

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 34 (1978)

Artikel: Frühdiagnose von Tumoren

Autor: Müller, Hansjakob

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-308168>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 24.02.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Abteilung Genetik der Universitäts-Kinderklinik Basel

FRÜHDIAGNOSE VON TUMOREN

HANSJAKOB MÜLLER

Zusammenfassung

Krebs ist wahrscheinlich die Folge von Mutationen im Erbgut von somatischen Zellen. Aber auch Tumorwachstum und -metastasierung werden durch genetische Faktoren beeinflusst. Eine kleine Gruppe von Tumoren wird direkt nach den Mendelschen Erbgesetzen von einer Generation auf die nächste weitervererbt. Ferner gibt es sehr viele monogen vererbte Krankheiten, die mit der zusätzlichen Entwicklung einer Neoplasie assoziiert sind. Gerade die Erforschung dieser Krankheiten wird neue Einblicke in Mechanismen der Krebsentstehung und -entwicklung ermöglichen. Dabei ist von besonderem Interesse die Gruppe der monogen vererbten Immundefektkrankheiten. Verschiedene Organtumoren treten bei Verwandten von Tumorpatienten häufiger auf als in der Durchschnittsbevölkerung. Eine verbesserte Klassifizierung dieser Tumoren sollte zu besseren genetischen Risikozahlen führen. Der Nachweis von genetischen, z.B. chromosomalen, Aberrationen entarteter Zellen ermöglicht die präzise Frühdiagnose einer sich entwickelnden Neoplasie.

Summary

Cancer is a generic term for a variant manifestation of life caused by genetic mutations of somatic cells. It is not only carcinogenesis which is basically a genetic phenomenon, but also tumor progression which can be influenced by various genetic factors. A group of tumors is known to be inherited in a Mendelian fashion. In addition a great number of single gene disorders is associated with the development of malignant tumors. The further study of these diseases will allow new insights into the fundamental mechanisms leading to clinical cancer. In this respect a series of immunodeficiency diseases is of particular interest. Several organ tumors which seem to occur more frequently in relatives of tumor patients are of practical importance. A more sophisticated classification of these tumors may illuminate their genetic behavior. The geneticist cannot only define groups of individuals with a high cancer risk, but he can identify genetic, e.g. chromosomal, aberrations of cancerous cells which enables him the early detection of neoplasia.

Trotz ihrer Vielgestaltigkeit lassen sich wahrscheinlich alle bösartigen Neoplasien auf eine primär zelluläre Ursache zurückführen: Die Umwandlung oder Transformation einer normalen somatischen Zelle in eine maligne Zelle, von der ein Tumor ausgeht, beruht auf Veränderungen in ihrem Erbgut. Im Experiment kann man diese Umwandlung durch Viren, chemische Stoffe oder Röntgenstrahlen induzieren, durch Agenzien also, die Mutationen auslösen. Mutagenese und Carcinogenese sind somit analoge Vorgänge. Die Verwirrung, die über diese Analogie besteht, ist nicht zuletzt darauf zurückzuführen, dass die mutagene Wirkung verschiedenster Stoffe an Organismen wie Bakterien nachgewiesen wurde, bei denen sich aber ein carcinogener Effekt nicht manifestieren kann. Nicht nur die Frage der Induktion einer Neoplasie ist ein genetisches Problem, denn auch die Proliferation und Metastasierung eines Tumors wird durch genetische Faktoren mitbeeinflusst. Hier soll gezeigt werden, welchen Beitrag der Genetiker zur Frühdiagnose von Tumoren und zur Erfassung von Individuen mit einem hohen Krebserkrankungsrisiko leisten kann.

Die Krebsempfänglichkeit ist von Mensch zu Mensch unter gleichen Umweltsbedingungen verschieden. Vorerst wird auf jene Gruppen von Individuen eingegangen, die auf Grund ihrer genetischen Konstitution ein gegenüber der Durchschnittsbevölkerung erhöhtes Krebs-erkrankungsrisiko haben.

Monogen vererbte Tumoren

Es ist keine maligne menschliche Neoplasie bekannt, die ausschliesslich auf eine hereditäre Ursache zurückzuführen ist. In Tabelle 1 sind jene Tumoren aufgeführt, für die gesicherte Familienbeobachtungen bestehen, da sie nicht nur sporadisch auftreten, sondern scheinbar auch nach den Mendelschen Gesetzen von einer Generation auf die nächste weitervererbt werden können. Wie man das Vorkommen sowohl einer hereditären als auch einer spontan auftretenden Form des gleichen Tumors erklären kann, wird am Beispiel des Retinoblastoms erklärt.

