

In den vergangenen Jahren wurden eine Reihe von Genen identifiziert, welche für erbliche Tumorerkrankungen disponieren. Mit der dadurch möglich gewordenen präsymptomatischen Gendiagnostik hereditärer Tumorerkrankungen stellt sich die Frage nach dem klinischen Nutzen für die Ratsuchenden.

Da sich die Tumorentwicklung in der Regel auf wenige Organe beschränkt und die Früherkennung mit hohen Heilungschancen einhergeht, ist eine gezielte Überwachung möglich und sinnvoll. Es wurden klinische Programme etabliert, in welchen den Ratsuchenden nach der Feststellung eines erhöhten Risikos eine intensiviertere Vorsorge angeboten wird.

Die Bedeutung der Familiären Tumorerkrankungen für die Klinik

Während die Mehrzahl der Tumorerkrankungen sporadisch auftritt, gehen ca 5-10% auf ererbte Genmutationen zurück. Insgesamt wurden bisher für 18 erbliche Tumorformen 27 Tumorgene entdeckt (Übersicht: Fearon 1997). Die häufigste Tumorerkrankung der Frau in den westlichen Ländern ist das Mammakarzinom. Auf Grund der hohen Zahl dieser Erkrankung ist die absolute Zahl der Personen die an einer erblichen Tumorform leiden hoch. Kenntnisse über die Vererblichkeit, die Einschätzung des Risikos und der psychischen Belastung für die Betroffenen sind integraler Bestandteil der modernen Klinischen Onkologie. Dies wird am besten durch multidisziplinäre Teams gewährleistet, in welchen Kliniker, Diagnostiker, Humangenetiker, Molekulargenetiker und Psychotherapeuten eng zusammenarbeiten. Beispielhaft sei hier das von der Deutschen Krebshilfe initiierte und geförderte Programm „Familiärer Brustkrebs“ genannt, in welchem dieses Konzept verwirklicht ist (siehe Beitrag Fischer, Jonat, Propping).

Die familiären Tumorerkrankungen unterscheiden sich im Krankheitsverlauf und in der Prognose nicht wesentlich von den sporadischen Formen. Sie gehen aber mit einem früheren Erkrankungsalter und häufig mit spezifischen histopathologischen Kriterien einher. Beim hereditären Mammakarzinom wurden zum Beispiel ungünstigere histopathologische Prognosefaktoren nachgewiesen, die jedoch nicht einen ungünstigeren Verlauf präjudizieren

lassen (Verhoog et al. 1998). Das familiäre Ovarialkarzinom scheint sogar eine günstigere Langzeit-Prognose zu haben (Rubin et al. 1996). Im Einzelfall zeigen hereditäre Tumorerkrankungen eine Variabilität des Manifestationsalters, der Penetranz sowie der Organspezifität. So kann in einer Familie eine Mutationsträgerin für das erbliche Mamma- und Ovarialkarzinom bereits früh am Brustkrebs erkrankt sein, eine Schwester ein Ovarialkarzinom entwickeln und die Mutter, bei der die Genmutation ebenfalls festgestellt wurde, gesund bleiben. Dieses Beispiel macht klar, dass modifizierenden Faktoren (andere Gene, Umwelt, Lebensgewohnheiten, etc) eine maßgebliche Bedeutung zukommt (Friend 1996). Neben der Diagnostik und Therapie ist daher eine umfassende und detaillierte Befragung und Beobachtung der Mutationsträger durch die betreuenden Ärzte wichtig und könnte in Zukunft zu neuen Erkenntnissen über Penetranzmodulierende Faktoren führen.

Feststellung eines erhöhten Risikos

Die Genanalyse kann nicht Grundlage der Risikofeststellung und damit der Empfehlung zu einer intensivierten Vorsorge in einer Familie sein (Ponder 1997). Diese basiert einzig und allein auf der familiären Anamnese, welche ein obligater Bestandteil jeder umfassenden klinisch-onkologischen Untersuchung sein sollte (Narod 1995). Die Kriterien für die Annahme einer erblichen Tumor-Disposition beruhen auf den beiden wesentlichen Charakteristika solcher Erkrankungen, dem Vorkommen mehrerer Erkrankter und ei-

nem jungen Manifestationsalter. Bei manchen hereditären Tumorerkrankungen können pathognomonische Symptome die Diagnose absichern. Beim erblichen Dickdarmkarzinom mit Polyposis (familiäre adenomatöse Polyposis, FAP) tritt zum Beispiel bei 85% der Mutationsträger eine kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigment-Epithels auf, welche durch Augenhintergrundspiegelung diagnostisch nutzbar ist (Übersicht: Friedl et al. 1994). Erstmanifestationsalter und Anzahl der Erkrankten sind für die verschiedenen erblichen Tumorerkrankungen konsensfähig definiert worden, so zum Beispiel die Amsterdam Kriterien für das erbliche kolorektale Karzinom ohne Polypen (Übersicht: Lamberti et al. 1996) oder die Kriterien des Deutschen Konsortiums für den familiären Brust- und Eierstockkrebs (zu beziehen durch die Deutsche Krebs-hilfe).

