

# **Untersuchung des Menopausenalters und anderer fertilitätsreduzierender Faktoren bei 167 Lynch-Syndrom-Patientinnen**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Sabine Biermann, geb. Kisler**

aus Wickede (Ruhr)

2025

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Stefan Aretz
2. Gutachterin: PD Dr. Eva K. Egger

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.2025

Aus dem Institut für Humangenetik

## Inhaltsverzeichnis

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b>                                  | 4  |
| <b>1.    Deutsche Zusammenfassung</b>                         | 5  |
| 1.1    Einleitung                                             | 5  |
| 1.1.1    Vorzeitige Ovarialinsuffizienz                       | 5  |
| 1.1.2    Rolle der Mismatch-Reparatur-Proteine bei der Meiose | 5  |
| 1.1.3    Lynch-Syndrom                                        | 7  |
| 1.1.4    Hypothese                                            | 8  |
| 1.2    Material und Methoden                                  | 9  |
| 1.2.1    Patientenkollektiv                                   | 9  |
| 1.2.2    Vergleichskohorte                                    | 11 |
| 1.2.3    Überlebenszeitanalyse                                | 12 |
| 1.3    Ergebnisse                                             | 12 |
| 1.4    Diskussion                                             | 19 |
| 1.5    Zusammenfassung                                        | 24 |
| 1.6    Anlage                                                 | 26 |
| 1.7    Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung     | 28 |
| <b>2.    Veröffentlichung</b>                                 | 31 |
| <b>3.    Erklärung zum Eigenanteil</b>                        | 31 |
| <b>4.    Danksagung</b>                                       | 32 |

## Abkürzungsverzeichnis

|       |                                                           |
|-------|-----------------------------------------------------------|
| ACMG  | American College of Medical Genetics and Genomics         |
| AMP   | Association for Molecular Pathology                       |
| CMMRD | konstitutionelle Mismatch-Repair-Defizienz                |
| DNA   | Desoxyribonukleinsäure                                    |
| EPCAM | epitheliales Zelladhäsionsmolekül                         |
| FSH   | Follikel-stimulierendes-Hormon                            |
| HE    | Hysterektomie                                             |
| HNPCC | Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom         |
| IARC  | International Agency for Research on Cancer               |
| LH    | Luteinisierendes Hormon                                   |
| MMR   | Mismatch-Reparatur                                        |
| OP    | Operation                                                 |
| POF   | premature ovarian failure, vorzeitige Ovarialinsuffizienz |
| RKI   | Robert-Koch-Institut                                      |
| ZNS   | Zentralnervensystem                                       |

## 1. Deutsche Zusammenfassung

### 1.1 Einleitung

#### 1.1.1 Vorzeitige Ovarialinsuffizienz

Die vorzeitige Ovarialinsuffizienz, auch als POF bzw. *premature ovarian failure* bezeichnet, ist definiert als das Eintreten der Menopause vor dem 40. Lebensjahr. In der Allgemeinbevölkerung ist ungefähr jede einhundertste Frau davon betroffen (Beck-Peccoz und Persani, 2006). Die Ursachen sind vielfältig, neben iatrogenen Auslösern wie Chemotherapie, Strahlentherapie oder Operationen spielen auch Autoimmun- und Infektionskrankheiten eine wichtige Rolle. Außerdem gibt es eine Reihe von genetischen Faktoren, die zu einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz führen können. In erster Linie sind Defekte des X-Chromosoms wie die Anlageträgerschaft für das Fragile X-Syndrom zu nennen. Syndromale Krankheitsbilder wie die Galaktosämie, das Blepharophimosis-ptosis-epicanthus-inversus-Syndrom, der Pseudohypoparathyreoidismus sowie das Congenital disorders of glycosylation-Syndrom können ebenfalls zu einer POF führen. Krankheitsverursachende Keimbahn-Varianten in den Genen für den FSH- und LH-Rezeptor sowie in *FOXL2* (Fork head Box L2) und *BMP15* (Bone morphogenetic protein 15) können auch eine isolierte Ovarialinsuffizienz verursachen. In vielen Fällen bleibt die Ursache der POF jedoch aktuell ungeklärt (Beck-Peccoz und Persani, 2006).

#### 1.1.2 Rolle der Mismatch-Reparatur-Proteine bei der Meiose

Die Hauptfunktion der Mismatch-Reparatur-Proteine (MMR-Proteine) besteht in der Korrektur von Kopier-Fehlern, die während der DNA-Replikation entstehen. Zu den Proteinkodierenden MMR-Genen werden üblicherweise *MLH1*, *MLH3*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH4*, *MSH5*, *MSH6*, *PMS1* und *PMS2* gezählt. Es ist bekannt, dass die MMR-Proteine, besonders *MLH1*, auch bei der Meiose eine wesentliche Rolle spielen, da sie für die Reparatur der Doppelstrangbrüche im Rahmen des Crossing-Over verantwortlich sind. Dies konnte unter anderem in einer Studie mit *Drosophila melanogaster* gezeigt werden. Hier wiesen Fliegen, die einer Exposition mit Atrazinen oder Bisphenol A ausgesetzt waren und damit eine Herunterregulierung von *MLH1* erfahren haben, kleinere Ovarien, eine reduzierte

Anzahl an reifen Oozyten und das vermehrte Auftreten von Apoptosen in den Ovarialfollikeln auf. Somit bestand bei diesen Fliegen eine reduzierte Fertilität (Vimal et al., 2019).

Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass weibliche *MLH1*-Knockout-Mäuse keine Oozyten bilden können. Die ATPase-Aktivität des *MLH1*-Proteins ist laut dieser Studie essentiell für die Fertilität (Avdievich et al., 2008).

Die wichtige Rolle der MMR-Proteine für die meiotische Rekombination wurde in der Literatur bereits umfangreich durch Studien an Hefezellen belegt. In der Übersichtsarbeit von Kolas und Cohen wurde die Beteiligung der MMR-Proteine bei der Meiose von Einzellern im Unterschied zu Säugetieren am Beispiel des Mausmodells zusammengefasst. Es wird deutlich, dass es zwischen den Spezies erhebliche Unterschiede gibt. Der Verlust von *MSH4* oder *MSH5* in männlichen und weiblichen Mäusen hatte sehr viel weitreichendere Folgen, als es Studien mit Hefezellen und Würmern erwarten lassen. Es kommt zu einer Störung der Chromosomenpaarbildung und Bildung von nicht homologen Chromosomenpaaren, was zu einer Sterilität führt. *MLH1* spielt sowohl in Hefezellen, als auch bei Mäusen eine wesentliche Rolle bei der Meiose und führt bei Knockout-Mäusen aufgrund von Defekten in der Prophase 1 zu Sterilität. *MLH3* ist einer der Bindungs-Partner von *MLH1* und führt bei einer homozygoten Nullmutation in Hefezellen zu Nondisjunktion. Männliche *PMS2*-Knockout-Mäuse sind steril, weibliche Mäuse sind jedoch fertil. *PMS2* scheint somit nur in der männlichen Meiose eine Rolle zu spielen. *MSH2*, *MSH3*- und *MSH6*-Knockout-Mäuse sind fertil, weshalb diese Gene nur eine geringe Rolle in der Meiose zu spielen scheinen (Kolas und Cohen, 2004).

Eine französische Arbeitsgruppe untersuchte in einer Fall-Kontroll-Studie die genetische Beteiligung von 4 Meiose-Genen bei Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz. Hierfür erfolgte in Leukozyten-DNA eine Sequenzierung der Gene *DMC1*, *SPO11*, *MSH4* und *MSH5* bei 41 Frauen mit unerklärter Infertilität und normalem Karyotyp sowie bei 36 fertilen Frauen. Bei zwei POF-Patientinnen, die nach zunächst normaler Ovarialfunktion eine vorzeitige Involution des Ovarialgewebes mit vorzeitiger Menopause zeigten, wurde eine heterozygote pathogene Keimbahn-Variante in dem DNA-Reparatur-Gen *MSH5* nachgewiesen (Mandon-Pepin et al., 2008). Dieser Befund passt zu den Beobachtungen bei *MSH5*-Knockout-Mäusen, deren Ovarien zunächst unauffällig erscheinen, dann jedoch rapide degenerieren und schließlich zu einer Infertilität führen (Edelmann et al., 1999).

### 1.1.3 Lynch-Syndrom

Die MMR-Proteine haben nicht nur in der Meiose eine Bedeutung, einige sind auch ursächlich für das Lynch-Syndrom, auch HNPCC (Hereditary non polyposis colorectal cancer) genannt. Bei diesem autosomal-dominant erblichen Tumorsyndrom sind heterozygote pathogene Keimbahn-Varianten in einem der vier DNA-MMR-Gene *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2* ursächlich für das erhöhte Tumorrisiko. Zusätzlich wurden größere Deletionen in dem vor dem *MSH2*-Gen gelegenen *EPCAM*-Gen als krankheitsverursachende Veränderung identifiziert. Findet eine zufällige, somatische Mutation in einer Zelle statt, durch die auch das zweite Allel (Wildtyp-Allel) inaktiviert wird, kommt es zum Ausfall des entsprechenden DNA-Reparatur-Proteins, so dass DNA-Schäden insbesondere im Bereich von repetitiven DNA-Sequenzen (so genannten Mikrosatelliten) nicht mehr vollständig repariert werden können. Durch diese genomische Instabilität (Mikrosatelliten-Instabilität) werden weitere Mutationen und damit die Karzinogenese begünstigt (Kloor et al. 2012).