Das Retinoblastom ist ein sehr bösartiger Tumor der Netzhaut, der gewöhnlich bei Kindern nach einigen Lebensmonaten oder wenigen -jahren auftritt. Auf Grund der bis heute bestehenden Familienbeobachtungen kann man annehmen, dass alle Patienten mit bilateralem und 20 % der Patienten mit unilateralem Retinoblastom die Disposition für den Tumor geerbt haben (4). Da auch bei einem Patienten mit der entsprechenden genetischen Veranlagung nicht alle Zellen der Retina entarten, hat KNUDSON (13) die Hypothese aufgestellt, dass die Mutation von mindestens zwei verschiedenen Genen notwendig ist, damit sich der Tumor entwickelt. Bei den Patienten mit der hereditären Form lag die Mutation des einen Gens

Tabelle 1. Monogen vererbte Tumoren

	Erbgang
Retinoblastom	autosomal dominant
Wilms-Tumor	autosomal rezessiv *
Neuroblastom	autosomal rezessiv *
Sipple-Syndrom	autosomal dominant
"Cancer-family"-Syndrom	autosomal dominant
Phäochromozytom	autosomal dominant
malignes Melanom	autosomal dominant *
medulläres Schilddrüsenkarzinom	autosomal dominant *

* Erbgang nicht gesichert

bereits in der Eizelle vor. Zur Tumorinduktion ist dann nur noch eine zusätzliche Veränderung im Erbgut einer Retinazelle notwendig. Bei den Individuen, bei denen das Retinoblastom spontan auftritt, müssen sich beide Mutationen in ein- und derselben Retinazelle ereignen, damit diese entartet. Dieses Zwei-Stufen-Mutationsmodell lässt sich auch auf die weiteren Tumoren, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind, anwenden. Gerade die dominant vererbten Neoplasien liefern einen guten Beweis, dass Mutationen bestimmter Gene bei der Tumorinduktion eine entscheidende Rolle spielen.

Es ist zu erwarten, dass die vererbten Formen der Neoplasien, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind, zunehmen, da immer mehr Tumorpatienten erfolgreiche behandelt werden und sich fortpflanzen können. Zahlreiche Beobachtungen deuten darauf hin, dass Patienten, die von einem hereditären Tumor geheilt wurden, ein sehr hohes Risiko haben, dass sich bei ihnen eine weitere maligne Neoplasie entwickelt. Nach Abschluss einer radiologischen Behandlung eines Retinoblastoms treten häufig Osteosarkome in den bestrahlten Abschnitten des Schädels auf (14), was zeigt, dass man bei der röntgenologischen Ueberwachung und auch bei der Behandlung der Patienten mit potentiellen Mutagenen sehr zurückhaltend sein muss, wenn sie an der hereditären Form einer der in Tabelle 1 angeführten Tumoren leiden. Nicht nur Kinder mit einem Retinoblastom haben ein erhöhtes Risiko, dass sich bei ihnen zusätzlich ein osteogenes Sarkom oder eine andere Neoplasie entwickelt; auch ihre Familienangehörigen scheinen ein im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung deutlich erhöhtes Krebs Erkrankungsrisiko zu haben, wobei bei ihnen maligne Tumoren in verschiedensten Organsystemen auftreten (4). Wegen der auffälligen Inzidenz des Auftretens des Retinoblastoms bei Patienten mit einem bestimmten Stückverlust des Chromosoms Nr. 13 kann man schliessen, dass einer der für die Verhinderung des Tumors verantwortlichen normalen Erbfaktoren auf diesem Chromosom lokalisiert sein muss (19). Möglicherweise liegt ein analoger Erbfaktor für den Wilms-Tumor auf dem Chromosom Nr. 8 (15).

Monogen vererbte Krankheiten als Prädisposition für spezifische bösartige Neoplasien

Monogen vererbte Krankheiten werden durch ein spezifisches abnormes Gen im heterozygoten (dominanter Erbgang) oder homozygoten (rezessiver Erbgang) Zustand verursacht. Für monogen vererbte Krankheiten ist von Bedeutung, ob das abnorme Gen auf einem Autosom oder aber auf dem X-Geschlechtschromosom lokalisiert ist. Beim rezessiven Erbgang kann – im Gegensatz zum dominanten – das normale Gen mit seinem normalen Genprodukt die Fehlleistungen des anderen abnormen Gens (Allels) überdecken, so dass die Träger nur eines abnormen Gens mindestens phänotypisch gesund wirken.