Fällt in einer Mammakarzinom-Familie die genetische Analyse negativ aus, so muss weiterhin von einer Risikosituation ausgegangen werden, da die Beteiligung noch nicht identifizierter Gene vermutet wird. Dieses Risiko ist abhängig von der spezifischen familiären Situation (s. Beitrag Meindl/ Golla). Die Familienmitglieder bleiben also weiterhin in der Vorsorge. Wird eine Mutation innerhalb einer Familie gefunden, so hat die prädiktive Gendiagnostik der gesunden Familienmitglieder klinische Relevanz. Kann die Mutation bei einem gesunden Familienmitglied ausgeschlossen werden, so kann ein nicht-erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung zugesichert werden.

Tab 1 Möglichkeiten der Prävention familiärer Tumorerkrankungen

Klinische Beratung	Besprechung der Vor- und Nachteile präventiver Maßnahmen, wenn möglich Einweisung in Selbstuntersuchung gemeinsame Erstellung eines Betreuungskonzeptes
primäre Prävention	Abwägung operativer und chemopräventiver Maßnahmen
sekundäre Prävention	intensivierte Früherkennung: regelmäßig und lebenslang
tertiäre Prävention	bei erhöhtem Zweitkarzinom-Risiko wie sekundäre Prävention: regelmäßig und lebenslang

Die betreffende Person kann konsequenterweise aus der intensiven Vorsorge herausgenommen werden. Wird die Mutation nachgewiesen, so bedeutet dies eine lebenslange Fortsetzung der Vorsorgemaßnahmen.

Bei der Identifizierung von gesunden Familienmitgliedern mit einem erhöhten Risiko sind der Verwandtschaftsgrad sowie das Alter von Bedeutung. Ein darauf basierendes *à posteriori* Risiko, welches mindestens doppelt so hoch wie das der Normalbevölkerung ist, wird im Allgemeinen als Indikation für eine intensiviertere Vorsorge angesehen. Kommen zum Beispiel eine 50jährige gesunde Schwester und eine 25jährige gesunde Tochter einer an Mamma- und Ovarialkarzinom erkrankten Frau aus einer Hochrisikofamilie zur Beratung, so haben beide ein *à priori* Risiko von 50% die ursächliche Mutation, am ehesten im BRCA1 Gen, zu tragen. Da die Penetranz der BRCA1-Mutation bis zum 25igsten Lebensjahr bei ca. 5% liegt, bis zum 50igsten Lebensjahr aber bereits ca. 55% beträgt, hat die Tochter auf Grund ihres Alters ein weiterhin rund 50%iges Risiko während die Schwester nur noch ein Risiko von rund 25% hat. Dennoch liegt das Risiko beider deutlich über dem allgemeinen Risiko von 10% und eine intensiviertere Vorsorge wird empfohlen.

Präventive Maßnahmen

Das meist frühe Erkrankungsalter bei Patienten mit genetischen Veränderungen erfordert eine früher einsetzende Prävention als dies bei den allgemeinen Vorsorgemaßnahmen vorge-

sehen ist. Die wichtigsten ersten Maßnahmen bei der Betreuung von Risikopersonen sind die Aufklärung über Prodromalsymptome der Erkrankung, die Möglichkeiten der Selbstuntersuchung sowie die Einweisung darin. Anschließend sollen mit der ratsuchenden Person alle Möglichkeiten der Prävention, die Vor- und Nachteile sowie die Risiken dieser Maßnahmen ausführlich besprochen werden, um dann ein für die betreffende Person transparentes und gemeinsam erarbeitetes Betreuungs-Konzept zu erstellen. Dies gewährleistet eine hohe Compliance für die in der Regel lebenslang notwendigen Untersuchungen.

Die Prävention von Krebserkrankung umfasst drei Bereiche, die im Folgenden näher erläutert werden.

a) Primäre Prävention (Verhütung)

Da die primäre Prävention ein Auftreten der Krebserkrankung verhindern soll, kommen hier

- 1) Chemoprävention und
 - 2) operative Maßnahmen
- in Betracht.

