



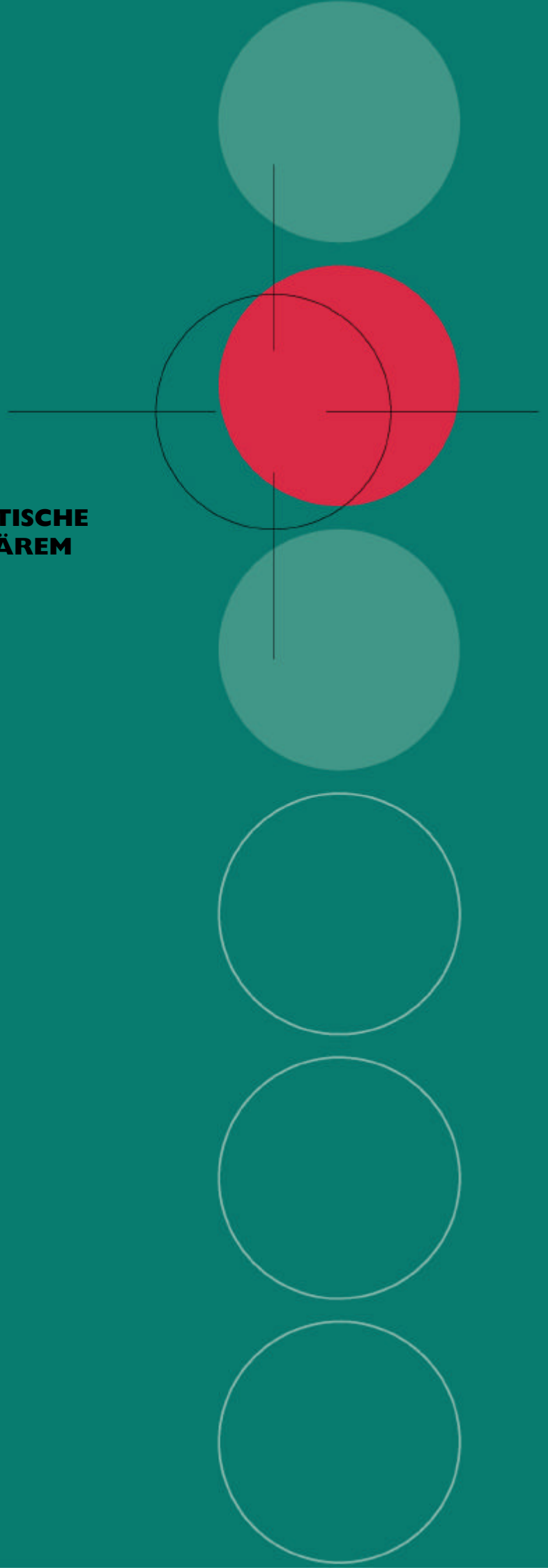
ÖSTERREICHISCHE
AKADEMIE DER
WISSENSCHAFTEN

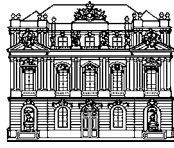


INSTITUT FÜR
TECHNIKFOLGEN-
ABSCHÄTZUNG

PRÄDIKTIVE HUMANGENETISCHE DIAGNOSTIK BEI HEREDITÄREM MAMMA- UND KOLOREKTALKARZINOM

EIN ASSESSMENT





PRÄDIKTIVE HUMANGENETISCHE DIAGNOSTIK BEI HEREDITÄREM MAMMA- UND KOLOREKTALKARZINOM

EIN ASSESSMENT

INSTITUT FÜR TECHNIKFOLGEN-ABSCHÄTZUNG
DER ÖSTERREICHISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

Projektleitung: Susanna Jonas, Dr.med.

Projektbearbeitung: Chantal Schamberger, Dipl.Ing.
Claudia Wild, Dr.phil.

WIEN, APRIL 2002

Inhalt

Vorwort	I
Zusammenfassung	I
1 Einleitung	1
2 „Public Health“-Perspektiven	3
2.1 Monogen und multifaktoriell bedingte Erkrankungen	4
2.2 Epidemiologie	5
2.2.1 Phänotyp und Genotyp	5
2.2.2 Mutationshäufigkeit in Populationen	6
2.3 Kostenaspekte	7
2.4 Ethische, rechtliche, regulative Fragen	8
2.5 Kulturelle und psychologische Aspekte	9
2.6 Gesellschaftliche Positionen	11
3 Mamma- und Kolorektalkarzinom – Beschreibung	13
3.1 Mammakarzinom	14
3.1.1 Risikowahrscheinlichkeit	16
3.1.2 Ovarialkarzinom	17
3.2 Kolorektales Karzinom	18
3.2.1 FAP (Familiäre adenomatöse Polyposis)	20
3.2.2 HNPCC (Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom)	21
4 Diagnostische Testmethoden	23
4.1 Exkurs: Genetische Aspekte von Mamma- und Kolonkarzinom	23
4.1.1 Phänotyp und Genotyp	24
4.1.2 „Multi-Step“-Modell der Krebsentstehung	24
4.1.3 Beschreibung der Funktionen von Indikatorgenen	25
4.2 Detektionsmöglichkeiten in Praxis und Theorie	29
4.2.1 PTT (Protein Truncation Test)	30
4.2.2 MSI (Mikrosatelliteninstabilität)	32
4.2.3 Sequenzanalyse	33
4.2.4 DHPLC (Denaturing High Performance Liquid Chromatography)	35
4.2.5 Weitere Methoden	38
4.3 Zukunftsperspektiven	39
5 Genetische Beratung und prädiktive genetische Testung	43
5.1 Österreich	45
5.2 Deutschland	46
5.3 Schweiz	47
5.4 Niederlande	48
6 Präventive und therapeutische Optionen	49
6.1 Exkurs: Bewertung der Aussagekraft	49
6.2 Mamma- und Ovarialkarzinom	51
6.2.1 Früherkennungsprogramme	52
6.2.2 Prophylaktische Mast- und Ovarrektomie	53
6.2.3 Chemoprävention: Antiöstrogene	56
6.2.4 Therapiestrategie-Vergleiche	56
6.3 Kolorektalkarzinom	58
6.3.1 Primäre Prävention	58
6.3.2 FAP: Früherkennung und prophylaktische Kolektomie	59
6.3.3 HNPCC: Früherkennung und therapeutische Kolektomie	60
7 Abschließende Reflexionen zu Handlungsoptionen	63
8 Literatur	67
Anhang	87

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.1-1: „Multi-Step“-Modell der Tumorentstehung	25
Abbildung 4.2-1: PTT-Schema nach Watson (Watson et al. 1995).....	30
Abbildung 4.2-2: Dideoxymethode nach Sanger (Sanger und Coulson 1975).....	34
Abbildung 4.2-3: Denaturing High Performance Liquid Chromatography	36

Übersichtsverzeichnis

Übersicht 2.1-1: Ausgewählte genetisch bedingte Erkrankungen	4
Übersicht 3.1-1: Einschlusskriterien für eine prädiktive genetische Testung in Österreich	15
Übersicht 3.2-1: Identifizierung von Hochrisikopatienten	19
Übersicht 3.2-2: Amsterdamkriterien I (1991).....	21
Übersicht 3.2-3: Amsterdamkriterien II (1999).....	21
Übersicht 3.2-4: Bethesda-Kriterien zur Testung auf Mikrosatelliteninstabilität	22
Übersicht 4.1-1: Beispiel – Blutgruppen.....	24
Übersicht 5-1: Ausschnitt aus „Guidelines for Cancer Predisposition Testing“	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Mutationshäufigkeit (BRCA 1 und BRCA 2) in unterschiedlichen Populationen.....	6
Tabelle 2.3-1: Kostenstellen (unter Beachtung von 12 bis 15 Mitgliedern pro Familie)	8
Tabelle 3-1: Beispiele für Erkrankungen mit autosomal-dominant vererbter Tumordisposition	14
Tabelle 3.1-1: Wahrscheinlichkeit für BRCA 1 Mutationen in Mammakarzinomfamilien.....	16
Tabelle 3.1-2: Lebenslanges Erkrankungsrisiko (%) für BRCA-MutationsträgerInnen.....	17
Tabelle 3.1-3: Inzidenzen und Wahrscheinlichkeiten für Mammakarzinome in der Allgemeinbevölkerung.....	17
Tabelle 3.1-4: Lebenslanges Erkrankungsrisiko (%) für Eierstockkarzinom bei unterschiedlichen Risikofaktoren	18
Tabelle 3.2-1: Persönliche und familiäre Merkmale für ein höheres durchschnittliches Dickdarmkrebsrisiko.....	19
Tabelle 4.1-1: Charakteristische Daten für BRCA 1 und 2	26
Tabelle 4.1-2: Unterschiedliche Arten von Mutationen in BRCA 1 und 2	26
Tabelle 4.1-3: Charakteristische Daten für hMLM 1 und hMSH 2.....	27
Tabelle 4.1-4: Verteilung von Mutationsarten in hMLM 1 und hMSH 2	27
Tabelle 4.1-5: Charakteristische Daten für das APC-Gen.....	28
Tabelle 4.1-6: Verteilung von Mutationsarten im APC-Gen.....	28
Tabelle 4.2-1: Detektionsraten für HNPCC und FAP-Patienten, die den Amsterdamkriterien entsprachen	31
Tabelle 4.2-2: Kosten für PTT	31
Tabelle 4.2-3: Vor- und Nachteile des PTT	31
Tabelle 4.2-4: Ergebnisse einer Multi-Center-Studie in Deutschland.....	32
Tabelle 4.2-5: Einstufung von mikrosatelliteninstabilen Tumoren	32
Tabelle 4.2-6: Detektionsraten für Kolonkarzinom mittels MSI	33
Tabelle 4.2-7: Vor- und Nachteile der MSI	33
Tabelle 4.2-8: Kosten für Sequenzanalysen	34
Tabelle 4.2-9: Vor- und Nachteile der Gensequenzierung	35
Tabelle 4.2-10: Testkosten	35
Tabelle 4.2-11: Detektionsraten der DHPLC	36
Tabelle 4.2-12: Kosten für DHPLC	37
Tabelle 4.2-13: Vor- und Nachteile der DHPLC	37
Tabelle 4.3-1: Vor- und Nachteile der „Chip“-Technologie	39
Tabelle 4.3-2: Ausgewählte wissenschaftliche Arbeiten	40
Tabelle 4.3-3: Ausgewählte Firmen und Institute in Österreich, die „DNA-Chips“ entwickeln und vertreiben	40

Tabelle 6.1-1:	Analytische Validität	50
Tabelle 6.1-2:	Klinische Validität	50
Tabelle 6.1-3:	Nützlichkeit der prädiktiven genetischen Testung	51
Tabelle 6.2-1:	Früherkennungsuntersuchungen	52
Tabelle 6.2-2:	RRR, ARR und NNT berechnet für Mammakarzinom-Inzidenz bzw. Tod bei Frauen mit hohem oder moderatem Risiko, die sich einer prophylaktischen Mastektomie unterzogen	55
Tabelle 6.2-3:	Erwartete Zunahme an Lebenserwartung bzw. QALYs nach prophylaktischen Operationen bei einer 30-jährigen BRCA 1/BRCA 2 Mutationsträgerin aus einer Hochrisikofamilie im Vergleich zu keiner prophylaktischen Operation	57
Tabelle 6.3-1:	Möglichkeiten für Früherkennungsuntersuchungen für HNPCC-assoziierte Mutationsträger	61
Tabelle 6.3-2:	Prophylaktische chirurgische Möglichkeiten bei HNPCC-assoziierten Mutationsträgern	61
Tabelle 6.3-3:	Observanz einer 25 jährigen HNPCC-Mutationsträgerin: Annahmen und Analysenresultate	62
Tabelle 6.3-4:	Erwartetes Ergebnis von prophylaktischen Kolektomien im Vergleich zu nur Beobachtung einer 25 jährigen HNPCC-Mutationsträgerin	62
Tabelle A1:	Einteilung der Empfehlungen	87
Tabelle A2:	Einteilung der Evidenz	87

Vorwort

Health **T**echnology **A**ssessment (HTA) ist eine wissenschaftliche kontextbezogene Methode der evidenzbasierten Entscheidungsunterstützung im Gesundheitswesen. Assessments haben das Ziel, Interventionen auf ihren angemessenen Einsatz zu prüfen und auch jene, die ohne oder mit fraglichem Nutzen erbracht werden, zu benennen. Sie sollen *nicht* zum Vorenthalten wirksamer medizinischer Maßnahmen führen.

Es ist selten eine Technik allein, die neue gesellschaftliche Fragen aufwirft, aber an Hand einer neuen Technik können sich diese Fragestellungen akzentuieren und so wichtiger, aktueller und brisanter Ausgangspunkt für neue Technikfolgenabschätzungen im Gesundheitsbereich sein. Die Entwicklung der prädiktiven genetischen Diagnostik bei hereditärem Mamma- und Kolorektalkarzinom ist nicht nur eine aktuelle Fragestellung, sondern sie wird auch in Zukunft bei anderen Erkrankungen zunehmende Bedeutung erlangen.

Folgende Fragen sollen in diesem wissenschaftlichen Assessment beantwortet werden:

- Welche Aussagekraft hat die prädiktive genetische Diagnostik?
- Wem nützt, wem schadet die Information?
- Welche Konsequenzen sind zu erwarten?
- In welchem Rahmen bewegen sich die Kosten?

Grundsätzliche Aufgabe eines Assessments ist aber auch zu benennen, was man nicht weiß, wo noch Unklarheiten bestehen, worüber keine Aussagen gemacht werden können.

Dieses Assessment wurde vom *Fonds Gesundes Österreich* teilfinanziert.

Wir bedanken uns bei all jenen ExpertInnen, die uns für ausführliche Interviews ihre Expertise und Zeit zur Verfügung gestellt haben. Besonderer Dank gilt jenen ExpertInnen, die dieses Assessment vor Drucklegung gelesen haben und mit Anregungen zur Seite gestanden sind:

Univ.Prof. Dr. Christa Cerni, Krebsforschungsinstitut der Universität Wien

Sylvia Groth, M.A., Frauengesundheitszentrum Graz

Univ.Prof. Dr. Renate Heinz, niedergelassene Internistin und Onkologin, Wien

Univ.Prof. Dr. Michael Krainer, Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Wien

Dr. Bettina Kuschel, Frauenklinik Rechts der Isar, Technische Universität München

Univ.Prof. Dr. Peter Öfner, Stanford Genome Technology Center, Palo Alto

Priv.Doz. Dr. Gabriele Pichert, Schweizerisches Institut für angewandte Krebsforschung, Network for Cancer Predisposition Testing and Counseling, Zürich

Univ.Prof. Dr. Teresa Wagner, Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Wien.

Entscheidungsunterstützung im Gesundheitswesen

neue gesellschaftliche Fragestellungen aufgrund prädiktiver genetischer Diagnostik

Benennung von Unklarheiten

Projektförderung

Dank an ExpertInnen

Zusammenfassung

Zielsetzung: In diesem Assessment soll die aktuelle wissenschaftliche und organisatorische Situation der prädiktiven genetischen Diagnostik für hereditäre Brust- und Dickdarmkreberkrankungen aufgezeigt und der Blick auf zukünftige Entwicklungen gelenkt werden. Denn die vorausschauende genetische Diagnostik wird auch bei anderen Erkrankungen an Bedeutung gewinnen und die Frage nach der Finanzierung der Diagnostik und Beratung in einem solidarisch organisierten Gesundheitssystem wird an Aktualität zunehmen. Kritisch werden die Aussagekraft der genetischen Testmethoden, Früherkennungsuntersuchungen sowie der Nutzen prophylaktischer Interventionen analysiert und gesellschaftliche Folgen interpretiert.

Mamma- und Kolorektalkarzinome zählen zu den häufigsten Krebserkrankungen weltweit. Die meisten basieren auf einer zufälligen Häufung von Risikofaktoren und entstehen auf einer nicht familiär bedingten Basis. Nur 5–10 % der Mamma- und Kolorektalkarzinome sind auf hereditäre Faktoren zurückzuführen. Ein vererbtes verändertes Gen ist hauptverantwortlich für das deutlich erhöhte Krebsrisiko. Wegweisend sind eine hohe Tumorfrequenz, junges Erkrankungsalter sowie multiple primäre Tumore in diesen Familien. Deshalb nimmt die Familienanamnese eine Schlüsselposition in der genetischen Beratung ein und führt zu einer Risikoabschätzung, einer effektiven genetischen Beratung und zu angemessenen Folgeuntersuchungen und Interventionen.

Bei der **genetischen Diagnostik** können Mutationen in den Brustkrebsgenen (BRCA 1 und 2) bei hereditärem Mammakarzinom, in Reparaturgenen bei hereditärem nicht-polypösen Kolorektalkarzinom (HNPCC) sowie im APC-Gen bei familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) detektiert werden. Die Identifizierung des verantwortlichen Gendefekts bei einem erkrankten Familienmitglied ist wesentlich. Die Sequenzanalyse stellt den Goldstandard dar. Als rasche, zuverlässige Alternative ist die „Denaturing High Performance Liquid Chromatography“ (DHPLC) etabliert. Der Proteintrunkationstest sowie die Beurteilung der Mikrosatelliteninstabilität werden zur Mutationsentdeckung vorwiegend bei den hereditären kolorektalen Karzinomsyndromen eingesetzt.

Bei positivem Testbefund bestehen auf Grund der Geno-/Phänotyp-Korrelationen Unsicherheitsfaktoren, ob die Erkrankung auftreten wird, zu welchem Zeitpunkt und in welchem Ausmaß. Die Folgerungen der Testresultate sind wahrscheinlichkeitstheoretisch und ermöglichen eine individuelle Risikoabschätzung. Das Testergebnis hat nicht nur Auswirkungen für die betreffende Person sondern auch für die Familie und nachfolgende Generationen.

Die gesetzlichen Rahmenbedingungen der **Organisation der genetischen Beratung und Testung** sind für Österreich im Gentechnik-Gesetz festgelegt. Beim Mammakarzinom wird die genetische Diagnostik zentral vorwiegend an der Univ.-Frauenklinik Wien und die Beratung dezentral in speziellen regionalen Beratungsstellen durchgeführt. Für die hereditären kolorektalen Karzinomsyndrome erfolgt die genetische Beratung sowie Diagnostik zentral an der Chirurgischen Univ.-Klinik Wien. In Deutschland, Schweiz, Niederlanden und Österreich ist ein gemeinsamer Trend in Richtung genetische Beratung im interdisziplinären Team an speziellen Zentren, definierte Zugangskriterien für eine prädiktive genetische Testung sowie Diagnostik in spezialisierten Labors zu verzeichnen.

zukünftige Entwicklung der prädiktiven genetischen Diagnostik

kritische Analyse

nur 5–10 % hereditär bedingt

Wichtigkeit der Familienanamnese

vorweg Mutationsdetektion bei erkranktem Familienmitglied

Unsicherheitsfaktoren bei positivem Testbefund

gesetzliche Rahmenbedingungen

Beratung im interdisziplinären Team

definierte Zugangskriterien

Früherkennung möglich	<p>Prävention und Früherkennung: Primäre Prävention ist aktuell bei hereditären Mamma- und Kolorektalkarzinomen nicht möglich (Ausnahme FAP). Die sogenannten Vorsorgeprogramme entsprechen Früherkennungsuntersuchungen (z. B.: Mammographie, Sonographie, MRI sowie Kolonoskopie) in kurzen Zeitabständen. Primäres Effektivitätsmaß für jedes Früherkennungsprogramm ist die krankheitsspezifische Mortalität. Für die kolorektalen Karzinome liegt eine bessere Evidenz bezüglich Früherkennungsscreening und früher Therapie vor als für Mammakarzinome.</p>
Risikoreduzierung durch prophylaktische Mastektomie	<p>Prophylaktische chirurgische Interventionen: Durch prophylaktische Mastektomie (PM) wird das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, gesenkt. Die relative Risikominimierung wird mit 90 % angegeben. Die PM bietet keinen 100 % Schutz. Ob die PM darüber hinaus einen Einfluß auf die Mortalität hat, ist fraglich. In der wissenschaftlichen Literatur wird die PM kontrovers diskutiert. Die Akzeptanz der PM ist kulturabhängig und wird z. B. in Österreich und Deutschland nur in geringem Maße in Anspruch genommen.</p>
prophylaktische/therapeutische Kolektomie	<p>Bei klassischer FAP ist nach Auftreten von Polypen eine prophylaktische Kolektomie die Methode der Wahl. Bei HNPCC wird derzeit keine Empfehlung zur prophylaktischen Kolektomie abgegeben. Das Krebsrisiko bleibt auch nach prophylaktischen bzw. therapeutischen Operationen erhöht, fortlaufende Kontrolluntersuchungen sind vorgesehen.</p>
auch postoperativ erhöhtes Krebsrisiko	<p>Evidenzbasierte Aussagen zur Genetik von hereditären Krebsyndromen stellen auf Grund der raschen neuen Informationsgewinne eine Herausforderung dar. Die Beweislage ist oft unvollständig und von begrenzter Qualität. Zur objektiven Ergebnispräsentation sind u. a. Angaben zu Sensitivität, Spezifität sowie positiv prädiktivem Wert (PPW) der jeweiligen Labortestmethode bzw. Früherkennungsuntersuchung sowie die Angabe der „Number Needed to Treat“ (NNT) für chirurgische Interventionen erforderlich.</p>
evidenzbasierte Ergebnispräsentation	<p>Reflexionen zu Handlungsoptionen: Weitere Mutationsidentifizierungen und Assoziationen mit bestimmten Erkrankungen sowie auch der Trend zur Bedarfswerkung wird in den nächsten Jahren zu einer Ausweitung der prädiktiven genetischen Beratung und Diagnostik führen. Problematisch erweist sich die größer werdende Kluft zwischen möglicher genetischer Diagnostik und den begrenzten Vorhersage-, -Präventions-, Früherkennungs- bzw. Therapieoptionen. Dies erfordert eine vorausschauende Strategieplanung mit einem Konzept und klaren Rahmenbedingungen. Denn den besonderen Chancen, die durch die prädiktive Diagnostik realisiert werden können, stehen hohe Qualitätsanforderungen und die Gefahr von Missbrauch gegenüber. Das Aufzeigen von unterschiedlichen Interessen und deren Konsequenzen erscheint wichtig.</p>
vorausschauende Strategieplanung	<p>Auch Journalisten tragen wesentlich zur Information und Stellenwertbesetzung der prädiktiven genetischen Diagnostik in der Gesellschaft bei. Die (heutige) Betonung der genetischen Testung beruht auf falschen Metaphern über die Rolle, die der DNA und den Genen zukommt. Mitbestimmen setzt ein gewisses Maß an Mitwissen voraus! Eine aktive Beteiligung der Bevölkerung an gesellschaftspolitischen Entscheidungen wäre in Österreich ein weiterer Schritt auf dem Weg zu einer differenzierten Auseinandersetzung mit den Konsequenzen der Gentechnologieforschung.</p>
Stellenwertbesetzung	
aktive Beteiligung an gesellschaftspolitischen Entscheidungen	

I Einleitung

Die voraussagende genetische Diagnostik wird vor allem bei einzelnen Personen aus Familien, in denen auf Grund der Häufigkeit des Auftretens von Krebserkrankungen oder mit einem sehr jungen Erkrankungsalter eine entsprechende Veranlagung, eine sogenannte genetische Prädisposition, angenommen werden muss, eingesetzt. So können bei einem gesunden Menschen vererbte Genveränderungen, sogenannte Mutationen, identifiziert werden, die zu bestimmten Erkrankungen im späteren Leben führen können (Brauchbar et al. 1997). Genetische Testdaten können so zu berechtigten, aber auch übertriebenen Hoffnungen führen. Positive genetische Testergebnisse liefern Daten für eine höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit.

Die wissenschaftlich-technische Entwicklung eilt dem gesellschaftlichen Diskurs voraus. Für die Regulierung prädiktiver humangenetischer Untersuchungen bei häufigen „Volkskrankheiten“ mit hereditärem Anteil ist eine gesellschaftliche Diskussion Voraussetzung: Wer profitiert von der Diagnostik – die Betroffenen, die Gesellschaft, die Hersteller oder Anbieter?

Viele Fragen sind ungeklärt:

- Erlaubt die frühzeitige Vorhersage von Krankheitsdispositionen eine Prävention im Sinne einer Reduktion der Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsausbruches, oder erzeugt das Wissen um eine zukünftige Erkrankung nur Probleme, Diskriminierung und Leid?
- Was bedeutet die Qualität des Wissens einer genetischen Eigenschaft?
- Welche praktischen Konsequenzen folgen den Testergebnissen?
- Fördert die heute starke Betonung der Genetik eine reduktionistische Sichtweise von Lebewesen, indem dem Einfluss der Gene eine überdurchschnittliche Bedeutung zugeschrieben wird?
- Welchen Einfluss hat die Umwelt?

Am zukünftigen Umgang mit humangenetischer Diagnostik wird sich allerdings zeigen, ob die Resultate der Genanalysen zum gesellschaftlichen Nutzen verwendet oder für partikuläre Interessen missbraucht werden. Der Zulassungs- und Refundierungsmodus für Gendiagnostika und -diagnose und die rechtlichen Anforderungen an Qualitätsstandards für Beratung und Diagnostik werden einen entscheidenden Einfluss auf die Art der Nutzung und auf die Entwicklung der gesellschaftlichen Akzeptanz und Verbreitung haben.

Als Grund- und Ausgangslage für das vorliegende Health Technology Assessment dienen das Assessment „Predictive genetic testing for breast and prostate cancer“ vom Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (Noorani et al. 1999) sowie die Übersichtsarbeit „Technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing“ der American Gastroenterological Association (Giardiello et al. 2001). Das im Rahmen des Programms Technikfolgenabschätzung des Schweizerischen Wissenschaftsrates herausgegebene Assessment „Gentechnologie im medizinischen Bereich“ (Küng 1995) schärfte zusätzlich den Blick für Wesentliches.

Dieses Assessment soll zur Wissenserweiterung dienen, denn „Mitbestimmen setzt ein gewisses Maß an Mitwissen voraus. Nur eine Gesellschaft, die über genetische Fragen Bescheid weiß, kann über derart schwerwiegende Zukunftsfragen entscheiden (Gruss 2001)“.

genetische Prädisposition führt zu ...

... höherer Erkrankungswahrscheinlichkeit

rascher gentechnologischer Fortschritt erfordert ...

viele offene Fragen

zukünftige Regelungen

Grund- und Ausgangslage

Mitbestimmen durch Mitwissen

2 „Public Health“-Perspektiven

Die Zahl der Krankheiten, für die genetische Ursachen bekannt sind, ist in den letzten Jahren enorm angewachsen: waren es 1992 noch ca. 5.000 Merkmale und Krankheiten, für die genetische Ursachen bekannt waren, so sind es mittlerweile über 10.000 (Hennen et al. 2000). Entsprechende humangenetische Untersuchungen zu Erkrankungsprädispositionen sind in westlichen Gesundheitssystemen bereits seit einigen Jahren Teil der öffentlichen Gesundheitsversorgung. Während die Humangenetik aber bislang auf seltene Erbkrankheiten fokussiert war, eröffnete die massive Ausweitung der genetischen Testmöglichkeiten auf multifaktoriell bedingte, weitverbreitete und chronische Krankheiten wie Tumorerkrankungen, zukünftig auch Herz-/Kreislauf-, neurodegenerative Erkrankungen, die „Genetifizierung der Medizin“ (TAB 2000). Ein Paradigmenwechsel in der medizinischen Versorgung findet also statt: Nicht mehr die Behandlung kranker Individuen allein, sondern die Vorhersage von Erkrankungsdispositionen in ganzen Familien könnte Inhalt medizinischer Versorgung werden.

Die Tendenz besteht, dass das genetische Risiko für eine Krankheit selbst zur Krankheit erklärt wird und man beginnt von „Kranken ohne Symptome“ zu sprechen (Küng 1995). Bei der prädiktiven Medizin wird nicht die Krankheit, sondern das Wissen um eine zukünftige Krankheit zur Belastung. Die Gentest-Diagnose gibt vor, das Risiko zu minimieren, personalisiert aber gleichzeitig das Risiko. Eine breite Anwendung prädiktiver Untersuchungen hat also nicht nur Auswirkungen auf die individuelle Lebensgestaltung, sondern darüberhinaus Implikationen für die Familie und weitere Generationen.

Es ist abzusehen, dass das durch technologische Möglichkeiten forcierte Angebot genetischer Tests zahlloser gesundheitlicher Dispositionen weiter wächst und damit auch der Bedarf, die unspezifische Nachfrage geweckt wird. Es müsse „realistischerweise damit gerechnet werden, dass sich weitgehend sinnlose Tests etablieren können“ (Hennen et al. 2001). Zwischen ethischen Bedenken und Plädoyers für Forschungsfreiheit spielen schließlich auch wissenschaftliche Konkurrenzfähigkeit und wirtschaftliche Interessen der Beteiligten wesentliche Rollen (Dalheimer 2001). Der Definitions- und Reglungsbedarf zur Frage, wo Vorsorge bzw. Früherkennung vor Krankheit anfängt und damit die Frage der Abgrenzung der Verantwortlichkeit einer solidarisch-organisierten Gesundheitsversorgung, ist groß. Diese Frage nach *medizinischer Notwendigkeit* genetischer Testung wird sich in den nächsten Jahren wiederholt stellen.

Die Entkoppelung von Diagnostik und Beratung bedeutet die Gefahr einer breiten unqualifizierten Nutzung der Gendiagnostik, welche durch die zunehmende Leistungsfähigkeit und Vereinfachung der Tests und einer sich abzeichnenden Kommerzialisierung noch verstärkt wird. Die neuen Testmöglichkeiten werden eine Veränderung des Krankheitsbegriffes und der Definition der „phänotypischen Normalität“ zur Folge haben. Was als krank oder gesund erwünscht oder unerwünscht eingestuft wird, ist kulturell variabel und unterliegt zusätzlich einer individuell unterschiedlichen Einschätzung. Es ist von enormer Bedeutung, den Blick für die Relationen zu wahren und den Einsatz von Forschung, Wissen und Geld zur Lösung zukünftiger Probleme entsprechend richtig zu gewichten, auch in Anbetracht, dass über 95 % der Behinderungen bei oder nach der Geburt erworben werden (Küng 1995).

Im Zuge des ersten Diskurses um individuelle wie gesellschaftliche Risiken- und Chancenabwägungen humangenetischer Untersuchungen (vgl. u. a. Mikl et al. 1996) wurde der rechtliche Rahmen sowie Standards der Versorgungs-

**vermehrtes Wissen um
genetische
Krankheitsursachen**

**Ausweitung der
genetischen
Testmöglichkeiten**

**„Kranke ohne
Symptome“**

Bedarfsweckung

**mögliche Etablierung
sinnloser Tests**

**Verantwortlichkeit einer
solidarischen
Gesundheitsversorgung**

**Entkoppelungsgefahr
von genetischer
Diagnostik und Beratung**

**Blick für Relationen
wahren**

**festgelegter rechtlicher
Rahmen in Österreich**

Forderung nach Harmonisierung

Schema zur Notwendigkeits-beurteilung noch ausständig qualität in Österreich – international vorbildlich – festgelegt. Für Europa gibt es bislang aber keine einheitlichen und verbindlichen Richtlinien, Normen oder Mindeststandards für die angebotenen humangenetischen Dienste (Janson 1999). Während also die rechtlichen Rahmenbedingungen in Österreich (Gentechnikgesetz) gut abgesteckt sind, steht die Entwicklung eines Rasters/Schemas zur Beurteilung der medizinischen Notwendigkeit genetischer Testung im Rahmen eines öffentlichen Gesundheitssystems, das den Anspruch von gleichem Zugang zu Leistungen für alle hat, noch aus.

2.1 Monogen und multifaktoriell bedingte Erkrankungen

Gewissheit über Mutationsträgerstatus

Humangenetische Tests, die Mutationen einzelner Gene für monogen-bedingte Erbkrankheiten identifizieren können, fanden Ende der 90er Jahre Eingang in die humangenetische Beratungspraxis: Ratsuchenden, denen bisher nur auf der Basis von Familienanamnesen gewonnene Wahrscheinlichkeiten über ihr persönliches Risiko, Träger der erblichen Anlagen für eine Krankheit zu sein, angeboten wurden, eröffnete sich zum Teil die Möglichkeit, Gewissheit über das Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen der entsprechenden erblichen Anlagen zu erlangen. Da prädiktive Diagnostik zu monogenetisch-bedingten Erbkrankheiten Möglichkeiten für pränatale Diagnosen und Familienplanung betroffener Familien eröffnete, wird diese primär unter dem Aspekt der „Vermeidbarkeit“ von (Erb-)krankheit, aber auch unter Eugenik und der Diskriminierung von Behinderten diskutiert.

mögliche Kostenübernahme bei Krankheitsvermeidung

Die österreichischen Sozialversicherungen übernehmen unter dem Aspekt der Möglichkeit der *Vermeidung von Krankheit* die Kosten für humangenetische Diagnostik und Beratung. Diagnostik, die für das Individuum bestimmend ist, läuft unter dem Titel Krankenbehandlung, Diagnostik, die für die Familienplanung bestimmend ist, unter dem Begriff Vorsorge (Näglein 2001).

Aussagen zu kumulierten Risikowahrscheinlichkeiten

Die Ausweitung der Testmöglichkeiten auf multifaktoriell bedingte Anfälligkeiten für weitverbreitete „Volkskrankheiten“ wird kontroversiell diskutiert. Während Untersuchungen zu monogenetischen Erkrankungen klare/eindeutige Aussagen zum Trägerstatus und zum absoluten Risiko (Lebenslang gleichbleibend) machen, können genetische Untersuchungen zu multifaktoriell bedingten Erkrankungen nur Aussagen zu errechneten kumulierten Risikowahrscheinlichkeiten machen, die sich je nach Lebensalter und Familiengeschichte verändern. Eine große Unsicherheit bleibt auch bei positivem Testergebnis bestehen.

Übersicht 2.1-1: Ausgewählte genetisch bedingte Erkrankungen

Erkrankungsarten	
„monogenetische“ Erbkrankheiten	Chorea Huntington Stoffwechselerkrankungen Zystische Fibrose Hämophilie
Krebskrankungen mit hereditärem Anteil	Mamma- und Ovarialkarzinom kolorektales Karzinom
Krankheiten mit genetischer Suszeptibilität	Diabetes mellitus neurodegenerative Erkrankungen Herz-/Kreislauferkrankungen

Für die öffentliche Gesundheitsversorgung wesentlich ist die Frage nach dem *Nutzen* genetischer Tests für den Einzelnen, für die Familie und für die Gesellschaft und eng damit verbunden mit den möglichen medizinischen Folgen einer humangenetischen Untersuchung:

- Besteht eine Möglichkeit der Verhinderung der Erkrankung (Familienplanung)?
- Besteht eine Möglichkeit der gezielten primären Prävention der Erkrankung?
- Besteht eine Möglichkeit der erfolgreichen Frühbehandlung?

**Wesentliches
für die öffentliche
Gesundheitsversorgung**

2.2 Epidemiologie

Die Einbettung humangenetischer Diagnostik in ein öffentliches Gesundheitssystem wirft die Frage nach der Genotyp- bzw. Phänotyp-Bestimmung auf. Diese Unterscheidung ist zum einen für eine „Screening-Politik“-Entwicklung von Relevanz, zum anderen aber auch für die Aussagekraft, das heißt das Differenzierungspotential genetischer Tests, von Bedeutung.

2.2.1 Phänotyp und Genotyp

Eine Definition zur Genotyp-/Phänotyp-Differenzierung unterschiedlicher Präventionsstrategien wird von Juengst in Khoury et al. 2000 vorgeschlagen:

- Genotyp-Prävention wird mit dem Ziel der Unterbrechung der Weitervererbung genetischer Veranlagungen durch Testung des Trägerstatus, Beratung zur Familienplanung, pränatale Diagnostik und Terminierung der Schwangerschaft durchgeführt,
- Phänotyp-Prävention wird mit dem Ziel die Verhinderung von Erkrankung und Tod unter jenen Menschen von spezifischem Genotyp durchgeführt. Phänotyp-Prävention kann durch Veränderung krankheitsverursachender Faktoren (Umweltfaktoren, Lebensstil), durch Maßnahmen der Frühdiagnostik oder durch prophylaktische Interventionen erfolgen.

Genotyp-Prävention

Phänotyp-Prävention

Im Fall von monogenetischen Erkrankungen zielt humangenetische Diagnostik *oft* auf Verhinderung der Weitervererbung (Genotyp-Prävention) der Erbkrankheit ab, aber *zuweilen* auch auf Früherkennung und Behandlung (Phenylketonurie). Bei Erkrankungen, die einen hereditären Anteil aufweisen (Mamma- und Ovarialkarzinom, Kolonkarzinom) oder eine hereditäre Disposition (Diabetes mellitus) angenommen wird, ist die Phänotyp-/Genotyp-Korrelation dagegen wenig klar.