Bei über hundert Krankheiten, die dem autosomal-dominanten Erbgang folgen, ist ein Zusammenhang mit dem zusätzlichen Auftreten einer bösartigen Neoplasie belegt oder auf Grund entsprechender Familienbeobachtungen mindestens sehr wahrscheinlich. Die familiäre Polyposis coli, eine Krankheit, die durch zahlreiche, auf das Colon und das Rektum beschränkte mesenchymale Polypen gekennzeichnet ist, soll diesen Zusammenhang illustrieren. Die Polypen, die zu verschiedenen intestinalen Beschwerden führen, bestehen bereits ab Kindheit und manifestieren sich meistens mit Blutstühlen ab dem 2. Lebensjahrzehnt. Das Epithel, das die Polypen überdeckt, entartet bei 50 % der Patienten vor dem 30. Lebensjahr. Die prophylaktische Totalresektion des betroffenen Darmabschnittes ist daher bei diesen Patienten indiziert, zumal die bösartigen Tumoren bis ins hohe Alter hinein auftreten können. Weitere Beispiele für diese Gruppe von autosomal-dominant vererbten Krankheiten mit einer erhöhten Tumorzinzidenz sind: Hereditäre multiple Exostosen (Chondrosarkome), Morbus Paget (Osteosarkome), Tylosis (Oesophaguskarzinome).

Aber auch fünfzig Krankheiten, die dem autosomal-rezessiven Erbgang folgen, sind mit einem gehäuften Auftreten von bösartigen Neoplasien assoziiert. Von Interesse ist dabei die Tatsache, dass bei diesen Krankheiten sich ein spezifischer maligner Tumor oft erst dann entwickelt, wenn ein bestimmter Umweltfaktor auf den Organismus einwirkt. So zeigen Patienten, die am autosomal-rezessiv vererbten Xeroderma pigmentosum leiden, nur an UV-Strahlen (Sonnen-) exponierten Stellen rezidivierende Erytheme, Blasenbildungen und degenerative Veränderungen der Haut, die schliesslich in multiple Karzinome (Basaliome und Melanome) übergehen. Bei diesen Patienten liegt ein Defekt im DNS-Reparaturmechanismus vor. Während die normale Zelle fähig ist, einen DNS-Abschnitt mit einer abnormen Verbindung zweier Basen in einem Strang, wie sie unter Einwirkung von UV-Strahlen entstehen, herauszuschneiden und durch normale Nukleotide zu ersetzen, sind die Patienten mit Xeroderma pigmentosum einem vermehrten Defektanfall, wie er durch die Sonnenbestrahlung ausgelöst wird, nicht mehr gewachsen. Der letztliche Zusammenhang zwischen Carcinogenese und Defekt im

DNS-Reparaturmechanismus ist noch nicht geklärt. Man kann annehmen, dass bei einem Defekt im DNS-Reparaturmechanismus gehäuft somatische Mutationen auftreten oder aber, dass der Defekt zu einer erhöhten Sensibilität gegenüber transformierenden Agenzien führt. Weitere Beispiele für diese Gruppe von autosomal-rezessiv vererbten Krankheiten sind: Albinismus (Hautkarzinome), Werner-Syndrom (Sarkome), Tyrosinämie (postzirrhotisches Hepatom), Gonadendysgenese (Gonadoblastom, Dysgerminom).

Konstitutionelle Chromosomenaberrationen und Neoplasien

Bei Individuen mit einer Trisomie 21 (Down-Syndrom) treten Immundefektphänomene, aber auch Leukämien und möglicherweise andere Malignome gehäuft auf (9). Während bei Männern das Mammakarzinom eine Rarität ist, findet man den Tumor bei Patienten mit 47,XXY (Klinefelter)-Syndrom häufig (10). Bei anderen Chromosomenaberrationen ist eine mögliche Assoziation mit einer gehäuften Krebserkrankung weniger offensichtlich (18).

Immundefektkrankheiten

Mehr als 200 Billionen neue Zellen werden jeden Tag in unserem Körper gebildet. Es ist anzunehmen, dass ein beachtlicher Teil dieser Zellen nicht normal ist, sondern neuerworbene Aberrationen im Erbgut aufweist. Es entstehen wahrscheinlich häufig Zellen in unserem Körper, die zu Krebsherden werden könnten. Man muss sich fragen, warum wir Menschen nicht noch häufiger an Krebs erkranken. Ein beachtlicher Teil der neu entstandenen Zellen mit Erbdefekten ist wahrscheinlich lebensuntüchtig und geht somit von selbst zugrunde.

