

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?

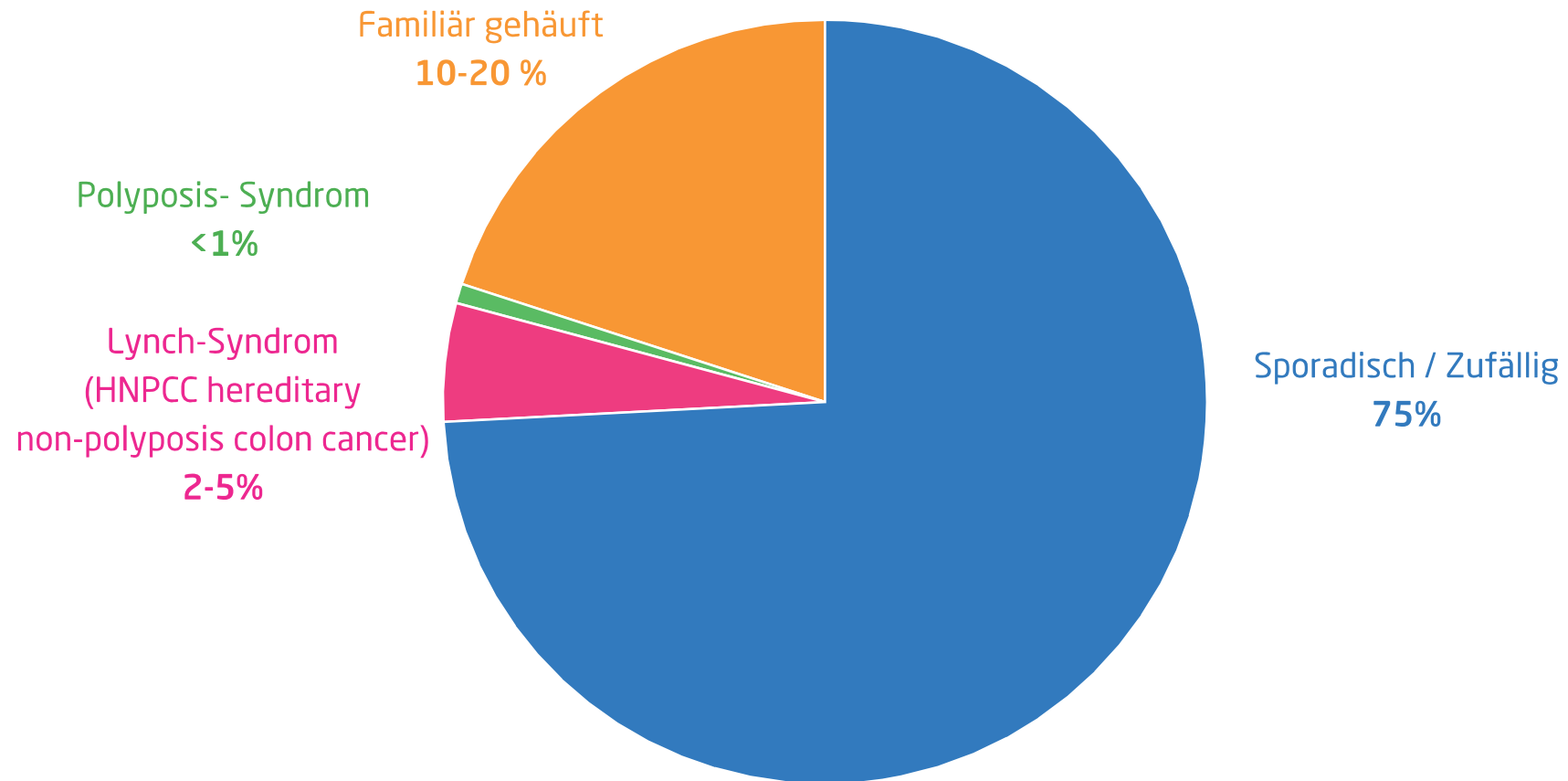
Genetische Testung

- Ablauf einer genetischen Testung
- Gesetzliche Grundlagen

Persönliche Konsequenzen aus Testergebnissen

- Mögliche Testergebnisse
- Was tun bei erhöhtem Krebsrisiko?

