Laura Knabben, Dr. Patrizia Sager
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern

Hereditäre Karzinome in der Gynäkologie Mehr als BRCA 1 und 2 ?!

Im Jahr 2013 ging Angelina Jolie an die Presse und gab bekannt, dass sie BRCA-Mutationsträgerin sei und sich deshalb einer prophylaktischen Mastektomie unterzogen habe. Es folgte weltweit ein massives Medienecho.
Selten stand ein gynäkologisches Thema so im öffentlichen Interesse. Auch in der Schweiz stieg die Nachfrage nach Gentests massiv und überschritt in vielen Zentren die Kapazitäten. Die Forschung auf dem Gebiet der hereditären Tumore boomt und neue Erkenntnisse machen die genetische Beratung immer komplexer. Gleichzeitig wurde 2013 das Patent der Firma Myriad für die BRCA-Gene aufgehoben, so dass ein reges kommerzielles Interesse besteht und mehrere grosse, vor allem US-amerikanische Firmen auch auf den Schweizer Markt drängen.
Dieser Artikel soll einen Überblick über die hereditär bedingten Karzinome in der Gynäkologie geben. Es wird Altbekanntes beleuchtet, aber auch neue Erkenntnisse werden präsentiert.

Karzinogenese

Die Entstehung von Karzinomen erfolgt in mehreren Schritten und ist multifaktoriell bedingt. Beeinflussende Faktoren sind u.a. genetische Veränderungen, Umwelteinflüsse, Hormone und physiologische Wachstumsfaktoren. Im Enstehungsprozess von hereditären Karzinomen spielen Tumorsuppressorgene und Mismatch-Repair-Gene eine entscheidende Rolle.
Tumorsupressorgene codieren Proteine, die normalerweise die unkontrollierte Zellproliferation hemmen. Liegt eine vererbte Mutation in einem solchem Tumorsupressorgen vor, muss es allerdings in einem zweiten Schritt zu einer Mutation des anderen Allels kommen, damit eine normale Zelle zur Tumorzelle wird (Loss of heterozygosity = LOH, Knudson-Hypothese).
Mismatch-Reparatur-Proteine erkennen und korrigieren bei der DNA-Replikation akzidentiell entstandene Basenfehler in den DNA-Doppelsträngen. Auch hier ist die Voraussetzung für eine Tumorentstehung eine Mutation in beiden Allelen.
In den letzten Jahren wurden dank intensiver Forschungsarbeit einige neue Gene identifiziert, die für gynäkologische Karzinomerkrankungen prädisponieren. Man unterscheidet dabei zwischen hoch- und niedrigpenetranten Genen. Unter Penetranz versteht man das relative Risiko, ein bestimmtes Karzinom hervorzurufen. Als hochpenetrant gelten Gene, bei denen das relative Risiko über 5 ist. Bei einem relativen Risiko von 1,5–5 spricht man von moderat und bei einem relativen Risiko von <1,5 von niedrigpenetranten Genen.
Ein Problem bei der Genanalyse ist die Grösse der Gene und das Vorliegen vieler verschiedener Mutationen, deren Häufigkeit auch Unterschiede in der jeweils untersuchten Ethnie zeigt. In ca. 40 % der Fälle werden Genveränderungen (VUS = Varianten unklarer Signifikanz) gefunden, deren klinische Bedeutung also noch zu klären bleibt. Man muss damit rechnen, dass ein Teil dieser Varianten durch weitere Forschungsarbeit schliesslich als benigne Polymorphismen klassifiziert werden wird.

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die wichtigsten Gene, deren Mutation zu einer familiären Prädisposition für gynäkologische Tumoren führt.
Im Folgenden wird exemplarisch auf einige dieser Gene bzw. Syndrome genauer eingegangen.

