



Medizinisch Genetisches Zentrum



European  
Reference  
Network

for rare or low prevalence  
complex diseases

 Network  
Genetic Tumour Risk  
Syndromes (ERN GENTURIS)



ERN  
GENTURIS

With every diagnosis  
we can help an entire family

# Erblicher Darmkrebs: neue Erkenntnisse und Betreuungskonzepte

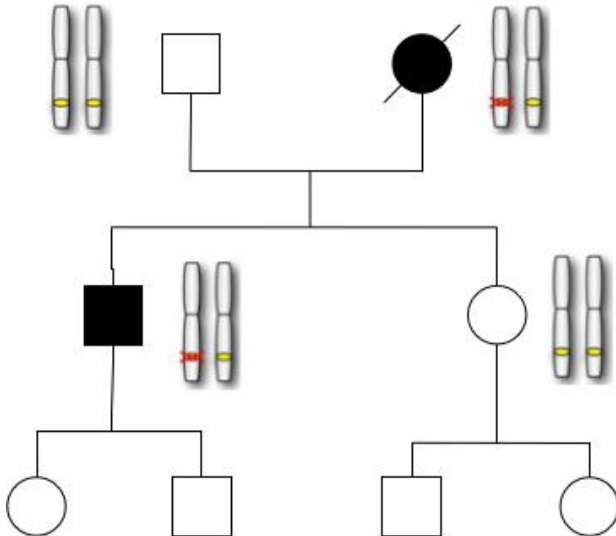
Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder

<sup>1</sup>MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum, München

<sup>2</sup>Medizinische Klinik und Poliklinik IV – Campus Innenstadt, Klinikum der Universität München

# HNPCC/Lynch-Syndrom

- Häufigkeit: ca. 1:280; ca. 3-5 % aller CRC, ca. 4-5 % aller EC
- Ursächliche Varianten in DNA-Reparatur-Genen (MMR-Genen): MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, (EPCAM)
- Autosomal-dominante Vererbung

