

Familiäre Tumorkrankheiten. Erste Ergebnisse einer Erhebung über ihr Vorkommen in Basel¹

Hj. Müller, N. Bürki, A. Gencik, A. Gencikova, E. Kovacs, M. Roth, N. Trächslin, B. Voegtli, W. Weber

Abt. Genetik, Universitätsklinik, CH-4005 Basel und Labor für Humangenetik,
Dept. Forschung der Universitätskliniken, Kantonsspital, CH-4031 Basel

Einleitung

Eine der vordringlichsten Aufgaben der Krebsforschung ist die Suche nach Massnahmen, die die schweren klinischen Manifestationen von Tumorkrankheiten vermeiden lassen. Risikopersonen müssen rechtzeitig erkannt werden, damit sie sich vor einzelnen krebsauslösenden Umweltfaktoren, gegenüber denen gerade sie besonders empfindlich sind, schützen können oder damit eine in Entstehung begriffene Tumorkrankheit noch zu einem Zeitpunkt diagnostiziert wird, in dem Aussichten auf eine erfolgreiche Behandlung bestehen.

Die Identifizierung von Umweltfaktoren, die Tumorkrankheiten auslösen, war während der letzten Jahrzehnte eines der Hauptforschungsziele der Epidemiologie (siehe Doll und Peto, 1981 (4)).

Diese Untersuchungen haben erbracht, dass das Rauchen für knapp 1/3 aller Tumorkrankheiten mindestens bei der männlichen Bevölkerung verantwortlich ist, und liefert wertvolle Hinweise auf eine Vielzahl von Einflüssen, die sich modifizierend auf die Entstehung und Entwicklung von Tumorkrankheiten auswirken. Die eigentlichen Ursachen z.B. der häufigen Brust-, Magen- und Darmkrebs blieben unentdeckt, vielleicht weil man den erworbenen (Alter und Gesundheit) und vor allem den anlagebedingten Eigenschaften der erkrankten Individuen zu wenig Beachtung schenkte.

Tumorkrankheiten resultieren fast ausnahmslos aus einer ungünstiger Wechselwirkung von Umwelt- und Erbfaktoren. Es gibt keine menschliche Tumorkrankheit bei deren Entstehung und Verlauf individuelle Faktoren nicht mit im Spiele sind.

Um die Bedeutung und die Art der Veranlagungen für die häufigen Tumorkrankheiten besser verstehen zu lernen, haben wir 1982 in Basel begonnen, Tumorkrankheiten und ihre Familien systematisch zu analysieren.

Methodik und Population

Die Kantone Basel-Stadt und Baselland haben gemeinsam etwa 400'000 Einwohner. 2'000 erkranken jährlich an einer Tumorkrankheit. 200 dieser Patienten werden in unserer Studie erfasst. In einem etwa 1-stündigen Interview sammelt einer von uns die notwendigen Informationen, um einen Stammbaum aufzuzeichnen, der in erster Linie Angaben über weitere Familienangehörige mit Tumorkrankheiten enthält. Die Stammbäume der jugendlichen Tumorkrankpatienten umfassen 60,6 (18-126), diejenigen der Erwachsenen 36,0 (4-171) Blutsverwandte. Die während der Anamnese gesammelten Angaben werden durch Einsichtnahme in Histologie- und Zytologieberichte sowie in weiteren medizini-