Zu 1) Die Effizienz der Chemoprävention, wie zum Beispiel durch Tamoxifen, ein Östrogenrezeptor-Antagonist, beim Mammakarzinom wird gegenwärtig in Studien analysiert. Kürzlich wurde der „Breast Cancer Prevention Trial (BCPT)“, eine randomisierte Doppelblind-Studie zur Effizienz von Tamoxifen bei der Prävention des Mammakarzinoms bei Frauen mit einem erhöhten Risiko vorzeitig beendet, da in der Tamoxifen-Gruppe deutlich weniger Brustkrebs-Erkrankungen

auftraten (NCI, März 1998). Gerade für Frauen mit einem erblichen Brustkrebs-Risiko ist die Effizienz dieser Prophylaxe jedoch nicht erwiesen. Da die familiären Tumoren überwiegend Östrogenrezeptor-negativ sind, könnte Tamoxifen unwirksam sein. Auch wird eine weitere Steigerung des ohnehin erhöhten Ovarialkarzinom-Risikos durch den proliferativen Effekt des Tamoxifens auf die Ovarien diskutiert. Des Weiteren wurde die Tamoxifengabe erst ab einem Alter von 35 Jahren empfohlen und untersucht. Die Penetranz für das erbliche Mammakarzinom liegt in diesem Alter bereits bei über 30%, sodass diese Intervention gerade für die häufig jungen Ratsuchenden aus Risikofamilien nicht in Frage kommt.

Zu 2) Bei einer Disposition für eine Erkrankung mit nur 50-80%iger Penetranz, wie zum Beispiel dem familiären Mamma- und Ovarialkarzinom fällt die Entscheidung für eine operative Entfernung der vulnerablen Organe schwerer als bei einer Erkrankung mit 100%iger Penetranz, wie zum Beispiel der FAP. Bei letzterer steht die Frage des optimalen Operations-Zeitpunktes im Vordergrund. Von größter Bedeutung ist die durch diese Maßnahmen gewonnene Sicherheit sowie die physische und psychische Belastung, die durch den Eingriff selbst verursacht wird. Für das familiäre Mammakarzinom ist zum Beispiel die Effizienz der beidseitigen Mastektomie bisher weder bewiesen noch ist eine sichere Entfernung des gesamten Brustdrüsenorgans möglich (Temple et al. 1991). Im Gegensatz dazu stellt die

laparoskopische Ovariectomie zur Prophylaxe des Ovarialkarzinoms einen kleinen Eingriff dar, der auf Grund des späten Manifestationsalters nach Abschluss der Familienplanung durchgeführt werden kann (Averette et al. 1994). Darüberhinaus sind die Möglichkeiten zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms weiterhin schlecht. Zusammenfassend hängt also die Entscheidung für eine operative Entfernung der vulnerablen Organe entscheidend von der gewonnenen Sicherheit und den alternativen Möglichkeiten der sekundären Prävention ab.

b) Sekundäre Prävention (Früherkennung)

Eine Früherkennung von Tumorerkrankungen ist dann möglich, wenn die Erkrankung mit den gegebenen diagnostischen Mitteln in einem Stadium diagnostiziert werden kann, welches eine hohe Heilungschance bietet. Regelmäßige und frühzeitig begonnene Rektokoloskopien bieten zum Beispiel eine hohe Sicherheit bei der Erkennung früher Stadien von HNPCC. Ein spezifisches Problem bei der Früherkennung des familiären Mammakarzinoms liegt in der niedrigen Sensitivität der Mammographie bei Frauen unter 50 Jahren (Taubes 1997). Das typische Altersprofil der Ratsuchenden liegt jedoch zwischen 30 und 50 Jahren und mit 50 Jahren sind bereits rund 55% der Mutationsträgerinnen erkrankt. Es ist wahrscheinlich, dass der Einsatz zusätzlicher diagnostischer Verfahren, wie der hochauflösende Ultraschall und die MR-Mammographie, die Mamma-Diagnostik bei jungen Frauen deutlich verbessern kann.

Zur sekundären Vorsorge gehört auch das Screening nach assoziierten Tumorerkrankungen, die dem betreuenden Arzt bekannt sein müssen. So haben Anlageträgerinnen einer HNPCC-Mutation auch ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms. Regelmäßige sonographische Kontrollen der Endometriumdicke sind daher ebenso in die Vorsorge aufzunehmen. Männliche Anlageträger für BRCA-Mutationen haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Prostatakarzinoms und sollten daher frühzeitig mit den Vorsorgeuntersuchungen beginnen.