Mammakarzinom

In der Schweiz erkranken jährlich 5000 Frauen neu an einem Mammakarzinom. Man geht davon aus, dass ungefähr 10 % davon hereditär bedingt sind.
Ein grosser Teil der hereditären Mammakarzinome ist auf eine Mutation in den Hochrisikogenen **BRCA 1 oder 2** zurückzuführen.
Die Gene BRCA 1 und 2 wurden 1994 und 1995 als erste Hochrisikogene für hereditäre Mamma- und Ovarialkar-

Tab. 1. Hoch penetrante Gene und die damit assoziierten Malignome

	Gen	Assoziierte Karzinome
Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinomsyndrom	BRCA1	Mamma- und Ovarialkarzinome, Tubenkarzinome,
	BRCA2	Kolon-, Magen-, PankreaskarzinomeMammakarzinome beim Mann, Prostatakarzinome
Hereditäres Ovarialkarzinom	RAD51C	Ovarialkarzinome Fraglich: Mammakarzinome, Neoplasien von Lunge, Niere, Pankreas, Leber, Haut und Prostata, Leukämien und Lymphome
Li-Fraumeni Syndrom	TP53	Mammakarzinome, Sarkome, Nebennieren- und Lungenkarzinome, maligne Gehirntumoren, Leukämien
Cowden-Syndrom	PTEN	Mamma- und Endometriumkarzinome, Schilddrüsen- und Nierenkarzinome
Peutz-Jeghers Syndrom	SKT-11	Mammakarzinome, Ovarialkarzinome (Keimstrangtumore), Gastrointestinale Karzinome (Kolon, Dünndarm, Magen, Ösophagus), Pankreaskarzinome,
Lynch Syndrom	MSH2, MLH1, MSH3, MSH6, PMS1, PMS2	Endometriumkarzinome, Kolorektale Karzinome, Magenkarzinome, Ovarialkarzinome, Ferner: Neoplasien von Pankreas, Gallenwege, ableitende Harnwege, Gehirn (Glioblastom), fraglich: Mammakarzinome.
Hereditäres Magenkarzinom	CDH1	Mammakarzinome (invasiv lobulär !), Magenkarzinome,

zinome identifiziert. Es handelt sich um Tumorsupressorgene, die autosomal dominant mit inkompletter Penetranz vererbt werden.
Bei nur ca. 4,7 % der Patientinnen, die an einem Mammakarzinom erkranken, liegt eine Mutation im BRCA 1- oder 2-Gen vor. Allerdings haben BRCA 1-Mutationsträgerinnen ein Lebenszeitrisiko von bis zu 80 % an einem Mammakarzinom und bis zu 40 % an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Bei BRCA 2-Mutationsträgerinnen sind die Risiken etwas niedriger, werden aber immer noch auf bis zu 60 % für ein Mammakarzinom und 20 % für ein Ovarialkarzinom beziffert. Wenn man bedenkt, dass das Risiko in der Allgemeinbevölkerung, an einem Mammakarzinom zu erkranken, bei 12 %, und an einem Ovarialkarzinom sogar nur bei 1,4 % liegt, so bedeutet dieses natürlich eine massive Risikoerhöhung für die betroffenen Patientinnen. Hinzu kommt, dass Trägerinnen einer BRCA-Mutation im Durchschnitt 20 Jahre früher erkranken als Patientinnen mit einem sporadischen Mammakarzinom und ein viel höheres Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom haben (kumulatives Risiko von 48 %). Mit einer BRCA 1-Mutation assoziierte Mammakarzinome zeichnen sich häufig durch eine aggressive Tumorbiologie aus. So sind ca. 66 % niedrig differenziert, bis zu 80 % Hormonrezeptor negativ und über 90 % HER-2 negativ.
BRCA 2 assoziierte Karzinome hingegen weisen keinen spezifischen histologischen oder immunhistochemischen Phänotyp auf.
Vor diesem Hintergrund stellt sich natürlich die Frage, welche Vorsorgemassnahmen man diesen Patientinnen anbieten kann. Grundsätzlich gibt es zwei Strategien: die intensivierte Früherkennung und die prophylaktische Chirurgie. Bei einer intensivierten Früherkennung sollte das Ziel eine Erkennung von Frühstadien, das Vermeiden von Intervallkarzinomen und damit letztendlich eine Senkung der Mortalität sein. Dabei müssen natürlich die spezifischen Patientencharakteristika der Mutationsträgerinnen beachtet werden. Wie oben bereits aufgeführt, handelt es sich hauptsächlich um junge Patientinnen mit meist dich-

Tab. 2. Früherkennungsmassnahmen bei Patientinnen mit hohem familiärem Risiko (S3-Leitlinien)