Das Lynch-Syndrom ist neben dem erblichen Brust- und Eierstockkrebs das häufigste monogen erbliche Tumorsyndrom und geht mit einem gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhten Risiko für eine Vielzahl von Tumoren einher. Zu dem für das Lynch-Syndrom typischen Spektrum gehören als häufigste Entitäten das Kolonkarzinom und das Endometriumkarzinom. Eine deutlich geringere Risikoerhöhung besteht für weitere Tumoren, wie Urothel-, Ovarial-, Magen-, Dünndarm-, Pankreas- und Gallengangskarzinome, sowie ZNS- und Talgdrüsentumore (Lynch et al., 2009).

Die Betroffenen haben ein Risiko von bis zu 80 % im Laufe ihres Lebens an einem Kolonkarzinom zu erkranken. Das Lebenszeitrisiko von betroffenen Frauen, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, beträgt bis zu 60 %. Die Penetranz beträgt somit nicht 100 %, sodass nicht jeder Betroffene, der eine pathogene Keimbahn-Variante trägt, auch zwangsläufig ein Karzinom entwickeln wird (Hedge et al., 2014).

Keimbahn-Varianten werden nach den Empfehlungen der IARC (The International Agency for Research on Cancer) und der ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) / AMP (Association for Molecular Pathology) entsprechend der vorliegenden Informationen zu ihrer Pathogenität in 5 Klassen unterteilt: pathogene, wahrscheinlich pathogene, unklare, wahrscheinlich benigne und benigne Varianten (Plon et al., 2008).

Klinisch ist bei Vorliegen einer Keimbahn-Variante der Klasse 4 oder 5 in einem der o. g. MMR-Gene die Diagnose eines Lynch-Syndroms bzw. einer Anlageträgerschaft für ein Lynch-Syndrom zu stellen.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde das unterschiedliche Tumorrisiko von Trägern einer (wahrscheinlich) pathogenen Keimbahn-Variante in den MMR-Genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2* untersucht. Das Tumorrisiko der Anlageträger wies abhängig vom betroffenen MMR-Gen deutliche Unterschiede auf. Die *MLH1*- und *MSH2*-Varianten zeigten dabei eine deutlich höhere Penetranz. *MSH6*- sowie *PMS2*-Anlageträger zeigten hingegen ein geringeres Risiko mit einem milderem Phänotyp (Dominguez-Valentin, Sampson et al., 2020).

Aufgrund des erhöhten Krebsrisikos bei Lynch-Syndrom-Patienten wird den Betroffenen ein engmaschiges jährliches Früherkennungs-Programm angeboten, um die Tumoren möglichst als Vorstufen oder in Frühstadien erkennen und entfernen zu können (Engel et al., 2010).

Da sich sporadische Tumoren klinisch häufig nicht von Lynch-Syndrom assoziierten Tumoren unterscheiden lassen, wurden klinische Kriterien entwickelt, um Lynch-Syndrom-Patienten zu identifizieren. Die Amsterdam-Kriterien und die sensitiveren, aber weniger spezifischen revidierten Bethesda-Kriterien sollen Patienten detektieren, bei denen eine weiterführende molekulopathologische bzw. molekulargenetische Abklärung der Verdachtsdiagnose Lynch-Syndrom sinnvoll ist (Steinke et al., 2013).

#### 1.1.4 Hypothese

Da die MMR-Proteine im Maus-Modell entscheidend für die Meiose sind, untersuchen wir in der folgenden Studie, ob sich auch bei Patientinnen mit Lynch-Syndrom eine Einschränkung der Fertilität nachweisen lässt. Lynch-Syndrom-Patientinnen tragen von der Zeugung an in allen Körperzellen eine heterozygote pathogene MMR-Variante. Bei diesen Patientinnen liegt somit in den Oozyten bzw. ihren Vorläuferzellen noch ein funktionsfähiges Allel des jeweiligen MMR-Gens vor. Diese Konstellation stellt sich somit anders dar als bei den oben beschriebenen Knockout-Mäusen, welche kein funktionsfähiges Allel des jeweiligen Gens in ihren Zellen aufweisen. Es ist jedoch denkbar, dass auch bei Lynch-



Syndrom-Patientinnen bereits eine verminderte Expression über einen Dosiseffekt ausreicht, um das sehr anfällige System der Meiose zu stören. Die eingeschränkte Funktionsfähigkeit eines DNA-Reparatur-Gens bei Lynch-Syndrom-Patientinnen könnte somit eine Beeinträchtigung der Oogenese mit sich bringen, die in einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz resultieren könnte.

Um diese Hypothese zu überprüfen, wurde im Rahmen dieser Studie untersucht, ob Patientinnen mit einem genetisch gesicherten Lynch-Syndrom in stärkerem Ausmaß von einer POF betroffen sind und ob ein signifikanter Unterschied im Menopausenalter zwischen Lynch-Syndrom-Patientinnen und der Allgemeinbevölkerung besteht. Insbesondere sollte dies für Trägerinnen einer *MLH1*-Variante überprüft werden, da *MLH1* nach derzeitigem Kenntnisstand, eine wesentliche Rolle bei der Meiose spielt.

Außerdem sollte beleuchtet werden, ob die eingeschlossenen Patientinnen durch das hohe Tumorrisiko, welches mit anderen fertilitätseinschränkenden Maßnahmen einhergeht, eine geringere fruchtbare Phase aufweisen als die Allgemeinbevölkerung.

Die klinischen Daten wurden hierbei durch die bereits verfügbaren, archivierten Dokumente und im Rahmen einer ausführlichen Patientenbefragung erhoben.

## 1.2 Material und Methoden

### 1.2.1 Patientenkollektiv

Das Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Bonn ist seit der Gründung Teil des Deutschen Konsortiums Familiärer Darmkrebs (ehem. Deutsches HNPCC-Konsortium), welches eine prospektive Datenbank zur Erhebung klinischer Daten von Patienten mit Verdacht auf beziehungsweise genetisch gesichertem hereditären Darmkrebs (HNPCC / Lynch-Syndrom) führt. Alle Patienten geben ihre schriftliche Einwilligung in die Projektaufnahme und in die Erfassung und wissenschaftliche Verwertung ihrer klinischen und genetischen Daten. Die Studie wurde vom Ethikkomitee der Universität Bonn genehmigt (Nummer: 115/09) und auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes 1983 und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt. Das Konsortium verfügt über eines der größten derartigen Kollektive weltweit. Zu

den Lynch-Syndrom-Patienten des Bonner Instituts für Humangenetik besteht zudem ein regelmäßiger und persönlicher Kontakt.

Um die Befragung durchführen zu können, wurde zunächst ein Fragenkatalog entwickelt, in dem neben dem Zeitpunkt der Menopause weitere relevante Daten, die in einem möglichen Zusammenhang mit der Menopause stehen, erfasst wurden (Anlage 1). Zu der gynäkologischen Vorgeschichte gehörten demnach die Menarche und die Anzahl der Schwangerschaften und Geburten. Hormoneinnahmen, Hormonuntersuchungen und der Eintrittszeitpunkt in die Menopause vervollständigten die gynäkologische Vorgeschichte. Außerdem wurde abgefragt, ob bereits gynäkologische Operationen erfolgt sind, da ab diesem Zeitpunkt ggf. keine sichere Aussage über den Zeitpunkt der Menopause mehr möglich ist. Außerdem wurden andere wichtige Faktoren, die zu einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz führen können, erfasst, um eine Datenverzerrung (Bias) zu vermeiden. Hierzu gehörte die Erhebung von aufgetretenen Krebserkrankungen mit oder ohne Chemo- oder Strahlentherapie.

Die Akten von 244 aus der Bonner Datenbank herausgefilterten gesicherten Lynch-Syndrom-Patientinnen, die mindestens 40 Jahre alt waren, wurden gesichtet und alle wichtigen Daten vorsortiert. Die telefonische Befragung unseres Patienten-Kollektivs wurde von 2012 bis 2015 durchgeführt. Es waren sehr ausführliche Gespräche, die in der Regel mindestens eine halbe Stunde dauerten. Wenn die Patientinnen telefonisch nicht erreichbar waren, wurden sie angeschrieben. Bei den zunächst ausgewählten 244 Patientinnen erfolgte eine aktuelle Überprüfung der Pathogenität der vorliegenden MMR-Variante. Hierzu wurden die Varianten entsprechend der zum damaligen Zeitpunkt aktuellen Version der Insight-Variant-Classification bewertet ([www.insight-database.org/classifications/](http://www.insight-database.org/classifications/)). Drei Varianten wurden als unklar eingestuft und die Patientinnen entsprechend aus der Analyse herausgenommen.

