

Humangenetik – Klinisch-genetische Ambulanz – Genetische Sprechstunde

Früherkennung und Prävention erblicher Tumorerkrankungen

Die Nachricht über eine mögliche erbliche Krebsdisposition stellt eine große Belastung für Patientinnen und Patienten sowie deren genetisch verwandte Familienangehörige dar. Sie eröffnet jedoch auch die Möglichkeit intensiverer Früherkennungs-, Nach- und Vorsorgemaßnahmen. Eine interdisziplinäre Betreuung an spezialisierten Zentren mit interdisziplinären Tumorboards ist deswegen besonders wichtig. Diese wird im Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs Greifswald, welches 2018 Konsortialzentrum des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs wurde, sowie in den anderen Tumorzentren der Universitätsmedizin Greifswald gelebt. Bei Verdacht auf eine erbliche Krebsdisposition erfolgt eine humangenetische Beratung vor der klärenden genetischen Untersuchung im akkreditierten molekulargenetischen Labor des Instituts für Humangenetik.

Für wen kommt eine genetische Beratung und Untersuchung in Frage?

Derzeit sind über 300 Tumordispositionssyndrome bekannt. Bei 5 bis 10 % der onkologisch betreuten Patient*innen wird eine erbliche Krebsdisposition nachgewiesen. Ein junges Erkrankungsalter, eine auffällige familiäre Tumorphäufung, für familiäre Tumordispositionssyndrome charakteristische klinische, histo- und/oder molekulargenetische Merkmale sind Hinweise für eine erbliche Veranlagung. Bei Verdacht auf eine genetische Krebsdisposition verweisen die behandelnden Ärzt*innen die Ratsuchenden zur differentialdiagnostischen und molekulargenetischen Abklärung an die ärztlichen Kolleg*innen der Humangenetik.

Fallbeispiel

Stellen Sie sich eine 45-jährige Patientin vor, bei der in der Klinik für Frauenheilkunde der Universitätsmedizin Eierstockkrebs diagnostiziert wurde (Abbildung 1). Die Patientin wird im interdisziplinären Tumorboard vorgestellt. Dort wird aufgrund des jungen Erkrankungsalters eine humangenetische Beratung empfohlen. Dem*der genetischen Berater*in berichtet die Patientin, dass in der Familie keine weiteren Fälle von Brust- und Eierstockkrebs bekannt sind, die Großmutter väterlicherseits jedoch an Gebärmutterkrebs verstorben sei. Dem Verdacht folgend, dass es sich möglicherweise nicht um erblichen Brust- und Eierstockkrebs, sondern um eine erbliche Darmkrebsform handeln

könnte, fordert der*die Humangenetiker*in eine ergänzende molekulargenetische Untersuchung an, deren Ergebnis den Verdacht erhärtet. Schließlich bestätigt die genetische Untersuchung mit modernsten Methoden der Hochdurchsatzsequenzierung im Institut für Humangenetik eine eindeutig krankheitsverursachende Variante in einem Gen, welches in verändertem Zustand eine erbliche Form von Dickdarmkrebs verursacht.

Beim erblichen Dickdarmkrebs ohne Polyposis, auch Hereditäres Nicht-Polypöses Kolonkarzinom (HNPCC) oder Lynch-Syndrom genannt, tritt der Dickdarmkrebs häufig vor dem 50. Lebensjahr auf. Zum Spektrum der HNPCC-assoziierten Tumoren gehören auch der Gebärmutter-schleimhaut-, Eierstock- und Magenkrebs. Vorsorgeuntersuchungen ab dem 25. Lebensjahr schließen folglich neben der Darmspiegelung auch jährliche Ultraschalluntersuchungen der Gebärmutter und ab dem 35. Lebensjahr jährliche Gewebeentnahmen der Gebärmutter-schleimhaut und Magenspiegelungen ein. Im Alter von 40 Jahren bzw. fünf Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie sollte eine prophylaktische Entfernung der Gebärmutter und ggf. der Eierstöcke besprochen werden.

