Familiäre Tumorerkrankungen

Dr. med. Benno Röthlisberger

Medizinische Genetik FMH und FAMH Abteilungsleiter Medizinische Genetik Zentrum für Labormedizin Kantonsspital Aarau

Zusammenfassung

Das Vorliegen einer Mutation in einem Tumorsyndrom-Gen führt zu einem massiv erhöhten Tumorrisiko. Beim familiären Brust- und Eierstockkrebs z. B., welcher durch Mutationen im BRCA1- und im BRCA2-Gen verursacht wird, beträat das Risiko für Frauen, im Laufe des Lebens an einem Brustkrebs zu erkranken, 80% und das Risiko für Eierstockkrebs bis zu 50%. Der Nachweis einer Mutation bei einer erkrankten Person ermöglicht es, bei weiteren Familienangehörigen Anlageträgerinnen mit einem sehr hohen Krebsrisiko von Nicht-Anlageträgerinnen mit einem durchschnittlichen Krebsrisiko zu unterscheiden.

Den Mutationsträgerinnen können in der Folge spezielle Vorsorgeuntersuchungen angeboten werden.

Während heute genetische Untersuchungen nur in sehr beschränktem Umfang durchgeführt werden, wird es hoffentlich

in nicht allzu ferner Zukunft möglich sein, alle bekannten Tumorsyndrom-Gene bei sämtlichen Erwachsenen molekulargenetisch zu untersuchen und damit die Lebenserwartung der Betroffenen deutlich zu erhöhen.

Résumé

La présence d'une mutation d'un gène impliqué dans un syndrome tumoral est associée à un risque tumoral massivement accru. Ainsi, par ex. pour le cancer du sein familial et le cancer des ovaires familial, en cas de mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, le risque de développer un cancer du sein au cours de la vie s'élève à 80 % et le risque de développer un cancer des ovaires atteint jusqu'à 50%. La mise en évidence d'une mutation chez une personne malade permet, parmi les autres membres de sa famille, de faire la distinction entre les porteurs de cette mutation présentant un risque de cancer très élevé et les non-porteurs présentant un risque de cancer moyen. Les porteuses de telles mutations peuvent par la suite se voir proposer des examens préventifs spécifiques. Alors qu'à l'heure actuelle, les examens génétiques sont uniquement pratiqués dans une mesure très limitée, il faut espérer

qu'il sera possible, dans un futur pas trop éloigné, d'examiner par des tests génétiques moléculaires tous les gènes connus pour être impliqués dans des syndromes tumoraux chez l'ensemble des adultes et ainsi, d'allonger considérablement l'espérance de vie des personnes touchées.

Von einem familiären Tumorsyndrom wird gesprochen, wenn ein Patient oder eine Patientin aufgrund einer erblichen Mutation in einem Krebsgen ein stark erhöhtes Risiko hat, an einem (oder verschiedenen) bestimmten Tumoren zu erkranken (z.B. Brustkrebs und Eierstockkrebs). Hinweise für das Vorliegen eines familiären Tumorsyndroms ergeben sich am einfachsten durch das Erstellen eines ausführlichen Stammbaumes. Typisch ist das gehäufte Auftreten von Tumoren in der Familie, ein vergleichsweise junges Erkrankungsalter, das Auftreten von mehreren Tumoren bei einem Patienten oder Spezielles wie z.B. das Auftreten von Brustkrebs bei einem Mann. Ergibt sich der Verdacht auf eine erbliche Tumorerkrankung, ist eine genetische Beratung des Patienten selbst und / oder von Angehörigen sinnvoll. Fine aktuelle Liste der auf familiäre