Entstehung von Dickdarmkrebs



Vorkommen des Lynch-Syndroms

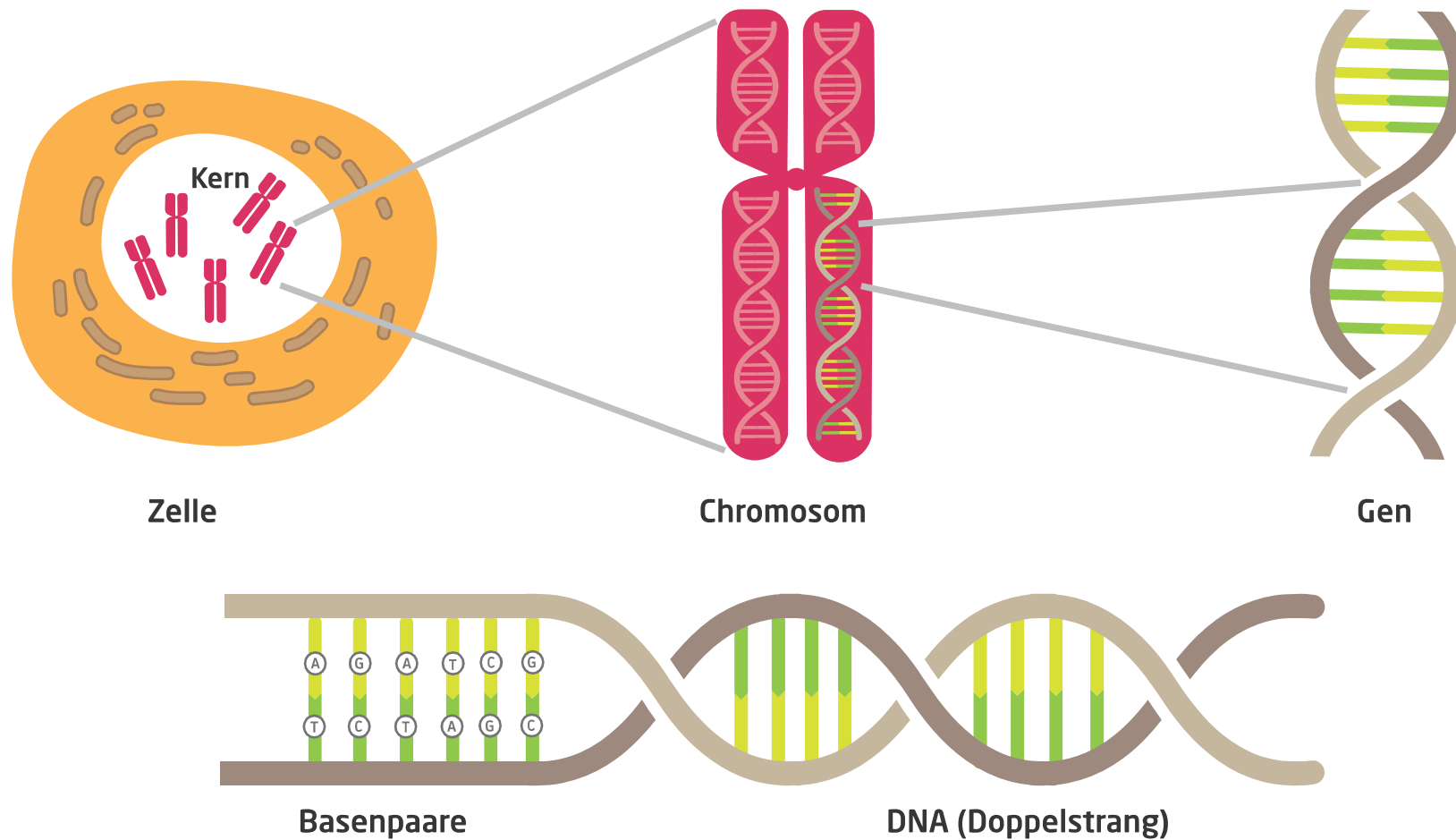


- selten, 1:270 - 1:440 in der Bevölkerung
- betrifft ca. 3% Patienten mit Darmkrebs
- betrifft ca. 5% Patientinnen mit Gebärmutterkrebs
- häufigste erbliche Ursache für Darmkrebs- und Gebärmutterkrebs weltweit

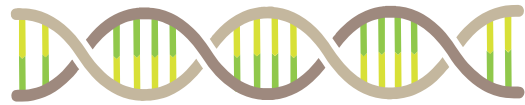
Wann wird eine erbliche Ursache vermutet?

- 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

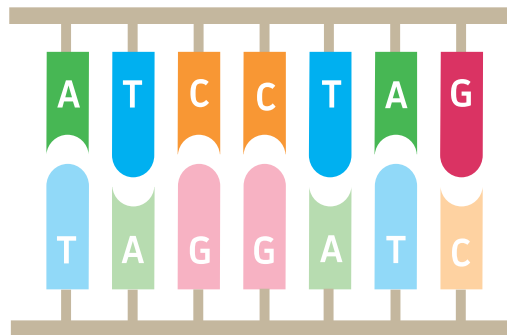
Grundlagen der Genetik



Gene als Bauanleitung für Proteine



Gen



Basenpaare / Nukleotide



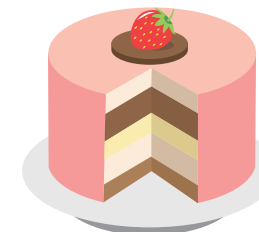
Eiweiss / Protein



Rezept

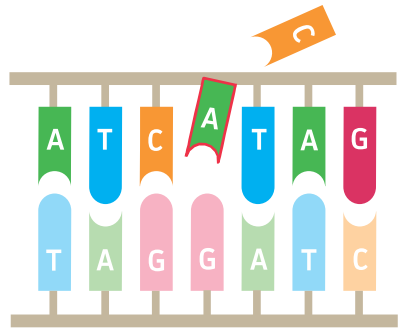


Zutaten

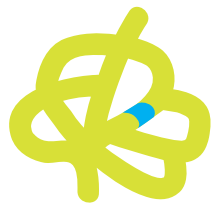


Kuchen

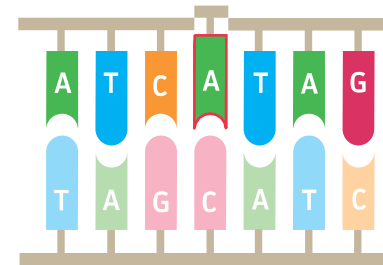
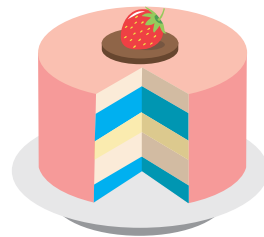
Folgen einer Genveränderung



