

# Genetischer 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?

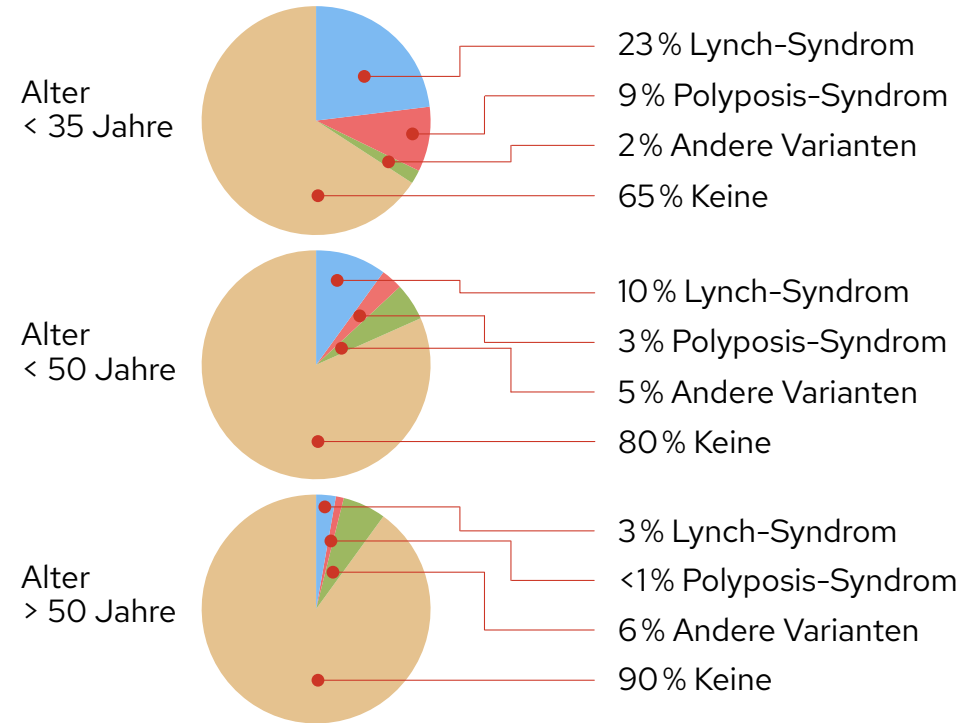
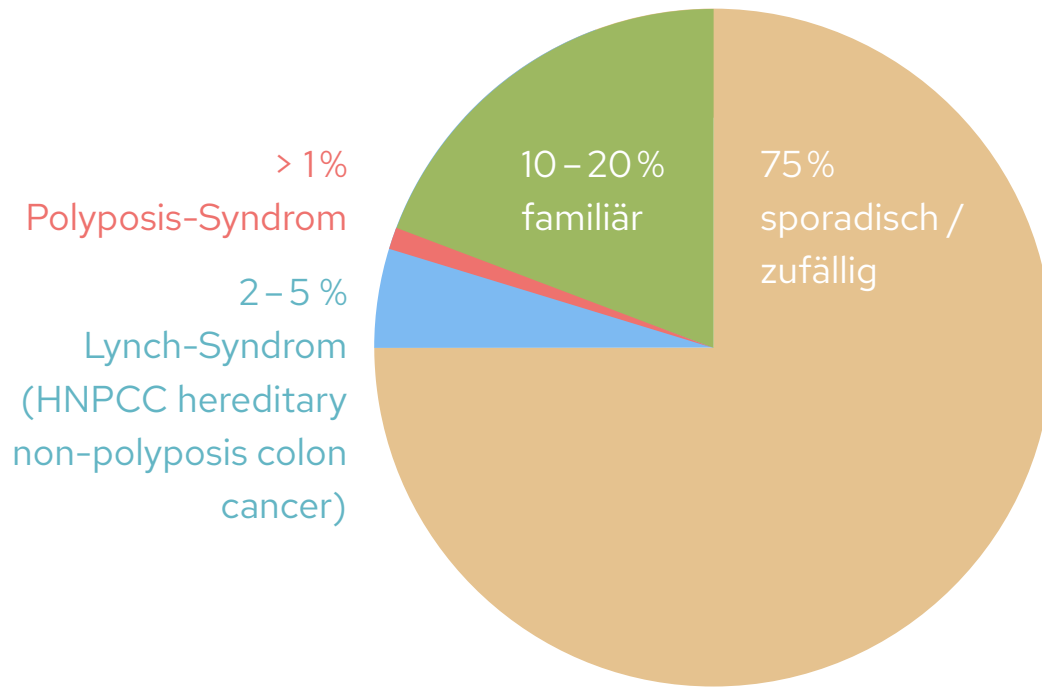
## Genetische Testung

- Ablauf einer genetischen Testung
- Gesetzliche Grundlagen

## Persönliche Konsequenzen aus Testergebnissen

- Mögliche Testergebnisse
- Was tun bei erhöhtem Krebsrisiko?

# Entstehung von Dickdarmkrebs



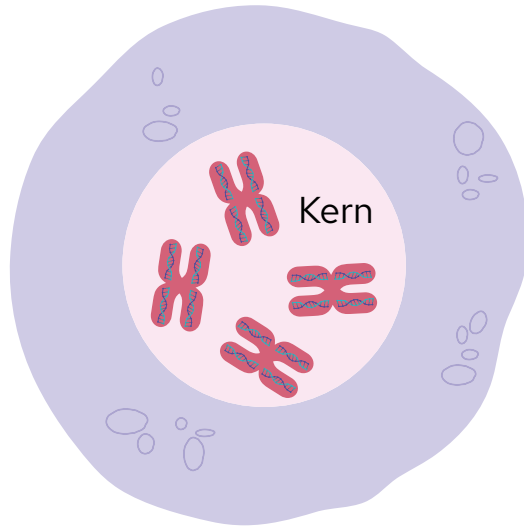
## Genveränderungen beim Lynch-Syndrom

MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM

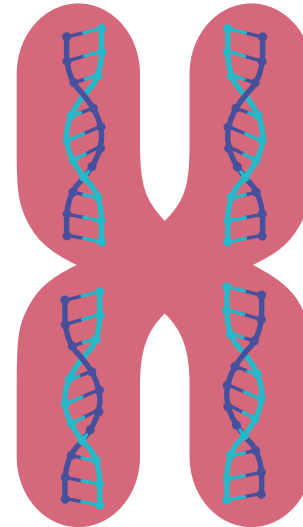
## Wann wird eine erbliche Ursache vermutet?

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

# Grundlagen der Genetik



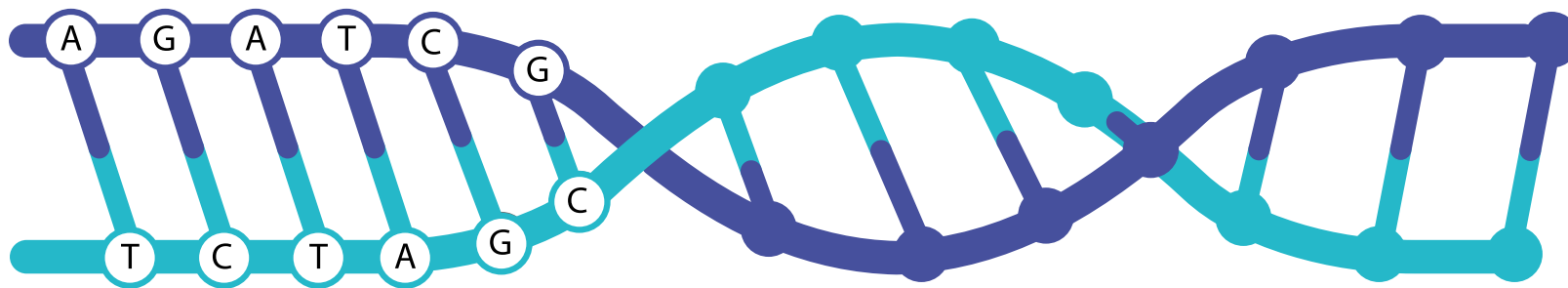
Zelle



Chromosom



Gen



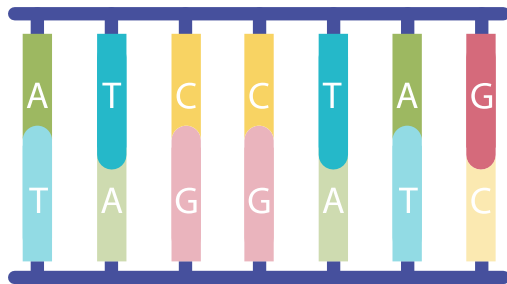
Basenpaare

DNA (Doppelstrang)