Ab dem 25. Lebensjahr	Mammapalpation durch den Arzt alle 6 Monate Mammasonographie alle 6 Monate Mamma-MRI alle 12 Monate (bis zum 55. Lebensjahr oder bis zur Involution des Drüsengewebes)
Ab dem 30. Lebensjahr	Mammographie alle 12 Monate (bei ACR Typ IV erst ab dem 35. Lebensjahr)

tem Drüsengewebe und aggressiven Tumoren. Weltweit wird deshalb das MRI als komplementäre Bildgebung eingesetzt. In Deutschland erhobene Daten zeigen, dass bei 24.000 Untersuchungen von Hochrisikopatientinnen 90 % der Mammakarzinome im MRI diagnostiziert und davon 30 % ausschliesslich im MRI erkannt wurden [1]. Vor allem bei BRCA 2-Mutationsträgerinnen ist die Mammographie jedoch wegen eines hohen Anteils an DCIS weiterhin zusätzlich indiziert.

Die aktuell empfohlenen Früherkennungsuntersuchungen bei Hochrisikopatientinnen sind in Tabelle 2 aufgeführt. Einige Untersuchungen zeigen, dass BRCA 1 assoziierte Karzinome in der Mammasonographie andere morphologische Charakteristika aufweisen als sporadische Karzinome und deshalb leichter als benigne Befunde fehlgedeutet werden können.

Seit 2013 wurde, nicht zuletzt durch Angelina Jolie, das Thema der prophylaktischen Chirurgie stark mediatisiert. Drei wichtige prospektive Studien (Meijers-Heijboer 2001, Rebbeck 2004, Domchek 2010) haben gezeigt, dass die prophylaktische Mastektomie das Risiko für ein Mammakarzinom bei BRCA 1- und 2- Mutationsträgerinnen um 95 % senkt. Deshalb sollte diese Möglichkeit positiv getesteten Patientinnen ab dem 25. Lebensjahr angeboten werden. Bei der Beratung einer bereits einseitig erkrankten Patientin bezüglich einer kontralateralen Mastektomie sollte neben dem Erkrankungsalter unbedingt auch die Prognose der Ersterkrankung berücksichtigt werden.

Die bilaterale prophylaktische Adnexektomie senkt nicht nur das Risiko für ein Ovarialkarzinom um 97 %, sondern zusätzlich auch das Risiko für ein Mammakarzinom um 50 %. Desweiteren konnte nachgewiesen werden, dass die Gesamtmortalität um 60 % gesenkt werden kann. Auch angesichts des Fehlens effizienter Früherkennungsuntersuchungen für das Ovarialkarzinom wird deshalb die prophylaktische bilaterale Adnexektomie ab dem 40. Lebensjahr nach abgeschlossener Familienplanung ausdrücklich empfohlen. Nach einer prophylaktischen Adnexektomie kann eine Hormonersatztherapie über einen begrenzten Zeitraum eingesetzt werden, ohne dass dadurch der Effekt der Risikoreduktion für ein Mammakarzinom aufgehoben wird.

Eine medikamentöse Prävention mit Tamoxifen ist in Europa ausserhalb von Studien bis jetzt nicht zugelassen. Im NSABP-P1 Trial (Fisher 2007), konnte aber gezeigt werden, dass die Einnahme von Tamoxifen über 5 Jahre bei Hochrisikopatientinnen (d.h. mit nachgewiesener BRCA-Mutation oder einem verbleibendem Erkrankungsrisiko von ≥30 % oder einem Heterozygotenrisiko von ≥20 %) das Risiko für ein Mammakarzinom um >40 % senkt. Allerdings fehlen spezifische prospektive Daten für BRCA-Mutationsträgerinnen.

Die Kenntnis über eine BRCA-Mutation spielt zunehmend auch eine wichtige Rolle für die Therapiekonzepte bei Patientinnen, die bereits an einem Mammakarzinom erkrankt sind. Mehrere Studien zeigen ein geringeres Ansprechen auf Spindelgifte wie Vincaalkaloide und Taxane. Demgegenüber steht eine höhere Sensibiltät auf DNA-interkalierende Substanzen wie Platinderivate.