Die Veränderungen im Erbgut können aber zu neuen zellulären Eigenschaften führen, weshalb sie vom Organismus als fremd klassifiziert und demzufolge vernichtet werden. Die Bedeutung, die dem immunologischen Überwachungssystem bei der Carcinogenese zukommt, ist immer noch Gegenstand heftigster Diskussionen.

Für eine wichtige Rolle des immunologischen Überwachungssystems bei der Tumorgenese sprechen die folgenden Beobachtungen:

Labortiere, bei denen experimentell ein Immundefekt gesetzt wird, haben ein hohes Krebsrisiko. Auch Menschen mit einem erbten oder medikamentös verursachten Immundefekt erkranken häufiger an einer zusätzlichen Krebserkrankung als gleichaltrige Kontrollindividuen. So treten bei Patienten, die wegen einer Nierentransplantation über eine längere Zeitperiode mit Immunsuppressiva behandelt wurden, Monate oder Jahre nach Beginn der Behandlung Malignome auf (12).

In unserem Zusammenhang interessiert eine Gruppe von Immundefekten, deren Vererbung dem X-chromosomalen oder autosomal-rezessiven Erbgang folgt. Alle Patienten, die an einem solchen Defekt leiden, haben eine deutlich erhöhte Krebsmorbidity (5).

Die pathogenetischen Mechanismen, die für die erhöhte Krebsanfälligkeit bei den verschiedenen Immundefekten verantwortlich sind, bedürfen noch weiterer Forschungsarbeit. Allgemein fällt auf, dass bei Immundefekten vor allem Neoplasien des lymphoretikulären Systems auftreten. Entweder ereignet sich die maligne Transformation vorzugsweise in den lymphoiden Zellen, oder aber das lymphatische System ist in seiner Abwehrfunktion zu geschwächt, um Krebszellen erkennen und zerstören zu können, wobei diese Abwehr gegen Zellen des gleichen Typs besonders eingeschränkt ist. Die Immundepression könnte aber auch mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegen einzelne Carcinogene und somit nicht primär mit einer verschlechterten Tumorabwehr vergesellschaftet sein. So hat man beim X-chromosomal vererbten lymphoproliferativen Syndrom beobachtet, dass eine spezifische immunologische Abwehrschwäche gegen gegen einzelne Viren, ganz besonders gegen das Epstein-Barr-Virus, besteht (20).

Grundlegende Defekte der DNS-Replikation, resp. DNS-Reparatur wurden bei der Ataxia teleangiectasica, bei der Fanconi-Anämie und beim Bloom-Syndrom beobachtet, Krankheiten, die durch einen Immundefekt und ein gehäuftes Auftreten von malignen Lymphomen respektive Leukämien gekennzeichnet sind (3). Somit ist der immunologische Defekt bei diesen Krankheiten möglicherweise eine sekundäre Folge eines bestimmten biochemischen Defektes, der auch für die Carcinogenese verantwortlich ist. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung weiterer solcher Krankheiten gestützt. So findet man einen Adenosindiaminasmangel beim schweren kombinierten Immundefekt (6), einen Mangel der Nucleosidphosphorylase beim schweren T-Zelldefekt (7), eine reduzierte Purin-5-Nucleosidaseaktivität bei der Hypogammaglobulinämie (11). Sogar beim Lesch-Nyhan-Syndrom, einer neurologischen Krankheit, die durch einen Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferasemangel gekennzeichnet ist, bestehen eine Dysgammaglobulinämie und eine defekte in vitro-Funktion der B-Lymphozyten (1).

Von praktischer klinischer Bedeutung ist die Frage, ob scheinbar gesunde heterozygote Träger eines der abnormen Gene ein erhöhtes Krebsrisiko haben oder nicht, denn die Frequenz der einzelnen Gene, die für die erwähnten Immundefekte verantwortlich sind, ist, obwohl sie im homozygoten Zustand nur selten vorkommen, recht gross. Auf Grund der Untersuchung zahlreicher Familien, in denen Patienten mit einem der genetisch definierten Immundefekte vorkamen, lässt sich eine klare Korrelation zwischen heterozygotem Zustand und einem möglichen erhöhten Krebserkrankungsrisiko nicht endgültig nachweisen (5).

