

B. Schlegelberger¹ · C. Fonatsch²

¹ Institut für Zell- und Molekularpathologie,
 Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

² Department für Medizinische Genetik, Medizinische Universität Wien, Wien

Familiäre Krebserkrankungen

Familiäre Krebserkrankungen machen einen integrierten Versorgungsansatz („integrated“ oder „total care“) erforderlich. Der Humangenetik kommt hier eine zentrale Rolle bei der Koordination der Diagnostik, Früherkennung und prophylaktischer Maßnahmen zu. Ihr kommt auch die Aufgabe zu, die Entscheidung zu treffen, bei welchen Personen eine (prädiiktive) molekulare Diagnostik angebracht ist. Dies können die zurzeit verfügbaren Risikokalkulationsprogramme nicht leisten (C. Fischer, H. Bickeböller: Risikokalkulation bei erblichen Krebserkrankungen). Die Humangenetik hat durchaus klinische Aufgaben, z.B. zu verhindern, dass bei Frauen mit einem HNPCC-Syndrom die regelmäßige gynäkologische Untersuchung und die Aufklärung über die lebensverlängernde Wirkung einer Hysterektomie vergessen werden (W. Friedl, P. Propping: Erblicher Darmkrebs).

Interdisziplinäre Versorgungsansätze in Anlehnung an die „Family Cancer Clinics“ in den USA, Großbritannien, der Französischsprachigen Schweiz (Genf) und den Niederlanden wurden im deutschsprachigen Raum erstmals in den von der Deutschen Krebshilfe geförderten Konsortien „Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom“ und „Familiärer Darmkrebs“ etabliert.

Die koordinierende Funktion der Humangenetik ist insbesondere bei den erblichen Tumorerkrankungen erforderlich, bei denen verschiedene Organsysteme betroffen sind. Bei der Neurofibromatose (NF1) treten z. B. neben den typischen Neurofibromen im Kindesalter häufig juvenile myelomonozytäre Leukämien (JMML) auf. Wie im Kapitel „Erbliche Leukämien“ von

K. Wimmer und Ch. Fonatsch genauer erläutert, lässt sich an diesem Beispiel gut die Verbindung zwischen Keimbahn- und somatischen Mutationen zeigen. Denn auch die sporadischen JMML weisen oft ebenfalls eine Inaktivierung des NF1-Gens auf. Das Verständnis der Tumorentstehung bei sporadischen Tumoren hat von der Identifizierung und der Aufklärung der Funktion der verantwortlichen Gene erblicher Tumorerkrankungen erheblich profitiert.

Die erste, als autosomal-dominant vererbbar erkannte Tumorerkrankung war das Retinoblastom, ein kindlicher Augentumor, für dessen Entstehung Knudson die Zweischritt-Hypothese kreierte. Diese besagt, dass die Entwicklung eines Retinoblastoms Mutationen beider Allele des Retinoblastom-Gens erfordert. Zu beachten ist, dass Patienten mit erblichem Retinoblastom eine Neigung zur Ausbildung von Zweitumoren auch außerhalb des Auges, z. B. von (Osteo) Sarkomen oder auch kutanen malignen Melanomen, haben, ein Faktum von großer prognostischer Bedeutung (D. Lohmann: Erbliche Disposition zu Tumoren des Auges).

Ein anderer embryonaler Tumor, Wilms-Tumor, beruht in einem bestimmten Prozentsatz der Fälle auf Mutationen des WT1-Gens. Jüngsten Forschungsergebnissen zu Folge liegen auch scheinbar sporadischen Wilms-Tumoren Keimbahnmutationen des WT1-Gens zugrunde. Dies kann dazu führen, dass Kinder mit einem unilateralen Wilms-Tumor und einer WT1-Keimbahnmutation in der kontralateralen Niere einen zweiten Wilms-Tumor, oftmals erst 10 Jahre nach dem Auftreten des ersten Wilms-Tumors, entwickeln. Daher sind bei