**unterschiedliche Geno-/
Phänotyp-Korrelation**

Eine öffentliche Screening-Politik zu weitverbreiteten erblich-bedingten Erkrankungen kann aber nur auf Phänotyp-Prävention abzielen (Khoury et al. 2000)!

Technisch werden die diagnostischen Möglichkeiten immer erweitert, bisher wurden vor allem Mutationen untersucht. Bei einer Mutation kann es sich um eine Punktmutation (der Austausch eines einzigen Nukleotids; nicht mit einem Polymorphismus zu verwechseln), eine Deletion (das Fehlen eines größeren DNA-Abschnittes) oder um eine Insertion (das zusätzliche Vorhandensein einer DNA-Sequenz) handeln. Der Begriff Mutation impliziert meist auch eine funktionelle Veränderung des Genprodukts.

**Mutationsarten:
Punktmutation,
Deletion, Insertion**

**funktionelle Veränderung
des Genprodukts**

**Polymorphismen
verändern ...**

... Genprodukt nicht

Andererseits könnten in Zukunft aber auch Polymorphismen, das sind Variationen, die die Funktion des Genprodukts (Protein) nicht verändern, bedeutsam werden. Es existieren von jedem Gen zwei Kopien (eine mütterlicherseits und eine väterlicherseits) und somit auch zwei Genprodukte. Die Detektion einer(s) Mutation/Polymorphismus beruht darauf, dass diese beiden Allele miteinander verglichen werden. Es kann nun vorkommen, dass sich die beiden Gene in einzelnen Basen unterscheiden, ohne die Sequenz des Genprodukts zu verändern. Ebenso kann es zu einem Austausch einer einzelnen Aminosäure im Genprodukt kommen, die aber die Funktion des Proteins nicht verändert.

2.2.2 Mutationshäufigkeit in Populationen

**5 % der
Mammakarzinome
hereditär bedingt**

Nur etwa 5 % aller Mammakarzinome werden ererbten Mutationen der Gene BRCA 1 und BRCA 2 zugeschrieben. In epidemiologischen Studien wird aber geschätzt, dass etwa 1 von 500 US-Amerikaner (Streuung in Coughlin et al. 2000) oder 1 in 833 (Ford in Coughlin und Burke 2000) Träger der BRCA 1 Genmutation (BRCA 1 Genotypus) ist. Für Österreich werden 13.000 MutationsträgerInnen geschätzt. Die Häufigkeit für BRCA 2 wird auf 1:400 geschätzt. Für Österreich bedeutet das geschätzte 20.000 BRCA 2 Mutationsträger (Rutter 1999, Mutationsdatenbank: <http://www.nhgri.gov/>).

**weiter Streuungsbereich
der Erkrankungswahrscheinlichkeit von
50–90 %**

**bedingte
Ergebnisübertragung auf
andere Populationen**

Eine individuelle Erkrankungswahrscheinlichkeit kann nur mit großen Unsicherheitsfaktoren (bzw. in einem weiten Streuungsbereich von 50–90 %) bestimmt werden. Die Mutationspenetranz ist dabei in verschiedenen Ethnien sehr unterschiedlich: Eine wesentlich höhere Häufigkeit von einzelnen Genmutationen bei wahrscheinlich unterschiedlicher Penetranz wurde in einzelnen Populationen (Ashkenazi Juden, Isländer) beobachtet (Hesch et al. 2002). Die Mutationshäufigkeit des Genotypus ist daher für die Erkrankungswahrscheinlichkeit von großer Bedeutung: Epidemiologische Studien einer ethnischen Gruppe (weiße US-Amerikaner) können nur bedingt Aussagen zu anderen Ethnien machen, daher sind nationale Mutationsregister von großer Bedeutung, werden aber auch kontrovers diskutiert.

Tabelle 2.2-1: Mutationshäufigkeit (BRCA 1 und BRCA 2) in unterschiedlichen Populationen

Gene	Population	Frequenzen (Bevölkerung)	Risiko im 70. Lebensjahr	Mutationsträgerinnen-Anteil bei Brustkrebsdiagnose vor dem 40. Lebensjahr
BRCA 1	Aschkenazi/USA	1,15 %	59,9 %	36,7 %
BRCA 2	Aschkenazi/USA	1,1 %	28,3 %	6,7 %
BRCA 1 und BRCA 2	Australien	-	40 %	6 %
BRCA 1 und BRCA 2	UK	-	-	4,8 % (Brustkrebs <45 Jahre)
BRCA 1	USA (Washington State)	-	-	6,2 % (Brustkrebs <35 Jahre)
BRCA 2	Island	0,6 %	37,2 %	12 %

Quelle: Wagner 2001a

Im BRCA 1-Gen sind über 450 Mutationen beschrieben, im BRCA 2 über 250: Wesentlich ist, Mutations-Prävalenzen in Regionen mit hoher Mammakarzinominzidenz herauszufinden, ebenso wie in diesen Populationen der Frage nach den zusätzlichen endogenen wie exogenen Faktoren nachzugehen, die die ausschlaggebende Rolle für die tatsächliche Erkrankung der Mutationsträger sind. So gibt es zwar erste Erkenntnisse zur Anfälligkeit bestimmter Genotypen für umweltbedingte Karzinogene, die quasi als Katalysator der Erkrankung zum Ausbruch verhelfen (z. B. Phenylalanin Exposition beim Phenylketonurie Phänotyp), für hereditäre Karzinome liegen noch keine Erkenntnisse zu Umwelt-Einflüssen, d. h. zur Umwelt-Interaktion bei spezifischem genetischen Risiko vor. Diese Forschungsrichtung, dass Umwelteinflüsse Krebs auslösen, insbesondere bei bestehendem Risiko, sollte keinesfalls vernachlässigt werden!

Frage nach zusätzlichen endogenen und exogenen Faktoren

Unklar ist heute, welchen Anteil die unterschiedlichen Mutationsvariationen an der tatsächlichen Erkrankungen haben. Unklar ist auch die Bedeutung von BRCA 1 und BRCA 2 Mutationsträgerschaft – ohne entsprechende Familien-geschichte für eine Erkrankungsrisikoeinschätzung. Das ist insofern von Bedeutung, als in der „Ausdünnung“ der Familienstrukturen, d.h. späte und wenige Geburten, eine Familienanamnese als informativer Rückhalt schwierig durchführbar ist.

nicht vollständige Familienanamnesen erschweren ...

Die Koppelung von Patientenversorgung und Forschung ist nicht nur für die Qualitätssicherung der klinischen Ergebnisse wesentlich, sondern auch für die Erhebung epidemiologischer Daten zu Mutationspenetranz und –varianten in Populationen (Mutationsregister), die wesentlich für die Abgrenzung der Risikogruppen – und damit auch der Begrenzung der Ausweitung – ist. Die Koppelung kann sich aus als problematisch erweisen und zwar dann, wenn Forschungs- gegen Patienteninteressen stehen. Weiters sind Anwendungsregister zu den Ergebnissen der „Früherkennungsmöglichkeiten“, das heißt zur intensivierten Observanz und zur prophylaktischen Mastektomie und Ovarrektomie, die die langfristige Dokumentation zur Wirksamkeit verschiedener Präventionsstrategien, ermöglichen, sinnvoll (Fentiman 1998).

Patientenversorgung verbunden mit Forschung

2.3 Kostenaspekte

Erste Kosten-/Nutzen-Analysen zu humangenetischer Diagnostik (Heimdal et al. 1999) hereditärer Karzinomerkkrankungen kommen zu dem Ergebnis, dass der Nutzen dort am größten ist,

- wo das a-priori Risiko der Population am höchsten,
- das Krankheitsbild schwerwiegend,
- die Therapien langwierig und aufwendig sind.

Die Identifizierung und Abgrenzung von Hochrisikofamilien ist daher von größter Relevanz für kosten-effektive Strategien.

größte Relevanz

Die zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre, u. a. Daten aus dem Deutschen Krebshilfe Projekt „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ haben gezeigt, dass in maximal 50 % der Hochrisikofamilien Mutationen in BRCA 1 und BRCA 2 nachweisbar sind (Bandolier 1997; Schmutzler et al. 1999; Koch 2001c; Wagner 2001b). Andere Formen der Inaktivierung (Methylierung, Mutationen in regulatorischen Genen) oder auch ein weiteres BRCA (3) Gen sind wahrscheinlich. Das heißt, dass selbst bei einem auf Hochrisikofamilien konzentrierten Screening ein großer Teil der Tests negativ ist. Die Auswahl der Patienten ist also aus klinischen und gesundheitsökonomischen Gründen von großer Bedeutung.

Wichtigkeit der Auswahlkriterien

Tabelle 2.3-1: Kostenstellen
(unter Beachtung von 12 bis 15 Mitgliedern pro Familie)

humangenetische Untersuchung	Laboranalyse	DNA-Isolierung PCR Gen-Sequenzierung
follow-up	genetische Beratung	davor und danach
	Observanz	klinische Untersuchung 2x p.a. Brust-Ultraschall 2x p.a. Mammographie 1 x p.a. MRI 1 x p.a. Biopsien Vaginosonographie 2 x p.a. Tumormarker 2 x p.a.
	prophylakt. Operationen	Mastektomie (wenige) Ovarektomie (viele)
	psychosoziale Betreuung	

Quelle: Heimdal et al. 1999; Wagner 2001a

**kostenintensive
Beratung**

Da die Beratung das kostenintensivste Element in der humangenetischen Untersuchung ist, besteht die Gefahr, dass bei einer „Kommerzialisierung“ in diesem Bereich gespart wird. Die Beratung beeinflusst aber die Patientenentscheidung wesentlich und ist auch für die Benennung eventuell vorliegender Kontraindikationen von Bedeutung.

2.4 Ethische, rechtliche, regulative Fragen

**österreichisches
Gentechnikgesetz**

**prädiktive genetische
Diagnostik: „Für und
Wider“**

Der öffentliche Diskurs zu präsymptomatischen und prädiktiven humangenetischen Untersuchungen von genetischen Risiken währt seit Beginn der Möglichkeiten genetischer Diagnostik. Die wesentlichen Punkte im Diskurs sind gut dokumentiert (Parens 1996; Vineis 1997; Kodish et al. 1998; Hennen et al. 2000etc.) und haben auch in der österreichischen Gesetzgebung (Gentechnikgesetz) ihren Niederschlag gefunden. Sie sollen hier nur soweit diskutiert, angerissen werden, als sie für die Regulierung wesentlich sind. Die Rahmenbedingungen zur Abwägung der Vor- wie Nachteile humangenetischer Diagnostik, bzw. zu deren Regelung, sind schon weitgehend „vorgedacht“. Wichtige Punkte sind:

- der Respekt vor Autonomie/Selbstbestimmung, d. h. dem Recht, den eigenen Trägerstatus zu wissen und zu verstehen, vermittelt in non-direktiver Beratung, ebenso wie die Achtung des Rechts „nicht-zu-wissen“, auch die Verantwortlichkeit gegenüber zukünftigen Generationen wird betont,
- die Unsicherheit bzw. Verlässlichkeit, Aussagekraft und Qualität der angebotenen genetischen Test- und Beratungsdienste,
- die Unsicherheit des Nutzens aufgrund der Ermangelung effektiver Vorsorgeoptionen,
- die individuellen wie gesellschaftlichen (sozialen wie monetären) Kosten wie Diskriminierung und Stigmatisierung sowie
- die Infragestellung der Fokussierung auf genetische Dispositionen und dem inhärenten Außer-Acht-Lassen anderer (exogener, umweltbedingter) Einflüsse.

Offensichtlich ist, dass in jenen Ländern, in denen humangenetische Untersuchungen auch kommerziell angeboten werden (USA), größere Unsicherheit zur Testqualität, zur Beratungsqualität, zur Vertraulichkeit und zum Schutz der Daten herrschen (Parens 1996). Einzelne europäische Bioethiker plädieren für große Zurückhaltung im Angebot humangenetischer Untersuchungen (Huibers et al. 1998), da sie eine Wertverschiebung zugunsten einer „genetischen Exkulpation“ exogener Karzinogen-Verursacher zugunsten persönlicher „Anfälligkeit“ mit sich bringen, eine Entsolidarisierung öffentlicher Gesundheitssysteme durch Riskendiskriminierung ermöglichen, weil in einer Kosten-Nutzen-Abwägung Druck auf Frauen entsteht, für sie inakzeptable, aber eventuell relativ-effektive Therapien zu wählen, weil eine große Marktmacht Interesse hat, den Bedarf zu wecken und den Markt zu erweitern (Parens 1996).

kommerzielle Angebote

Entsolidarisierung durch genetische Exkulpation

Die sozial-ethischen Fragen werden in der Wissenschaft wie Öffentlichkeit aus verschiedenen Perspektiven, mit unterschiedlicher Gewichtung und Intensität und vor verschiedenem sozial-politischen Hintergrund diskutiert. Konsens (Parens 1996; Wert 1998; Henn et al. 1999; Henn 2000; Turnbull 2000) ist, dass die Beratung *vor* und *nach* einer genetischen Untersuchung *das zentrale Element* zugunsten einer informierten Entscheidung („informed consent“) ist: diese muss zum einen

Beratung durch ein multidisziplinäres Team

- multidisziplinär, zum anderen
- unabhängig von kommerziellen Interessen und Forschungsinteressen sein.

2.5 Kulturelle und psychologische Aspekte

Ein großer und klarer Zusammenhang besteht zwischen Art der Beratung und Entscheidungsfindung. Die Risikoeinschätzung des Patienten prägt nicht nur die Entscheidung zugunsten der Durchführung eines Tests, sondern auch zur Wahl der Therapieoption. Die Darstellung der wissenschaftlichen Daten, das heißt, die Art, die Daten („framing of data“) und auch die damit verbundenen Unsicherheiten zu präsentieren, beeinflussen die Entscheidung. Üblicherweise werden relative Risikoreduktionen als Therapieerfolge dargestellt, Angaben in Absolutzahlen sind aber für eine sinnhafte Interpretation der Ergebnisse zielführend und ergeben einen anderen Eindruck (vgl. dazu auch Kapitel 6 „präventive und therapeutische Optionen“).

„framing of data“

Eine objektive Darstellung wissenschaftlicher Ergebnisse – die in einer *non-direktiven Beratung* unabdingbar ist – aus Präventions- und Therapiestudien erfordert nicht nur die Darstellung eines möglichen Nutzens, sondern mit gleicher Wertigkeit auch das Fehlen des Nutzens, bzw. möglicher Schäden (vgl. am Beispiel Mammographie-Screening vorexerziert von Mühlhauser et al. 1999). Eine objektive Darstellung bietet eine faire Grundlage zur Entscheidungsfindung Betroffener. Welches Wissen aber in einer Beratung überhaupt als relevant eingeschätzt wird, ist zusätzlich durch die Profession (Ausbildung und professionelle Sozialisierung) bestimmt. Neben dem medizinisch/genetischen Wissen wird vor allem Kompetenz in Psychologie, Ethik und Lebensberatung gefordert.

non-direktive Beratung

Einschätzung relevanten Wissens abhängig von professioneller Sozialisierung

Ein Überblick über 15 empirische Studien zu den emotionalen, kognitiven und lebensrechtlichen Auswirkungen prädiktiver humangenetischer Diagnostik (Broadstock et al. 2000) sagt aus, dass in keiner der Studien zusätzlicher Stress, Angst oder Depression *nach* der Untersuchung festgestellt werden konnte. Kein Unterschiede, beziehungsweise häufig sogar Erleichterung wurde sofort nach der Untersuchung, ebenso wie nach längerem „Follow-up“ (12–36

**gute „coping“-Strategien
in Hochrisikofamilien**

Monate) beobachtet. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass jene Menschen, die aus Hochrisikofamilien kommen, sehr bewusst an die prädiktive Untersuchung herangehen, bereits gute „coping“-Strategien erlernt haben/mitbringen, da sie aufgrund der Erkrankungen in ihrer Familie schon vor der Untersuchung extremen emotionalen Belastungen ausgesetzt waren. Der Nutzen der genetischen Diagnostik wird mit „the psychological benefit of relief from uncertainty“ bei Mutationsträgern ebenso wie Nicht-Trägern beobachtet. Zusätzlich beeinflusst die Familienstruktur der betroffenen Personen die Wahrnehmung der Nützlichkeit der prädiktiven genetischen Diagnostik unterschiedlich (Evans et al. 2001).

Der Review deckt sich mit weiteren Aussagen:

„The diagnosis of a sporadic disease comes as a traumatic surprise and means the end of unburdened life, whereas persons at risk for a familial disease typically have experienced the suffering of affected relatives and thus do not start the diagnostic procedure from a unburdened state of mind.“ (Henn 1998)

**belastende
Ungewissheit**

Erfahrungsberichte aus Zentren für familiären Brustkrebs in Deutschland zeigen, dass sich von jenen, die in die Einschlusskriterien fallen, nach einer Bedenkzeit etwa 75 % zu einer Genanalyse entschließen (Von der Groeben et al. 1999). Die Auseinandersetzung mit dem konkreten Wissen über ein erhöhtes Risiko ist für die meisten psychisch weniger belastend als die Ungewissheit hinsichtlich einer eventuellen genetischen Disposition. Bei etwa 13 % (ebenda) ergeben sich aufgrund der psychischen Konstellation – aus der Beurteilung des Psychotherapeuten – Kontraindikationen:

- unklare oder neurotisch überlagerte Motivation
- inadäquate Erwartung und Vorstellung hinsichtlich der Genanalyse
- hohe psychische Belastung
- behandlungspflichtige psychische Erkrankung
- ungünstige Bewältigungsstrategien in der bisherigen Biographie.

**Gründe für
Inanspruchnahme einer
genetischen Beratung**

Die Motivation, eine Beratung aufzusuchen (Henn 1998), kann aus therapeutischen Gründen (Präventionsmaßnahmen oder effektive Therapien), aus pragmatischen Gründen (Familienplanung und/oder Verwendung des „geheimen“ Wissens für Versicherungsabschlüsse) oder aus emotionalen Gründen (Hoffnung auf unbeschwertes Leben und Suche nach Sicherheit) erfolgen. Alle drei Motivationen stellen unterschiedliche Anforderungen an das Beratungsteam.

2.6 Gesellschaftliche Positionen

Vertretungen gesellschaftlicher Gruppen (Patienten, Konfessionen, Frauen) haben bislang – im Vergleich zu Positionierungen von Interessensgruppen bei Gendiagnostik bei Erbkrankheiten – keine/kaum Positionen oder Statements zu humangenetischen Untersuchungen bei hereditären Karzinomerkkrankungen abgegeben.

Allein eine US-amerikanische Frauenbewegung, Council for Responsible Genetics („Our Bodies Ourselves“), legte in einem Positionspapier „Breast Cancer Genes: Myths and Facts“ 1998 (Boston Women’s Health Book Collective 1998) Folgendes nieder:

- Ein positives Testergebnis macht keine Aussage, ob man an Mamma- oder Ovarialkarzinom erkranken wird. Es macht nur die Aussage, dass man ein erhöhtes Erkrankungsrisiko hat.
- Ein negatives Testergebnis bedeutet nicht, dass man nicht an Mamma- oder Ovarialkarzinom erkranken wird. Er bedeutet, dass man ein nur durchschnittliches Erkrankungsrisiko hat.
- Es existiert keine effektive/wirksame Präventionsmaßnahme. Es wird angenommen, dass das Entfernen der Brust oder der Ovarien das Erkrankungsrisiko senkt: das Erkrankungsrisiko wird aber nicht gänzlich eliminiert.

Ein Test kann verschiedene Nebenwirkungen haben:

- Ein positives Testergebnis kann psychologisch – für Individuum und Familie – zerstörerisch wirken.
- Ein positives Testergebnis kann zu Diskriminierung führen: gesunde Menschen sind aufgrund ihres Genstatus verletzlicher (Versicherung, Arbeitsplatz, etc.)
- Tests, mit limitierter prädiktiver Aussagekraft, können Frauen zu unnötigen Eingriffen wie prophylaktischer Mastektomie und Ovarektomie verleiten.
- Die Überbewertung genetischer Faktoren lassen Umweltfaktoren unbedeutender erscheinen und lenken die Aufmerksamkeit von exogenen krebserzeugenden Faktoren (Hormone, Chemikalien, Pestizide etc.) ab. Eine „Genetifizierung“ von Krebs „vernebelt“ soziale und umweltbedingte Verursacher.
- Bevor keine effektiven Präventionsstrategien und differenzierte Tests, die die verschiedenen Varianten der sogenannten Krebsgene identifizieren können, vorliegen, „benefit mainly the commercial companies that market the tests“.

Diese Position ist im US-amerikanischen Kontext der Verbreitung genetischer Tests durch kommerzielle Anbieter und den damit verbundenen Implikationen (Verbreitung präventiver Mastektomie) formuliert worden.

kaum Positionierungen von gesellschaftlichen Gruppen

Statement vom „Council for Responsible Genetics“:

zu genetischen Testergebnissen

und Präventionsmaßnahmen

sowie zu

Nebenwirkungen und Folgen

3 Mamma- und Kolorektalkarzinom -- Beschreibung

Brust- und Dickdarmkrebs zählen weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen. In Österreich stellen ebenfalls das Mammakarzinom und das kolorektale Karzinom eine der häufigsten Krebserkrankungen dar. Im Jahr 1998 erkrankten in Österreich insgesamt 4.599 Menschen, davon 4.553 Frauen und 46 Männer an Brustkrebs sowie insgesamt 4.919 Menschen, davon 2.499 Männer und 2.420 Frauen an kolorektalen Karzinomen (Vutuc 2002).

**häufigste
Krebserkrankungen**

Brustkrebs macht rund ein Viertel (25,5 %) der Krebserkrankungen bei österreichischen Frauen aus, an zweiter Stelle liegen Dickdarmkarzinome (14,2 %), gefolgt von Tumoren der Gebärmutter und des Gebärmutterhalses. Österreichische Männer erkranken am häufigsten an Prostatakarzinomen (20,5 %), gefolgt von Lungenkrebs (16 %) und Krebserkrankungen des Dickdarmes (14,7 %) (Krainer et al. 2002).

Krebserkrankungen sind die zweithäufigste Todesursache nach Herz-Kreislauf-erkrankungen in Österreich. Ungefähr 20 % aller Österreicher sterben an Krebserkrankungen, im Jahr 1999 verstarben 1.562 Frauen und 15 Männer an Brustkrebs, sowie 1.322 Männer und 1.349 Frauen an kolorektalen Karzinomen (Vutuc 2002).

**zweithäufigste
Todesursache**

Die meisten Krebserkrankungen basieren auf einer zufälligen Häufung von Risikofaktoren und entstehen auf einer nicht familiär bedingten, zufälligen Basis (Spontanmutationen). Nur 5–10 % der Mamma- und kolorektalen Karzinome sind auf hereditäre Faktoren zurückzuführen. Ein vererbtes verändertes Gen ist in diesen Risikofamilien hauptverantwortlich für das erhöhte Krebsrisiko. Der angeborene, aber auch der erworbene (spontane) Ausfall der Funktion der sogenannten Tumorsuppressorgene ist ein wichtiger Faktor bei der Entstehung von Krebs (Krainer et al. 2002).

**zufällige Häufung von
Risikofaktoren**

Die Familienanamnese nimmt in der genetischen Beratung eine Schlüsselposition ein. Sie soll zu einer präzisen Risikoabschätzung, einer effektiven genetischen Beratung und zu angemessenen medizinischen Folgeuntersuchungen und Interventionen führen (ASCO 1998).

**hereditäre
Karzinomsyndrome**

Erkennung von familiären Karzinomsyndromen (Cole et al. 2000):

- hohe Frequenz eines Tumors in einer Familie
- früher Erkrankungsbeginn
- multiple primäre Tumore
- bekannte Assoziationen wie z. B.: kolorektale und endometriale Adenokarzinome.

Erbliche Krebsformen beruhen darauf, dass eine bestimmte genetische Mutation als Hypothek an alle Zellen des Embryos weitergegeben wird. Abhängig vom betroffenen Gen und seiner Funktion im Gewebeverbund kann dies zu frühen Tumorentwicklungen führen. Vererbt wird also nicht die Krebserkrankung selbst, sondern eine erhöhte Neigung zum Auftreten mehrerer Krebsformen oder anderer Störungen der Gewebedifferenzierung. Bei autosomal-dominant vererbten Tumordispositionen ist von der Keimbahnmutation zunächst nur eine Genkopie betroffen. Genträger haben statistisch gesehen ein hohes Risiko, dass auch das zweite Allel durch eine somatische Mutation, die im Laufe des Lebens erworben wird, seine Funktion verliert (Bartram 1999).

**Vererbung einer
erhöhten Neigung ...**

**... zu Erkrankung an
Tumoren**

Tabelle 3-1: Beispiele für Erkrankungen mit autosomal-dominant vererbter Tumordisposition

Genfunktion	Erkrankung	Chromosom und Lokus
Tumorsuppressorgene	FAP	APC 5q21
	Mamma-/Ovarial-Karzinom	BRCA 1 17q21 BRCA 2 13q12
	Familiäres Melanom	PI6 9p21
Onkogene	Papilläres Nierenzellkarzinom	MET 7q31
DNA-Reparaturgene	HNPCC	MLH 1 3p211
		MSH 2 2p16

Quelle: Bartram 1999

**eingeschränkte
Voraussage bezüglich
Penetranz/Expressivität**

Für jedes Individuum entstehen im Laufe seines Lebens unvorhersagbare Mutationen in seinen somatischen Geweben. Daher ist die Voraussage des Phänotyps aus der primären DNA-Sequenz prinzipiell eingeschränkt. Die Penetranz gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Mutationsträger erkranken wird, die Expressivität drückt den jeweiligen Schweregrad der auftretenden Erkrankung aus (Bartram et al. 2000).

3.1 Mammakarzinom

**häufigste
Krebserkrankung bei
Frauen**

~5 % hereditär bedingt

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in vielen industrialisierten Ländern. Nur ein geringer Anteil (~ 5 %) der Mammakarzinome ist auf Vererbung zurückzuführen. Der Großteil (~ 95 %) ist durch Sontanmutationen bedingt. Für Österreich wird angenommen, dass etwa 250 bis 400 Frauen pro Jahr an vererbtem Mammakarzinom erkranken (Wagner et al. 2000/2001). Bei einem Risikopersonen-Screening ist wesentlich, dass auch Familienangehörige in die Diagnostik und Beratung zum Trägerstatus einbezogen werden (können). Für einen labortechnisch- und kosteneffektiven Einsatz der genetischen Testung ist eine bereits erkrankte Person mit bekannter Mutation wesentlich.

frühes Erkrankungsalter

**Aufschluss durch
Familienanamnese**

Hereditärer Brustkrebs unterscheidet sich von sporadischen Fällen durch das frühe Erkrankungsalter, der höheren Prävalenz von bilateralen Manifestationen und einer größeren Anzahl von assoziierten Tumoren bei den betroffenen Personen. Im Gegensatz dazu treten sporadische Brustkrebserkrankungen in späterem Lebensalter und meist einseitig auf. Histologie, Morphologie, Metastasierungsmuster und Überlebenszeit verhalten sich bei hereditären und sporadischen Mammakarzinomen ähnlich. BRCA 1 assoziierte Mammakarzinome sind oft histologisch undifferenzierter, überexprimieren das Tumorsuppressorprotein p53 und sind Hormonrezeptor negativ. Die Annahme zu hereditärem Brustkrebs ist gegeben, wenn eine Frau zwei oder mehrere erstgradige Verwandte (Mutter, Schwester, Tochter) mit zum Teil prämenopausal diagnostiziertem Brustkrebs hat. Das Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken, beträgt bei Vorkommen bei Mutter oder Schwester von bilateralem Brustkrebs 25 %, bei unilateralem Brustkrebs 15 % für die betroffene Frau. Das Lebenszeitrisiko, an einem sporadisch auftretendem Mammakarzinom zu erkranken, liegt bei 7 % (Noorani und McGahan 1999).

Übersicht 3.1-1: Einschlusskriterien für eine prädiktive genetische Testung in Österreich

- 2 Brustkrebsfälle vor dem 50. Lebensjahr
- 3 Brustkrebsfälle vor dem 60. Lebensjahr
- 1 Brustkrebsfall vor dem 50. Lebensjahr und
 1 Fall von Eierstockkrebs jeglichen Alters
- 2 Eierstockkrebsfälle jeglichen Alters
- 1 Brustkrebsfall vor dem 35. Lebensjahr
- männlicher und weiblicher Brustkrebs jeglichen Alters in der Familie

Quelle: Kubista et al. 2002

Keimbahnmutationen in den beiden Brustkrebs (**B**reast **C**ancer) Genen BRCA 1 und BRCA 2 sind ursächlich an der Entstehung des familiär gehäuft auftretenden Mammakarzinoms beteiligt. Sie werden autosomal-dominant vererbt. BRCA 1 bzw. 2 sind auf den Chromosomen 17 bzw. 13 lokalisiert und zählen zu den Tumorsuppressorgenen. Ferner gilt die Annahme, dass noch andere bislang unbekannt Genmutationen an der Entstehung von Mammakarzinomen beteiligt sind. Seit der Entdeckung der beiden Brustkrebsgene BRCA 1 und 2 werden laufend neue Mutationen wissenschaftlich beschrieben. Etwa 25 % der hereditären Mammakarzinome sind auf Mutationen in den BRCA 1 und 2 Genen zurückzuführen. BRCA 1 Mutationen zeigen eine größere Prävalenz in Familien mit Brust- und Eierstockkrebs und führen zu einem erhöhten Risiko für Dickdarm- und Prostatakrebs. BRCA 2 Mutationen werden mit weniger Ovarialkarzinomen und einigen männlichen Mammakarzinomen assoziiert (ASCO 1998; Holinski-Feder et al. 1998).

Die Mehrzahl der isolierten Brust- und Eierstockkarzinome treten sporadisch auf, es sind Frauen ohne gehäuftes Familienvorkommen betroffen. Etwa 15–20 % von Brustkrebs werden mit gehäuften familiären Auftreten assoziiert, obwohl kein Beweis für eine bisher bekannte autosomal-dominante Vererbung vorliegt. Weitere Onkogene wie Wachstumsfaktoren/Hormonrezeptoren, Signalumwandler und nukleare Faktoren werden angenommen (Noorani und McGahan 1999). Auch nicht genetische Faktoren sind von besonderer Bedeutung.

Die autosomal-dominante Vererbung betrifft 1–6 von 1.000 Individuen und bietet ein Lebenszeitrisiko von über 80 % an Brustkrebs zu erkranken, mit einem 40 % Risiko vor dem 50. Lebensjahr (ASCO 1998). Die Anzahl der Mutationen und der Mutationstyp in den BRCA 1 und 2 Genen und ihre Penetranz kann signifikant zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen variieren. Obwohl an Brustkrebs hauptsächlich Frauen erkranken, sind in ca. 1 % aller Neuerkrankungen auch Männer betroffen (Noorani und McGahan 1999; Basham et al. 2002).

Die Penetranz ist abhängig von (Vineis et al. 2001):

1. Wichtigkeit der Funktion des Proteins, wofür das Gen kodiert
2. der funktionellen Wichtigkeit der Mutation
3. Interaktionen mit anderen Genen (Proteinen)
4. zusätzlichen somatischen Mutationen
5. Interaktionen mit der Umgebung der Zellen
6. alternierenden „pathways“, die den Funktionsverlust ersetzen können.

Die letzten drei Punkte können bei Individuen variieren.

**bekannte Brustkrebsgene
BRCA 1 und 2**

**Entdeckung neuer
Mutationen**

**weitere entscheidende
Faktoren**

**autosomal-dominante
Vererbung**

**Lebenszeitrisiko
für hereditäres
Mammakarzinom
von 80 %**

**hereditäre
Brustkrebsfälle in
Deutschland**

**BRCA 1 und 2 für
weniger als 50 %
verantwortlich**

Studien deuten darauf hin, dass von 10 Frauen, die Veränderungen in einem der beiden Brustkrebsgene tragen, fünf bis acht Frauen an Brustkrebs erkranken, viele davon schon vor dem 50. Lebensjahr. Dies liegt weit über dem Bevölkerungsdurchschnitt: Derzeit entwickelt eine von 10 Frauen in der Allgemeinbevölkerung mit einer Lebenserwartung von 80 Lebensjahren ein Mammakarzinom, meistens allerdings erst mit über 60 Jahren. Bei 5–10 % der jährlich 47.000 Brustkrebsdiagnosen in Deutschland spielt die erbliche Mutation eine Rolle. Selbst in Hochrisikofamilien sind Trägerinnen von Mutationen in der Minderheit. Bei einem Projekt der Deutschen Krebshilfe wurden in 1.000 Hochrisikofamilien 210 Mutationen im BRCA 1-Gen und 90 Mutationen im BRCA 2-Gen entdeckt. Allerdings können bislang unerkannte Gene eine Rolle spielen. BRCA 1 und BRCA 2 sind vermutlich nur für weniger als die Hälfte der erblich bedingten Brustkrebsfälle verantwortlich. In Deutschland wurden in 300 Familien 75 verschiedene BRCA 1 und 64 verschiedene BRCA 2 Mutationen entdeckt (Koch 2001c). Weitere Auswertungen werden z. B. bei Meindl (Meindl et al. 2002) angeführt.

3.1.1 Risikowahrscheinlichkeit

**Rückschlüsse durch
Kopplungsanalysen**

Erste Studien zur Häufigkeit von BRCA 1 und BRCA 2 Mutationen wurden in Form von Kopplungsanalysen durchgeführt. Hierbei wurde die Vererbung des BRCA 1 Gens innerhalb von Familien mit mindestens vier Betroffenen mit Mamma- und/oder Ovarialkarzinom analysiert. Haben alle Betroffenen das gleiche Allel geerbt, deutet dies auf die ursächliche Beteiligung des Gens am Krankengeschehen (Easton 1996 in Holinski-Feder et al. 1998).

**Auswahlkriterien für
Gendiagnostik-
Aspiranten**

Die häufig getroffene Aussage, dass Frauen mit einer BRCA 1 Keimbahnmutation im Laufe ihres Lebens ein Risiko von 80 % an einem Mammakarzinom und ein Risiko von 40–60 % an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, haben (u. v. a. Kreienberg und Volm 1998), ist in dieser Vereinfachung – ohne familiären Kontext – zu oberflächlich. Die Bedeutung der Familienanamnese und die daraus resultierenden Auswahlkriterien (Einschlusskriterien) für Gendiagnostik-Aspiranten wird aus der untenstehenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle 3.1-1: Wahrscheinlichkeit für BRCA 1 Mutationen in Mammakarzinomfamilien¹

Diagnosealter für BC	vorhergesagte Wahrscheinlichkeit (%) für eine BRCA 1 Mutation			
	Familien mit isoliertem BC	Familien mit BC und OC	Familien mit BC und OC bei einer Person	Familien mit mehreren BC und OC, eine Person mit beiden Tumoren
< 35	17,4	55,1	77,1	96,6
35–39	11,7	43,5	67,8	92,4
40–44	7,7	32,5	57,1	88,5
45–49	5,1	23,4	54,5	82,9
50–54	3,2	16,2	34,6	75,4
55–59	2,1	10,8	25,1	65,9
> 59	1,3	7,1	17,3	54,9

BC ... Mammakarzinom

OC ... Ovarialkarzinom

Quelle: Couch et al. 1997 in Holinski-Feder et al. 1998

¹ Die Daten stammen aus einer BRCA 1 Mutationsanalyse von 169 Familien mit zwei oder mehr Betroffenen.

Aus der hohen Penetranz von BRCA 1 Mutationen in Mammakarzinomfamilien wurde die Bedeutung der Mutation für die Erkrankung abgeleitet. Aus weiteren großen epidemiologischen Studien wurde ein Erkrankungsrisiko bei BRCA 1 Trägern bis zum 70sten Lebensjahr von 68–80 % für Mammakarzinom und 40–60 % für Ovarialkarzinom errechnet. Familien mit Mutationen im BRCA 2 Gen unterscheiden sich phänotypisch von BRCA 1 Mutationsträgern: Ovarialkarzinome treten seltener auf, Mammakarzinome werden auch öfter bei männlichen Mutationsträgern beobachtet.

**Unterschiede
im Phänotyp bei
Mutationen in BRCA 1
und 2**

*Tabelle 3.1-2: Lebenslanges Erkrankungsrisiko (%)
für BRCA-MutationsträgerInnen*

	Frauen		Männer
	Mammakarzinom	Ovarialkarzinom	Mammakarzinom
BRCA 1	90	45	0
BRCA 2	85	25	6

Quelle: Gottlieb 1999

*Tabelle 3.1-3: Inzidenzen und Wahrscheinlichkeiten für
Mammakarzinome² in der Allgemeinbevölkerung*

Diagnosealter	absolute Inzidenz	Erkrankungswahrscheinlichkeit (%)
< 30	1 in 2.169	0,04
< 40	1 in 251	0,40
< 50	1 in 61	1,60
< 60	1 in 24	5,00
< 70	1 in 15	6,60
< 80	1 in 11	9,10
< 85	1 in 9	11,00

Quelle: Mühlhauser und Höldke 1999

Wenngleich auch mit diesen Daten durch oberflächliche Interpretation, oft falsche Aussagen gemacht werden („jede 9. Frau erkrankt an Brustkrebs“), ist doch die wesentlich erhöhte Wahrscheinlichkeit, in Familien mit entsprechender Familiengeschichte an hereditärem Mammakarzinom zu erkranken, offensichtlich.