# Gene als Bauanleitung für Proteine



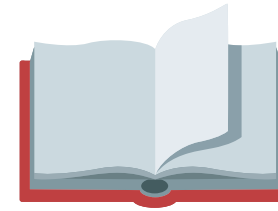
Gen



Basenpaare/Nukleotide



Eiweiss/ Protein



Rezept

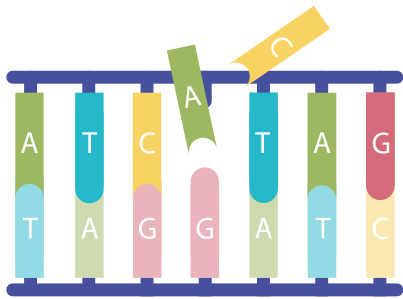


Zutaten



Kuchen

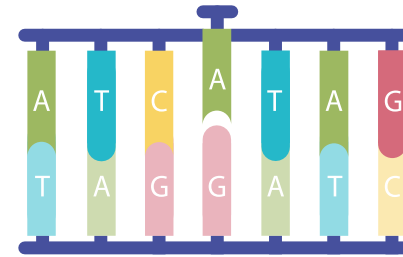
# Folgen einer Genveränderung



Mutation



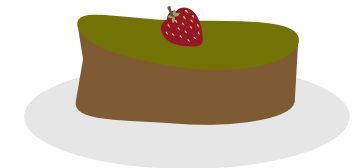
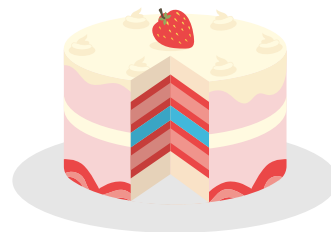
Falsche Zutat