diesen Kindern engmaschige Ultraschall-Kontrollen der Nieren über mehrere Jahre erforderlich. Zudem kann es bei Patienten mit WT1-Mutation zu Nierenversagen kommen. Aus diesem Grund wird z. B. bei männlichen Patienten mit Urogenitalfehlbildungen und früh auftretendem nephrotischen Syndrom und bei weiblichen Patienten mit früh auftretendem nephrotischen Syndrom empfohlen, nach WT1-Keimbahnmutationen zu suchen, da es sich um ein Denys-Drash-Syndrom handeln könnte, einer Kombination von Urogenitalfehlbildungen, nephrotischem Syndrom und Wilms-Tumor, die auf WT1-Missense-Mutationen zurückzuführen ist (B. Royer-Pokora: Genetische Disposition für Wilms-Tumor).

Eine Modellerkrankung für das Auftreten verschiedener Tumoren, meist in jungem Alter, ist das durch Mutationen im Tumorsuppressor-Gen P53 verursachte Li-Fraumeni-Syndrom mit einem deutlich erhöhten Risiko für Sarkome, Leukämien, Hirntumoren und Brustkrebs, das zum Beispiel in den Kapiteln „Familiäre Leukämien“ und „Erblicher Brust- und Eierstockkrebs“ besprochen wird. Beim Li-Fraumeni-Syndrom kann bisher kein umfassendes Früherkennungsprogramm angeboten werden. Umso wichtiger ist es, Symptome ernst zu nehmen, um z. B. Sarkome in einem frühen Stadium zu diagnostizieren, in dem gute Heilungschancen bestehen. Die Kenntnis des zugrunde liegenden Gendefekts kann zudem entscheidende Weichen in der Therapie stellen. Wie im Kapitel „DNA-Reparatur-Defekte“ von M. Digweed und K. Sperling beschrieben, haben die Zellen von Patienten mit einem DNA-Reparaturdefekt

eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber exogenen und endogenen mutagenen Noxen. Daher müssen die Strahlendosen bei der Behandlung von Patienten mit Ataxia telangiectasia deutlich reduziert werden.

Für eine Reihe erblicher Krebserkrankungen, für die die verantwortlichen Gendefekte identifiziert wurden, konnten inzwischen Risiko-adaptierte Früherkennungsprogramme aufgelegt werden. Sie beinhalten z.T. aufwändige und teure Untersuchungsverfahren wie die Endosonographie zur Früherkennung des erblichen Pankreaskarzinoms (H. Rieder: „Erbliches Pankreaskarzinom“) oder die MRT zur Früherkennung des erblichen Mammakarzinoms (D. Gadzicki, A. Meindl und B. Schlegelberger: Erblicher Brust- und Eierstockkrebs). Diese aufwändigen Untersuchungen legen nahe, dass sie gezielt bei Mutationsträger(inne)n oder bei Personen mit einem deutlich erhöhten a-priori-Risiko eingesetzt werden. Diese Risikoermittlung basiert auf einer ausführlichen Stammbaumanalyse, der Überprüfung der Diagnosen durch Arztbriefe oder histopathologische Befunde und ggf. dem Einsatz geeigneter Risikoermittlungsprogramme, wie z. B. Cyrillic 2.1. Solche Risikoermittlungsprogramme können die humangenetische Expertise allerdings nie ersetzen. So werden häufig assoziierte Tumoren nicht erfasst und Mutationswahrscheinlichkeiten bei bestimmten Familienkonstellationen dramatisch unterschätzt (C. Fischer, H. Bickeböller: Risikokalkulation bei erblichen Krebserkrankungen). Wie beispielhaft bei Multiplen Endokrinen Neoplasien Typ 2 (MEN2) gezeigt, kann bei manchen erblichen Tumorerkrankungen langfristiges Überleben nur durch Organentfernung – bei MEN2 die Entfernung der Schilddrüse im frühen Kindesalter zur Verhinderung von medullären Schilddrüsenkarzinomen – gesichert werden. Ein anderes Beispiel ist die totale Kolektomie bei der Familiären Adenomatösen Polyposis coli (FAP); genaueres dazu im Kapitel „Familiärer Darmkrebs“ von W. Friedl und P. Propping.