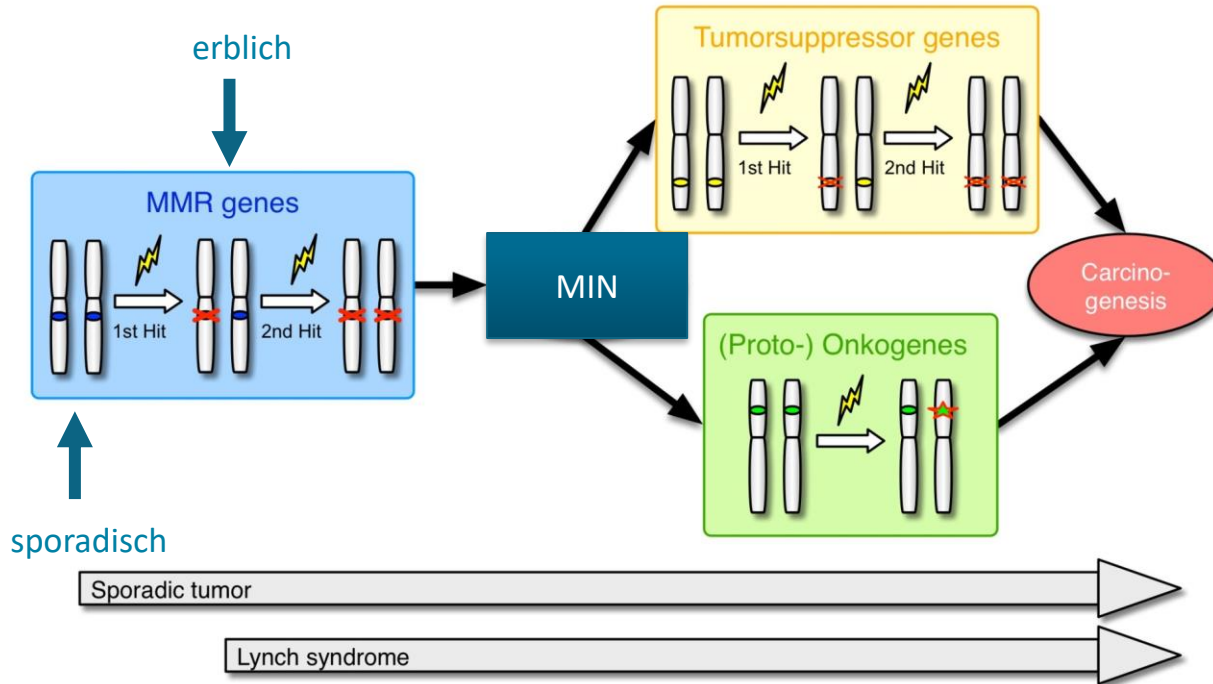


„Molecule of the year“



Koshland, *Science* 1994

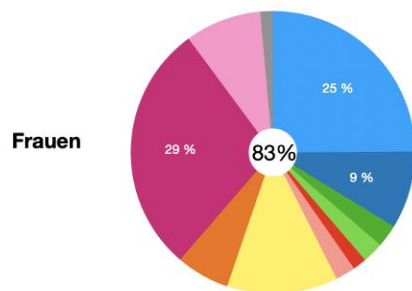
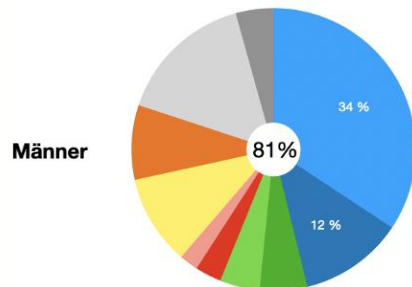
# Tumorgenease



MIN  
Mikrosatelliten  
Instabilität

# Tumorrisiken abh. vom MMR-Gen

## MSH2



-  Kolon
-  Sigma/Rektum
-  Magen
-  Dünndarm
-  Gallengang
-  Pankreas
-  Ureter/Niere
-  Harnblase
-  Endometrium
-  Ovar
-  Prostata
-  Gehirn

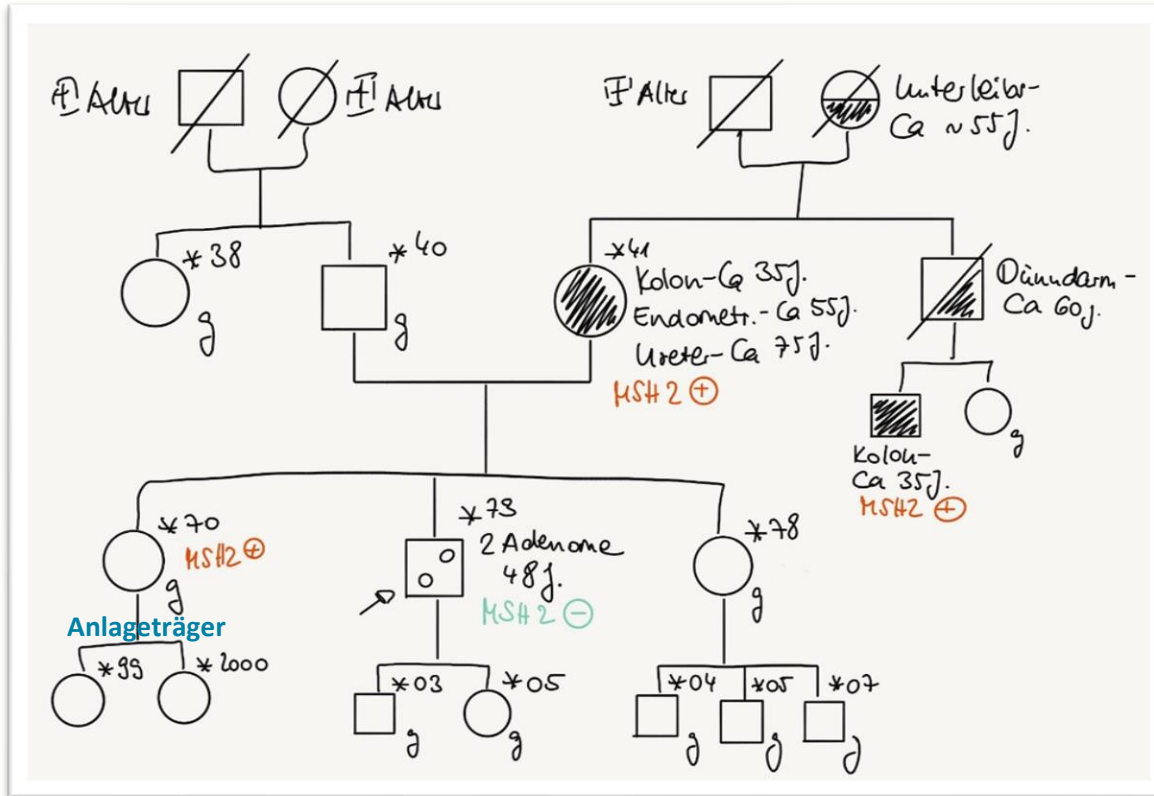
Daten der PLSD, nach Dominguez-Valentin et al. 2023, PMID: 37181409