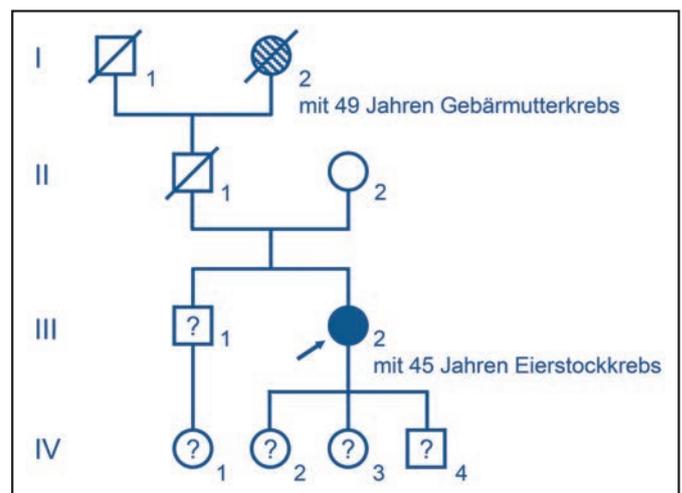


Abbildung 1: Stammbaum der im Text beschriebenen 45-jährigen Patientin mit Eierstockkrebs. Die Ratsuchende ist durch einen Pfeil herausgestellt. Die Großmutter väterlicherseits ist im Alter von 49 Jahren an Gebärmutterkrebs erkrankt und zwei Jahre später verstorben (durchgestrichenes Symbol). Kreis = weiblich, Quadrat = männlich, ausgefülltes Symbol = erkrankt, Kreis oder Quadrat mit Fragezeichen = Familienmitglieder, für die eine prädiktive Diagnostik in Frage kommt.

Warum erfolgt eine genetische Beratung vor der genetischen Diagnostik?

Im Rahmen des ersten Beratungsgesprächs hat der*die Humangenetiker*in einen Familienstammbaum erhoben, alle verfügbaren Arztbriefe gesichtet und ggf. durch zusätzliche Untersuchungen und Datenbankrecherchen geklärt, welche Gene analysiert werden müssen.

Anschließend wird die oder der Ratsuchende über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der genetischen Untersuchung und die Bedeutung aufgeklärt, die die Identifizierung einer krankheitsverursachenden Veränderung in einem dieser Gene für die Patientin bzw. den Patienten selbst sowie deren Familienangehörige hat.

Unerwartet war für die obengenannte Patientin sicher, dass sie sich neben den Untersuchungen in der Frauenklinik auch einer jährlichen kompletten Darmspiegelung sowie einer Magenspiegelung unterziehen sollte. Mit diesen engmaschigen Untersuchungen ist es möglich, Dickdarmkrebs frühzeitig zu erkennen und mit guten Erfolgsaussichten zu behandeln. Im Rahmen der Befundmitteilung bahnt der*die Humangenetiker*in den Weg in ein entsprechendes intensiviertes Nachsorge- und Früherkennungsprogramm in enger Absprache mit den Vertretern der anderen Fachdisziplinen.

Von ganz besonderer Tragweite ist die Identifizierung einer genetischen Veränderung für genetisch verwandte Familienangehörige. Die Patientin hat zwei Töchter und einen Sohn sowie einen Bruder, der ebenfalls eine Tochter hat (Abbildung 1). Weil bei einem autosomal-dominanten Erbgang ein Risiko von 50%