**höhere Erkrankungs-
wahrscheinlichkeit mit
entsprechender
Familiengeschichte**

3.1.2 Ovarialkarzinom

Beim sporadisch auftretenden Ovarialkarzinom wird in der Allgemeinbevölkerung keine familiäre Häufung beobachtet. Eierstockkrebs ist der ~ 7. häufigste Tumor bei Frauen und kommt selten vor. Das Lebenszeitrisiko, an Eierstockkrebs zu erkranken, beträgt ~2 % (ASCO 1998).

**sporadisch auftretender
Eierstockkrebs**

² Die Daten stammen aus dem Hamburger Krebsregister und wurden für einen (kritischen) Artikel zur Mammographie zusammengestellt (Mühlhauser und Höldke 1999).

Tabelle 3.1-4: Lebenslanges Erkrankungsrisiko (%) für Eierstockkarzinom bei unterschiedlichen Risikofaktoren

keine Familiengeschichte	1,7
1 Verwandte ersten Grades mit Eierstockkarzinom	3,5 bis 7
2 Verwandte ersten Grades mit Eierstockkarzinom	15
2 Verwandte ersten Grades mit Mammakarzinom	3,5 bis 7
selbst an Mammakarzinom erkrankt	3,5
BRCA MutationsträgerIn	16 bis 27
erbliches nicht polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC, Lynch II Syndrom)	3,5 bis 5

Quelle: Gottlieb et al. 2000

**hereditär bedingter
Eierstockkrebs**

Bei hereditär bedingtem Eierstockkrebs kann das Lebenszeitrisiko bis auf 50–60 % ansteigen. Der wichtigste Hinweis ist eine positive Familienanamnese. Die beiden bekanntesten hereditären Ovarialkarzinomformen sind das Mamma-/Ovarialkarzinom-Syndrom und das Ovarialkarzinom assoziiert mit dem HNPCC-Syndrom. Die 5 Jahresüberlebensrate beträgt nur 30 %, zumeist auf Grund zu später Diagnosestellung (Werness et al. 2001).

3.2 Kolorektales Karzinom

**hereditäre kolorektale
Karzinomsyndrome:
HNPCC/FAP**

Etwa 10 % der kolorektalen Karzinome werden auf hereditäre Faktoren zurückgeführt. Das hereditäre nicht-polypöse kolorektales Karzinom (HNPCC) ist bis zu 5 % aller kolorektalen Karzinome verantwortlich, familiäre adenomatöse polyposis (FAP) für etwa 1 %. Es gibt noch weitere seltene kolorektale Krebs syndrome. Patienten mit positiver Familienanamnese, die aber nicht den Diagnosekriterien für FAP bzw. HNPCC entsprechen, machen die größte und schwierigste Gruppe für das Früherkennungsmanagement aus (ASCO 1998). Etwa 10–30 % der Patienten mit kolorektalen Karzinomen haben eine positive Familiengeschichte. In der Mehrzahl der Fälle weisen sie eine nicht einfach zu deutende Familienanamnese auf und werden so auch als sporadisch vorkommend eingestuft.

**höheres
Erkrankungsrisiko**

Das lebenslange Risiko in der Allgemeinbevölkerung an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, beträgt für Männer 3,6 % und für Frauen 3 % (Vutuc 1999). Personen mit einer vererbten Disposition für kolorektalen Krebs haben ein höheres Risiko. Für die Assoziation zwischen der Prävalenz von bestimmten Genmutationen und dem erhöhten Risiko für kolorektalen Krebs liegt gute Evidenz vor (SBU/Alert 2000).

Tabelle 3.2-1: Persönliche und familiäre Merkmale für ein höheres durchschnittliches Dickdarmkrebsrisiko

Merkmale	absolutes Risiko (%) bis zum 70. Lebensjahr
allgemeines Bevölkerungsrisiko	3–6
Polypen	
Familienanamnese	4–7
persönliche Anamnese	
< 1 cm	3–6
> 1 cm	9–18
positive Familienanamnese	
1 EGV < 45. a	15–30
1 EGV 45.–55. a	6–25
1 EGV > 70. a	3–6
1 EGV+ZGV	10
2 EGV	15–30
ICG-HNPCC (Mutationsstatus unbekannt)	35–45
HNPCC-Mutationsträger	70–90
FAP (kein klinisches Screening, Mutationsstatus unbekannt)	40–45
FAP-Mutationsträger	80–90

EGV ... *erstgradig Verwandter*,

ZGV ... *zweitgradig Verwandter*

ICG-HNPCC ... *International Colaborative Group on HNPCC*

Quelle: Wong et al. 2001

Das Lebenszeitrisiko an kolorektalem Krebs zu versterben liegt in der Allgemeinbevölkerung bei ~1: 50, bei Mitgliedern aus Risikofamilien je nach Familienanamnese bei 1: 6–17 (Hicks et al. 1996). Eine vollständige Familienanamnese ist von besonderer Bedeutung. Wenn möglich sollten auch histologische Tumorbefunde vorliegen. In Zusammenschau dieser Befunde müssten spezifische hereditäre Krebs syndrome erkannt werden können (Cole und Sleightholme 2000). Die wichtigsten Schritte für die Erkennung Betroffener sind die Familienanamnese, die Stammbaumanalyse und das junge Erkrankungsalter. Die Detektion der Keimbahnmutation, die allerdings bereits an einem erkrankten Familienangehörigen verifiziert sein muss, ermöglicht die individuelle Risikoeinschätzung für den Betroffenen und dessen Familie und kann zur Karzinomprävention beitragen (Krainer 2001).

**besondere Bedeutung
der Familienanamnese**

**Mutationsdetektion
bei erkranktem
Familienmitglied
erforderlich**

Übersicht 3.2-1: Identifizierung von Hochrisikopatienten

- positive Familienanamnese mit kolorektalen Karzinomen und/oder Polypen
- junges Alter bei Diagnosestellung
- multiple primäre Karzinome bei einem Patienten mit kolorektalem Karzinom
- andere Karzinome mit bekannter Assoziation für hereditäres Risiko für kolorektale Karzinome

Quelle: CancerWeb 2000

Sensitivität der Familienanamnese	In einer Studie wurden Familienanamnesen mit einer Bevölkerungsdatenbank und einem mit ihr verbundenen Krebsregister verglichen und auf Übereinstimmung geprüft, Familienanamnesen wurde eine Sensitivität von 73 % zuteil. Zusätzlich sind sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren wie z. B.: Alter, Ernährung und körperliche Aktivität sowie Rauchen und Alkoholkonsum zu berücksichtigen (CancerWeb 2000).
autosomal-dominant vererbt	Alle bekannten Genmutationen werden autosomal-dominant vererbt. Es werden momentan drei Funktionsklassen an kolorektalen Krebsgenen unterschieden: „gatekeeper“, „caretaker“ und „landscaper“ (CancerWeb 2000).

3.2.1 FAP (Familiäre adenomatöse Polyposis)

Mutation im APC-Gen	FAP ist ein autosomal-dominant vererbtes Syndrom, verursacht durch eine Mutation im APC (Adenomatöse polyposis coli) Gen am Chromosom 5. Dieses zählt zu den „gatekeeper“-Genen.
90–100 %ige Penetranz	Diese Störung kommt weltweit vor und kann beide Geschlechter betreffen. FAP ist das bekannteste der kolorektalen Krebs syndrome, es ist aber nur für weniger als 1 % aller kolorektalen Karzinome verantwortlich. Die Inzidenz beträgt 1:8.000–10.000. FAP weist eine Penetranz von 90–100 % auf.
multiple Darmpolyphen	Klassisch ist die FAP durch über 100 multiple adenomatöse Polypen im Kolon und Rektum gekennzeichnet. Außerdem können Polypen im oberen Gastrointestinaltrakt und auch extraintestinal auftreten, zusätzlich können sich Osteome, Epidermoidzysten, Desmoide und andere maligne Veränderungen wie Schilddrüsentumore, Dünndarmkrebs, Hepatoblastom und Gehirntumore bilden.
Durchschnittsdiagnosealter in Teenagerzeit	Das Durchschnittsdiagnosealter ist die Teenagerzeit. Das Risiko, einen adenomatösen Polypen zu entwickeln, liegt bei geschätzten 90 %. Die meisten Patienten entwickeln bis zum 40. Lebensjahr Darmpolyphen. Ohne Interventionen erkranken die meisten Personen mit FAP in der 4. Lebensdekade an kolorektalem Karzinom. Oft liegen synchrone Tumore vor.
klassische/attenuierte FAP	Mutationen im APC-Gen sind assoziiert mit familiärer adenomatöser Polyposis und attenuierten Formen. Die meisten APC-Mutationen entsprechen dem klassischen FAP-Phänotyp. In wissenschaftlichen Arbeiten wurden über 300 verschiedene krankheitsassoziierte APC-Mutationen beschrieben. Die Geno-/Phänotyp-Korrelation ist abhängig von der Lokalisation des Gendefektes. Auf wissenschaftlicher Basis werden Versuche unternommen, die Korrelation zwischen einer speziellen Lokalisation der Mutation und dem zugehörigen klinischen Phänotyp (extraintestinale Tumore, Schweregrad der Polyposis, kongenitale Hypertrophie des Pigmentepithels der Retina) herzustellen.
Geno-/Phänotyp-Korrelation	
negatives Testergebnis bedeutet ...	Ein abgesichertes negatives genetisches Testergebnis bedeutet für die betroffene Person ein Risiko, das dem in der Allgemeinbevölkerung für kolorektalen Krebs entspricht (Berk et al. 1999; CancerWeb 2000; Cole und Sleightholme 2000; Krainer 2001).

3.2.2 HNPCC (Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom)

HNPCC ist für 3–5 % aller kolorektalen Karzinome verantwortlich. In Österreich sind etwa 400 Patienten jährlich betroffen. Das Durchschnittsalter bei Karzinomdiagnosestellung liegt bei 44 Jahren, im Vergleich zum sporadisch auftretenden bei 64 Jahren. Das Lebenszeitrisiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, beträgt bei HNPCC um 80 %, gefolgt vom Endometriumkarzinom mit etwa 40 % (ASCO 1998; CancerWeb 2000; Krainer et al. 2002).

Charakteristika für das autosomal-dominant vererbte HNPCC sind: kolorektales Karzinom vor dem 45. Lebensjahr, positive Familienanamnese. Lokalisation oral der linken Flexur (in 70 %), vermehrt synchrone und metachrone kolorektale Karzinome (in 30 %), Mikrosatelliteninstabilität, spezielle Tumorpathologien und ein Überlebensvorteil gegenüber sporadisch auftretenden kolorektalen Karzinomen (Krainer 2001).

Kriterien für die Erkennung und die Mutationssuche sind die Amsterdamkriterien. Phänotyp ist klinisch ein kolorektales Karzinom. Die Penetranz beträgt 70–90 %. Die Karzinomexpression findet zu 60 % im kolorektalen Bereich und zu 40 % extraintestinal statt. *Die Voraussage von Lokalisation und Zeitpunkt des Auftretens des Karzinoms ist zum momentanen Zeitpunkt unmöglich* (Krainer 2001)!

**durchschnittliches
Diagnosealter um das
44. Lebensjahr**

80 %ige Penetranz

**Überlebensvorteil
gegenüber sporadischen
kolorektalen Karzinomen**

**unterschiedliche
Penetranz/Expressivität**

Übersicht 3.2-2: Amsterdamkriterien I (1991)

- I Familienmitglied wird vor dem 50 Lebensjahr mit kolorektalem Karzinom diagnostiziert
- mindestens zwei aufeinanderfolgende betroffene Generationen
- mindestens 3 betroffene Familienmitglieder, eines muss ein erstgradiger Verwandter der anderen beiden sein
- Ausschluss einer FAP

Quelle: Wissensnetzwerk-evidence.de 1999; Ho et al. 2000:

Übersicht 3.2-3: Amsterdamkriterien II (1999)

- zumindest 3 Verwandte mit HNPCC-assoziierten Karzinomen
- einer muss ein erstgradig Verwandter der beiden anderen sein
- mindestens zwei aufeinander folgende Generationen müssen betroffen sein
- mindestens einer muss < 50. Lebensjahr diagnostiziert worden sein
- FAP muss ausgeschlossen sein
- Tumore müssen pathologisch verifiziert werden

Quelle: Ho und Yuen 2000

Die Mutation von einem von verschiedenen DNA-Reparatur („mismatch repair“) Genen führt zu HNPCC. Diese Gene zählen zu den „caretaker“-Genen. Sie sind am 2., 3., 5. und 7. Chromosom lokalisiert. *Die weite Verteilung der Mutationen in dem speziellen Gen schließt die Möglichkeit von einfachen Gentests aus!* Kommerzielle Tests stehen für die Suche nach HMSH 2 und HMLH 1, sie machen bis zu 90 % der bekannten Mutationen aus, zur Verfügung. Überprüfung der kolorektalen Tumor-DNA auf Mikrosatelliteninstabilität (MSI) kann mögliche Defekte in den „mismatch repair“-Genen anzeigen, etwa 90 % der HNPCC-assoziierten Tumoren weisen sie auf. Dies führte zur Entwicklung der Bethesda Kriterien (Rüschoff et al. 1998; CancerWeb 2000).

**weite
Mutationsverteilung
in MMR-Genen**

Übersicht 3.2-4: **Bethesda-Kriterien**
zur Testung auf Mikrosatelliteninstabilität

-
- Patienten mit Krebserkrankungen, die die Amsterdamkriterien erfüllen
 - Patienten mit zwei HNPCC-assoziierten Karzinomen einschließlich synchroner und metachroner kolorektaler Karzinome oder assoziierter extragastrointestinaler Karzinome
 - Patienten mit kolorektalem Karzinom und einem erstgradigen Verwandten mit kolorektalem oder extrakolonischem Karzinom und/oder einem kolorektalem Adenom unter dem 40. Lebensjahr diagnostiziert, eines der Karzinome < 45. Lebensjahr
 - Patienten mit kolorektalem Karzinom oder Endometriumkarzinom < 45. Lebensjahr diagnostiziert
 - Patienten mit einem rechtsseitigem histologisch undifferenzierten Zelltyp < 45. Lebensjahr diagnostiziert
 - Patienten mit kolorektalem Karzinom vom Siegelring-Typ < 45. Lebensjahr diagnostiziert
 - Patienten mit Adenomen < 40. Lebensjahr diagnostiziert
-

Quelle: Wissensnetzwerk-evidence.de 1999; Ho und Yuen 2000

**Identifikation von
Risikofamilien**

Diese Kriterien (Amsterdam, Bethesda, MSI) entsprechen einer allgemeinen Möglichkeit HNPCC-Familien zu identifizieren, aber nicht alle Familien mit Mutationen in den „mismatch repair“-Genen erfüllen diese Kriterien. *Allerdings werden 7 von 11 Patienten trotz Erfüllung der Amsterdamkriterien von Chirurgen nicht mit HNPCC assoziiert* (Kraimer 2001).

**zusätzlich
erhöhtes Risiko für
Endometriumkarzinom**

Zusätzlich zu dem erhöhten kolorektalen Krebsrisiko tragen Betroffene ein zusätzliches Risiko, an anderen Krebsarten zu erkranken. Das häufigste ist das adenomatöse Endometriumkarzinom, welches mindestens 1 weibliches Familienmitglied bei 50 % der HNPCC-Familienstammbäume betrifft. Das Risiko für ein Endometriumkarzinom liegt bis zum Alter von 70 Jahren bei 39 %. Es tritt in viel früherem Lebensalter als die sporadischen Fälle auf. Das relative Risiko an Magen, Dünndarm-, Leber-, Gallengang-, Gehirn- oder Eierstockkrebs zu erkranken, beträgt 3–25 mal mehr als das der allgemeinen Bevölkerung, auch das Urogenitalsystem kann betroffen sein (ASCO 1998; CancerWeb 2000).

**Voraussetzung für
Mutationsträger-
Identifikation:
detektierte Mutation
bei erkranktem
Familienmitglied**

Im Alter von 18 Jahren kann nach genetischer Beratung eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt werden, um unter den Risikopersonen die Mutationsträger zu identifizieren. Die Identifizierung des verantwortlichen Gendefektes bei einem erkrankten Familienangehörigen ist Voraussetzung dafür (Grad der Empfehlung: A, Evidenz: II-2). Wenn eine Risikoperson nach genetischer Testung als Mutationsträger ausgeschlossen wird, sind regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen nur wie bei der Normalbevölkerung indiziert (Wissensnetzwerk-evidence.de 1999).

4 Diagnostische Testmethoden

Der Begriff „genetischer Test“ beinhaltet viele unterschiedliche Labormethoden zur Diagnose oder Vorhersage einer genetischen Bedingung oder Suszeptibilität für eine genetisch bedingte Erkrankung. *Genetisches Screening* bedeutet den Einsatz verschiedener Testmethoden zur Untersuchung einer Bevölkerungsgruppe, unabhängig von der Familienanamnese im Hinblick auf eine spezielle Erkrankung. *Genetische Testung/genetische Diagnostik* bedeutet den Einsatz spezieller Untersuchungsmethoden zur Bestimmung genetischer Veränderungen bei ausgewählten Personen mit Verdacht auf ein erhöhtes Risiko aufgrund z. B. ihrer Familienanamnese (Noorani und McGahan 1999).

Unter *prädiktiver genetischer Diagnostik* versteht man die Feststellung oder den Ausschluss eines vorausgesagten Risikos für eine asymptomatische Person. *Es bestehen bei positivem Testbefund Unsicherheitsfaktoren bezüglich, ob eine Krankheit wirklich auftreten wird, wann und in welcher Schwere.* Der Wert der prädiktiven genetischen Diagnostik ist abhängig von der jeweiligen Erkrankung selbst, den Test- und Früherkennungsmethoden, der Therapieeffektivität sowie den Kosten. Zum Beispiel ist bei Brust- und Eierstockkrebs die Nützlichkeit limitiert, weil eine erhebliche Unsicherheit über den positiven prädiktiven Wert des Testes besteht, da die Penetranz bei Brustkrebs auf 36–85 %, bei Eierstockkrebs auf 10–44 % geschätzt wird (Evans et al. 2001).

Den besonderen Chancen, die durch die prädiktive Diagnostik realisiert werden können, stehen hohe Qualitätsanforderungen und die Gefahr von Missbrauch gegenüber. Folgende Problembereiche erfordern spezielle Beachtung:

- labortechnische Sicherheit
- Schlussfolgerungen aus Testergebnissen
- informationelle Dimension der Gendiagnostik (Beratung).

Begriffsbestimmungen:

genetisches Screening

genetische Diagnostik

prädiktive genetische Diagnostik

Beachtung von Problembereichen

4.1 Exkurs: Genetische Aspekte von Mamma- und Kolonkarzinom

Der menschliche Körper besteht bei einem Körpergewicht von etwa 70 kg aus $3\text{--}5 \times 10^{13}$ Zellen. Der Körper ist kein statisches Modell, sondern unterliegt einer ständigen Regeneration, z. B. wird die Haut alle 3–4 Wochen erneuert (Yaar 1990), die Lebenszeit der Erythrozyten beträgt nur ca. 120 Tage (Bratosin et al. 1998) und Darmepithelzellen an der Spitze der Villi werden nur einen Tag alt (Potten et al. 1997). Bei dieser ständigen Beanspruchung der Zellteilung (Proliferation) kann es im Alter zu einer zeitlich und umweltbedingten (z. B.: Stress, Ernährung, Kontakt mit kanzerogenen Substanzen) Akkumulation von DNA-Veränderungen (Mutationen) kommen. Diese sogenannten erworbenen Mutationen können schlussendlich zu einer „spontanen“ Tumorentstehung (Macieira-Coelho 1986; DePinho 2000) führen. Wenn man nun schon eine vererbte Mutation (Keimbahnmutation) in sich trägt, kann dies das Risiko, in jüngeren Jahren an dieser bestimmten Tumorart zu erkranken, erhöhen.

erworbene Mutationen

spontane Tumorentstehung

4.1.1 Phänotyp und Genotyp

unsichere Risikoabschätzung

In den letzten Jahren wurde festgestellt, dass in Familien mit einem gehäuften Vorkommen an bestimmten Krebserkrankungen, Mutationen in charakteristischen Genen auftreten. Der Grund, warum eine Risikoabschätzung, an einem vererbten Leiden zu erkranken unsicher ist, besteht auf dem Unterschied zwischen Phänotyp und Genotyp. Jeder Mensch besitzt von jedem Chromosom – abgesehen von den Geschlechtschromosomen – und somit von jedem Gen zwei Kopien, die sogenannten Allele (eines mütterlicherseits und eines väterlicherseits). Ein gutes Beispiel dafür sind die Blutgruppen: Eine Person mit Blutgruppe A (Phänotyp; die detektierbare Größe ist das Protein A) kann nun den Genotyp AA (homozygot; zwei idente Gene) oder AO (heterozygot; zwei unterschiedliche Gene) besitzen.

Übersicht 4.1-1: Beispiel – Blutgruppen

Blutgruppen	homozygoter Genotyp	heterozygoter Genotyp
Phänotyp A bzw. B	AA bzw. BB	AO bzw. BO
Phänotyp AB	---	AB
Phänotyp O	OO	---

jedenfalls höheres Risiko

Folglich ist es nun möglich, dass eine Person mit einem gesunden funktionellen und einem mutierten defizienten Gen und dem daraus abgelesenen Protein nie an Krebs erkrankt, aber trotzdem ein höheres Risiko hat, als eine Person mit zwei intakten Genen.

4.1.2 „Multi-Step“-Modell der Krebsentstehung

Speicherform des genetischen Bauplanes

Um die Tumorentstehung und -entwicklung erklären zu können, müssen vorab einige Begriffe erläutert werden. Die DNA (**D**esoxyribonukleinsäure, bzw. -**a**cid) ist die Speicherform des genetischen Bauplanes. Das menschliche Genom (die Gesamtheit aller Chromosomen) besteht aus 46 (2 x 23) Chromosomen, wovon ein Chromosomensatz von der Mutter und einer vom Vater erbt wird. Die Chromosomen tragen die Information von ca. 40.000 Genen (nach heutigem Stand des Wissens), die in unterschiedlichen Zelltypen und zu unterschiedlichen Entwicklungsphasen sehr strikt reguliert abgelesen werden. Die Gene bestehen mit Ausnahme der Gene auf den Geschlechtschromosomen aus zwei Kopien, den Allelen. Um von der gespeicherten Information ein funktionelles Genprodukt zu erhalten, wird RNA (**R**ibonukleinsäure, bzw. -**a**cid) von der DNA abgeschrieben (Transkription) und dient als Matrix für die Proteinherstellung (Translation). Das Protein ist nun das funktionelle Genprodukt, das in der Zelle eine oder mehrere bestimmte Funktionen ausübt.

funktionelles Genprodukt

schrittweise Tumorentstehung

Bei der Entstehung eines Tumors handelt es sich immer um eine Abfolge von mehreren Schritten. Im hier gezeigten Schema wird versucht, die sehr komplexe und über Jahre dauernden Vorgänge zu visualisieren. Durch das Einwirken von Umweltfaktoren, wie z. B. UV-Licht auf die Haut oder krebserregenden Substanzen (Kanzerogene) im Darm, werden die Zellen laufend geschädigt. Meistens werden solche „initiierten“ Zellen aus dem Zellverband abgestoßen und sterben ab. Es kann aber sein, dass spontan eine Mutation in einem der „gatekeeper“-Proteine auftritt, wie z. B. in p53 oder APC. Beide Proteine sind „tumorsuppressor“-Proteine, die den Zellzyklus regulieren und eine Zelle zum Absterben bringen können. Durch diese ersten Mutationen

kommt es nun zu einer Erhöhung der Mutationsrate in den betroffenen Zellen und zu einer Akkumulierung von genetischen Veränderungen.

„Caretaker“-Proteine wie DNA-Reparaturproteine sind die nächsten in der Folge, die von Mutationen betroffen sind. Weiters treten in diesem Stadium der Tumorpromotion meist Mutationen von Ras-Proteinen auf. Das sind zentrale Signalübertragungsproteine, die einen wichtigen Stellenwert beim Überleben, der Teilung und dem Wachstum von Zellen haben. Es kommt zu Entwicklung von Adenomen, die noch lokal begrenzt vorliegen und meist operativ entfernt werden können. Wenn die Tumorprogression nun andauert, kommt es zu der sogenannten „loss of heterozygoty“ (LOH). Da man von jedem Gen zwei Kopien hat, existiert eine zeitlang eine Mischung aus mutiertem und funktionellem Protein in den Zellen. Es wird meist das noch funktionelle Protein „abgeschaltet“, um so weitere Wachstumsvorteile zu erzielen. Weiters treten schlussendlich auch in „landscapern“ Mutationen auf, somit entstehen Karzinome. Diese „landscaper“ sind Proteine, die die Struktur der Zelle definieren, wie bei Epithelzellen E-Cadherine, oder z. B. Proteasen, die die Basalmembran zerstören und somit invasives Wachstum und auch Metastasierung ermöglichen (Tomlinson et al. 1996; Hacia et al. 1996).

Tumorpromotion:

„loss of heterozygoty“

**weitere
Wachstumsvorteile**

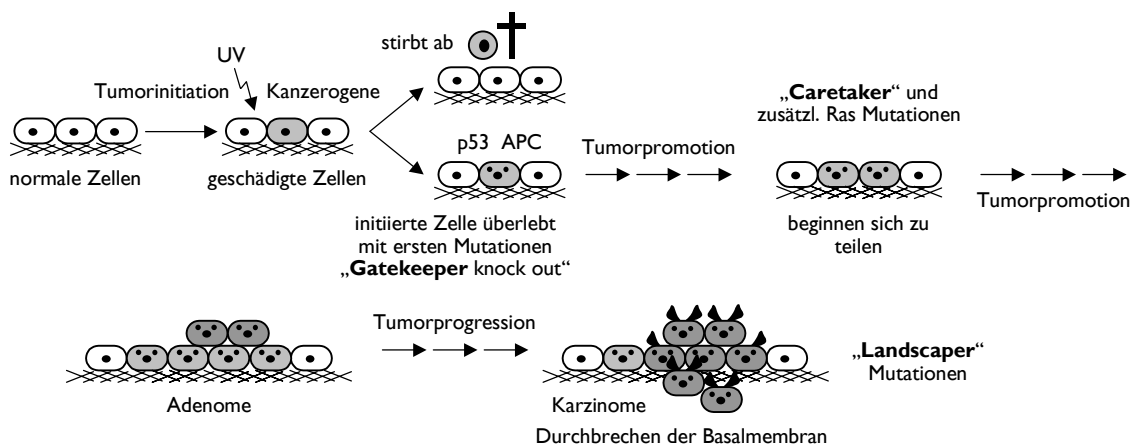


Abbildung 4.1-1: „Multi-Step“-Modell der Tumorentstehung

Liegt nun durch eine ererbte Mutation schon ein Schlüsselprotein funktionslos vor, ist es eine Frage der Zeit, wann es zur Entwicklung einer Tumorerkrankung kommt. Es liegt somit für betroffene Personen eine Erhöhung des Risikos vor.

4.1.3 Beschreibung der Funktionen von Indikatorgenen

Für das vererbte Mamma- und Ovarialkarzinom wurden die beiden „**B**reast **C**ancer Susceptibility Genes“ 1 (Miki et al. 1994) und 2 (Wooster et al. 1995) als hauptverantwortlich definiert. Während bei der vererbaren Form des kolorektalen Karzinoms HNPCC (**h**ereditäres **n**ichtpolypöses **k**olorektales **K**arzinom oder Lynch-Syndrom) mehrere Gene aus der Familie des Mismatch-DNA-Reparatursystems betroffen sein können (Karner-Hanusch et al. 1999).

**verantwortliche
Indikatorgene**

BRCA 1 und 2

Gleichgewichtsstörung im Zellzyklus

Im Brustgewebe kommt es bei jedem Menstruationszyklus zu einer Zellvermehrung, bei Nicht-Eintreten einer Schwangerschaft zur Rückbildung. Somit unterliegt das Drüsengewebe der Brust einer strikt regulierten Zellteilung und einem ebenso strikt geregeltem Absterben der einzelnen Zellen. Bei einer Störung dieses empfindlichen Gleichgewichts kann es im Laufe der Zeit zur Entstehung von Tumoren kommen.

Zusammenhang zwischen Chromosomen- veränderung und Brustkrebs

Es wurde bereits 1990 von Hall (Hall et al. 1990), und unabhängig davon von Claus (Claus et al. 1991) ein Zusammenhang zwischen Brustkrebs und einer seltenen autosomal vererbten Veränderung in einem Allel am Chromosom 17q21 erkannt. 1994 wurde schließlich von Miki (Miki et al. 1994) das BRCA 1 Gen kloniert und charakterisiert. Zur selben Zeit wurde von Wooster (Wooster et al. 1994; Wooster et al. 1995) das BRCA 2 Gen identifiziert.

Tabelle 4.1-1: Charakteristische Daten für BRCA 1 und 2

Name	Anzahl der Exons	Genlokus/Größe des Gens	Größe der RNA/cDNA	Proteingröße AS/kDa	GI der NCBI-Datenbank
BRCA 1	24	17q21/117 kbp	10.798	1.863/220	GI 555931
BRCA 2	27	13q12-q13/64 kbp	13.056	3.418/390	GI 1161383

AS – Aminosäuren;
kDa – KiloDalton, Molekulargewicht des Proteins;
GI – Gene Identification Number;
NCBI – National Center for Biotechnology Information,
für die Genbank existieren mehrere Einträge

Breast Cancer Susceptibility Genes ...

Die Tumorsuppressor-Gene („gatekeeper“) BRCA 1 und 2 kodieren für zwei sehr große und multifunktionelle Proteine, die beide im Brustgewebe, im Thymus und in den Hoden hoch und zu einem geringeren Grad in den Ovarien, der Lunge und der Milz exprimiert werden (Tavtigian et al. 1996). Die Funktion erstreckt sich von Transkriptionsregulation, Beteiligung am DNA-Reparatursystem bis zur Zellzyklusregulation (Borg 2001). Durch diese zentrale Rolle liegen beide dieser Gene und deren davon kodierten Proteine an Schlüsselstellen für die Zellteilung und den Zelltod. Obwohl nun in MutationsträgerInnen nur eines der Allele mutiert ist, kann schon ein defektes oder verkürztes Protein im Laufe des Lebens ein erhöhtes Risiko in sich bergen, an Brust- oder Ovarialkarzinom zu erkranken.

Schlüsselstellen für Zellteilung

Tabelle 4.1-2: Unterschiedliche Arten von Mutationen in BRCA 1 und 2

Gen	Anzahl der Mutationen	Deletion	Insertion	PM Stoppcodon	PM Splicedefekt	PM AS-Austausch
BRCA 1	318	143/45,0 %	44/13,8 %	61/19,2 %	26/8,2 %	44/13,8 %
BRCA 2	154	81/52,6 %	29/18,8 %	17/11,0 %	5/4,0 %	21/13,6 %

PM – Punktmutation; bei den Deletionen sind Exon- und Introndeletionen erfasst, bei den Insertionen auch Inversionen

Quelle: Mutationsdatenbank
http://www.nhgri.nih.gov/Intramural_research/Lab_Transfer/Bic/

nur teilweise Detektion mittels PTT

Von diesen aufgelisteten Mutationen in den BRCA 1 und 2 Genen haben ~ 65 %–90 % ein verkürztes oder eventuell nicht exprimiertes Genprodukt (Wagner et al. 1999; Shattuck-Eidens et al. 1997; Mutationsdatenbank). Diese können mit-

tels PTT erfasst werden. Die restlichen Punktmutationen, die nur zu einem Aminosäureaustausch führen, würden ein falsch negatives Ergebnis im PTT liefern und sind nur mittels DNA-Analyse detektierbar.

hMLH 1 und hMSH 2

Im Darm kommt es am Grund der Krypten zu einer ständigen Zellteilung. Die ausdifferenzierten Zellen werden an die Oberfläche geschoben, wo sie schlussendlich absterben und ausgeschieden werden. Gerade im Kolon, wo es einerseits durch eine Aufkonzentration von toxischen Stoffen während der Verdauung und andererseits durch die ständige Erneuerung der Darmschleimhaut notwendig ist, die DNA laufend zu reparieren und zu verdoppeln, kommt es immer wieder zu Defekten in Proteinen der DNA-Reparaturmechanismen. Beide Gene hMLH 1 (**M**ut**L** **H**omolog 1) und hMSH 2 (**M**ut**S** **H**omolog 2) kodieren für solche DNA-Reparaturproteine. Ebenso wie im Brustgewebe, kommt es bei einer Entgleisung dieser strikt geregelten zellulären Vorgänge zu ungehemmtem Zellwachstum.

... führen zu Defekten bei DNA-Reparaturmechanismen

Tabelle 4.1-3: Charakteristische Daten für hMLH 1 und hMSH 2

Name	Anzahl der Exons	Genlocus/Größe des Gens	Größe der RNA/cDNA	Proteingröße AS/kDa	GI der NCBI-Datenbank
hMLH 1	19	3p21/100 kbp	2.484	756/85	GI 4557756
hMSH 2	16	2p16/	3.145	934/105	GI 4557760

AS – **A**minosäuren;

kDa – **K**ilo**D**alton, Molekulargewicht des Proteins;

GI – **G**ene **I**dentification Number;

NCBI – **N**ational **C**enter for **B**iot**e**chnology **I**nformation, für die Genbank, existieren mehrere Einträge, wobei hier nur die ursprünglichen zitiert sind

Zu Beginn der 90er Jahre wurden sowohl hMLH 1 als auch hMSH 2 in Zusammenhang mit vererbten Kolonkarzinomen entdeckt (Lindblom et al. 1993; Peltomaki et al. 1993). Kurze Zeit später wurden beide als DNA-Mismatch-Repair (MMR) – Gene identifiziert (Fishl et al. 1993; Papadopoulos et al. 1994).

Registrierung in HNPCC-Datenbanken

Tabelle 4.1-4: Verteilung von Mutationsarten in hMLH 1 und hMSH 2

Gen	Anzahl der Mutationen	Deletion	Insertion	PM Stopcodon	PM Splicedefekt	PM AS-Austausch
hMLH 1 ¹	194	89/45,8 %	22/11,3 %	18/9,3 %	5/2,2 %	60/31,4 %
hMLH 1 ²	149	39/26,2 %	15/10,0 %	20/13,5 %	26/17,4 %	49/32,9 %
hMSH 2 ¹	137	68/49,6 %	12/8,8 %	32/23,4 %	3/2,1 %	22/16,1 %
hMSH 2 ²	118	51/43,2 %	11/9,4 %	21/17,8 %	11/9,4 %	24/20,2 %

PM – **P**unkt**m**utation;

bei den Deletionen sind Exon- und Introndeletionen erfasst, bei den Insertionen auch Inversionen

Quelle: HNPCC-Datenbank <http://www.nfdht.nl/>¹ und Mutationsdatenbank http://www.nhgri.nih.gov/Intramural_research/Lab_Transfer/Bic/²

Von diesen aufgelisteten Mutationen in hMLH 1 ergeben bei 67 %-71 % und in hMSH 2 bei 80–85 % ein verkürztes oder nicht exprimiertes Genprodukt. Diese können mittels PTT erfasst werden. Die restlichen Punktmutationen,

nur teilweise Detektion mittels PTT

die nur zu einem Aminosäureaustausch führen, würden ein falsch negatives Ergebnis im PTT liefern und sind nur mittels DNA-Analyse detektierbar. Ähnliche Größenordnungen für ein verkürztes Protein, nämlich 71 % für hMLH 1 und 83 % für hMSH 2, werden in Liu (Liu et al. 1995) angeführt.

APC

„hot spot region“

Im Gegensatz zu den HNPCC-Genen, in denen die Mutationen randomisiert über das ganze Gen verteilt vorliegen, gibt es im APC (Adenomatosis polyposis coli) – Gen eine bestimmte Region im Exon 15, von Codon 169 bis 1393, in der eine Mutation zu klassischer FAP führt. Die am häufigsten vorkommende Mutation ist eine 5bp-Deletion in Codon 1309 mit einem Anteil von 10 % (Laurent-Pung et al. 1998). Alle anderen Mutationen außerhalb dieser „hot spot region“ werden als attenuierte FAPs (Spirio et al. 1998; Giardiello et al. 2001) bezeichnet und/oder korrelieren mit anderen Formen von extraintestinalen Tumoren (Rabelo et al. 2001).

erste Beschreibungen

Die ersten Beschreibungen über einen Zusammenhang von einem Verlust des APC-Lokus und einem malignen Prozess tauchten Ende der 80er-Jahre auf (Herrera et al. 1986; Ashton-Rickardt et al. 1989; Okamoto et al. 1990). Kurz darauf, 1991, wurde von vier von einander unabhängigen Gruppen das APC-Gen beschrieben und charakterisiert (Grodin et al. 1991; Joslyn et al. 1991; Kinzler et al. 1991; Nishisho et al. 1991).