[www.lscarisk.org](http://www.lscarisk.org)

In der Kreismitte ist jeweils die gesamte Inzidenz bis 75 Jahre (bzw. 70 Jahre bei PMS2) angegeben.

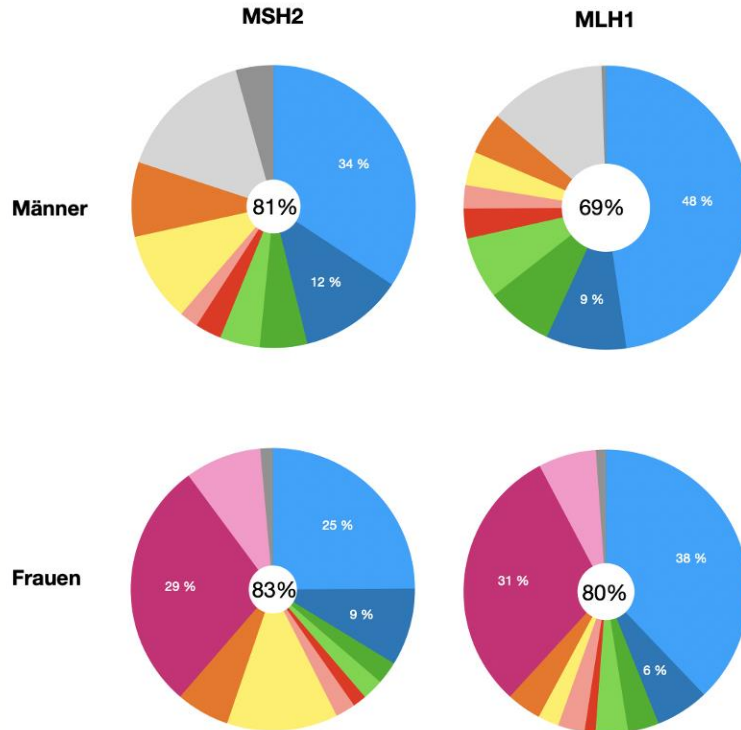
\* Für PMS2 gibt es aktuell nur wenig prospektive Daten, daher nur eingeschränkt aussagekräftig.

# Beispiel humangenetische Beratung



- Nachweis einer pathogenen MSH2-Variante bei der Indexpatientin
- Somit Sicherung eines HNPCC/Lynch-Syndroms
- Prädiktive Testung des Sohnes mit Ausschluss der mütterlichen MSH2-Variante
- Nachweis der Variante bei der jüngeren Schwester und dem betroffenen Cousin

# Tumorrisiken abh. vom MMR-Gen



- Kolon
- Sigma/Rektum
- Magen
- Dünndarm
- Gallengang
- Pankreas
- Ureter/Niere
- Harnblase
- Endometrium
- Ovar
- Prostata
- Gehirn

