

KREBSPRÄDISPOSITIONSSYNDROME

Katrin Scheinemann



Katrin Scheinemann

Bei Kindern und Jugendlichen geht man aktuell davon aus, dass ca. 10% der Krebserkrankungen aufgrund von Krebsprädispositionssyndromen (KPS) bedingt sind¹⁾.

Die Früherkennung solcher KPS ist sehr wichtig, da die Kinder und Jugendlichen so einem festgelegten Früherkennungsprogramm unterzogen werden können. In der Regel treten bei einem KPS schon in jungem Alter typische Krebserkrankungen auf. Dazu gehören unter anderem Choroidplexuskarzinome oder adrenocorticale Karzinome, aber auch bestimmte Medulloblastome.

Die Therapie ist eine Herausforderung. Sie muss so gewählt werden, dass die Erkrankung in Remission gebracht werden kann. Gleichzeitig sollte sie aber das bereits erhöhte Malignitätsrisiko nicht noch weiter erhöhen. Dies betrifft vor allem die Radiotherapie. Diese sollte nach Möglichkeit vermieden oder deutlich fokaler durchgeführt werden. Auch bestimmte Chemotherapeutika, die mit einem hohen Risiko von Sekundärmalignomen einhergehen, sollten in diesem Fall nicht eingesetzt werden.

Die Kenntnis über Warnhinweise, die auf ein KPS hindeuten könnten, sind für einen Praxispädiater sehr wichtig. Häufig wird er mit Fragen der Eltern konfrontiert, falls bei einem Elternteil oder in der näheren Verwandtschaft eine Neudiagnose einer Krebserkrankung erfolgt ist. Die Frage nach Vererblichkeit bzw. entsprechenden Früherkennungsuntersuchungen wird dann gestellt.

Eine sorgfältige Familienanamnese sollte prinzipiell bei jedem neuen Patienten erhoben werden bzw. auch bei bereits längerer Betreuung in regelmässigen Abständen ergänzt werden. Dabei sollte auf die folgenden Konstellationen geachtet werden^{2),3)}:

1. ≥ 2 Krebsdiagnosen vor dem 18. Lebensjahr innerhalb der Familie
2. Ein Elternteil oder ein Geschwisterkind des an Krebs erkrankten Kindes hat oder hatte eine Krebserkrankung vor dem 45. Lebensjahr
3. ≥ 2 erst- oder zweitgradige Verwandte einer Elternseite mit Krebs vor dem 45. Lebensjahr

Bei solchen Konstellationen sollte an ein KPS gedacht werden und gegebenenfalls weitere Abklärungen initiiert werden. Eine kurze Diskussion mit der medizinischen Genetik oder den Kinderonkologen kann dabei bei der Einschätzung helfen.

Auch in der klinischen Untersuchung können bestimmte Befunde an ein KPS denken lassen:

1. Kongenitale Anomalien wie bestimmte Skelettfehlbildungen
2. Ausgeprägte und/oder anhaltende Wachstumsauffälligkeiten wie Hemihypertrophien
3. Hautauffälligkeiten wie auffällige Pigmentierungen oder Überempfindlichkeit gegen Sonnenexposition
4. Endokrine Auffälligkeiten wie eine vorzeitige Pubertät

Diese Liste ist nicht vollständig, sollte aber auch bei mehreren auffälligen Befunden an ein KPS denken lassen.

Mittlerweile sind über 50 verschiedene KPS bekannt. Exemplarisch sollen hier die Neurofibromatose Typ 1 (NF 1) sowie das Li-Fraumeni Syndrom vorgestellt werden.

Neurofibromatose Typ 1

Bei der Neurofibromatose Typ 1⁴⁾ handelt es sich um eine häufige genetische Erkrankung, die multiple Organsysteme betrifft sowie die normale Entwicklung und Neurokognition beeinflusst. Die Inzidenz ist ca. 1:2'000 – 3'000, das Vererbungsmuster ist autosomal dominant. Die Rate von de novo Mutationen ist mit ca. 50% hoch, d. h. damit liegt keine entsprechende positive Familienanamnese vor.