Eine individuelle medizinisch-therapeutische Betreuung ist auch bei Patienten mit Nierenzellkarzinom, auf der Basis eines hereditären Syndroms, möglich, wie aus dem Beitrag „Hereditäre Nierentumoren“ von H. J. Decker hervorgeht. Die Entschlüsselung des molekulargenetischen Hinter-

grundes von erblichen Syndromen, die zur Genese von Nierenzellkarzinomen disponieren, hat zur Entwicklung von Medikamenten („smart drugs“) geführt, die auf die Karzinogenese-Ursache gerichtet sind und somit einen ersten kausalen Therapie-Ansatz darstellen.

Obwohl für viele erbliche Tumorerkrankungen verantwortliche Gene gefunden wurden, steht die Identifizierung bei anderen Tumoren wie z.B. den Prostatakarzinomen noch aus (W. Vogel: Erbliches Prostatakarzinom). Es ist anzunehmen, dass neben den klassischen monogen vererbten Tumordispositionssyndromen auch polygene bzw. multifaktorielle Formen existieren. Die Suche nach diesen Suszeptibilitätsgenen („low penetrance genes“) wird in Zukunft durch die Verfügbarkeit hochauflösender SNP-Chips wesentlich erleichtert.

Die Identifizierung von Mutationen in Krebs-Dispositionsgenen ist nicht nur für die Früherkennung und Prophylaxe bei Gesunden, sondern zunehmend auch für bereits an Krebs erkrankte Mutationsträger wichtig. Sie müssen parallel zum Nachsorgeprogramm und nach Abschluss in Früherkennungsprogramme eingeschleust und über die Möglichkeiten prophylaktischer Operationen aufgeklärt werden. Dies trifft insbesondere für Krebserkrankungen mit einer guten Prognose zu. Wenn eine BRCA1-Mutationsträgerin erfolgreich an einem Mammakarzinom in einem frühen Stadium behandelt wurde, macht es durchaus Sinn zu verhindern, dass sie an einem meist in spätem Stadium erkannten Ovarialkarzinom verstirbt.

In nächster Zeit sind neue Therapieansätze für Tumoren bei Mutationsträger(inne)n in definierten Krebs-Dispositionsgenen zu erwarten. Dann wird sich die Therapie bei erblichen und sporadischen Tumoren unterscheiden und es wird essentiell zu wissen, ob und welche Mutationen in bestimmten Genen vorliegen. Dieses Wissen ist am einfachsten verfügbar, wenn Familien, in denen gehäuft Tumoren aufgetreten sind, offen mit diesem Risiko umgehen und insbesondere, wenn sich bereits Erkrankte als Indexpatient(inne)n zur Verfügung stellen. In der Realität bereitet die Weitergabe genetischer Informationen innerhalb der Familie häufig Schwierigkeiten. BRCA1/2-Mutationsträgerinnen sehen sich häufiger Konflikten im Umgang mit dem

genetischen Risiko ausgesetzt und erfahren weniger Unterstützung innerhalb der Familie als Frauen ohne Mutation. Nicht wenige Indexpatient(inne)n stellen das Ergebnis der molekularen Diagnostik nur bestimmten Verwandten zur Verfügung, wollen aber selbst nicht informiert werden, obwohl das Ergebnis für die eigenen Kinder relevant wäre. Noch nicht geklärt ist z.B. auch, ob Mitglieder aus Familien, in denen eine Mutation in einem Krebs-Dispositionsgen nachgewiesen wurde, die jedoch selbst keine Mutation tragen, sich durch dieses Ergebnis wirklich nachhaltig entlastet fühlen. Hier sind weitere wissenschaftliche Analysen notwendig, die die Basis für geeignete Angebote in der genetischen Beratung liefern könnten.

Diese verschiedenen Aspekte erblicher Krebserkrankungen kommen im vorliegenden Heft der Medizinischen Genetik zur Sprache. Wir wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen!



o.Univ.-Prof.Dr.Dr. Christa Fonatsch



Prof.Dr. Brigitte Schlegelberger