Trotz intensiven Bemühens konnten 52 Patientinnen telefonisch und postalisch nicht erreicht werden. 19 Patientinnen waren an einer Teilnahme nicht interessiert und bei 3 Patientinnen stellte sich heraus, dass sie bereits verstorben waren. In die statistische Auswertung konnten schließlich 167 betroffene Patientinnen aufgenommen werden.

### 1.2.2 Vergleichskohorte

Als Vergleichskohorte zum allgemeinen Menopausenalter in Deutschland wurde die bevölkerungsbezogene Stichprobe des Robert-Koch-Instituts verwendet, die im Rahmen des Projektes „DEGS–Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ erhoben wurde (Robert Koch Institut, 2009). Hierbei handelt sich um eine stratifizierte und geclusterte Stichprobe, die anhand eines komplexen zweistufigen Stichprobenplans gezogen wurde. Diese Studie hat zum Ziel, den Gesundheitszustand und das Gesundheitsverhalten der erwachsenen Bevölkerung und insbesondere Entwicklungstrends der letzten 10 Jahre zu beleuchten. Der zeitliche Rahmen der Datenerhebung umfasste 3 Jahre. Um eine möglichst hohe Repräsentativität zu erreichen, wurde durch unterschiedliche Maßnahmen wie Öffentlichkeitsarbeit und Bereitstellung von Prämien sichergestellt, dass eine hohe Teilnehmerbereitschaft der Probanden erreicht wurde. Das Untersuchungsprogramm bestand aus einem Selbstausfüll-Fragebogen, einem computergestützten ärztlichen Interview, einer ausführlichen körperlichen Untersuchung, Blut- und Urinanalyse, Sonographie der Schilddrüse sowie einem Belastungstest.

Über das Humangenetische Institut in Bonn wurde ein entsprechender Antrag zur Bereitstellung der Daten an das Robert-Koch-Institut gestellt, welcher bewilligt wurde. Die Daten wurden vom Robert-Koch-Institut zur statistischen Auswertung an PD Dr. rer. nat. Michael Knapp vom Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie übermittelt, welcher die statistische Auswertung durchgeführt hat.

Der vom Robert-Koch-Institut zur Verfügung gestellte Datensatz der Allgemeinbevölkerung beinhaltete zunächst 8151 Personen (3868 Männer, 4283 Frauen). Für diese Studie relevant waren vor allem die Angaben zum reproduktiven Status. Diese beinhalteten relevante Daten der gynäkologischen Vorgeschichte wie den Zeitpunkt der Menarche, die Anzahl der Schwangerschaften und Geburten, der Menopause, der Einnahme von Hormonpräparaten sowie gynäkologischer Erkrankungen. Bei 608 Frauen waren die Angaben zur Menopause fehlend, so dass diese aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden mussten. Es verblieben somit 3675 Frauen, die unsere Vergleichskohorte darstellen.

### 1.2.3 Überlebenszeitanalyse

Überlebenskurven für das Alter zum Zeitpunkt der Menopause wurden nach der Kaplan-Meier-Methode erstellt und zwischen Fällen und Kontrollen mittels des Log-Rank-Tests verglichen. Personen wurden als zensierte Beobachtungen behandelt, nachdem sie sich einer Chemotherapie, Ovariectomie oder Hysterektomie unterzogen hatten. Die Überlebenszeitanalyse wurde durch PD Dr. rer. nat. Michael Knapp durchgeführt.

### 1.3 Ergebnisse

Wie in Tabelle 1 ersichtlich, waren die Studienpatientinnen zum Zeitpunkt der Datenerhebung durchschnittlich 56 Jahre alt (40 bis 86 Jahre). Informationen zur Kinderzahl lagen von 159 Frauen vor. 21 hatten zum Zeitpunkt der Befragung noch keine Kinder. Die restlichen 138 Frauen hatten zwischen 1 und 9 Kinder (im Durchschnitt 1,9 Kinder je Frau) und waren beim ersten Kind durchschnittlich 25,9 Jahre alt. 103 (74,6 %) Patientinnen waren bei der Geburt ihres ersten Kindes unter 30 Jahre alt. Das Menarchenalter des Patientenkollektivs erstreckt sich von 10,5 bis 18 Jahre. Im Durchschnitt bekamen die Patientinnen mit 13,3 Jahren ihre erste Monatsblutung (Median 13 Jahre).

**Tab. 1:** Patientenkollektiv (modifiziert nach Biermann et al., 2024)

|                                      | Anzahl/ Alter | Zeitspanne/ Anzahl aller Patientinnen (n=167) |
|--------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------|
| Durchschnittsalter Studieneinschluss | 56 Jahre      | 40 – 86 Jahre                                 |
| Durchschnittsalter Menarche          | 13,3 Jahre    | 10,5 – 18 Jahre                               |
| Durchschnittliche Kinderzahl         | 1,9 Kinder    | 0 – 9 Kinder                                  |
| Durchschnittsalter beim ersten Kind  | 25,9 Jahre    | 15 – 40 Jahre                                 |

Einen unerfüllten Kinderwunsch gaben 2 Patientinnen an. Zwei weitere Patientinnen konnten sich ihren Kinderwunsch durch eine *in vitro* Fertilisation erfüllen.

Eine hormonelle Kontrazeption wurde von 78 % unserer Patientinnen durchgeführt. Diese nahmen mindestens 1 Jahr bis maximal 30 Jahre Hormonpräparate ein. Mit einer Hormonspirale verhüteten nur fünf Patientinnen (3 %), die zum Zeitpunkt des ersten Einsetzens zwischen 30 und 41 Jahren waren. Aufgrund des beschriebenen protektiven Effek-

tes einer Levonorgestrel-Spirale, die das Risiko eines Endometriumkarzinoms bei der gesunden Bevölkerung um bis zu 50 % reduzieren kann, sollte dieser Aspekt auch im Studien-Kollektiv überprüft werden. Da bei der Spirale die Proliferation der Uterusschleimhaut effektiv und langfristig unterdrückt wird, war auch bei unserem Patientenkollektiv eine protektive Wirkung zu erwarten (S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, 2022). Im Durchschnitt waren die Patientinnen zum Zeitpunkt der Datenerfassung 45 Jahre alt. Keine der fünf Patientinnen hatte zum Zeitpunkt der Datenerhebung ein Endometriumkarzinom entwickelt. Aufgrund der geringen Anzahl ist diese Untersuchung statistisch aber nicht aussagekräftig.

Von den 167 Patientinnen wiesen 128 (76,7 %) mindestens einen und maximal 5 bösartige Tumore vorwiegend aus dem Lynch-Syndrom-Spektrum auf (siehe Tabelle 2). Etwa die Hälfte (63 Frauen) hatte mehr als einen Tumor. Zusätzlich zu den Tumoren aus dem Lynch-Syndrom-Spektrum erkrankten von den 128 Patientinnen 10 Frauen an Brustkrebs und eine Patientin an einem neuroendokrinen Tumor der Appendix. Hauttumoren, die nicht zum engeren Lynch-Syndrom-Spektrum gehören, wiesen von den 128 Frauen zusätzlich 11 Patientinnen auf, sechs Frauen erkrankten an einem Plattenepithelkarzinom, drei an einem Basaliom und zwei an einem malignen Melanom. Nur zwei der 128 Patientinnen hatten alleinig eine Tumorerkrankung außerhalb des Lynch-Syndrom-Spektrums (Spinaliom und Basaliom). 48 Patientinnen (37,5 %) erhielten für mindestens einen Tumor eine Chemotherapie, 40 Patientinnen (31,3 %) waren zum Zeitpunkt ihrer ersten Chemotherapie prämenopausal. Bei ihrer ersten Krebsdiagnose waren insgesamt 110 Frauen (85,9 %) prämenopausal. 102 Patientinnen (79,7 %) waren zum Zeitpunkt ihrer ersten Tumordiagnose jünger als 50 Jahre.

**Tab. 2:** Tumorerkrankungen des Patientenkollektivs (modifiziert nach Biermann et al., 2024)

|                                          | Anzahl/ Alter | Zeitspanne/ Prozent |
|------------------------------------------|---------------|---------------------|
| Durchschnittsalter erste Tumorerkrankung | 43,3 Jahre    | 24 – 67 Jahre       |
| Krebserkrankungen                        | 128           | 76,7 %              |
| Kolonkarzinom                            | 109           | 65,3 %              |
| Endometriumkarzinom                      | 37            | 22,2 %              |
| Ovarialkarzinom                          | 11            | 6,6 %               |
| Erste Krebserkrankung prämenopausal      | 110           | 65,9 %              |
| Hysterektomie prämenopausal              | 77            | 46,1 %              |
| Erste Chemotherapie prämenopausal        | 40            | 23,9 %              |

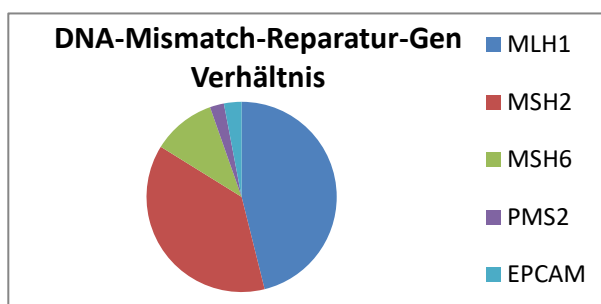
Insgesamt 94 der Patientinnen (56,3 %), also mehr als die Hälfte, erhielten prämenopausal eine operative und/oder medikamentöse Therapie, welche die Fertilität beeinträchtigen und eine klinische Bestimmung des Menopausenalters verhindern kann. Dies waren insbesondere eine Hysterektomie (HE) und/oder Ovariectomie (54 Patientinnen), Chemotherapien (17 Patientinnen) sowie prämenopausal, auch zeitversetzt, eine Chemotherapie und eine Hysterektomie (23 Patientinnen) im Rahmen einer Krebsbehandlung.