Mutation

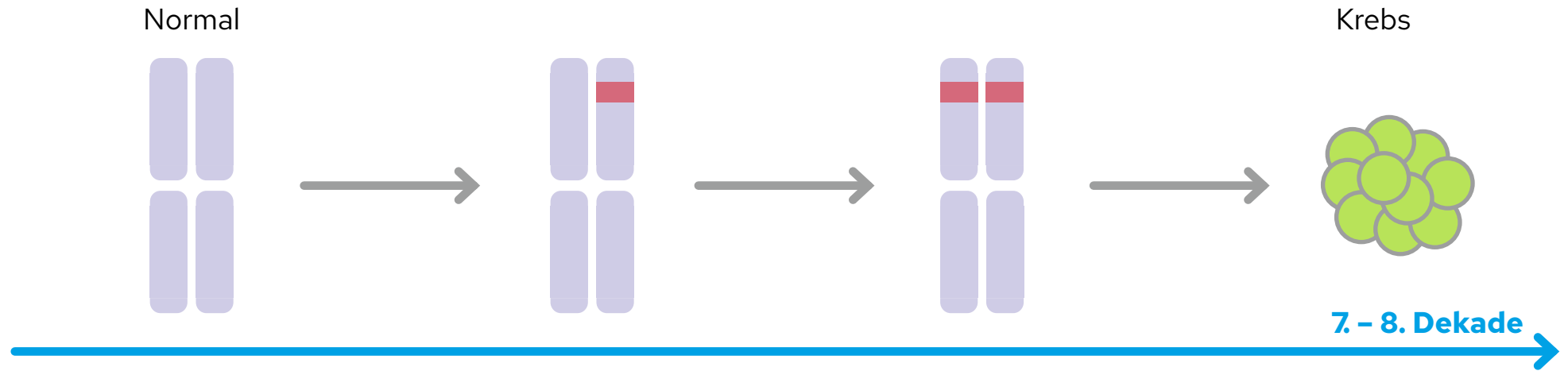


Fehlende Zutat

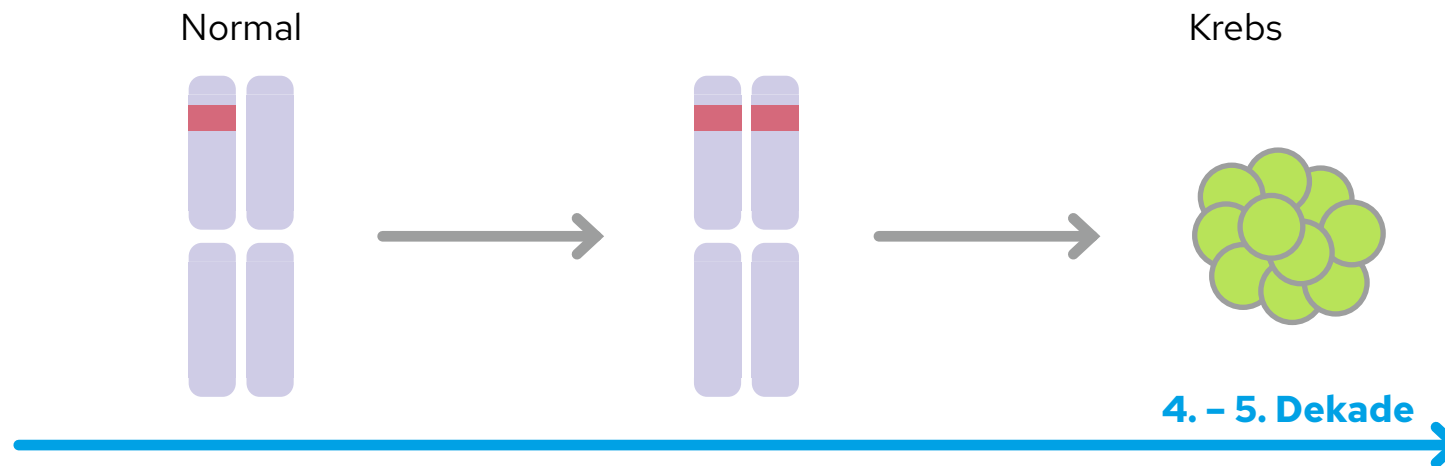




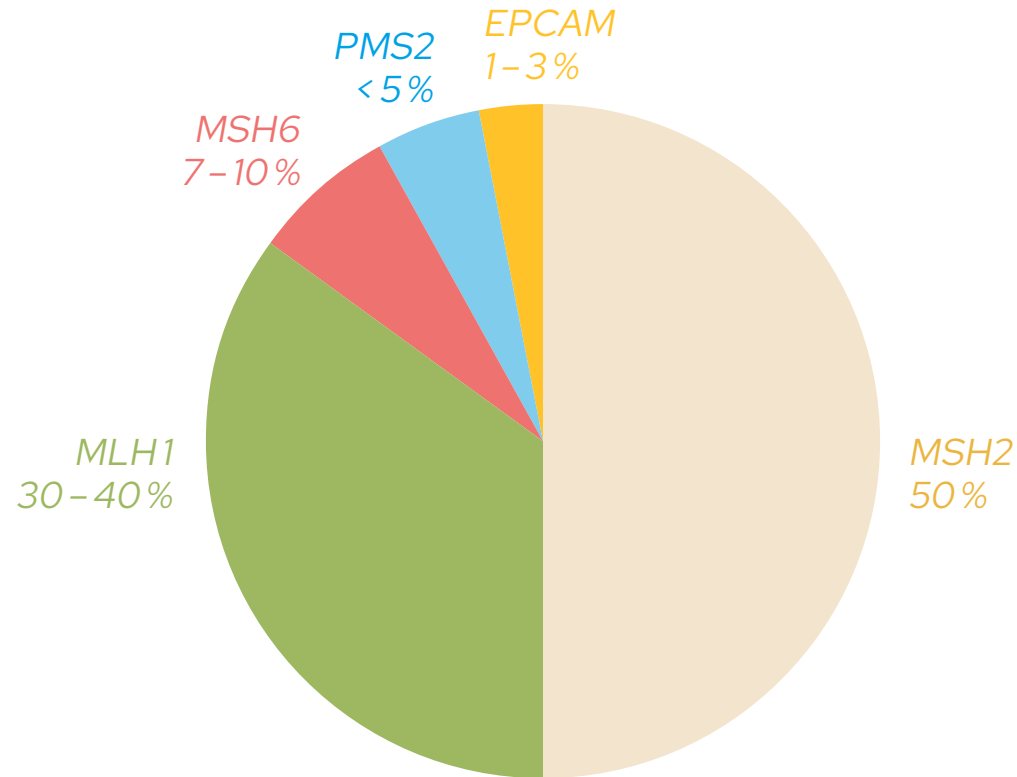
## Sporadischer Krebs



## Erblicher Krebs



# Genveränderungen beim Lynch-Syndrom

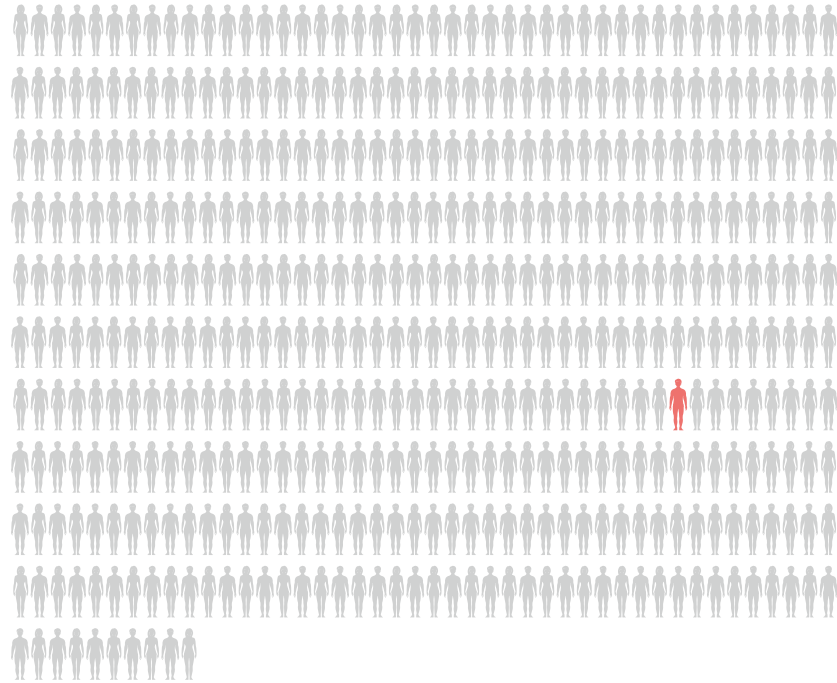


## Genveränderung (oder Variante) in einem DNA-Mismatch-Reparatur-Gen (MLH1, MSH2/EPCAM, MSH6, PMS2)

- Führt zum Ausfall des entsprechenden Eiweisses bzw. einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumorgewebe

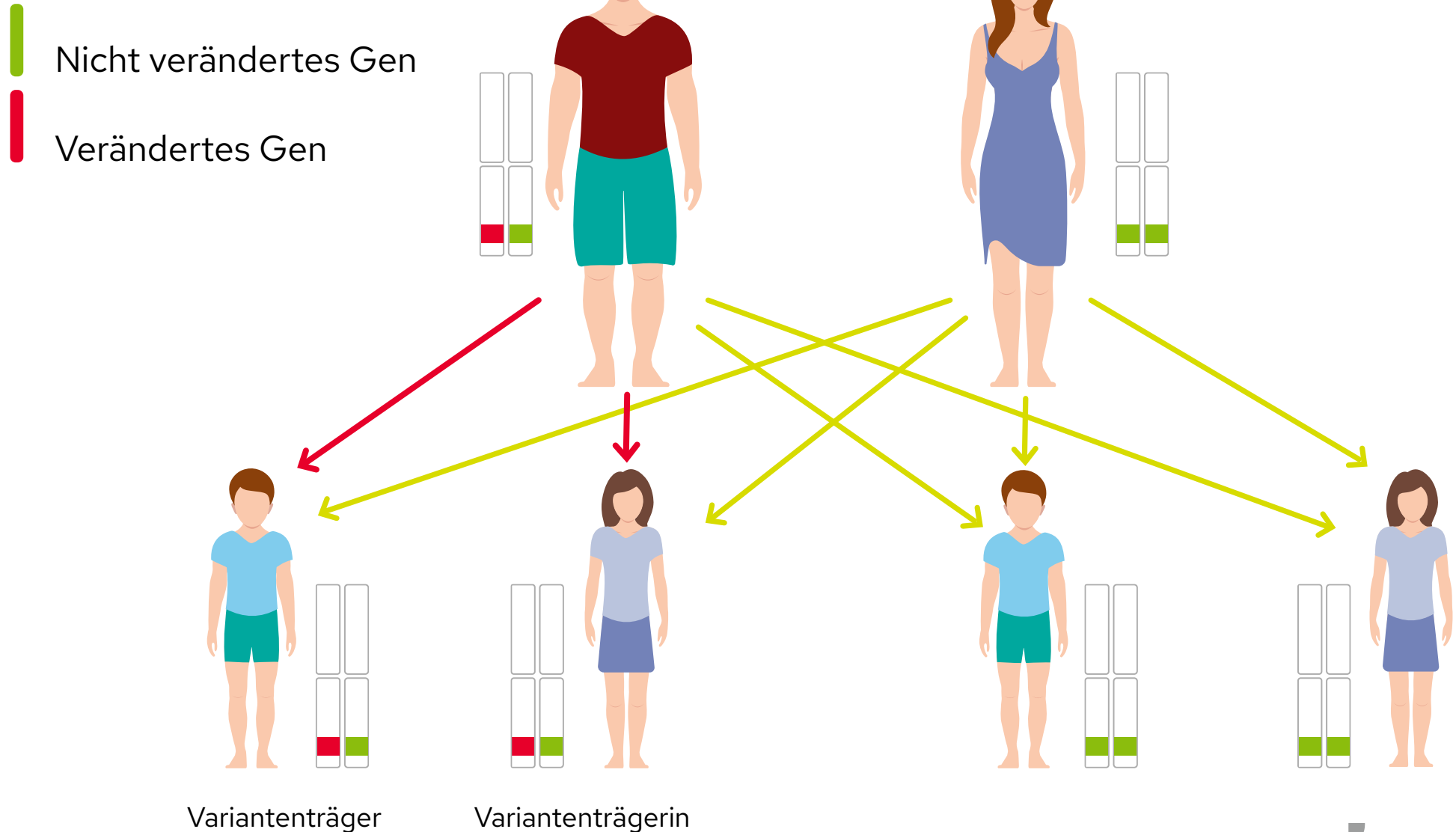
Referenz: Tuttlewska et al. Hereditary Cancer in Clinical Practice 2013

# Vorkommen des Lynch-Syndroms





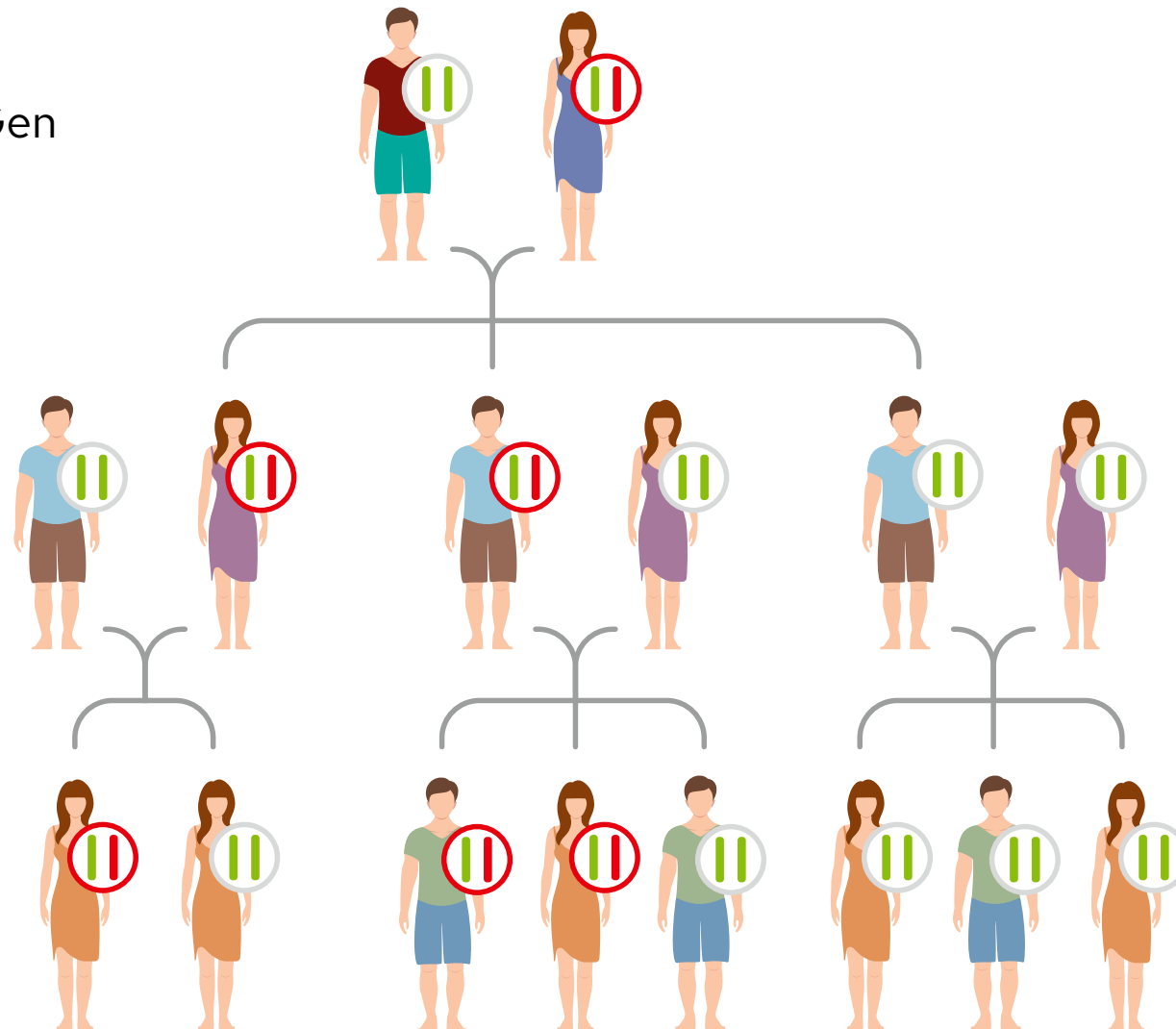
- Selten, 1:270 – 1:440 in der Bevölkerung
- Betrifft ca. 3% Patienten mit Darmkrebs
- Betrifft ca. 5% Patientinnen mit Gebärmutterkrebs
- Häufigste erbliche Ursache für Darmkrebs und Gebärmutterkrebs weltweit