Tabelle 2. Maligne Organumoren, die familiär gehäuft auftreten

Organ	Risiko für Verwandte ersten Grades der Patienten
	Risiko für Normalbevölkerung
Endometrium	*
Kolon	
Lunge	4 mal
Magen	4 mal
Mamma	3 - 4 mal
Prostata	**

* Risiko stark erhöht

** Risiko wahrscheinlich erhöht

Familiär gehäuft auftretende Organumoren

Von grösserer praktischer Bedeutung als die besprochenen seltenen Erbkrankheiten sind die in Tabelle 2 zusammengestellten malignen Organumoren, die familiär gehäuft auftreten. Die wohl eindrucksvollsten Zahlen für eine genetische Disposition wurden für das Endometriumkarzinom gefunden, wo je nach Studie das histologisch gleiche Karzinom bei bis zu 16 % der Verwandten ersten Grades eines Patienten auftrat (16). Aber auch für das Lungenkarzinom, das Magenkarzinom und das Mammakarzinom sowie möglicherweise auch für das Prostatakarzinom besteht ein deutlich erhöhtes Tumorrisiko für Verwandte von Tumorpacienten. Vorerst scheint die Disposition für die Entwicklung eines dieser Organumoren durch viele Gene bestimmt zu werden. Es ist aber zu bedenken, dass Tumoren, die an einem einzigen Organ entstehen, im Hinblick auf ihre Aetiologie, aber auch auf ihre morphologischen und biochemischen Besonderheiten eine recht heterogene Gruppe darstellen. Eine bessere Unterscheidung der verschiedenen Krebskrankheiten wird möglicherweise neue Einblicke in ihre Vererbung ermöglichen und damit zu differenzierteren Risikozahlen führen. So ist zum Beispiel eine familiäre Häufung für den Brustkrebs typisch, der beidseitig auftritt und Patientinnen vor der Menopause trifft. Verwandte ersten Grades von Patientinnen mit bilateral und vor der Menopause auftretendem Brustkrebs haben ein 9,5 mal erhöhtes Risiko, an dieser Neoplasie zu erkranken als gleichaltrige Kontrollindividuen (2). Beim einseitigen Brustkrebs, der nach der Menopause auftritt, besteht nur ein zweifacher Anstieg des Risikos im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung. Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen der häufigen Organumoren sind ganz besonders vor einer diesen Tumor möglicherweise auslösenden Noxe zu warnen. So wurde beobachtet, dass bei familiär gehäuft auftretendem Lungenkrebs das Erkrankungsrisiko für Verwandte nur etwa vierfach ansteigt, wenn sie nicht rauchen, jedoch beinahe vierzehnfach, wenn sie Raucher sind (23).

"Krebsfamilien"

Es liegen zahlreiche Mitteilungen über Familien vor, in denen verschiedene mehr oder weniger ähnliche Neoplasien bei mehreren Angehörigen gefunden wurden. Weitere prospektive Untersuchungen sind notwendig, um abzuklären, ob es eine genetisch determinierte generelle Krebsanfälligkeit beim Menschen gibt, denn es ist nicht zuletzt zu bedenken, dass familiäre Faktoren nicht unbedingt auch immer genetische sein müssen. Die Aggregation von Neoplasien bei Mitgliedern einer Familie kann die Folge der Exposition mit einem bestimmten Carcinogen sein.

Nachweis von malignen Zellen zur Früherfassung von Tumoren

Es ist nicht nur die Aufgabe des medizinischen Genetikers, Individuen zu erfassen, die ein erhöhtes Risiko der Erkrankung an einem bestimmten malignen Tumor haben. Vielmehr kann er durch seine Laboruntersuchungen direkt zur Früherfassung entarteter Zellen beitragen. Wir sind davon ausgegangen, dass eine Zelle entartet, wenn Veränderungen in ihrem Erbgut ausgelöst werden. Diese Veränderungen führen z.T. zum Auftreten von je nach Tumor verschiedenen neuen immunologischen Eigenschaften an der Zelloberfläche (24) und/oder zur Produktion von genetisch bestimmten biochemischen Markern oder Hormonen. So sind zum Beispiel Neuroblastome hormonell aktiv und produzieren Dopamin und/oder Noradrenalin (17). Der Nachweis von verschiedensten Produkten, die auf eine veränderte genetische Aktivität der Neoplasien zurückgehen, ist für ihre Früherfassung von grosser praktischer Bedeutung. Hier wollen wir uns auf den Nachweis von chromosomalen Veränderungen in Tumorzellen beschränken, wie sie oft früh beim Entartungsprozess auftreten. Die Assoziation zwischen dem Auftreten von Chromosomenaberrationen und der malignen Transformation ist nicht geklärt. Man weiss aber, dass bestimmte Chromosomenaberrationen für bestimmte Leukämien und andere Tumoren charakteristisch sind. Die Tumorzytogenetik, die wir in Basel routinemässig betreiben, wird dadurch zu einem wertvollen diagnostischen Mittel. Der Nachweis einer spezifischen Chromosomenaberration erlaubt bei klinischem oder zytologischem Verdacht auf einen beginnenden leukämischen Prozess eine zuverlässige Frühdiagnose der malignen Erkrankung und damit einen frühen Therapiebeginn. Das Verhältnis von Knochenmarkszellen mit und ohne Chromosomenaberrationen sowie das Vorhandensein entweder nur einer spezifischen Veränderung oder aber einer Vielzahl von chromosomalen Umbauten erlauben diagnostische Schlüsse im Hinblick auf Verlauf der Krankheit und auch auf das Ansprechen der Therapie. Die klonale Entwicklung menschlicher Leukämien ist gut belegt. Wenn die entarteten Zellen eine bestimmte Chromosomenaberration zeigen, so können ihre Abkömmlinge