Bei insgesamt 92 Frauen unseres Kollektivs (55,1 %) wurde eine Hysterektomie durchgeführt (32-71 Jahre), bei 77 der Patientinnen fand dieser Eingriff prämenopausal statt.

**Tab. 3:** Altersabhängige Gründe für eine Hysterektomie (modifiziert nach Biermann et al., 2024)

| Alter (Jahre) | HE gesamt   | Prophylaktische HE | HE im Kontext von Krebserkrankungen | HE aus anderen gynäkologischen Gründen |
|---------------|-------------|--------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| < 35          | 3 (1,8 %)   | 0 (0 %)            | 2 (1,2 %)                           | 1 (0,6 %)                              |
| < 40          | 10 (6 %)    | 0 (0 %)            | 6 (3,6 %)                           | 4 (2,4 %)                              |
| < 45          | 37 (22,2 %) | 7 (4,2 %)          | 16 (9,6 %)                          | 14 (8,4 %)                             |
| < 50          | 67 (40,1 %) | 15 (9 %)           | 32 (19,2 %)                         | 20 (12 %)                              |
| gesamt        | 92 (55,1 %) | 19 (11,4 %)        | 51 (30,5 %)                         | 22 (13,2 %)                            |

Wie in Tabelle 3 ersichtlich, waren die Gründe für die Hysterektomie in unserem Patientenkollektiv vielfältig. Mehr als die Hälfte der Eingriffe (bei 51 Patientinnen) umfassten Hysterektomien im Kontext von Krebserkrankungen. 37 Patientinnen hatten ein Endometriumkarzinom (3 davon zusätzlich ein Ovarialkarzinom), 6 ein Ovarialkarzinom, 4 ein Zervixkarzinom. 4 Patientinnen hatten eine Hysterektomie aufgrund von Metastasen eines kolorektalen- bzw. Mamma-Karzinoms. Zudem erfolgten 19 prophylaktische Entfernungen aufgrund des erhöhten Karzinomrisikos und 22 Patientinnen bekamen eine Hysterektomie aus anderen gynäkologischen Gründen wie Myomen und Blutungen.



Im Studien-Kollektiv wiesen 77 Patientinnen eine pathogene Keimbahn-Variante in *MLH1*, 63 in *MSH2*, 18 in *MSH6* und 4 in *PMS2* auf, bei 5 Patientinnen lag eine *EPCAM*-Deletion vor.

**Abb. 1:** DNA-Mismatch-Reparatur-Gen-Verhältnis der 167 Patientinnen

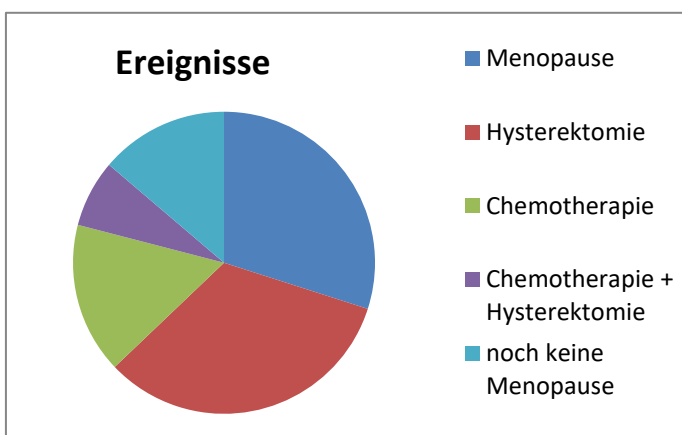
122 Patientinnen (73,1 %) waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits in die Menopause gekommen, 50 davon (41 %) ohne dass bis zu diesem Zeitpunkt einer der o. g. Eingriffe erfolgt war. Das durchschnittliche Menopausenalter bei diesen 50 Patientinnen lag bei 49,1 Jahren (40-55 Jahre). Acht Patientinnen (6,6 %) waren zum Zeitpunkt der Menopause jünger als 40 Jahre (32 bis 39) und erfüllen somit die Kriterien einer POF. Allerdings lagen bei allen acht Patientinnen iatrogene Ursachen vor: Zwei erhielten eine Chemotherapie und bei den anderen sechs Frauen erfolgten eine prämenopausale HE und Ovariectomie. Weitere 15 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Menopause jünger als 45 Jahre, bei fünf davon trat diese ohne iatrogene Einflüsse auf, sechs hatten ebenfalls prämenopausal eine HE und Ovariectomie, vier hatten typische Wechseljahresbeschwerden, nachdem eine prämenopausale HE durchgeführt wurde. Somit waren 23 Patientinnen unter 45 Jahren postmenopausal (18,9 %).

Bei nicht ganz der Hälfte (75 Frauen, 44,9 %) unserer Patientinnen war im Alter von unter 45 Jahren mindestens ein Karzinom aufgetreten. Interessanterweise traten bei 58 Frauen unter 45 Jahren (34,7 %) Ereignisse auf, die möglicherweise die Fertilität beeinflussen können. Es handelt sich hauptsächlich um medizinische Eingriffe, die in die fertile Zeit der

Frauen fallen. Berücksichtigt man das erste Ereignis bei jeder Patientin, das eventuell zu einer Fertilitätsreduktion führen kann, dann hatten 39 dieser Patientinnen (67,2 %) eine Krebsdiagnose, vorwiegend kolorektale Karzinome oder Endometriumkarzinome, zudem wurden zwei Ovarialkarzinome und zwei Cervixkarzinome diagnostiziert. 20 dieser Frauen mussten zudem chemotherapeutisch behandelt werden. Aufgrund der Tumorthherapie wurden 13 Frauen hysterektomiert. Sie hatten entweder ein Cervix-, Endometrium oder Ovarialkarzinom. Im Rahmen von Operationen wegen metastasierten Kolon- bzw. Mammakarzinomen wurde bei drei Frauen ebenfalls eine Hysterektomie durchgeführt. Weitere drei Frauen ließen sich nach der Krebsdiagnose prophylaktisch hysterektomieren.

Bei den anderen 19 Frauen (32,8 %) waren keine bösartigen Tumore für die Fertilitätsreduktion unter 45 Jahren verantwortlich. Bei 11 Patientinnen (19 %), war eine Hysterektomie wegen anderer medizinischer Gründe erforderlich, hauptsächlich aufgrund von Myomen und Hypermenorrhoeen. Drei Frauen ließen sich aufgrund des hohen Krebsrisikos beim Lynch-Syndrom prophylaktisch hysterektomieren. Weitere fünf Patientinnen im Alter von unter 45 Jahren hatten eine natürliche Menopause. Bei einer dieser fünf Frauen wurde allerdings im Alter von 24 Jahren ein Kolonkarzinom diagnostiziert, welches chirurgisch entfernt wurde.

Die Überlebenszeitanalyse wurde einerseits mit dem vom Robert-Koch-Institut zur Verfügung gestellten Datensatz der Allgemeinbevölkerung, bestehend aus 3675 Frauen, und unserem Studien-Kollektiv von 167 Lynch-Syndrom-Patientinnen durchgeführt.



