

Krebs und Familie – die Bedeutung der genetischen Faktoren

Dr. med. Silvia Baumann Kurer, Leitende Ärztin Klinik Lindberg, Winterthur

*Gehalten am 26. September 2011 im Kantonsspital Winterthur
anlässlich der Infowoche der Krebsliga des Kantons Zürich*

Zusammenfassung von Franca Gütte

Kurzporträt der Referentin:

Leitende Ärztin der Praxis für Medizinische Onkologie und Hämatologie in der Klinik Lindberg AG in Winterthur. Ausbildungen in Zürich und Ghana, Weiterbildung zur Fachärztin für medizinische Onkologie.

Die genetischen Erkrankungen sind ein zu breites Thema für einen Vortragsabend, deshalb fokussiere ich heute auf eine Krebserkrankung des Dickdarms. Es geht dabei um den Patienten **und** dessen Familie. Eine Krebsdiagnose betrifft und trifft alle – Patienten und Angehörige. Besonders die nahen Familienmitglieder sind belastet, sie leiden unter einer Angst, die ihre Gedanken und Gefühle beherrscht. Sie empfinden aber auch Hoffnung auf einen guten Verlauf.

Ich werde in meiner Praxis oft gefragt, ob Krebserkrankungen vererbt werden oder es einen „einfach trifft“. Rückschlüsse auf die Vererbbarkeit gibt die Familiengeschichte, der Stammbaum.

Die Erkrankung betrifft häufig Personen zwischen 50 und 60 Jahren. Eine systematische Abklärung ist angezeigt, wenn:

- Angehörige unter 50 Jahren an Krebs erkranken
- in der Familie mehrere Angehörige an der gleichen Krebsart erkranken
- mehrere Verwandte an verschiedenen Krebsarten erkranken.

Häufig werden Brust- und Eierstockerkrankungen sowie Erkrankungen des Magen-/Darmtraktes vererbt. Die häufigste Form ist dabei das hereditäre, non-polypöse Kolonkarzinom (HNPCC), das sogenannte Lynch Syndrom. Es betrifft etwa 5 Prozent aller Darmkrebs-Erkrankungen (KRK = Kolonrektal-Karzinom).

Die Patienten sind meist im mittleren Alter, d.h. circa 45 Jahre alt, seltener im Alter von 30 bis 35 Jahren.

Etwa 75 bis 80 Prozent dieser Erkrankungen treten in genetisch vorbelasteten Familien auf, oft in Verbindung mit anderen Krebserkrankungen.

Bei Frauen kommt es bei etwa 30 Prozent zu Gebärmutterkrebs.

Erstes Fallbeispiel

Sehen wir uns den Stammbaum einer genetisch betroffenen Familie an. Der Patient ist bei der Erkrankung 39 Jahre alt. Seine Mutter erhielt die gleiche Krebsdiagnose mit 64 und sein Grossvater mit 48 Jahren. Auf der Elternebene wurde Gebärmutterkrebs bei einer 64-jährigen Verwandten diagnostiziert, ihre beiden Töchter erkrankten an der gleichen Krebsart mit 40 und 44 Jahren. Es sind in dieser Familie also verschiedene Generationen und Verwandtschaftszweige betroffen.

Die WHO (World Health Organization) hat Kriterien zu genetischen Krebserkrankungen wie folgt definiert:

Amsterdam Kriterien I und II

Kriterium I: Mindestens 3 Verwandte mit Dickdarmkrebs

Kriterium II: Mindestens 3 Verwandte mit HNPCC assoziierten Karzinomen: Gebärmutter, Dünndarm, Harnwege und

- 1 erstgradig erkrankter Verwandter
- 2 Generationen hintereinander sind betroffen
- 1 Karzinom bei einer betroffenen Person unter 50 Jahren
- Familiäre Polypose muss ausgeschlossen sein

Revidierte Bethesda Kriterien

A) Mindestens 1 Kriterium muss erfüllt sein

B) Tumoren sollten in folgenden Fällen auf eine Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) untersucht werden:

- Patient ist unter 50 Jahre alt
- Gleichzeitig oder nacheinander treten Karzinome auf, die mit dem HNPCC assoziiert sind
- Kolonrektal-Karzinom (KRK) mit speziellen histologischen Veränderungen, die für eine MSI sprechen und der Patient unter 60 Jahre alt
- KRK oder HNPCC assoziiertes Karzinom bei einem oder mehreren Verwandten, davon eine Person unter 50 Jahren
- KRK oder HNPCC Karzinom in zwei Erst- oder Zweitgeneration-Verwandten, unabhängig vom Alter dieser Verwandten

Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) und Mismatch Repair (MMR) Gene

- 6 MMR Gene sind bekannt (teure Abklärung)
- MIS: Unterschiedliche DNA-Längen mit Tumor und im gesunden Gewebe: molekulargenetische Abklärung am Tumormaterial
- Immunhistochemische Methoden (IHC = Färbungen mit Antikörpern am Tumormaterial, um den Verdacht auf MMR Gen-Defekt zu erheben)
- daher: wird im Verdachtsfall die MSI gesucht oder IHC gemacht. Wenn diese positiv ist, wird das betroffene Gen gesucht (in ca. 60-80 Prozent wird ein Gen-Defekt gefunden)
- Bei Familienangehörigen kann der nachgewiesene Defekt anschliessend gesucht werden

Zweites Fallbeispiel

Eine 23-jährige Frau möchte demnächst heiraten und einige Zeit später auswandern. Sie hat eine familiäre Vorbelastung, an Krebs zu erkranken und möchte deshalb wissen, ob sie dadurch auch ein erhöhtes Risiko aufweist. Es gibt sechs bekannte Gene auf den Chromosomen, die man suchen kann, um ein Vererbungsrisiko zu belegen. Ihr Vater war an Dickdarm erkrankt und mit 47 Jahren gestorben. Eine Generation vorher gab es einen Fall von Darmkrebs, eine Tante mit Brustkrebs und eine weitere Verwandte mit Lymphknotenkrebs. Auf der Ebene der Grosseltern erkrankte jemand an Lungenkrebs und auf der anderen Verwandtschaftslinie gab es eine Person mit Brustkrebs.

Das genetische Material ihres verstorbenen Vaters war noch vorhanden, da solche Proben 10 Jahre aufbewahrt werden, und konnte untersucht werden. Bei einem Befund tritt eine belastende Situation auf, weil die Patientin entscheiden muss, ob sie auf dieser Basis später Kinder haben möchte. Die Beispiels-Patientin hat ein Risiko eines Dickdarm- und Gebärmutterkarzinoms. In einer solchen Situation ist die Beratung das A und O. Wohin soll sich die Patientin wenden? Der Hausarzt ist in der Regel mit diesem medizinischen Befund überfordert. Es braucht meist eine genetische Beratung, wie sie das Universitätsspital Zürich und das Kantonsspital St. Gallen anbieten.

Es wurde also ein defektes Gen gefunden. Wie geht es nun weiter und wie werden die Kinder des an Krebs verstorbenen Mannes überwacht? Internationale Praxis ist es, bereits in jungen Jahren und in engerem Abstand eine Dickdarm-Spiegelung zu machen. Ab 50 empfiehlt man bei gesunden Personen eine Untersuchung, bei erkrankten Personen eine Spiegelung des Magens und einen Ultraschall der Nieren zu machen.

Empfehlungen

- Angehörige in der 1. Generation eines Patienten mit Dickdarmkrebs: Eine Darmspiegelung machen zur Früherkennung. Ab 50 die Spiegelung alle 10 Jahre wiederholen, beim Auftreten von Darmpolypen in kürzeren Abständen. Weitere Untersuchungen je nach Resultat und Situation.
- Patienten mit einem Kolonrektal-Karzinom werden gemäss den Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaften für medizinische Onkologie und Gastroenterologie nachkontrolliert.
- Patienten mit nicht genetisch bedingtem Dickdarmkrebs empfiehlt man Kontrolluntersuchungen zuerst alle 3 Monate, dann einmal im Jahr.