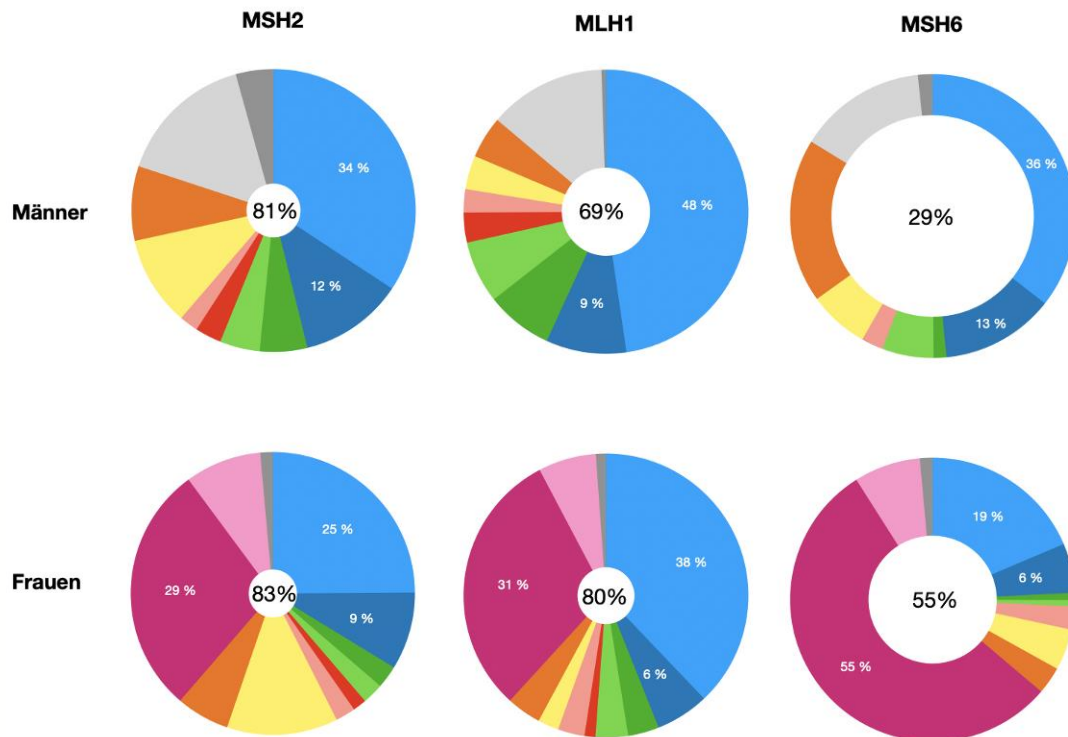
Daten der PLSD, nach Dominguez-Valentin et al. 2023, PMID: 37181409

[www.lscarisk.org](http://www.lscarisk.org)

In der Kreismitte ist jeweils die gesamte Inzidenz bis 75 Jahre (bzw. 70 Jahre bei PMS2) angegeben.

\* Für PMS2 gibt es aktuell nur wenig prospektive Daten, daher nur eingeschränkt aussagekräftig.

# Tumorrisiken abh. vom MMR-Gen



- Kolon
- Sigma/Rektum
- Magen
- Dünndarm
- Gallengang
- Pankreas
- Ureter/Niere
- Harnblase
- Endometrium
- Ovar
- Prostata
- Gehirn

Daten der PLSD, nach Dominguez-Valentin et al. 2023, PMID: 37181409

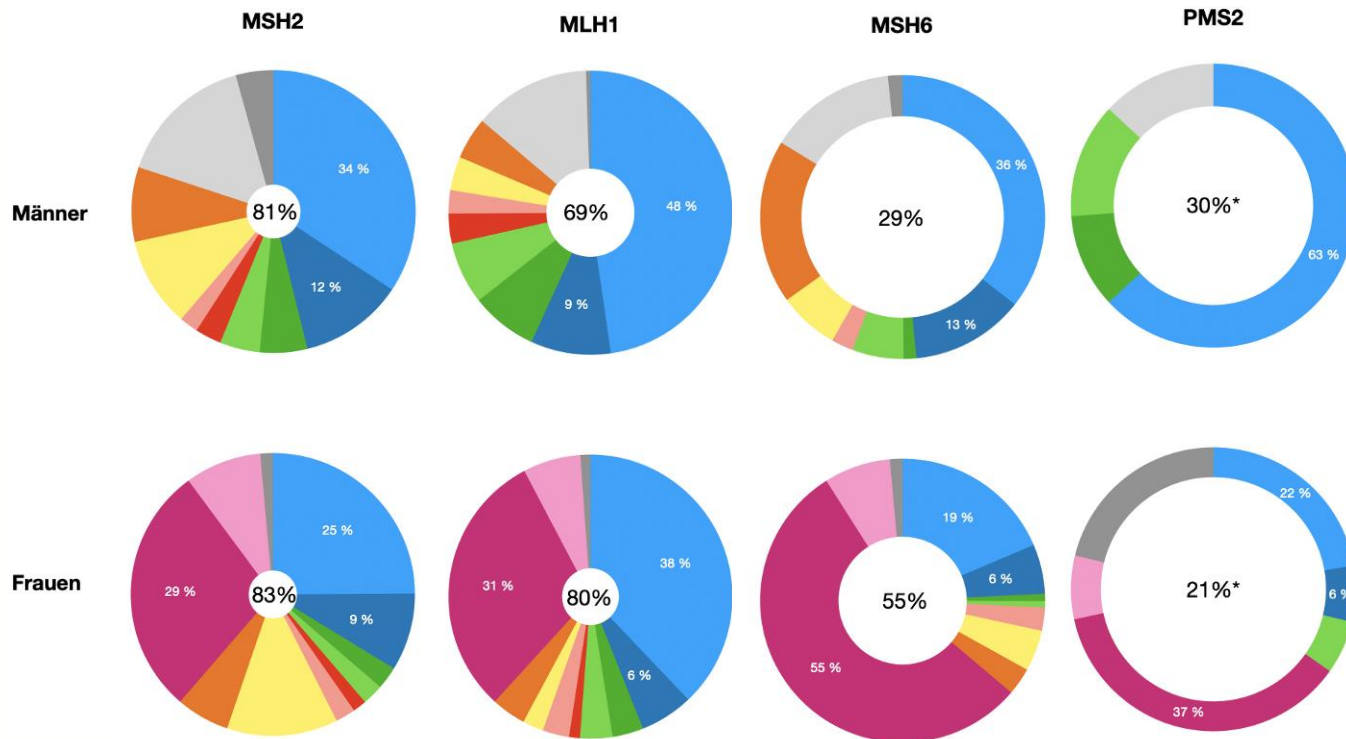
[www.iscarisk.org](http://www.iscarisk.org)