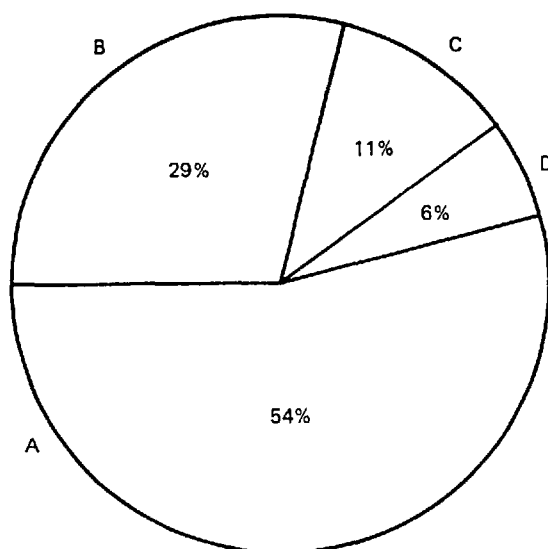
schen Dokumente überprüft und ergänzt (16). 95-100% aller neuauftretenden Tumorkrankheiten werden zum Zeitpunkt ihrer histologischen, resp. zytologischen Diagnose seit mehr als 10 Jahren im Krebsregister beider Basel (Leiter: Prof. Dr. J. Torhorst) erfasst. So haben wir die Möglichkeit, das Spektrum und die Inzidenz der Tumorkrankheiten, wie wir sie in den Familien von Tumorkrankpatienten finden, mit denjenigen der gesamten Bevölkerung zu vergleichen. Die Speicherung, Evaluation und statistische Analyse sämtlicher Daten erfolgt unter strikter Wahrung des Datenschutzes und des Arztgeheimnisses mit Hilfe des Rechenzentrums der Universität Basel (Dr. M. Buser, Dr. H. Christen).

Die bei einzelnen Familien gemachten Beobachtungen werden regelmässig mit Klinikern und Grundlagenforschern diskutiert und bei einzelnen Familien zusätzliche Untersuchungen veranlasst, von denen wir Hinweise auf ätiologische Faktoren erwarten. Im eigenen Labor führen wir Chromosomenuntersuchungen durch und messen die Fähigkeit von Hautzellen und Lymphozyten, die an der DNS durch Röntgen- und UV-Strahlen induzierten Schäden zu korrigieren (9,14).

Ergebnisse

46% der erwachsenen Patienten haben mindestens einen Verwandten ersten Grades, der ebenfalls an einer Tumorkrankheit leidet oder litt (siehe Abb. 1).

Abbildung 1: Häufigkeit von Verwandten 1. Grades mit Tumorkrankheiten in 380 Familien von erwachsenen Tumorkrankpatienten



A = keine Verwandten
B = 1 Verwandter

C = 2 Verwandte
D = 3 und mehr Verwandte

¹ Mit Unterstützung des Schweiz. Nationalfonds
Projekt Nr. 3.868.0.81

Bei 6% dieser Verwandten trat ein Tumor am gleichen Organ auf. In den USA wurden Tumorkrankheiten bei Verwandten von Tumorpatienten in ähnlicher Grössenordnung gefunden (12). Diese Zahlen wollen nur zeigen, dass die Möglichkeit einer Veranlagung für Tumorkrankheiten in der Praxis häufig besteht, aber nicht erfasst wird, weil die Familienanamnesen nicht gründlich aufgenommen werden. Zweifels- ohne ist bei der Beurteilung dieser Daten zu berücksichtigen, dass in Basel 25% der Männer und über 20% der Frauen an den Folgen von Tumorkrankheiten sterben.

Zahlreiche Patienten haben sich vor dem Interview schon gefragt, ob bei ihnen, resp. in ihrer Familie eine Veranlagung für Tumorkrankheiten vorliegen könnte. Tumorpatienten kommen aber in der Schweiz nur ausnahmsweise in den Genuss einer genetischen Beratung. In der Folge werden erste Daten über Abweichungen der Inzidenz und des Spektrums von Tumorkrankheiten in den Familien von Patienten mit einigen häufigen Tumorkrankheiten zusammengefasst:

a) Familiäres Auftreten des Mammakarzinoms

Dass genetische Faktoren bei der Entstehung des Mammakarzinoms eine wichtige Rolle spielen können, ist seit langem bekannt (1, 13). In Basel macht das Mammakarzinom 11,8% aller Tumorkrankheiten aus. Sein relativer Anteil steigt über 25% in den Familien von Indexpatientinnen mit Mammakarzinom. Bei 23 (14,8%) der von uns bis heute erfassten 155 Indexpatientinnen, litten Mutter und/oder Schwester(n) und zum Teil auch weiter Verwandte an einem Mammakarzinom. Bei 37 (23,9%) der Patientinnen liessen sich keine Verwandten ersten, dafür solche zweiten und dritten Grades mit Mammakarzinom finden. Bei einem Anteil dieser Familien dürfte auch eine Veranlagung vorliegen, die nach den Gesetzen des autosomal-dominanten Erbganges vererbt wird, die aber weniger offensichtlich ist, weil sie durch männliche Individuen übertragen wird.

