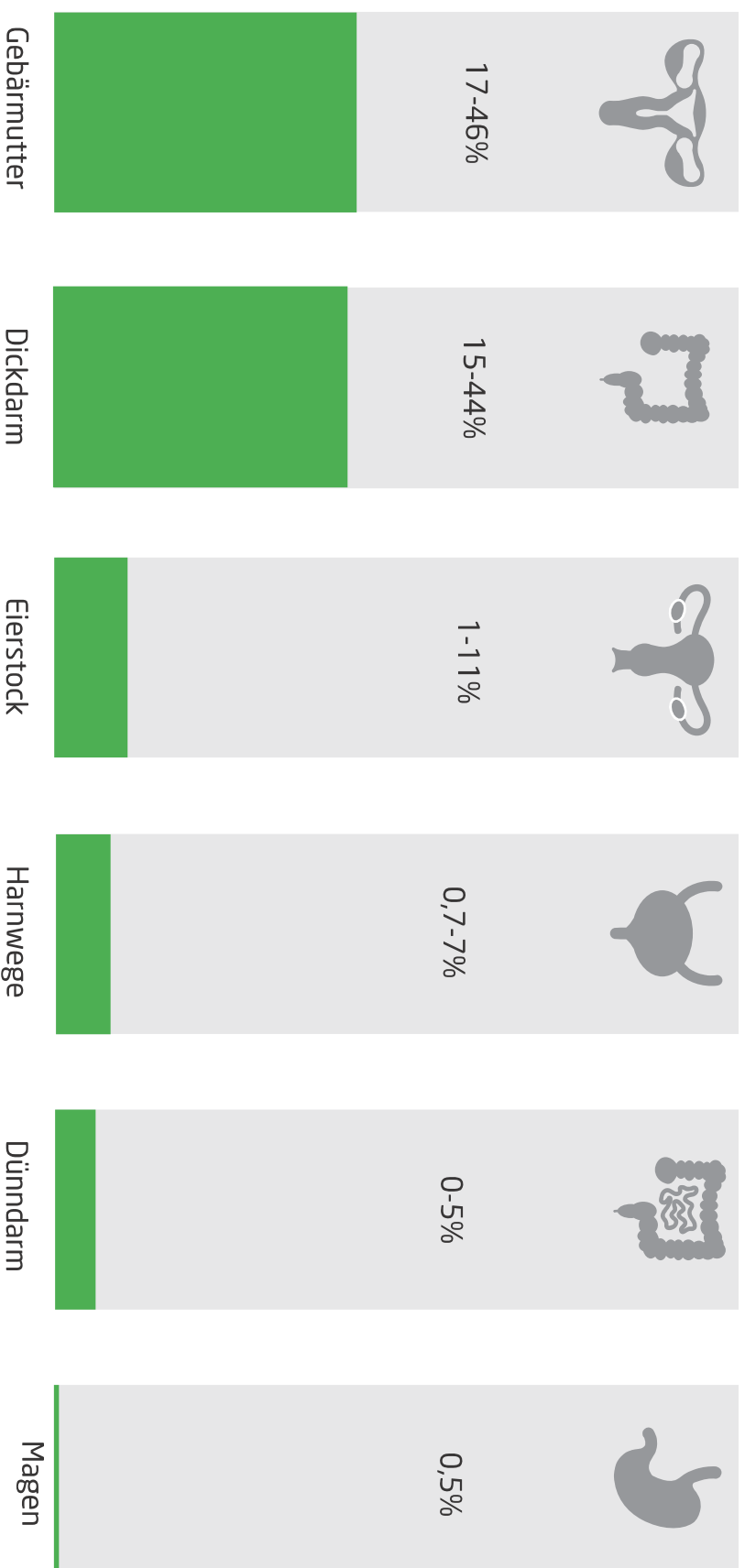
# Krebsrisiken bei MLH1-Mutation



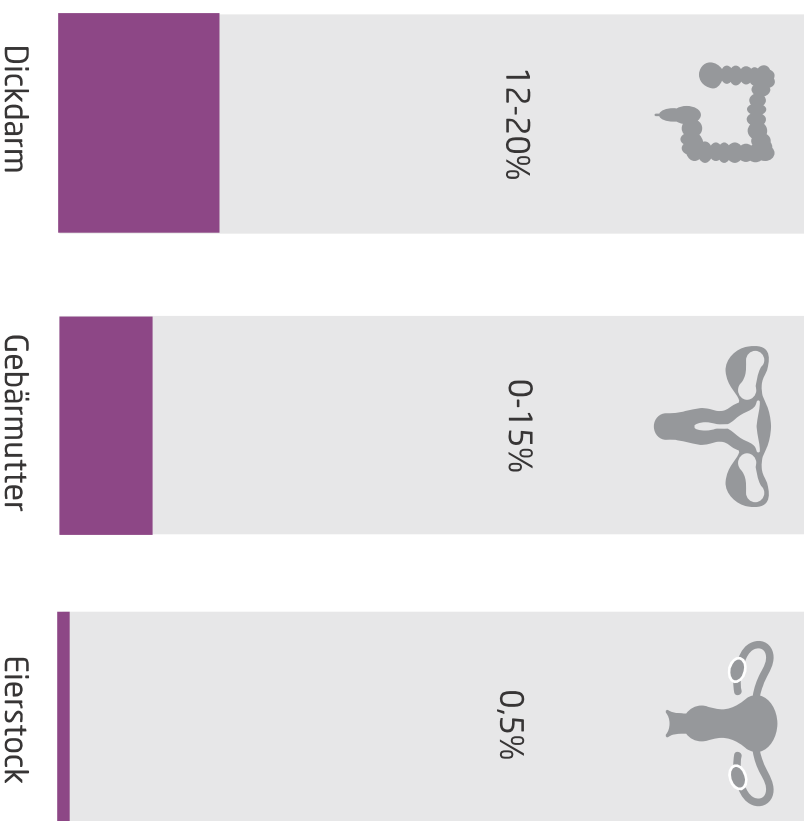
# Krebsrisiko bei MSH2-Mutation



# Krebsrisiko bei MSH6-Mutation



# Krebsrisiko bei PMS2-Mutation

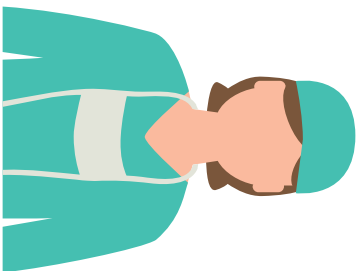


- Deutlich geringeres Risiko für Dickdarm- und Gebärmutterkrebs
- Unklar ob ein erhöhtes Risiko für andere Krebsarten besteht
- Auftreten von Krebs v.a. in höherem Alter

# Massnahmen bei Vorliegen eines Lynch Syndroms



Früherkennung



Vorbeugende Operationen



Gesunder Lebensstil