Eine vielversprechende Entdeckung schienen zunächst die PARP-Inhibitoren (z.B. Olaparib, Iniparib) zu sein. Das PARP-Enzym ist für die Reparatur von Einzelstrangbrüchen der DNA zuständig. Wird dieses Enzym gehemmt, kommt es bei der nächsten Zellteilung zu Doppelstrangbrüchen. In Zellen mit gestörten Reparaturme-

Tab. 3. Moderat und niedrig penetrante Gene mit Prädisposition für ein Mammakarzinom

Penetranz	Risiko-modifikation	Gene	Homozygoter Phänotyp
Moderat penetrante Gene Heterozygot	1,5–5 fach	CHEK2	Vermutlich letal
		PALB2	Fanconi-Anämie
		BRIP1	Fanconi-Anämie
		ATM	Ataxia teleangiectasia
Niedrig penetrante Gene Heterozygot	0,7–1,5 fach	FGFR2 TOX3 MAP3K1 CAMK1D COX11	

chanismen wie z.B. bei einer BRCA-Mutation finden keine oder nur fehlerhafte Reparaturen statt, so dass die Tumorzellen in die Apoptose übergehen. Die Phase-III-Studie bezüglich der Therapie von triple-negativen und BRCA-assoziierten Mammakarzinomen mit Iniparib konnte zwar die Wirksamkeit bestätigen, jedoch keine wesentliche Verbesserung des Chemotherapieeffekts zeigen. Olaparib hingegen scheint das progressionsfreie Überleben bei Patientinnen mit einem platinsensiblen Ovarialkarziom in Kombination mit der Chemotherapie zu verbessern und wurde 2015 in Europa und den USA zur Erhaltungstherapie des BRCA-assoziierten Ovarialkarzinoms zugelassen.

Ein sehr seltenes, aber hochpenetrantes, für Mammakarzinome prädisponierendes Gen ist das TP53 Gen. Es handelt sich ebenfalls um ein Tumorsupressorgen mit autosomal dominanter Vererbung. Liegt eine Keimbahnmutation vor, spricht man von einem **Li-Fraumeni Syndrom**. Dies führt zu einem gehäuften Auftreten von diversen Karzinomen (s. Tabelle 1). Das Durchschnittsalter bei der Ersterkrankung liegt bei 25 Jahren. Mutationsträgerinnen haben ein Risiko von 90 % bis zum 60. Lebensjahr an einem Mammakarzinom zu erkranken [2]. Die Patientinnen erkranken meist sehr jung (20.–30. Lebensjahr) und weisen häufig fortgeschrittene Tumorstadien auf. Ein Grossteil der Tumoren ist HER-2 positiv. Insgesamt sind Mutationen allerdings nur in ca. 1 % aller Mammakarzinome zu finden. Deshalb ist noch umstritten, wann eine Testung auf TP53 durchgeführt werden sollte. In den Leitlinien der NCCN von 2014 wird eine Testung bei Patientinnen empfohlen, die <35. Lebensjahr an einem Mammakarzinom erkranken und negativ für eine BRCA-Mutation sind,.
Bezüglich der Früherkennungsuntersuchungen gelten die gleichen Empfehlungen wie für Patientinnen mit einer BRCA-Mutation. Allerdings sollte angesichts des frühen Erkrankungsalters bereits ab dem 20 Lebensjahr mit jährlichen MRI-Untersuchungen begonnen werden. Ausserdem sollten ab dem 25. Lebensjahr zweijährliche Kolonoskopien durchgeführt werden. Zusätzliche Bildgebungen werden aufgrund fehlender Evidenz kontrovers diskutiert und sollten jeweils an die individuelle Familiengeschichte angepasst werden.

Neben den Hochrisikogenen, die ingesamt wahrscheinlich für ungefähr 50 % der Fälle des hereditären Mammakarzinoms verantwortlich sind, konnte man noch mindestens 10 weitere Gene mit moderater oder niedriger Penetranz wie z.B. CHEK2, ATM, PALB2 identifizieren, die entweder allein oder in Kombination zu einer familiären Prädisposition für Mammakarzinome führen (s. Tabelle 3).
Am häufigsten scheint eine Mutation von CHEK2 vorzuliegen. So konnte z.B. 2011 in einer finnischen Studie bei