b) Häufigkeit von gastrointestinalen Tumoren bei Verwandten von 50 Patientinnen mit kolorektalen Karzinomen (ohne Polyposis coli)

Bei 46 von 251 (18%) der Verwandten ersten Grades von Patienten mit kolorektalen Karzinomen konnte eine Tumorkrankheit eruiert werden. Von diesen litten 13 (28%) auch an einem kolorektalen Karzinom, 5 (11%) an einem Magenkarzinom und 3 (7%) an einem Leberkarzinom. Somit sind Kolorektalkarzinome 3,6x ($p < 0,01$), Leberkarzinome um 2,4x ($p < 0,01$) und Magenkarzinome um 1,8x im Vergleich zur Gesamtbevölkerung übervertreten. Bei 6 (12%) Probanden litten beide Eltern, bei 15 (30%) ein Elternteil an einer Tumorkrankheit (7 Kolorektalkarzinome). In einer Familie fanden wir Kolorektalkarzinome in 3 Generationen. Aus dieser kleinen Stichprobe geht hervor, dass bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit Kolorektalkarzinomen auch ohne vorbestehende Polyposis maligne Tumoren des Dickdarmes gehäuft auftreten (17, 19).

c) Auftreten des Magenkarzinoms bei Verwandten von Indexpatienten mit verschiedenen Tumorkrankheiten

Etwa 100 Patienten erkranken jährlich in den beiden Kantonen Basel-Stadt und Baselland an

einem Magenkarzinom (18). Der Tumor macht einen Anteil von 5% aller Neoplasien aus. Wie Tab. 1 zeigt, steigt der relative Anteil der Verwandten mit Magenkarzinomen in den Familien von einzelnen Gruppen von Tumorpatienten stark an: Auf 42,8% in den Familien von Indexpatienten mit Magenkarzinomen, resp. über 15% in den Familien von Indexpatienten mit ALL, multiplem Myelom oder Morbus Hodgkin. Klinisch nicht entdeckte Immundefekte könnten für diese Veränderung in der Inzidenz der erwähnten Tumoren verantwortlich sein (2).

Tabelle 1: Auftreten des Magenkarzinoms bei Verwandten von Indexpatienten mit verschiedenen Tumorkrankheiten

Krankheit des Indexpatienten	Anzahl Fam.	Anzahl Verwandte		% von allen TU-Arten
		mit TU-Krankheiten	davon nur m.Magen-CA	
Mammakarzinom	123	287	20	6.9
Magenkarzinom	8	14	6	42.8
Hodentumoren	22	48	3	6.2
Verschiedene Tumoren	50	84	5	5.9
ALL	41	105	22	20.9
CML + AML	22	46	6	13.0
Multiples Myelom	10	16	5	31.2
m.Hodgkin	31	73	13	17.8
Non-Hodgkin-Lymphom	51	116	12	10.3

d) Maligne lymphoproliferative Krankheiten

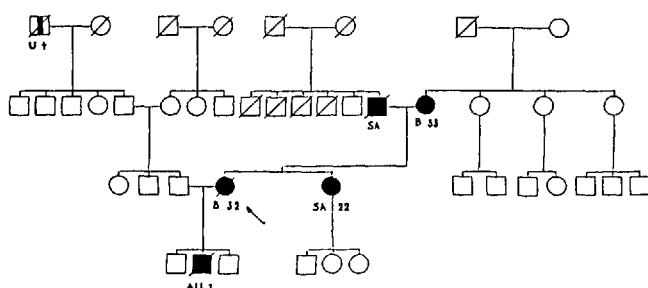
Ein oder mehrere Patienten mit malignen lymphoproliferativen Krankheiten wurden in 9 (42,8%) der Familien von 21 Patienten mit Morbus Hodgkin, jedoch nur in 8 (8,6%) der Familien von 93 Patientinnen mit Mammakarzinomen, resp. in 18 (10,9%) von 165 Familien von erwachsenen Patienten mit verschiedenen Neoplasien gefunden. Diese Beobachtungen deuten ebenfalls auf eine Beeinträchtigung des Immunsystems in einem Teil der betroffenen Familien hin (16).

