

Benno Röthlisberger<sup>1</sup>

# Familiäre Tumorerkrankungen

**Das Vorliegen einer Mutation in einem Tumorsyndrom-Gen führt zu einem massiv erhöhten Tumorisiko. Beim familiären Brust- und Eierstockkrebs z.B., welcher durch Mutationen im *BRCA1*- und im *BRCA2*-Gen verursacht wird, beträgt 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 Anlageträger mit einem sehr hohen Krebsrisiko von Nicht-Anlageträgern 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.**

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

eine molekulargenetische Analyse zum Nachweis einer Mutation in einem bestimmten Tumorgen durchgeführt werden. Im Falle der häufigsten Tumorsyndrome (insbesondere familiärer Brust- und Eierstockkrebs und familiärer Dickdarmkrebs) müssen die Kosten für die nötigen Laboruntersuchungen von der Krankenkasse übernommen werden. Bei selteneren Formen ist das Einholen einer Kostengutsprache bei der Krankenkasse zu empfehlen. Seit der Aufnahme der Orphan-Disease-Positionen in die Analysenliste am 1. April 2011 sind die Kriterien für eine Kostengutsprache klar geregelt. Dies gilt nicht nur für erbliche Tumorsyndrome, sondern für sämtliche seltenen Erbkrankheiten [2]. Die Identifizierung der verantwortlichen Mutation bei Verdacht auf ein familiäres Tumorsyndrom eröffnet weiteren Familienangehörigen die Möglichkeit einer prädiktiven (vohersagenden) Diagnostik. Es geht dabei darum, Anlageträger mit einem sehr hohen Krebsrisiko von Nicht-Anlageträgern mit einem durchschnittlichen Krebsrisiko unterscheiden zu können. Den Mutationsträgern in einer Familie 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, an einem Mammakarzinom (Brustkrebs) zu erkranken, beträgt für Frauen ca. 8%. In der Schweiz leben über 70 000 Frauen mit der Dia-

gnose eines Mammakarzinoms. Ein Fünftel der Frauen ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weniger als 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 mit einem Mammakarzinom lässt sich als Ursache allerdings eine Keimbahn-Mutation im *BRCA1*-Gen (*BRCA* steht für *B*Reast *C*ancer) oder im *BRCA2*-Gen nachweisen. Diese Mutation wird sogenannten autosomal dominant vererbt. Das heisst, dass jeder Nachkomme einer Mutationsträgerin oder eines Mutationsträgers eine 50%-Wahrscheinlichkeit hat, die Krebsveranlagung zu erben. Konkret führt das Vorliegen einer Mutation im *BRCA1*- oder im *BRCA2*-Gen bei Frauen zu einem Risiko von bis zu 80%, im Laufe des Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken. Mehr als die Hälfte dieser Frauen erkranken vor dem 50. Lebensjahr, nicht wenige sogar vor dem 30. Lebensjahr. Auch Männer mit einer *BRCA2*-Mutation können an einem Mammakarzinom erkranken (ca. 7%). Das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, beträgt bei Mutationsträgerinnen bis zu 50%. 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 Früherken-

**Seit der Aufnahme der Orphan-Disease-Positionen in die Analysenliste am 1.4.2011 sind die Kriterien für eine Kostengutsprache klar geregelt.**

Mann. Ergibt sich der Verdacht auf eine erbliche Tumorerkrankung, ist eine genetische Beratung des Patienten selbst und/oder von Angehörigen sinnvoll. Eine aktuelle Liste der auf familiäre Tumorerkrankungen spezialisierten genetischen Beratungsstellen ist auf der Homepage der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) zu finden [1]. Lässt sich im Rahmen der Beratung der Verdacht auf Vorliegen eines Tumorsyndroms erhärten, kann

<sup>1</sup> Dr. med. Benno Röthlisberger, Abteilungsleiter  
Medizinische Genetik, Zentrum für Labormedizin,  
Kantonsspital Aarau

## Maladies tumorales familiales

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.

Die Durchföhrung einer jährliehen Kernspintomographie (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[5]. Alternativ kann eine prophylaktische Brustdrüsenentfernung (Mastektomie) durchgeführt werden. Bezöglieh Ovariakarzinom wird teilweise eine transvaginale Ultraschalluntersuchung angeboten. Diese Massnahme zeigt allerdings lediglich einen sehr beschränkten Nutzen, weshalb sie keine Alternative zur prophylaktischen Eierstockentfernung (Ovarektomie) darstellt[6]. Zum Glück sind Ovariakarzinome im Gegensatz zu Mammakarzinomen bei Frauen mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation vor dem 40. Lebensjahr selten, so dass eine normale Familienplanung möglich ist und die Ovarektomie erst anschliessend durchgeführt werden kann.

### Ausblick

Wie erwähnt, werden heute die Kosten für die molekulargenetische Suche nach einer Mutation in einem Krebs-syndrom-Gen nur dann von der Krankenkasse übernommen, wenn aufgrund der Familiengeschichte und/oder der individuellen Geschichte ein begründeter Verdacht für das Vorliegen eines familiären Tumorsyndroms besteht. Durch diese Beschränkung können die Kosten pro gefundene Mutation in einem akzeptablen Ausmass gehalten werden. Dafür wird aber die Hälfte der Frauen mit einer Mutation im *BRCA1*- bzw. *BRCA2*-Gen gar nicht identifiziert[7]. Es ist zu hoffen, dass in nicht allzu ferner Zukunft das Vorhandensein einer auffälligen Familiengeschichte keine Bedingung mehr für das Suchen nach einer Mutation in einem Tumorsyndrom-Gen sein wird. Vielmehr soll jeder, mit oder ohne Krebserkrankung, die Möglichkeit haben, sämtliche bekannten Tumorsyn-

drom-Gene gleichzeitig (das sind Dutzende) auf das Vorliegen einer Mutation abzuklären. In Tat und Wahrheit werden solche Untersuchungen bereits heute angeboten[8]. Allerdings stellen diese Analysen aktuell noch keine Pflichtleistung der Krankenkasse dar. Im Interesse der Patienten und im Interesse der Volksgesundheit sollte sich dies möglichst bald ändern.

Korrespondenz:  
benno.roethlisberger@ksa.ch

### Literatur

- 1 <http://sakk.ch/en/download/183>
- 2 [www.sgm.ch/view\\_page\\_professional.php?view=page&page\\_id=29](http://www.sgm.ch/view_page_professional.php?view=page&page_id=29)
- 3 Bundesamt für Statistik:  
[www.krebs.bfs.admin.ch](http://www.krebs.bfs.admin.ch)
- 4 Kurian AW et al., J Clin Oncol. 2010 Jan 10;28(2):222-31
- 5 Stadler ZK and Kauff NDJ, Clin Oncol. 2010;28(2):189-91
- 6 Evans DG et al., J Med Genet 2009 46: 593-597
- 7 Moller P et al., Eur J Cancer. 2007 Jul;43(11):1713-7
- 8 [www.cegat.de/Tumor\\_123.html](http://www.cegat.de/Tumor_123.html)