Das NF 1 Gen liegt auf Chromosom 17 q. Es handelt sich um ein sogenanntes Tumorsuppressorgen, d. h. ein Verlust führt zu einem hohen Risiko einer Tumorentwicklung.

Es gibt klar definierte diagnostische Kriterien, mindestens zwei müssen für die Diagnose erfüllt sein⁵⁾:

Korrespondenz:
katrin.scheinemann
@ksa.ch

Fortbildung

1. 6 oder mehr Café-au-lait Flecken, einer mindestens mit einem Durchmesser von 5 mm präpubertär und 15 mm postpubertär
2. Zwei oder mehr Neurofibrome oder ein plexiformes Neurofibrom
3. Axilläres oder inguinales Freckling
4. Sehbahngliom
5. Ossäre Läsionen wie eine Sphenoiddysplasie oder eine Pseudoarthrose
6. Erstgradige Verwandte mit einer Diagnose einer NF 1

Das Risiko für folgende Krebserkrankungen ist bei diesen Patienten besonders hoch:

1. Niedriggradige Gliome insbesondere Sehbahngliome
2. Maligne Nervenscheidentumore (MPNST)
3. Juvenile myelomonozytische Leukämie (JMML)
4. Embryonale Rhabdomyosarkome (eRMS)

Sehbahngliome kommen in ca. 15% – 20% aller Patienten mit NF I vor. Typisches Alter für diesen Tumor ist ab Geburt bis ca. zum 6. – 8. Lebensjahr mit einem Peak um 3. bis 4. Lebensjahr. Sehbahngliome können zu schweren visuellen Beeinträchtigungen bis zu Blindheit führen, daher ist ein Screening unabdingbar.

Dies beinhaltet ab Geburt regelmässige ophthalmologische Kontrollen alle 3 – 6 Monate, dies sollte bei einem in NF I erfahrenen Ophthalmologen oder einem Neuroophthalmologen erfolgen. Ab dem 8. Lebensjahr kann das Intervall auf jährlich bis zweijährlich gestreckt werden. Dies ist die beste und sensibelste Untersuchung für die Früherkennung und einer MR Bildgebung überlegen, daher ist deren Frequenz umstritten.

Dies ist aber nur ein Aspekt der Früherkennungsuntersuchungen, mindestens jährlich sollten eine ausführliche Anamnese, eine detaillierte klinische Untersuchungen und die weiteren empfohlenen Abklärungen wie Blutdruck, Pubertätsentwicklung oder auch die neurokognitive Entwicklung durchgeführt werden.

Für den klinischen Alltag sollte bedacht werden, die Strahlenexposition solcher Patienten so niedrig wie möglich zu halten. Dies betrifft insbesondere auch die Durchführung von Röntgenuntersuchungen, wenn immer möglich sollte auf einen Ultraschall oder eine MR Bildgebung zurückgegriffen werden.

Li-Fraumeni-Syndrom

Beim Li-Fraumeni-Syndrom (LFS)⁶⁾ handelt es sich um eines der aggressivsten KPS, welche aktuell bekannt sind. Es wird ebenfalls autosomal dominant vererbt und es liegt eine Mutation im TP53 Tumorsuppressor vor.

LFS ist wahrscheinlich selten. Die genaue Inzidenz ist noch nicht bekannt. Man muss jedoch davon ausgehen, dass das LFS noch deutlich unterdiagnostiziert ist.

Das kumulative Krebsrisiko liegt für Frauen bei 50% mit 31 Jahren und bei Männern mit 46 Jahren. Eine Inzidenz von fast 100% wird mit 70 Jahren erreicht⁷⁾.

Bei Kindern und Jugendlichen hat ca. ein Fünftel mit LFS ein Malignom bis zum 5. Lebensjahr, dies erhöht sich auf 40% bis zum 18. Lebensjahr⁸⁾. Die häufigsten Tumore im Kindesalter sind Osteosarkome, adrenokortikale Karzinome, Hirntumore oder Weichteilsarkome.