e) Tumorgeschwisterschaften und -assoziationen

Von besonderem Interesse ist die Tatsache, dass Gruppen von verschiedenen Tumoren auf Grund einer bestimmten Disposition entstehen können, die nach den Gesetzen des autosomal-dominanten Erbganges vererbt wird. Diese Situation ist bei den multiplen endokrinen Adenomatosen gut dokumentiert: Beim Typ I (Wermer Syndrom) häufen sich das Inselzelladenom, das maligne Schwanom, Tumoren der Parathyreoidea, der Nebenniere und der Hypophyse, beim Typ II (Sipple Syndrom) das medulläre Schilddrüsenkarzinom, das Adenom der Parathyreoidea und Phäochromozytome, beim Typ III Phäochromozytome und das medulläre Schilddrüsenkarzinom sowie Neurofibrome und submucöse Neurofibrome der Zunge, der Lippen und der Augenlider familiär an (10, 17). Auch Adenokarzinome des Colons, Endometriums, Magens, der Brust, des Ovars, der Cervix uteri, des Pankreas, der Haut können als eigentliche Tumorgeschwisterschaft - nicht organspezifisch - familiär auftreten (Cancer Family Syndrome (13, 15)). In einer weiteren Tumorgeschwisterschaft sind Tumoren mesenchymalen Ursprungs miteingeschlossen. Sie wird als Li-Fraumeni oder SBLA-Syndrom (S = Soft Tissue Sarcoma, B = Breast/Brain-Tumor, L =

Leukemia/Larynx-/Lung-Tumors, A = Adenocortex Tumors) bezeichnet. In Abb. 2 ist der Stammbaum einer Familie wiedergegeben, in der dieses Syndrom anscheinend vorliegt. In Ermangelung entsprechender Biomarker liefert die Familienuntersuchung die einzige Möglichkeit, Hinweise für diese Art der Veranlagung der Tumorkrankheiten festzustellen. Bei der Kleinheit der Familien ist nur in Ausnahmefällen die Möglichkeit gegeben, dass sich in einer einzelnen Familie die ganze Palette der Neoplasien, die zu einer solchen Tumorgeschwisterschaft gehören, manifestieren. Bei 2 Familien aus unserem Untersuchungsgut liegt mit grosser Wahrscheinlichkeit ein SBLA-Syndrom vor. Bei 8 weiteren Familien kommt die Diagnose in Frage.

Abbildung 2: Stammbaum einer Familie mit möglichem SBLA-Syndrom (ALL=Akute Lymphatische Leukämie; B=Mammakarzinom; SA=Sarkom; U=Uteruskarzinom; Zahlen=Erkrankungsalter)



Hinweise für familiäre Assoziationen von verschiedenen Tumorkrankheiten bestehen für: Mammakarzinom und Colonkarzinom, Mammakarzinom und Ovarkarzinom, Mammakarzinom und Non-Hodgkin-Lymphom, Hirntumoren und Sarkome, sowie zwischen Hoden- und Ovarumoren (5).

Solche umschriebenen Tumoranhäufungen sind wertvolle Modelle auch für Studien über die Anfälligkeit für Tumorkrankheiten und über Mechanismen der Karzinogenese.

f) Tumorarmer Familien

Bei 92 von 496 nacheinander erfassten Familien unserer Indexpatienten liessen sich anamnestisch keine Hinweise für weitere Verwandte mit Malignomen finden. Diese tumorarmen (-freien) Familien sind in unserem Untersuchungsgut übervertreten. Obwohl wir die Todesursache der verstorbenen Patienten in diesen Familien noch nicht überprüft, sind wir der Ansicht, dass diese Familien nicht allein das Ergebnis von Erhebungsfehlern (schlechtes Erinnerungsvermögen der Patienten, unvollständige Information über Todesursachen von Verwandten usw.) sind. So wurde bis heute nur ganz ausnahmsweise bei einem Verwandten eine Tumorkrankheit angegeben, obwohl er gesund war oder ein anderes Leiden hatte. Es scheint im Hinblick auf Tumorkrankheiten nicht nur ungünstige, sondern auch günstige Veranlagungen zu geben.