Tabelle 4.1-5: Charakteristische Daten für das APC-Gen

Name	Anzahl der Exons	Genlocus/Größe des Gens	Größe der RNA/c-DNA	Proteingröße AS/kDa	GI der NCBI-Datenbank
APC	15	5q21	8972	2843/309	GI 182396

AS – Aminosäuren;

kDa – KiloDalton, Molekulargewicht des Proteins;

GI – Gene Identifikation Number;

NCBI – National Center for Biotechnology Information, für die Genbank existieren mehrer Einträge, wobei hier nur die ursprünglichen zitiert sind

kodiert für „gatekeeper“-Funktionen

Das APC-Protein kodiert für ein sehr großes Protein, das „gatekeeper“-Funktionen in der Zelle hat. Es ist beteiligt an der Regulation von β -Catenin, einem Zytoskelet-Protein, das zugleich auch als Transkriptionsfaktor wirken kann (Rubinfeld et al. 1993), sowie an der Zelladhäsion (Miyashiro et al. 1995). Eine weitere Funktion ist die Mikrotubuliregulation während der Mitose (Kaplan et al. 2001). Somit nimmt es, ähnlich wie bei BRCA 1 und 2, eine zentrale Rolle bei der Zellteilung ein.

Tabelle 4.1-6: Verteilung von Mutationsarten im APC-Gen

Gen	Anzahl Mutationen	PM				
		Deletion	Insertion	Stopcodon	Splicedefekt	AS-Austausch
APC	337	156/46,3 %	56/16,6 %	94/27,9 %	19/5,6 %	12/3,6 %

PM – Punktmutation; bei den Deletionen sind Exon- und Introndeletionen erfasst, bei den Insertionen auch Inversionen

Quelle: Mutationsdatenbank:

http://www.nhgri.nih.gov/Intramural_research/Lab_Transfer/Bic/

Entdeckung von APC-Mutationen mittels PTT

Bei APC-Mutationen handelt es sich in 96 % der Fälle um ein verkürztes Genprodukt, dass mittels PTT detektiert werden kann.

Weitere Indikatorgene

Die Evidenz für weitere, noch nicht genau charakterisierte Gene, liegt sowohl bei vererbten Formen von Mamma- wie auch Kolonkarzinomen nahe. In finnischen und schwedischen Studien wurde die BRCA 1 und 2 Mutationspenetranz nur mit 21–34 % angegeben. Diese Zahlen liegen weit unter dem Durchschnitt von 50–80 % in der allgemeinen Literatur. In einer gemeinsamen Studie aus Finnland (24 Tumore), Schweden (23 Tumore) und Island (14 Tumore) mit insgesamt 77 Hochrisikofamilien wurde ein neuer Lokus auf dem Chromosom 13 auf q21 definiert (Kainu et al. 2000) und das klonierte Gen BRCA 3 bzw. auch BRCA 4 benannt. Kürzlich wurde von Thompson (Thompson et al. 2002) die Suszeptibilität dieses Gens wieder angezweifelt. Ähnlich verhielt es sich mit einem Genlokus auf dem Chromosom 8p12-p22, der 1997 von Seitz (Seitz et al. 1997) als mögliches viertes BRCA-Gen eingestuft wurde und 2000 von Rahman (Rahman et al. 2000) widerlegt wurde. Es sind nun viele wissenschaftliche Forschungsgruppen auf der Suche nach neuen BRCA relevanten Genloki, unter anderem eine Gruppe an der medizinischen Fakultät der Universität Leiden, Niederlande (<http://www.medfac.leidenuniv.nl/lab-devilee/Research.htm>). Bei den erblichen Formen des Kolonkarzinoms sind schon vier weitere Gene in der niederländischen Mutationsdatenbank (<http://www.nfdht.nl/>) vermerkt. Diese sind MSH 6, MLH 3, PMS 1 und PMS 2, die gemeinsam für ca. 20 % der HNPCC verantwortlich zu sein scheinen (Ho und Yuen 2000; Muller et al. 2002).

**Registrierung in
Mutationsdatenbanken**

4.2 Detektionsmöglichkeiten in Praxis und Theorie

In den letzten 10 Jahren, während der Zusammenhang zwischen Tumorentstehung und einer vererbten Prädisposition für Brust- und Ovarialkarzinom, FAP und HNPCC in der Grundlagenforschung und in klinischen Studien etabliert wurde, haben sich in der Praxis einige Nachweismethoden für diese Indikatorgene durchgesetzt. Die wichtigsten Punkte für die analytische Validierung sind die technische Genauigkeit und die Zuverlässigkeit der jeweiligen Nachweismethode. Dies impliziert „know how“ und Erfahrung mit diesen Methoden und in der Interpretation der Ergebnisse. Die genetische Diagnose für eine Prädisposition für vererbten Brust- und Dickdarmkrebs wird derzeit in Österreich vor allem nur jeweils in einem Labor im AKH Wien durchgeführt. Die Daten werden ebenfalls dort zentral verwaltet.

**methodisches
„know how“**

**Erfahrung in
Ergebnisinterpretation**

Die Keimbahnmutationen können aus dem Blut bestimmt werden, da ja jede einzelne Körperzelle diesen Defekt trägt. Es ist nun möglich in bereits erkrankten, aber auch noch gesunden Individuen eventuelle Veränderungen dieser „Indikatorgene“ zu detektieren.

Blutprobe

Die verschiedenen Labormethoden für die Tumordiagnostik werden wie folgt eingeteilt:

Labormethoden

- *molekulargenetische Methoden:* DNA-Veränderungen werden direkt detektiert (z. B.: Sequenzanalyse, DHPLC, MSI)
- *biochemische Methoden:* nicht die DNA wird auf Mutationen untersucht, sondern die Diagnose findet auf Proteinebene statt und lässt indirekt Rückschlüsse auf Mutationen zu (z. B.: PTT, histochemische Untersuchungen)
- *serologische Untersuchungen:* im Blut werden verschiedene Marker bestimmt.

4.2.1 PTT (Protein Truncation Test)

indirekte Methode

Eine der am weit verbreitetsten biochemischen Methoden, um „mutierte“ Proteine zu detektieren, ist der Proteintrunkationstest (PTT), der auch „in-vitro synthesized protein“-Test (IVPS) genannt wird. Für diesen wird die RNA, entweder aus Tumormaterial oder aus dem Blut, isoliert und in-vitro das korrespondierende Protein mit einer radioaktiv-markierten Aminosäuren in mehreren überlappenden Bereichen translatiert. Anschließend wird in einer Gelelektrophorese dieses Gemisch nach dem Molekulargewicht aufgetrennt und auf einem Röntgenfilm oder mit einer digitalen Methode visualisiert. Zur Kontrolle wird eine „gesunde“ RNA, von der das vollständige Protein abgelesen werden kann, verwendet. Dieser Test kann in kleineren Abschnitten, Exon für Exon, auch aus genomischer DNA durchgeführt werden.

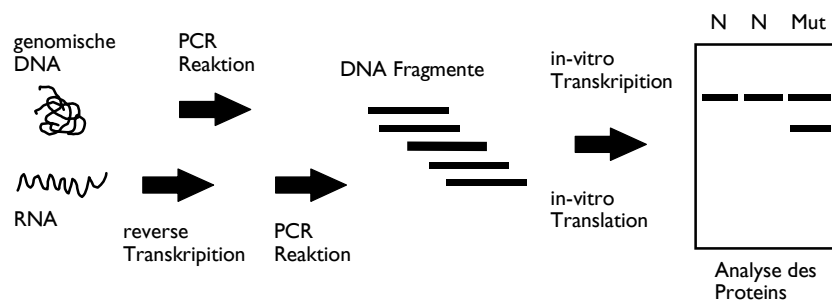


Abbildung 4.2-1: PTT-Schema nach Watson (Watson et al. 1995)

Auswertung

Als Parameter für die Auswertung wird nun die Laufweite oder Migration der synthetisierten Proteine im Gel verwendet:

- Läuft die Probe auf der selben Höhe wie die „gesunde“ Kontrolle, liegt keine oder eine Punktmutation mit Aminosäurenaustausch vor. Die Wahrscheinlichkeit für so eine falsche Beurteilung liegt für APC nur bei 4–5 % (Nishisho et al. 1991; Kinzler et al. 1996) und Mutationsdatenbank), für hMLH 1 bei rund 30 % und für hMSH 2 bei 16–20 % (Peltomaki et al. 1993; Mutationsdatenbanken).
- Detektiert man zwei oder mehrere Signale auf unterschiedlicher Höhe, im Vergleich zur „Kontrolle“, liegt eine Mutation vor.
- Detektiert man keine Signale mehr, kann es sein, dass das Gen vollständig abgeschaltet wurde, dass diese mutierte RNA instabil vorliegt (Bateman et al. 1999) oder dass die Probe nicht fachgerecht gelagert wurde und somit die RNA degradiert ist.

Tabelle 4.2-1: Detektionsraten für HNPCC und FAP-Patienten, die den Amsterdamkriterien entsprechen

Autoren	Kolonkarnom	Methoden	Patientenzahl	Sensitivität	Land
Luce et al. 1995	HNPCC	PTT	12 Familien	50 %	U.S.A.
Nystrom-Lahti et al. 1996	HNPCC	PTT	35 Personen	85,7 %	Finnland
Frogatt et al. 1996	HNPCC	PTT und Sequ.	17 Personen	47 %	U.K.
Powell et al. 1993	FAP	PTT	62 Personen	82 %	U.S.A.
Kirchgesser et al. 1999	FAP	PTT	20 Personen	90 %	Deutschland
Cao et al. 2000	FAP	PTT	28 Familien	79 %	Singapur
Giarola et al. 1999	FAP	PTT mit SSCP	66 Personen	51,5 %	Italien
Wallis et al. 1999	FAP	PTT mit DGGE	190 Personen	55 %	U.K.
Van der Luijt et al. 1997	FAP	PTT mit DGGE	105 Personen	62 %	Niederlande

Sequ. ... Sequenzierung

Quelle: Literaturzitate aus Giardiello et al. 2001

Die Angaben für die Sensitivität schwanken je nach Studie/Land und verwendeten Methodenkombinationen zwischen 52–90 % für detektierbare Mutationen im APC-Gen und zwischen 47–86 % für detektierbare Mutationen in MMR-Genen.

Sensitivitätsschwankungen

Tabelle 4.2-2: Kosten für PTT

Quelle	Land	Kosten in Euro
AGA Technical Review, 2001 (Giardiello et al. 2001)	USA	450–900
aus dem Wiener LGB 2001: Ambulatoriumsbeiträge für WStK, PTT für BRCA 1 und 2 (Wiener Landesregierung 2001)	Österreich	532,11–689,52

Kosten

Der Proteintrunkationstests wird aktuell zur Detektion von Mutationen bei bzw. zur Einklassifizierung von FAP und HNPCC am AKH Wien verwendet.

Tabelle 4.2-3: Vor- und Nachteile des PTT

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • ein schneller und billiger Test • hoher Probendurchsatz möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Genauigkeit variiert und ist abhängig von der Probenahme und -lagerung • Problem der RNA-Degradierung • es können nur Protein-verkürzende Mutationen festgestellt werden

Vor- und Nachteile

4.2.2 MSI (Mikrosatelliteninstabilität)

Wiederholung von DNA-Sequenzen	Mikrosatelliten sind kurze tandemartige Wiederholungen einer DNA-Sequenz, die überall über das Genom verteilt vorliegen. Die Länge dieser Motive beträgt ein bis sechs Basen in bis zu hundert Wiederholungen. Ihre Funktion ist unklar. Allerdings wird deren Analyse von Genetikern als Charakterisierungsmethode verwendet, da diese Sequenzen in individueller Anordnung vorkommen.
Vermehrung mittels PCR	Durch den Verlust von DNA-Reparaturproteinen bei HNPCC kommt es nun zu einer großen Instabilität innerhalb dieser Sequenzen. Es wird nun aus Normalgewebe und Tumorgewebe DNA extrahiert. Diese entnommenen Mikrosatellitenregionen können mit geeigneten Primern mittels Polymerase Chain Reaction (PCR) aufamplifiziert werden. Die PCR ist eine einfache und weitverbreitete in-vitro Methode um kleinste Mengen an DNA zu vermehren und anschließend zu analysieren. Diese rund 100–200 bp langen Sequenzen werden auf einem Gel elektrophoretisch nach ihrem Molekulargewicht aufgetrennt und die PCR-Produkte von Normalgewebe und mit dem korrespondierenden Tumor verglichen. Die MSI wird nach der Anwesenheit von mindestens zwei neu erscheinenden PCR-Fragmenten in der Tumprobe bewertet.
Auftrennung nach Molekulargewicht	
Kategorisierung	Ziel einer Multi-Center-Studie der HNPCC-Studiengruppe Deutschland (Bocker et al. 1997) war es, die Verlässlichkeit der MSI, trotz unterschiedlicher Methoden der Detektion und Interpretation, zu vergleichen, Parameter für die Qualitätskontrolle zu definieren und die Mindestanzahl an zu amplifizierenden Mikrosatellitenloki festzustellen, um eine gute Aussagekraft für die Kategorisierung des Tumors in instabil oder stabil zu erhalten.

Tabelle 4.2-4: Ergebnisse einer Multi-Center-Studie in Deutschland

Labor	Analysen	idete Ergebnisse	falsch positiv	falsch negativ
A	15	13/87 %	2/13 %	0 %
B	14	14/100 %	0 %	0 %
C	4	4/100 %	0 %	0 %
D	10	8/80 %	2/20 %	0 %
E	10	7/70 %	0 %	3/30 %
F	18	18/100 %	0 %	0 %
G	25	23/92 %	1/4 %	1/4 %
Summe	96	87/90,6 %	5/5,2 %	4/4,2 %

Quelle: Bocker et al. 1997

weite Streuung der Ergebnisse	Die Streuung der Ergebnisse, unabhängig ob positiv oder negativ, war sehr weit. Die Treffsicherheit zwischen den einzelnen Labors lag zwischen 70–100 % und mit fast derselben Wahrscheinlichkeit wurde eine falsch positive (5,2 %) wie auch falsch negative Aussage (4,2 %) getroffen.
--------------------------------------	--

Tabelle 4.2-5: Einstufung von mikrosatelliteninstabilen Tumoren

Einstufung des Tumors	mind. 5 Loki evaluiert	> 5 Loki evaluiert
MSI hoch	≥ 2	≥ 30–40 %
MSI niedrig	1	< 30–40 %
MSS	0	0

MSI ... mikrosatelliteninstabil; MSS ... mikrosatellitenstabil

Quelle: Bocker et al. 1997

Wenn man sich nun nur auf die Aussage aus der MSI verlassen will, dann wird in dieser Studie (Bocker et al. 1997) empfohlen, dass die Menge an zu analysierenden Mikrosatellitenloki mindestens fünf sein soll. Im Falle von weniger als zwei positiven sollte man noch fünf weitere Loki überprüfen. Diese Loki sollten verschiedene Strukturen der „DNA-repeats“ abdecken, um eventuelle labortechnische Probleme auszugleichen. Nur durch diese restriktiven Kriterien konnte schlussendlich eine Übereinstimmung von Mikrosatelliteninstabilität und Verlust zumindest eines MMR-Gens, das mittels Immunhistologie vorab bestimmt wurde, erzielt werden.

Analyse von mindestens 5 Loki

Tabelle 4.2-6: Detektionsraten für Kolonkarzinom mittels MSI

Autoren	Kolonkarzinom	Patientenzahl	MSI positiv	Mutation in MMR	falsch positiv	Land
Lukola et al. 1999	familar und sporadisch	38	10	7	30 %	U.S.A.
Bapat et al. 1999a	familar	33	16	18	–	Kanada
Liu et al. 1995	sporadisch	–	–	–	15–20 %	U.S.A.
Simpkins et al. 1999	Endometriumkarzinome	64	53	41	23 %	U.S.A.

In drei von vier Studien kommt es zu 15–30 % falsch positiven Ergebnissen bei MSI. Das bedeutet, dass wesentlich weniger Tumore Mutationen in MMR-Genen haben als Mikrosatelliteninstabilitäten. Etwa 90 % der HNPCC-assoziierten Tumoren weisen eine MSI auf (Rüschoff et al. 1998).

bei HNPCC etwa 90 % MSI-positiv

In Österreich wird die Methode der MSI in einigen Fällen zum *Vorscreening* eingesetzt (Karner-Hanusch 2001).

Tabelle 4.2-7: Vor- und Nachteile der MSI

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • geringe Probenmenge • auch aus Paraffinschnitten oder Formaldehyd-fixierten Proben möglich • schnelle und billige Methode • einfache Laborausstattung ist ausreichend 	<ul style="list-style-type: none"> • große Unzuverlässigkeit der Aussagekraft • Aussagekraft ist stark abhängig von „know how“ und Erfahrung • 15 % der MSI positiven Tumore sind nicht HNPCC-Fälle, sondern sporadisch vorkommende Karzinome (Liu et al. 1995; Herman et al. 1998)

Vor-/Nachteile

4.2.3 Sequenzanalyse

Bei der DNA-Sequenzierung wird der Code der DNA, eine Abfolge aus vier unterschiedlichen Nukleotiden, Adenosin, Thymidin, Guanosen und Cytosin, abgelesen. Bei der Dideoxy- oder Kettenabbruchmethode nach Sanger (Sanger et al. 1975) werden in einen DNA-Strang sukzessive neben den korrekten Deoxynukleotiden noch „falsche“ Dideoxynukleotide eingebaut, die zu einem Kettenabbruch führen. Jedes dieser Dideoxynukleotide ist mit einem andern Fluoreszenzfarbstoff markiert. Schlussendlich wird dieses Gemisch auf einem Gel nach seinem Molekulargewicht aufgetrennt. Die Abfolge an farbstoffmarkierten Nukleotiden wird automatisch in einem Sequenzer gemessen und ausgewertet (siehe Abb.). Man erhält eine Buchstabenabfolge, die der Basen-

Goldstandard

sequenz entspricht. Die Sequenzierreichweite ist auf ca. 250 bp in einem „short run“ beschränkt. Will man nun ein großes Gen, wie z. B. das BRCA 2-Gen bzw. dessen cDNA mit ihren 13 kbp durchsequenzieren, muss man überlappende Bereiche von je 200 bp mit einer Sequenzierung abdecken, man braucht so mindestens 65 Einzelsequenzierungen pro Gen.

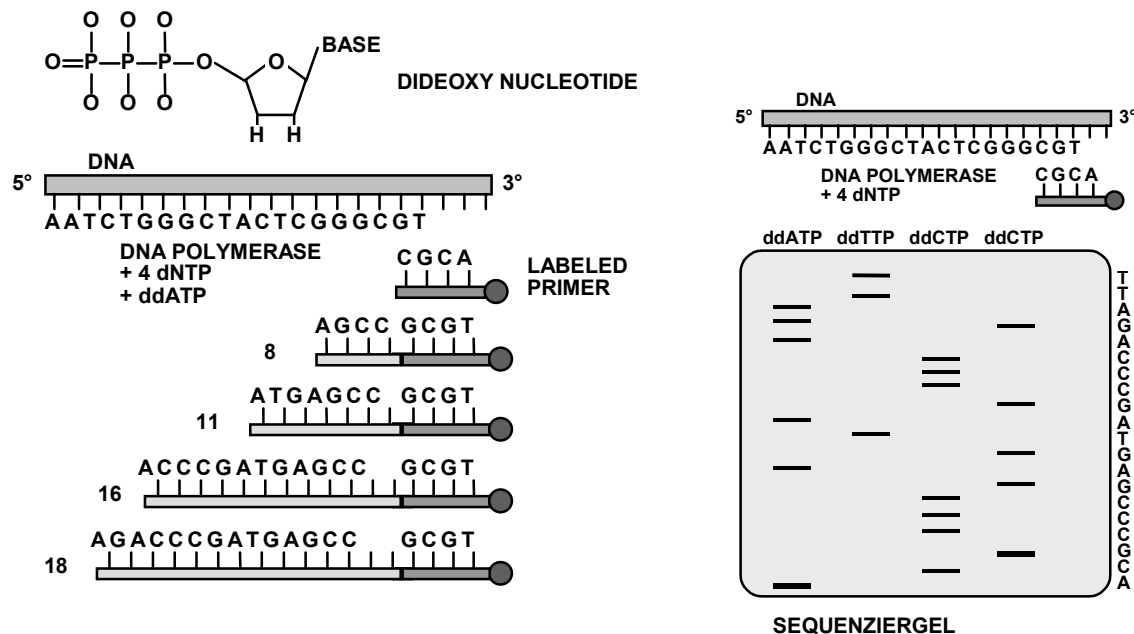


Abbildung 4.2-2: Dideoxymethode nach Sanger (Sanger und Coulson 1975)

Quelle: This figure was taken with permission from

<<http://www.plattsburgh.edu/acadvp/artsci/biology/bio401/DNASeq.html>>

... trotzdem nur
70–95 %ige Genauigkeit

**Sammlung der
Ergebnisse in
Datenbanken**

Trotz der hohen Zuverlässigkeit dieser Methode von bis zu 99 % kann es passieren, dass es in Cytosin/Guanosin-reichen Regionen zu einem sogenannten „Stottern“ der Polymerase kommt und somit die Abfolge der Nucleotide nicht genau detektiert wird. In den „Best Practice Guidelines for Molecular Analysis“ des „European Molecular Genetics Quality Network“ wird die Genauigkeit der Methode mit nur 70–95% angegeben. Eine zusätzliche Ergänzung bei der Sequenzierung ist die Sammlung der detektierten Sequenzen in Datenbanken. Der Vergleich zwischen mehreren Labors gibt so Gewissheit über die erhaltenen Ergebnisse.

Tabelle 4.2-8: Kosten für Sequenzanalysen

Quelle	Land	Kosten in Euro
AGA Technical Review, 2001 (Giardiello et al. 2001)	USA	880,- bis 3.400,-
Eng et al. 1997	USA	1.200,-
American Medical Association, 2001	USA	2.900,-
Myriad BRAC Analysis™	USA	2.700,-
Aus dem Wiener LGB 2001: Ambulatoriumsbeiträge für WStK (Wiener Landesregierung 2001), Sequenzierung/Segment BRCA 1 u. 2, ang. 70 Segmente	Österreich	140,-/Segment → 9.800,-

Umrechnungskurs: U.S.Dollar zu Euro: 1 € entspricht 0,9038 \$

Tabelle 4.2-9: Vor- und Nachteile der Gensequenzierung

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • wird als „Goldstandard“ gewertet • halbautomatisch 	<ul style="list-style-type: none"> • teuer • niedriger Probendurchsatz

Vor-/Nachteile**Aktuelle Patentsituation**

Die amerikanische Firma Myriad Genetics Inc. (Salt Lake City, Utah) hält seit 1998 das U.S. Patent für BRCA 1 und 2 und nun seit Mai 2001 noch zusätzlich vier kanadische, zwei australische und ein neuseeländisches Patent für die BRCA-Gene. Während vom europäischen Patentamt nur das Patent für die Methode, mit der Nummer 0699754 „Method for Diagnosing a Predisposition for Breast and Ovarian Cancer“, verliehen wurde. Das Patentieren von Genen wird noch vehement verhindert.

unterschiedliche Patentvergabe:**USA/Europa**

Bei den von Myriad Genetics angebotenen Tests, BRAC Analysis™ und Colaris™, handelt es sich um die Durchsequenzierung der betroffenen Gene für Mammakarzinom und HNPCC. Es wird entweder vollständig durchsequenziert oder bei einer schon bekannten familiären Mutation nur mehr spezifisch auf diese untersucht. Die Blutproben werden zu Myriad Genetics Inc. eingeschickt und das Resultat wird in drei bis vier Wochen zugesandt.

Tabelle 4.2-10: Testkosten

Testname	Methode	Kosten in Euro
Comprehensive BRAC Analysis™	Durchsequenzieren von BRCA 1 und 2	2.700,-
Multisite 3 BRAC Analysis™	Spez. für Ashkenazi-Mutationen	420,-
Single Site BRAC Analysis™	für familiär bekannte Mutation	370,-
Comprehensive COLARIS™	Durchsequenzieren von hMSH 2 und hMLH 1	2.200,-
Single Site COLARIS™	für familiär bekannte Mutation	300,-

Quelle: MDS Laboratory Services 2000, Kanada

4.2.4 DHPLC (Denaturing High Performance Liquid Chromatography)

Als rasche, zuverlässige und kostengünstigere Alternative zur vollständigen Gensequenzierung wurde vor einigen Jahren die DHPLC entwickelt. Die HPLC ist eine vollautomatische Methode, die routinemäßig in der anorganischen/organischen Chemie und Biochemie zum Auftrennen, Reinigen oder Analysieren von Substanzen verwendet wird, unabhängig davon, ob es sich dabei um komplexe organische Verbindungen oder biochemisches Material handelt. Es wird eine flüssige Probe, z. B. DNA in wässriger Lösung, mit einer konstanten Geschwindigkeit durch eine HPLC-Säule gespült, die durchlaufende Flüssigkeit wird an einem Sensor analysiert. Der eigentliche Auftrennschritt findet in der HPLC-Säule statt. Diese ist gefüllt mit einer Matrix, an der die aufzutrennenden Proben für eine gewisse Zeit, die sogenannte Retentionszeit, zurückgehalten werden. 1995 wurde nun von Öfner und Underhill die Methode der denaturierenden hochauflösenden Flüssigkeitschromatographie (DHPLC) entwickelt (Xiao und Öfner 2001). Das „denaturierende“ an dieser Methode ist, dass die Auftrennung in der HPLC-Säule bei erhöhter Temperatur, zwischen 50 und 65°C, knapp unter der jeweiligen Schmelztemperatur der DNA-Fragmente, durchgeführt wird.

etablierte Alternative**Auftrennung in HPLC-Säule ...****... bei erhöhter Temperatur**

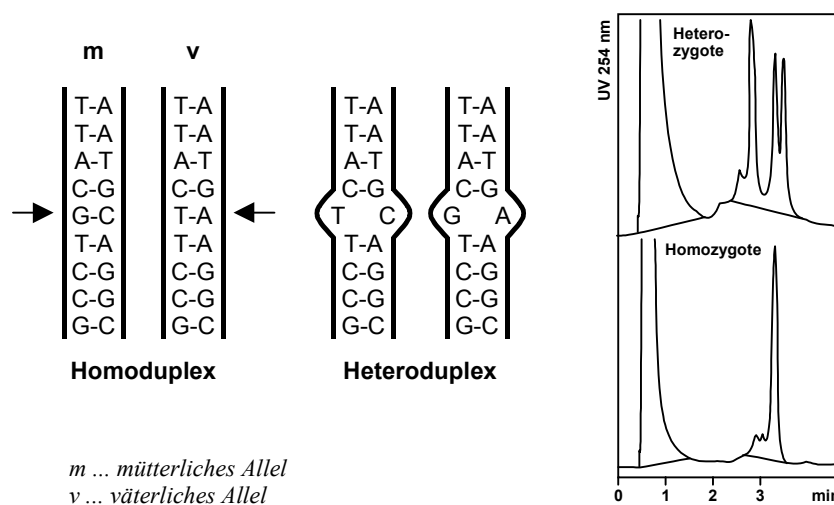


Abbildung 4.2-3: Denaturing High Performance Liquid Chromatography

Quelle: <http://insertion.stanford.edu/dhplc.html>

Mutationsanzeige durch zusätzliche Banden

Von genomischer DNA werden mittels PCR 200–1.100 bp lange DNA-Fragmente synthetisiert. Unterscheiden sich nun die beiden Allele des untersuchten Gens, werden in der PCR auch zwei unterschiedliche Produkte synthetisiert. Durch das Erhitzen während des Denaturierungsschrittes werden die DNA-Doppelstränge aufgeschmolzen und trennen sich voneinander, beim Abkühlen paaren sich die Stränge wieder und bilden nun Homoduplices und Heteroduplices zu gleichen Teilen. Bei der anschließenden Analyse in der DHPLC werden nun Homo- und Heteroduplices unterschiedlich lange zurück gehalten. Durch das Auftreten von zusätzlichen Banden wird das Vorhandensein einer Mutation ersichtlich. Die Abbildung zeigt die Profile einer DHPLC-Analyse:

Die DHPLC wird nicht nur für die Mutationsanalyse in BRCA-Genen, sondern auch in vielen anderen, wie z. B. ATM-Gen (Ataxia teleangiectasia), Faktor VIII-Gen (Blutgerinnungsfaktordefekt bei Hämophilie A) eingesetzt (Xiao und Oefner 2001).

Tabelle 4.2-11: Detektionsraten der DHPLC

Autoren	Gen	Patienten	Alternative Methode	DHPLC
Bennett et al. 2001	DMD	8	65 % (PCR)	92 %
Klein et al. 2001	VHL	79	Sequenzierung	67 % ¹ /93 % ²
Colosimo et al. 2002	Hämoglobin	70	Sequenzierung	100 %
Orlow et al. 2001	INK 4A	142	Sequenzierung	100 %
Bunn et al. 2002	LDLR	35	64 % (SSCP)	100 %
Eng et al. 2001, Multi Center Study	BRCA I	58	72 % (SSCP) 76 % (CSGE) 91 % (TDGS)	100 %

DMD – **D**uchenne **M**uscle **D**ystrophy Gene;
 VHL – **H**ippel-**L**indau Tumorsuppressor Gen;
 INK 4A – Tumorsuppressor Gen;
 LDLR – **L**ow **D**ensity **L**ipid **R**eceptor

SSCP – **S**ingle **S**trand **C**onformational **P**olymorphism;
 CSGE – **C**onformation **S**ensitive **G**el **E**lectrophoresis;
 TDGS – **T**wo **D**imensional **G**ene **S**canning

¹ Varian-Helix System,
² Wave Nucleic Acid
 Fragment Analysis
 (Transgenomics Inc.)

Diese Methode ermöglicht ein rasches Screening auf eventuelle Mutationen/Polymorphismen, also Unterschieden zwischen den beiden Allelen. Falls eine Mutation detektiert wird, wird dieses PCR-Fragment sequenziert und das Ergebnis der DHPLC somit bestätigt. Die Methode wird generell als zuverlässig, rasch durchführbar und kostengünstiger als der Goldstandard Gensequenzierung bezeichnet.

**Ergebnisbestätigung
durch Sequenzierung**

Tabelle 4.2-12: Kosten für DHPLC

Quelle	Land	Kosten in Euro
aus dem Wiener LGB 2001: Ambulatoriumsbeiträge für WStK, betreffend DHPLC BRCA 1 u. 2 (Wiener Landesregierung 2001)	Österreich	2.541,- 3.126,-
Lowe Syndrome Association: im Vergleich 2100,- Euro bei Sequenzierung für 43 Exons (http://www.lowesyndrome.org)	USA	1.055,-

Die Kosten aus den USA betreffend Gensequenzierung und DHPLC können aus mehreren Gründen (z. B.: kommerzielle Labors, größerer Bedarf) nicht eins zu eins auf europäische bzw. österreichische Gegebenheiten übertragen werden.

Tabelle 4.2-13: Vor- und Nachteile der DHPLC

Vor- und Nachteile

Vorteile	Nachteil
<ul style="list-style-type: none"> • rasche Analyse, ca. sechs Minuten/Probe • hoher Probendurchsatz möglich • kostengünstiger als vollständiges Durchsequenzieren 	<ul style="list-style-type: none"> • die genaue Mutationsstelle ist nur in Kombination mit Sequenzierung des PCR-Fragments detektierbar

Aktuelle Patentsituation

Das österreichische (Patent Nr. 398.973) und das U.S. Patent für das Säulenmaterial halten G. Bonn, C. Huber und P. Öfner. Dieses Patent wurde exklusiv an die Firma Transgenomic Inc. lizenziert. Das Patent (U.S. Patent 5.795.976) für die DHPLC hält die Stanford Universität, es wurde an Transgenomic Inc. sowie an die Firmen Agilent, Quiagen und Varian lizenziert. Die DHPLC wird z. B. unter den Namen WAVE (Transgenomic Inc.) und HELIX (Varian) vertrieben.

DHPLC-Patentvergabe

4.2.5 Weitere Methoden

Bei allen weiteren Methoden wird ebenfalls auf DNA-Ebene nach Veränderungen zwischen den beiden Allelen gesucht. All diese Methoden sind zeit-aufwendiger als die DHPLC und erlauben auch nur ein erstes Feststellen einer Mutation. Wo diese genau lokalisiert ist, muss ebenfalls per Sequenzierung nachgewiesen werden.

Southern Blot

„blotten“

Der Southern Blot-Test ist die älteste Methode um DNA zu analysieren (Southern 1975). Die isolierte genomische doppelsträngige DNA wird nach dem Zerschneiden mit spezifischen Enzymen elektrophoretisch nach ihrem Molekulargewicht in einem Gel aufgetrennt und auf eine Membran übertragen. Diesen Vorgang nennt man „blotten“. Mit sequenzspezifischen Proben wird das gewünschte Gen detektiert. Durch einen Vergleich mit einer „normalen“ Probe (z. B. von einem gesunden Individuum) kann beurteilt werden, ob dieses Gen verkürzt (deletiert), vermehrt (amplifiziert), vermindert oder vielleicht gar nicht mehr vorkommt. Punktmutationen, Splicevarianten oder kurze Deletionen/Insertionen lassen sich mit dieser Methode nicht identifizieren. Abhängig von den Veränderungen in den untersuchten Genen liegt die Aussagekraft zwischen 20–60 %.

SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism)

Bestimmung von
Punktmutationen

Die SSCP ist einer der meistverbreitetsten Labormethoden zur Bestimmung von Punktmutationen (Orita et al. 1989). Bei der SSCP werden mittels PCR von genomischer DNA ca. 150–300 bp lange DNA-Fragmente hergestellt und diese dann auf einem denaturierenden Gel nach ihrem Molekulargewicht aufgetrennt. Durch die Denaturierung mit Formamid liegt die ansonsten doppelsträngige DNA nun in Einzelsträngen vor. Liegen nun Sequenzunterschiede vor, laufen diese Stränge auf unterschiedlichen Höhen im Gel. Ihre Sensitivität ist vom untersuchten Gen abhängig und wird mit 60–95 % angegeben (Eng und Vijg 1997).

CSGE (Conformation Sensitive Gel Electrophoresis)

ähnlich SSCP

Die CSGE basiert auf einem ähnlichen Prinzip wie SSCP und wird zur Untersuchung von Punktmutationen eingesetzt. Nach der PCR-Amplifikation von maximal 500 bp der gewünschten genomischen DNA wird diese unter milden denaturierenden Bedingungen zur Heteroduplexbildung gebracht und in einem Gel elektrophoretisch nach ihrem Molekulargewicht als Doppelstrang aufgetrennt. Wieder ist das zu beurteilende Kriterium ein Unterschied in der Laufhöhe zwischen Hetero- und Homoduplices. Die Sensitivität um Punktmutationen zu detektieren wird mit 67–100 % angegeben (Korkko et al. 1998; Blesa et al. 2000; Rozycka et al. 2000).

4.3 Zukunftsperspektiven

„Chip“-Technologien

In den letzten Jahren, seit dem es möglich ist, mit Hilfe von geeigneten Computersystemen riesige Datenmengen zu verarbeiten und zu verwalten, hat sich die Methode „Gen Expression Monitoring“ in der Forschung und nun auch schon in der Diagnostik durchgesetzt (Scheda et al. 1995). Die „DNA-Chip“-Analyse ermöglicht so ein rasches Screening auf genetische Varianzen in der DNA, z. B. vererbte Mutationen oder Polymorphismen, und Veränderungen in der Genexpression zwischen Normal- und Tumorgewebe festzustellen. Sie findet auch in der Pflanzenbiotechnologie und bei der Analyse von Bakterien ihre Anwendung.

„DNA-Chips“ sind Glasplättchen in der Größe von ca. 2 x 2cm, auf denen bis zu 10.000 kurze cDNA-Stücke, charakteristische Sequenzen für bestimmte Gene, maschinell aufgebracht werden. Aus dem Blut, dem Gewebe oder auch aus der Zellkultur wird die DNA bzw. mRNA isoliert und in-vitro vermehrt und mit Fluoreszenzfarbstoff markiert. Diese markierten DNA-Fragmente werden auf „Chips“ aufgebracht. Bei dieser sogenannten Hybridisierung handelt es sich um das Paaren von zwei Einzelstrang-DNAs, wobei in diesem Fall eine am „Chip“ immobilisiert vorliegt und die zweite aus der Probe synthetisiert wird. Die Fluoreszenzsignale der hybridisierten DNA-Fragmente werden detektiert und voll automatisch ausgewertet. Dieser schnellen Möglichkeit Daten zu produzieren, hinkt allerdings die Validierung der biologischen Relevanz einzelner solcher ermittelten Targetgene in der Grundlagenforschung noch hinterher. „DNA-Chips“ können zur Detektion vererbter genomischer Varianzen einfach und rasch eingesetzt werden.