Mutation



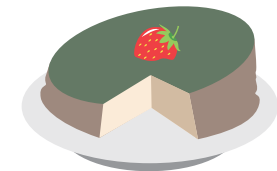
Falsche Zutat



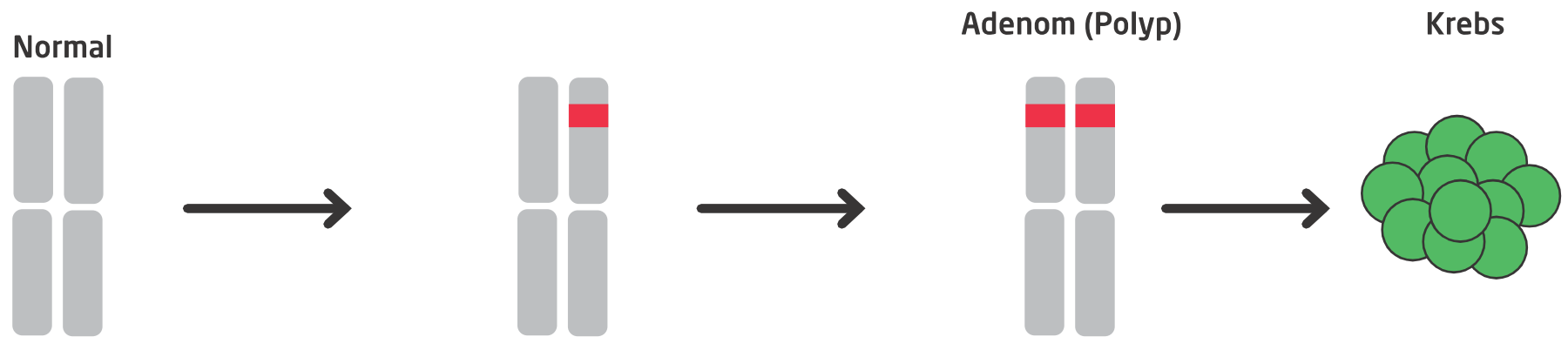
Mutation



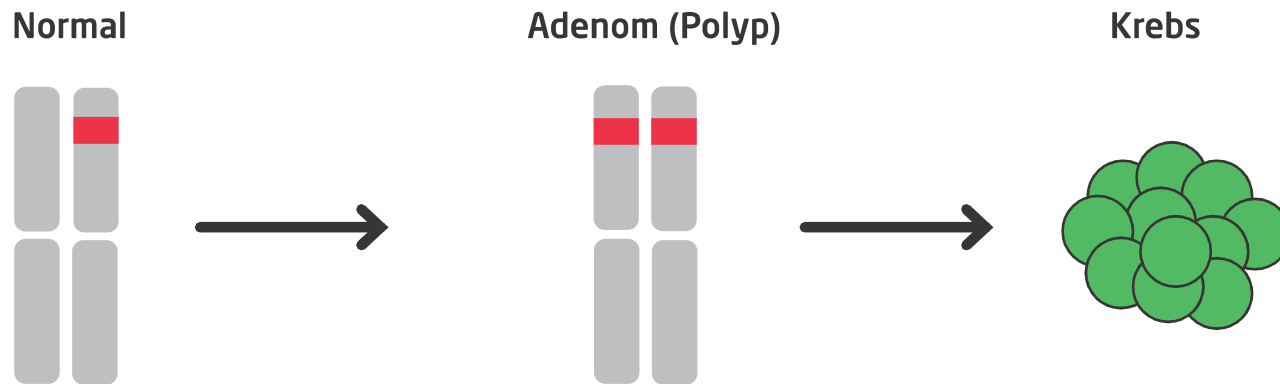
Fehlende Zutat



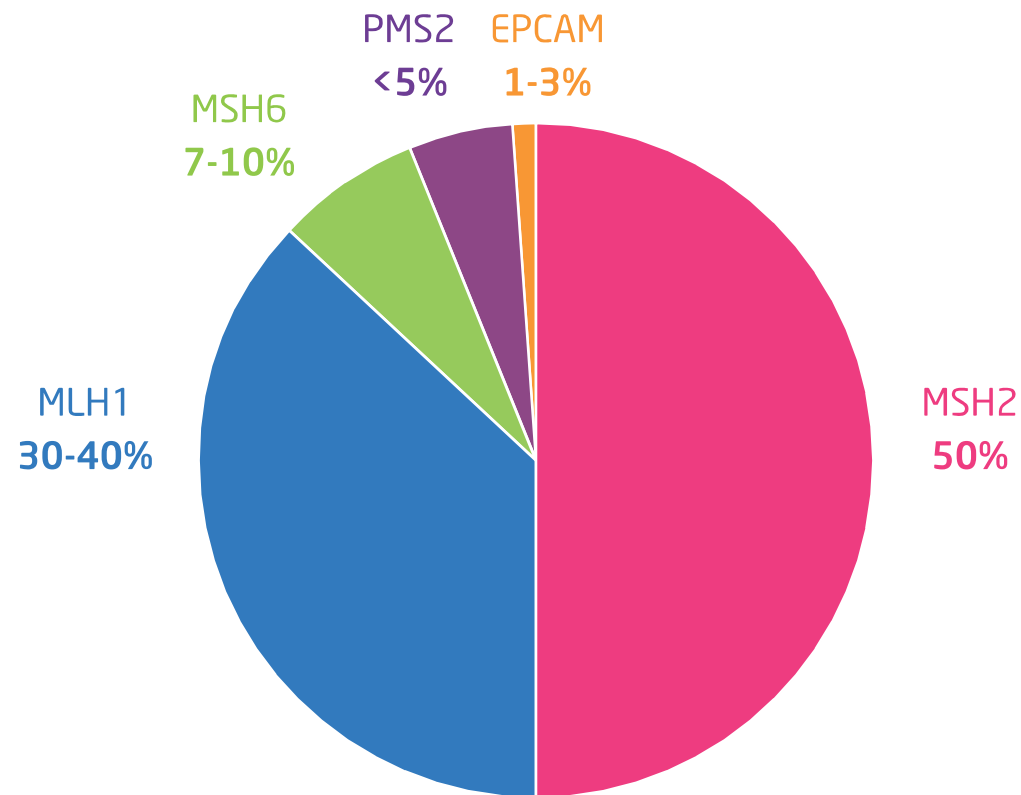
Sporadischer Darmkrebs



Erblicher Darmkrebs



Genveränderungen beim Lynch-Syndrom



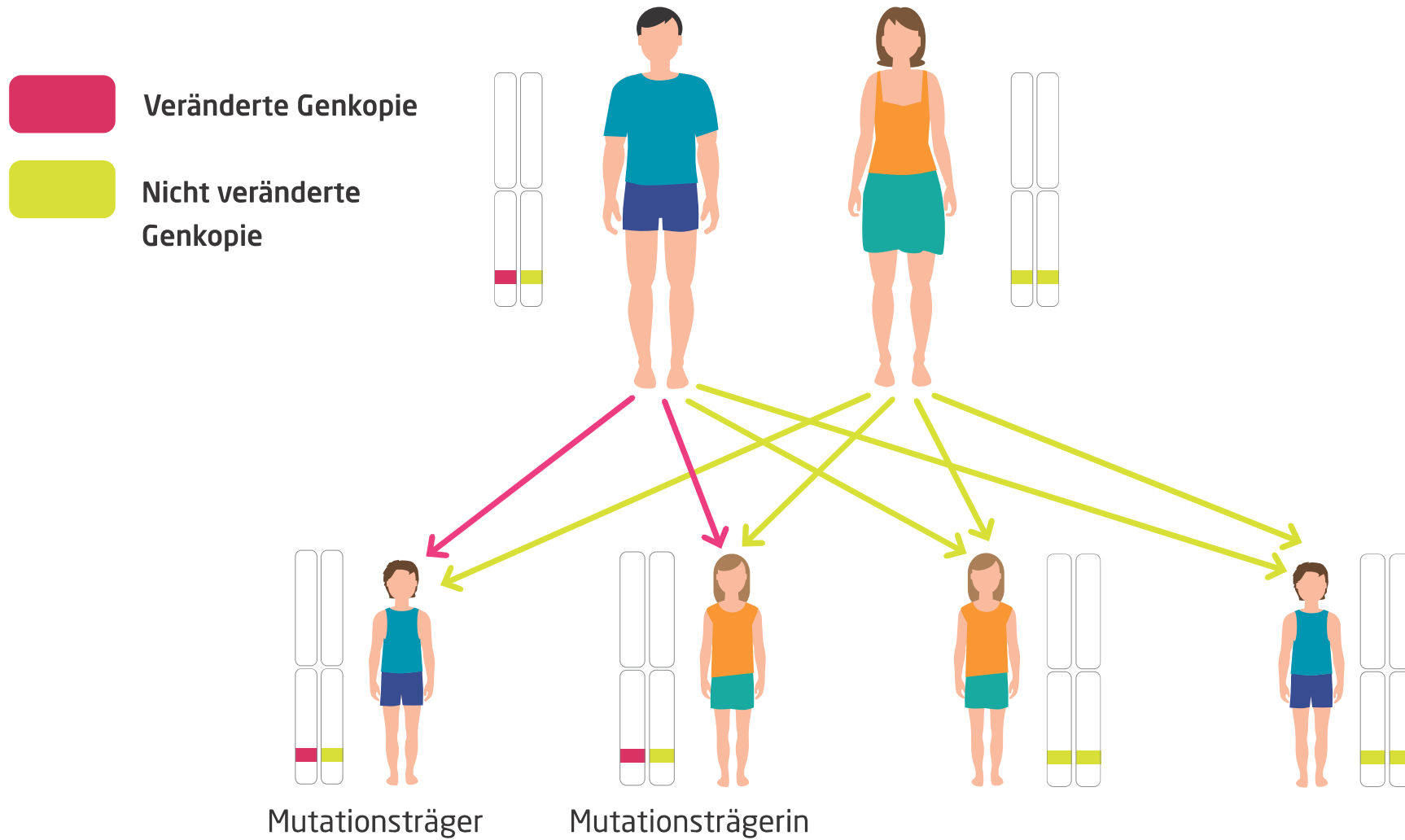
Mutation in einem DNA-Mismatch-Reparatur-Gen (MLH1, MSH2/EPCAM, MSH6, PMS2)