g) Kongenitale Chromosomenaberrationen

Angeborene Chromosomenaberrationen konnten bei unseren Patienten nur ausnahmsweise gefunden werden: ein 47,XXX-Chromosomensatz bei einer Patientin mit Ovarkarzinom und eine auffällige Brüchigkeit in der Region 13q14 bei einem Knaben mit Retinoblastom. Ein nor-

maler männlicher Chromosomensatz lag bei einem Patienten mit einem Seminom im Mediastinum vor. Diese Konstellation wurde bereits mehrfach bei Individuen mit einem 47,XXX-Chromosomensatz (häufig Mosaik) festgestellt.

h) DNS-Reparaturkapazität bei Tumorpatienten, Verwandten und Kontrollpersonen

Die UV-Licht-induzierte DNS-Reparatursynthese wurde in unstimulierten Lymphozyten von Gruppen von verschiedenen Patienten, ihren Verwandten und von Kontrollpersonen gemessen. In einer Gruppe von 41 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom wurde 23x ein reduzierter Thymidineinbau gefunden. Bei einer Familie einer Indexpatientin mit Mammakarzinom, die weiter abgeklärt wurde, konnte eine herabgesetzte DNS-Reparaturkapazität bei 14 von 18 erfassten Blutsverwandten gefunden werden. Der Vater, 4 seiner Geschwister sowie der älteste Bruder starben ebenfalls an der Folge von Neoplasien. Das Vererbungsmuster für die Einschränkung der sog. unscheduled DNA-Synthesis ist in dieser Familie mit einem auf dem X-Chromosomen lokalisierten Gen vereinbar.

Diskussion

Das Auftreten von Tumorkrankheiten in einer Familie kann von einer Vielzahl von Faktoren wie Zufall, Alter der Angehörigen, gemeinsame Lebensgewohnheiten (Ernährung, Rauchen, Exposition gegenüber bestimmten Umweltfaktoren usw.) abhängig sein. Hier teilweise zusammengefasste erste Ergebnisse von eigenen Familienuntersuchungen bei über 600 Patienten mit Tumorkrankheiten lassen annehmen, dass in praktisch allen Organen bösartige Neubildungen vorkommen, bei deren Entstehung und Entwicklung die Veranlagung eine wichtige Rolle spielt. Dieser Schluss wird durch zahlreiche Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen unterstützt (1, 6, 8, 11, 17). So tritt z.B. der in Teilen Chinas häufige Oesophaguskrebs nicht gleichmässig über die gesamte Bevölkerung verteilt, sondern vorzugsweise auf einzelne Familien beschränkt auf, was auf die Bedeutung der genetischen Faktoren bei der Entstehung dieses Krebses hinweist (3), für die man bis anhin vor allem verunreinigte gelagerte Nahrungsmittel verantwortlich machte (4).

Tumorkrankheiten sind im Hinblick auf ihre Entstehung, aber auch auf ihr biologisches Wesen uneinheitlich. Der Weg von einer einzelnen entarteten Zelle bis zu einem klinisch erkennbaren Tumor ist ein komplexer Prozess, der in mehreren Schritten abläuft. Die Verschiedenartigkeit der Tumoren lässt sich bis heute - von wenigen Ausnahmen abgesehen - nur auf Grund des morphologischen Erscheinungsbildes erkennen. Die nur auf der Morphologie beruhenden Klassifikationssysteme sind recht einseitig, was die Erfassung und Charakterisierung der Tumorkrankheiten zugrunde liegenden Veranlagungen erschwert. Vielgestaltig müssten die genetischen Faktoren sein, die die Anfälligkeit ("susceptibility") für Tumorkrankheiten begünstigen. Sie können nicht nur auf die Hauptvorgänge der Tumorentstehung (Transformation) und -entwicklung (Promotion und Progression) einwirken. Auch

