

Krebs in der Familie: wann zum Genetiker?

Kriterien zur Entscheidungshilfe – Situation in der Schweiz

Eine Genanalyse bei Verdacht auf ein «Familiäres Tumorsyndrom» kann in der Schweiz durch Fachärzte und Fachärztinnen für Medizinische Genetik oder Mitglieder des Network for Cancer Predisposition Testing and Counseling der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) veranlasst werden (1). Einfache Kriterien sollen als Entscheidungshilfe dafür dienen, wann Krebspatienten oder deren Angehörige einer genetischen Beratung zugewiesen werden sollen.

BENNO RÖTHLISBERGER

SZO 2016; 1: 15–19.



Benno
Röthlisberger

Es gibt viele verschiedene publizierte Leitlinien mit Empfehlungen, unter welchen Voraussetzungen eine genetische Beratung bei Krebspatienten oder Angehörigen von Krebspatienten indiziert ist. Beispielsweise haben das American College of Medical Genetics und die National Society of Genetic Counselors zu diesem Thema 2015 ihre «Practice Guideline» für die 28 häufigsten Tumorsyndrome in der Zeitschrift «Genetics in Medicine» publiziert (2). Für Ärzte, die sich speziell für familiäre Tumorerkrankungen interessieren, sei dieser Artikel zur Lektüre empfohlen. Für alle anderen soll hier versucht werden, einfache Kriterien als Entscheidungsgrundlage zu formulieren, wann Krebspatienten oder Angehörige von Krebspatienten einer genetischen Beratung zugewiesen werden sollen. Es muss betont werden, dass sich die hier aufgeführten Checklisten (s. *Table 1–3*) als einfache Entscheidungshilfe verstehen; die Kriterien sind weder absolut noch vollständig. Bei Unklarheiten ist es in jedem Fall empfehlenswert, Kontakt mit einer auf familiäre Tumorerkrankungen spezialisierten genetischen Beratungsstelle aufzunehmen (z.B. per E-Mail). Eine Liste der in der Schweiz anerkannten Spezialisten ist auf der

Homepage der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) zu finden (1).

«Familiäres Tumorsyndrom»

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. Hinweise für das Vorliegen eines «Familiären Tumorsyndroms» ergeben sich am einfachsten durch das Erstellen eines ausführlichen Stammbaumes. Es ist offensichtlich, aber nicht selbstverständlich, dass dafür der Patient über möglichst gute Kenntnisse seiner Familie und Verwandtschaft verfügen muss, und dass der betreuende Arzt seinen Patienten auch gezielt und ausführlich darüber befragt. Zur Verwandtschaft gehören Mutter, Vater, Geschwister und Kinder, aber beispielsweise auch Tanten und Onkel, Cousinen und Cousins, Grossmutter und Grossvater, Grosstanten und Grossonkel, Cousins und Cousinen zweiten Grades (mütterlicherseits und väterlicherseits).

Typisch für Tumorsyndrome sind:

- ▲ ein gehäuftes Auftreten von Tumoren in der Familie;
- ▲ ein vergleichsweise junges Erkrankungsalter und
- ▲ das Auftreten von mehreren Tumoren bei einem Patienten.

Ergibt sich der Verdacht auf eine erbliche Tumorerkrankung, ist eine genetische Beratung des Patienten selbst und/oder von Angehörigen sinnvoll. Es ist angezeigt, immer als Erstes den Indexpatienten zu untersuchen. Dies ermöglicht in der Folge eine verlässlichere Beratung und Diagnostik auch bei gesunden Angehörigen. Wann immer möglich, sollte also

ABSTRACT

Cancer in family: when to consult a genetic specialist?

The presence of a mutation in a tumor-syndrome-gene results in a high risk to develop a tumor. Different specific preventive examination and specific preventive surgery can be offered to mutation carriers leading to an increased life expectancy. Simple criteria should help clinicians to identify cancer patients and relatives of cancer patients appropriate for genetic counseling by genetic specialists of the Network for Cancer Predisposition Testing and Counseling of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) (1).

Tabelle 1:

Risiko für «familiären Brust- und Eierstockkrebs» besteht bei:

- ▲ 1 weiblichen Person mit Eierstockkrebs
- ▲ 1 männlichen Person mit Brustkrebs
- ▲ 1 weiblichen Person mit Brustkrebs < 40 Jahre
- ▲ 1 weiblichen Person mit beidseitigem Brustkrebs < 50 Jahre
- ▲ 2 weiblichen Personen mit Brustkrebs, davon eine < 50 Jahre
- ▲ 3 weiblichen Personen mit Brustkrebs.