# Jedes Kind hat eine Wahrscheinlichkeit von 50%, die Genveränderung zu erben

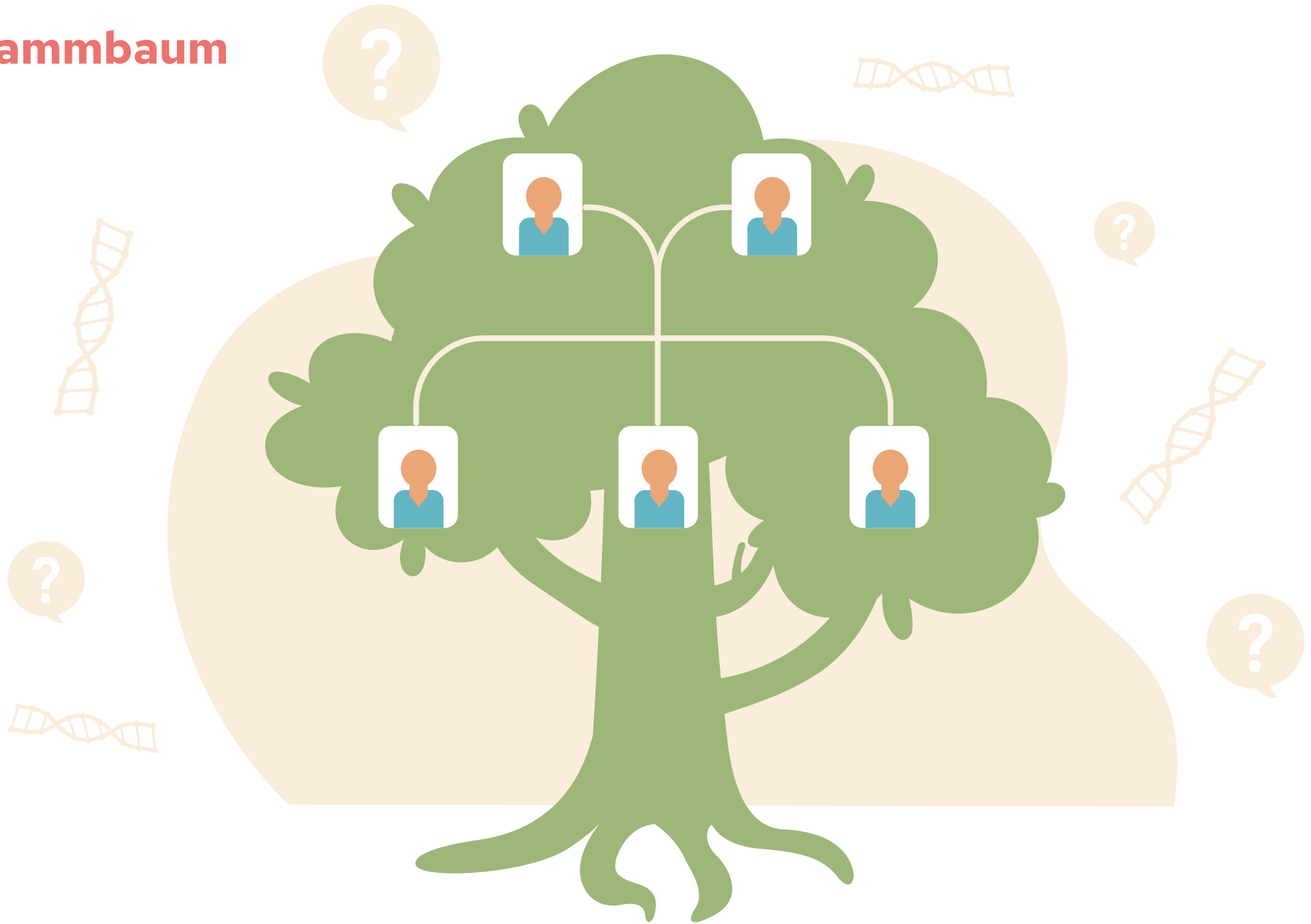


# Die genetische Variante vererbt sich mit einer 50% Wahrscheinlichkeit auf die nächste Generation

-  Nicht verändertes Gen
-  Verändertes Gen



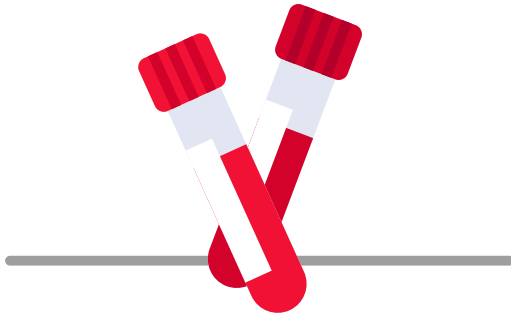
# Stammbaum



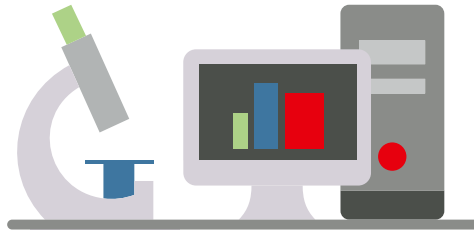
## Risikoberechnung – Testindikation?

- Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass in meiner Familie eine genetische Veränderung vorliegt?
- Ist eine genetische Abklärung aus ärztlicher Sicht angezeigt?
- Würde die Krankenkasse die Kosten für eine genetische Abklärung übernehmen?
- Wüsche ich eine genetische Abklärung?
- Ist eine genetische Abklärung sinnvoll, um meine Krebsbehandlung anpassen zu können?