82 Hochrisikopatientinnen ohne nachweisbare BRCA Mutation in 13,3 % eine Mutation in den Genen CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50 und CDH1 nachgewiesen werden. 12,2 % entfielen auf eine CHEK2 Mutation [3]. Patientinnen mit CHEK2-Mutationen haben ein relatives Risiko von 3–4 an einem Mammakarzinom zu erkranken.
Moderne Techniken wie die Sequenzierung der nächsten Generation erlauben nun eine schnelle parallele Analyse mehrerer Gene. Viele Firmen bieten jeweils unterschiedliche Gen-Panel-Tests mit bis zu 49 verschiedenen Genen an. Allerdings ist die klinische Bedeutung vieler Genmutationen noch unklar und die Risikoeinschätzung bedarf weiterer Forschung.
Die Empfehlungen für eine intensivierte Früherkennung und/oder prophylaktische Chirurgie, die für Patientinnen mit Mutationen von Hochrisikogenen gelten, können nicht ohne weiteres auf Patientinen mit Mutationen in moderat oder niedrig penetranten Genen übertragen werden. Aktuell gibt es keine Leitlinien für dieses Patientinnenkollektiv, was den Nutzen von Testungen ausserhalb klinischer Studien fraglich macht. Es empfiehlt sich eine Berechnung des individuellen Risikos mit Hilfe von Modellen wie z.B. BOADICEA. Gleichzeitig können Patientinnen, deren Testergebnis trotz einer Hochrisiko-Familienanamnese negativ ausfällt, nicht grundsätzlich beruhigt werden, sondern man sollte sie trotzdem einer intensivierten Früherkennung zuführen.

Endometriumkarzinom

In der Schweiz ist das Endometriumkarzinom mit einer Inzidenz von ca. 25/100.000 das häufigste Malignom des weiblichen Genitaltrakts. Man geht davon aus, dass ca. 5 % genetisch bedingt sind. Der grösste Anteil dieser hereditären Endometriumkarzinome tritt im Rahmen des **Lynch Syndroms** (HNPCC) auf.
Bereits 1966 wurde das gehäufte familiäre Auftreten von Endometrium- und Kolonkarzinomen unter dem Namen Lynch Syndrom beschrieben. 1993 gelang es dann die erste für dieses Syndrom verantwortliche Genmutation zu identifizieren.
Mittlerweile konnten insgesamt sechs autosomal-dominant vererbte «mismatch-Repair-Gene» sequenziert werden, deren Mutation mit dem Lynch Syndrom assoziiert ist (s. Tabelle 1).
Mit einer Prävalenz von 1:660 bis 1:2000 handelt es sich um eines der häufigsten hereditären Karzinomsyndrome. Das namensgebende Kolonkarzinom tritt mit einem Lebenszeitrisiko von bis zu 80 % auf. Allerdings manifestiert sich bei betroffenen Frauen das Syndrom häufig durch ein Endometriumkarziom als zuerst auftretende Tumorerkrankung.
Je nach vorliegender Mutation variiert das Lebenszeitrisiko für die Betroffenen an einem Endometriumkarzinom zu erkranken zwischen 17 % und 44 % [4]. Während in der allgemeinen Bevölkerung das Erkrankungsalter bei 64 Jahren liegt, erkranken Patientinnen mit einem Lynch Syndrom mit durchschnittlich 49 Jahren.
Der grösste Teil der Endometriumkarzinome, die im Rahmen eines Lynch Syndroms gefunden werden, ist vom endometroiden Typ, es finden sich aber auch alle anderen histologischen Subtypen. Auffällig ist allerdings, dass der Tumor überdurchschnittlich häufig im unteren Uterinsegment gefunden wird.
Die klinische Diagnose erfolgt anhand der Amsterdam II-Kriterien bzw. der erweiterten Bethesda-Kriterien (s. Tabelle 4). Bei einer erkrankten Patientin können im Tumorgewebe immunhistochemisch «mismatch-Repair-Proteine» oder eine Mikrosatelliteninstabilität nachgewiesen werden. Allerdings ergeben sich erst beim Nachweis einer Keimbahnmutation klinisch-therapeutische Konsequenzen.
Die internationalen Leitlinien empfehlen jährliche Kolonoskopien ab dem 25. Lebensjahr bzw. 2–5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie und ab dem 35. Lebensjahr jährliche Gastroduodenoskopien.
Die Studienlage bezüglich der Früherkennung des Endometriumkarzinoms in diesem speziellen Patientinnenkollektiv ist weniger eindeutig. Der alleinige transvaginale