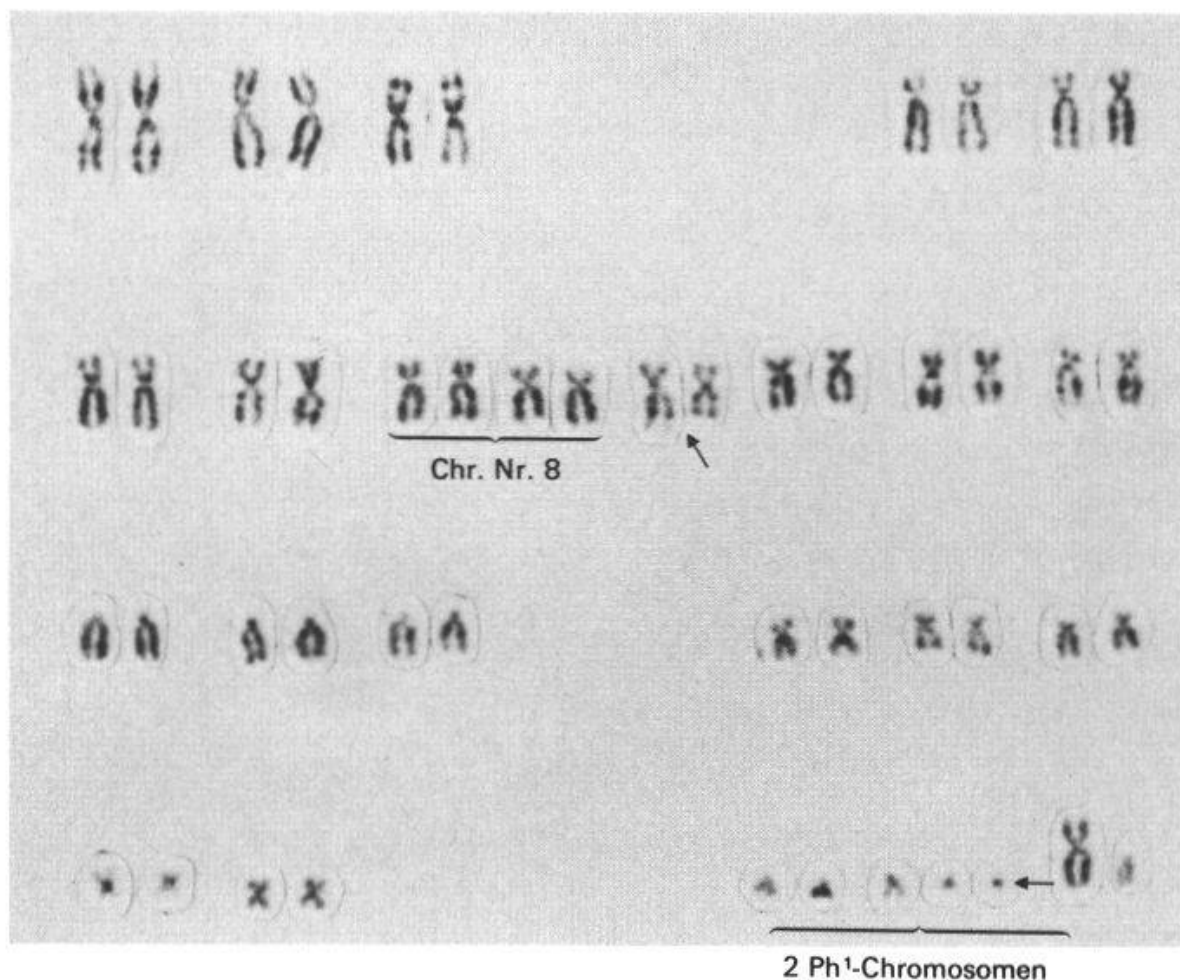


Abb. 1. Karyogramm einer Knochenmarkszelle bei CML mit Zeichen der Blastenkrise: 2 Ph¹-Chromosomen, Tetrasomie des Chromosoms Nr. 8 (Pfeile kennzeichnen Translokationsstellen).