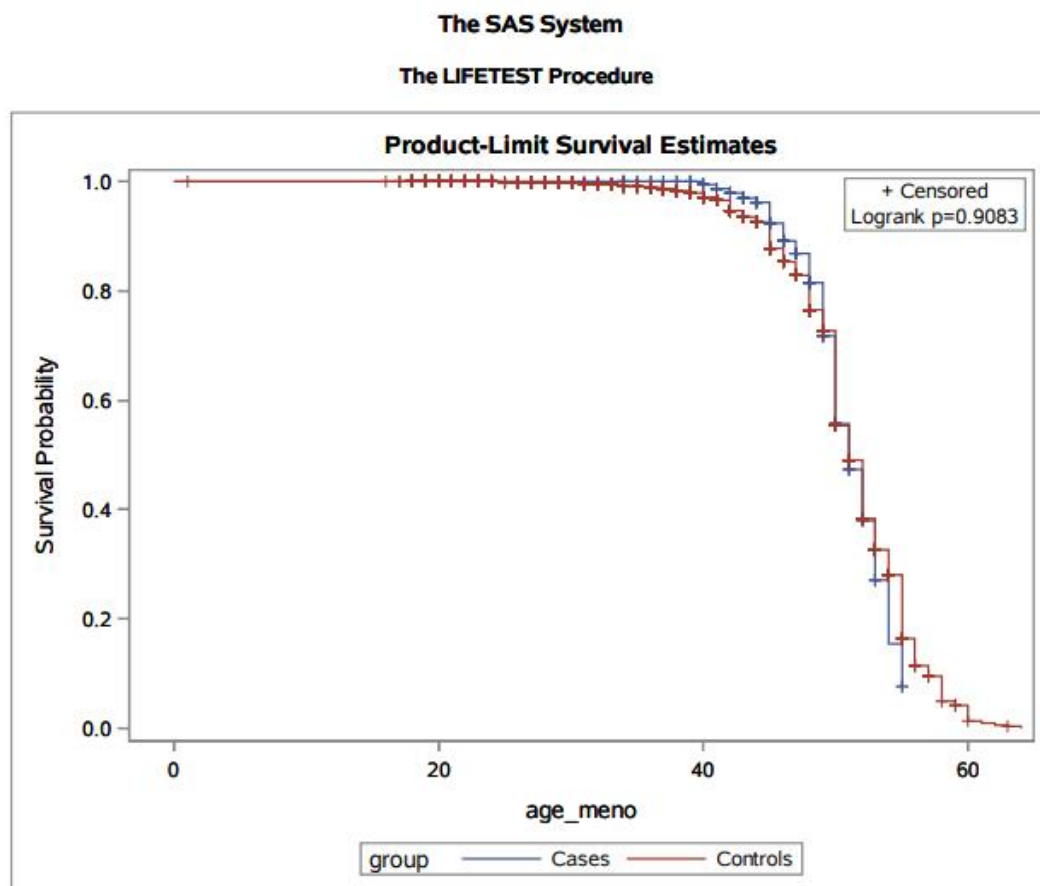
Von diesen waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung 50 Patientinnen in der Menopause, ohne dass zuvor ein Ereignis wie Chemotherapie oder Hysterektomie eingetreten war. Die restlichen 117 Patientinnen wurden bis zum Eintritt des Ereignisses berücksichtigt und dann zensiert.

**Abb. 2:** Ereignisse, bis zu denen die 167 Patientinnen für die statistische Auswertung berücksichtigt wurden.



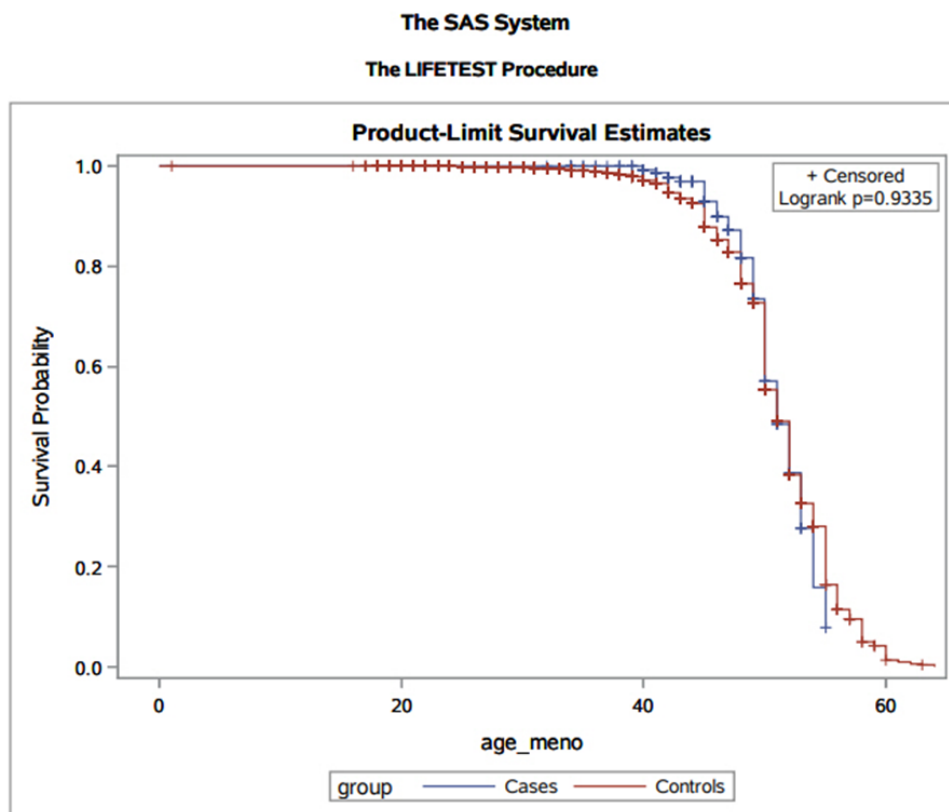
55 dieser Patientinnen hatten prämenopausal als erstes Ereignis eine Hysterektomie, 27 hatten als erstes Ereignis eine Chemotherapie, bei 12 Patientinnen fielen sowohl Hysterektomie als auch Chemotherapie zusammen und 23 Patientinnen waren noch nicht in der Menopause und hatten auch keine Chemotherapie oder Hysterektomie. Die ebenfalls abgefragten Ergebnisse der Hormoneinnahme und Hormonbestimmung wurden in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt, da zu wenige Patientinnen eine Hormonbestimmung durchgeführt haben und diese Daten somit nicht aussagekräftig waren. In die statistische Auswertung sind diese Daten nicht eingeflossen.

In der ersten Analyse wurde das Menopausenalter der gesamten Studienpatientinnen mit dem Allgemeinbevölkerungskollektiv des RKI verglichen. Es ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,9083$ ).



**Abb. 3:** Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Menopausenalters bei den Studienpatientinnen im Vergleich zur Kontrollkohorte des RKI (aus Biermann et al., 2024)

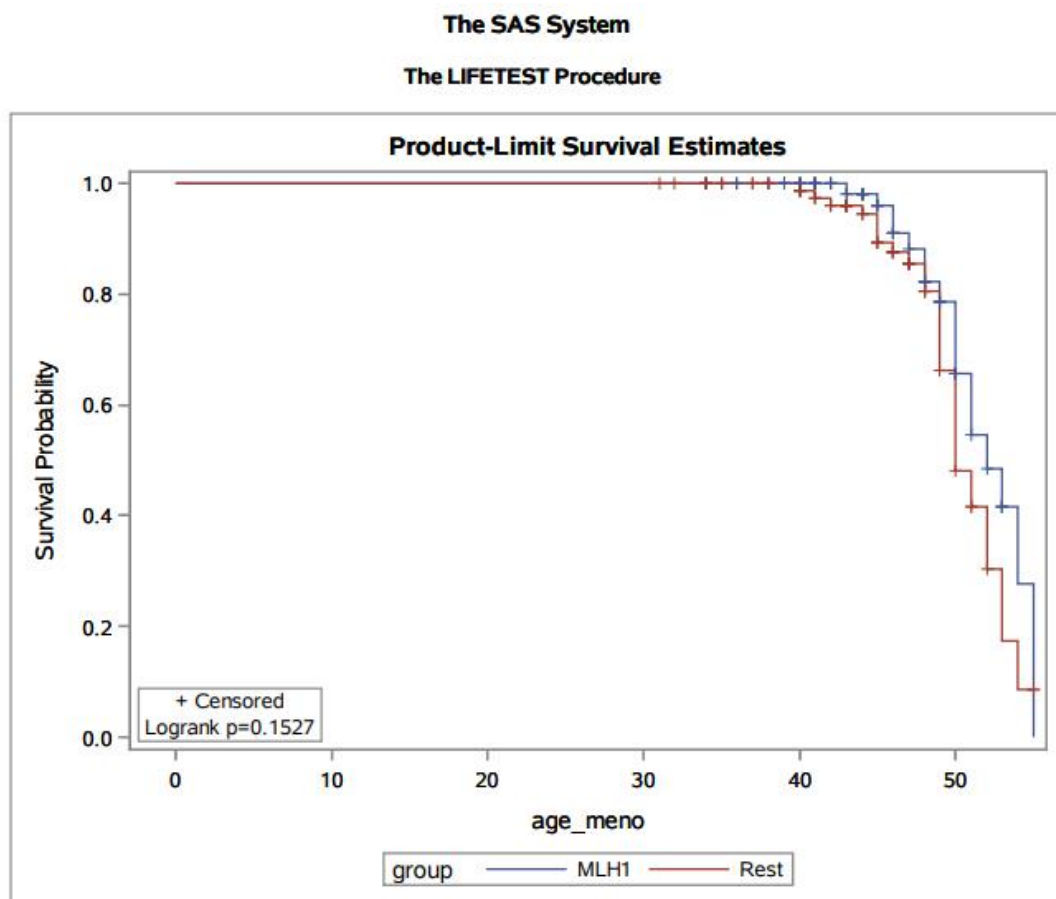
In der zweiten Auswertung wurde das Menopausenalter im Lynch-Syndrom-Kollektiv dem der Allgemeinbevölkerung gegenübergestellt. Da es sich bei dem *EPCAM*-Gen nicht um ein DNA-MMR-Gen handelt, wurden Patientinnen mit einer *EPCAM*-Deletion von der Analyse ausgenommen, um einen verfälschenden Effekt zu vermeiden. In unserem Kollektiv waren allerdings nur fünf Patientinnen mit einer *EPCAM*-Deletion eingeschlossen, so dass das Ergebnis praktisch identisch zu dem des Gesamtkollektives ausfällt. Auch hier konnte kein Unterschied zwischen dem Lynch-Syndrom-Kollektiv ohne *EPCAM*-Deletion und dem der Allgemeinbevölkerung festgestellt werden ( $p = 0,9335$ ).