Tabelle 4.3-1: Vor- und Nachteile der „Chip“-Technologie

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • rasche und günstige Screening-Methode • geringe Menge an Untersuchungsmaterial notwendig • auch aus eingefrorenen Proben möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • hohe Anschaffungskosten • Datenflut, hohe Anforderungen an Datenverwaltung • schwierige Bewertung der biologischen Relevanz

Speziell für die vererbten Formen von Brustkrebs wurde von Ingrid Hedenfalk (Hedenfalk et al. 2001) gezeigt, wie sich BRCA 1 und 2 Mutationen-positive Tumore in der Expression von Genen untereinander und im Vergleich zu sporadischen Fällen deutlich unterscheiden. Mit Hilfe dieses Wissens ist es möglich, Tumore in einem Schnelltest bei Verdacht auf eine erbliche Form einzustufen und einer adäquaten Behandlung zuzuführen. An der Abteilung für Spezielle Gynäkologie (AKH Wien), wird soeben versucht, „DNA-Chips“ zur Unterscheidung von Normal-, Tumor- oder Metastasengewebe zu entwickeln.

rasches Screening mittels „DNA-Chips“ ...

... von bis zu 10.000 typischen DNA-Sequenzen

offene Fragen zu biologischer Relevanz

Vor-/Nachteile

„DNA-Chips“ in Entwicklung

Tabelle 4.3-2: Ausgewählte wissenschaftliche Arbeiten

Autor	Gen	Krankheit
Hacia et al. 1996	BRCA I	Brustkrebs
Cronin et al. 1996	CFTR	Zystische Fibrose
Kozal et al. 1996	HIV-I Clade B Protease	AIDS
Huber et al. 2001	p53	diverse Tumore

„DNA-Chip“-Technologie in Österreich

Viele biologische sowie medizinische Universitätsinstitute in Österreich verfügen über die Möglichkeit mit DNA-Chips oder Microarrays zu arbeiten. Die folgende Auflistung soll einen kurzen Überblick bieten:

Tabelle 4.3-3: Ausgewählte Firmen und Institute in Österreich, die „DNA-Chips“ entwickeln und vertreiben

Institut/Firma	Standort
VBC-Genomics	Wien
Inst. für Molekulare Pathologie	Univ. Wien
Abt. für Spez. Gynäkologie	AKH Wien
Oridis Biomed Forschungs- und Entwicklungs GmbH	Graz

Link zu internationalen Firmen und Instituten, die „DNA-Chips“ entwickeln und/oder vertreiben: <http://www.gene-chips.com/>

Möglichkeiten und Erwartungen

Vergleiche zwischen Tumorexpressions- profilen

Der vielversprechendste Ansatz in der Humanmedizin ist das „molekulargenetische“ Beobachten von Tumoren während der Behandlung und danach. Es werden einerseits die Expressionsprofile von Normalgewebe und dem Tumor eines Patienten und andererseits die histologisch als gleich eingestuft Tumore von mehreren Patienten untereinander verglichen (Van`T Veer et al. 2002). Diese Untersuchung kann auch retrospektiv aus eingefrorenem Tumorgewebe durchgeführt werden und somit das Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen auf eine Behandlung auch molekularbiologisch begründet werden. Während die Bewertung der Ergebnisse bei den genetischen Varianzen in der DNA unkompliziert ist, benötigt man für die Interpretation der Expressionsprofile Erfahrung im Umgang mit der molekularbiologischen Arbeitsmethode, der Statistik und den Bioinformatikprogrammen. Es werden Gene, die charakteristisch für einen individuellen Tumor sind, herausgefiltert oder eine Unterteilung von histologisch nicht differenzierbaren Tumoren in neue Unterklassen vorgenommen. Dadurch kann eine Behandlung besser an den Patienten und seinen Tumor angepasst werden (Ahr et al. 2001; Khan et al. 2001). Ebenso kann nun eine eventuelle Alternativtherapie zur Chemotherapie, wie Hormon- oder Anti-Sense-Therapie spezifischer eingesetzt werden.

komplexe Ergebnisinterpretation

adaptierte Therapie

hochgesteckte Erwartungen

Durch die immer besser werdenden Technologien in Gentechnik und Biotechnologie wird der Eindruck des „gläsernen Menschen“ erweckt. Die Befürchtung vor einem „genetischen Massenscreening“ in der Bevölkerung wird immer größer. Aber vielleicht sind unsere Erwartungen auch übertrieben, denn viele Fragen sind noch ungeklärt wie z. B.:

- Welchen Einfluss haben epigenetische Phänomene? Sie sind zum großen Teil noch unbekannt in ihren Auswirkungen.
- Ist vor allem bei komplexen Krankheitsbildern eine Zuordnung zu Veränderungen im Genom möglich?

Die Betonung der genetischen Testung, welche klare kommerzielle Motivationen hat, basiert im Allgemeinen auf falschen Metaphern über die Rolle, die der DNA und den Genen zukommt (Vineis et al. 2001). Genauso wie der Körper kein statisches Modell ist, sondern von einem ständigen Auf- und Abbau geprägt ist, werden auch Gene in noch unbekannter Weise reguliert und in verschiedenen Entwicklungsstadien „ein- bzw. ausgeschaltet“. Es wird noch Jahre dauern, um diese Daten interpretieren und Jahrzehnte um diese zur Therapie einiger weniger Krankheiten einsetzen zu können. Information zu besitzen, bedeutet noch nicht, diese Information auch nützen zu können.

kommerzielle Motivation

**Information/
Interpretation**

5 Genetische Beratung und prädiktive genetische Testung

Die prädiktive genetische Beratung ist ein Prozess der vielen Schritte!

Die Durchführung der genetischen Diagnostik und Beratung unterscheidet sich grundlegend von anderen klinischen Testsituationen. Sie ist komplex und betrifft die Risikoabschätzung, die Interpretation der Befunde und die spezielle Beratung der Patienten. Der erste Schritt ist die Identifizierung von Patienten, die von einem genetischen Test profitieren können. Es sind symptomatische und nicht oder noch nicht erkrankte Personen betroffen. Die genetische Beratung ist in allen Fällen eine wesentliche und unverzichtbare Komponente des Testprozesses. Nach der österreichischen Gesetzeslage ist sie *vor* und *nach* der Testung zwingend vorgesehen. Die Beratung vor dem Test soll zur genauen Erklärung des Risikos für die betreffende Person und ihrer Familie, der Vorteile und der Begrenztheit der Methode dienen. Dies soll zu einer informierten Entscheidung des „Patienten“ („informed decision making“) führen. Das Testen ist immer freiwillig und Patienten können an jedem Punkt des Prozesses „nein“ sagen.

Prozess der vielen Schritte

Beratung vor und nach genetischer Testung

Genetische Information, Familienanamnese und genetische Testung können Menschen mit erhöhtem Krebsrisiko identifizieren. Erklärung der Testergebnisse bei der genetischen Beratung nach dem Test und die Entwicklung eines Managementplans bilden den Abschluss (ASCO 1998). Die prädiktive Diagnose kann zu früherer Beobachtung und eventuellen Präventionsmaßnahmen führen. Auf Grund der schnellen Neuerungen und den neuen Informationen ist die Beweislage aber unvollständig und von begrenzter Aussagekraft und Qualität.

Risikoidentifizierung

Die Einteilung der genetischen Tests in unterschiedliche Kategorien ist fortschrittsabhängig (ASCO 1998)! Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom und HNPCC fallen in die Gruppe: „möglicher medizinischer Vorteil durch Identifikation“.

Testkategorien

Übersicht 5-1: *Ausschnitt aus „Guidelines for Cancer Predisposition Testing“*

Gruppen	Beispiele	Gene
Gruppe 1*	FAP	APC
Gruppe 2**	HNPCC	MLH 1, MSH 2, ...
	Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom	BRCA 1, BRCA 2

* *Das genetische Ergebnis führt zur Änderung der medizinischen Versorgung und entspricht dem Standardmanagement.*

** *durch Identifikation der Keimbahnmutation möglicher medizinischer Vorteil*

Quelle: ASCO 1998

Neben den medizinischen und labortechnischen Überlegungen sind weitere wesentliche Punkte, wie Datensicherheit, Fragen der Honorierung sowie der Trend zur Kommerzialisierung, zu beachten. Die Gesundheitsdaten werden den sogenannten sensiblen Daten zugeordnet. Dies setzt Vertrauen und gesetzliche Regelungen, wie sie z. B. im österreichischen Gentechnikgesetz festgehalten sind, voraus. Nur der Patient darf über ihren Gebrauch bestimmen. Die

Datensicherheit

Eintragungen und Abläufe müssen transparent gestaltet und die Administration vom Klinikbetrieb getrennt sein. Die Daten sollen anonym bzw. pseudonym registriert werden. Anforderungen an die Sozialverträglichkeit sind durch individuelle Akzeptanz, gesellschaftliche Akzeptabilität und Partizipation gekennzeichnet (Peissl 2002).

**Finanzierung
durch solidarisches
Versicherungssystem?**

Die Honorierung der genetischen Beratung und der genetischen Tests wirft schwierige Fragen in Bezug auf das Versicherungswesen auf. Sollen diese prädiktiven Tests von den allgemeinen Sozialversicherungen bezahlt werden? Wie ist die Wahrung der Geheimhaltung möglich, wenn doch der Name der betreffenden Person, die sich einer genetischen Beratung und Testung unterzieht, bekannt ist? Nur das Testergebnis ist unter Verschluss! Momentan wird in Österreich für das Mamma- und Kolonkarzinom die prädiktive genetische Diagnostik im Spital auf universitärem Boden durchgeführt und über Drittmittel und Abgeltung über das LKF-Punkte-System finanziert. Spezielle Probleme werden in Österreich bei der Bezahlung der Beratung und der Tests in extramuralen Einrichtungen auftreten.

Lebensversicherungen

Als ein Beispiel sei hier die Rücknahme der Zulassung der britischen Regierung von genetischen Testergebnissen zur Verwendung von Prämienbestimmung bei Lebensversicherungsabschlüssen erwähnt. Sie dürfen nur mehr bei Versicherungsabschlüssen mit sehr hohen Beträgen gefordert werden (Adam 2001).

**Trend zur
Kommerzialisierung**

Der Trend zur Kommerzialisierung wird durch Patentanmeldungen in z. B. USA, Europäischer Union und daran gekoppelten Vertrieb von Gendiagnostiksets, der zu enormen Umsatzzuwächsen, z. B. der Firma Myriad, führt, sichtbar. Für eine welt- bzw. europaweite Gentestindustrie werden Normen und Harmonisierung auf allen Ebenen benötigt. Um die freie Verfügbarkeit von Gentestdiensten im EU-Binnenmarkt zu fördern, ist eine Harmonisierung der Vorschriften und/oder Normen äußerst wünschenswert, auch um gleichen Zugang von hoher Qualität zu gewährleisten. Nur der Test selbst ist für eine z. B. europaweite Normung geeignet (Kristoffersson et al. 1999). Auf EU- und OECD-Ebene gibt es bereits Harmonisierungsbestrebungen in Bezug auf technische Standards und auch gesetzliche Regelungen der genetischen Testungen, da europaweit die unterschiedlichsten gesetzlichen Gegebenheiten zu verzeichnen sind (Haslberger 1998; OECD 2000). Zu den europäischen bzw. weltweiten Aktivitäten zählen unter anderen: European Molecular Genetics Quality Network, European Group on Ethics in Science and New Technologies, Intergovernmental Bioethics Committee Working group on genetic datas.

**europaweite
Harmonisierungs-
bestrebungen**

**Gewährleistung der
Qualität**

Die Qualität der prädiktiven genetischen Diagnostik hängt von der adäquaten Identifizierung gefährdeter Personen, von der Interpretation der Ergebnisse und von der Qualifikation der Beratungsteams ab. Zur Übersicht und um auch die unterschiedlichen Ansätze erkennen zu können, werden die Organisation der genetischen Beratung in Deutschland, den Niederlanden, der Schweiz und in Österreich beschrieben.

5.1 Österreich

Um für die prädiktive Testung und genetische Beratung autorisiert zu werden, bedarf es bestimmter gesetzlich festgelegter zu erfüllender Anforderungen, wie z. B.: Zulassungsantrag, Nachweis von qualitätssichernden Maßnahmen, Datenschutzerfordernisse, begleitende Dokumentation. Diskrepanz besteht insofern, dass bestimmte biochemische Tests, nicht zu dem gesetzlich definierten Begriff „genetische Testung“ zählen, allerdings auch indirekt Aussagen über die Genetik zulassen (Karlic et al. 1998). In Österreich ist es Arbeitgebern und Versicherungen gesetzlich verboten, Ergebnisse von genetischen Untersuchungen anzunehmen, zu fordern und zu verwenden. Dies ist im Gentechnikgesetz §67 niedergeschrieben.

Die Organisation der genetischen Beratung für das Mamma- und kolorektale Karzinom hat sich unterschiedlich entwickelt:

Mammakarzinom

Während die genetische Diagnostik zentral durchgeführt wird, findet die genetische Beratung für Brust- und Eierstockkrebs in Österreich dezentralisiert statt. Genetische Beratungsstellen mit speziell weitergebildetem Personal bestehen in allen Bundesländern. Die betroffenen Familien werden nach gleichen Richtlinien und Selektionskriterien beraten und betreut. Die Beratung hat internationalen Standards folgend und auch nach dem österreichischen Gentechnikgesetz nondirektiv zu erfolgen. Eine nicht nur medizinische Beratung erscheint zweckmäßig (Gentechnikgesetz). Die interdisziplinäre Zusammenarbeit nimmt im Rahmen der prädiktiven genetischen Beratung und Diagnostik einen hohen Stellenwert ein.

Identifizierte MutationsträgerInnen werden vor Ort beraten und weiter betreut. Die molekulargenetische Diagnostik wird zentral an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde im Wiener Allgemeinen Krankenhaus durchgeführt. Die Mutationssuche erfolgt vorwiegend mittels DHPLC und Sequenzieren. Möglichkeiten zur Diagnostik und Beratung bestehen auch am Institut für Medizinische Biologie und Humangenetik an der Universität Innsbruck. Proben aus den westlichen Bundesländern werden auch nach Deutschland gesendet.

Ablauf der genetischen Beratung, molekulargenetischen Diagnostik, sowie psycho-sozialen und medizinisch-onkologischen Betreuung:

- genetische Beratung vor und nach einer eventuellen Testung
- Laboranalyse
- Datenmanagement
- medizinisch-onkologische Betreuung (Früherkennungsprogramme eingeschlossen)
- psychosoziale Betreuung
- prophylaktische Operationen.

Etwa geschätzte 250–450 Frauen erkranken jährlich an vererbtem Brustkrebs in Österreich. 676 Familien mit fast insgesamt 1.200 Familienmitgliedern wurden von 1994–2001 für molekulargenetische Untersuchungen vorgesehen. Jährlich wird der Umfang etwa um weitere 160 Familien zunehmen, die die geforderten Einschlusskriterien erfüllen. Die derzeitige Wartezeit von der genetischen Beratung bis zur Diagnosestellung beträgt etwa ein Jahr. Die psychologische Betreuung ist Bestandteil der genetischen Beratung.

gesetzliche Regelungen

**Begriffsdiskrepanz:
„genetische Testung“**

**dezentrale genetische
Beratung**

**zentrale prädiktive
genetische Diagnostik**

Organisationsablauf

**Risikofamilien in
Österreich**

MutationsträgerInnen

Bis Dezember 2001 wurden in Österreich 114 Familien mit krankheitsassoziierten BRCA 1 und 2 Mutationen identifiziert. 218 Frauen (und auch Männer) wurden über Ihren Mutationsträgerstatus aufgeklärt. 56 % der Frauen waren bei Diagnosestellung schon an Krebs erkrankt: 80 % dieser Frauen haben Brustkrebs (mittleres Erkrankungsalter 40. Lebensjahr) mit einem 20 % Anteil von bilateralem Brustkrebs. 19 % der Mutationsträgerinnen sind an Eierstockkrebs bzw. Brust- und Eierstockkrebs erkrankt. 44 % der Mutationsträgerinnen waren klinisch gesund. Nach derzeitigen Berechnungen beträgt für BRCA 1 Mutationsträgerinnen in Österreich die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Brust- oder Eierstockkrebs 93 % (60. Lebensjahr) (Kubista und Wagner 2002).

prophylaktische Mast- und Ovariectomie

7 von 145 Mutationsträgerinnen haben eine prophylaktische Mastektomie durchführen lassen, 2 der Patientinnen waren klinisch gesunde Mutationsträgerinnen, die anderen 5 Frauen waren bereits an Brustkrebs erkrankt. 18 von 145 Mutationsträgerinnen ließen eine prophylaktische Ovariectomie durchführen, davon waren 7 Patientinnen gesunde Mutationsträgerinnen und 11 Mutationsträgerinnen mit Brustkarzinom (Wagner 2001b).

ausständige Entscheidung über Testkostenrefundierung

Die Kosten für die Früherkennungsuntersuchungen und Beratungen werden von den österreichischen Sozialversicherungen getragen. Eine Entscheidung über die Refundierung der Testkosten, die unter „Vorsorge“ fallen, durch die Sozialversicherungen steht noch aus. Für die genetische Beratung und genetische Diagnostik werden die Kosten mit ~10.000 € benannt. Die Ambulanzselbstzahler-Testkosten belaufen sich auf 2.000–3.000 € (Wagner 2001a; Wagner et al. 2001/2002).

Kolorektalkarzinom**zentrale Beratung und Diagnostik**

Die genetische Beratung und Diagnostik wird zentral an der Chirurgischen Universitätsklinik in Wien durchgeführt. Die Testung erfolgt vorwiegend mittels Proteintrunkationstest (PTT), der nicht zur gesetzlich geregelten genetischen Testung zählt, da es sich um eine biochemische Methode handelt. Die Wartezeit auf Testergebnisse beträgt bei FAP um drei Monate und bei HNPCC drei Monate bis zu vier Jahren. Diesem Zentrum sind 21 Familien mit FAP und 40–50 Familien mit HNPCC in Österreich bekannt. Allerdings werden nicht alle in Österreich vermuteten hereditären kolorektalen Karzinome und Dispositionen erfasst (Karner-Hanusch 2001).

5.2 Deutschland**Verbundprogramme****Moratorium der Versicherungsgesellschaften**

In Deutschland wird die prädiktive genetische Beratung und Diagnostik für Kolonkarzinom an sechs und für Mammakarzinom an zwölf Universitätszentren durchgeführt. Seit 1996 wird der flächendeckende Aufbau von Zentren im Rahmen des Verbundprogramms „familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ von der Deutschen Krebshilfe gefördert. Ebenso wurde von der Deutschen Krebshilfe das Verbundprojekt „Familiärer Darmkrebs“ initiiert. Die Beratung wird vor und nach einer eventuellen genetischen Testung im interdisziplinären Team (Gynäkologin, Chirurgin, Psychologin, Humangenetikerin) durchgeführt. Die definierten Einschlusskriterien sind relativ weit gewählt. Die bei positivem Befund nötigen Früherkennungsuntersuchungen werden wie in Österreich Mitgliedern aus Hochrisikofamilien von den betreffenden Krankenkassen bezahlt. Gesetzliche Bestimmungen für prädiktive genetische Un-

tersuchungen existieren noch nicht. Die deutsche Versicherungsgesellschaft hat sich seit 1988 ein unbefristetes Moratorium auferlegt. Sie verzichtet explizit auf die Nachfrage von Ergebnissen von Gentests vor Lebensversicherungsabschlüssen (Kiechle 2001).

Die Testung erfolgt beim Mammakarzinom vorwiegend mittels DHPLC und bei auffälligen Bandenmustern mit nachfolgender Sequenzierung, bei unklaren Befunden bzw. Hochrisikofamilien ohne Mutationsnachweis werden zusätzlich andere Methoden wie z. B. Kompletsequenzierung, PTT durchgeführt. Es gibt einige private Labors, die auch diese Leistungen anbieten (Kuschel 2002).

Jährlich werden in Deutschland etwa 47.000 Brustkrebsfälle diagnostiziert, etwa 2.250 sind hereditär bedingt, etwa je 800 entfallen auf Mutationen in BRCA 1 und 2 Genen. Im Verbundprojekt „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ haben sich bis jetzt etwa 60 % der Frauen aus Risikofamilien für eine molekulargenetische Untersuchung entschieden. Die meisten betroffenen Frauen nehmen das engmaschige Früherkennungsprogrammangebot wahr. Etwa 2 % ließen sich prophylaktisch Brustdrüsen und/oder Eierstöcke entfernen (Koch 2001c; Vetter 2001; Holinski-Feder 2002).

5.3 Schweiz

In der Schweiz wurde ein gemeinsames Konzept für die Beratung und molekulargenetische Diagnostik vererbter Krebserkrankungen entwickelt und es besteht ein in Vernehmlassung befindlicher Gesetzesentwurf, der genetische Untersuchungen beim Menschen regeln soll.

1999 wurde vom Schweizerischen Institut für angewandte Krebsforschung (SIAK) das SIAK Network for Cancer Predisposition Testing and Counseling gegründet (Pichert et al. 2000). Es existieren acht interdisziplinäre Beratungsstellen. Die Diagnostik wird momentan für BRCA-assoziierte Mammakarzinome in einem Labor, für die vererbten Dickdarmkarzinomsyndrome (z. B.: HNPCC, FAP) in zwei Labors durchgeführt. Labormethodisch werden immunhistochemische Methoden, Proteintrunkationstest und Sequenzieren für die vererbten Dickdarmkarzinomsyndrome, sowie bei Verdacht auf BRCA-assoziierte Mammakarzinome DHPLC mit nachfolgender Sequenzierung bei auffälligen Bandenmustern, eingesetzt. Spezielle Anforderungen für Laborakkreditierungen sind ebenfalls in Vorbereitung. In der Schweiz sind noch keine kommerzialisierten Labors für die molekulargenetische Diagnostik vererbter Krebserkrankungen etabliert.

Die molekulargenetische Diagnostik vererbter Krebserkrankungen ist zwar im Pflichtleistungskatalog der Grundversicherungen enthalten, allerdings wird die finanzielle Abgeltung als ungenügend und die Beschreibung der eingesetzten Technikanforderungen als unzureichend betrachtet. Die interdisziplinären Beratungsstellen sind unterschiedlich meist über Drittmittel finanziert wie z. B. über die kantonalen Krebsligen. (Mäder 2002; Pichert 2002).

Testmethoden

Risikofamilien in Deutschland

Gesetzesentwurf in Begutachtung

interdisziplinäre Beratungsstellen

Labormethoden

im Pflichtleistungskatalog der Grundversicherungen

5.4 Niederlande

<p>Zentren mit eigenem Budget und speziellem rechtlichen Status</p>	<p>In den Niederlanden wird die prädiktive genetische Beratung und Diagnostik in acht speziellen Zentren, die akademischen Krankenhäusern angeschlossen sind, durchgeführt. Diese Zentren verfügen über ein eigenes Budget und momentan noch über einen separaten rechtlichen Status. Die dort gewonnenen Informationen werden nicht in das allgemeine medizinische Dossier aufgenommen. Die Beratung erfolgt im interdisziplinären medizinischen Team, bestehend aus einem klinischen Genetiker und einem Facharzt für Gynäkologie, Chirurgie etc. Die hereditäre Mammakarzinomdiagnose erfolgt mittels Mikroarrays, die Diagnostik für das hereditäre kolorektale Karzinom mittels DNA-linkage- und klassischer DNA-Analyse, auch wird die Mikrosatelliteninstabilität geprüft.</p>
<p>Labormethoden</p>	
<p>im Pflichtleistungskatalog der Sozialversicherungen</p>	<p>Die prädiktive genetische Diagnostik ist im Leistungskatalog der Sozialversicherungen enthalten, allerdings dürfen nur diese speziellen Zentren die prädiktive genetische Diagnostik durchführen (Zwaap 2002).</p>
<p>Gemeinsamkeiten</p>	<p><i>Zusammenfassend</i> ist zu bemerken, dass ein Trend in Richtung einer genetischen Beratung im interdisziplinären Team an speziellen Zentren, klar definierter Zugangskriterien für eine prädiktive genetische Testung sowie einer Diagnostik an einigen spezialisierten Labors zu verzeichnen ist. Der zurückhaltende Umgang mit der prädiktiven genetischen Diagnostik ist allen analysierten Ländern gemeinsam.</p>
<p>Gensequenz entspricht „Periodensystem“</p>	<p>Die größte Gefahr ist der leichtfertige Umgang mit der genetischen Diagnostik und die mangelnde Aufklärung des Patienten. Die Gensequenz bedeutet das „Periodensystem“ der biologischen Wissenschaft. Folglich ist der Mensch nicht nur durch die Summe seiner Gene definiert. So führt die prädiktive genetische Testung, ermöglicht durch die Fortschritte in der Humangenomforschung, auch zu einer wissenschaftlich kulturellen und ethisch rechtlichen Herausforderung. Parallel zum exponentiellen Anstieg molekularer Detailkenntnisse wächst in der Medizin die Notwendigkeit zu einer sachgerechten Information über die Anwendung molekularer Parameter für die Diagnostik, Prognostik und Therapie. Eine individuelle Abwägung diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten im Kontext einer fachübergreifenden, ganzheitlichen Betreuung wird in Zukunft die Medizin prägen (Bartram et al. 2000; Utermann 2000).</p>
<p>exponentieller Anstieg molekularer Detailkenntnisse</p>	
<p>fächerübergreifende Betreuung notwendig</p>	

6 Präventive und therapeutische Optionen

Allgemein erhält man in der Regel als Folge von DNA-Analysen nur Wahrscheinlichkeitsaussagen für das Auftreten eines genetisch bedingten Krankheitsphänotyps, die nur selten eine sichere Prognose erlauben (Bartram et al. 2000). Ganz besonders wichtig erscheint der Einfluss der Art der Datenpräsentation auf die Entscheidungsfindung der betroffenen Patienten bzw. der symptomlosen „Kranken“. Da es durch Transformation zu einer subjektiven Wahrscheinlichkeitswahrnehmung kommt, ist eine weitgehend objektive Datenpräsentation, durch die keine wertende Akzentuierung gesetzt wird, erforderlich (Wüstner 2001). Der „Magie“ der Datenpräsentation können sich auch Berater nur durch statistisches Wissen und kritische Analyse entziehen.

Wahrscheinlichkeitsaussagen als Folge von DNA-Analysen

„Magie“ der Datenpräsentation

Grundlegender Unterschied zwischen den Früherkennungsprogrammen für Mamma- und kolorektale Karzinome ist, dass Dickdarmkarzinome in Frühstadien entdeckt eine gute Heilungschance haben und dass Polypen auch noch ohne maligne Entartung entfernt werden können. Primäres Effektivitätsmaß für jedes Früherkennungsprogramm ist die krankheitsspezifische Mortalität. Es liegt eine bessere Beweislage für die kolorektalen Karzinome bezüglich effektives Früherkennungsscreening und frühe Therapie vor als für das Mammakarzinom (Hicks et al. 1996; Mangold et al. 2002).

effektivere Früherkennungsmöglichkeit bei Dickdarmkarzinomen

Wesentlich erscheint folgende Punkte vor prophylaktisch chirurgischen Interventionen zu überdenken und nach NNS („number needed to screen“) bzw. NNT („number needed to treat“) zu fragen (Kuschel et al. 2000):

obligate Frage nach NNS bzw. NNT

- individuelle Risikoabschätzung und der Gewinn an Lebenserwartung
- Evidenzlage von Screening- und Früherkennungsmethoden oder medizinisch präventiven Maßnahmen
- Krankheitscharakteristika und Prognose
- Betroffenheit und Lebensqualität.

6.1 Exkurs: Bewertung der Aussagekraft

Evidenzbasierte Aussagen zur Genetik von hereditären Krebsyndromen stellen auf Grund der raschen neuen Informationsgewinne eine Herausforderung dar. Die Beweislage ist oft unvollständig und von unterschiedlicher Qualität. Etablierte Methoden zur Evidenzbeurteilung sind nicht für alle Aspekte vorhanden.

oft unvollständige Beweislage

Hier erlangen die Begriffe analytische sowie klinische Validität an Bedeutung. Zunehmend setzt sich die Frage nach dem positiven prädiktiven Wert eines Tests durch, dessen Aussagekraft allerdings bei prädiktiven genetischen Tests – speziell bei BRCA 1 und 2 sowie den mit HNPCC-assoziierten Genen – auf Grund der Genotyp-/Phänotyp-Korrelationen limitiert ist. Wichtig erscheint so die Familienanamnese, die genetischen sowie die Früherkennungs-Untersuchungsmethoden auf ihre Aussagekraft und die prophylaktischen Operationen auf ihre Effektivität zu prüfen.

limitierte Aussagekraft

Die analytische Validität bezieht sich im Fall der Familiengeschichte auf die Genauigkeit der Information, bei einem genetischen Test für eine spezielle Mutation auf die Genauigkeit der Identifizierung einer Mutation bzw. eines negativen Ergebnisses. Die analytische Validität einer genetischen Testme-

analytische Validität

thode ist abhängig von der technischen Genauigkeit, der Zuverlässigkeit des Testablaufes und auch von der Laborqualität, einschließlich Probenverarbeitung. Für manche genetische Testmethoden ist die Bewertung der analytischen Validität komplex.

Tabelle 6.1-1: Analytische Validität

	Genotyp +	Genotyp -
Test +	Richtig Positiv a	Falsch Positiv a
Test -	Falsch Negativ a	Richtig Negativ a

$$\text{Analytische Sensitivität} = RPa/RPa + FN a$$

$$\text{Analytische Spezifität} = RN a/RN a + FP a$$

klinische Validität

Die klinische Validität bezieht sich auf den Voraussagewert einer Testmethode für ein bestimmtes klinisches Ergebnis (z. B. die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit positivem Test an Krebs erkrankt).

Tabelle 6.1-2: Klinische Validität

genetischer Test	Phänotyp +	Phänotyp -
Test +	Richtig Positiv k	Falsch Positiv k
Test -	Falsch Negativ k	Richtig Negativ k

$$\text{Klinische Sensitivität} = RPk/RPk + FNk$$

$$\text{Klinische Spezifität} = RNk/RNk + FPk$$

Die Risikowahrscheinlichkeit ist auch von anderen Faktoren wie Umgebung, Gewohnheiten, Vorhanden- oder Nichtvorhandensein anderer Genmutationen abhängig. Bei hereditären Krebsyndromen müssen folgende Fragen gestellt werden: Identifiziert ein positiver genetischer Test eine Person mit erhöhtem Risiko? Wenn ja, wie hoch ist das Risiko (Penetranz der Mutation)?

„positive predictive value“

Der positive prädiktive Wert (positive predictive value) gibt das Verhältnis von richtig positiven zu falsch positiven Testergebnissen an. Der PPW gibt Auskunft ob ein Testergebnis die Erkrankung wirklich und richtig vorhersagt.

$$\text{PPW (positiver prädiktiver Wert)} = RPk/RPk + FPk$$

$$\text{NPW (negativer prädiktiver Wert)} = RNk/RNk + FNk$$

klinische Nützlichkeit

Die klinische Nützlichkeit eines genetischen Tests beruht auf den Vorteilen, die Interventionen, die einer Person mit positivem Testergebnis offeriert werden, bringen. Menschen mit einer Disposition für ein hereditäres Krebsyndrom stehen drei Strategien offen:

1. Früherkennung
2. prophylaktische chirurgische Operationen (Risikoreduzierung)
3. Verbesserung der Lebensqualität.

Alle Interventionen sollten auf ihre Wirksamkeit geprüft werden.

Tabelle 6.1-3: Nützlichkeit der prädiktiven genetischen Testung

Intervention	Hereditäre Disposition	Nutzen
effektiv, akzeptabel, präsymptomatisch	Multiple Endokrine Neoplasie II Hämochromatose Kolonkarzinom Mamma- und Ovarialkarzinom	hoch
↓	M. Alzheimer	↓
nicht effektiv		nachteilig

Quelle: Evans et al. 2001

Selbst bei guter Qualität der Laborergebnisse bleibt die Frage offen, ob und wann ein Mutationsträger erkranken wird. Die Wahrscheinlichkeitsberechnung und Statistik wird auch in dem Beziehungsdreieck Hochrisikogruppe/Hochrisikogenotyp/Phänotyp eingesetzt, wo viele Einflüsse eine Rolle spielen und das theoretische Wissen noch nicht ausreicht, um exakte Aussagen über ein bestimmtes Verhalten treffen zu können. Die Folgerungen der Testresultate sind wahrscheinlichkeitstheoretisch, auf der Basis empirisch gewonnener Risikoziffern lässt sich so das Risiko im Einzelfall abschätzen (Noorani und McGahan 1999; Blancquaert 2001; CancerNet 2001; Mangold und Pagenstecher 2002; Wiedemann o.A.).

Momentan können mit den genetischen Testergebnissen und dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand keine zwingenden Aussagen zu Geno-/Phänotyp-Korrelation betreffend Penetranz und Expressivität gemacht werden.

Um zu erkennen, wie komplex sich die Problematik gestaltet, sei hier zum Abschluss ein praktisches Beispiel erwähnt. Hämochromatose ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung (Eisenstoffwechselstörung). Die genetische Testung ist einfach, billig und weist eine Sensitivität von 90 % auf. Eine klinische Verhinderung von Krankheitssymptomen ist durch eine einfache Maßnahme – den Aderlass – möglich. Unklar ist allerdings die phänotypische Penetranz und es besteht zusätzlich die Gefahr der genetischen Diskriminierung. Der Einsatz dieses Tests zum Massenscreening wird in Wissenschaftskreisen kontroversiell diskutiert, obwohl viele – aber nicht alle – Kriterien für genetisches Screening erfüllt werden (Stuhrmann et al. 2001).

**wahrscheinlichkeits-
theoretische Folgerungen**

**individuelle
Risikoabschätzung**

**keine exakten Aussagen
zu Geno-/Phänotyp-
Korrelationen**

Zukunftsszenario

6.2 Mamma- und Ovarialkarzinom

Idealerweise sollten präventive Maßnahmen die Entwicklung einer Erkrankung – hier eines Karzinoms – verhindern. Wissen zu Prävention, im Sinne primärer Prävention, ist – bei einer Disposition zu hereditärem Karzinomen – sehr gering. Es wird davon ausgegangen, dass Lebensstiländerung (z. B. Ernährung) zu keiner Veränderung des Erkrankungsrisikos führt. Über den Einfluss von (exogenen) Karzinogenen liegt wenig konkretes Wissen vor.

Mit dem heutigen Wissensstand sind nur Früherkennung und prophylaktische Interventionen möglich:

- häufige Früherkennungsuntersuchungen (= engmaschige Observanz) oder
- prophylaktische Operationen (Mastektomie, Ovariectomie),
- „Chemoprävention“ mit Tamoxifen (prophylaktische Verabreichung von Antiöstrogenen) und auch mit anderen Antihormonen (Aromatasehemmern) ist in Erprobung.

**keine Vorbeugung, nur
Früherkennung möglich**

Im Folgenden werden die Handlungsoptionen auf ihre Wirksamkeit bezüglich Reduktion der Erkrankungshäufigkeit sowie der Mortalität besprochen.

6.2.1 Früherkennungsprogramme

engmaschiges Früherkennungs- programm

Frauen aus Hochrisikofamilien wird ein intensives Früherkennungsprogramm vorgeschlagen. Dieses umfasst jährliche Mammographien, halbjährliche Brustultraschall-Untersuchungen und auch MRI. Für das Ovarialkarzinom ist eine Früherkennung nur bedingt möglich: es wird eine Kombination von transvaginaler Sonographie (mit Doppler) und CA-125 Bestimmung empfohlen (Rut-ter 1999; Schmutzler et al. 1999).