Tabelle 2:

Risiko für «familiären Dickdarmkrebs» (Risikofamilien) besteht bei:

- ▲ 1 Fall mit Dickdarmkrebs oder Gebärmutterkrebs < 50 Jahre
- ▲ 2 Fälle mit Dickdarmkrebs oder Gebärmutterkrebs
- ▲ 3 Fälle mit Malignomen des Dickdarms, der Gebärmutter, des Magens, der Eierstöcke, des Dünndarms, des Pankreas, der Gallenblase, der Harnleiter, des Nierenbeckens, der Blase bzw. einem Glioblastom
- ▲ 1 Fall mit 2 der oben genannten Tumoren
- ▲ 1 Fall mit > 10 Polypen.

Tabelle 3:

Bei folgenden Tumoren ist eine Beratung immer indiziert:

- ▲ medulläres Schilddrüsenkarzinom
- ▲ Nebennierenrindenzarzinom
- ▲ Phäochromozytom
- ▲ Paragangliom
- ▲ Wilms-Tumor
- ▲ Retinoblastom.

zunächst der Indexpatient (bzw. die Indexpatientin) für eine genetische Beratung zugewiesen werden. Dieser kann selbstredend von (gesunden) Angehörigen (z.B. Kinder oder Geschwister) begleitet werden.

(Fehlende) Regelung in der Schweiz

Genetische Untersuchungen bei Verdacht auf ein «Familiäres Tumorsyndrom» wie auch alle anderen genetischen Untersuchungen werden in der Schweiz vom Gesetzgeber als besonders wichtig erachtet, weshalb er sie in einem eigenen Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) und in der Verordnung über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV) geregelt hat. Im Artikel 12f. der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) und ihrem Anhang, der Analysenliste, sind die Leistungen der obligatorischen Krankenversicherung in diesem Zusammenhang definiert. Leider wird dieser Artikel von den obligatorischen Krankenversicherungen teilweise falsch interpretiert, weshalb es immer wieder zu fraglichen Entscheidungen bezüglich der Kostenübernahme von genetischen Untersuchungen kommt. Im Klartext: Der Artikel 12f. der KLV besagt, dass «(Voraussetzung) bei Patienten und Patientinnen und Angehörigen

ersten Grades von Patienten und Patientinnen mit hereditärem Brust- oder Ovarialkrebssyndrom, Polyposis coli/attenuierter Form der Polyposis coli, hereditärem Kolonkarzinom-Syndrom ohne Polyposis (und bei) Retinoblastom durch Fachärzte und Fachärztinnen für «Medizinische Genetik» oder Mitglieder des Network for Cancer Predisposition Testing and Counseling der SAKK, die den Nachweis einer fachlichen Zusammenarbeit mit einem Facharzt oder einer Fachärztin für «Medizinische Genetik» erbringen können, folgende Massnahmen eine Pflichtleistung der obligatorischen Krankenversicherung darstellen:

- ▲ genetische Beratung;
- ▲ Indikationsstellung für genetische Untersuchungen und
- ▲ Veranlassen der dazugehörigen Laboranalysen gemäss Analysenliste (AL)

bei Verdacht auf das Vorliegen einer Prädisposition für eine familiäre Krebskrankheit.»

Unverständlicherweise interpretieren und argumentieren Krankenversicherungen (und bisweilen leider auch Gerichte) teilweise, dass als Bedingung für die Kostenübernahme einer genetischen Untersuchung zwei miteinander im ersten Grad verwandte Personen an Krebs erkrankt sein müssen. Falls in einer Familie tatsächlich zwei Geschwister erkrankt sind, wird zudem gelegentlich zusätzlich argumentiert, dass Geschwister zivilrechtlich nicht Verwandte ersten Grades seien. Beides ergibt aus medizinisch-genetischer Sicht keinen Sinn und steht so weder in der KLV noch in einer anderen Verordnung. Im oben erwähnten Artikel 12f. der KLV wird lediglich festgehalten, dass nicht nur für selbst an Krebs erkrankte Patienten, sondern auch für (gesunde) Verwandte ersten Grades von Patienten eine genetische Beratung (usw.; s.o.) eine Pflichtleistung der obligatorischen Krankenversicherung darstellt, falls der Verdacht auf eines der gelisteten Tumorsyndrome vorliegt. Der Artikel 12f. äussert sich weder zu Zuweisungskriterien für eine genetische Beratung noch zur Frage, aufgrund welcher Kriterien eine molekulargenetische Laboranalyse veranlasst werden kann. Tatsächlich existieren in der Schweiz überhaupt keine Richtlinien, wann eine Laboranalyse bei Verdacht auf ein Tumorsyndrom indiziert ist.