# Ablauf einer genetischen Testung



**Blutentnahme**



**Gen-Analyse**

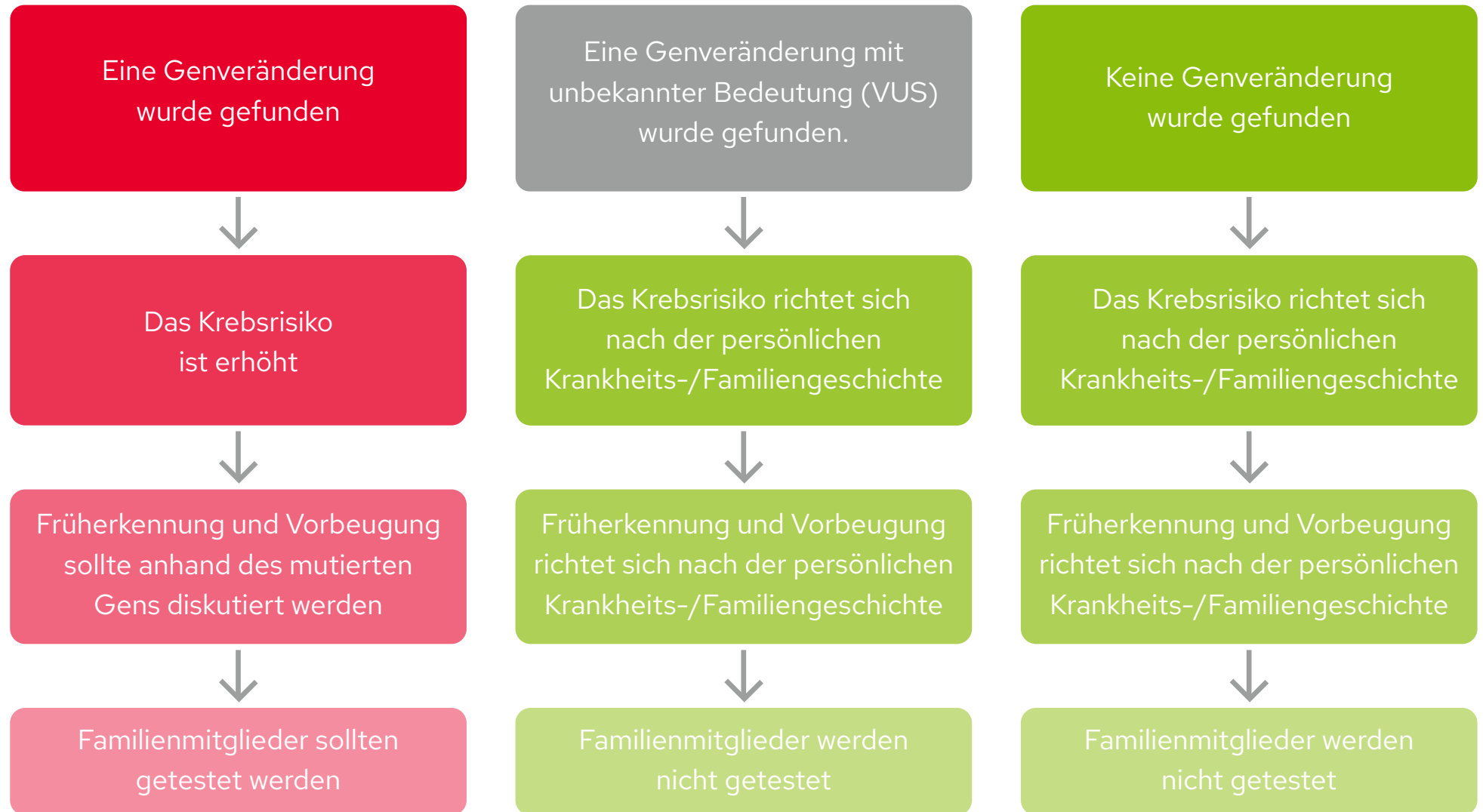


**Resultatbesprechung  
im Rahmen einer  
genetischen Beratung**

- 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

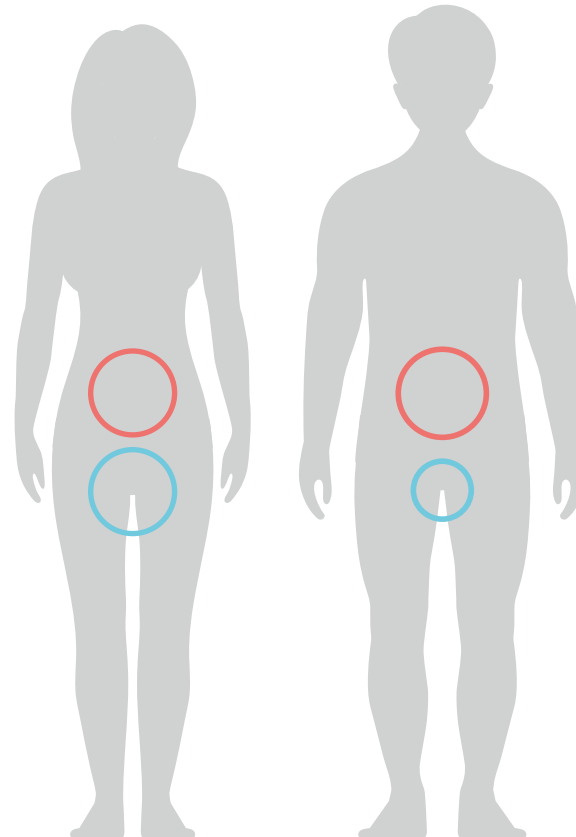


## Bauchspeicheldrüsenkrebs

Lynch-Syndrom



Bevölkerung



## Gebärmutterkrebs

Lynch-Syndrom

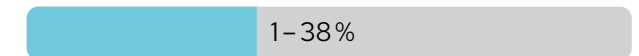


Bevölkerung



## Eierstockkrebs

Lynch-Syndrom

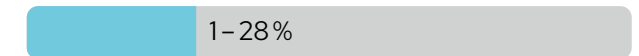


Bevölkerung



## Harnwegskrebs

Lynch-Syndrom



Bevölkerung

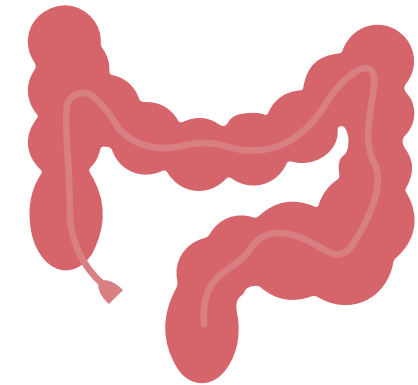
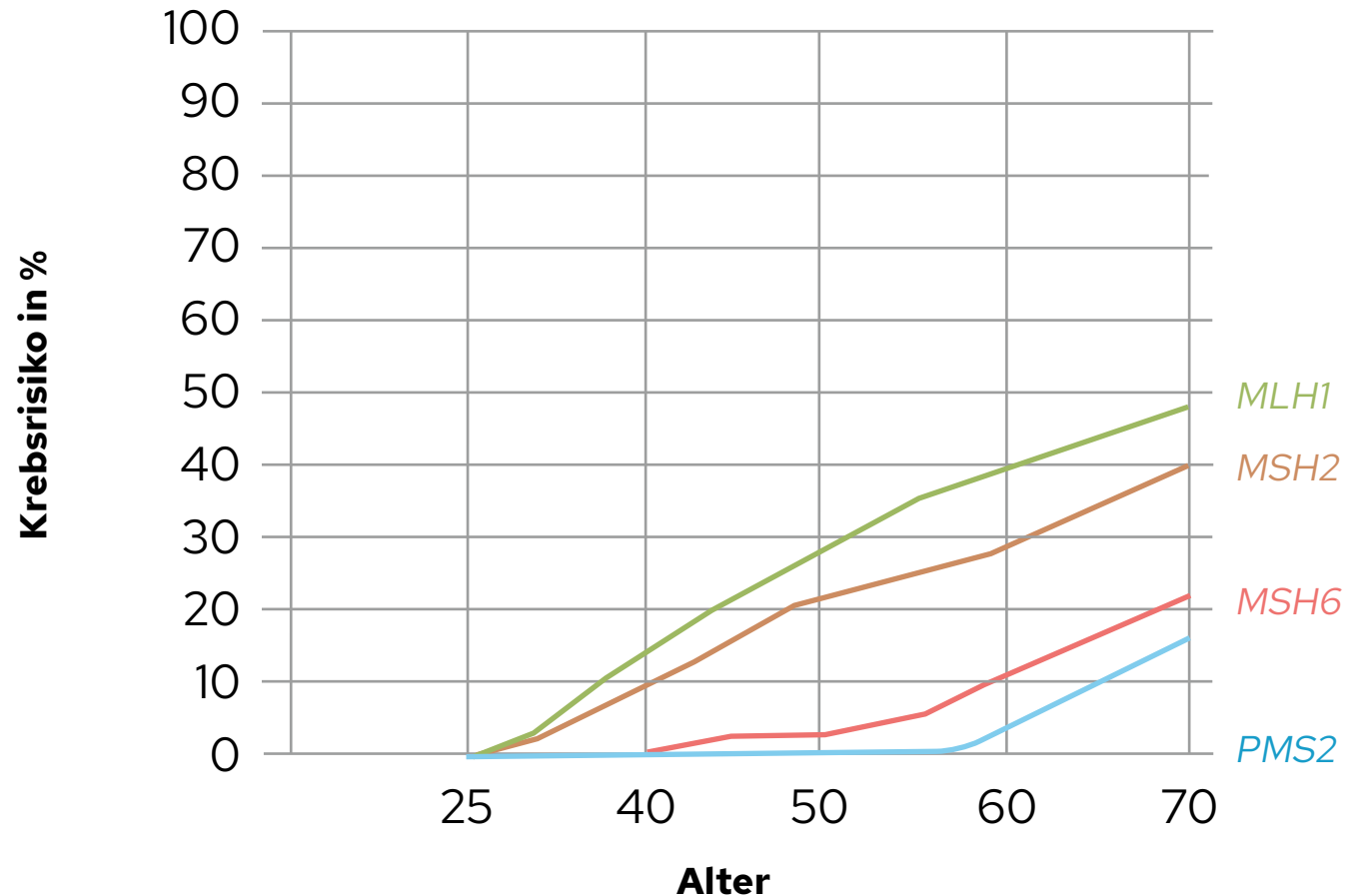


- Zusätzlich leicht erhöhtes Risiko für Tumore der Gallenwege, Brust, Prostata sowie des Gehirns.