Ultraschall zur Beurteilung des Endometriums erscheint unzureichend, da dieses prämenstruell zyklusabhängig grossen Veränderungen unterliegt, was die Beurteilung erschwert. Einige Studien haben die Wertigkeit eines Screenings mittels Endometriumbiopsie untersucht. Es wurde gezeigt, dass die Karzinome im Schnitt in früheren Stadien diagnostiziert wurden, ein Überlebensvorteil liess sich jedoch nicht nachweisen. Da das Endometriumkarzinom häufig eine gute Prognose hat, weil es meist in Frühstadien symptomatisch wird, wird es auch in Zukunft schwer sein, eine Senkung der Mortalität durch ein Screeningprogramm zu erreichen. Nach Konsensusmeinung u.a. der AGO, kann den Patientinnen eine jährliche Endometriumbiopsie ab 30–35 Jahre oder 5–10 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie angeboten werden. Allerdings wird in den NCCN- und AGO-Leitlinien keine spezifische Empfehlung abgegeben, da eine Reduktion der Mortalität aktuell nicht belegt ist.
Angesichts fehlender effizienter Screeningmöglichkeiten und dem erhöhten Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinome kann Patientinnen ab dem 35. Lebensjahr und nach abgeschlossener Familienplanung eine totale Hysterektomie mit Adnexektomie beidseits angeboten werden. Patientinnen sollten allerdings über die unsichere Datenlage, mögliche Komplikation der Operation und Risiken der frühen Menopause ausführlich aufgeklärt werden. Auch die Einnahme einer oralen Kontrazeption scheint eine Möglichkeit zu sein, das Risiko für ein Endometrium- und Ovarialkarzinom um je 50 % zu senken. Eine weitere interessante Studie lieferte Hinweise auf eine Risikoreduktion für das Kolonkarzinom um 50 % durch die Einnahme von 600mg Aspirin pro Tag [5].

Ein sehr viel selteneres hereditäres Karzinomsyndrom, das mit einem erhöhten Risiko (Lebenszeitrisiko von 10 %) für ein Endometriumkarzinom assoziiert ist, ist das **Cowden Syndrom**, bedingt durch eine autosomal-dominante vererbte Mutation im Tumorsupressorgen PTEN. Charakteristisch sind das Auftreten von mukokutanen Läsionen im Gesicht, gastrointestinalen Hamartomen, gutartigen Tumoren der Schilddrüse und fibrozystischen Veränderungen der Brust. Es besteht ausserdem ein erhöhtes Risiko für die in Tabelle 1 aufgeführten Malignome.
In neueren Studien wurden weitere Mutationen in Genen wie SDHx und KLLN identifiziert, die möglicherweise für ein Endometriumkarzinom prädisponieren. Die klinische Relevanz ist allerdings noch unklar.

Tab. 4a. Amsterdam II-Kriterien: Alle der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:

1. Mindestens drei Familienagehörige mit einem HNPCC-assoziiertem Karzinom (Kolon/Rektum, Endometrium, Dünndarm, Nierenbecken/Ureter)
2. Einer davon ist Verwandter ersten Grades der beiden Anderen
3. Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen
4. Mindestens ein Patient mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
5. Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis

Tab. 4b. Bethesda-Kriterien: Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein

1. Patienten mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr. 2. Patienten mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren (*), unabhängig vom Alter.
3. Patienten mit kolorektalem Karzinom mit MSI-H Histologie vor dem 60. Lebensjahr.
4. Patienten mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), die einen Verwandten 1. Grades mit einem kolorektalen Karzinom oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr haben.
5. Patienten mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), die mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades haben, bei denen ein kolorektales Karzinom oder ein HNPCC-assoziierter Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde.

Ovarialkarzinom

In einer 2011 veröffentlichten Studie konnte in einem nicht selektierten Patientinnenkollektiv mit einem Ovarialkarzinom in 24 % der Fälle eine Keimbahnmutation nachgewiesen werden [6]. Deswegen wird z.B. in den amerikanischen Leitlinien eine genetische Abklärung für alle Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom empfohlen. Bis zu 75 % der hereditär bedingten Ovarialkarzinome werden auf Mutationen in den BRCA 1- oder 2-Genen zurückgeführt. Ca. 10–15 % treten im Rahmen eines Lynch Syndroms auf. Bei Patientinnen mit einem Lynch Syndrom beträgt das Lebenszeitrisiko für ein Ovarialkarzinom 8 %, das mittlere Erkrankungsrisiko liegt bei 45 Jahren. Der grösste Teil der Tumore ist gut bzw. mässiggradig differenziert und wird im FIGO Stadium I oder II diagnostiziert (5). Während es sich bei BRCA-assoziierten Ovarialkarzinomen meistens um seröse Adenokarzinome handelt, findet man im Rahmen des Lynch Syndroms diverse histologische Subtypen.