Tabelle 6.2-1: Früherkennungsuntersuchungen

1. Monat	6 Monate	12 Monate	18 Monate	Untersuchungsbeginn
Palpation	Palpation	Palpation	Palpation	ab 18 Jahre
Brust-US	Brust-US	Brust-US	Brust-US	ab 18 Jahre
Mammographie		Mammographie		ab 25 Jahre
MRI		MRI		ab 25 Jahre
Vaginosonographie	Vaginosonographie	Vaginosonographie	Vaginosonographie	ab 35 Jahre
Tumormarker für Eierstockkrebs	Tumormarker für Eierstockkrebs	Tumormarker für Eierstockkrebs	Tumormarker für Eierstockkrebs	ab 35 Jahre
Hämoocult		Hämoocult		ab 35 Jahre

Quellen: Kubista und Wagner 2002

limitierte Evidenz für Früherkennungs- programme

Die Früherkennungsprogramme, die Frauen mit hohem Risiko offeriert werden, basieren auf nicht genügender Beweislage (Warren 2000). Nur moderate Evidenz liegt zugunsten eines frühen Beginns (ab dem 25. Lebensjahr) von Mammographie vor, da die Effizienz eines diagnostischen Tests als Screening-Instrument von der Prävalenz der Erkrankung in einer Population abhängt – diese ist in der Hochrisikogruppe groß –, die Effektivität/Detektionsrate aber von der Beurteilbarkeit der weiblichen Brust in jüngeren Jahren abhängt. Diese ist nur eingeschränkt möglich, da kleinste Knoten im Brustgewebe kaum entdeckt werden können. Eine hohe Zahl an falsch-positiven Mammographieergebnissen ist zwar zu erwarten, der PPW (positive prädiktive Wert) ist bei jüngeren Frauen mit erhöhtem Risiko (aufgrund der Prävalenz) möglicherweise³ vergleichbar mit dem PPW in einem allgemeinen Mammographie-Screening von 50–70 Jährigen gesunden Frauen (Mühlhauser und Höldke 1999). Im deutschen Krebshilfe-Projekt „Familiäres Mammakarzinom“ werden jährliche Mammographien ab dem 30. Lebensjahr (je nach Brustdichte oder 5 Jahre vor Erkrankung des jüngsten Familienmitgliedes) vorgeschlagen, Magnetresonanztomographie als mögliche Option erachtet (Gibis et al. 1999) und auch obligat eingesetzt (Kuhl et al. 2000).

zusätzliches Risiko durch Strahlenbelastung aufgrund häufiger Mammographien

Auch die zusätzliche Strahlenbelastung aufgrund von häufigen Mammographien wird in dieser prädisponierten Gruppe diskutiert: Bei gesunden Frauen wird auf 10.000 innerhalb von 10 Jahren jährlich mammographierten Frauen ein zusätzlicher Tod geschätzt. Über die Bedeutung der Strahlenbelastung bei Frauen aus Hochrisikogruppen kann nur gemutmaßt werden, dass sie ein zusätzliches Risiko darstellt.

³ Daten liegen dazu keine vor.

Da Karzinome bei jüngeren Frauen aber oft rasch wachsende und besonders maligne Tumore sind, ist die Effektivität der Mammographie, aber auch der Tastbefunde und des MRI, nicht nur in Bezug auf Detektionsrate als auch in Bezug auf das Testintervall nicht gesichert. Die Limitation der engmaschigen Observanz zeigt sich dadurch, dass die Tumore häufig in den Intervallen zwischen den Untersuchungen gefunden werden (Meijers-Heijboer et al. 2001).

**trotz engmaschiger
Observanz ...**

6.2.2 Prophylaktische Mast- und Ovarektomie

Prophylaktische Mastektomie (PM, Brustamputation) ist eine Intervention, die in der wissenschaftlichen Literatur sehr kontrovers präsentiert und bewertet wird. Einerseits wird PM mit großer Skepsis ob

**prophylaktische
Mastektomie: „Für und
Wider“**

- der hohen psychischen und sozialen (hier: nicht-monetär) Kosten (Hamm et al. 1999; Ernster 1999; Eisen et al. 1999; Eisen et al. 2000),
- der Ironie, eine Amputation als Prophylaxe zu bezeichnen (Sakorafas et al. 2000), und
- dem Paradoxon, sich zugunsten eines hochinvasiven, radikalen und belastenden Verfahrens auszusprechen, während die allgemeine Tendenz besteht, brusterhaltend und geringinvasiv (Eisen und Weber 1999) einzugreifen: “Two decades of research have convincingly shown that most women with breast cancer can safely be treated with breast-conserving surgery instead of mastectomy. Thus, it is difficult to accept that prevention should be more extreme than the cure” (Eisen et al. 2001),

eines fraglichen Überlebensvorteils,

bewertet, andererseits wird PM als

- heute (einzige) effektive Option zur Reduktion des Risikos (Hartmann et al. 1999b; Gottlieb 1999; Hartmann et al. 2001; Meijers-Heijboer et al. 2001), sowie
- Möglichkeit, “psychological peace of mind” zu erlangen (Hatcher et al. 2001; Frost et al. 2000), da „das Warten auf den Krebs bei Früherkennungsuntersuchungen sehr belastend ist (Zitat Wagner 2001b)“,

beschrieben. Aufgrund des derzeitigen Wissensstandes wird durch Brustamputation das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, gesenkt. Ob darüber hinaus, prophylaktische Mastektomie einen Einfluss auf die Mortalität und in welchem Ausmaß hat (Ernster 1999; Eisen und Weber 1999), ist derzeit Inhalt eines intensiven wissenschaftlichen Diskurses. Im Rahmen der Cochrane Collaboration wird an einem Review, der diese Frage beantworten soll, gearbeitet (Wallace et al. 2001).

**fraglicher
Überlebensvorteil**

Die Mastektomie findet in verschiedenen Kulturen sehr unterschiedliche Akzeptanz. Anders als in den USA, wo laut einer Studie (Meiser et al. 2000) 19 % gesunder – aber mit Risiko auf hereditären Krebs – Frauen sich für eine prophylaktische Mastektomie entscheiden würden, und nur 47 % PM nicht in Erwägung ziehen würden, wird in Österreich, wie auch in anderen europäischen Ländern, die prophylaktische Mastektomie von gesunden Mutationsträgerinnen nahezu vollständig abgelehnt (Eisinger et al. 2000; Koch 2001a), nur bei 25 % der bereits an Brustkrebs erkrankten Patientinnen wird die Amputation der kontralateralen Brust überhaupt in Betracht gezogen (Rutter 1999). In Studien zum psychosozialen Impact von PM (Frost et al. 2000; Hatcher et al. 2001) zeigte sich, dass jene Frauen, die sich für PM entschlossen haben, Ängstlichkeit, Sorgen und Stress vor der Erkrankung an Brustkrebs ablegen konnten. Jene, die sich dagegen entschlossen und weiter ängstlich und sorgenvoll waren, waren aber zu 90 % nicht in entsprechender Beratung gewesen.

**kulturabhängige
Akzeptanz**

individuelle Entscheidung	Die Entscheidung zur Mastektomie ist eine sehr individuelle Entscheidung, die in großem Ausmaß durch Werte und Selbstbild geprägt ist. Eine non-direktive Beratung zugunsten einer informierten Entscheidung muss eine akkurate Risikoperzeption sowie eine realistische Einschätzung der Risikoreduktion durch prophylaktische Mastektomie beinhalten.
Neben- und Folgewirkungen	Eine Brustamputation ist ein großer chirurgischer Eingriff, der nicht ohne (signifikante) Neben- und Folgewirkungen (physische und psychische Morbidität: Narben- und Schulterschmerzen, Einschränkung der sexuellen Identität etc.) bei 10–60 % bleibt und auch nicht als 100 %iger Schutz gegen Mammakarzinom gesehen werden kann (Sakorafas und Tsiotou 2000; Eisen et al. 2000; Wallace et al. 2001), zusätzlich auch erwähnenswerte Komplikationsfolgekosten mit sich bringt (Kurdas 1997). Etwa 5 % des Brustdrüsengewebes (versprengtes Brustdrüsengewebe) bleiben trotz Amputation zurück (Eisen et al. 2000), 1,2 % mastektomierter (Hochrisiko-) Frauen erkranken trotz Amputation an Mammakarzinom (auch Narbenkarzinom) (Sakorafas und Tsiotou 2000).
ausgewählte Studien zu PM	So liegen zwar zahllose Studien zur prophylaktischen Mastektomie vor, aber nur wenige befassten sich mit der Wirksamkeit (gemessen an der Risikoreduktion an Mammakarzinom zu erkranken oder zu sterben) bei hereditärem Brustkrebs:
relative Risikoreduktion von 90 % in retrospektiver Studie	<ul style="list-style-type: none"> • In der <i>retrospektiven</i> Untersuchung (Hartmann et al. 1999b) zu 639 Frauen, die sich aufgrund einer familiären Belastung einer prophylaktischen Mastektomie unterzogen hatten, wird von einer (relativen) Risikoreduktion von 90 % an Brustkrebs zu erkranken, berichtet. Die Vergleichsgruppe bestand aus Schwestern der Frauen, bei denen keine Brustamputation erfolgt war. Diese Kontrollgruppe wurde allerdings nicht einem intensivierten Früherkennungsprogramm oder auch Chemoprävention zugeführt, sodass keine Aussagen zur Risikoreduktion und zur Mortalität durch andere (weniger radikalere) Optionen gemacht werden können. Zusätzlich war die Mehrzahl der Frauen nicht genetisch getestet. Weitere Auswertungen dieser Studie finden sich u. a. in Hartmann et al. 2001.
Kontrollgruppe ohne intensives Früherkennungsprogramm	<ul style="list-style-type: none"> • In einer <i>prospektiven</i> Studie (Meijers-Heijboer et al. 2001) mit 139 Frauen, bei denen BRCA 1 und BRCA 2 Mutationen nachgewiesen waren, entschlossen sich 76 für eine bilaterale Mastektomie, 63 dagegen. In der Versuchsgruppe (Mastektomie) wurde innerhalb von 3 Jahren kein Mammakarzinom diagnostiziert, in der Kontrollgruppe (keine Mastektomie) wurde bei 8 Frauen Brustkrebs diagnostiziert. Aufgrund der relativen Risikoreduktion von 90 % folgert die niederländische Studiengruppe, dass prophylaktische Mastektomie eine hocheffektive Präventionsmaßnahme ist. Das kurze Follow-up von nur 3 Jahren, sowie vermuteter „Selection-Bias“ und der einzige klinischen Endpunkt Morbidität/Erkrankung, ohne Berücksichtigung der Mortalität, schränkt die Aussagekraft der Studie und die Verallgemeinerbarkeit allerdings sehr ein (Steinberg et al. 2001).
auch relative Risikoreduktion von 90 % in prospektiver Studie	
allerdings kurzer Beobachtungszeitraum und Selektionsbias	
objektive Darstellung von Nöten	Die Notwendigkeit der objektiven Darstellung der Ergebnisse kann anhand des Beispiels des Nutzens der Mastektomie, anhand der erstzitierten Studie (Hartmann et al. 1999b) gezeigt werden:

Tabelle 6.2-2: RRR, ARR und NNT berechnet für Mammakarzinom-Inzidenz bzw. Tod bei Frauen mit hohem oder moderatem Risiko, die sich einer prophylaktischen Mastektomie unterzogen

Risiko/ „outcome“	Anteil ohne Mastektomie	Anteil mit Mastektomie	absolute Risiko Reduktion (ARR)	relative Risiko Reduktion (RRR)	„number needed to treat“ (NNT)
hoch:					
Brustkrebs	0,175	0,014	0,161	0,920	6
Tod	0,049	0,009	0,040	0,816	25
modera:					
Brustkrebs	0,088	0,009	0,079	0,898	13
Tod	0,024	0,000	0,024	1,000	42

Quelle: Hamm et al. 1999

Interpretation der Tabelle: Es müssen 6 Frauen mit hohem Risiko oder 13 Frauen mit moderatem Risiko mastektomiert werden, damit eine Frau (je Gruppe) nicht an Brustkrebs erkrankt. Es müssen 25 Frauen mit hohem Risiko oder 42 Frauen mit moderatem Risiko brustamputiert werden, damit 1 Frau (je Gruppe) nicht an Brustkrebs stirbt. „Der Preis der Angst (Koch 2001a)“ ist also für viele Frauen sehr hoch.

In beiden zitierten Studien wird die Größe des Effekts (Risikoreduktion) mit 90 % angegeben. Die Berichterstattung dieses relativen Risikos erlaubt dem Leser/Patienten Einblick in die Wirksamkeit des Verfahrens im Vergleich zu „Placebo“, sagt aber nichts über die klinische Implikationen oder zu Ergebnissen aus, wie viele Frauen brustamputiert werden müssen, damit bei einer Frau ein Mammakarzinom verhindert wird. Die Darstellungsart, wie viele Frauen unnötigerweise brustamputiert werden, hat mit großer Sicherheit Einfluss auf die Entscheidung der individuellen Frau.

Da die Möglichkeiten der Früherkennung beim Ovarialkarzinom eingeschränkt sind, Tumore aber erst im mittleren Alter (ca. 50. Lebensjahr) auftreten, wird eine prophylaktische Ovariectomie (PO) häufig nach Abschluss der Familienplanung vorgeschlagen (Gottlieb et al. 2000; Rebbeck 2000; Eisen und Weber 2001). Zu den Früherkennungsmethoden zählen die vaginale Ultraschalluntersuchung und Messung des Tumormarkers CA 125 im Serum. Der positive prädiktive Wert der Screeningtests ist im allgemeinen auch auf Grund der Seltenheit der Erkrankung niedrig und die Wirksamkeit dieser Maßnahmen ist nicht gesichert (Centre for Reviews and Dissemination 1998). Im Rahmen der auch prophylaktischen Ovariectomien, die keinen kompletten Schutz bieten, können die chirurgischen Interventionen selbst in 0,5–1 % der Frauen zu Komplikationen führen (Bell et al. 1998; Werness und Eltabbakh 2001). Prophylaktische Ovariectomien werden eher akzeptiert, da keine äußerlich sichtbaren Veränderungen damit verbunden sind. Es wird von einer Risikoreduktion von etwa 50 % ausgegangen. Es besteht allerdings ein nicht unbedeutendes Risiko, dass nicht alles Gewebe (versprengtes Gewebe) entfernt werden kann und Frauen an fortgeschrittenem Ovarialkarzinom sterben können. Auch sind Nebenwirkungen bzw. Komplikationen einer frühzeitigen Menopause häufig und für die Lebensqualität wesentlich. Auf Hormonersatztherapie sprechen nicht alle Frauen an.

„number needed to treat“ für PM ist 6 bzw. 13

Präsentation der Studienergebnisse hat Einfluss auf ...

Entscheidungsfindung

prophylaktische Ovariectomie nach Abschluss der Familienplanung

eingeschränkte Früherkennungsmöglichkeiten

kein kompletter Schutz durch PO

6.2.3 Chemoprävention: Antiöstrogene

kontroverse Studienergebnisse

Tamoxifen ist ein Antiöstrogen, welches als adjuvante Therapie bei Östrogen-Rezeptor-positiven Tumoren seit langem eingesetzt wird. Die Rationalität hinter den Studien, in denen Tamoxifen an Frauen mit hohem Erkrankungsrisiko verabreicht wird, ist jene, dass beobachtet wurde, dass bei Frauen mit primärem Brustkrebs das Risiko ein kontralaterales Karzinom zu entwickeln, gesenkt werden konnte. Erste Ergebnisse aus randomisierten Studien (USA) legen einen gewissen Effekt von prophylaktischer Tamoxifen-Verabreichung nahe: ev. kann dadurch ein 45%ige Risikoreduktion erreicht werden. Europäische Studien, bei denen deutlich jüngere und familiär belastetere Frauen einbezogen waren, bestätigen einen derartigen Nutzen allerdings nicht (Schmutzler et al. 1999; Marzo et al. 2002). Die (unbeantwortete) Frage hinter den kontroversiellen Studienergebnissen ist, dass Tumore, die bei BRCA 1 Mutations-trägerinnen gefunden wurden, häufig (bis 80 %) nicht Östrogen-Rezeptor positiv sind (Eisen und Weber 2001).

Anders als in den USA (Atena U.S. Healthcare 2001) wird der Einsatz von Tamoxifen als Prophylaxe in Österreich und Deutschland derzeit außerhalb von Studien nicht praktiziert. Eine detaillierte Analyse der Studienergebnisse unter Darstellung des Nutzens, aber auch Nicht-Nutzens, zu Akzeptanz, Nebenwirkungen und Kosten ist unbedingt vor jeglicher Verbreitung unabdingbar.

6.2.4 Therapiestrategie-Vergleiche

Strategiemodellierung

intensive Früh- erkennungsprogramme nicht berücksichtigt

In einzelnen Studien wurde versucht, verschiedene Therapiestrategien auf ihren Impact auf Risikoreduktion und auf Lebenserwartung abzubilden, um Entscheidungen zugunsten der einen oder der anderen Strategie zu erleichtern. Die zitierten Studien arbeiten mit Markov-Modellierungen, gehen zum Teil von gleichen Annahmen (90 %ige relative Risikoreduktion durch PM) aus und sollten hier als mögliche Entscheidungsmodelle, nicht als Detailanalyse, jedenfalls kritisch gelesen werden. Eine Abwägung der Vor- wie Nachteile dieser Entscheidungsanalysen findet sich bei (Grosse und Teutsch 2000). Wesentlich ist aber zu betonen, dass

- es sich um statistische Modellierung von PM und PO, nicht klinische Studien handelt, dass
- in die Modellierungen eine intensive Früherkennung als Vergleichsintervention *nicht* einbezogen wurde, dass
- die sozialen Kosten (NNT und Lebensqualität) nicht berücksichtigt sind, nur in einer Studie (Berry und Parmigiani 1998) kommt der Faktor Lebensqualität zum Tragen.

Tabelle 6.2-3: Erwartete Zunahme an Lebenserwartung bzw. QALYs nach prophylaktischen Operationen bei einer 30-jährigen BRCA 1/BRCA 2 Mutationsträgerin aus einer Hochrisikofamilie im Vergleich zu keiner prophylaktischen Operation

Intervention	Schrag et al. 1997	Grann et al. 2000	Berry/Parmigiani 1998
sofortige prophylaktische Mastektomie	5,3 Jahre	2,8 Jahre	2,4 QALYs
sofortige prophylaktische Ovariectomie	1,7 Jahre	2,6 Jahre 0,5 QALYs	6,7 QALYs
sofortige Mastektomie und Ovariectomie	7,6 Jahre	6,0 Jahre 1,9 QALYs	11,9 QALYs
Mastektomie und 10-jährige Verzögerung der Ovariectomie	7,2 Jahre		

Quelle: Grosse und Teutsch 2000

Die Aussage der Tabelle, wenngleich in den Größenordnungen von einander abweichend, ist, dass bei einer 30-jährigen BRCA 1/BRCA 2 Mutationsträgerin aus einer Hochrisikofamilie eine sofortige prophylaktische Mastektomie und Ovariectomie den größten Effekt auf die Lebenserwartung hat. Eine Verzögerung/Verschiebung der prophylaktischen Ovariectomie um 10 Jahre (nach Abschluss der Familienplanung) verringert die Lebenserwartung nur gering. Die errechneten Werte für verlängerte Lebenserwartungen sollten mit großer Vorsicht interpretiert werden, da sie nicht Aussagen für Individuen, sondern zu einer Kohorte von Frauen mit erhöhtem Risiko machen. Auch vernachlässigen sie jegliche Ko-Morbiditätsfaktoren (wie z. B. Rauchen, erhöhte Cholesterinwerte, etc.).

Die in der Tabelle zitierten drei Modellierungsstudien machen folgende Aussagen:

- Grann et al. 2000: Der Effekt verschiedener Präventionsmaßnahmen (5-jährige Tamoxifen oder Raloxifene-Therapie, bilaterale prophylaktische Ovariectomie, bilaterale prophylaktischen Mastektomie) wurden sowohl als alleinige Therapieoptionen als auch in Kombination in Bezug auf Lebenserwartung errechnet. Eine 30-jährige Frau aus einer Hochrisikofamilie wurde als Grundlage der Berechnung genommen. Die ausgeprägteste Verlängerung des Lebens wurde durch die bilaterale Mastektomie und Ovariectomie (3,3–6 Jahre), dann bilaterale Mastektomie (2,8–3,4) und bilaterale Ovariectomie (0,4–2,6 Jahre) erreicht. Chemoprävention steigerte die Lebenserwartung um 1,6 (Tamoxifene), resp. um 2,2 (Raloxifene) Jahre, bei möglicherweise höherer Lebensqualität. „surveillance“/engmaschige Observanz wurde in dieser Studie nicht in Erwägung gezogen.
- Berry und Parmigiani 1998: Eine 30-jährige Frau aus einer Hochrisikofamilie wurde als Grundlage der Berechnung genommen. Verglichen wurden PM, PO, PM+PO gegen keine Intervention. „surveillance“/engmaschige Observanz wurde in diese Studie nicht in Erwägung gezogen. Die Ergebnisse sind in QALYs dargestellt. Das höchste QALY wurden durch die bilaterale Mastektomie und Ovariectomie (11,9), dann bilaterale Mastektomie (2,4) und bilaterale Ovariectomie (6,7 Jahre) erreicht. Die geringe Anzahl der QALYs durch bilaterale Mastektomie im Vergleich zur bilateralen Ovariectomie ist durch die Einberechnung der Lebensqualität zu erklären. Während PO kaum die Lebensqualität beeinflusst – so diese Studie – beeinflusst PM diese doch beträchtlich.
- Schrag et al. 1997: Eine 30-jährige Frau aus einer Hochrisikofamilie wurde als Grundlage der Berechnung genommen. Verglichen wurden PM oder PO gegen keine Intervention. „surveillance“/engmaschige Observanz wurde in diese Studie nicht in Erwägung gezogen. Die ausgeprägteste Verlängerung

Erhöhung der Lebenserwartung durch PM und PO

vorsichtige Ergebnisinterpretation

Tamoxifen, Raloxifen, bilaterale PM, PO

QALYs berücksichtigt

PM, PO

des Lebens wurde durch die bilaterale Mastektomie und Ovariectomie (7,3 Jahre) erreicht, gefolgt von bilateraler Mastektomie (2,9–5,3). Durch bilaterale Ovariectomie wurde eine verlängerte Lebenserwartung von 0,3–1,7 Jahren errechnet.

- In einer weiteren Studie verglichen (Schrag et al. 2000) verschiedene Strategien und ihren Einfluss auf die Lebenserwartung bei bereits an Brustkrebs erkrankten 30-jährigen Frauen aus Hochrisikofamilien (Tamoxifen-Therapie, kontralaterale Mastektomie, bilaterale Ovariectomie, sowie Kombinationen): die errechneten zusätzlichen Lebenserwartungen waren: 0,4–1,3 Jahre bei Tamoxifen, 0,2–1,8 bilaterale Ovariectomie, 0,6–2,1 kontralaterale Mastektomie.

6.3 Kolorektalkarzinom

FAP/HNPCC

Bei den Präventions- bzw. Früherkennungsprogrammen und prophylaktischen bzw. therapeutischen chirurgischen Interventionen muss zwischen FAP und HNPCC unterschieden werden.

Früherkennung durch Darmspiegelung ...

Lebensstiländerungen und Chemoprävention zählen zur möglichen Primärprävention. Für die Früherkennung ist grundsätzlich die Kolonoskopie die Methode der Wahl. Weiterentwicklungen der virtuellen Kolonoskopie (Computertomographie bzw. Magnetresonanztomographie) ermöglichen vielleicht in Zukunft auch ihren Einsatz im Rahmen der Früherkennungsprogramme für hereditär bedingte kolorektale Karzinomsyndrome (Marincek o.A.).

... in frühen Krankheitsstadien

Das Screening mittels Kolonoskopie von Personen mit durchschnittlichem Risiko reduziert das Risiko an einem kolorektalen Tumor zu versterben. Tatsache ist, dass dies als wissenschaftliche Grundlage für das Screening von Hochrisikopatienten dient. Es ist wichtig, nicht zu vergessen, dass randomisierte Studien in diesem Bereich nicht vorliegen! Beobachtungsstudien in Familien mit FAP und HNPCC befürworten die Kolonoskopie-Früherkennungsuntersuchungen. Es kommt so zu einem Entdecken von Tumoren in früheren Erkrankungsstadien und einer möglichen Reduktion der Krebssterblichkeit unter entdeckten Karzinomen. Assessments, um die Lebensqualität, Überlebenszeit und Kosten der jeweiligen Früherkennungsprogramme abschätzen und vergleichen zu können, fehlen (SBU/Alert 2000; CancerWeb 2000).

6.3.1 Primäre Prävention

unzureichende Datenlage

Empfehlungen zur Primärprävention (Verhaltensrisikofaktoren, Chemoprävention) aller hereditären kolorektalen Krebsyndrome können bei noch unzureichender Datenlage nicht abgegeben werden (Grad der Empfehlung: B, Evidenz 3/Wissensnetzwerk-evidence.de 1999). In einer Fallkontrollstudie zeigte sich für hereditäre Formen kein Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität, hoher Energiezufuhr und wenig Gemüseaufnahme, unabhängig von der statistischen Aussagekraft (CancerWeb 2000).

mögliche Polypenreduktion bei FAP

Für die Einnahme von nicht steroidal Antiphlogistika (z. B. Acetylsalicylsäure), Folsäure und Calciumpräparaten zur alleinigen Vorbeugung gegen Dickdarmkrebs ist die Beweislage nicht ausreichend. Die nicht steroidal Antiphlogistika bringen auch das Risiko für Blutungskomplikationen mit sich. Cyclooxygenase (COX) II – Inhibitoren, im speziellen Celecoxib, führen zu einer Reduzierung von Polypen bei 20 % der FAP-Patienten, es ist nicht klar, ob die Mortalität an Kolonkarzinomen dadurch reduziert wird (CancerWeb 2000). Kürzlich wurde in den USA Celecoxib zur Prävention bei FAP zugelassen.

6.3.2 FAP: Früherkennung und prophylaktische Kolektomie

Bei FAP vergeht vom Auftreten von Polypen bis zur malignen Entartung eine relativ lange Zeitspanne. So ist die endoskopische Überwachung die präferierte Methode nach der genetischen Testung. Die Sigmoidoskopie ist weniger invasiv und sicherer (Grad der Empfehlung: A, Evidenz: II-2/Wissensnetzwerk-evidence.de 1999). Wenn eine Polyposis manifest wird, ist die Kolektomie die Behandlung der Wahl.

**Sigmoidoskopie
bervorzugt**

FAP „Screening und follow up“

Mitgliedern von Risikofamilien werden folgende Untersuchungen vorgeschlagen:

- Erstuntersuchung im 10.–12. Lebensjahr einschließlich Kolonoskopie, Augenhintergrunduntersuchung, prädiktivem genetischem Test,
- bei Mutationsträgern wird alle 1–3 Jahre eine Kolonoskopie, Gastroskopie und eine Oberbauchultraschalluntersuchung durchgeführt, Kolektomie nach Indikation,
- bei Risikopersonen, bei denen ein DNA-Test unmöglich ist, soll alle 3 Jahre ein Kolonoskopie sowie Gastroskopie bis zum 40. bzw. 60. Lebensjahr durchgeführt werden (Krainer 2001).

**Erstuntersuchung im
10.–12. Lebensjahr**

Eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit Inspektion der Papille sollte spätestens ab dem 30. Lebensjahr alle 3 Jahre durchgeführt werden, bei vorhandenen Adenomen jährlich (Grad der Empfehlung: B, Evidenz: II-3). Derzeit ist nicht klar ob diese Intervention lebensverlängernd ist (Wissensnetzwerk-evidence.de 1999).

**und zusätzliche
Gastroskopen**

Bei Risikopersonen aus Familien mit attenuierter FAP sind von Beginn an komplette Kolonoskopien notwendig, da Adenome auch nicht im Rektum auftreten können. Das zeitliche Intervall der Untersuchungen ist unklar. Die Therapie richtet sich nach Lokalisation und Anzahl der Polypen (Grad der Empfehlung: B, Evidenz: III/Wissensnetzwerk-evidence.de 1999).

bei attenuierter FAP ...

Prophylaktisch chirurgische Interventionen

Die prophylaktisch chirurgische Intervention ist die Methode der Wahl bei klassischer FAP mit bereits aufgetretenen Polypen. Es wird je nach Anzahl der Polypen und nach Lokalisation in Rektum oder Kolon eine subtotale Kolektomie bzw. eine Proktokolektomie mit ileoanalem Pouch durchgeführt. Eine Chemoprävention steht zur Diskussion. Ein wichtiges Problem stellt die Desmoidbildung dar, deshalb wird der Operationszeitpunkt individuell gewählt, auch unter Berücksichtigung des genetischen Befundes (Genotyp-/Phänotyp-Konstellation). Eine Pouchoskopie ist jährlich erforderlich, bei erhaltenem Rektumstumpf ebenso eine jährlich Rektoskopie (Grad der Empfehlung: A, Evidenz: II-1). Auch nach Kolektomien kommt es zum Auftreten einer hohen Rate von intestinalen und extraintestinalen Tumorformationen (Wissensnetzwerk-evidence.de 1999; CancerWeb 2000; Krainer 2001).

**prophylaktische
Kolektomie**

**Problem:
Desmoidbildung**

**genetische Testung
günstiger als
konventionelles
Kolonoskopie-Screening**

Kostenvergleich

Beim Kostenvergleich zwischen prädiktiver genetischer Diagnose und nur konventionellem Kolonoskopie-Screening bei Familienmitgliedern in FAP-Risikofamilien, entstehen durch die genetische Testung weniger Kosten als durch das konventionelle Kolonoskopie-Screening, vorausgesetzt, dass die Frequenz der Früherkennungsuntersuchungen gleich angesetzt ist. Ein zusätzlich positiver Effekt ist, dass Familienmitglieder, die keine Mutation tragen, nicht unnötig kolonoskopiert werden (Bapat et al. 1999b).

**genetische Testung
bei Kindern und
Jugendlichen**

Psychosoziale Überlegungen

Genetische Testung auf FAP wird bei Kindern in Risikofamilien angeboten, da es oft notwendig ist, die Diagnose vor dem 18. Lebensjahr zu stellen. Dies führt zu Überlegungen, wie die Entscheidung zur genetischen Beratungen bei Kindern und Jugendlichen zu erfolgen hat. Wichtig ist klar zwischen Kindern und Jugendlichen zu unterscheiden, der Meinung je nach Altersstufe zunehmend an Entscheidungsautonomie zu zumessen, auch wenn von rechtlicher Seite die Eltern die Entscheidung treffen dürfen (CancerWeb 2000; Elger und Harding 2000: genetische Testung für Mutationen in BRCA 1).

6.3.3 HNPCC: Früherkennung und therapeutische Kolektomie

**abgeänderter
Kolonoskopie-
Screeningansatz**

Verschiedene Aspekte des Verhaltens von HNPCC führen zu einem abgeänderten Kolonoskopie-Screeningansatz (CancerWeb 2000):

- HNPCC assoziierte Karzinome treten bei jüngeren Personen auf als sporadische kolorektale Karzinome. Das Screening muss daher *früher* beginnen. Expertenkomitees empfehlen, ab dem 25. Lebensjahr eine Kolonoskopie durchzuführen (Grad der Empfehlung: A, Evidenz: II-3).
- Mehr kolorektale HNPCC assoziierte Karzinome bilden sich im rechten Dickdarm (60–70 %). Die Screeningmethode der Wahl ist so die Kolonoskopie.
- Das Screening soll in kürzeren Intervallen durchgeführt werden, da die *Adenom-Karzinomsequenz extrem beschleunigt* ist.
- Da die Inzidenz, während des Lebens an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, höher ist, soll der sensitivste Test eingesetzt werden.
- Patienten mit HNPCC tragen ein größeres Risiko an anderen Tumoren zu erkranken, speziell an Endometrium- und Ovarialkarzinom. Basierend auf Expertenkonsensus soll das endometriale Screening ab dem 25. Lebensjahr durchgeführt werden,.

**Prävention bzw. frühe
Diagnosestellung**

Die Kolonoskopie-Screeningstrategie führt zur Abtragung von Polypen und trägt zur Prävention von Tumoren oder zu früher Diagnose bei. *Eine komplette Prävention ist unmöglich* (Cole und Sleightholme 2000).

**lebenslange
Früherkennungs-
untersuchungen**

HNPCC „Screening und follow up“

Die Basisuntersuchung besteht aus einer Kolonoskopie im 20.–25. Lebensjahr sowie einer genetischen Beratung und eventuellen prädiktiven genetischen Diagnostik im 18.–20. Lebensjahr. Mutationsträgern wird jährlich eine Kolonoskopie empfohlen. Bei nicht detektierbaren Mutationen wird die Kolonoskopie im Abstand von zwei Jahren empfohlen. Jährlich sollten bei allen RisikopatientInnen Endometriumbiopsien, transvaginaler Ultraschall, Urinzytolo-

gie sowie bei Bedarf Gastroskopie und Oberbauchsonographie durchgeführt werden. *Dieses Früherkennungsprogramm muss lebenslang beibehalten werden* (Grad der Empfehlungen: B, Evidenz: III/Wissensnetzwerk-evidence.de 1999; Burke et al. 1997b; Krainer 2001; Krainer et al. 2002).

Tabelle 6.3-1: Möglichkeiten für Früherkennungsuntersuchungen für HNPCC-assoziierte Mutationsträger

Intervention	vorläufige Empfehlung	Evidenzstufe	zu beachten!
Kolonoskopie	Beginn: 20–25 a, Wiederholung alle 1–3 a	II-3 Beweise von multiplen Zeitstudien mit und ohne Interventionen	unzureichende Datenlage um optimales Zeitintervall zu bestimmen
transvaginale Sonographie oder Endometriumsaspirat		III nur Expertenmeinung	Nutzen nicht geprüft, limitierte Sensitivität

Quelle: Burke et al. 1997b

Screening für Endometriumkarzinom bei HNPCC-Familien

Das Endometriumkarzinom ist der zweithäufigste Tumor in HNPCC-Familien mit einem geschätzten kumulativen Risiko von 30–39 % bis zu einem Alter von 70 Jahren. In einer finnischen Studie betrug das kumulative Risiko 43 %. In der Allgemeinbevölkerung beträgt das Risiko nur 3 %. Es wird empfohlen bei Hochrisikopatientinnen ab dem 25.–35. Lebensjahr jährlich eine transvaginale Sonographie (Grad der Empfehlung: B, Evidenz: III) bzw. eine endometriale Aspiratuntersuchung durchzuführen, obwohl ein Routinescreening in der normalen Bevölkerung nicht erfolgreich war. Die endometriale Aspiration weist für Entdeckung von Hyperplasien eine Sensitivität von 36–45 % und für endometriale Karzinome eine Sensitivität von 78–100 % auf. Als schwierig erweisen sich die adäquate Gewebebegewinnung, Probenfehler und die Patientenintoleranz für diese Prozedur. Zusätzlich wird die transvaginale Ultraschalluntersuchung zur Endometriumdickemessung eingesetzt (CancerWeb 2000).

**Endometriumkarzinom:
Lebenszeitrisiko 30–39 %**

transvaginale Sonographie

Prophylaktische und therapeutische chirurgische Interventionen

Eine allgemeine Empfehlung zur prophylaktischen Kolektomie kann derzeit nicht gegeben werden. Die Überwachung des Patienten muss auch *postoperativ* (nach Tumorresektion) nach dem gleichen Muster wie vor der Operation erfolgen, da das Risiko deutlich erhöht bleibt (Grad der Empfehlung: B, Evidenz: III/Wissensnetzwerk-evidence.de 1999).

**engmaschige Observanz
auch postoperativ**

Tabelle 6.3-2: Prophylaktische chirurgische Möglichkeiten bei HNPCC-assoziierten Mutationsträgern

prophylaktische Operation	vorläufige Empfehlung	Evidenzstufe	zu beachten!
Hyster- und Ovariectomie	unzureichende Datenlage für Empfehlung für oder gegen Intervention	III nur Expertenmeinung	unsichere Wirksamkeit, Risiko nicht vollständig eliminiert
subtotale Kolektomie	unzureichende Datenlage für Empfehlung für oder gegen Intervention	III nur Expertenmeinung	unsichere Wirksamkeit, Risiko nicht vollständig eliminiert

Quelle: Burke et al. 1997b

chirurgische Optionen

Von den chirurgischen Techniken stehen die onkologisch radikale Segmentresektion, die subtotale Kolektomie bei synchronen Läsionen sowie die Proktokolektomie zur Disposition (Kraimer 2001).

Steigerung der Lebenserwartung durch ...**Kosteneffektivitätsvergleich, Modellierungen**

Früherkennungsprogramme bei Trägern von mutierten MMR-Genen in den Niederlanden führten zu einer durchschnittlichen Lebenserwartungssteigerung von 7 Jahren. Die Kolonoskopie-Screeningkosten erwiesen sich im Vergleich zu keinen Kontrolluntersuchungen als geringer (Vasen et al. 1998).

Tabelle 6.3-3: Observanz einer 25 jährigen HNPCC-Mutationsträgerin: Annahmen und Analysenresultate

	Vasen et al. 1998	Syngal et al. 1998
Lebenszeitrisiko	80 %	88 %
Prognose für KRK Mutationsträger/ sporadische KRK	niedriger	gleich
Effektivität der Kolonoskopie	44 %	62 %
Lebenserwartungszunahme	7,0 Jahre	13,5 Jahre

Quelle: Grosse und Teutsch 2000

unterschiedliche Resultate

Beide Studien berufen sich auf die gleiche Ausgangsstudie für die grundlegenden Daten, kommen aber auf Grund unterschiedlicher Annahmen und Berechnungen zu unterschiedlichen Resultaten. In beiden Studien wird das Auftreten extraintestinaler Tumore nicht berücksichtigt.

Tabelle 6.3-4: Erwartetes Ergebnis von prophylaktischen Kolektomien im Vergleich zu nur Beobachtung einer 25 jährigen HNPCC-Mutationsträgerin

	angenommene Effektivität	Zunahme an Lebensjahren	QUALYs
sofortige Proktokolektomie	100 %	2,1	-3,1
sofortige subtotale Kolektomie	80 %	1,8	-0,3

Quelle: Syngal et al. 1998

Vergleich: Früherkennungsprogramm/prophylaktische Kolektomie

Syngal et al. (1998) modellierten die Vor- und Nachteile präventiver Interventionen und kamen zu dem Schluss, dass die Früherkennungsuntersuchungen die attraktivere Möglichkeit im Vergleich zu prophylaktischen Kolektomien darstellen.