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


Referenz: Tuttlewska et al. Hereditary Cancer in Clinical Practice 2013

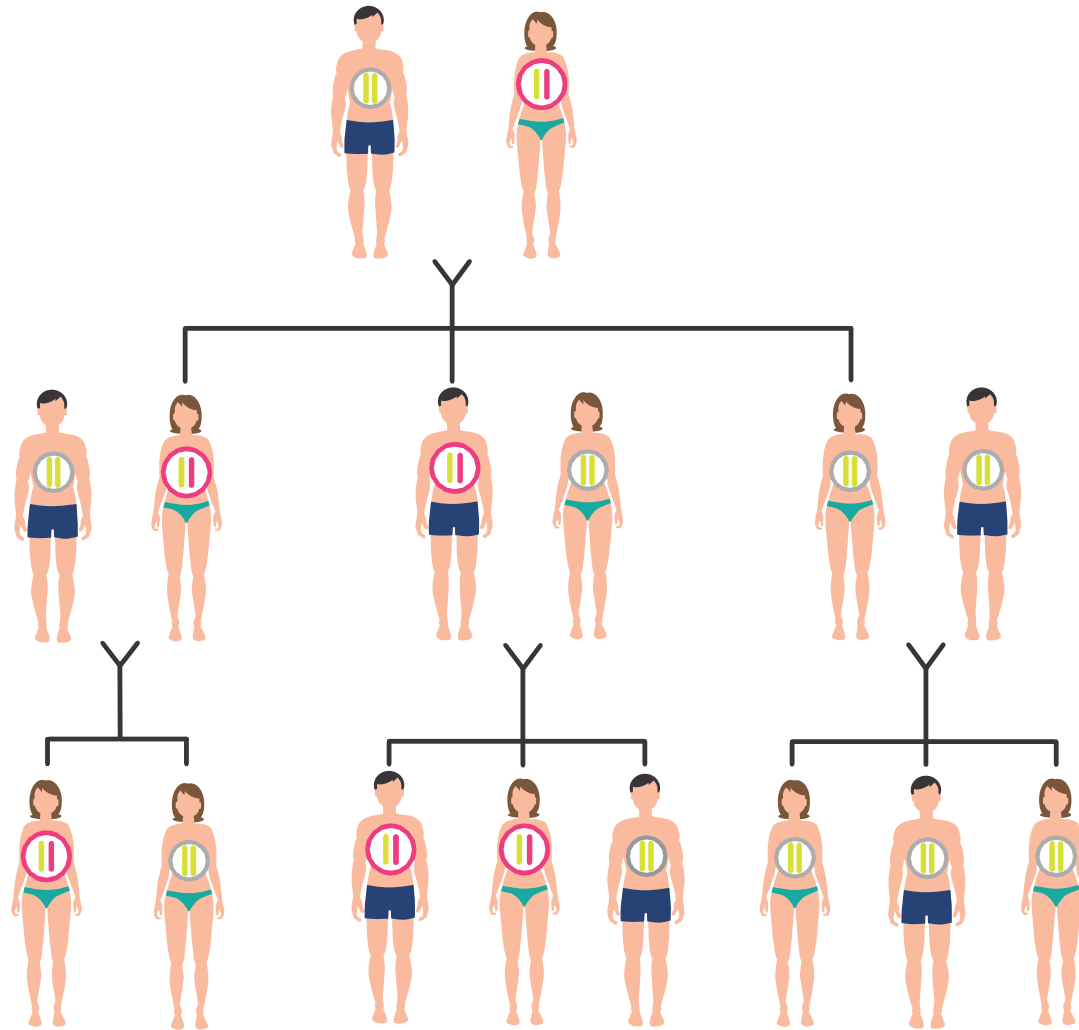
Autosomal dominanter Erbgang

50% Wahrscheinlichkeit für Vererbung an die nächste Generation



 Nicht veränderte Genkopie

 Veränderte Genkopie



Stammbaum



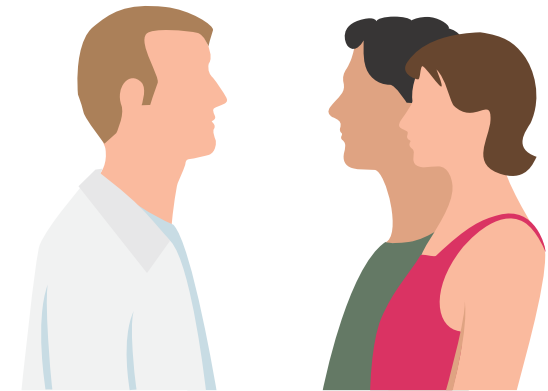
Ablauf einer genetischen Testung



Blutentnahme



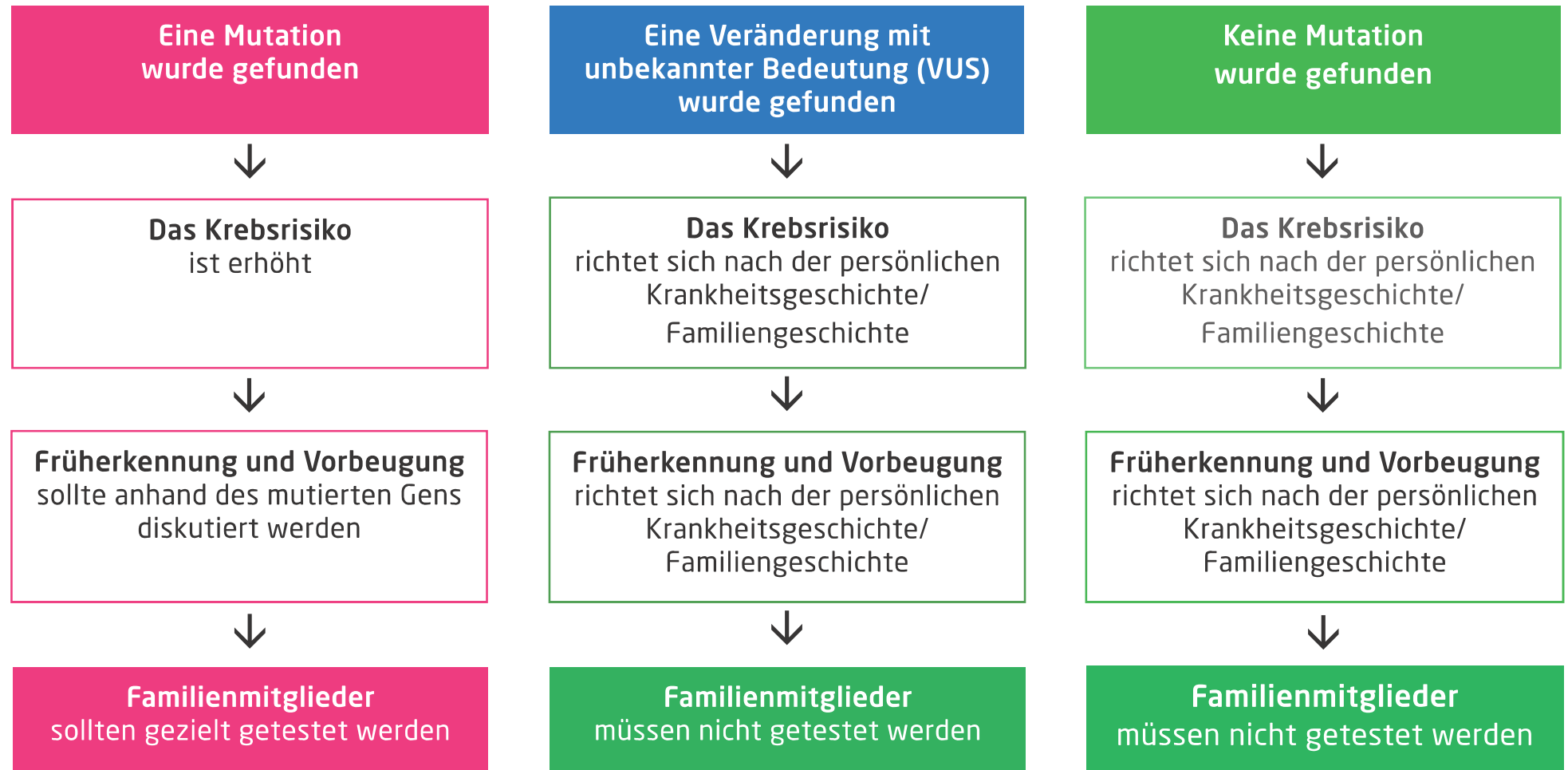
Gen-Analyse



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?



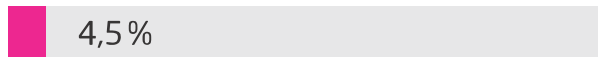
Lynch-Syndrom - Lebenszeitrisiko für Krebserkrankungen

Dickdarmkrebs

Lynch-Syndrom

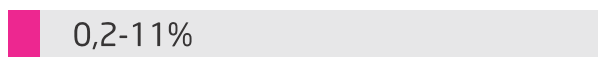


Bevölkerung

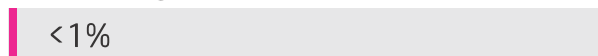


Dünndarmkrebs