Referenz: NCCN Guidelines Version 2.2023

# Dickdarmkrebs

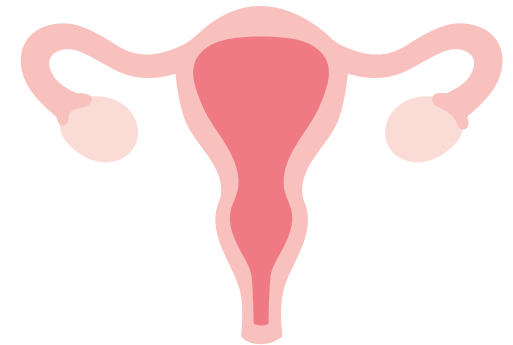
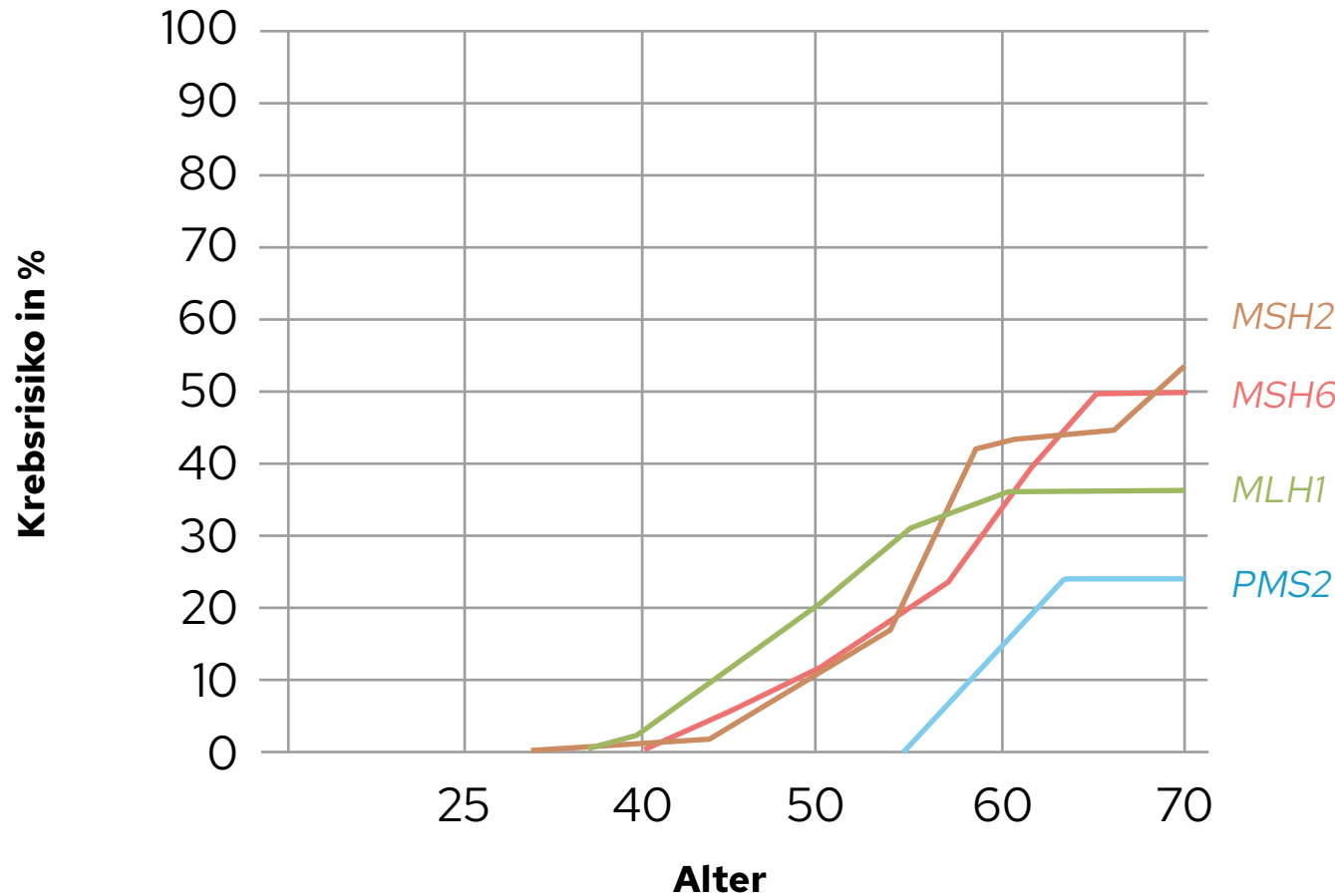
## Risiko abhängig von Alter und Genveränderung



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

Referenzen:  
Møller P, et al. Gut 2017  
Genet Med, 2020

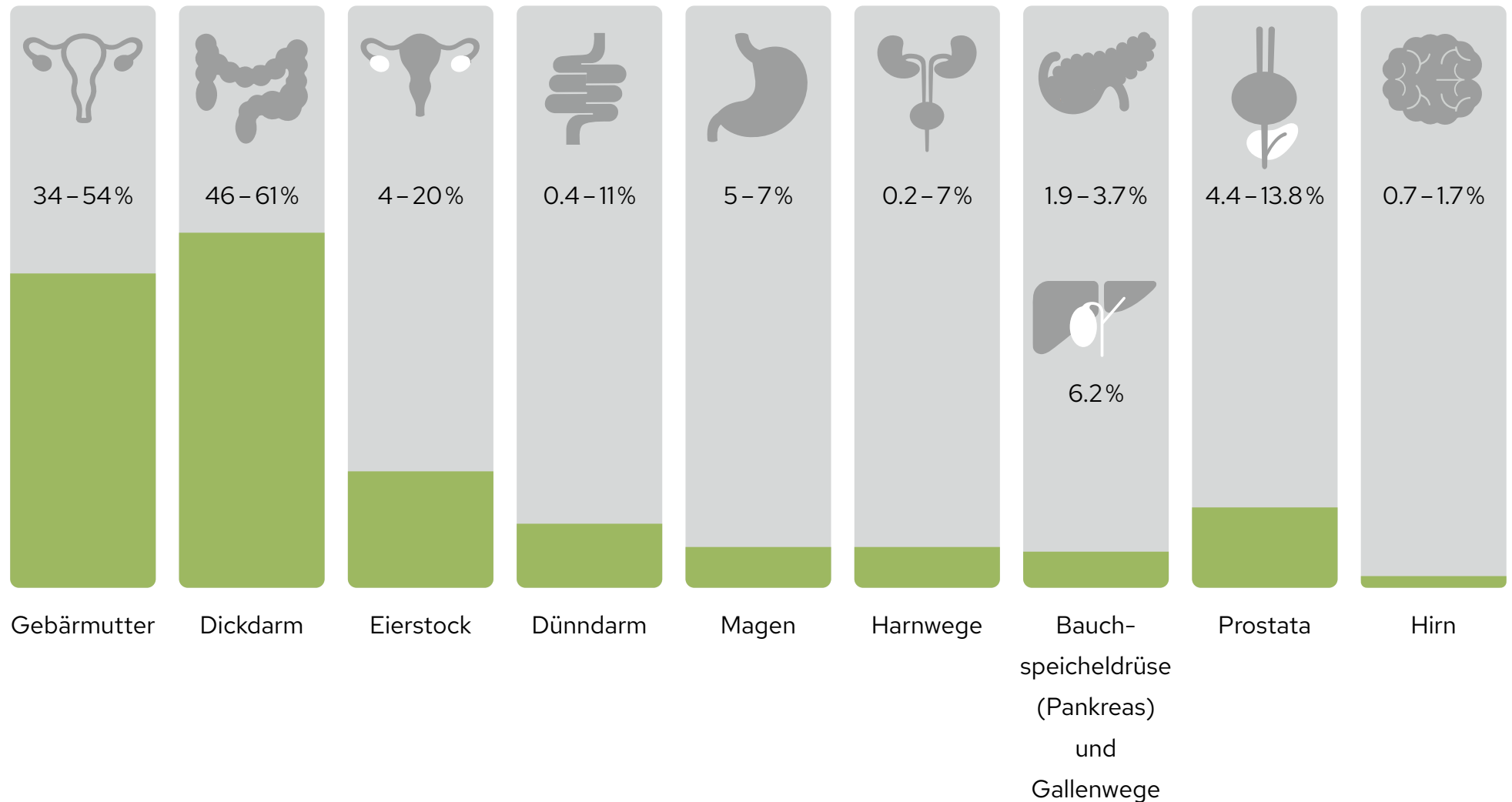
# Gebärmutterkrebs Risiko abhängig von Alter und verändertem Gen



