



MEDISYN



Krebserkrankungen bei Frauen und Onkogenetik

Erbliche Veranlagung für Brustkrebs, Eierstockkrebs und Endometriumkrebs

Krebserkrankungen bei Frauen und Onkogenetik

Gentests sind ein wichtiges Instrument, um bestimmten Krebserkrankungen bei Frauen vorzubeugen, aber auch um die geeignete Behandlung festzulegen. Laut der Krebsliga Schweiz wird jedes Jahr bei etwa **8150** Frauen eine Krebserkrankung der Brust, der Eierstöcke oder der Gebärmutter festgestellt.

In **5 bis 10 %** der Fälle sind Brust-, Eierstock-, Eileiter- und Gebärmutterkrebs auf eine erbliche Veranlagung zurückzuführen. Diese Veranlagung für Krebserkrankungen bei Frauen betrifft vor allem Eierstockkrebs und/oder Brustkrebs im Rahmen von Mutationen der Gene BRCA1 und BRCA2 sowie Endometriumkrebs und/oder Eierstockkrebs in Verbindung mit Dickdarmkrebs im Rahmen von Mutationen der Gene MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 (Lynch-Syndrom). Es gibt jedoch auch andere genetische Veranlagungen für Krebserkrankungen des Beckens (Gebärmutterhals, Eierstöcke, Endometrium), die bei einer genetischen Beratung thematisiert werden können. Die Erkennung einer erblichen Veranlagung für Krebs ist für gefährdete Frauen und Familien von entscheidender Bedeutung, und zwar sowohl für die Behandlung und Vorbeugung von Krebserkrankungen bei Frauen als auch für die Früherkennung und Behandlung von damit verbundenen Krebserkrankungen.

Diese Veranlagungen können meist von einem Elternteil geerbt und manchmal auch an die Kinder weitergegeben werden. Es ist daher wichtig, mit dem Arzt über die persönliche und familiäre Vorgeschichte zu sprechen, um gegebenenfalls eine Überweisung zur genetischen Beratung zu ermöglichen: Wenn die Familiengeschichte auf eine erbliche Krebsform hinweist oder Krebs in einem frühen Alter auftritt, kann bei manchen Frauen ein Gentest sinnvoll sein.

Krebserkrankungen bei Frauen in der Schweiz

Krebsart	Männer	Frauen	Gesamt
Brustkrebs	50	6300	6350
Endometriumkrebs	0	950	950
Eierstockkrebs	0	650	650
Gebärmutterhalskrebs	0	250	250

Daten vom Feb. 2022 der Krebsliga Schweiz

Brustkrebs

Bei **Brustkrebs** handelt es sich um einen bösartigen Tumor, der sich aus einer Zelle in der Brust entwickelt. Es gibt verschiedene Typen von Brustkrebs, je nachdem, aus welchen Zellen er sich entwickelt. In 95 % der Fälle hat der Krebs seinen Ursprung in den Epithelzellen der Brustdrüse. Man spricht dann von einem Adenokarzinom der Brust. Seltener kann der Krebs in Form eines Lymphoms oder Sarkoms auftreten; die Behandlungen sind dann sehr unterschiedlich. Die erblichen Formen sind manchmal dadurch gekennzeichnet, dass sie in jungen Jahren oder beidseitig (in beiden Brüsten) auftreten oder dass in der Familie andere Krebserkrankungen wie Eierstock-, Bauchspeicheldrüsen- und/oder Prostatakrebs vorkommen.

Eierstockkrebs

Eierstockkrebs entwickelt sich aus den Eierstockzellen, meistens aus den Epithelzellen auf der Aussenseite des Eierstocks. Man spricht dann von einem Adenokarzinom. Sehr häufig breiten sich die Krebszellen über den Eierstock hinaus im Bauch- und Beckenraum aus und befallen die ihn umgebende Hülle (das Bauchfell) und/oder die darin enthaltenen Organe (Dünndarm, Dickdarm, Milz usw.). Es kann auch zu einem Befall der Lymphknoten kommen. In den betroffenen Familien kann es in Abhängigkeit von der genauen Form nur zu Eierstockkrebs oder auch zu Brust-, Bauchspeicheldrüsen-, Prostata- oder Dickdarmkrebs kommen.