Lynch-Syndrom

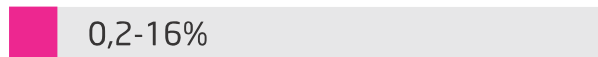


Bevölkerung

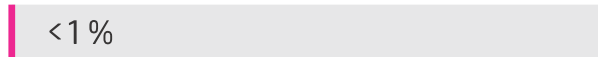


Magenkrebs

Lynch-Syndrom

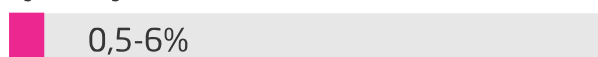


Bevölkerung

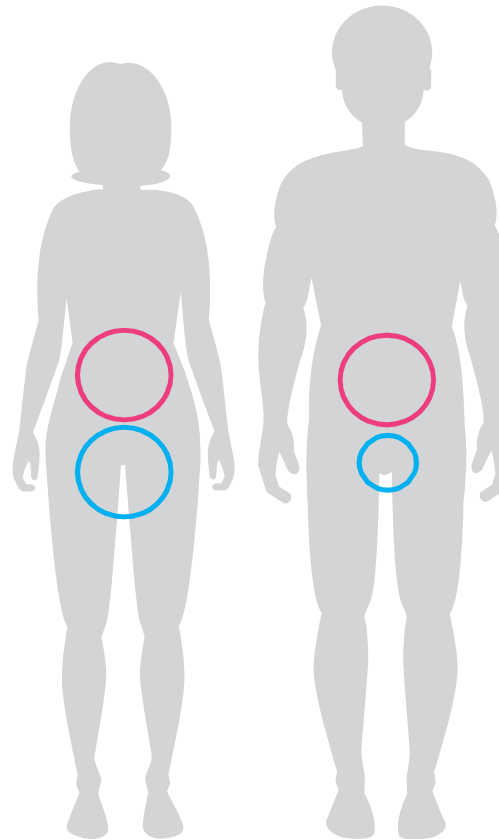
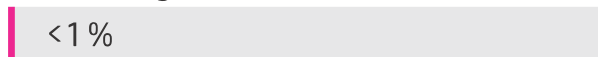


Bauchspeicheldrüsenkrebs

Lynch-Syndrom



Bevölkerung

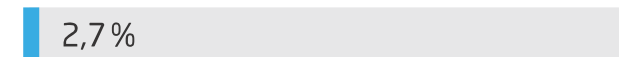


Gebärmutterkrebs

Lynch-Syndrom

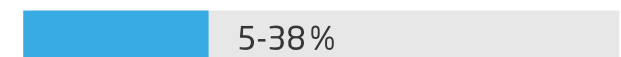


Bevölkerung

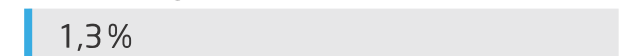


Eierstockkrebs

Lynch-Syndrom

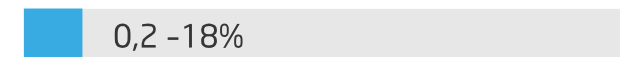


Bevölkerung

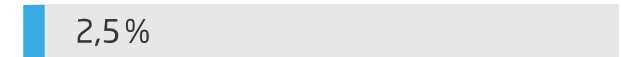


Harnleiter- / Blasenkrebs

Lynch-Syndrom



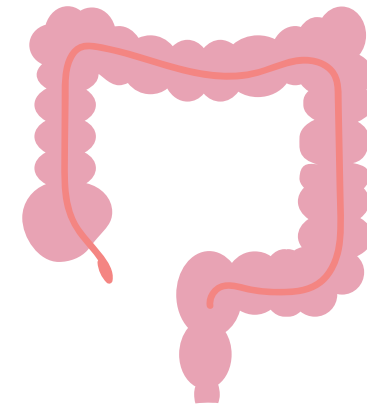
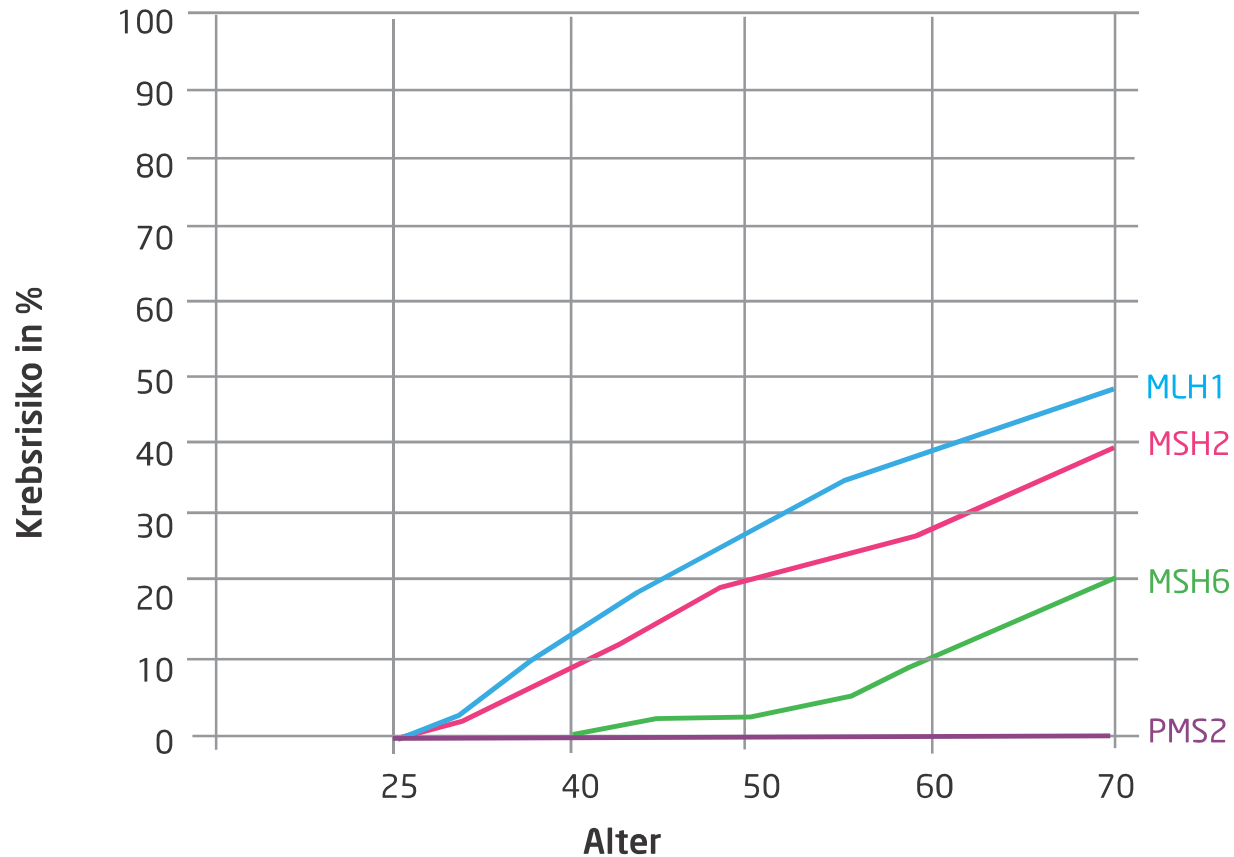
Bevölkerung