**Abb. 4:** Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Menopausenalters bei den Studienpatientinnen ohne *EPCAM*-Deletion im Vergleich zur Kontrollkohorte des RKI

Da insbesondere für MLH1 in der Literatur eine wesentliche Rolle bei der Meiose beschrieben wurde, wurde anschließend das Menopausenalter der Patientinnen mit patho-

gener *MLH1*-Variante (n= 77) und der Patientinnen, die eine Variante in einem der anderen MMR-Gene tragen (*EPCAM*: n= 5, *MSH2*: n= 63, *MSH6*: n= 18 und *PMS2*: n= 4), miteinander verglichen. Auch bei dieser Analyse gab es keinen signifikanten Unterschied (p= 0,1527). Die Lynch-Syndrom-Patientinnen mit der *MLH1*-Variante kamen sogar etwas später in die Menopause, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.



**Abb. 5:** Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Menopausenalters bei den Studienpatientinnen mit einer *MLH1* Variante im Vergleich zu den Studienpatientinnen mit Varianten in anderen Genen

#### 1.4 Diskussion

Eine POF, also eine Menopause vor dem 40. Lebensjahr, konnte in unserem Patientenkollektiv für acht Patientinnen nachgewiesen werden. Allerdings wurde die Menopause bei allen acht Frauen iatrogen ausgelöst. Sie hatten entweder eine Chemotherapie oder

eine Hysterektomie und Ovariectomie. Unsere Daten weisen somit nicht auf ein erhöhtes POF-Risiko in unserem Kollektiv von 167 Lynch Syndrom-Patientinnen hin.

Der Vergleich des Menopausenalters des Studien-Kollektivs mit der Allgemeinbevölkerung zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Es ergab sich somit kein Hinweis darauf, dass bei Patientinnen mit Lynch-Syndrom aufgrund der konstitutionellen pathogenen Variante eines MMR-Gens eine gestörte Funktion der Meiose besteht. Da es sich um eine heterozygote Keimbahnvariante handelt, liegt allerdings, anders als bei den in der Literatur beschriebenen homozygoten Knockout-Mäusen, noch ein funktionsfähiges Allel des Gens vor. Dieses scheint auszureichen um die Funktion in der Meiose zuverlässig aufrechtzuerhalten; d.h. es besteht offensichtlich keine nennenswerte Haploinsuffizienz. Eine sehr seltene Erbkrankheit, das CMMRD-Syndrom, kurz für konstitutionelles Mismatch-Repair-Defizienz-Syndrom, tritt auf, wenn beide Kopien eines MMR-Gens betroffen sind. Das Tumorrisiko der betroffenen Patienten ist deutlich höher und das Tumorspektrum unterscheidet sich von dem der Lynch-Syndrom Patientinnen. Zu der Fertilität dieser Patientinnen ist wenig bekannt, da es eine seltene Erkrankung mit einer hohen Mortalitätsrate ist. Die Patientinnen sind in der Regel schon vor Beginn der Familienplanung von Karzinomen betroffen, so dass es hierzu keine Daten gibt.

Eine weitere Möglichkeit wäre, dass nur bestimmte Varianten im *MLH1*-Gen zu einer Funktionseinschränkung der Meiose führen. In einer Untersuchung an *Saccharomyces cerevisiae* konnte, wie zuvor schon beschrieben, ein klarer Zusammenhang zwischen pathogenen *MLH1*-Varianten und Meiose-Störungen gezeigt werden. Es wurden im Rahmen dieser Studie sieben homozygote *MLH1*-Varianten, die mit dem Lynch-Syndrom assoziiert sind, untersucht (hP28L/ yP25L, hM35R/ yM32R, hS44F/ yA41F, hG67R/ yG64R, hI68N/ yI65N, hT117M/ yT114M und hG244D/ yG243D). Bei drei dieser Varianten konnte ein normales Crossing-over nachgewiesen werden, interessanterweise zeigten die anderen vier Varianten (*mlh1-M32R*, *mlh1-A41F*, *mlh1-G64R* und *mlh1-G243D*) eine reduzierte Crossing-over-Aktivität in Relation zum Wildtyp. Die Daten weisen somit darauf hin, dass einige, aber nicht alle *MLH1*-Varianten, zumindest in homozygoter Form, zu reduzierter Fertilität führen können (Hoffmann et al., 2003). Bei den hier untersuchten Varianten handelt es sich allerdings ausschließlich um Missense-Varianten, bei denen nur eine Aminosäure im Protein verändert ist. Möglicherweise führt diese im Sinne eines dominant-

negativen Effektes zu einer Störung der Meiose, indem sie mit dem Wildtyp um Bindungsstellen konkurrieren. Bei Lynch-Syndrom-Patienten liegen allerdings meist sog. Loss-of-function-Varianten vor, bei denen häufig gar kein Protein exprimiert wird und ein entsprechender Effekt nicht auftreten kann. Bei den Studienpatientinnen waren 8 Frauen Träger einer Missense-Variante, bei 7 Patientinnen war das *MLH1*-Gen betroffen. Interessanterweise waren 6 von ihnen zum Zeitpunkt der Menopause jünger als 50 Jahre, 2 von ihnen jünger als 40 Jahre. Allerdings bekam eine Patientin eine Chemotherapie und die andere Patientin hatte eine Hysterektomie und Ovariectomie. Um weitere Auswertungen vornehmen zu können, würde eine größere Studienkohorte benötigt. Eine größere Studie ist allerdings aufgrund der zunehmenden prophylaktische Hysterektomie nach abgeschlossener Familienplanung schwer durchzuführen.

Die zweite Hypothese, mit der wir uns in dieser Studie beschäftigt haben, ist die möglicherweise verringerte fertile Phase aufgrund des hohen Tumorrisikos und den damit verbundenen iatrogenen Maßnahmen.

Es ist auffällig, wie viele der Patientinnen schon prämenopausal an einem Karzinom erkrankten. Dies ist grundsätzlich nicht ungewöhnlich, da in der prospektiven Lynch-Syndrom-Datenbank ein Krebsrisiko bis zum 50. Lebensjahr bei *MLH1* von 38 %, bei *MSH2* von 42 %, bei *MSH6* mit 18 % und bei *PMS2* von 8 % angegeben wird (Dominguez-Valentin, Crosbie, et al., 2021). Unsere Patientinnen weisen allerdings unter 50 Jahren bereits mindestens ein Karzinom in 61 % der Fälle auf. Da wir auch viele Indexpatienten (85 %) in unserem Kollektiv eingeschlossen haben, ist diese Häufigkeit zum Teil durch einen Selektions-Bias erklärbar.

Wie zu erwarten, waren die häufigsten Tumore in dem Studienkollektiv Kolonkarzinome (65,3 %) und Endometriumkarzinome (22,2 %). Darüber hinaus sind, dem Spektrum des Lynch-Syndroms entsprechend, Ovarial-, Magen- und Pankreaskarzinome aufgetreten; zusätzlich finden sich auch bösartige Erkrankungen der ableitenden Harnwege, der Zervix und der Haut. Für die Patientinnen bedeutet dies, dass ihnen im Gegensatz zu nicht betroffenen Frauen eine deutlich geringere Zeitspanne für ihre Familiengründung zur Verfügung steht. Denn die Zeitspanne der fertilen Phase wird durch die gynäkologischen Operationen und ebenso durch die Eingriffe im Bauchraum bei malignen Tumoren beeinflusst. Es ist bekannt, dass es nach viszeralchirurgischen Eingriffen zu Adhäsionen der Tuben

kommen kann, welche zu einer Infertilität führen können. Da 35 % unserer Patientinnen unter 45 Jahren von möglicherweise fertilitätseinschränkenden Ereignissen wie einer Hysterektomie und einer Chemotherapie betroffen sind, stellen diese nicht zu vernachlässigende Einflussfaktoren auf die Familienplanung dar. Bei der Chemotherapie werden Substanzen eingesetzt, die sowohl die Keimzellen als auch deren Vorstufen reduzieren. Die Wahrscheinlichkeit einer Fertilitätsstörung ist abhängig von der Art und Dosis des Medikaments. Besonders groß ist das Risiko nach einer Chemotherapie mit platinhaltigen Substanzen und nach einer Hochdosis-Chemotherapie. Mittlerweile gibt es unterschiedliche Techniken zum Erhalt der Fruchtbarkeit, die je nach Situation und Risiko angewendet werden können. Vor dem Beginn einer Chemotherapie ist zum Beispiel die Kryokonservierung von Eizellen eine Möglichkeit (Del-Pozo-Lérida S et al., 2019).

Zusammenfassend war die Hälfte unserer Patientinnen (51 %) vor dem Alter von 45 Jahren von fertilitätseinschränkenden Maßnahmen betroffen, wenn man auch die visceralchirurgischen Eingriffe berücksichtigt.