Endometriumkrebs/Gebärmutterkörperkrebs

Gebärmutterkörperkrebs hat seinen Ursprung fast immer im Epithel (oberste Zellschicht) **des Endometriums**, man spricht daher von Karzinomen. Tumore, die vom Bindegewebe des Endometriums, d. h. dem Stützgewebe des Epithels (Sarkome), oder vom Myometrium, d. h. der Muskelschicht unterhalb des Endometriums (Leiomyosarkome), ausgehen, sind wesentlich seltener. Erblisch bedingte Formen können auch zu Dickdarmkrebs führen («Lynch-Syndrom»-Spektrum).

Gebärmutterhalskrebs

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (90 %) entsteht **Gebärmutterhalskrebs** aus dem Epithel (Oberflächengewebe) der Ektozervix (unterer Teil des Gebärmutterhalses): Man spricht von **Plattenepithelkarzinomen**. In den anderen Fällen entwickelt sich Gebärmutterhalskrebs aus den Drüsenzellen der Endozervix (oberer Teil des Gebärmutterhalses): Man spricht von Adenokarzinomen. Praktisch alle Karzinome des Gebärmutterhalses werden durch humane Papillomviren (HPV) verursacht.

Onkogenetik

Bei **5 bis 10 %** der Krebserkrankungen liegt eine erbliche genetische Veränderung vor. Das bedeutet, dass eine Anomalie innerhalb eines Gens in allen Zellen des Körpers vorhanden ist, und zwar von Geburt an. Diese Anomalie kann an die Nachkommen weitergegeben werden. In solchen Fällen ist eine individuelle Überwachung und Beobachtung erforderlich. Daher kann Ihnen je nach Ihrer persönlichen und familiären Vorgeschichte eine onkogenetische Beratung vorgeschlagen werden.

Genetische Beratung (gB) vor jedem Test

Die genetische Beratung ist für Patienten und ihre Verwandten eine wertvolle Hilfe, um die medizinischen Sachverhalte, die Vererbung, das Risiko eines erneuten Auftretens und die verfügbaren Optionen besser zu verstehen und so mit ihrer medizinischen Situation bestmöglich umzugehen. So können sie sich für die am besten geeigneten Massnahmen entscheiden und bestmöglich mit einer vorliegenden Erkrankung umgehen. Das Ziel besteht darin, das Risiko des Auftretens bzw. Wiederauftretens einer Krankheit, einer Krebserkrankung oder einer Fehlbildung zu bewerten und die verschiedenen verfügbaren Tests und Präventionsmöglichkeiten zu erörtern. Die Beratung soll den einzelnen Personen genaue medizinische Informationen und psychologische Unterstützung bieten. Die Grundsätze der Autonomie und der Vertraulichkeit – als Grundprinzipien der genetischen Beratung – sind im Schweizer Gesetz (GUMG) verankert.

Auszug aus dem Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen

«Genetische Untersuchungen dürfen nur von Ärztinnen und Ärzten veranlasst werden, die zur selbstständigen Berufsausübung oder zur Berufsausübung unter Aufsicht befugt sind» (Art. 13 Abs. 1)

«Genetische und pränatale Untersuchungen, einschliesslich Reihenuntersuchungen, dürfen nur durchgeführt werden, sofern die betroffene Person frei und nach hinreichender Aufklärung zugestimmt hat.» (Art. 5 Abs. 1).

«Präsymptomatische und pränatale genetische Untersuchungen sowie Untersuchungen zur Familienplanung müssen vor und nach ihrer Durchführung von einer nichtdirektiven, fachkundigen genetischen Beratung begleitet sein. Das Beratungsgespräch ist zu dokumentieren.» (Art. 14 Abs. 1).