Meindl et al. beschrieben 2010 mit **RAD51C** ein 3. Hochrisikogen für familiäre Mamma- und Ovarialkarzinome. Es handelt sich ebenfalls um ein Tumorsuppressorgen mit autosomal-dominater Vererbung. Mutationen finden sich in 1,3 % der Familien mit einer Häufung von Mamma- und Ovarialkarzinomen. Neuere Studien zeigen, dass Mutationen im RAD51C-Gen vor allem das Risiko für Ovarialkarzinome (Lebenszeitrisiko ca. 9 %) zu erhöhen scheinen, während die Risikoerhöhung für Mammakarzinome noch unklar ist. Ebenso bleibt bis jetzt unklar, ob das Risiko für andere Malignome, die häufig bei Mutationsträgerinnen beschrieben wurden (s. Tabelle 2), wirklich mit RAD51C-Mutationen assoziiert ist. Aufgrund der Seltenheit dieser Mutationen wird es schwierig sein, Studien mit ausreichenden Patientinnenzahlen durchzuführen, die nötig wären um diese Zusammenhänge zu beweisen.
Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren. Aktuell gibt es keine Leitlinien zur prophylaktischen Chirurgie bei Mutationsträgerinnen. Da der Hauptteil der Patientinnen jedoch postmenopausal erkrankt, scheint die Durchführung einer prophylaktischen beidseitigen Adnexektomie ab 50 Jahre jedoch vertretbar.

Zervixkarzinom

Einige Studien, wie z.B. eine Analyse des schwedischen Krebsregisters von Shehnaz et al. im Jahr 2007, konnnten eine familiäre Häufung bei HPV-induzierten Zervixkarzinomen zeigen. Allerdings ist bis jetzt unklar, ob dies durch gemeinsame Umwelteinflüsse oder durch genetische Veränderungen zu erklären ist. Eine Persistenz von HPV-Infektionen gilt als Hauptrisikofaktor oder sogar zu 99 % verantwortlich für die Entstehung eines Zervixkarzinoms. Einige Kofaktoren wie Nikotinabusus, und gegebenfalls auch genetische Varianten mit Einfluss auf das Immunsystem scheinen die Persistenz der HPV-Infektion zu begünstigen.

Genetische Beratung

Gesetzliche Grundlage für die genetische Beratung in der Schweiz bildet das Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen, das 2007 in Kraft gesetzt wurde. Demnach dürfen genetische Untersuchungen nur nach ausführlicher nicht–direktiver Aufklärung und Zustimmung der betroffenen Person und auf Veranlassung eines Arztes durchgeführt werden.
In der Schweiz sollte die Indikationsstellung und Veranlassung von Gentests, anders als z.B. in den USA, wo diese teilweise durch Hausärzte durchgeführt werden, nur durch FachärztInnen der medizinischen Genetik oder Mitglieder des «Network for Cancer Predisposition Testing and Counseling», die mit einem Genetiker zusammenarbeiten, erfolgen.
Vor einer Testung wird zunächst ein Stammbaum wenn möglich über 3–4 Generationen erstellt, um das individuelle Risiko einzuschätzen. Bei kleinen Familien oder Familien mit nur wenigen weiblichen Familienmitgliedern

kann das Vorliegen einer familiären Prädisposition unterschätzt werden. In der Regel erfolgt zunächst eine Testung bei einer Indexperson, bei der eine Karzinomerkrankung vorliegt, da so die Wahrscheinlichkeit des Vorlieges einer Mutation am höchsten ist. Danach können gesunde Familienmitglieder gezielt auf diese Mutation getestet werden (prädiktive Testung). In einer Familie ohne nachgewiesene Mutation ist eine prädiktive Testung nicht möglich. Man spricht dann von einem nicht-informativen Gentest und das Risiko der Ratsuchenden muss mit Hilfe eines computerbasierten Risikokalkulationsmodells (z.B. Cyrillic) errechnet werden.

Die genetische Beratung ist eine Pflichtleistung, so dass die Kosten von der Krankenversicherung übernommen werden müssen. Grundsätzlich stellt auch die DNA-Analyse bei einem begründeten Verdacht auf eine genetisch bedingte Tumorerkrankung eine Pflichtleistung der Krankenkassen dar. Allerdings prüfen die Krankenkassen im Moment noch jeden Einzelfall so dass es sich empfiehlt vorher eine Kostengutsprache einzuholen. Die Sequenzierung des BRCA-Gens bei einer Indexperson kostet zur Zeit in der Schweiz zwischen 4300 und 7600 CHF. Die Suche nach einer bekannten Mutation bei einer gesunden Person ist mit ca. 500 CHF sehr viel kostengünstiger.