die Funktionstüchtigkeit z.B. der Enzyme, die in unserem Körper einen chemischen Stoff in ein potentes Karzinogen umwandeln, ist genetisch determiniert. Andere Erbfaktoren bestimmen das immunologische Abwehrsystem unseres Körpers, das nicht nur Viren, sondern auch Tumorzellen erkennen und vernichten kann (siehe 15, 17). Wegen der Komplexität der möglichen genetischen Einflüsse, muss man die Frage nach der Bedeutung der Veranlagung für jede Tumorkrankheit und für jede Familie einzeln beurteilen.

Die Tumorgenetik hat in den allerletzten Jahren entscheidende Impulse erhalten, weil 23 eigentliche Tumorgene, die Onkogene, entdeckt wurden (7, 15). Sie kommen als sog. Proto-Onkogene natürlicherweise bei allen Mehrzellern vor und spielen wahrscheinlich eine Rolle bei der Zellvermehrung und -differenzierung. Onkogene lassen sich auch im Genom von Retroviren nachweisen. Sie werden dann zu eigentlichen Krebsgenen, wenn ihre normale Expression gestört ist, indem sie z.B. vermehrt werden oder Mutationen erfahren. Wir klären zur Zeit ab, ob in Familien mit bestimmten Neoplasien eine anlagebedingte Fehlfunktion von Onkogenen vorliegt.

Neben den Onkogenen scheinen weitere Gruppen von Erbfaktoren bei der Tumoriologie direkt mit im Spiele zu sein. Das Retinoblastom lässt sich nicht auf eine abnorme Expression, sondern auf ein Verstummen (Verlust oder Inaktivierung) eines bestimmten Gens zurückführen, das vielleicht für die endgültige Differenzierung der embryonalen Retinazellen verantwortlich ist (8). In Fibroblastenkulturen von Personen, in deren Familien das Mammakarzinom, aber auch eine ganze Reihe anderer Neoplasien häufig auftraten, wurde ein hoher Anteil von tetraploiden, resp. hexaploiden Zellkernen gefunden (13). Diese Chromosomenaberrationen sind möglicherweise die Folge von abnormen Genen, die an der Regulation des Zellzyklus beteiligt sind. Schliesslich erkrankten Individuen mit autosomal-rezessiv vererbten Beeinträchtigungen der DNS-Reparaturvorgänge auffällig häufig an bestimmten Tumorkrankheiten. Die Karzinogenese ist somit auch mit einer genetisch bedingten herabgesetzten Fähigkeit, die durch Umwelt-

faktoren am Erbgut gesetzten Schäden zu korrigieren, assoziiert. Eigene Untersuchungen haben überraschende Ergebnisse über veränderte DNS-Reparaturprozesse nach UV-Licht-Exposition in Lymphozyten bei einigen Mammakarzinompatientinnen ergeben. Genaue Kenntnisse der einzelnen genetischen Faktoren, die für die Veranlagungen für Tumorkrankheiten verantwortlich sind, lassen gezielte Massnahmen zur Prävention und Früherfassung von Tumorleiden ableiten, wie sie bis heute erst in Einzelfällen möglich sind (siehe Beispiel in Tab. 2).

Die im Krebsregister beider Basel während der letzten Jahre gesammelten Daten deuten darauf hin, dass trotz entsprechender Propaganda die Früherfassung von Brust-, Magen- und Darmkrebs in unserer Bevölkerung nicht im erwarteten Ausmass klappte. Wenn man diese Massnahme bei Risikopersonen konsequenter anwenden, die belasteten Personen gründlich aufklären und über die Ausführung der Vorsorgemassnahmen instruieren würde, so hätten letztere mehr Aussichten auf Erfolg. Eine sorgfältig aufgenommene Familienanamnese ist eine einfache Methode, um Risikopersonen zu erkennen.