Aufgrund der aktuellen Empfehlung der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022) ist für Lynch-Syndrom-Patientinnen, nach Abschluss der Familienplanung, eine Hysterektomie und ggf. Ovarektomie zu erwägen. Dieses Vorgehen wird den Patientinnen nahegelegt, um das Risiko eines Endometrium- und Ovarialkarzinoms zu minimieren. Aus diesem Grund wurden auch vermehrt prophylaktische Hysterektomien im Studien-Kollektiv wahrgenommen. Andere Gründe für eine Hysterektomie bei prämenopausalen Frauen können neben gut- oder bösartigen Tumoren auch Blutungsstörungen oder Senkungsbeschwerden nach Geburten sein. Abhängig vom betroffenen Gen bestehen unterschiedliche Risiken, weshalb eine sehr frühe prämenopausale operative Entfernung diskutiert wird. Nicht notwendig erscheint dieses Vorgehen für Trägerinnen einer pathogenen Variante im *PMS2*-Gen. In der Studie konnte für dieses Gen kein erhöhtes Risiko für ein Endometrium- oder Ovarialkarzinom nachgewiesen werden. Aus diesem Grund gibt es, laut dieser Daten, keine Rechtfertigung einer Empfehlung für eine frühe Hysterektomie (Dominguez-Valentin, Crosbie, et al., 2020).

Die durchgeführte Studie ist für unsere Patientinnen insofern relevant, da sie aufgrund der möglicherweise iatrogen ausgelösten kürzeren fertilen Phase auf mögliche Einschränkungen hingewiesen werden sollten, die sie in ihrer persönlichen Familienplanung berücksichtigen können.

Aufgrund des relativ kleinen Patientenkollektivs hat unsere Studie allerdings nur eingeschränkte Aussagekraft. Da sich inzwischen allerdings viele Patientinnen, für eine prophylaktische Hysterektomie entscheiden und eine Bestimmung der Menopause nach Hysterektomie nur durch eine Analyse entsprechender Hormonwerte sicher möglich ist, gestalten sich Folgestudien zur Überprüfung der Relevanz bestimmter MMR-Varianten (z.B. hinsichtlich Missense-Varianten) für die Fertilität der Träger schwierig. Auch bei diesem Patientenkollektiv wurden bereits 19 Patientinnen prophylaktisch hysterektomiert.

Unser Patientenkollektiv weist ein durchschnittliches Menarchenalter von 13,3 Jahren auf. Aufgrund der Altersstruktur (Median von 53 Jahren, Jahrgang 1960) muss dieser Wert mit dem Allgemeinbevölkerungskollektiv der Jahrgänge 1959-1962 verglichen werden, da die Befragung von 2012-2015 durchgeführt wurde. In der Allgemeinbevölkerung wird ein Durchschnittswert der Menarche bei den Jahrgängen 1959-1962 von 13,3 Jahren angegeben (Kluge, 2007). Somit unterscheidet sich unser Kollektiv nicht von der Allgemeinbevölkerung.

Wie oben beschrieben, waren unsere Patientinnen beim ersten Kind im Durchschnitt 25,9 Jahre alt und bekamen 1,9 Kinder je Frau. Für die Jahrgänge 1959-1962 wird vom Statistischen Bundesamt ein Wert zwischen 25 und 26 Jahren für das Alter der Mutter beim ersten Kind angegeben (Statistisches Bundesamt, 2008). Die Anzahl der Kinder je Frau wird für diese Jahrgänge mit 1,7 angegeben (Statistisches Bundesamt, 2010). Somit entsprechen die Daten unseres Kollektivs weitestgehend dem der Allgemeinbevölkerung und es besteht kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Kinder und dem Alter der Mutter beim ersten Kind. Dieser Sachverhalt lässt sich dadurch erklären, dass unsere Patientinnen ihre Kinder schon vor Beginn der fertilitätsreduzierenden Maßnahmen bekommen haben. Dadurch, dass sich allerdings das Alter der Mutter beim ersten Kind im Jahr 2020 bereits auf 30,2 Jahre erhöht hat (Statistisches Bundesamt, 2020), dürfte das Thema zukünftig für Lynch-Syndrom-Patientinnen deutlich relevanter werden. Aufgrund der reduzierten fertilen Phase durch Krebserkrankungen, Chemotherapien und damit verbundene

iatrogene Maßnahmen könnte eine spätere Familienplanung bei einem nennenswerten Teil der Lynch-Syndrom-Patientinnen nicht mehr vollumfänglich realisierbar sein und zu unerwünschter Kinderlosigkeit führen.

## 1.5 Zusammenfassung

Das Lynch-Syndrom (auch erblicher Darmkrebs ohne Polyposis bzw. HNPCC genannt) ist mit einer Prävalenz von ca. 1:300 eines der häufigsten monogen erblichen Tumorsyn-drome. Ursächlich sind heterozygote pathogene Keimbahn-Varianten in einem von vier DNA-Mismatch-Reparatur (MMR)-Genen (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*). Aufgrund der eingeschränkten Funktion der DNA-Reparatur haben die Betroffenen ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtes Tumorrisiko. Außerdem wurde für die MMR-Gene, vor allem für *MLH1* bei *Mlh1*-Knockout-Mäusen, eine Störung der Meiose mit einer resultierenden Infertilität beschrieben.

Im Rahmen dieser Studie wurde überprüft, ob bei dem Studienkollektiv von 167 gesicher-ten Lynch-Syndrom-Patientinnen, ein Fertilitätsverlust aufgrund einer gestörten Meiose nachgewiesen werden kann und ob ein signifikanter Unterschied im Menopausenalter zwischen Lynch-Syndrom-Patientinnen und der Allgemeinbevölkerung besteht. Unter-sucht wurde zudem, ob die eingeschlossenen Patientinnen durch maligne Tumorerkran-kungen und den damit verbundenen Therapien eine geringere fertile Phase zur Realisie-rung der Familienplanung aufweisen, als die Allgemeinbevölkerung.

Die klinischen Daten wurden hierbei durch die bereits verfügbaren, archivierten Doku-mente und im Rahmen einer ausführlichen Patientenbefragung erhoben und mit 3675 Frauen einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe des Robert-Koch-Instituts verglichen.

Bei den Überlebenszeitkurven nach der Kaplan-Meier Methode, konnte beim Vergleich des Menopausenalters zwischen dem Patienten- und dem Vergleichs-Kollektiv kein sig-nifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Auch die gezielte Untersuchung von Trä-gerinnen einer krankheitsverursachenden *MLH1*-Variante brachte keine signifikanten Er-gebnisse. Bei den acht Patientinnen des Kollektivs mit einer gesicherten POF konnten als Ursache ausschließlich iatrogene Auslöser (Chemotherapien, Hysterektomien, Ovarykto-mien) identifiziert werden.



Es gab keine Hinweise auf eine vorzeitige natürliche Menopause bei den untersuchten Lynch-Syndrom-Patientinnen. Die funktionsfähige Kopie des MMR-Gens scheint auszureichen, um die Meiose ordnungsgemäß ablaufen zu lassen.

Im Rahmen der Studie wurden dennoch fertilitätsreduzierende Ereignisse im Zusammenhang mit dem hohen Tumorrisiko identifiziert. Sehr viele unserer Patientinnen (65,9 %) erkrankten schon prämenopausal an einem Karzinom.

Die Auswirkungen von visceralchirurgischen Operationen mit Adhäsionen der Tuben und ebenso die Effekte von Chemotherapien sind hinreichend bekannt. In unserem Kollektiv sind bereits in einem Alter von unter 45 Jahren, 85 Patientinnen (51 %) von iatrogenen Ereignissen (Chemotherapie, Hysterektomie und Ovariectomie sowie visceralchirurgische Eingriffe) betroffen. Aufgrund des gestiegenen Alters der Mutter bei der Geburt ihres ersten Kindes wird es zunehmend relevanter, Lynch-Syndrom-Patientinnen über die möglichen Einschränkungen in der Fertilität aufzuklären, damit sie diese in ihrer persönlichen Familienplanung berücksichtigen können.

## 1.6 Anlage

Anlage 1:

**Fragenkatalog zur Menopausenbestimmung**

HNPC Nr.:

geb. am:

---

**Datum der Befragung**
**1. Menopausenstatus**
☐ prämenopausal      ☐ perimenopausal      ☐ postmenopausal seit \_\_\_\_\_

Welche Symptome sind aufgetreten? \_\_\_\_\_

Besteht ein zeitlicher Zusammenhang zu anderen Ereignissen wie Operation ☐,  
Chemotherapie ☐, Strahlentherapie ☐?

Wurde eine Hormonbestimmung im Blut durchgeführt?