Eine onkogenetische Beratung kann einer an Krebs erkrankten Person und ihren Angehörigen oder jeder Person, die sich aufgrund einer familiären Krebsgeschichte Sorgen macht, angeboten werden.

Die erste Beratung: für den Indexfall

Die erste onkogenetische Beratung richtet sich vorrangig an diejenige Person, die an Krebs erkrankt ist und klinische Anzeichen (d. h. Symptome, die Ärzte leicht beobachten können) aufweist, welche auf eine genetische Veranlagung hindeuten: gehäufte Krebsfälle in der Familie, Auftreten einer Krebserkrankung in einem frühen Alter oder Auftreten von mehreren Krebserkrankungen nacheinander oder gleichzeitig. Diese Person wird «Indexfall» genannt.

Der «Indexfall» ist die Person mit der höchsten Wahrscheinlichkeit, Trägerin einer konstitutionellen genetischen Veränderung zu sein, innerhalb einer Familie, bei der eine genetische Veranlagung vermutet wird.

«Kaskadenberatungen» für Familienmitglieder

Anschliessend kann die Beratung einer Person angeboten werden, die über eine für Krebs prädisponierende genetische Veränderung bei einem Familienmitglied informiert wurde und darüber mit dem Onkogenetik-Team sprechen möchte. Im Rahmen des vorgeschlagenen Tests für Familienmitglieder wird dann festgestellt, ob diese selbst Träger einer solchen für Krebs prädisponierenden genetischen Veränderung sind. Man spricht von einem gezielten Test.

Das heisst: Wenn bei der Analyse Ihres Tumors eine genetische Veränderung in einem Gen festgestellt wurde, das für Krebs prädisponiert, oder wenn bei einem Ihrer Angehörigen eine konstitutionelle Veränderung festgestellt wurde, wird Ihnen der Gentest automatisch angeboten.

Erbliche Veranlagung für Krebserkrankungen bei Frauen

Während die meisten Krebserkrankungen bei Frauen nicht erblich bedingt sind, wurden in den 1990er Jahren die ersten für Brust- und/oder Eierstockkrebs prädisponierenden Gene identifiziert. Die bekanntesten sind die Gene BRCA1 und BRCA2; mittlerweile wurden jedoch auch zahlreiche andere Gene, die an der DNA-Reparatur oder der Steuerung der Zellteilung beteiligt sind, mit diesen erblichen Veranlagungen in Verbindung gebracht.

MEDISYN SA hält sich an die wissenschaftliche Fachliteratur und die Empfehlungen vieler Länder, um die Zusammenstellung des Genpanels unter Berücksichtigung der medizinischen Evidenz und des klinischen Nutzens (Handlungsfähigkeit) stets auf dem neuesten Stand zu halten. Das **MEDISYN Onkogenetik Panel** umfasst insgesamt 27 Gene, darunter neun häufig bei Brustkrebs, elf bei Eierstockkrebs und fünf bei Endometriumkrebs beteiligte Gene (ausserdem weitere Gene, die mit seltenen Krebsformen in Verbindung stehen).

Eine Mutation in diesen Genen führt zu einem erhöhten Risiko der Entwicklung von Krebserkrankungen bei Frauen. Bei Menschen mit einer solchen Genmutation besteht auch das Risiko anderer Krebsarten, einschliesslich Darmkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs und Melanom.

Bei der genetischen Beratung und in Absprache mit dem Arzt und dem Labor wird die Auswahl der zu analysierenden Gene für jede Patientin individuell auf ihre persönliche und familiäre Situation zugeschnitten, um das für die jeweilige Situation sinnvollste Genpanel anzubieten und die Ermittlung von irrelevanten respektive nicht verwertbaren Ergebnissen möglichst zu vermeiden.