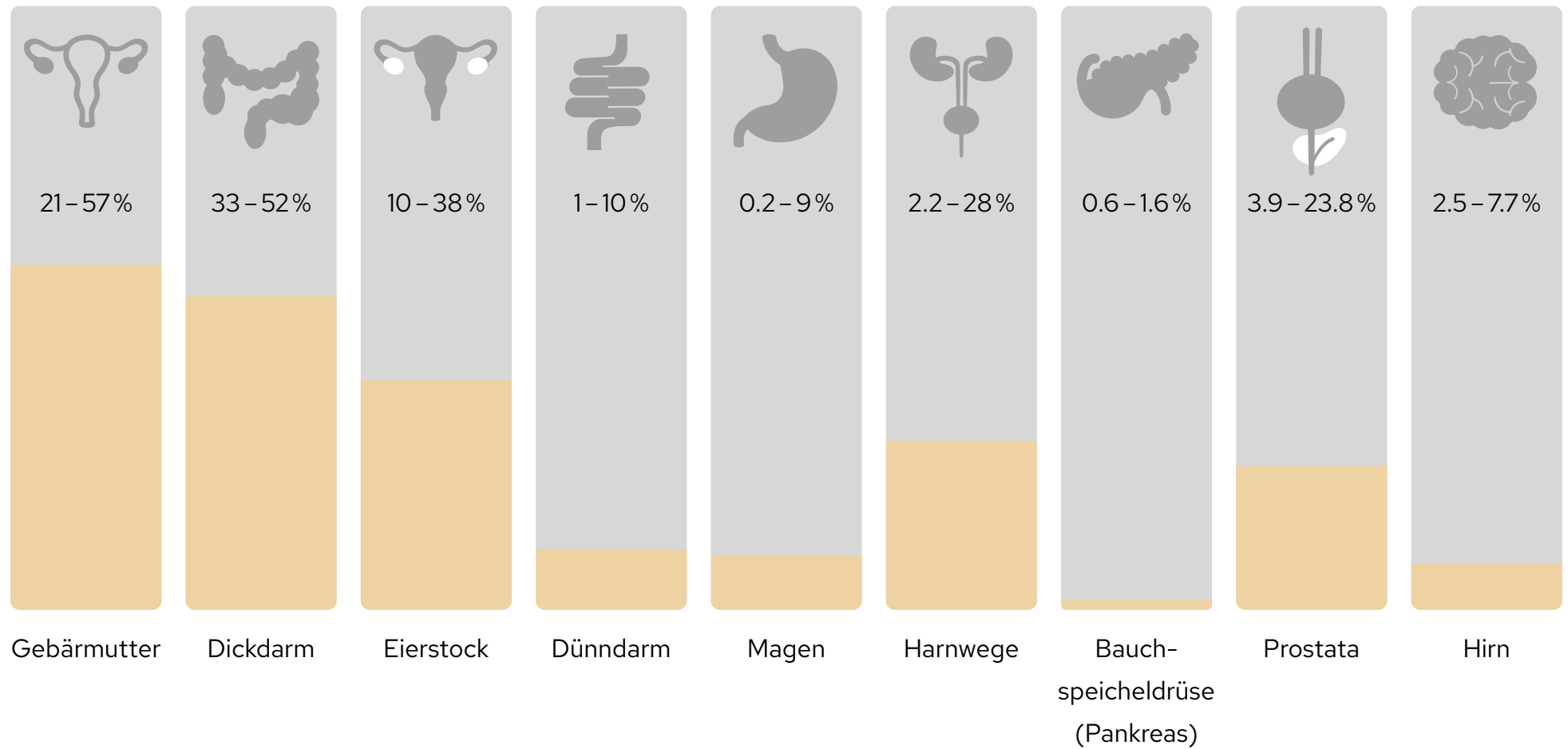
- Individuelle Risikoberechnung: Prospektive Lynch-Syndrom Datenbank [www.plsd.eu](http://www.plsd.eu)