Angesichts der Komplexität der Beratung und der psychischen Belastung der Betroffenen sollte ein interdisziplinäres Beratungs- und Betreuungskonzept durch medizinische Genetiker, Fachärzte mit onkologischen Grundkenntnissen (z.B. Gynäkologen) und Psychologen gewährleistet sein.

Beratungsstellen in der Schweiz sind auf der Homepage der SAKK (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung) einsehbar.

In Deutschland wurde in 1997 das «Deutsche Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs» gegründet. Es handelt sich um einen Zusammenschluss von 15 universitären Zentren, die nicht nur die genetische Beratung und Testung durchführen, sondern auch ein intensiviertes Früherkennungsprogramm anbieten. Eine prospektive Datenerhebung dient nicht nur der Qualitätssicherung, sondern auch der Erfassung neuer Genvarianten. Zudem soll die Zentralisierung auch die Möglichkeit gemeinsamer dringend gebrauchten Forschungsprojekte fördern. 1999 wurde diesem Beispiel folgend an 6 deutschen Unikliniken das «Verbundprojekt familiärer Darmkrebs» gegründet.

Kernaussagen

- Die Stammbaumanalyse bleibt immer noch das sensitivste und kostengünstigste Instrument, um Patientinnen mit einer potentiellen familiären Prädisposition für eine Karzinomerkrankung zu erkennen.
- Ein junges Erkrankungsalter, multiple Karzinome in der Familie, das synchrone oder metachrone Auftreten mehrerer Tumoren bei der gleichen Person und eine spezifische Tumorbiologie, sind Hinweise auf eine hereditäre Karzinomerkrankung.
- Die häufigsten hereditären Karzinomsyndrome in der Gynäkologie sind das familiäre Mamma- und Ovarialkarzinom sowie das Lynch Syndrom.
- Die genetische Testung wird durch technischen Fortschritt immer einfacher und kostengünstiger, die Interpretation der Ergebnisse dagegen immer komplexer. Sie sollte deswegen in spezialisierten multidisziplinären Zentren durchgeführt werden.
- Aktuell fehlen Leitlinien zu Gen-Panel-Testungen und zur Betreuung von Patientinnen mit Mutationen in moderat oder niedrig penetranten Genen.
- Patientinnen mit bekannter Mutation in hochpenetranten Genen sollten einem intensivierten Früherkennungsprogramm zugeführt werden.
- In Zukunft wird die Kenntnis des Mutationsstatus zielgerichtete Therapien von z.B. BRCA-assoziierten Tumoren ermöglichen.

Angesichts der zunehmenden Komplexität der genetischen Beratung ist in Zukunft sicherlich auch in der Schweiz die Bildung eines solchen Netzwerkes zur Koordination der Arbeit in den verschiedenen Schwerpunktzentren wünschenswert.

Literatur

1. Rhiem K, Schmutzler RK. Risk-adapted surveillance: focus on familial breast and ovarian cancer. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2014; 57:307–11.
2. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrri A. Beyond BRCA: New hereditary breast cancer susceptibility genes. Cancer Treat Rev. 2015; 41:1–8.
3. Kuusisto KM1, Bebel A, Vihinen M, Schleutker J, Sallinen SL. Screening for BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50, and CDH1 mutations in high-risk Finnish BRCA1/2-founder mutation-negative breast and/or ovarian cancer individuals. Breast Cancer Res. 2011; 13:1.
4. Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. Fam Cancer. 2013; 12:273–7.
5. Nakamura K, Banno K, Yanokura M, Iida M, Adachi M, Masuda K. et al. Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (Review). Mol. Clin. Oncol. 2014; 2:909–916.
6. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. Gynecol. Oncol. 2015; 136: 3–7.
7. Sopik V, Akbari MR, Narod SA. Genetic testing for RAD51C mutations: in the clinic and community. Clin Genet. 2014.
8. Hussain SK, Sundquist J, Hemminki K. Familial clustering of cancer at human papillomavirus-associated sites according to the Swedish Family-Cancer Database. Int. J. Cancer. 2008; 122: 1873–8.