In der Kreismitte ist jeweils die gesamte Inzidenz bis 75 Jahre (bzw. 70 Jahre bei PMS2) angegeben.

\* Für PMS2 gibt es aktuell nur wenig prospektive Daten, daher nur eingeschränkt aussagekräftig.



# Tumorrisiken abh. vom MMR-Gen



- Kolon
- Sigma/Rektum
- Magen
- Dünndarm
- Gallengang
- Pankreas
- Ureter/Niere
- Harnblase
- Endometrium
- Ovar
- Prostata
- Gehirn

Daten der PLSD, nach Dominguez-Valentin et al. 2023, PMID: 37181409

[www.iscarisk.org](http://www.iscarisk.org)

In der Kreismitte ist jeweils die gesamte Inzidenz bis 75 Jahre (bzw. 70 Jahre bei PMS2) angegeben.

\* Für PMS2 gibt es aktuell nur wenig prospektive Daten, daher nur eingeschränkt aussagekräftig.



**PLSD**  
Prospective Lynch Syndrome Database

Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD) - cumulative risk for cancer by age, genetic variant, and gender in carriers subject to colonoscopy

Any cancer

Carrier without previous cancer

Carrier with previous cancer

About

Calculation of cumulative risk for cancer in selected organ(s) irrespective of cancer(s) in any other organ