Referenz:  
Møller P, et al. Gut 2017  
Genet Med, 2020

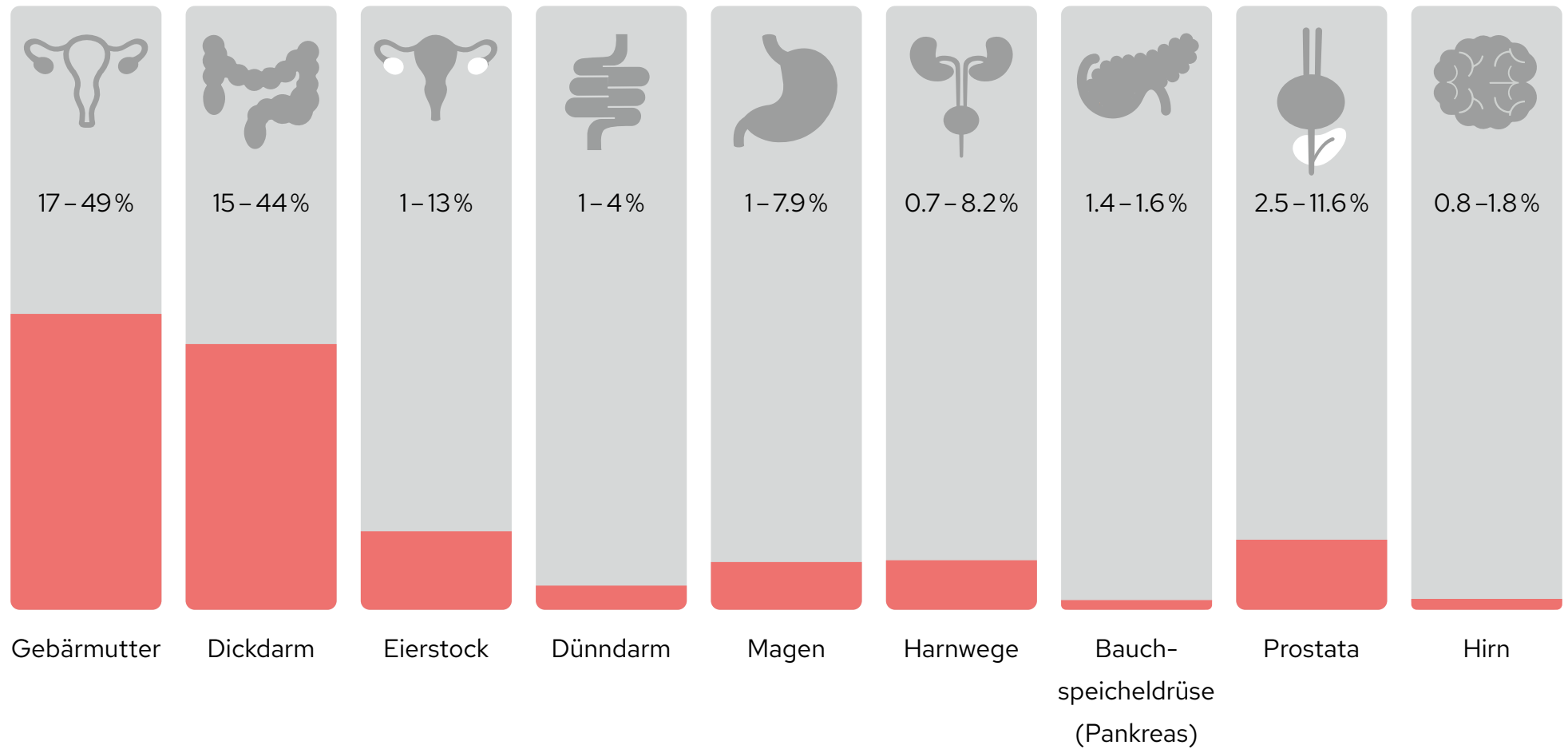
# Krebsrisiken bei MLH1-Genveränderung



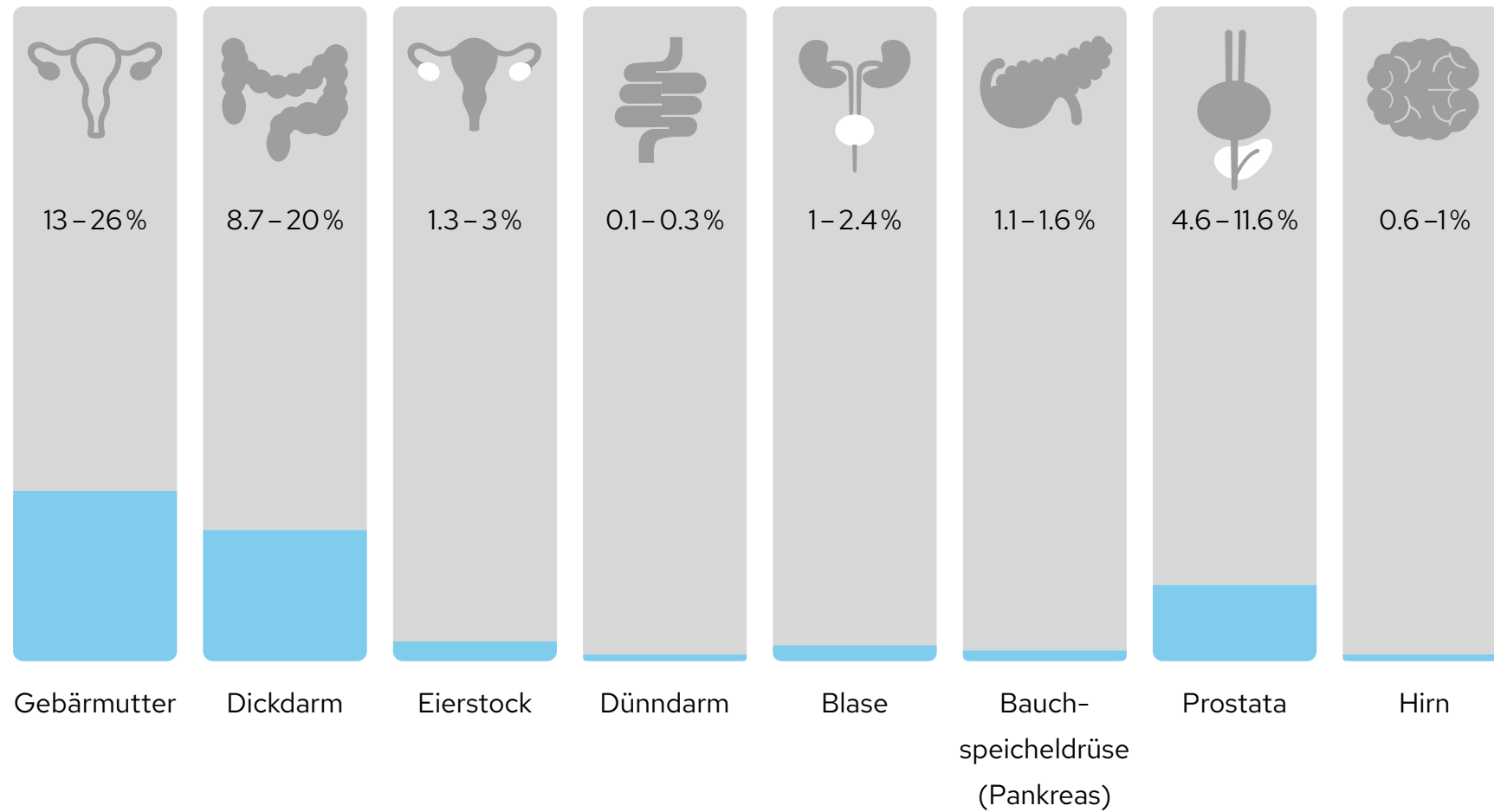
# Krebsrisiken bei MSH2-Genveränderung



# Krebsrisiken bei MSH6-Genveränderung



# Krebsrisiken bei PMS2-Genveränderung





# Massnahmen bei Vorliegen eines Lynch-Syndroms



Früherkennung



Gesunder Lebensstil



Vorbeugende Operationen



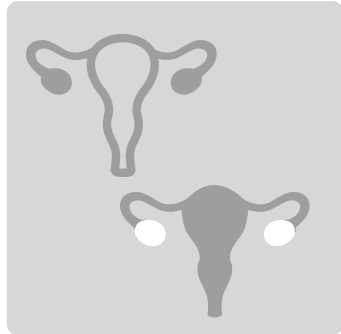
Medikamente mit vorbeugender Wirkung  
Spezielle Medikamente in der Krebstherapie

# Früherkennungsuntersuchungen beim Lynch-Syndrom



## Darmkrebs

- Darmspiegelung
- Ab 20 – 25 Jahren
- Alle 1 – 2 Jahre



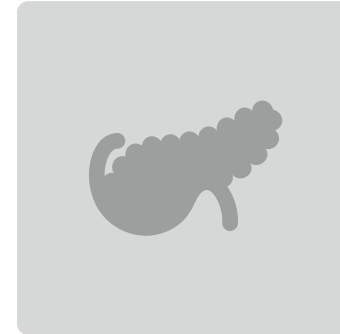
## Gebärmutterkrebs Eierstockkrebs

- Abklärung bei «red flag-Symptomen»\*
- Gynäkologische Untersuchung (Ultraschall transvaginal)
- Biopsie
- Ab 30 – 35 Jahren
- Alle 1 – 2 Jahre



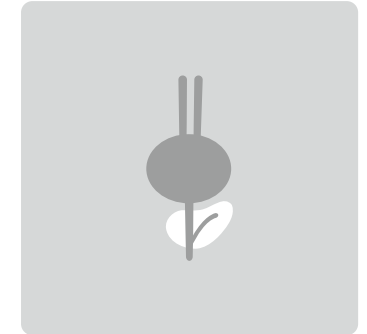
## Magen

- Helicobacter pylori Screening (Eradikation von Helicobacter pylori)
- Obere gastrointestinale Endoskopie
- Ab 30 – 40 Jahren
- Alle 2 – 4 Jahre



## Pankreas

- Je nach familiärer Belastung evtl. MRI
- Ab 50 Jahren
- Jährlich

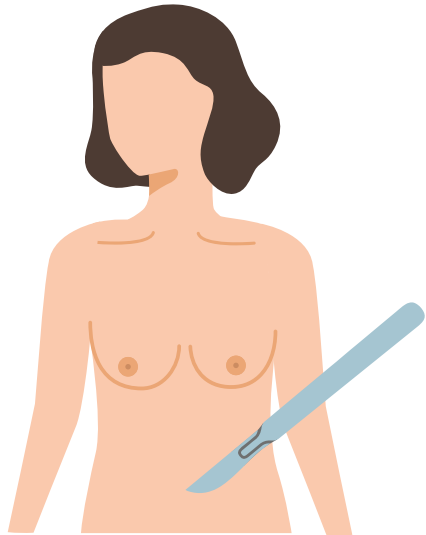


## Prostata

- Klinische Untersuchung und PSA Bestimmung
- Ab 50 Jahren
- Jährlich

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

# 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.

# 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.

# Bundesgesetz für genetische Untersuchungen beim Menschen GUMG

## 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. Karl Heinimann, Medizinische Genetik, Universitätsspital, Basel

Dr. med. Salome Riniker, Tumor & BrustZentrum Ostschweiz, St. Gallen

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

SAKK CPTC Core Team

## **Koordination:**

Marketingerei GmbH, Bern

## **Gestaltung/ Illustrationen:**

Disegnato GmbH, Ittigen

## **Kontakt:**

SAKK

Effingerstrasse 33

CH-3008 Bern

Tel. +41 31 389 91 91

info@sakk.ch

sakk.ch