In der Praxis entscheidet letztlich also die Krankenversicherung (oder allenfalls das Gericht), ob ein veranlasster Test bezahlt wird oder nicht, was bedauerlicherweise in den letzten Jahren auch zu willkürlichen Entscheidungen geführt hat.

Zuweisungsrichtlinien

Wie erwähnt, muss die obligatorische Krankenversicherung die Kosten für eine genetische Beratung bei Verdacht auf eines der folgenden Tumorsyndrome übernehmen (und zwar sowohl bei Patienten wie

auch bei Angehörigen ersten Grades von Patienten):

1. hereditäres Brust- oder Ovarialkrebsyndrom;
2. Polyposis coli/attenuierte Form der Polyposis coli;
3. hereditäres Kolonkarzinom-Syndrom ohne Polyposis;
4. Retinoblastom.

Dabei spielen in der Praxis das erbliche Brust- und Eierstockkrebsyndrom und der erbliche nicht polypöse Dickdarmkrebs (hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC) eine dominante Rolle. Dies beruht auf einer Kombination von mehreren Faktoren, die es so bei anderen Tumorsyndromen nicht gibt:

- ▲ Familiärer Brust- und Eierstockkrebs und HNPCC sind relativ häufig.
- ▲ Die jeweiligen Krebsrisiken sind genau umschrieben.
- ▲ Es können sinnvolle Präventionsmassnahmen angeboten werden.
- ▲ Die Gene sind relativ gut bekannt, sodass verhältnismässig wenig unklare Laborresultate erzielt werden.

Aufgrund der begründeten Dominanz von familiärem Brust- und Eierstockkrebs und HNPCC in der Praxis der genetischen Beratung wird deshalb im vorliegenden Artikel auf die Zuweisungsrichtlinien für andere Tumorsyndrome nicht ausführlich eingegangen und auf die erwähnte ASCO-Guideline verwiesen (2).

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Über 1300 Frauen sterben jedes Jahr an den Folgen von Brustkrebs. Bei ungefähr 5% der Frauen, welche an einem Mammakarzinom erkranken, lässt sich als Ursache eine Keimbahnmutation im BRCA1-Gen (BRCA steht für BReast CAncer) oder im BRCA2-Gen nachweisen. Die Tumorveranlagung wird autosomal dominant vererbt. Das heisst, dass die Veranlagung sowohl vom Vater wie von der Mutter geerbt werden kann und dass jeder 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 Lauf des Lebens an einem Mammakarzinom oder an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Dieses Risiko beträgt für das Mammakarzinom bis zu 80% und für das Ovarialkarzinom bis zu 50%. 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 zu erkranken (ca. 7%).

Ohne präventive Massnahmen ist die Lebenserwartung von Frauen mit einer BRCA1/2-Mutation massiv

eingeschränkt. 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. Alternativ kann als präventive Massnahme eine prophylaktische Mastektomie durchgeführt werden. Bezüglich Ovarialkarzinom wird als einzige sinnvolle Massnahme eine prophylaktische Salpingo-Ovarektomie empfohlen.

In der Schweiz existieren Zuweisungsrichtlinien zur genetischen Beratung und Evaluation eines BRCA1/2-Genests. Diese wurden genehmigt von den Schweizerischen Gesellschaften für Medizinische Onkologie, Medizinische Genetik, Senologie und Gynäkologie und Geburtshilfe. Bei den in der in *Tabelle 1* zusammengefassten Kriterien handelt es sich um eine vereinfachende Zusammenfassung dieser Zuweisungsrichtlinien. Als einziger wesentlicher Unterschied zu diesen Richtlinien, allerdings in Übereinstimmung mit den ASCO-Richtlinien (2), besteht die Indikation für eine genetische Beratung bei jedem Mann mit Brustkrebs auch dann, wenn keine weiteren Fälle von Brust- oder Eierstockkrebs in der Familie bekannt sind.