Organ

Any organ

Genetic variant

path\_MSH2

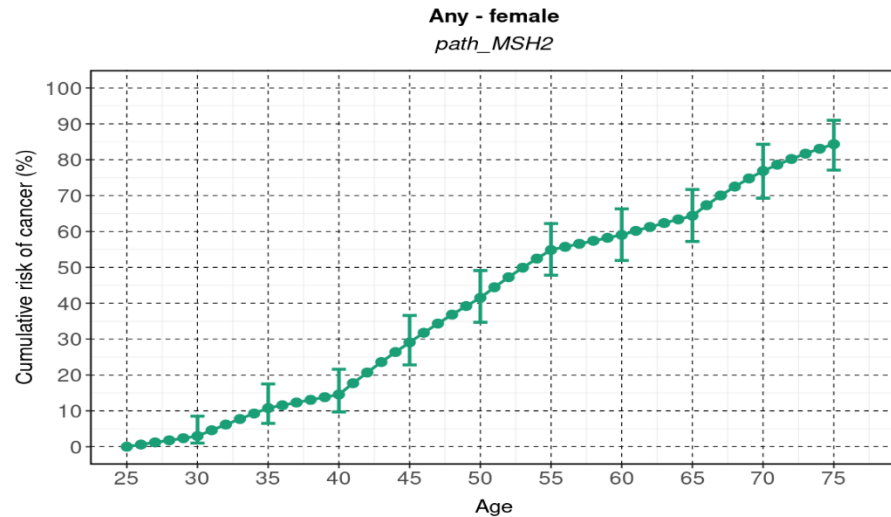
Current age

25

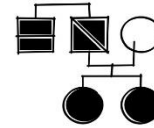
70

Gender

Female



# Früherkennungs-Empfehlungen

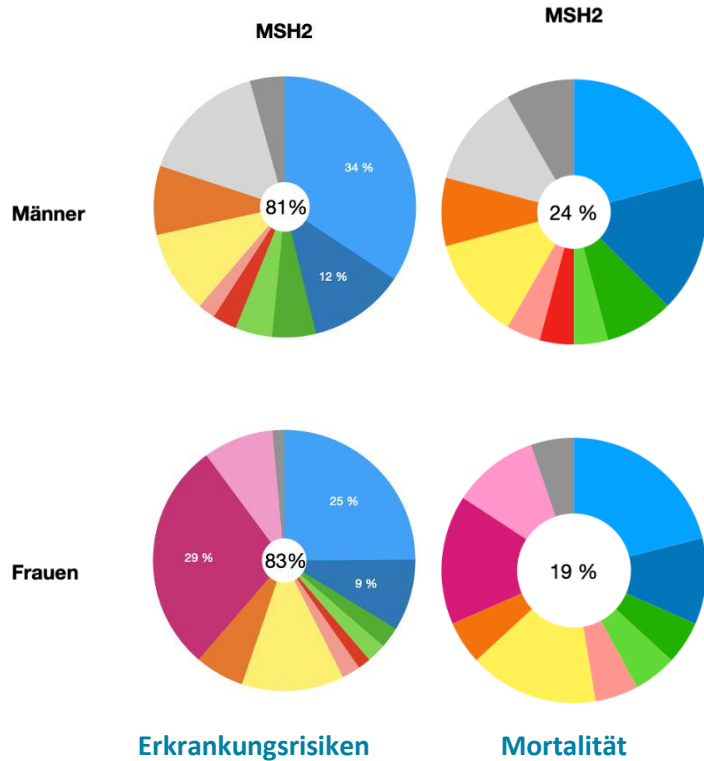


**Deutsches Konsortium  
Familiärer Darmkrebs**

Untersuchung	Intervall
Körperliche Untersuchung	Regelmäßig
Koloskopie	Alle 12-24 Monate ab dem 25. Lj
Ösophago-Gastro-Duodenoskopie	Alle 12-36 Monate ab dem 25. Lj
Transvaginaler Ultraschall und Endometriumbiopsie	Optional ab dem 30.-35. Lj

Deutsches Konsortium familiärer Darmkrebs; Hüneburg et al., Z Gastroenterol 2019; 57: 1–12