Tumorerkrankungen spezialisierten genetischen Beratungsstellen ist auf der Homepage der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) zu finden (1). Die genetische Beratung bei Verdacht auf ein familiäres Tumorsyndrom stellt eine Pflichtleistung der Krankenkasse dar. Lässt sich im Rahmen der Beratung der Verdacht auf Vorliegen eines Tumorsyndroms erhärten, kann eine molekulargenetische Analyse zum Nachweis einer Mutation in einem bestimmten Tumorgen durchgeführt werden. Im Falle der häufigsten Tumorsyndrome (insbesondere familiärer Brust- und Fierstockkrebs und familiärer Dickdarmkrebs) müssen die Kosten für die nötigen Laboruntersuchungen von der Krankenkasse übernommen werden. Bei selteneren Formen ist das Finholen einer Kostengutsprache bei der Krankenkasse zu empfehlen. Seit der Aufnahme der sogenannten Orphan-Disease-Positionen in die Analysenliste am 1. April 2011 sind die Kriterien klar geregelt, aufgrund welcher die Kosten für die molekulargenetische Untersuchung von der Krankenkasse übernommen werden müssen. Dies gilt nicht nur für erbliche Tumorsyndrome.sondern für sämtliche seltenen

Erbkrankheiten. Details dazu können auf der Homepage der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Genetik (SGMG) nachgelesen werden (2).

Die Identifizierung der verantwortlichen Mutation bei Verdacht auf ein familiäres Tumorsyndrom eröffnet weiteren Familienangehörigen die Möglichkeit einer sogenannten prädiktiven (vorhersagenden) Diagnostik. Es können dadurch Anlageträger mit einem sehr hohen Krebsrisiko von Nicht-Anlageträgern mit einem gegenüber der Durchschnittsbevölkerung nicht erhöhten genetischen Krebsrisiko unterschieden werden. Den Mutationsträgern können in der Folge spezielle Vorsorgeuntersuchungen und -massnahmen angeboten werden. Dadurch wird die Lebenserwartung der Betroffenen deutlich gesteigert.

Beispiel: Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Das Risiko, im Laufe des Lebens an einem bösartigen Tumor zu erkranken, beträgt ca. 30%. Alleine das Risiko, an einem Mammakarzinom (Brustkrebs) zu erkranken, beträgt für Frauen ca. 8%. In der Schweiz leben aktuell über 70 000 Frauen mit der Diagnose eines Mamma-

karzinoms. Ein Fünftel der Frauen, welche an einem Mammakarzinom erkranken, ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter 50 Jahre alt. Über 1300 Frauen sterben jedes Jahr an den Folgen dieses Karzinoms (3). In den meisten Fällen bleibt die Ursache für die Entstehung des Mammakarzinoms ungeklärt. Bei ungefähr 5 % der Frauen, welche an einem Mammakarzinom erkranken, lässt sich als Ursache allerdings eine Keimbahn-Mutation im BRCA1-Gen (BRCA steht für BReast CAncer) oder im BRCA2-Gen nachweisen. Die Tumorveranlagung wird sogenannt autosomal dominant vererbt. Das heisst, dass die Veranlagung sowohl vom Vater wie von der Mutter geerbt werden kann und dass ieder Nachkomme einer Mutationsträgerin oder eines Mutationsträgers eine 50%ige Wahrscheinlichkeit hat, diese Tumorveranlagung zu erben. Das Vorliegen einer Mutation im BRCA1- oder im BRCA2-Gen führt bei Frauen zu einem massiv erhöhten angeborenen Risiko, im Laufe des Lebens an einem Mammakarzinom oder an einem Ovarialkarzinom (Eierstockkrebs) zu erkranken. Dieses Risiko beträgt für das Mammakarzinom bis zu 80% und für das Ovarialkarzinom bis zu 50%. Mit anderen