Spezielle Situation bei Ovarialkarzinom

Speziell erwähnt werden soll, dass eine genetische Beratung bei jeder Frau mit Eierstockkrebs indiziert ist, ohne dass weitere Fälle mit Brust- oder Eierstockkrebs in der Familie bekannt sein müssen. In diesem Zusammenhang von Bedeutung ist, dass die aus therapeutischen Gründen (Entscheidung bezüglich Therapie mit einem PARP-Inhibitor) zunehmend gewünschte molekulargenetische Analyse der beiden Gene BRCA1 und BRCA2 direkt an Ovarialkarzinomgewebe nicht durchgeführt werden soll, bevor die Patientin darüber aufgeklärt ist, dass sich bei Nachweis einer (somatischen) Mutation im Tumorgewebe unweigerlich die Anschlussfrage nach dem Vorliegen eines erblichen Brust- und Eierstockkrebs-Syndroms stellt. Tatsächlich handelt es sich bei zirka 2 von 3 im Tumorgewebe nachgewiesenen BRCA1/2-Mutationen um erbliche Keimzellmutationen. Jeder Frau mit Eierstockkrebs sollte deshalb unbedingt eine genetische Beratung angeboten werden.

Erblicher nicht polypöser Dickdarmkrebs

Erblicher, nicht polypöser Dickdarmkrebs (HNPCC) wird durch eine Mutation in den Genen MLH1, MSH2, MSH6 oder PMS2 verursacht. Mutationen in diesen Genen führen zu einem massiv erhöhten Dickdarmkrebsrisiko (bis 70%) und bei Frauen zusätzlich zu einem massiv erhöhten Gebärmutterkrebsrisiko (bis 70%). Zudem ist auch das Erkrankungsrisiko für andere Tumoren erhöht (Malignome des Magens,

der Eierstöcke, des Dünndarms, des Pankreas, der Gallenblase, der Harnleiter, des Nierenbeckens, der Blase u.a. sowie für ein Glioblastom).

Für HNPCC und seltenere Formen von familiärem Dickdarmkrebs existieren in der Schweiz im Gegensatz zur Konstellation bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs bis heute keine Zuweisungsrichtlinien zur genetischen Beratung. Bei den in der *Tabelle 2* gelisteten Kriterien handelt es sich um eine vereinfachende Zusammenfassung diverser Richtlinien, unter anderem der erwähnten ASCO-Richtlinien (2) und einem empfehlenswerten Review von H. Hampel und Kollegen (3). Wie auch bei familiärem Brustkrebs eröffnet die Identifizierung der verantwortlichen Mutation bei Verdacht auf HNPCC weiteren Familienangehörigen die Möglichkeit einer sogenannten prädiagnostischen (vorhersagenden) Diagnostik. Es können dadurch Anlageträger mit einem sehr hohen Krebsrisiko von Nichtanlageträgern mit einem gegenüber der Durchschnittsbevölkerung nicht erhöhten genetischen Krebsrisiko unterschieden werden. Den Mutationsträgern können in der Folge spezielle Vorsorgeuntersuchungen und -massnahmen angeboten werden (bei HNPCC insbesondere die Durchführung einer jährlichen Dickdarmspiegelung). Dadurch wird die Lebenserwartung der Betroffenen deutlich gesteigert.

Seltene Tumorsyndrome

Es gibt Dutzende weiterer Tumorsyndrome, die in der genetischen Beratung im Vergleich zu familiärem Brust- und Eierstockkrebs und HNPCC nur eine untergeordnete Rolle spielen, daher wird hier im Einzelnen nicht näher auf die Zuweisungsrichtlinien dieser Tumorsyndrome eingegangen. Erwähnt werden soll aber, dass bei einer ganzen Reihe von Tumoren eine genetische Beratung auch dann indiziert ist, wenn keine weiteren Krebsfälle in der Familie bekannt sind (siehe *Tabelle 3*). Die Liste ist nicht vollständig, auch hier gilt: Bei Unklarheiten ist es empfehlenswert, Kontakt mit einer auf familiäre Tumorerkrankungen spezialisierten genetischen Beratungsstelle aufzunehmen (1).

Genpanels kritisch betrachtet

Seit dem 1. Januar 2015 besteht in der Schweiz prinzipiell die Möglichkeit, sämtliche bekannten Tumorsyndromgene (das sind Dutzende) gleichzeitig auf Vorliegen einer Mutation abzuklären und über die obligatorische Krankenversicherung abzurechnen. Theoretisch wäre es durchaus möglich, diese Untersuchung bei sämtlichen Krebspatienten durchzuführen. Dies würde dazu führen, dass deutlich mehr Familien mit einem Tumorsyndrom identifiziert werden könnten.