Die Grundlagenforscher suchen nach menschlichen Tumorkrankheiten, die gleiche Eigenschaften wie die experimentell induzierten, gut untersuchten Tumorzellen haben. Auf Grund einer umschriebenen Veranlagung familiär gehäuft auftretende Tumoren bieten gute Modelle, um die Wirkungsweise von einzelnen genetischen Faktoren zu studieren, die zur Pathogenese auch von spontan auftretenden Tumorkrankheiten beitragen. Die medizinische Genetik gewinnt somit in der Onkologie nicht nur an praktischer, sondern auch an wissenschaftlicher Bedeutung.

Danksagung:

Die Autoren danken den Herren Professoren C. Almendral, J.-P. Obrecht, B. Speck, G.A. Stalder, J. Torhorst und Dr. E. Signer sowie ihren Mitarbeitern für ihre Unterstützung bei den Familienuntersuchungen.

Tabelle 2

Möglichkeiten der medizinischen Genetik zur Prävention von schweren Tumorkrankheiten

<u>Veranlagung</u>	<u>Vererbung</u>	<u>Neoplasien</u>	<u>Massnahme</u>
<u>1) Prophylaktische chirurgische Eingriffe</u>			
Polyposis coli	AD	Adenokarzinom des Colon	Colektomie
Gonadendysgenesie (Swyer-Syndrom)	XR	Gonadoblastom/Dysgerminom	Gonadektomie
<u>2) Vermeidung der Einwirkung bestimmter Umweltfaktoren</u>			
Xeroderma pigmentosum	AR	Haut/Augenkarzinom	Schutz vor UV-Strahlen
Naevoides Basalzellkarzinom	AD	Basalzellca./Medulloblastom Fibrome der Ovarien	Schutz vor UV- und Röntgenstrahlen
<u>3) Früherfassung der Neoplasien</u>			
Fam. Mammakarzinom	AD	Mammakarzinom	Selbstunters., ärztl. Kontr., Mammographie
MEN-Syndrom 2A (Sipple-Syndrom)	AD	medulläres Schilddrüsenca. Phäochromozytom	Kalziumtest
Dysplastisches Naevus (auch FAMMM-) Syndrom	AD	Melanom	Dokumentation u. Ueberwachung d. Naevi

Zusammenfassung

Erste Ergebnisse einer in Basel systematisch durchgeführten Studie über das Vorkommen von Verwandten mit Tumorkrankheiten in Familien von über 600 Tumorpatienten lassen schliessen, dass es von den bösartigen Neubildungen aller Organe Formen gibt, bei deren Entstehung die Veranlagung eine wichtige Rolle spielt. Dies wird am Beispiel des Mammakarzinoms, der Kolorektalkarzinome, des Magenkarzinoms und von lymphoproliferativen Erkrankungen illustriert. Die Erforschung der Veranlagung für Tumorkrankheiten ist von praktischer Bedeutung, um Risikopersonen von den schweren Folgen einer Tumorkrankheit schützen zu können, und von wissenschaftlichem Interesse, da durch die Charakterisierung der Gene, die zur Entstehung bestimmter Tumoren beitragen, grundlegende Einblicke in die Pathogenese dieser Leiden gewonnen werden können.

Résumé

Maladies cancéreuses familiales. Premiers résultats d'une enquête à Bâle.

Les premiers résultats d'une étude systématique bâloise sur la parenté de plus de 600 malades cancéreux permettent de déduire, que parmi les tumeurs malignes de tous les organes, il existe certaines formes à l'origine desquelles la prédisposition joue un grand rôle. Ceci est illustré par les exemples du cancer du sein, du cancer colorectal, du cancer de l'estomac et des maladies lymphoprolifératives.

La recherche de la prédisposition à des maladies cancéreuses présente un intérêt pratique en permettant de protéger les personnes à risque des suites graves d'une maladie cancéreuse. D'autre part, elle présente un intérêt scientifique, car la caractérisation des gènes contribuant à la formation de certaines tumeurs permet des observations fondamentales sur la pathogénèse de ces maladies peuvent être donnés.