Um den Risikopersonen eine ausreichende Sicherheit zu geben, müssen die Vorsorgemaßnahmen regelmäßig und lebenslang durchgeführt werden.

c) Therapie und Tertiäre Prävention (Nachsorge)

Die Therapie der familiären Tumorerkrankungen richtet sich in aller Regel nach den herrschenden kurativen oder palliativen Maßstäben. Es ist jedoch zwischenzeitlich bekannt, dass eine Reihe von Tumorgenen eine Rolle bei der DNA-Reparatur spielen. Daher wird diskutiert, dass familiäre Tumoren auf Chemo- oder Bestrahlungs-Therapien, welche den DNA-Reparaturmechanismus beeinflussen, modifiziert reagieren könnten. Dies könnte einerseits zu einer erhöhten Sensibilität, andererseits aber auch zu einer erhöhten Resistenz gegenüber bestimmter Therapien führen. Diese Fragestellung bedarf weiterer Untersuchungen.

Die Patienten, die an einem familiären Tumorleiden erkrankt sind, haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Zweitkarzinoms. Brustkrebs-erkrankte Frauen entwickeln zum Beispiel innerhalb von 5 Jahren zu 25% und lebenslang zu 65% ein kontralaterales Karzinom (Verhoog et al. 1998). Das Nachsorge-Programm muss daher dem Vorsorgeprogramm angepasst und ebenfalls lebenslang durchgeführt werden.

Zusammenfassend besteht heute bei vielen familiären Tumorerkrankungen die Möglichkeit einer intensivierten Vorsorge, welche bei konsequenter Durchführung die Morbidität und Mortalität der Erkrankung erheblich senken kann. Betroffene Personen aus solchen Familien, welche durch eine genaue Familienanamnese erfasst werden können, sollten daher spezialisierten Zentren zugeführt werden.

Literatur

- Averette, H., Nguyen, H.N.: The role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention. *Gynecologic Oncology* 55, 38-42 (1994)
- Fearon, E.R.: Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer. *Science* 278, 1043-1050 (1997)
- Friedl, W., Caspari, R., Propping, P.: Diagnostik bei familiärer adenomatöser Polyposis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 119, 27-30 (1994)

Friend, S.H.: Breast cancer susceptibility testing: realities in the post-genomic era. *Nature Genetics* 13, 16-17 (1996)

Lamberti, Ch., Caspari, R., Friedl, W., Sauerbruch, T., Propping, P.: Erbliches Kolonkarzinom: Symptomatik, Diagnostik und Krebsvorsorge. *Deutsches Ärzteblatt* 93, 977-983 (1996)

Narod, S.: Should a family history be taken from every woman with ovarian cancer. *Arch Intern Med* 155, 893-894 (1995)

NCI: Breast cancer prevention trial shows major benefit, some risk. http://207.121.187.155/NCI_CANCER_TRIALS/zones/PressInfo/1b.html (1998)

Ponder, B.: Genetic testing for cancer risk. *Science* 278, 1050-1054 (1997)

Rubin, S.C., Benjamin, I., Behbakht, K., Takahashi, H., Morgan, M.A., LiVolsi, V.A., Berchuck, A., Muto, M.G., Garber, J.E., Weber, B., Lynch, H.T., Boyd, J.: Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *The New England Journal of Medicine* 335: 1413-1416 (1996)

Taubes, G.: NCI reverses one expert panel, sides with another. *Science* 276, 27-28 (1997)

Temple, W.J., Lindsay, R.L., Magi, E., Urbanski, S.J.: Technical considerations for prophylactic mastectomy in patients at high risk for breast cancer. *The American Journal of Surgery* 161: 413-415 (1991)

Verhoog, L.C., Brekelmans, C.T.M., Seynaeve, C., van den Bosch, L.M.C., Dahmen, G., van Geel, A.N., Tilanus-Linthorst, M.M.A., Bartels, C.C.M., Wagner, A., van den Ouweland, A., Devilee, P., Meijers-Heijboer, E.J., Klijn, J.G.M.: Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *The Lancet* 351: 316-321 (1998)

Korrespondenzadresse

Dr. Rita Katharina Schmutzler
Universitäts-Frauenklinik
Sigmund Freud Str. 25
53105 Bonn
Tel 0228-287-4001,5449
Fax 0228-287-5446
rks@uni-bonn.de