während des ganzen Krankheitsverlaufes dank dieser identifiziert werden, was im Stadium einer klinischen Remission oder aber auch im Falle eines Rezidivs von Bedeutung ist (18). Ein Beispiel soll diese Situation illustrieren (Abb. 1). Zum Zeitpunkt der chromosomalen Untersuchung konnte bei diesem Patienten noch nicht entschieden werden, ob er an einer chronisch-myeloischen Leukämie oder aber an einer reaktiven Leukose litt, die auf Grund einer chronischen Hautaffektion erklärbar gewesen wäre. Sämtliche analysierbaren Zellen des Knochenmarks zeigten ein sogenanntes Philadelphia-Chromosom, ein Chromosom Nr. 22 also, von dem ein beträchtlicher Teil des Langarmes abgebrochen und auf ein Chromosom Nr. 9 transloziert ist. Diese Veränderung ist pathognomonisch für die Hauptform der chronisch-myeloischen Leukämie im Erwachsenenalter. Bei unserem Patienten fanden wir bereits bei der Erstuntersuchung zusätzliche Veränderungen, wie sie für den nächst höheren Malignitätszustand der CML, für die Blastenkrise, typisch sind. Als chromosomaler Ausdruck dieses erhöhten

Malignitätszustandes finden wir ein zweites Philadelphia-Chromosom sowie zwei zusätzliche Chromosomen Nr. 8. Die Richtigkeit der Interpretation der chromosomalen Veränderungen bestätigte sich kurze Zeit später, indem die zytologischen und auch die klinischen Symptome der Blastenkrise eintraten.

Der Nachweis von Chromosomenaberrationen bei den häufigen Lymphomen im Kindesalter ermöglicht die Abgrenzung einer Neoplasie gegen eine reaktive Schwellung. Bei der Verlaufskontrolle von kindlichen akuten lymphatischen Leukämien hat sich gezeigt, dass chromosomal abnorme Zellen bei erfolgreicher zytostatischer Therapie aus dem Knochenmark verschwinden. Der Begriff "Krebs" umfasst eine Vielfalt von biologischen Manifestationen, die alle ursächlich auf Veränderungen im Erbgut beruhen und in ihrer Entwicklung durch andere Erbfaktoren mitbeeinflusst werden. Auf zahlreiche denkbare Interaktionen zwischen der Krebskrankheit und solchen Erbfaktoren konnte nicht eingegangen werden. Vielmehr sollte nur gezeigt werden, dass auch der medizinische Genetiker einen Beitrag zur Frühdiagnose von Tumoren leisten kann, und dass damit neue ärztliche Aufgaben auf ihn zukommen:

1. Er muss diejenigen Individuen erfassen, die ein hohes genetisch bedingtes Risiko der Erkrankung an einer spezifischen Neoplasie haben; er muss sie einer engmaschigen Ueberwachung zuführen und sie auch im Hinblick auf ihren Nachwuchs beraten.
2. Er hat sich um eine verbesserte Klassifizierung der häufigen Organtumoren zu bemühen, bei denen eine genetische Komponente entscheidend an ihrer Genese beteiligt ist. Auf Grund einer verbesserten Klassifizierung sowie vielleicht auch zusätzlichen Bestimmung von weiteren genetisch determinierten Eigenschaften, z.B. solchen des HLA-Systems, wird es möglich sein, die noch fehlenden präzisen genetischen Risikozahlen zu erhalten.
3. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Krebskrankheit kann der Zytogenetiker zur Frühdiagnose beitragen, indem er spezifische chromosomale Eigenheiten abnormer Zellen nachweist.

Die sorgfältige Untersuchung und Ueberwachung jener Menschen mit einem bestimmten genetischen Defekt und einem spezifischen erhöhten Krebserkrankungsrisiko wird neue grundlegende Einblicke in die biochemischen Veränderungen geben, die mit Malignität assoziiert sind, was zu einem besseren Verständnis der biologischen Grundlagen der für die Menschheit doch so bedeutungsvollen Krankheitsgruppe "tomorrow" beitragen wird.