# Mortalität



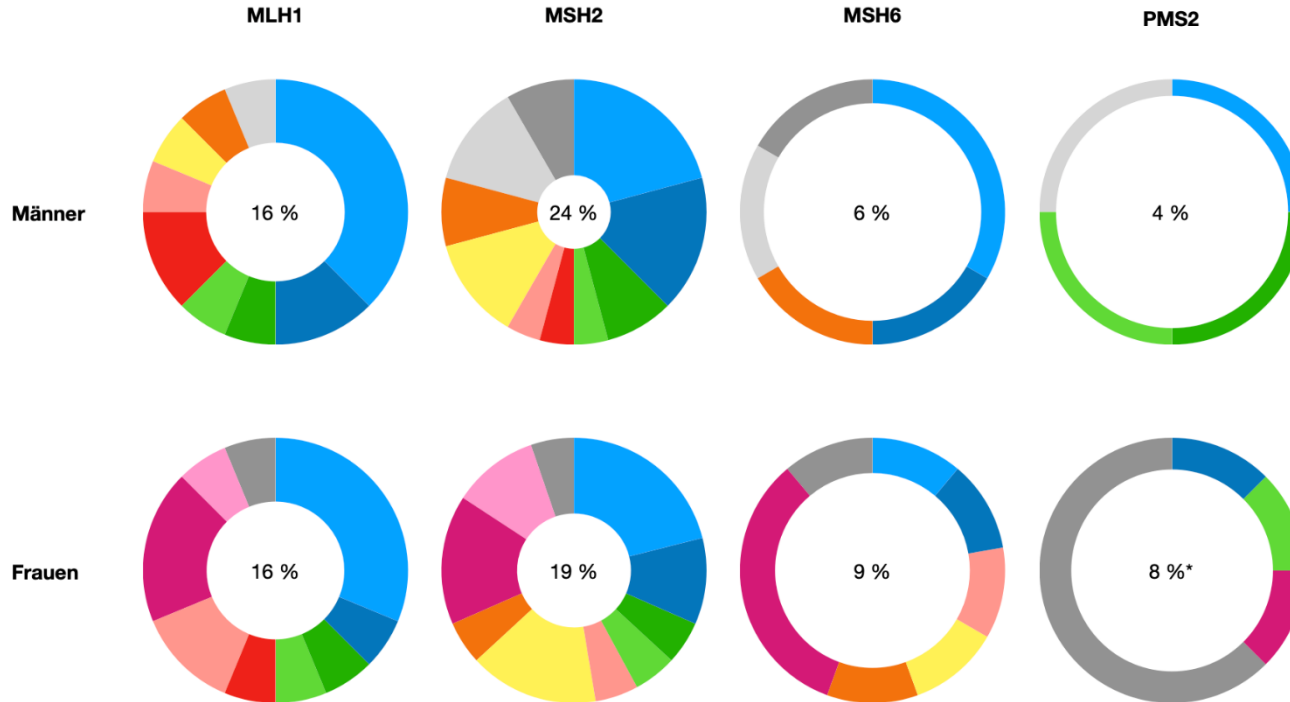
- Kolon
- Rektum
- Magen
- Dünndarm
- Gallengang
- Pankreas
- Ureter/Niere
- Harnblase
- Endometrium
- Ovar
- Prostata
- Gehirn

Daten der PLSD, nach Dominguez-Valentin et al. 2023, PMID: 37181409

In der Kreismitte ist jeweils die gesamte Mortalität bis 75 Jahre angegeben.

\* Für PMS2 gibt es aktuell nur wenig prospektive Daten, daher nur eingeschränkt aussagekräftig.

# Mortalität



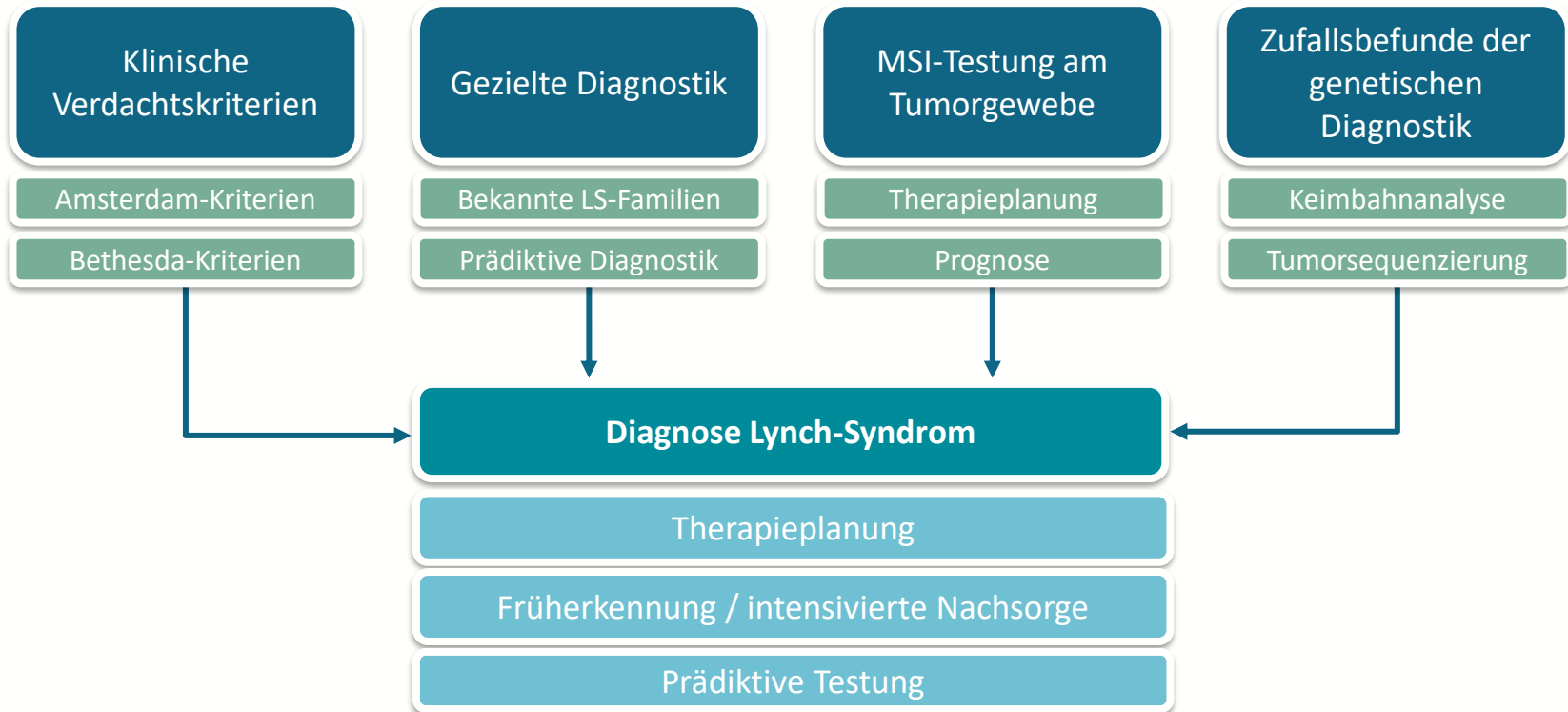
- Kolon
- Rektum
- Magen
- Dünndarm
- Gallengang
- Pankreas
- Ureter/Niere
- Harnblase
- Endometrium
- Ovar
- Prostata
- Gehirn