Medikamente mit vorbeugender Wirkung  
Spezielle Medikamente in der Krebstherapie



## Früherkennungsuntersuchungen beim Lynch-Syndrom

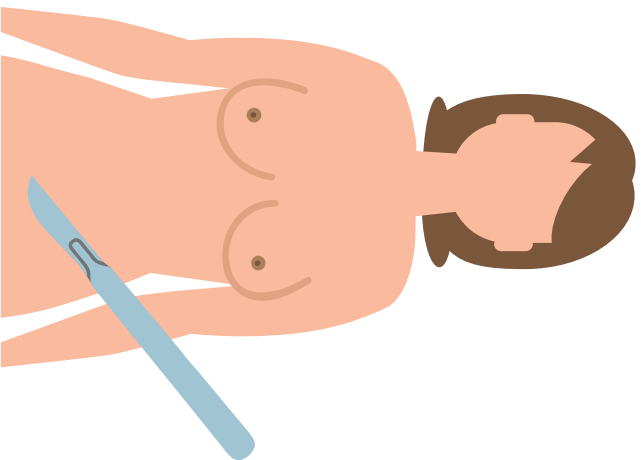
Tumorart	Untersuchung	Alter	Intervall
Darmkrebs	Darmspiegelung	ab 20-25 J	1-3 J
Gebärmutterkrebs Eierstockkrebs	<b>Abklärung bei «red flag-Symptomen»*</b> Gynäkologischer Untersuch, Ultraschall transvaginal	> 25 J	1-2 J
<b>Magen</b>	Helicobacter pylori Screening - Obere gastrointestinale Endoskopie - Test und Behandlung von Helicobacter pylori	> 25 J	