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

Dickdarmkrebs

Risiko abhängig von Alter und Mutation

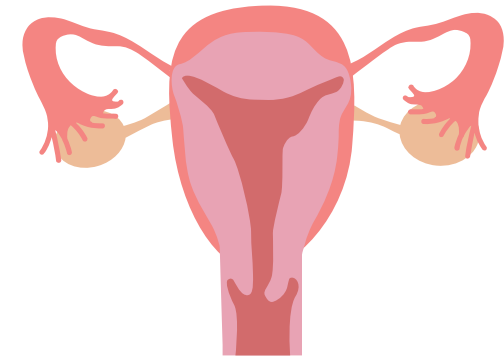
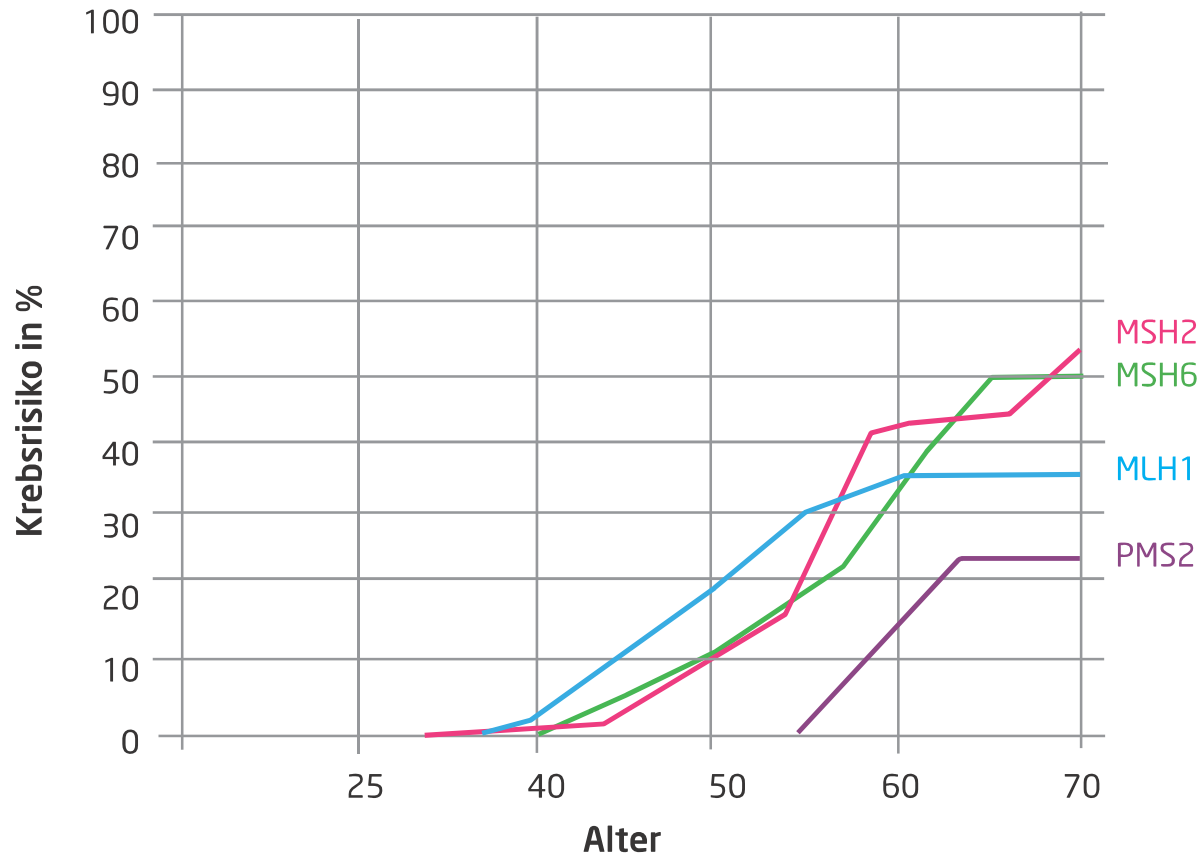