Bedarf an Modellanalysen

Praktische und ethische Überlegungen limitieren die Möglichkeiten, randomisierte genetische Screening-Studien durchzuführen. Es bedarf so Modellanalysen, um die gesamte Bandbreite von positiven Effekten und ökonomischen Konsequenzen der Präventivprogramme unter gesunden Individuen zu überblicken (SBU/Alert 2000). Zur Zeit wird der genetische Test zur Identifizierung einer genetischen Suszeptibilität für kolorektalen Krebs nicht für ein Screening in der allgemeinen Bevölkerung empfohlen (Goel 2001).

7 Abschließende Reflexionen zu Handlungsoptionen

Auf Grund der Komplexität der prädiktiven genetischen Beratung und Diagnostik soll zum Abschluss die Aufmerksamkeit auf einige, von den Autorinnen als wesentlich erachtete, Problemkonstellationen gelenkt werden.

Beachtung von Wesentlichem

Perzeption des Menschenbildes im Wandel: Technischer Fortschritt überholt gesellschaftlichen Diskurs

Die Fokussierung auf die genetische Determinierung des Menschen beeinflusst die Gesellschaft und im Speziellen die Medizin: So kann die genomische Sicht unseres Stellenwertes in der Natur sowohl eine „Quelle der Demut“ darstellen als auch einen Widerspruch gegen die Idee der menschlichen Einzigartigkeit. Vorurteile, Unterdrückung und Rassismus nähren sich von „genetischem“ Unwissen. Jeder Mensch trägt einige gesundheitsschädliche Allele in sich.

genomische Sichtweise

Wichtig erscheint, den Paradigmenwechsel in der Medizin zu erkennen:

- a. Ärzte betreuen klinisch gesunde Menschen und ihre Familienverbände.
- b. Die betroffene Person weist eine ungenaue Risikoerhöhung für das Auftreten einer genetisch bedingten Erkrankung auf.
- c. Es besteht die Gefahr, dass der Fortschritt in Forschung und Industrie den gesellschaftlichen Diskurs über einen Bedarf nach prädiktiver genetischer Diagnostik überholt und die technischen Möglichkeiten den gesellschaftlichen Willen bestimmen.

Paradigmenwechsel in der Medizin

Die prädiktive genetische Diagnostik bedarf einer differenzierten Betrachtung in Bezug auf den Stellenwert, den sie für die betroffenen Frauen und Männer hat und die unterschiedliche Entscheidungsfindung bezüglich der eventuellen Inanspruchnahme dieser Methode. Aus Sicht von Betroffenen erscheint die objektive Information und die Freiwilligkeit von besonderer Bedeutung. Die prädiktive genetische Diagnose kann einerseits einen wesentlichen Beitrag – durch das Nehmen der Unsicherheit – zur Verbesserung der Lebensqualität in Risikofamilien beitragen, andererseits führt das Wissen um eine genetische Disposition zu Überlegungen im Rahmen der Familienplanung. Es können so nicht nur Behinderungen, sondern auch Dispositionen für bestimmte Erkrankungen verhindert werden. Die so neu auftretenden ethischen Fragen können von der „Wissenschaft“ allein nicht beantwortet werden. Medizinisches Handeln muss nicht nur von Machbarkeit, sondern auch von Verantwortbarkeit geleitet sein.

differenzierte Betrachtung des Stellenwertes

Epidemiologische Entwicklung: Bedarfsausweitung

Die hohe Prävalenzrate von 1:500–800 betreffend Mutationen in den BRCA 1 und 2 Genen in der Bevölkerung, die labortechnische Etablierung des Auffindens und Diagnostizierens von Mutationen in weiteren Brustkrebsgenen (z. B. BRCA 3 bzw. 4) sowie die Tendenz zu kleineren Familien wird das Erkennen von hereditärem Brustkrebs erschweren und die Zahl der Personen, die zu Hochrisikogruppen zählen, vergrößern. Die Ausweitung der prädiktiven genetischen Diagnostik betrifft auch die erblichen kolorektalen Karzinomsyndrome. Unsere heutigen Überlegungen zur Regulierung reichen vielleicht für zukünftige Entwicklungen in diesem Bereich nicht aus. Es gilt voraus zu denken und weitere Identifizierungen und Assoziationen von Mutationen auch mit

Zunahme von Risikopersonen

**Forderung nach einer
vorausschauenden
Strategieplanung**

Volkskrankheiten (Diabetes, KHK etc.) in Betracht zu ziehen und so eine vorausschauende Strategie für den zukünftigen Umgang mit der Organisation der prädiktiven genetischen Beratung auch unter Berücksichtigung der rasanten wissenschaftlichen Fortschritte zu entwickeln.

Regulierungsansätze müssen auch für zukünftige Entwicklungen Gültigkeit haben!

**Rationale für Früherkennungsprogramme:
Entwicklung von Grundsätzen**

begrenzte Möglichkeiten

Die offenstehenden Optionen für sogenannte „gesunde Kranke“ (Mutations-träger) sind unbefriedigend und beschränkt. Eine primäre Prävention (Ausnahme FAP) ist zum heutigen Wissensstand nicht möglich, die sogenannten Vorsorgeprogramme entsprechen großteils Früherkennungsuntersuchungen und die prophylaktisch chirurgischen Interventionen sind radikal.

Rationale für Früherkennungs-Screeninguntersuchungen (CancerWeb 2000):

- eine hohe Wahrscheinlichkeit zu erkranken, gemessen an Morbidität, Funktionsverlust, Mortalität
- ein Screening-Test, der genügend sensitiv, spezifisch und sicher sowie praktisch und billig ist
- Beweise, dass die Behandlung nach früher Diagnosestellung durch eine Screeninguntersuchung in einer besseren Prognose resultiert, als die Behandlung erst nach Auftreten von Symptomen
- Beweise, dass der Screening-Test und die Behandlung nicht schaden
- die endgültige Beurteilung, dass der Screening Test mehr nützt als schadet.

Nach-/Vorteile

Die Problematik zeigt sich so in der immer größer werdenden Kluft zwischen der möglichen genetischen Diagnostik und den Vorhersage-, Präventions-, Früherkennungs- bzw. Therapieoptionen. Die Frage ist, wo nehmen wir Nachteile um der Vorteile willen in Kauf? Das Aufzeigen von Interessen und deren Konsequenzen erscheint wichtig.

Die Erforschung der primären Prävention und der Krebsentstehung muss zentrales Anliegen bleiben und als Forschungsschwerpunkt gestärkt werden.

**Regulierungen und Strukturen:
Vorgabe von Rahmenbedingungen**

**Trend zur
Bedarfsweckung**

Bei zunehmendem Umfang der prädiktiven genetischen Diagnostik ist die Gewährleistung der Qualität der Untersuchung sowie der prädiktiven genetischen Beratung gefährdet. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Anzahl von fachlich geschulten Mitarbeitern, Beratern und Laboreinheiten nicht ausreicht. Deshalb gilt es schon jetzt, dem Trend zur Bedarfsweckung klare Regulierungen betreffend Zulassung von genetischen Labortests, Zugangskriterien, Organisation und Strukturen entgegen zu stellen.

**konkrete
Rahmenbedingungen**

So sollten die Regulierungen zu konkreten Rahmenbedingungen führen: Zu striktem Einhalten der festgelegten Einschlusskriterien, genetischer Beratung sowie genetischer Diagnostik an einigen spezialisierten Zentren, die einen Qualitätsstandard hinsichtlich Ausbildung der interdisziplinären Mitarbeiter sowie der labortechnischen Methoden nachweisen müssen. Allerdings führt dieses zentralistische System auch zu Machtpositionen. Außerdem ist zwischen genetischer Beratung an medizinischen Fachabteilungen oder an speziellen Genetikzentren abzuwägen.

Wichtig erscheint, dass der reale Bezug zur klinischen Wirklichkeit (Früherkennungs- und Therapiemöglichkeiten) und zur Lebenswirklichkeit der Betroffenen im Zentrum genetischer Beratung steht.

Ob sich ein einheitliches Konzept für die prädiktive genetische Diagnostik etablieren kann, wird die zukünftige wissenschaftliche Entwicklung für andere Erkrankungen mit genetischem Hintergrund zeigen. Die Aufnahme von neuen Testmethoden bzw. medizinischen Interventionen in die Routineberatung sowie -diagnostik und die Übernahme der Kosten soll erst nach objektiver wissenschaftlicher Beweisführung und positiver Beurteilung erfolgen. Jedenfalls sind vorgegebene Strukturen wichtig, um in Zukunft den Bereich der prädiktiven genetischen Diagnostik, auch im Hinblick auf Überlegungen zum zukünftigen Einsatz von genetischen Tests zum Screening der Allgemeinbevölkerung, auf sozialverträgliche Art und Weise zu regeln.

einheitliches Konzept

Beurteilung neuer Methoden

Massenscreening

Objektive Wissensaufbereitung und öffentliche Meinung

Es besteht die berechtigte Forderung nach einer objektiven, vollständigen, statistisch korrekten Präsentation der Daten zu Testergebnissen, Wahrscheinlichkeitsberechnungen zu Genotyp-/Phänotyp-Korrelationen sowie Erfolgen von Früherkennungsuntersuchungen und prophylaktischen Interventionen. Die Betonung objektiver Kommunikation ist nicht nur ein Aspekt medizinisch-ethischen Handelns in der genetischen Beratung, denn kommuniziertes Wissen prägt auch die öffentliche Meinung. So tragen Journalisten einen wichtigen Beitrag zur Stellenwertbesetzung der prädiktiven genetischen Diagnostik in der Gesellschaft bei: Die (heutige) Betonung der genetischen Testung basiert auf falschen Metaphern über die Rolle, die der DNA und den Genen zukommt.

Ergebnispräsentation nach evidenzbasierten Kriterien

falsche Metapher

Weitere Forschung über die unterschiedlichen Wege und Arten der objektiven Informationsaufbereitung und -weitergabe und über die Präsentation in der genetischen Beratung ist notwendig.

Partizipative Prioritätensetzung: Forcierung von Diskurs

Die Prioritätensetzung gesundheitspolitischer Ziele kann nicht nur durch naturwissenschaftliche Experten alleine erfolgen, sie muss auch gesellschaftlich diskutiert werden.

Involvierung der Bevölkerung

Ansätze für eine aktive Beteiligung der Bevölkerung an dieser Diskussion sind z. B. in der Bürgerkonferenz „Streitfall Gendiagnostik“ in Deutschland (November 2001) sowie in den schweizerischen Publiforen zu den Themen „Gentechnik und Ernährung“ (1999) und „Transplantationsmedizin“ (2000) zu erkennen. Die aktive Beteiligung an gesellschaftspolitischen Entscheidungsprozessen wäre in Österreich ein neuer, aber erster Schritt auf dem Weg zu einer differenzierten Auseinandersetzung mit den Konsequenzen der Gentechnologieforschung.

aktive Beteiligung an gesellschaftspolitischen Entscheidungen

8 Literatur⁴

- Adam, D., 2001, UK changes policy on life insurance, *Nature* 414, 6.
- Ahr, A., Holtrich, U., Solbach, C., et al., 2001, Molecular classification of breast cancer patients by gene expression profiling, *J Pathol* 195, 312–320.
- Alberg, A., Singh, S., May, J., 2000, Epidemiology, prevention, and early detection of breast cancer, *Curr Opin Oncol* 12, 515–520.
- Alderson, P., Aro, A., Dragonas, T., et al., 2001, Prenatal screening and genetics, *European Journal of Public Health* 11, 231–233.
- Andrews, L., Fullarton, J., Holtzman, N., et al., 1994, *Assessing genetic risks*, Washington, D.C.: National Academy Press.
- Ang, P., Garber, E., 2001, Genetic susceptibility for breast cancer – risk assessment and counseling, *Semin Oncol* 28, 419–433.
- Angiolo, R., Estape, R., Mason, M., et al., 1998, Hereditary and sporadic ovarian cancer: genetic testing and clinical implications, Review, *Int J Oncol* 12, 1029–1034.
- Antoniou, A., Pharoah, P., McMullan, G., et al., 2002, A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA 1, BRCA 2 and other genes, *Br J Cancer* 86, 76–83.
- Anwar, S., Hall, C., White, J., et al., 2000, Hereditary non-polyposis colorectal cancer: an updated review, *EJSO* 26, 635–645.
- Armstrong, K., Eisen, A., Weber, B., 2000, Assessing the risk of breast cancer, *N Engl J Med* 342, 564–571.
- ASCO, 1996, Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, *J Clin Oncol* 14, 1730–1736.
- ASCO, 1998, Cancer genetics and cancer predisposition testing, *ASCO Curriculum*.
- Ashton-Rickardt, P., Dunlop, M., Nakamura, Y., et al., 1989, High frequency of APC loss in sporadic colorectal carcinoma due to breaks clustered in 5q21–22, *Oncogene* 4, 1169–1174.
- Atena U.S. Healthcare, 2001, *BRCA testing, prophylactic mastectomy, tamoxifen, and prophylactic oophorectomy for women at risk for breast and ovarian cancer* (Coverage Policy Bulletins).
- Bandolier, 1995, Genewatch: the new genetics consequences for clinical practice, *Gene Watch*
<<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band18/b18-1.html>>.
- Bandolier, 1997, *Genewatch: BRCA genes – potential and problems*;
<<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band44/b44-2.html>>.
- Bapat, B., Madlensky, L., Temple, L., et al., 1999a, Family history characteristics, tumor microsatellite instability and germline MSH 2 and MLH 1 mutations in hereditary colorectal cancer, *Hum Genet* 104, 167–176.
- Bapat, B., Noorani, H., Cohen, Z., et al., 1999b, Cost comparison of predictive genetic testing versus conventional clinical screening for familial adenomatous polyposis, *GUT* 44, 698–703.

⁴ im Text zitierte sowie weiterführende Literaturzitate

- Barth, J., Bengel, J., Helmes, A., 2002, *Einstellung und Risikowahrnehmung bezüglich Brustkrebs und prädiktiver genetischer Diagnostik*; <<http://www.psychologie.uni-freiburg.de/einrichtungen/Reha/AttRisk.htm>>.
- Bartram, C., 1999, Prädiktive Krebsdiagnostik: 23. Interdisziplinäres Forum der Bundesärztekammer „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“, *Dt Arztebl* 96, A-1208.
- Bartram, C., Beckmann, J., Breyer, F., et al., 2000, *Humangenetische Diagnostik, wissenschaftliche Grundlagen und gesellschaftliche Konsequenzen*; in Reihe: Wissenschaftsethik und Technikfolgenabschätzung, Bd. 7, hg. v. Gethmann, F., Berlin Heidelberg New York: Springer.
- Basham, V., Lipscombe, J., Ward, J., et al., 2002, BRCA 1 and BRCA 2 mutations in a population-based study of male breast cancer, *Breast Cancer Res* 4, R2.
- Basil, J., Rader, J., 2000, Management of women at risk for malignancy, *Curr Opin Oncol* 12, 508–513.
- Bateman, J., Freddi, S., Lamande, S., et al., 1999, Reliable and sensitive detection of premature termination mutations using a protein truncation test designed to overcome problems of nonsense-mediated mRNA instability, *Human Mutation* 13, 311–317.
- Beermann, B., 2000, Quantensprung DHPLC, *Clinicum* 10, 48.
- Bell, R., Petticrew, M., Luengo, S., et al., 1998, Screening for ovarian cancer: a systematic review, *Health Technol Assessment* 2.
- Bennett, I., Gattas, M., Teh, B., 1999, The genetic basis of breast cancer and its clinical implications, *Aust N Z J Surg* 69, 95–105.
- Bennett, R., Dunnen, J., O'Brien, R., et al., 2001, Detection of mutations in the dystrophin gene via automated DHPLC screening and direct sequencing, *BMC Genetics* 2, 17.
- Berk, T., Cohen, Z., Bapat, B., et al., 1999, Negative genetic test result in FAP: clinical screening implications, *Dis Colon Rectum* 42, 307–312.
- Berry, D., Parmigiani, G., 1998, Assessing the benefits of testing for breast cancer susceptibility genes a decision analysis, *Breast Disease* 10, 115–125.
- Biesecker, B., 1998, Future directions in genetic counseling: practical and ethical considerations, *Kennedy Inst Ethics* 8, 145–160.
- Bisgaard, M., Fenger, K., Bulow, S., et al., 1994, Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate, *Hum Mutat* 3, 121–125.
- Blanchard, D., Hartmann, L., 2000, Prophylactic surgery for woman at high risk for breast cancer, *Clin Breast Cancer* 1, 127–134.
- Blancquaert, I., 2001, Prädiktive genetische Diagnostik bei Krebserkrankungen, Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (AETMIS), Montreal, Kanada.
- Blesa, J., Hernandez-Yago, J., 2000, Adaption of conformation-sensitive gel electrophoresis to an ALFexpress DNA sequencer to screen BRCA 1 mutations., *Biotechniques* 28, 1019–1025.
- Bocker, T., Diermann, J., Friedl, W., et al., 1997, Microsatellite instability analysis: a multicenter study for reliability and quality control, *Cancer Res* 57, 4739–4743.

- Boice, J., Olsen, J., 1999, Prophylactic mastectomy in women with a high risk of breast cancer – correspondence, *N Engl J Med* 340, 1838–1839.
- Borg, A., 2001, Molecular and pathological characterization of inherited breast cancer, *Academic Press* 11, 375–385.
- Bosten Women's Health Book Collective, 1998, *BRCA 1 – Breast cancer genes: myths and facts!*; <<http://www.ourbodiesourselves.org/brca-1.htm>>.
- Bratosin, D., Mazurier, J., Tissier, J., et al., 1998, Cellular and molecular mechanisms of sen. erythrocyte phagocytosis by macrophages. A review, *Biochimie* 80, 173–195.
- Brauchbar, M., Rügsegger, A., 1997, *Prädiktive genetische Diagnostik im Fokus*. Aktuelle Aspekte der Gendiagnostik, Vol. 16 hrsg. v. Wissenschaftsrat, Bern, Schweiz.
- Breyer, F., 2001, Optionen für die Regulierung von Gentests im Versicherungswesen – ökonomische Bewertung und ausländische Erfahrungen, *Genetik in der Lebens- und Krankenversicherung*, 2001-05-17, Köln.
- Broadstock, M., Michie, S., Marteau, T., 2000, Psychological consequences of predictive genetic testing: a systematic review, *European Journal of Human Genetics* 8, 731–738.
- Brown, M., Kessler, L., 1995, The use of gene tests to detect hereditary predispositions to cancer: economic considerations, *J Natl Cancer Inst* 87, 1131–1136.
- Bunn, C., Lintott, C., Scott, R., et al., 2002, Comparison of SSCP and DHPLC for the detection of LDLR mutations in a New Zealand cohort, *Hum Mutat* 19, 311.
- Burke, W., Daly, M., Garber, J., et al., 1997a, Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer, *JAMA* 277, 997–1003.
- Burke, W., Petersen, G., Lynch, P., et al., 1997b, Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer, *JAMA* 277, 915–919.
- Burris, S., Gostin, L., Tress, D., 2000, *Public health surveillance of genetic information: ethical and legal*: Oxford University Press (2000).
- Caldas, C., Aparicio, S., 2002, Cancer: The molecular outlook, *Nature* 415, 484–485.
- Calland, J., Adams, R., DePrince, K., et al., 2000, Genetic syndromes and genetic tests in colorectal cancer, *Sem in Gastrointestinal Dis* 11, 207–218.
- CancerNet, 2001, *Cancer genetics overview* (National Cancer Institute); <<http://cancernet.nci.nih.gov/>>.
- CancerWeb, 2000, *Genetics of colorectal cancer* (National Cancer Institute); <<http://www.graylab.ac.uk/cancernet/>>.
- Carter, R., 2001, BRCA 1, BRCA 2 and breast cancer: a concise clinical review, *Clin Invest Med* 24, 147–157.
- Centre for Reviews and Dissemination, 1998, *Screening for ovarian cancer: a systematic review*, Nr. 13 NHS, The University of York, UK.
- Charatan, F., 2002, US panel finds insufficient evidence to support mammography, *BMJ* 324, 255.
- Claus, E., Risch, N., 1991, Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study, *Hum Genet* 48, 232–242.

- Cole, D., Gallinger, S., McCreedy, D., et al., 1996, Genetic counseling and testing for susceptibility to breast, ovarian and colon cancer: where are we today?, *Can Med Assoc J* 154, 149–155.
- Cole, T., Sleightholme, H., 2000, ABC of colorectal cancer, the role of clinical genetics in management, *BMJ* 321, 943–946.
- Colosimo, A., Guida, V., De Luca, A., et al., 2002, Reliability of DHPLC in mutational screening of [beta]-globin (HBB) alleles, *Hum Mutat* 19, 287–295.
- Coughlin, S., Burke, W., 2000, *Public health assessment of genetic predisposition to cancer*: Oxford University Press
<<http://www.cdc.gov/genetics/info/books/21stcent2b.htm>>.
- Coughlin, S., Khoury, M., Steinberg, K., 1999a, BRCA 1 and BRCA 2 gene mutations and risk of breast cancer, public health perspectives, *Am J Prev Med* 16, 91–98.
- Coughlin, S., Miller, D., 1999b, Public health perspectives on testing for colorectal cancer susceptibility genes, *Am J Prev Med* 16, 99–104.
- Cronin, M., Fucini, R., Kim, S., et al., 1996, Cystic fibrosis mutation detection by hybridization to light-generated DNA probe arrays., *Hum Mutat* 7, 244–255.
- Curry, P., Fentiman, I., 1999, Management of women with a family history of breast cancer, *Int J Clin Pract.* 53, 192–196.
- Dalheimer, B., 2001, *Zwischen Wirtschaft und Bioethik in Stammzellen: Die Diskussion im Überblick*; <<http://science.orf.at/>>.
- Danish Council of Ethics, 2000, *Genetic investigation of healthy subjects, report on presymptomatic genetic testing*, Copenhagen, Denmark.
- DePinho, R., 2000, The age of cancer, *Nature* 408, 248–254.
- Deutsche Krebshilfe, 2001, Rettungsanker für Brustkrebsfamilien, <<http://www.krebshilfe.de/neu/infoangebot/zeitung/2-01-s6.html>>.
- Diagnostische Radiologie, 2002, *Virtuelle Endoskopie* (Universitätsklinik Ulm); <<http://www.uni-ulm.de/klinik/radklinik/rad1/vr.html>>.
- Dressler, D., 1998, Genetic testing for the BRCA 1 gene and the need for protection from discrimination: an evolving legislative and social issue, *Breast Disease* 10, 127–135.
- Dunlop, M., 1998, The case for surveillance of “high risk” families, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 10, 229–233.
- Early Breast Cancer Trial Collaborative Group, 2002, *Ovarian ablation for early breast cancer (Cochrane Review 1998)*, Oxford, UK: Update Software: The Cochrane Library.
- Eccles, D., Evans, G., 2000, Management of the contralateral breast in patients with hereditary breast cancer, *The Breast* 9, 301–305.
- Eeles, R., 1999, Screening for hereditary cancer and genetic testing epitomised by breast cancer, *Eur J Cancer* 35, 1954–1962.
- Eeles, R., 2000, Future possibilities in the prevention of breast cancer: strategies in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers, *Breast Cancer Res* 2, 283–290.
- Ehrlenspiel, J., 2000, Tumor im Wärmebild, *Frauenhofer-Magazin* 3.

- Eisen, A., Rebbeck, T., Wood, W., et al., 2000, Prophylactic surgery in woman with a hereditary predisposition to breast cancer, *J Clin Oncol* 18, 1980–1995.
- Eisen, A., Weber, B., 1999, Prophylactic mastectomy – the price of fear, *N Engl J Med* 340, 137–138.
- Eisen, A., Weber, B., 2001, Prophylactic mastectomy for women with BRCA 1 and BRCA 2 mutations – facts and controversy, *N Engl J Med* 345, 207–208.
- Eisinger, F., Alby, N., Bremond, A., et al., 1998, Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian cancer: The French National Ad Hoc Committee, *Ann Oncol* 9, 939–950.
- Eisinger, F., Stoppa-Lyonnet, D., Lasset, C., et al., 2000, Acceptability of prophylactic mastectomy in cancer-prone women – Research Letter, *JAMA* 283, 202–203.
- Elger, B., Harding, T., 2000, Testing adolescents for a hereditary breast cancer gene (BRCA 1), *Arch Pediatr Adolesc Med* 154, 113–119.
- Elsas, L., 2000, Cancer genetics in primary care. When is genetic screening an option when is it the standard of care?, *Postgrad Med* 107, 191–208.
- Elwood, J., 1999, Public health aspects of breast cancer gene testing in Canada, *Chronic Dis Can* 20, 14–20.
- Emery, J., Lucassen, A., Murphy, M., 2001, Common hereditary cancers and implications for primary care, *Lancet* 358, 56–63.
- Eng, C., Hampel, H., 2001, Genetic testing for cancer predisposition, *Annu Rev Med* 25, 371–400.
- Eng, C., Vigg, J., 1997, Genetic testing: the problems and the promise, *Nat Biotechnol* 15, 422–426.
- Ernster, V., 1999, Prophylactic mastectomy in woman with a high risk of breast cancer, *N Engl J Med – Correspondence* 340, 1838.
- Ethik-Beirat, 2000, *Prädiktive Gentests. Eckpunkte für eine ethische und rechtliche Orientierung*. Bundesministerium für Gesundheit <<http://www.bmggesundheits.de>>.
- Evans, J., Skrzynia, C., Burke, W., 2001, The complexities of predictive genetic testing, *BMJ* 322, 1052–1056.
- Evers-Kiebooms, G., Welkenhuysen, M., Claes, E., et al., 2000, The psychological complexity of predictive testing for lateonset neurogenetic diseases and hereditary cancers: implications for multidisciplinary counseling and for genetic education, *Social Science & Medicine* 51, 831–841.
- Fasouliotis, S., Schenker, J., 2000, BRCA 1 and BRCA 2 gene mutations: decision-making dilemmas concerning testing and management, *Obstetrical and Gynecological survey* 55, 373–384.
- Fentiman, I., 1998, Prophylactic mastectomy: deliverance or delusion, *BMJ* 317, 1402–1403.
- Fiegl, J., Pritz, A., Wagner, E., 1996, *Richtlinien für die psychotherapeutische und soziale Beratung im Rahmen der humangenetischen Beratung*, im Auftrag von: Österreichisches Bundesministerium für Gesundheit und Konsumentenschutz, Wien: Republik Österreich – Bundeskanzleramt Sektion VI.

- Fishl, R., Lescoe, M., Rao, M., et al., 1993, The human mutator gene homolog MSH 2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer, *Cell* 75, 1027–1038.
- Fonatsch, C., 2000, *Genetische Beratung*; http://www.gentechnik.gv.at/gentechnik/B1_orientierung/gen_10029.html.
- Ford, D., Easton, D., Stratton, M., et al., 1998, Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA 1 and BRCA 2 genes in breast cancer families, *Am J Hum Genet* 62, 676–689.
- Frank, T., Braverman, A., 1999, The pros and cons of genetic testing for breast and ovarian cancer risk, *Int J Fertil Womens Med* 44, 139–145.
- Frank, T., Critchfield, G., 2001, Identifying and managing hereditary risk of breast and ovarian cancer, *Clinics in Perinatology* 28, 395–406.
- Frazier, M., Su, L., Amos, C., et al., 2000, Current applications of genetic technology in predisposition testing and microsatellite instability assays, *J Clin Oncol* 18, 70s–74s.
- Friedenson, B., 2000, Is mammography indicated for women with defective BRCA genes? Information of recent scientific advances for the diagnosis, treatment, and prevention of hereditary breast cancer, *MedGenMed*.
- Friedenson, B., 2001, A current perspective on genetic testing for breast ovarian cancer: the oral contraceptive decision, *MedGenMed*.
- Frost, M., Schaid, D., Sellers, T., et al., 2000, Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy, *JAMA* 284, 319–324.
- Gerdes, A., Rasmussen, K., Graverson, H., et al., 1998, Clinics for counseling on cancer genetics. Experiences with genetic studies and counseling on familial breast cancer and colorectal cancer, *U L* 16, 1145–1151.
- Giardiello, F., Brensinger, J., Petersen, G., 2001, AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing, *Gastroenterology* 121, 198–213.
- Gibis, B., Busse, R., Schwartz, F., 1999, Verfahrensbewertung der MRT in der Diagnostik des Mammakarzinoms, *Health Technology Assessment, Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit* 6.
- Gillon, R., 1994, Ethics of genetic screening: the first report of the council on bioethics, *Journal of medical ethics* 20, 67–68.
- Gmach, M., 1998, Genetic testing: Regulations, standards and legal provisions in Austria, *Genetic Testing in Europe: harmonisation of standards and regulations*, Vienna.
- Goel, V., 2001, Crossroads 99 Group: Appraising organised screening programmes for testing for genetic susceptibility to cancer, *BMJ* 322, 1174–1178.
- Gottlieb, S., 1999, Prophylactic mastectomy cuts breast cancer risk, *BMJ* 318, 216.
- Gottlieb, W., Ben Baruch, G., Friedman, E., 2000, Prophylactic oophorectomy: clinical considerations, *Sem in Surgical Oncology* 19, 20–27.
- Grann, V., Jacobson, J., Whang, W., et al., 2000, Prevention with tamoxifen vs prophylactic surgery in BRCA 1/2-positive women, *Cancer J Sci Am* 6, 13–20.

- Grann, V., Whang, W., Jacobson, J., et al., 1999, Benefits and costs of screening Ashkenazi jewish women for BRCA 1 and BRCA 2, *J Clin Oncol* 17, 494–500.
- Groden, J., Thliveris, A., Samowitz, W., et al., 1991, Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene., *Cell* 66, 601–613.
- Grosse, S., Teutsch, S., 2000, Genetics and prevention effectiveness: *genetics and public health in the 21st century*: Oxford University Press.
- Gruss, P., 2001, Stammzellen: Stammkapital einer neuen Medizin?, *Max Plank Forschung* 2, 66–70.
- Hacia, J., Brody, L., Chee, M., et al., 1996, Detection of heterozygous mutations in BRCA 1 using high density oligonucleotide arrays and two-colour fluorescence analysis, *Nat Genet* 14, 441–447.
- Hahn, M., Saeger, H., Schackert, H., 1999, Hereditary colorectal cancer: clinical consequences of predictive molecular testing, *Int J Colorectal Dis* 14, 184–193.
- Hall, J., Lee, M., Newman, B., et al., 1990, Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21, *Science* 250, 1684–1689.
- Hamilton, A., 1999, Managment of BRCA-mutations carriers, *10th European Cancer Conference*
<http://oncology.medscape.com/medscape/cno/1999/ECCO/Story.cfm?story_id=762>.
- Hamm, R., Lawer, F., Scheid, D., 1999, Prophylactic mastectomy in women with a high risk of breast cancer, *N Engl J Med – Correspondence* 340, 1837–1838.
- Hanahan, D., Weinberg, R., 2000, The hallmarks of cancer, *Cell* 100, 57–70.
- Harrel, B., 1999, The one-in-nine risk of breast cancer – Correspondence, *N Engl J Med* 340, 1839–1840.
- Hartmann, L., Schaid, D., Sellers, T., 1999a, Prophylactic mastectomy in women with a high risk of breast cancer – Correspondence, *N Engl J Med* 340, 1839.
- Hartmann, L., Schaid, D., Woods, J., et al., 1999b, Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer, *N Engl J Med* 340, 77–84.
- Hartmann, L., Sellers, T., Schaid, D., et al., 2001, Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA 1 and BRCA 2 gene mutation carriers, *J Natl Cancer Inst* 7, 1586–1587.
- Haslberger, A., 1998, Genetic testing in Europe: harmonisation of standards and regulations, Vienna.
- Hatcher, M., Fallowfield, L., A'Hern, R., 2001, The psychosocial impact of bilateral prophylactic mastectomy: prospective study using questionnaires and semistructured interviews, *BMJ* 322, 76.
- Hedenfalk, I., Duggan, D., Chen, Y., et al., 2001, Gene-expression profiles in hereditary breast cancer, *N Engl J Med* 344, 539–548.
- Heimdal, K., Maehle, L., Moller, P., 1999, Costs and benefits of diagnosing familial breast cancer, *Disease Markers* 15, 167–173.
- Henn, W., 1998, Predictive diagnosis and genetic screening: manipulation of fate?, *Perspectives in Biology and Medicine* 41, 282–289.

- Henn, W., 2000, DNA-Chiptechnologie in der medizinischen Genetik: ethische und gesundheitspolitische Probleme, *medgen* 12, 341–344.
- Henn, W., Schroeder-Kurth, T., 1999, Die Macht des Machbaren, *Dt Ärztebl* 23, 3–4.
- Hennen, L., Petermann, T., Sauter, A., 2000, *Stand und Perspektiven der genetischen Diagnostik*, Nr. 66 Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag.
- Hennen, L., Petermann, T., Sauter, A., 2001, *Das genetische Orakel; Prognosen und Diagnosen durch Gentests – eine aktuelle Bilanz*, Berlin: Ed. Sigma.
- Herman, J., Umar, A., Polyak, K., et al., 1998, Incidence and functional consequences of hMLH 1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma, *Proc Natl Acad Sci* 95, 6870–6875.
- Herrera, L., Kakati, S., Gibas, L., et al., 1986, Fardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q, *Am J Med Genet* 25, 473–476.
- Hesch, R., Baur, C., Chang-Claude, J., 2002, *Beratungsstrategie bei Frauen jüdischer Abstammung, bei welchen eine molekulargenetische Untersuchung eine Mutation im Brustkrebsrisikogen BRCA 1 185 del AG erbracht hat* (Steinbeis Transferzentrum für Biomolekulare Medizin, Universität Konstanz und Deutsches Krebsforschungszentrum, Abteilung Epidemiologie, Heidelberg).
- Hicks, N., O'Grady, J., Hodgson, S., et al., 1996, Commissioning new genetic services – inappropriate demand or unmet need?, London.
- Hidalgo, M., 2001, *Advances in the diagnosis and treatment of colorectal cancer, Summary, European Cancer Conference, ECCO 11*; <http://www.oncology.medscape.com/>.
- Ho, J., Yuen, S., 2000, Screening of hereditary colorectal cancer syndromes, *Asian J Surg* 23, 332–343.
- Holinski-Feder, E., 2002, Organisation der prädiktiven genetischen Diagnostik von Mamma- und Kolonkarzinom in Deutschland, München.
- Holinski-Feder, E., Brandau, O., Nestle-Krämling, C., et al., 1998, Genetik des erblichen Mammakarzinoms, *Dt Ärztebl* 95, 600–605.
- Homström, S., Abens, J., Boman, J., et al., 1993, *Genetic diagnosis by PCR*; <http://www.sbu.se/sbu-site/reports/abstracts/geneticdiagnose.html>.
- Hopper, J., 1996, Some public health issues in the current state of genetic testing for breast cancer in Australia, *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 20, 467–472.
- Huber, M., Losert, D., Hiller, R., et al., 2001, Detection of single base alterations in genomic DNA by solid phase polymerase chain reaction on oligonucleotide microarrays, *Anal Biochem* 299(24–30).
- Hughes, K., Papa, M., Whitney, T., et al., 1999, Prophylactic mastectomy and inherited predisposition to breast cancer, *Cancer* 86, 2502–2516.
- Hughes, K., Roche, C., Whitney, T., 2000, The management of women at high risk of experiencing hereditary breast and ovarian cancer, *Dis Manage Health Outcomes* 7, 201–215.
- Huibers, A., Spijker, A., 1998, The autonomy paradox: predictive genetic testing and autonomy: three essential problems, *Patient Educ Couns* 35, 53–62.