\* «**red-flag Symptome**» Abnorme Blutungen, Gewichtsverlust, Verdauungsbeschwerden, Bauchschmerzen

Je nach weiteren Tumorerkrankungen in der Familie zusätzliche Überwachung

Referenzen: NCCN 3.2019, ESMO 2019, Crosbie EJ, et al: Genet Med 2019

# Vorbeugende Operationen beim Lynch Syndrom



Der Stellenwert von vorbeugenden Operationen beim Lynch-Syndrom ist unklar.

Bei erhöhtem familiären Risiko kann bei MLH1-, MSH2- und MSH6-Mutationsträgerinnen eine vorbeugende Entfernung der Gebärmutter und der Eierstöcke und Eileiter nach abgeschlossener Familienplanung diskutiert werden.

Referenz: Crosbie EJ, et al. Genet Med 2019

# Medikamente



- Aspirin zur Vorbeugung von Krebs (Dosis und Dauer noch unklar)
- Immuntherapie in der Krebsbehandlung



## **Bundsgesetz für genetische Untersuchungen beim Menschen GUMG**

### **Art. 10 Genetische Untersuchungen bei Personen**

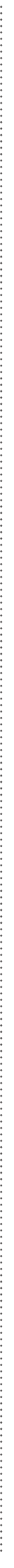
Genetische Untersuchungen dürfen bei Personen nur durchgeführt werden, wenn sie einem **medizinischen Zweck** dienen und das **Selbstbestimmungsrecht** nach Artikel 18 gewahrt wird.

### **Art. 14 Genetische Beratung im Allgemeinen**

Präsymptomatische und pränatale genetische Untersuchungen sowie Untersuchungen zur Familienplanung **müssen vor und nach ihrer Durchführung** von einer **nichtdirektiven, fachkundigen genetischen Beratung begleitet** sein. Das Beratungsgespräch ist zu dokumentieren.

### **Art. 26 Untersuchungsverbot**

Versicherungseinrichtungen dürfen als Voraussetzung für die Begründung eines Versicherungsverhältnisses weder präsymptomatische noch pränatale genetische Untersuchungen verlangen.

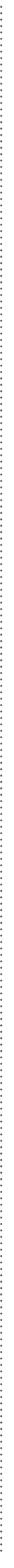


## Art. 27 **Nachforschungsverbot**

Versicherungseinrichtungen dürfen von der antragstellenden Person bei folgenden Versicherungen weder die Offenlegung von Ergebnissen aus früheren präsymptomatischen oder pränatalen genetischen Untersuchungen oder Untersuchungen zur Familienplanung verlangen noch solche Ergebnisse verwerten:

- a. Versicherungen, auf die das Bundesgesetz vom 6. Oktober 2000 über den Allgemeinen Teil des **Sozialversicherungsrechts** ganz oder teilweise anwendbar ist;
- b. **berufliche Vorsorge** im obligatorischen und im überobligatorischen Bereich;
- c. Versicherungen betreffend die **Lohnfortzahlungspflicht** im **Krankheitsfall** oder bei **Mutterschaft**;
- d. **Lebensversicherungen** mit einer Versicherungssumme von **höchstens 400 000 Franken**;
- e. **freiwillige Invaliditätsversicherungen** mit einer **Jahresrente von höchstens 40 000 Franken**.

→ Krankenkassen-Zusatzversicherungen sind davon ausgenommen (Art. 28)



# Impressum

**Autorinnen / Autoren:**

Dr. med. Anna T. Allemann, Luzerner Kantonsspital

Prof. Dr. med. Karl Heinemann, Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel

Dr. med. Salome Riniker, Brustzentrum St. Gallen, Kantonsspital St. Gallen

Dr. med. Susanna Stoll, Stadtspital Waid und Triemli, Zürich

**Gestaltung / Illustrationen:**

Rahel Meyer, meyer-grafik.ch

**Kontakt:**

SAKK

Effingerstrasse 33

CH-3008 Bern

Telefon +41 31 389 91 91

E-Mail: [info@sakk.ch](mailto:info@sakk.ch)

[sakk.ch](http://sakk.ch)