Gen	Brust	Eierstock	Endometrium
BRCA1	•	•	
BRCA2	•	•	
ATM	•		
BRIP1		•	
CDH1	•		
CHEK2	•		
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM		•	•
POLD, POLE			•
PALB2	•		
PTEN	•		•
RAD51C, RAD51D		•	
STK11	•	•	
TP53	•		

Praktische Aspekte



**Probeentnahmen: ≥ 3 ml
EDTA-Blut + 1 Mund-
schleimhaut**



**Ergebnisse und Beratung
liegen in weniger als
3 Wochen vor**



**Personalisierbare Panels
für individuell abgestimmte
Tests**



**Prioritäre Abwicklung
möglich in Notfällen**

Mögliche Ergebnisse des Gentests

Ein Gentest kann 3 Arten von Ergebnissen liefern:

Positiv für eine pathogene Variante (4-8 % der Tests):

Das Labor hat eine bekannte genetische Variante festgestellt, die mit einem hereditären Krebsprädispositionssyndrom assoziiert ist. Dieser Befund bestätigt, dass der Patient eine erbliche Veranlagung für Krebs hat, und kann in die Behandlungsentscheidungen einfließen. Das Vorliegen dieser pathogenen Variante weist auf ein erhöhtes Risiko einer oder mehrerer Krebsarten hin, die mit dieser Prädisposition zusammenhängen. Die klinische Betreuung des Patienten muss entsprechend angepasst werden. Auch andere Familienmitglieder können von der Variante betroffen sein. Dieses Ergebnis ermöglicht ihnen, nach einer genetischen Beratung die eigene Gesundheitsvorsorge entsprechend zu gestalten.

VUS: Nachweis einer Variante unklarer Signifikanz (3-5 %):

Das Labor hat eine genetische Variante festgestellt, die aufgrund fehlender wissenschaftlicher Daten zum Zeitpunkt des Nachweises weder als pathogen noch als gutartig eingestuft werden kann. Ein solches Ergebnis liefert keinen Aufschluss über das Risiko und muss bei medizinischen Entscheidungen nicht berücksichtigt werden. Die Genetik-Spezialisten von MEDISYN SA führen regelmässig Neubeurteilungen der VUS auf Grundlage der neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse durch. Ändert sich die Klassifikation einer VUS, wird ein neuer Analysebericht an den verschreibenden Arzt gesendet.

Negativ (keine Variante gefunden) (> 90 %):

- **Richtig-negatives** Ergebnis (nach gezieltem Test)
Die bereits bei einem Familienmitglied (z. B. einem betroffenen Elternteil, Geschwister) nachgewiesene pathogene Variante wurde bei der getesteten Person per Analyse ausgeschlossen. Der Patient hat die bekannte familiäre Veranlagung nicht geerbt und sein Risiko, an Krebs zu erkranken, entspricht in etwa dem der Allgemeinbevölkerung.
- **Nicht eindeutig negatives** Ergebnis (nach Screening)
Innerhalb der Familie liegt keine pathogene Variante vor und anhand der genetischen Analyse konnte keine pathogene Variante bei der getesteten Person festgestellt werden. Drei Interpretationen sind möglich:
 - a. Der Patient weist keine erbliche Veranlagung auf.
 - b. Bei einem der getesteten Gene könnte eine pathogene Variante vorliegen; diese ist jedoch mit den verfügbaren Methoden nicht nachweisbar.
 - c. Eine pathogene Variante könnte in einem anderen als dem untersuchten Gen vorliegen. Der Patient wird entsprechend seiner persönlichen und familiären Vorgeschichte weiterbetreut.

Ihre Anlaufstelle bei MEDISYN SA für wissenschaftliche Fragen:

MEDISYN SA
Abteilung Genetik
Chemin d'Entre-Bois 21
1018 Lausanne

Telefon +41 58 400 15 00
genetics@medisyn.ch