- Janson, M., 1999, *Gentests: Ethik und Qualität*, Nr. 36, Sevilla: IPTS – JRC; IPTS Report.
- Jenny, C., Becher, H., Hamann, U., et al., 1995, Risikoabschätzung für das familiäre Auftreten von Brustkrebs, *Zentralbl Gynäkol* 117, 423–434.
- Joslyn, G., Carlson, M., Thliveris, A., et al., 1991, Identification of deletion mutations and three new genes at the familial polyposis locus, *Cell* 66, 601–613.
- Julian-Reynier, C., Eisinger, F., Moatti, J., et al., 2000, Physicians' attitudes towards prophylactic surgery for hereditary breast cancer, *Eur J Hum Genet* 8, 204–208.
- Kainu, T., Juo, S., Desper, R., et al., 2000, Somatic deletions in hereditary breast cancers implicate 13q21 as a putative novel breast cancer susceptibility locus., *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 9603–9608.
- Kaplan, K., Burds, A., Swedlow, J., et al., 2001, A role for the adenomatous polyposis coli protein in chromosome segregation, *Nature Cell Biol* 3, 492–432.
- Karlic, H., Haslberger, A., 2000, Genanalysen bedingen Gesundheitsrevolution, *Wiener Arzt* 9, 68–69.
- Karlic, H., Horak, A., 1998, *Proceedings: „genetic testings in Europe: Harmonisation of standards and regulations“*; <<http://www.gentechnik.gv.at>>.
- Karner-Hanusch, J., 2001, Organisation der prädiktiven genetischen Diagnostik beim hereditären kolorektalen Karzinom in Österreich, Wien.
- Karner-Hanusch, J., Wolf, B., 1999, Molekularbiologische und genetische Konzepte des colorectalen Carcinoms, in: Zielinski, C., Jakesz, R. (Hg.): *Onkologie heute – colortectales Carcinom*, Wien, New York: Springer, 13–27.
- Kataki, A., Konstadoulakis, M., 2000, Reflections of the European conference „molecular screening of individuals at high risk for developing cancer: medical, ethical, legal, and social issues“, *Genet Test* 4, 79–84.
- Khan, J., Wei, J., Ringner, M., et al., 2001, Classification and diagnostic prediction of cancers using gene expression profiling and artificial neural networks, *Nature Medicine* 7, 673–679.
- Khoury, M., Burke, W., Thomson, E., 2000, *Genetics and public health in the 21st century*: Oxford University Press.
- Kiechle, M., 2001, Die Bewertung neuer medizinischer Möglichkeiten darf nicht den Juristen überlassen werden, *Politischer Club der CSU-Landtagsfraktion*, 2001-05-16 <<http://www.csu-landtag.de>>.
- King, M., Wieland, S., Hale, K., et al., 2001, Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA 1 and BRCA 2: national surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP-P1) breast cancer prevention trial, *JAMA* 286, 2251–2256.
- Kinzler, K., Nilbert, M., Su, L., 1991, Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21, *Science* 253, 661–665.
- Kinzler, K., Vogelstein, B., 1996, Lessons from hereditary colorectal cancer, *Cell* 87, 159–170.
- Klein, B., Weirich, G., Brauch, H., et al., 2001, DHPLC-based germline mutation screening in the analysis of the VHL tumor suppressor gene: usefulness and limitations, *Hum Genet* 108, 376–384.

- Kment, A., 2000, Leben mit dem Brustkrebsgen, *Clinicum* 9, 34–36.
- Koch, K., 2001a, *Der Preis der Angst*; <<http://www.evibase.de>>.
- Koch, K., 2001b, Korrelation ist nicht zwingend, *Dt Ärztebl* 21, 1088.
- Koch, K., 2001c, Mammakarzinom und BRCA-Gene: Korrelation ist nicht zwingend, *Dt Ärztebl* 98, 1365.
- Koch, K., 2001d, Wenn gestörte Kommunikation krank macht, *MaxPlanck-Forschung* 2, 58–65.
- Kodish, E., Wiesner, G., Mehlman, M., et al., 1998, Genetic testing for cancer risk – how to reconcile the conflicts, *JAMA* 279, 179–181.
- Korkko, J., Annunen, S., Pihlajama, T., et al., 1998, Conformation sensitive gel electrophoresis for simple and accurate detection of mutations: comparison with denaturing gradient gel electrophoresis and nucleotide sequencing, *Proc Natl Acad Sci* 17, 1681–1685.
- Kozal, M., Shan, N., Shen, N., et al., 1996, Extensive polymorphisms observed in HIV-1 clade B protease gene using high-density oligonucleotide arrays, *Nat Med* 2, 753–759.
- Krainer, M., 2001, Erbliche kolorektale Karzinome, *Van Swieten Tagung*, Wien.
- Krainer, M., Brodowicz, T., Auerbach, L., 2002; <<http://www.krebszentrum.at>>.
- Kreienberg, R., Volm, T., 1998, Die Bedeutung der Brustkrebsgene BRCA 1 und 2, *GYN-AKTIV* 1, 28–32.
- Kristoffersson, U., Rosen, K., Sorup, P., 1999, Förderung gleicher Zugangsmöglichkeiten in der EU zu hochwertigen Gentests durch die Entwicklung europäischer Normen, *The IPTS Report* 35, 23–27.
- Kubista, E., Wagner, T., 2002, *Identifikation von Familien mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs in Österreich, Pilotprojekt*, Klinische Abteilung für Spezielle Gynäkologie, Univ. Frauenklinik, Wien.
- Kubista, E., Wagner, T., Breiteneder, H., o.A., *Familiäre Veranlagung zu Brustkrebs – von der genetischen Beratung bis zur Vorsorgeuntersuchung*; <<http://www.gentechnik.gv.at>>.
- Kuerer, H., Hwang, E., Esserman, L., 1999, Prophylactic mastectomy in women with a high risk of breast cancer, *N Engl J Med* 340, 1838.
- Kuhl, C., Schmutzler, R., Leutner, C., et al., 2000, Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results, *Radiology* 215, 267–279.
- Küng, V., 1995, *Gentechnologie im medizinischen Bereich*, Nr. 9, Bern, Schweiz: Schweizerischer Wissenschaftsrat.
- Kurdas, C., 1997, The economic impact of technical change in the local treatment of breast cancer, *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 13, 11–20.
- Kuschel, B., 2002, Aktuelle Situation der prädiktiven genetischen Diagnostik und Beratung bei hereditären Krebserkrankungen in Deutschland, München.
- Kuschel, B., Lux, M., Goecke, T., et al., 2000, Prevention and therapy for BRCA 1/2 mutation carriers and women at high risk for breast and ovarian cancer, *Eur J Cancer Prev* 9, 139–150.

- Lalloo, F., Gareth, D., Evans, R., 1999, The pathology of familial breast cancer, clinical and genetic counseling implications of breast cancer pathology, *Breast Cancer Res 1*, 48–51.
- Laurent-Pung, P., Beroud, C., Soussi, T., 1998, APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines, *Nucleic Acids Res*, 565–590.
- Lerman, C., Audrain, C., Croyle, R., 1994, DNA-testing for heritable breast cancer risks: lessons from traditional genetic counseling, *Ann Behav Med 16*, 327–333.
- Lerner, B., 1999, Great expectations: historical perspectives on genetic breast cancer testing, *Am J Public Health 89*, 938–944.
- Levine, M., Browman, G., Gent, M., et al., 1991, When is a prognostic factor useful?: a guide for the perplexed, *J Clin Oncol 9*, 348–356.
- Lindblom, A., Tannergrad, P., Werelius, B., et al., 1993, Genetic mapping of a second locus predisposing to hereditary non-polyposis colon cancer, *Nat Genet 5*, 279–282.
- Liu, B., Nicolaides, N., Markowitz, S., et al., 1995, Mismatch repair gene defects in sporadic colorectal cancers with microsatellite instability, *Nat Genet 9*, 48–55.
- Liu, T., Wahlberg, S., Rubio, C., et al., 1998, DGGE screening of mutations in mismatch repair genes (hMSH 2 and hMLH 1) in 34 Swedish families with colorectal cancer, *Clin Genet 53*, 131–135.
- Lynch, H., Lynch, J., 2000, Hereditary nonpolyposis colorectal cancer, *Semin Surg Oncol 18*, 305–313.
- MacDonald, F., 2001, Draft best practice guidelines for molecular analysis of familial adenomatous polyposis coli, *CMGS and EMQN*, 1–4.
- Macieira-Coelho, A., 1986, Cancer and aging, *Exp Gerontol 21*, 483–495.
- Mäder, G., 2002, Finanzierung und gesetzliche Gegebenheiten für die prädiktive genetische Diagnostik bei hereditären Krebserkrankungen in der Schweiz, Bern.
- Maier, B., 2000, *Ethik in Gynäkologie und Geburtshilfe*, Berlin: Springer-Verlag.
- Malinowski, M., Blatt, R., 1997, Commercialization of genetic testing services: the FDA, market forces, and biological tarot cards, *Tulane Law Review 71*, 1229–1239.
- Mangold, E., Pagenstecher, C., 2002, Krankheiten mit erblichen Krebsdispositionen, Kongressbericht, *Dt Ärztebl 99*, A56–A59.
- Marincek, B., o.A., *Diagnose und Stadieneinteilung – Bildgebung beim Darmkrebs*; <<http://www.gastromed-suisse.ch>>.
- Mark, H., Annas, G., Ricker, R., et al., 1996, Clinical and research issues in breast cancer genetics, *Annals of Clinical and Laboratory Science 26*, 396–408.
- Marteau, T., Lerman, C., 2001, Genetic risk and behaviour change, *BMJ 322*, 1056–1059.
- Marzo, M., Bonfill, X., Alonso, P., 2002, Tamoxifen for the primary prevention of breast cancer, *The Cochrane Library*, Oxford: Update Software.

- Matloff, E., Shappell, H., Brierley, K., et al., 2000, What would you do? Specialists perspectives on cancer genetic testing, prophylactic surgery, and insurance discrimination, *J Clin Oncol* 18, 2484–2492.
- McDonnell, S., Schaid, D., Myers, J., et al., 2001, Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer, *J Clin Oncol* 19, 3938–3943.
- Meijers-Heijboer, H., Van Geel, B., Van Putten, W., et al., 2001, Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA 1 or BRCA 2 mutation, *N Engl J Med* 345, 159–164.
- Meindl, A., German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer, 2002, Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA 1 and BRCA 2 mutation profiles and frequencies for the German population, *Int J Cancer* 97, 472–80.
- Meiser, B., Butow, P., Friedlander, M., et al., 2000, Intention to undergo prophylactic bilateral mastectomy, *J Clin Oncol* 18, 2250–2257.
- Merajver, S., Petty, E., 1996, Risk assessment and presymptomatic molecular diagnosis in hereditary breast cancer, *Clinics in Laboratory Medicine* 16, 139–167.
- Merz, J., Kriss, A., Leonard, D., et al., 2002, Diagnostic testing fails the test, *Nature* 415, 577–579.
- Miki, Y., 2000, Genetic epidemiology of hereditary tumor, *Nippon Rinsho* 58, 1363–1369.
- Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., 1994, A strong candidate for breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1, *Science* 266, 66–71.
- Mikl, M., Torgersen, H., Wild, C., 1996, *Genanalytische Untersuchungen – individuelle und gesellschaftliche Auswirkungen*, Wien: Österreichische Akademie der Wissenschaften; Institut für Technikfolgen-Abschätzung.
- Miyashiro, I., Senda, T., Matsumine, A., et al., 1995, Subcellular localization of the APC protein: immunoelectron microscopic study of the association of the APC protein with catenin, *Oncogene* 11, 89–96.
- Moller, P., Evans, G., Haites, N., et al., 1999, Guidelines for follow-up of women at high risk for inherited breast cancer: consensus statement from biomed 2 demonstration programme on inherited breast cancer, *Disease Markers* 15, 207–211.
- Montgomery, L., Tran, K., Heelan, M., et al., 1999, Issues of regret in woman with prophylactic mastectomies, *Ann Surg Oncol* 6, 546–552.
- Moser, B., Peter, R., 2001, *I. Österreichische Bioethik-Konferenz*, Wien: Politische Akademie.
- Motulsky, A., 1997, Screening for genetic diseases, *N Engl J Med* 336, 1314–1316.
- Mueller, C., Haworth, A., 2001, Draft best practice guidelines for molecular analysis of hereditary and ovarian cancer, *EMQN*, 1–6
<<http://www.emqn.org/>>.
- Mühlhauser, I., Höldke, B., 1999, Mammographie-Screening – Darstellung der wissenschaftlichen Evidenz-Grundlage zur Kommunikation mit der Frau, *arznei-telegramm* 10, Sonderbeilage, 101–108.
- Muller, A., Fishel, R., 2002, Mismatch repair and the hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome (HNPCC), *Cancer Invest* 20, 102–109.

- Näglein, S., 2001, *Richtlinien für humangenetische Untersuchungen*, im Auftrag von: Österreichische Sozialversicherungen, Wien: Arbeitskreis Gentechnik.
- Narod, S., 1995, Screening for cancer in high risk families, *Clinical Biochemistry* 28, 367–372.
- Nicolai, M., 1999, Introduction of a German genetic counseling program for hereditary breast and ovarian cancer, *J Clin Oncol* 29, 234–236.
- Nishikawa, T., Yamaguchi, K., Saruta, T., 1999, Retraction: absence of T-cell lymphotropic virus type 1 in cutaneous T-cell lymphoma, *N Engl J Med* 340, 1837.
- Nishisho, L., Nakamura, Y., Miyoshi, Y., et al., 1991, Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients, *Cell* 66, 589–600.
- Noorani, H., McGahan, L., 1999, *Predictive genetic testing for breast and prostate cancer*, Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA).
- OECD, 2000, Genetic testing, policy issues for the new millennium, 2000/02, Vienna.
- Offit, K., 2002, *Cracking the cancer code*; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; <<http://www.mskcc.org/mskcc/>>.
- Okamoto, M., Sato, C., Kohno, Y., et al., 1990, Molecular nature of chromosome 5q loss in colorectal tumors and desmoids from patients with familial adenomatous polyposis, *Hum Genet* 85, 595–599.
- Olopade, O., Fackenthal, J., 2000, Implications for clinical practice, *Breast cancer genetics* 14, 705–723.
- Olopade, O., Pichert, G., 2001, Cancer genetics in oncology practice, *Annals of Oncology* 12, 895–908.
- Olsen, O., Gotzsche, P., 2001, Screening for breast cancer with mammography, *The Cochrane Library*, Oxford: Update Software (4).
- Orita, M., Iwahana, H., Kanazawa, H., et al., 1989, Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms, *Proc Natl Acad Sci U S A* 86, 2766–2770.
- Orlow, I., Roy, P., Barz, A., et al., 2001, Validation of denaturing high performance liquid chromatography as a rapid detection method for the identification of human INK4A gene mutations, *J Mol Diagn* 3, 158–163.
- Pääbo, S., 2001, Eine Quelle der Demut (Übersetzung aus Science 291, 2001), *Max Plank Forschung* 2, 21–23.
- Paker, L., Majeske, R., 1996, Standards of care and ethical concerns in genetic testing and screening, *Clinical Obstetrics and Gynecology* 39, 873–884.
- Papadopoulos, N., Nicolaides, N., Wei, Y., et al., 1994, Mutation of mutL homolog in hereditary colon cancer, *Science* 263, 1625–1629.
- Parsons, E., 1996, Glad and terrified: on the ethics of BRCA 1 and 2 testing, *Cancer Investigation* 14, 405–411.

- Peissl, W., 2002, Chipkarten im Gesundheitsbereich – Grundsätzliche Überlegungen aus Sicht der Technikfolgen-Abschätzung, *HTA-Vortragsreihe „Entscheidungsunterstützung im Gesundheitswesen“*, 2002-01-28, Institut für Technikfolgenabschätzung, Wien.
- Peltomaki, P., Aaltonen, L., Sistonen, P., et al., 1993, Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer, *Science* 260, 810–812.
- Penson, R., Shannon, K., Sharpless, N., et al., 1998, Ovarian cancer: an update on genetics and therapy, *Comp Ther* 24, 477–487.
- Peshkin, B., DeMarco, T., Brogan, B., et al., 2001, BRCA 1/2 testing: complex themes in result interpretation, *J Clin Oncol* 19, 2555–2565.
- Peters, J., Rubinstein, W., 2000, Genetics and the multidisciplinary breast center, *Surgical Oncology Clinics of North America* 9, 367–396.
- Petersen, G., 2000, Genetic Testing, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.
- Phillips, K., Glendone, G., Knight, J., 1999, The one-in-nine risk of breast cancer, *N Engl J Med* 340, 1840.
- Pichert, G., 2002, Organisation der prädiktiven genetischen Diagnostik und Beratung bei Mamma- und Kolonkarzinom in der Schweiz, Network for cancer predisposition, counseling and testing, Zürich.
- Pichert, G., Stahel, R., 2000, Organizing cancer genetics programs: the Swiss model, *J Clin Oncol* 18, 65s-69s.
- Pietschmann, H., 2001, Nachhaltige Entwicklung durch neue Denk- und Entscheidungsstrukturen, *Gesundheit 2050*, Wien.
- Postier, R., Brandt, E., 1999, Coloerectal cancer: genetics and screening, *J Okla State Med Assoc* 92, 261–266.
- Potten, C., Wilson, J., Booth, C., 1997, Regulation and significance of apoptosis in the stem cells of the gastrointestinal epithelium, *Stem Cells* 15, 82–93.
- Pritchard, K., Goodwin, P., o.A., *Genetic predisposition and Chemoprevention: What have we learned?*; <<http://www.medscape.com/viewarticle/418528>>.
- Rabelo, R., Foulkes, W., Gordon, P., et al., 2001, Role of molecular diagnostic testing in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer families, *Dis Colon Rectum* 44, 437–446.
- Rahman, N., Teare, M., Seal, S., et al., 2000, Absence of evidence for a familial cancer susceptibility gene at chromosome 8p12-p22, *Oncogene* 19, 4170–4173.
- Rebbeck, T., 2000, Prophylactic oophorectomy in BRCA 1 and BRCA 2 mutations carriers, *J Clin Oncol* 18, 110–103.
- Rebbeck, T., Levin, A., Eisen, A., et al., 1999, Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy, *J Natl Cancer Inst* 91, 1475–1479.
- Reyes, C., Wilson, L., o.A., *Modeling the cost-effectiveness of genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer*, Department of Clinical Pharmacy, University of California, San Francisco.
- Rimer, B., Sugerman, J., Winer, E., et al., 1998, Informed consent for BRCA 1 and BRCA 2 testing, *Breast Disease* 10, 99–114.
- Rosner, F., 1998, Judaism, genetic screening and genetic therapy, *Mt Sinai J Med* 65, 406–413.

- Ross, J., 1999, Economic, regulatory, and practice issues in molecular pathology and diagnostics, *Am J Med Genet* 112, 7–10.
- Rothmund, M., 2000, Vom genetischen Screening zur operativen Krebsprophylaxis, *Dtsch med Wschr* 125, 35–36.
- Rozycka, M., Collins, N., Stratton, M., et al., 2000, Rapid detection of DNA sequence variants by conformation-sensitive capillary electrophoresis, *Genomics* 70, 34–40.
- Rubinfeld, B., Souza, B., Alber, I., et al., 1993, Association of the APC gene product with beta-catenin, *Science* 262, 1731–1734.
- Ruo, L., Guillem, J., 2000, Screening and surveillance for familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer, *Semin in Colon & Rectal Surg* 11, 21–33.
- Rüschhoff, J., Dietmaier, W., Bocker, T., et al., 1998, Molekulare Krebsdispositionsdiagnostik am Beispiel des kolorektalen Karzinoms, *Pathologe* 19, 269–278.
- Russo, A., Zanna, I., Tubiolo, C., et al., 2000, Hereditary common cancers: molecular and clinical genetics, *Anticancer Research* 20, 4841–4852.
- Rutter, R., 1999, Vorsorge bei hereditärem Mammakarzinom, *Ärztemagazin* 8, 14–16.
- Sakorafas, G., Tsiotou, A., 2000, Prophylactic mastectomy; evolving perspectives, *Eur J Cancer* 36, 567–578.
- Salovaara, R., Loukola, A., Kristo, P., et al., 2000, Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer, *J Clin Oncol* 18, 3456.
- Sanger, F., Coulson, A., 1975, A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase, *J Mol Biol* 94, 441–448.
- SBU/Alert, 2000, *Presymptomatic diagnosis of hereditary colorectal cancer – early assessment briefs (ALERT)*; Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU); <<http://www.sbu.se/>>.
- Scheider, H., 2002, Thermographie, Fraunhofer-Institut für angewandte Festkörperphysik, Freiburg.
- Schena, M., Shalon, D., Davis, R., et al., 1995, Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray, *Science* 270, 467–470.
- Schmutzler, R., Kempe, A., Kiechle, M., et al., 1999, Klinische Beratung und Betreuung von Frauen mit erblicher Disposition für das Mamma- und Ovarialkarzinom, *Dtsch med Wschr* 124, 563–566.
- Schoonmaker, M., Bernhardt, B., Holtzman, N., 2000, Factors influencing health insurers decisions to cover new genetic technologies, *Int J Technol Assess Health Care* 16, 178–789.
- Schrag, D., Kuntz, K., Garber, E., et al., 1997, Decision analysis – effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA 1 or BRCA 2 mutations, *N Engl J Med* 336, 1465–1471.
- Schrag, D., Kuntz, K., Garber, J., et al., 2000, Life expectancy gains from cancer prevention strategies for BRCA 1/2 positive women, *JAMA* 283, 617–624.

- Seitz, S., Rohde, K., Bender, E., et al., 1997, Strong indication for a breast cancer susceptibility gene on chromosome 8p12-p22: linkage analysis in German breast cancer families., *Oncogene* 14, 741–743.
- Shattuck-Eidens, D., Oliphant, A., McClure, M., et al., 1997, BRCA 1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic testing, *JAMA* 278, 1242–1250.
- Shere, M., 2000, Family histories of cancer in primary care, *BMJ* 321, 955.
- Simpkins, S., Bocker, T., Swisher, E., et al., 1999, MLH 1 promoter methylation and gene silencing is the primary cause of microsatellite instability in sporadic endometrial cancers, *Hum Molec Genet* 8, 661–666.
- Soravia, C., Delozier-Blanchet, C., Bloui, J., et al., 2001, Hereditary colorectal cancer – plea for a multidisciplinary approach, *Swiss Surg* 7, 99–104.
- Sorsa, M., 1998, Ethical dimensions in genetic testing, *Genetic testing in Europe: harmonisation of standards and regulations*, Vienna.
- Southern, E., 1975, Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis, *J Mol Biol* 98, 503–517.
- Spirio, L., Samowitz, W., Robertson, J., et al., 1998, Alleles of APC modulate the frequency and classes of mutations that lead to colon polyps, *Nat Genet* 20(385–388).
- Steinberg, K., Clyne, M., Gwinn, M., 2001, Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA 1 and BRCA 2 mutation, *CDC – e-journal club*
<<http://www.cdc.gov/genetics/hungenet/ejournal/bimastec.htm>>.
- Stratton, M., 1997, Breast center linkage consortium: pathology of familial breast cancer: differences between breast cancer in carriers of BRCA 1 or BRCA 2 mutations and sporadic cases, *Lancet* 349, 1505–1510.
- Stuhrmann, M., Strassburg, C., Schmidtke, J., 2001, „Hämochromatose“, *med-gen* 13, 336–341.
- Stürzbecher, H., o.A., *Genetische Disposition für Tumorerkrankungen*;
<<http://www.stiftung-behindertes-kind.de/stuerz.html>>.
- Subramanian, K., Lemaire, J., Hershey, J., et al., 1999, Estimating adverse selection costs from genetic testing for breast and ovarian cancer: the case of life insurance, *The Journal of Risk and Insurance* 66, 531–550.
- Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), 2000, *Pre-symptomatic diagnosis of hereditary breast cancer – early assessment briefs*; <<http://nhscrd.york.ac.uk/online/hta/20001833.htm>>.
- Syngal, S., Weeks, J., Schrag, D., et al., 1998, Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary non-polyposis colorectal cancer mutations, *Ann Intern Med* 129, 787–796.
- TAB, 2000, Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms – Genetifizierung der Medizin, *TAB-Brief* 18, 35–38.
- Tavtigian, S., Simard, J., Rommens, J., et al., 1996, The complete BRCA 2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds., *Nat Genet* 12, 333–337.
- Taylor, M., 2001, Genetic testing for inherited breast and ovarian cancer syndromes: important concepts for the primary care physician, *Postgrad Med J* 77, 11–15.

- Thompson, D., Szabo, C., Mangion, J., et al., 2002, Evaluation of linkage of breast cancer to the putative BRCA 3 locus on chromosome 13q21 in 128 multiple case families from the Breast Cancer Linkage Consortium, *Proc Natl Acad Sci* 99, 827–831.
- Tomlinson, I., Novelli, M., Bodmer, W., 1996, The mutation rate and cancer, *Proc Natl Acad Sci* 93, 14800–14803.
- Turnbull, D., 2000, Genetic counseling: ethical meditation of eugenic futures?, *Pergamon* 32, 853–865.
- Utermann, G., 2000, „Konsequenzen der Humangenomforschung“, *Van Swieten Tagung*, Wien.
- Van Orsouw, N., Dhanda, R., Elhaji, Y., et al., 1999, A highly accurate, low cost test for BRCA 1 mutations, *J Med Genet* 36, 747–753.
- Van`T Veer, L., Dai, H., Van de Vijver, M., et al., 2002, Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer, *Nature, letter to nature* 415, 530–536.
- Vasen, H., Ballegooijen van, M., Buskens, E., et al., 1998, A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers, *Cancer* 82, 1632–1637.
- Verbundprojekt der Deutschen Krebshilfe „Familiärer Darmkrebs“, o.A., HNPCC, Familiäre Adenomatöse Polyposis, Peutz-Jeghers-Syndrom, Familiäre Juvenile Polyposis, <http://www.hnpcc.de/arztbroschuere.htm>.
- Veron, S., Gritz, E., Peterson, S., et al., 1998, Intention to learn results of genetic testing for hereditary colon cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8, 353–360.
- Vetter, C., 2001, Erbliche Krebsdisposition – wie effektiv ist die Früherkennung?, *Dt Ärztebl* 98, A 2681.
- Vineis, P., 1997, Ethical issues in genetic screening for cancer, *Annals of Oncology* 8, 945–949.
- Vineis, P., Schulte, P., McMichael, A., et al., 2001, Misconceptions about the use of genetic tests in populations, *Lancet* 357, 709–712.
- Von der Groeben, C., Neef, K., Rohde, A., et al., 1999, Psychosoziale Aspekte der prädiktiven Gendiagnostik bei familiärem Mamma- und Ovarialkarzinom, *Dtsch med Wschr* 124, 361–362.
- Vutuc, C., 1999, Epidemiologie colorectale Carcinome, in: Zielinski, C., Jakesz, R. (Hg.): *Onkologie heute, Colorectales Carcinom*, Wien, New York: Springer, 1–12.
- Vutuc, C., 2002, Aktuelle Krebsstatistik, Institut für Krebsforschung der Universität Wien, Österreich.
- Wagner, T., 2000, Attitude towards prophylactic surgery and effects of genetic counseling in families with BRCA mutations. Austrian hereditary breast and ovarian cancer group, *Br J Cancer* 82, 1249–1253.
- Wagner, T., 2001a, Broschüre zu „Beratung für familiäre Veranlagung zu Brustkrebs“, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien.
- Wagner, T., 2001b, Hereditäres Mammakarzinom, *Van Swieten Tagung*, Wien.
- Wagner, T., Kubista, E., Möslinger, R., 2000/2001, Organisation und Durchführung der prädiktiven genetischen Beratung und Diagnostik beim hereditären Mamma- und Ovarialkarzinom in Österreich, Wien.

- Wagner, T., Möslinger, R., Korn, V., et al., o.A., *Beratung, Identifikation und Betreuung von Familien mit erheblichem Brust- und Eierstockkrebs*, Wien: Klinische Abteilung für spezielle Gynäkologie – Universitätsklinik für Frauenheilkunde – AKH.
- Wagner, T., Stoppa-Lyonnet, D., Fleischmann, E., et al., 1999, Denaturing high-performance liquid chromatography detects reliably BRCA 1 and BRCA 2 mutations, *Genomics* 62, 369–376.
- Wallace, J., Rosso, R., Drummond, A., et al., 2001, Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer, *The Cochrane Library, Oxford: Update Software*.
- Warmuth, M., Sutton, L., Winer, E., 1997, A review of hereditary breast cancer: from screening to risk factor modification, *Am J Med Genet* 102, 407–415.
- Warren, R., 1997, Investigation and management of patients at high risk of developing cancer, *BrJR* 70, 50–59.
- Warren, R., 2000, Screening women at high risk of breast cancer on basis of evidence, Review, *EJR* 39, 50–59.
- Watson, M., Zehnbauer, B., Kodner, I., et al., 1995, *Genetic diagnosis of familial adenomatous polyposis* Laboratory Medicine Newsletter.
- Weaver, K., 1997, Genetic screening and the right not to know, *Issues Law Med* 13, 243–281.
- Werness, B., Eltabbakh, G., 2001, Familial ovarian cancer and early ovarian cancer: biologic, pathologic and clinical features, *Int J Gynecol Pathol* 20, 48–63.
- Wert, G., 1998, Ethics of predictive DNA-testing for hereditary breast and ovarian cancer, *Patient Educ Couns* 1, 43–52.
- Whately, P., Ruairidh, M., 1998, *Psycho-social interventions in oncology counseling services for women with breast cancer*, Nr. 86 The Wessex Institute for Health Research & Development.
- Wiedemann, U., o.A., *Wahrscheinlichkeit*, <<http://www.phillex.de/>>.
- Wiener Landesregierung, 2001, *Verordnung der Wiener Landesregierung über die Festsetzung der Ambulatoriumsbeiträge für die Wiener städtischen Krankenanstalten*. Landesgesetzblatt für Wien.
- Willemsen, H., Kaas, R., Peterse, J., et al., 1998, Breast carcinoma in residual breast tissue after prophylactic mastectomy, *Eur J Surg Oncol* 16, 979–985.
- Wissensnetzwerk-evidence.de, 1999, *Kolorektales Karzinom Leitlinie, Screening und Prävention*, Interdisziplinäre Konsensuskonferenz, Bochum; <<http://www.evidence.de/>>.
- Wong, N., Lasko, D., Rabelo, R., et al., 2001, Genetic counseling and interpretation of genetic tests in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer, *Dis Colon Rectum* 44, 271–279.
- Woolf, S., 1992, Practice guidelines, a new reality in medicine, methods of developing guidelines, *Arch Intern Med* 152, 946–952.
- Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., et al., 1995, Identification of breast cancer susceptibility gene BRCA 2, *Nature* 378, 789–792.

- Wooster, R., Neuhausen, S., Mangion, J., et al., 1994, Localization of breast cancer susceptibility gene, BRCA 2, to chromosome 13q12–13, *Science* 265, 2088–2090.
- Wüstner, K., 2001, Subjektive Wahrscheinlichkeiten in der genetischen Beratung, *Zf Gesundheitswiss* 9, 8–23.
- Xiao, W., Oefner, P., 2001, Denaturing high-performance liquid chromatography: a review, *Hum Mutat* 17, 439–474.
- Yaar, M., 1990, Cellular and molecular mechanisms of cutaneous aging, *J Dermatol Surg Oncol* 16, 915–922.
- Zwaap, J., 2002, Organisation der prädiktiven genetischen Diagnostik in den Niederlanden, Amstelveen, Niederlande.

Anhang

Empfehlungsklassen und Evidenzkategorien

Tabelle A1: Einteilung der Empfehlungen

Empfehlungs- klassen	Beschreibung
A	starke Evidenz für die Empfehlung, den Parameter bei einem Routinescreening besonders zu berücksichtigen
B	mittlere Evidenz für die Empfehlung, den Parameter bei einem Routinescreening besonders zu berücksichtigen
C	zu geringe Evidenz, um den Parameter in ein Routinescreening aufzunehmen, eventuell Aufnahmeempfehlung aus anderen Gründen
D	mittlere Evidenz für die Empfehlung, den Parameter nicht in ein Routinescreening aufzunehmen
E	starke Evidenz für die Empfehlung, den Parameter nicht in ein Routinescreening aufzunehmen

Quelle: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (Woolf 1992), Wissensnetzwerk-evidence.de 1999

Tabelle A2: Einteilung der Evidenz

Evidenz- kategorie	Studiendesign
I	Evidenz aus mindestens einer gut geplanten kontrollierten, randomisierten Studie
II-1	Evidenz aus gut geplanten kontrollierten, nicht randomisierten Studien
II-2	Evidenz aus gut geplanten Kohortenstudien oder analytischen Fallkontrollstudien; vorzugsweise von mehr als einem Zentrum oder einer Gruppe durchgeführt
II-3	Evidenz aus Daten aus unterschiedliche Zeitverläufen und von unterschiedlichen Orten mit oder ohne Intervention
III	Meinung von Autoritäten, basierend auf klinischer Erfahrung, deskriptiven Studien oder Berichten von Expertenkommissionen

Quelle: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (Woolf 1992), Wissensnetzwerk-evidence.de 1999

Glossar

Allel.....	homologe Kopie von einem Gen
APC-Gen.....	Adenomatosis Polyposis Coli-Gen
AS.....	Aminosäure
attenuiert.....	abgeschwächt
bp bzw. kbp.....	Basenpaar bzw. Kilobasenpaare
BRCA.....	Breast Cancer Susceptibility Gene
cDNA.....	komplementäre DNA, von mRNA abgeleitete DNA-Sequenz
Chromosomen.....	Untereinheit des Genoms
DGGE.....	Denaturing Gradient Gel Electrophoresis
DHPLC.....	Denaturing High Performance Liquid Chromatography
Exon.....	DNA-Sequenz mit Information für ein Protein
DNS bzw. DNA.....	Desoxyribonukleinsäure
FAP.....	familiäre adenomatöse Polyposis
Gen.....	Erbinformation für ein Protein
Genom.....	Gesamtheit der Erbinformation
hereditär.....	vererbt
heterozygot.....	Allele sind unterschiedlich
HNPCC.....	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Carcinoma
homozygot.....	beide Allele sind ident
kDa.....	Kilodalton, Molekulargewichtseinheit
MMR.....	Mismatch Repair
mRNA.....	Messenger-RNA
MRI.....	Magnetic Resonance Imaging
MSI.....	Mikrosatelliteninstabilität
Mutation.....	Veränderung der Basenpaarabfolge in der DNA
natürliche Mutation....	Veränderung der DNA durch Fehler bei der Zellteilung
p53.....	Tumorsuppressor-Protein
PCR.....	Polymerase Chain Reaction
Penetranz.....	Manifestationshäufigkeit
PM.....	prophylaktische Mastektomie
PO.....	prophylaktische Ovariectomie
Prävalenz.....	Häufigkeit einer bestimmten Erkrankung in einer Population
Protein.....	Eiweißstoff
PTT.....	Proteintrunkationstest
QALY.....	Quality Adjusted Life Year
RNS bzw. RNA.....	Ribonukleinsäure bzw. -acid
SSCP.....	Single Strand Conformation Polymorphism

Dokumentation der Informationsbeschaffung

Literatur und Informationen

wurden in folgenden Datenbanken gesucht und gefunden:

- Cochrane Library
- EmBase (In dieser Datenbank wurde eine systematische Literaturrecherche von Mag. Brigitte Wildner, Informationsvermittlungsstelle der Österreichischen Zentralbibliothek für Medizin, Allgemeines Krankenhaus Wien, durchgeführt.)
- Frauengesundheitszentrum Graz (Recherche der grauen Literatur)
- HTA-Database
- ISTAHC-Database
- Medline (Pubmed, Medscape)
- Mutationsdatenbank Universität Leiden: <http://www.nfdht.nl>
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) Datenbanken: Blast, Entrez, OMIM
- NHGRI (National Human Genome Research Institute): Open Access Online Breast Cancer Mutation Data Base.

Expertengespräche

Im Herbst und Winter 2001/2002 waren folgende Fachleute unsere Interviewpartner:

Dr. Ingeborg Blancquaert, Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (AETMIS), Montreal, Kanada

Susanna Büchler, Frauenselbsthilfe nach Krebs, Wien

Mag.Dr. Marion Gmach, Referat Biotechnologie/Gentechnik; Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen, Wien

Univ.Prof.Dr. Renate Heinz, niedergelassene Internistin und Onkologin, Wien

Dr. Elke Holinski-Feder, Ludwig Maximilian Universität, Abteilung medizinische Genetik, München

Univ.Prof.Dr. Judith Karner-Hanusch, Univ.-Klinik für Chirurgie, Wien

Dr. Peter Konstantiniuk, Beratungsstelle für hereditären Brust- und Eierstockkrebs, Graz

Univ.Prof.Dr. Ulrich Körtner, Institut für Systematische Theologie der Evangelisch-Theologischen Fakultät der Universität Wien

Univ.Prof.Dr. Michael Krainer, Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Wien

Dr. Bettina Kuschel, Frauenklinik Rechts der Isar, Technische Universität München

Dr. Gertrud Mäder, Bundesamt für Sozialversicherung, Bern

Dr. Maria Neurath, Ärztin für Allgemein Medizin, Wien

Priv.Do.z.Dr. Gabriele Pichert, Schweizerisches Institut für angewandte Krebsforschung, Network for Cancer Predisposition Testing and Counseling, Zürich

Mag. Franz Seifert, Biologe und Politikwissenschaftler, Wien

Dr. Ines Stamm, Referat Frauen und Gesundheit, Gentechnik; Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen, Wien

Dr. Helge Torgersen, Institut für Technikfolgenabschätzung, Österreichische Akademie der Wissenschaften, Wien

Univ.Prof.Dr. Gerd Utermann, Institut für Med. Biologie und Humangenetik der Universität Innsbruck

Univ.Prof.Dr. Christian Vutuc, Institut für Krebsforschung der Universität Wien

Univ.Prof.Dr. Teresa Wagner, Univ.-Frauenklinik, Wien

Dr. Jacqueline Zwaap, Health Care Insurance Board, Amstelveen, Niederlande