Daten der PLSD, nach Dominguez-Valentin et al. 2023, PMID: 37181409

In der Kreismitte ist jeweils die gesamte Mortalität bis 75 Jahre angegeben.

\* Für PMS2 gibt es aktuell nur wenig prospektive Daten, daher nur eingeschränkt aussagekräftig.

# Erfassung von LS-Patienten



# Klinischer Verdacht auf LS

## Amsterdam-II-Kriterien

### Alle Kriterien müssen erfüllt sein:

- Mindestens drei Familienangehörige mit HNPCC-assoziiertem Karzinom (Kolon/Rektum, Endometrium, Dünndarm, Nierenbecken/Ureter)
- Ein betroffener Verwandter ersten Grades der beiden anderen Betroffenen
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinander folgenden Generationen
- Mindestens ein Betroffener mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
- Ausschluss einer Familiären Adenomatösen Polyposis coli (FAP)

## Revidierte Bethesda-Kriterien

### Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein:

- Kolorektales Karzinom, Erstdiagnose vor dem 50. Lebensjahr
- Synchrone/metachrone Kolon-/Rektumkarzinome oder HNPCC-assoziierte Karzinomerkrankungen (Endometrium, Nierenbecken/Ureter, Dünndarm, Magen, Pankreas, Gallengang, Ovar, hepatobiliäres System und Gehirn – üblicherweise Glioblastome, Talgdrüsenadenome und Keratoakanthome), unabhängig vom Alter
- Kolorektales Karzinom mit MSI-H typischer Morphologie, diagnostiziert vor dem 60. Lebensjahr
- Patient mit kolorektalem Karzinom und mindestens einem erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor, dessen Erstdiagnose vor dem 50. Lebensjahr gestellt wurde
- Patient mit kolorektalem Karzinom und mindestens zwei erst- oder zweitgradig Verwandten mit HNPCC-assoziierten Tumoren (s. oben), unabhängig vom Erkrankungsalter

- Darmkrebs < 60 J.
- $\geq$  zwei LS-Tumore bei einer Person
- $\geq$  drei LS-Tumore in einer Familie

Aktuelle Erfassungsrate

Ca. 10%

Patienten mit Lynch Syndrom haben ab dem 25. Lebensjahr ein erhöhtes Tumorrisiko für verschiedene Tumorerkrankungen

Mindestens jeder 300. in der Allgemeinbevölkerung ist Anlageträger

Die Mortalität liegt deutlich über der der Allgemeinbevölkerung

Jeder Patient mit einem CRC und einem Uteruskarzinom sollte eine MSI-Analyse erhalten um Patienten mit Lynch-Syndrom zu erfassen

Risikoadaptierte Früherkennung sollte entsprechend der S3-Leitlinie ab dem ca. 25 Lebensjahr regelhaft erfolgen und bezahlt werden