1. Allison A.C., Hovi T., Watts R.W.E.: Immunological observations on patients with Lesch-Nyhan syndrome and on the role of de-novo purine synthesis in lymphocyte transformation. *Lancet* ii, 1179-1182 (1975).

2. Anderson D.E.: Breast cancer in families. *Cancer* 40, 1855-1860 (1977).
3. Auerbach A.D., Wolman S.R.: Carcinogen-induced chromosome breakage in Fanconi's anaemia heterozygous cells. *Nature* 271, 69-71 (1978).
4. Fedrick J., Baldwin J.A.: Incidence of cancer in relatives of children with retinoblastoma. *Brit.Med.J.* 822, 83-84 (1978).
5. Gatti R.A., Good R.A.: Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases. *Cancer* 28, 89-98 (1971).
6. Giblett E.R., Anderson J.E., Cohen F., Pollara B.G., Menwissen H.J.: Adenosine-deaminase deficiency in 2 patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet* ii, 1067-1069 (1972).
7. Giblett E.R., Amann A.J., Wara D.W., Sandman R., Diamond L.K.: Nucleoside-phosphorylase deficiency in a child with several defective T-cell immunity and normal B-cell immunity. *Lancet* i, 1010-1014 (1975).
8. Gold P., Freedman S.O.: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J.exp.Med.* 121, 439-445 (1965).
9. Holland W.W., Doll R., Carter C.O.: The mortality from leukemia and other cancer among patients with Down's syndrome (mongols) and among their parents. *Br.J.Cancer* 16, 177-186 (1962).
10. Jackson A.W.: Carcinoma of male breast in association with the Klinefelter syndrome. *Brit.med.J.* 1, 223-225 (1965).
11. Johnson S.M., North M.E., Asherson G.L., Allsop J., Watts R.W.E., Webster A.D.B.: Lymphocyte purine 5'-nucleosidase deficiency in primary hypogammaglobulinemia. *Lancet* i, 168-170 (1977).
12. Kersey J., Spector B., Good R.A.: Immunodeficiency and cancer. In: Weinhouse S., and Klein G., eds. *Advances in Cancer Research*, Academic Press, New York, 1973, pp. 211-230.
13. Knudson A.G.: Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastom. *Proc.Nat.Acad. Sci. (USA)* 68, 820-823 (1971).
14. Knudson A.G., Strong L.C., Anderson D.E.: Heredity and cancer in man. *Prog.Med. Genet.* 9, 113-158 (1973).
15. Ladda R., Atkins L., Littlefield J., Neurath P., Marimuthu K.M.: Computer-assisted analyses of chromosomal abnormalities: Detection of a deletion in Aniridia / Wilms' tumor syndrome. *Science* 185, 784-787 (1974).
16. Lynch H.T., Krush A.J., Larsen A.L., Magnuson C.W.: Endometrial carcinoma: multiple primary malignancies, constitutional factors, and heredity. *Amer.J.med.Sci.* 252, 381-390 (1966).
17. Maugh T.H.: Biochemical markers: early warning signs of cancer. *Science* 197, 543-545 (1977).
18. Müller H.J., Stalder G.R.: Chromosomes and human neoplasms. *Europ.J.Pediat.* 123, 1-13 (1976).
19. Orye E., Delbeke M.J., Vandenabeele B.: Retinoblastoma and long arm deletion of chromosome 13. Attempts to define the deleted segment. *Clin.Genet.* 5, 457-464 (1974).
20. Purtilo D.T., DeFlorio D., Hutt L.M., Bhawan J., Yang J.P.S., Otto R., Edwards W.: Variable phenotypic expression of an X-linked recessive lymphoproliferative syndrome. *New Engl.J.Med.* 297, 1077-1081 (1977).
21. Setlow R.B.: Repair deficient human disorders and cancer. *Nature* 271, 713-717 (1978).
22. Swift M.: Fanconi's anaemia in the genetics of neoplasia. *Nature* 230, 370 (1971).
23. Tokuhata G.K., Lilienfeld A.M.: Familial aggregation of lung cancer in humans. *J.Natl.Cancer Inst.* 30, 389-412 (1963).

24. Weiss A.F., Portmann R., Fischer H., Simon J., Zang K.D.: Simian virus 40-related antigens in three human meningiomas with defined chromosome loss. Proc.Nat.Acad. Sci. (USA) 72, 609-613 (1976).

Adresse des Autors: Dr. HJ. Müller, Abteilung Genetik, Universitäts-Kinderklinik,
CH-4005 Basel (Schweiz)