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass LFS pathogenetisch eine wichtige Rolle spielt: Rhabdomyosarkome mit diffuser Anaplasie (80%), adrenokortikale Karzinome (40%) oder Choroidplexuskarzinome (40%)^{8),9),10)}.

Da die Krebstherapie bei diesen Kindern nach Möglichkeit modifiziert wird, ist die frühe Diagnose entscheidend. Die Modifikation betrifft vor allem die Radiotherapie, aber auch gewisse Chemotherapeutika. Die Therapiemodifikationen sind schwierig und müssen gut überlegt sein, da die Wahrscheinlichkeit eines Zweitmalignoms bereits im Kindesalter nicht gering ist. Hierzu existiert eine weltweite Kollaboration zwischen den Kinderonkologen.

Aufgrund des hohen Risikos für verschiedenste Tumoren ab Geburt sind die Früherkennungssuchungen sehr häufig und umfangreich. Sie umfassen eine grosse klinische Untersuchung aller 3 – 4 Monate und eine Abdomen – und Beckenultraschall in der gleichen Frequenz. Zudem muss mindestens jährlich eine MR Bildgebung des Gehirnes sowie ein Ganzkörper – MR erfolgen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass dieses intensive Früherkennungsprogramm das Überleben von LFS Trägern entscheidend verbessern konnte¹¹⁾.

Für Kinder und Jugendliche mit LFS sollten Untersuchungen mit Röntgenstrahlung nach Möglichkeit vermieden werden und durch Ultraschall und MR Bildgebung ersetzt werden. Auch ein adäquater Sonnenschutz ist von hoher Priorität.

Bei weiterem Interesse kann auf das Sonderheft im Juni 2017 von Clinical Cancer Research^{4),6)} verwiesen werden, ebenso auf die Webseite¹⁾ der Arbeitsgruppe Genetische Krebsprädisposition der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) oder das App MIPOGG.

Referenzen

- 1) <http://www.krebs-praedisposition.de/>
- 2) Jongmans MC, Loeffen JL, Waanders E. et al. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. *Eur J Med Genet* 2016; 59: 116-125
- 3) Ripperger T, Bielack Ss, Borkhardt A et al., Childhood cancer predisposition syndromes – a concise review and recommendations by the cancer predisposition working group of the society for pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A*. 2017; 173 (4): 1017 – 1037
- 4) Evans DGR, Salvador H, Chang VY et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1, *Clin Cancer Res* 2017; 23(12): e46 – e 53
- 5) National institutes of health consensus development conference Statement on neurofibromatosis. *Arch Neurol* 1987;45:575-9.
- 6) Kratz CP, Achatz MI, Brugières L et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome, *Clin Cancer Res* 2017; 23(11): e 38 – 45
- 7) Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, et al. Risks offirst and subsequent cancersamong TP53mutationcarriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer* 2016;122:3673-81.
- 8) Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol* 2015;33:2345-52
- 9) Hettmer S, Archer NM, Somers GR, Novokmet A,Wagers AJ, Diller L, et al. Anaplastic rhabdomyosarcoma in TP53 germlinemutation carriers. *Cancer* 2014;120:1068-75.
- 10) Wasserman JD, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, Ribeiro RC, Rodriguez-Galindo C, Zambetti GP, et al. Prevalence and functional consequence of TP53 mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2015;33:602-9.
- 11) Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, et al. Biochemical and Imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2016;17:1295-305.

Autorin

Dr. med. Katrin Scheinemann, Abteilung für Pädiatrische Onkologie–Hämatologie, Klinik für Kinder und Jugendliche, Kantonsspital Aarau / Abteilung für Onkologie–Hämatologie, Universitätskinderspital beider Basel und Universität Basel / McMaster Children's Hospital and McMaster University, Hamilton Canada

Die Autorin hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.