Dennoch ist ein solches Screening nicht nur aus Kostengründen zum gegenwärtigen Zeitpunkt *nicht zu*

empfehlen. Wie erwähnt, sind bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs und HNPCC die Krebsrisiken genau umschrieben und sehr hoch, es können sinnvolle Präventionsmassnahmen angeboten werden, und es werden verhältnismässig wenig unklare Laborresultate erzielt. Allerdings führt auch die Analyse der beiden Gene BRCA1 und BRCA2 in etwa 3% zu einem unklaren Ergebnis, das heisst, es wird eine Mutation nachgewiesen, deren klinische Bedeutung zum derzeitigen Zeitpunkt unklar ist. Man spricht von einer VUS («variant of unknown clinical significance»). Würde die gesamte Bevölkerung gescreent, würden etwa zehnmal mehr unklare VUS wie klar pathogene Mutationen nachgewiesen (die Häufigkeit von pathogenen BRCA1/2-Mutationen wird auf ca. 1:300 geschätzt).

Je mehr Gene untersucht werden, umso mehr unklare Ergebnisse müssen erwartet werden. Viele in der Routine eingesetzte Tumorpanels umfassen heute 20 bis 30 Gene, wobei der klinische Nutzen der Identifizierung vieler dieser Gene derzeit völlig unklar ist und zusätzlich mit einer VUS-Rate von über 40% zu rechnen ist (4).

Während es im Einzelfall bei gewissen Familien aufgrund einer ausgeprägten Häufung von Krebs durchaus auch heute schon sinnvoll sein kann, solche Tumorpanelanalysen durchzuführen, muss im Moment dringend davon abgeraten werden, solche komplexen Analysen leichtfertig in Auftrag zu geben. Das Risiko für unangemessene medizinische Interventionen und eine unnötige Verunsicherung der Patienten aufgrund eines unklaren Resultates ist gross (5). Es liegt in der Verantwortung der Ärzte, dass die Gendiagnostik heute, aber vor allem auch in Zukunft, medizinisch sinnvoll und vernünftig eingesetzt wird.

Wie erwähnt, ist es bei Unklarheiten im Zusammenhang mit dem Verdacht auf eine familiäre Tumorerkrankung empfehlenswert, Kontakt mit einem Mit-

Merkmale

- ▲ **Typisch für «Familiäre Tumorsyndrome»** sind ein gehäuftes Auftreten von Tumoren in der Familie, ein vergleichsweise junges Erkrankungsalter und das Auftreten von mehreren Tumoren bei einem Patienten (vgl. Tabellen).
- ▲ **Eine Genanalyse bei Verdacht** auf ein «Familiäres Tumorsyndrom» muss in der Schweiz durch Fachärzte für Medizinische Genetik oder Mitglieder des Network for Cancer Predisposition Testing and Counseling der SAKK veranlasst werden.
- ▲ **In der Schweiz existieren** Zuweisungsrichtlinien zur genetischen Beratung und Evaluation eines BRCA1/2-Genests.
- ▲ **Die gleichzeitige Abklärung** auf sämtliche bekannten Tumorsyndromgene (Genpanels) ist zwar möglich, aber zurzeit nicht generell zu empfehlen.

glied des Network for Cancer Predisposition Testing and Counseling der SAKK (1) aufzunehmen. ▲

Dr. med. Benno Röthlisberger

Abteilungsleiter Medizinische Genetik
Institut für Labormedizin
Kantonsspital Aarau
5000 Aarau
E-Mail: benno.roethlisberger@ksa.ch

Der Autor (Medizinische Genetik FMH und FAMH) ist Mitglied des Network for Cancer Predisposition Testing and Counseling der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK).

Zudem hat er Beratertätigkeit für AstraZeneca im Zusammenhang mit familiärem Brust- und Eierstockkrebs und ist Mitglied der Nationalen Ethikkommission NEK. Der Artikel ist unabhängig geschrieben und ohne Interessenkonflikte.

Quellen:

1. <http://sakk.ch/en/sakk-provides/for-patients/genetic-counseling/>
2. Hampel H et al.: A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med.* 2015; 17(1): 70–87.
3. Hampel H et al.: Referral for cancer genetics consultation: a review and compilation of risk assessment criteria. *J Med Genet.* 2004; 41(2): 81–91.
4. Desmond A et al.: Clinical Actionability of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Risk Assessment. *JAMA Oncol.* 2015; 1(7): 943–951.
5. Robson ME et al.: American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol.* 2015; 33(31): 3660–3667.