→ Individuelle Risikoberechnung:
prospektive Lynch-Syndrom Datenbank
www.plsd.eu

Referenz: Møller P, et al. Gut 2017

Gebärmutterkrebs

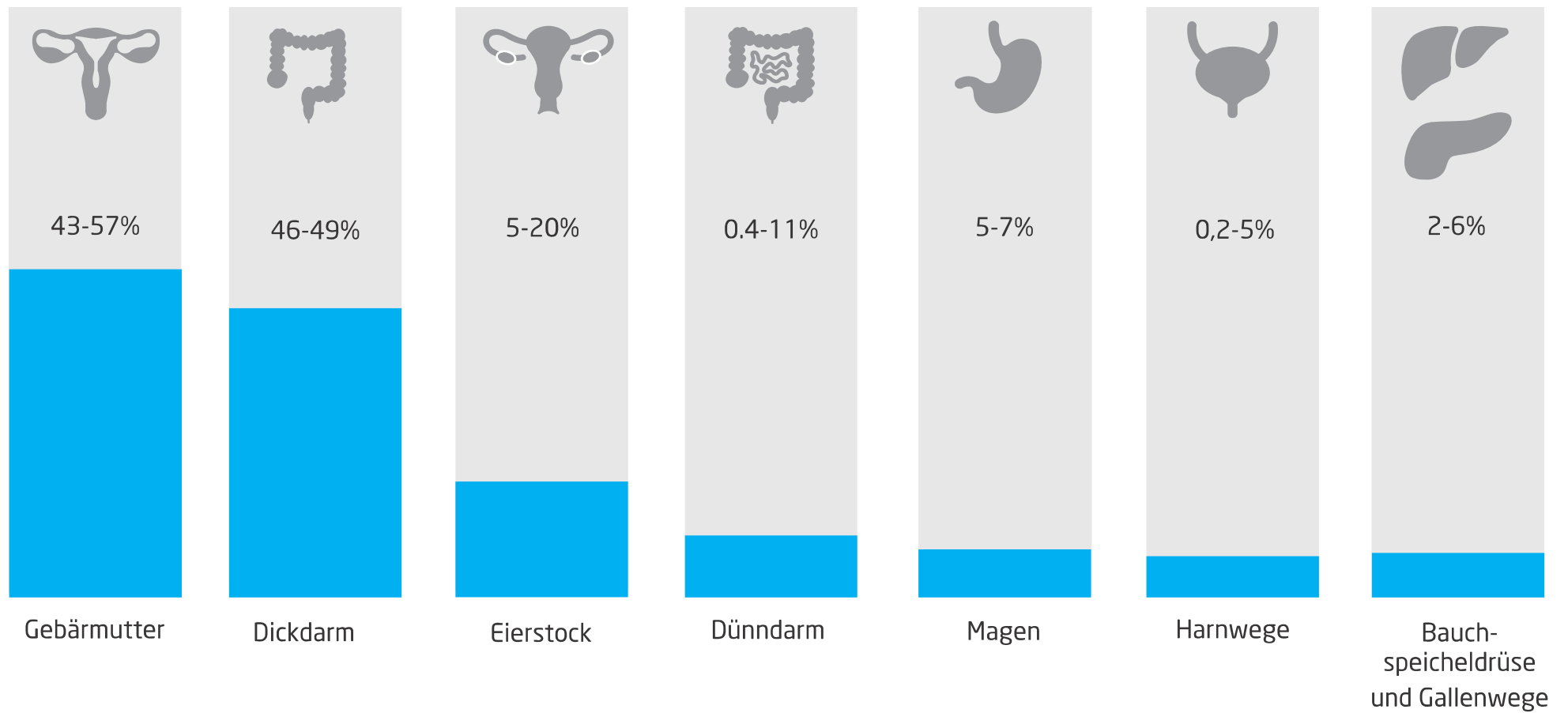
Risiko abhängig von Alter und verändertem Gen



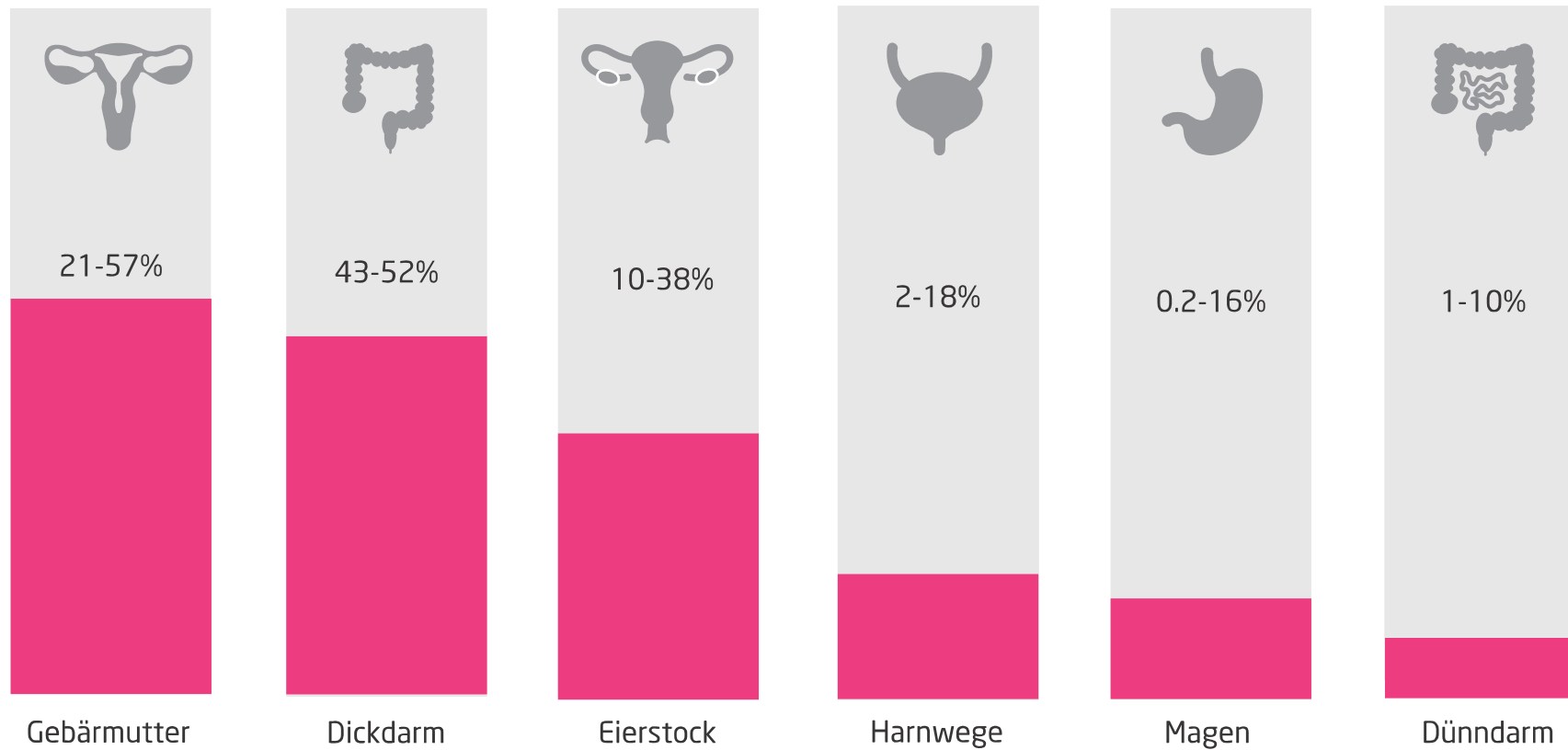
→ Individuelle Risikoberechnung:
prospektive Lynch-Syndrom Datenbank
www.plsd.eu