Summary

Familial cancer. Initial results of a study of its occurrence in Basel

The initial results of a systematic study conducted in Basel on the existence of relatives with cancer in the families of more than 600 tumour patients indicate that neoplasm of all organs have forms in whose etiology genetic predisposition is an important factor. This is illustrated by the examples of mammary carcinoma, colorectal carcinoma, gastric carcinoma and lymphoproliferative diseases. Research into genetic predisposition to cancer is of practical value in order to protect persons at risk from the serious consequences of malignant tumors, and also of scientific interest because the characterisation of certain tumours can provide a fundamental insight into the pathogenesis of these diseases.

Literaturverzeichnis

- 1 Anderson, D.E.: Familial predisposition. In: Schottenfeld, D. and Fraumeni, J.F. (eds.): Cancer epidemiology and prevention, Saunders Co., Philadelphia, 483 - 493 (1982).
- 2 Creagan, E.T., Fraumeni, J.F.: Familial gastric cancer and immunological abnormalities. Cancer, 1325 - 1331 (1973).
- 3 Ding, J., Chen, L., Wu M.: Inherited susceptibility to esophageal cancer in two different high incidence areas in China. Abstracts Part I, Session C-IC, XV. Int. Congress of Genetics, New Delhi (1983).
- 4 Doll, R., Peto, R.: The causes of cancer, Oxford University Press (1981).
- 5 Gencik, A., Weber, W., Torhorst, J., Müller, H.J.: Tumor spectrum in relatives of cancer patients. Cancer Detection and Prevention. In press (1985).
- 6 Harnden, D.G.: Familial susceptibility to cancer. Br. Med. J. 286, 1531 (1983).
- 7 Klein, G., Klein, F.: Oncogen activation and tumor progression, Carcinogenesis 5, 429 (1984).
- 8 Knudson, A.G.: Hereditary Cancers of Man. Cancer Invest. 1 (2), 187 -193 (1983).
- 9 Kovacs, E., Weber, W., Müller, H.J.: Age-related variation in the DNA-repair synthesis after UV-C irradiation in unstimulated lymphocytes of healthy blood donors. Mutat. Res. 131, 231 - 237 (1984)
- 10 Lips, K.J.M., Van der Sluys Veer, J., Struyvenberg, A. and Geerdink, R.A.: Genetic Predisposition to cancer in man. Advantages and problems of central registration and screening of families at risk. Am. J. Med. 73, 305 - 307 (1982).
- 11 Lynch, H.T.: Introduction to cancer genetics. In Lynch, H.T. (ed.): Cancer genetics, Thomas Springfield, 3 - 31 (1976).
- 12 Lynch, H.T., Follett, K.L., Lynch, P.M., Albano, W.A., Maillard, J.L., Pierson, R.L.: Family history in an oncology clinic. JAMA, 242, 1268 - 1272 (1979).
- 13 Lynch, H.T., Albano, W.A., Danes, B.S., Layton, M.A., Kimberling, W.J., Lynch, J.F., Cheng, S.C., Costello, K.A., Mulcahy, G.M., Wagner, C.A. and Tindall, S.L.: Genetic Predisposition to Breast Cancer. Suppl. Cancer 53, 3, 612 - 622 (1984).
- 14 Müller, H.J.: Frühdiagnose von Tumoren. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 34, 389- 400 (1978).
- 15 Müller, H.J.: Genetik der kindlichen Tumorkrankheiten. Pädiat. FortbildK. Praxis 52, 81 - 85 (1981).
- 16 Müller, H.J., Weber, W., Ott, J: Familial cancer research in Basel. In: Bartsch, H., Armstrong, B. (eds.): Hostfactors in human carcinogenesis, IARC-Scientific Publications No. 39 (1982).
- 17 Mulvihill, J.J., Miller, R.W., Fraumeni, J.F., Jr. (eds.): Genetics of Human Cancer, Raven Press, New York (1977).
- 18 Weber, W., Meier, K., Obrecht, J.P. und Torhorst, J.: die Epidemiologie des Magenkarzinoms in Basel. Schweiz. Med. Wschr., 113, 567 - 569 (1983).
- 19 Weber, W., Voegtli, B., Buser, M., Gencik, A., Stalder, G.A., Torhorst, J. und Müller, H.J.: Die Bedeutung einer ausführlichen Familienanamnese bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen. Schweiz. Med. Wschr. Im Druck (1985).