☐ Nein ☐ Ja, Ergebnis: \_\_\_\_\_
**2. Familienplanung**Gravida: \_\_\_\_\_ Para: \_\_\_\_\_ Familienplanung abgeschlossen: ☐ Nein ☐ Ja**3. Voroperationen am Uterus oder den Ovarien**
☐ Nein ☐ Ja: \_\_\_\_\_
**4. Aktuelle Einnahme von Hormonpräparaten**
☐ Nein ☐ Ja, Dauer: \_\_\_\_\_

### 5. Aktuelle Beschwerden

- ☐ keine ☐ Unterbauchschmerzen ☐ Blutungsstörungen  
☐ Postmenopausenblutung  
☐ weitere \_\_\_\_\_

### 6. Menarche

Alter bei der Menarche: \_\_\_\_\_ Jahre

### 7. Bösartige Erkrankungen

Ist bei Ihnen eine bösartige Erkrankung festgestellt worden?

- ☐ Nein ☐ Ja, \_\_\_\_\_

Wenn ja, welche Therapie wurde durchgeführt?

- ☐ Chemotherapie, Datum: \_\_\_\_\_  
☐ Strahlentherapie, Datum: \_\_\_\_\_  
☐ Operation, Datum: \_\_\_\_\_

### 8. Vorsorgeuntersuchungen

Nehmen sie regelmäßig an Vorsorgeuntersuchungen teil? ☐ Nein ☐ Ja

### 9. Sind Sie schon einmal operiert worden?

- ☐ Nein ☐ Ja, am \_\_\_\_\_

Welche Operation wurde durchgeführt? \_\_\_\_\_

Weswegen wurde die Operation durchgeführt? \_\_\_\_\_

### 1.7 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Avdievich E, Reiss C, Scherer SJ, Zhang Y, Maier SM, Jin B, Hou H, Rosenwald A, Riedmiller H, Kucherlapati R, Cohen PE, Edelmann W, Kneitz B. Distinct effects of the recurrent Mlh1G67R mutation on MMR functions, cancer, and meiosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 4247–4252

Biermann S, Knapp M, Wieacker P, Aretz S, Steinke-Lange V. High amount of fertility reducing tumors and procedures, but no evidence for premature ovarian failure in female Lynch syndrome patients. *Fam Cancer* 2024; 23: 473-478

Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 9

Del-Pozo-Lérida S, Salvador C, Martínez-Soler F, Tortosa A, Perucho M, Giménez-Bonafé P. Preservation of fertility in patients with cancer (Review). *Oncol Rep* 2019; 41: 2607-2614

Dominguez-Valentin M, Crosbie EJ, Engel C, Aretz S, Macrae F, Winship I, u. a. Risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy in female heterozygotes of pathogenic mismatch repair variants: a Prospective Lynch Syndrome Database report. *Genet Med* 2021; 23: 705-712

Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, Ten Broeke SW, Plazzer J-P, Nakken S, u. a. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet* 2020; 22: 15–25

Edelmann W, Cohen PE, Kneitz B, Winand N, Lia M, Heyer J, Kolodner R, Pollard JW, Kucherlapati R. Mammalian MutS homologue 5 is required for chromosome pairing in meiosis. *Nat Genet* 1999; 21: 123–127

Emons G, Steiner E. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom. *Gynäkol* 2018; 51:996–999

Engel C, Rahner N, Schulmann K, Holinski-Feder E, Goecke TO, Schackert HK, Kloor M, Steinke V, Vogelsang H, Möslin G, Görgens H, Dechant S, von Knebel Doeberitz M, Rüschoff J, Friedrichs N, Büttner R, Loeffler M, Propping P, Schmiegeler W. Efficacy of

annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 174–182

Hegde M, Ferber M, Mao R, Samowitz W, Ganguly A, a Working Group of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MYH-associated polyposis). *Genet Med* 2014; 16:101–116

Hoffmann ER, Shcherbakova PV, Kunkel TA, Borts RH. MLH1 Mutations Differentially Affect Meiotic Functions in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* 2003; 163: 515-526

Kloor M, Huth C, Voigt AY, Benner A, Schirmacher P, von Knebel Doeberitz M, Bläker H. Prevalence of mismatch repair-deficient crypt foci in Lynch syndrome: a pathological study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 598–606

Koch-Institut R. DEGS – Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland. Projektbeschreibung 2009; 1-118

Kolas NK, Cohen PE. Novel and diverse functions of the DNA mismatch repair family in mammalian meiosis and recombination. *Cytogenet Genome Res* 2004; 107: 216–231

Kluge Norbert, 2007: Die Ausdehnung der weiblichen Fruchtbarkeitsperiode und der stete Rückgang der jährlichen Geburtenraten in Deutschland, Beiträge zur Sexualwissenschaft und Sexualpädagogik. [https://www.uni-landau.de/kluge/Beitraege\\_zur\\_S.u.S/Die\\_Ausdehnung\\_der\\_weiblichen.pdf](https://www.uni-landau.de/kluge/Beitraege_zur_S.u.S/Die_Ausdehnung_der_weiblichen.pdf) (Zugriffsdatum: 04.10.2021)

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2022: S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0 2022. AWMF-Registernummer: 032/034-OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (Zugriffsdatum: 10.01.2023)

Lynch H, Lynch P, Lanspa S, Snyder C, Lynch J, Boland C. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet* 2009; 76: 1–18

Mandon-Pépin B, Touraine P, Kuttann F, Derbois C, Rouxel A, Matsuda F, Nicolas A, Cotinot C, Fellous M. Genetic investigation of four meiotic genes in women with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 107–115

Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, Hogervorst FBL, Hoogerbrugge N, Spurdle AB, Tavtigian SV. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 2008; 29: 1282–1291

Statistisches Bundesamt, 2020: Geburten 2020. [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/_inhalt.html) (Zugriffsdatum: 04.10.2021)

Statistisches Bundesamt, 2008: Geburten und Kinderlosigkeit in Deutschland 2008. [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Publicationen/Downloads-Geburten/geburten-kinderlosigkeit-5126401089004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Publicationen/Downloads-Geburten/geburten-kinderlosigkeit-5126401089004.pdf?__blob=publicationFile) (Zugriffsdatum: 04.10.2021)

Statistisches Bundesamt, 2010: Kohortenfertilität 2010. [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/aufsatz-kohortenfertilitaet.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/aufsatz-kohortenfertilitaet.pdf?__blob=publicationFile) (Zugriffsdatum: 04.10.2021)

Steinke V, Engel C, Büttner R, Schackert HK, Schmiegell WH, Propping P. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)/Lynch Syndrome. *Dtsch Arzteblatt Int* 2013; 110: 32-38

Vimal D, Saini S, Kristipati RR, Chowdhuri DK. Atrazine or bisphenol A mediated negative modulation of mismatch repair gene, mlh1 leads to defective oogenesis and reduced female fertility in *Drosophila melanogaster*. *Chemosphere* 2019; 225: 247–258

## 2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Biermann S, Knapp M, Wieacker P, Aretz S, Steinke-Lange V. High amount of fertility reducing tumors and procedures, but no evidence for premature ovarian failure in female Lynch syndrome patients. Fam Cancer 2024; 23: 473-478

<https://doi.org/10.1007/s10689-024-00357-4>

## 3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Humangenetischen Institut unter Betreuung von Prof. Dr. med. Stefan Aretz durchgeführt.

Die ursprüngliche Idee zu diesem Projekt stammt von Prof. Dr. med. Peter Wieacker und Dr. med. Verena Steinke-Lange. In Zusammenarbeit mit Dr. med. Verena Steinke-Lange wurde der wissenschaftliche Rahmen besprochen und gemeinsam der Fragebogen entwickelt sowie das Patientenkollektiv zusammengestellt.

Die Datenerhebung habe ich in Form von ausführlichen Telefongesprächen nach vorheriger Aktendurchsicht alleine durchgeführt.

Durch PD Dr. rer. nat. Michael Knapp wurde die statistische Auswertung in Form von Überlebenszeitkurven erstellt. Anhand dieser Daten habe ich nach Rücksprache mit Dr. med. Verena Steinke-Lange weitergehende Tabellen im Hinblick auf andere Risiken in Bezug auf die Fertilität erstellt.

Die Interpretation der Daten erfolgte durch mich, mit Unterstützung von Dr. med. Verena Steinke-Lange und Prof. Dr. med. Stefan Aretz.

Ich bin alleinige Erstautorin und habe die erste Version des Manuskripts selbst verfasst.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

#### **4. Danksagung**

Mein aufrichtiger Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Stefan Aretz, aus dem Institut für Humangenetik an der Universität Bonn. Seine Gesprächsbereitschaft und seine sofortigen Hilfestellungen, waren für die Durchführung dieses Projektes entscheidend.

Ein besonderer Dank gebührt auch meiner Betreuerin Dr. med. Verena Steinke-Lange, für die Inspirationen und Ihre andauernde Unterstützung über 13 Jahre, bin ich sehr dankbar. Es ist nicht selbstverständlich, dass man über so einen langen Zeitraum eine so verlässliche Partnerin an seiner Seite hat.

Ebenso möchte ich mich auch bei PD Dr. rer. nat. Michael Knapp für seine Expertise bei der statistischen Auswertung der Daten bedanken.

Zuletzt, aber nicht weniger wichtig, möchte ich auch meiner Familie meinen tiefsten Dank aussprechen. Ohne die unermüdliche, geduldige und liebevolle Unterstützung während meines gesamten Studiums wäre diese Doktorarbeit nicht realisierbar gewesen.