Worten: lede zweite Frau mit einer Mutation im BRCA1-Gen wird im Laufe des Lebens an einem Ovarialkarzinom erkranken und sogar vier von fünf Frauen an einem Mammakarzinom, Mehr als die Hälfte dieser Frauen erkranken vor dem 50. Lebensjahr an einem Mammakarzinom, nicht wenige sogar vor dem 30. Lebensjahr. Erwähnt werden soll, dass Männer mit einer BRCA2-Mutation auch ein erhöhtes Risiko haben, an einem Mammakarzinom zur erkranken (ca. 7%). Ohne präventive Massnahmen ist die Lebenserwartung von Frauen mit einer BRCA1/2-Mutation massiv eingeschränkt (4). Deshalb wird Frauen mit einer nachgewiesenen BRCA1/2-Mutation, unabhängig davon, ob sie bereits an einem Mammakarzinom erkrankt sind oder nicht, als spezielle Früherkennungsmassnahme die Durchführung einer jährlichen Kernspintomografie (MRI) der Brust spätestens ab dem 25. Lebensjahr empfohlen. Damit lassen sich Tumoren zwar nicht verhindern, aber in einer grossen Mehrheit der Fälle in einem Frühstadium nachweisen: zu einem Zeitpunkt, wo noch keine Lymphknoten vom Krebs befallen sind und noch keine Metastasen vorliegen (5). Alternativ kann als präventive Massnahme

eine prophylaktische Brustdrüsenentfernung (Mastektomie) durchgeführt werden. Bezüglich Ovarialkarzinom wird als Früherkennung teilweise eine transvaginale Ultraschalluntersuchung und eine Messung des Tumormarkers CA 125 in peripherem Blut angeboten. Diese Massnahme zeigt allerdings lediglich einen sehr beschränkten Nutzen, weshalb sie keine Alternative zur prophylaktischen Eierstockentfernung (Salpingo-Ovarektomie) darstellt (6). Zum Glück sind Ovarialkarzinome im Gegensatz zu Mammakarzinomen bei Frauen mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation vor dem 40. Lebensjahr selten, sodass eine normale Familienplanung möglich ist und die Ovarektomie erst nach Abschluss der Familienplanung durchgeführt werden kann.

Ausblick

Wie erwähnt, werden heute die Kosten für die molekulargenetische Suche nach einer Mutation in einem Krebssyndrom-Gen von der Krankenkasse übernommen, wenn aufgrund der Familiengeschichte und / oder der individuellen Geschichte ein begründeter Verdacht für das Vorliegen eines familiären Tumorsyndroms besteht. Dieser Ansatz

beruht auf einer reinen Kosten-Nutzen-Berechnung. Mit diesem Vorgehen können zwar die Kosten pro gefundene Mutation in einem akzeptablen Ausmass gehalten werden, dafür werden aber, v.a. aufgrund der heute meist kleinen Familien, die Hälfte der Frauen mit einer Mutation im BRCA1- bzw. BRCA2-Gen gar nicht identifiziert (7). Es ist abzusehen, dass in nicht allzu ferner Zukunft das Vorhandensein einer auffälligen Familiengeschichte keine Bedingung mehr für das Suchen nach einer Mutation in einem Tumorsvndrom-Gen sein wird. Vielmehr wird jeder die Möglichkeit haben, sämtliche bekannten Tumorsyndrom-Gene gleichzeitig (das sind Dutzende) auf Vorliegen einer Mutation abzuklären. In Tat und Wahrheit werden solche Analysen bereits heute angeboten (8).

Es ist zu hoffen, dass zur Finanzierung solcher sinnvoller genetischer Tests vernünftige Lösungen gefunden werden.

Literatur

- http://sakk.ch/en/download/183
- 2. www.sgmg.ch
- Bundesamt für Statistik: www.krebs.bfs. admin.ch
- 4. Kurian AW et al., J Clin Oncol. 2010 Jan 10; 28(2):222-31
- Stadler ZK and Kauff NDJ, Clin Oncol. 2010; 28(2):189–91
- 6. Evans DG et al., J Med Genet 2009 46: 593-
- 7. Moller P et al., Eur J Cancer. 2007 Jul;
- 8. http://www.cegat.de