Referenz: Møller P, et al. Gut 2017

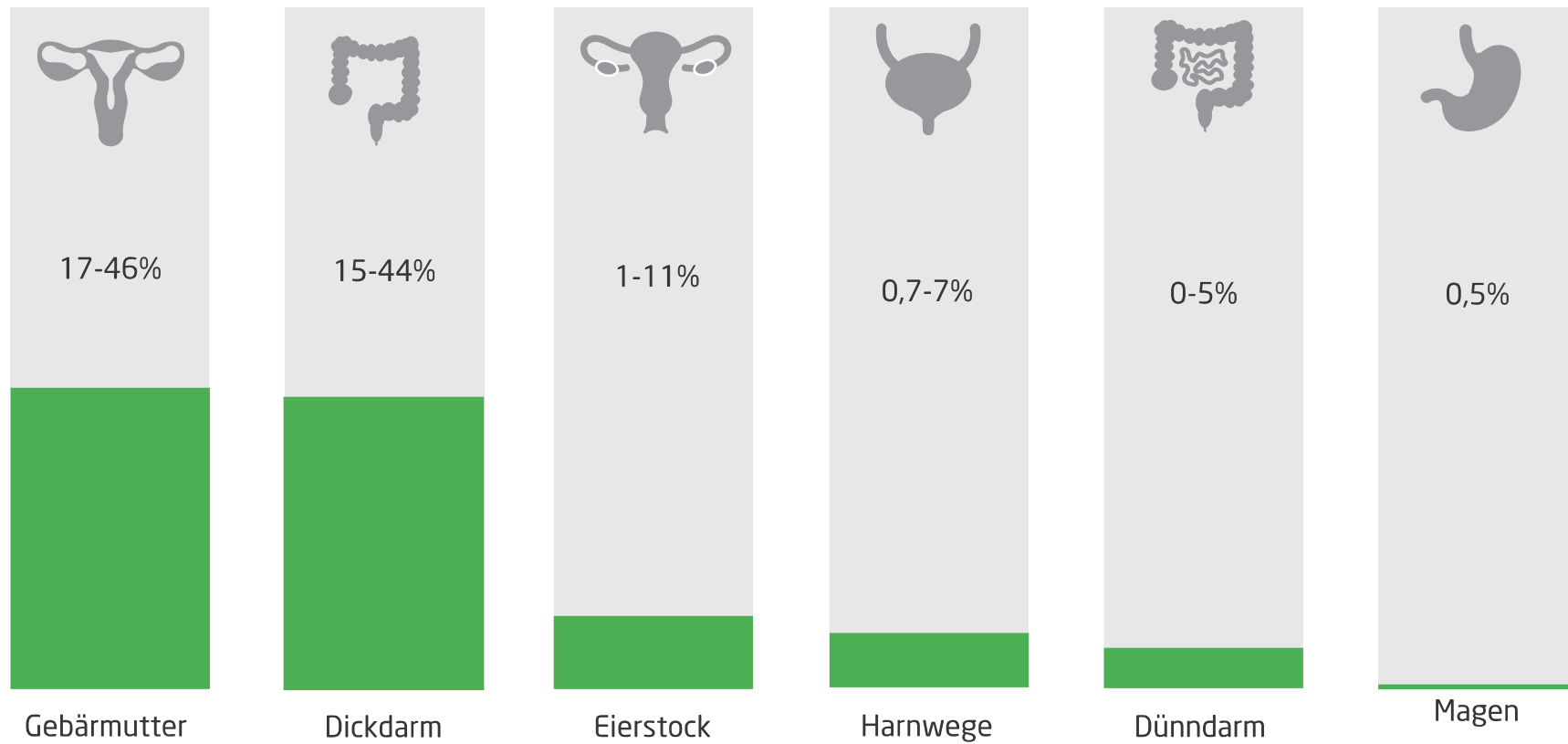
Krebsrisiken bei MLH1-Mutation



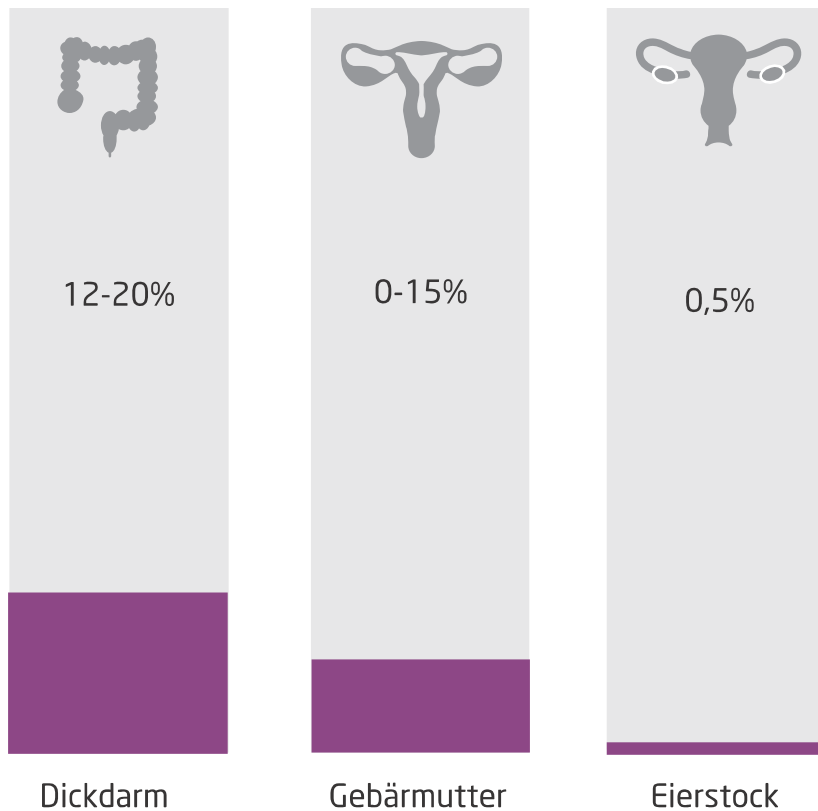
Krebsrisiko bei MSH2-Mutation



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



Gesunder Lebensstil



Vorbeugende Operationen



Medikamente mit vorbeugender Wirkung
Spezielle Medikamente in der Krebstherapie

Früherkennungsuntersuchungen beim Lynch-Syndrom

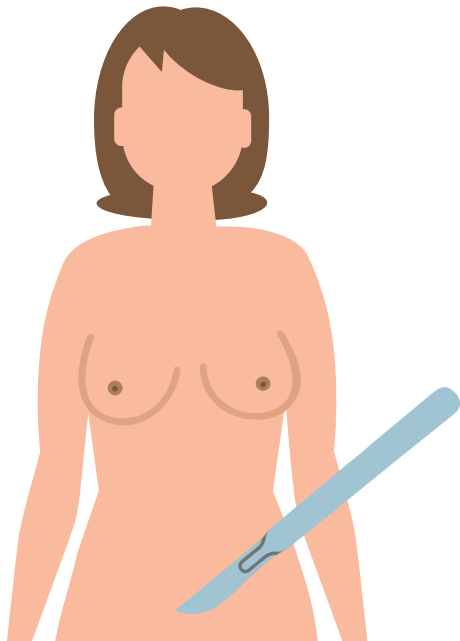
Tumorart	Untersuchung	Alter	Intervall
Darmkrebs	Darmspiegelung	ab 20-25 J	1-3 J
Gebärmutterkrebs Eierstockkrebs	Abklärung bei «red flag-Symptomen»* Gynäkologischer Untersuch, Ultraschall transvaginal	> 25 J	1-2 J
Magen	Helicobacter pylori Screening - Obere gastrointestinale Endoskopie - Test und Behandlung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



Bundesgesetz 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 Heinimann, 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

sakk.ch