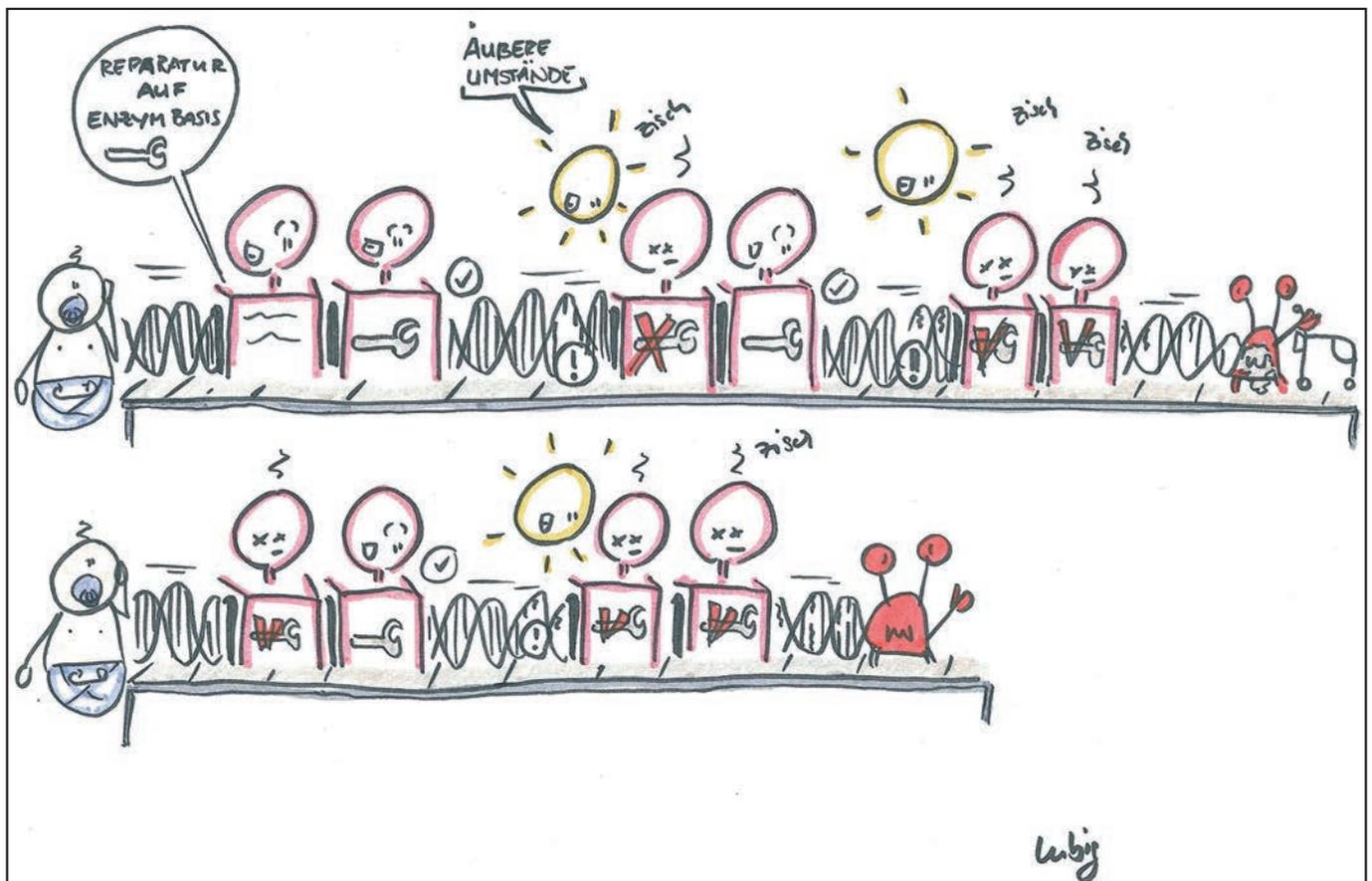


Abbildung 2: Die Zweischritt-Hypothese der Krebsentstehung erklärt das frühe Erkrankungsalter bei Vorhandensein einer erblichen genetischen Veränderung – illustriert durch das erste Wissenschafts-Comic von Kathrin Lubig nach mündlicher Erklärung im Beratungsgespräch. Der obere DNA-Strang repräsentiert einen Lebensweg vom Neugeborenen ohne Vorschädigung bis hin zum spontanen Alterskrebs mit Bart und Rollator. Die beiden elterlichen Kopien eines Reparaturproteins sind intakt und reparieren Schäden im Erbgut (Häkchen). Im Laufe der Lebenszeit ereignet sich im Rahmen von Zellteilungen oder durch äußere Einflüsse im Erbgut zunächst ein Fehler in einer Genkopie. Dieser führt zum hälftigen Funktionsverlust des Reparaturenzyms. Falsche Basenpaarungen (durchbrochene Linien in der Doppelhelix, Ausrufezeichen) können durch die normale Informationskopie noch korrigiert werden (Häkchen). Kommt es auch in der zweiten elterlichen Kopie desselben Tumorgens zu einer schädigenden Veränderung, fehlt der Zelle ein intaktes Reparaturprotein und natürlicherweise vorkommende DNA-Schäden können nicht mehr repariert werden: Die Zelle, in der sich genetische Veränderungen in weiteren Kontrollgenen anhäufen, wird zur Tumorzelle. Schließlich erwirbt ein Tumor ein ganzes Paket an Genveränderungen, das in unterschiedlichen Bereichen und in Tochtergeschwülsten (Metastasen) ganz verschiedene Profile aufweisen kann. Beim erblichen Krebs ist bereits bei der Geburt eine Genkopie verändert.



für Verwandte ersten Grades besteht, die veränderte Genkopie geerbt zu haben, sollten diese gesunden Risikopersonen vor dem 25. Lebensjahr über die Möglichkeit einer vorhersagenden genetischen Untersuchung auf die bei der Patientin identifizierte familienspezifische genetische Veränderung informiert werden.

Vorhersagende (= prädiktive) genetische Untersuchungen sind per Gendiagnostikgesetz (§ 10 Abs. 2) in Deutschland in humangenetische Beratungsgespräche einzubetten und nur nach ausreichender Bedenkzeit durchzuführen. Der Nachweis einer familienspezifischen, das Lynch-Syndrom verursachenden Erbanlage bei einem eigentlich gesunden, oftmals noch jungen Menschen bestätigt ein hohes Risiko, im Laufe des Lebens zu erkranken und impliziert regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen und Vorsorgemaßnahmen.

Wenn sich bei einem Familienmitglied herausstellt, dass die familiäre, Lynch-Syndrom verursachende Veranlagung nicht geerbt wurde, bedeutet dies in der Regel eine große Entlastung von Ängsten. Die Durchführung jährlicher Früherkennungsuntersuchungen bereits im jungen Erwachsenenalter ist nicht mehr notwendig. Die Anlage kann auch nicht mehr an Nachkommen weitergegeben werden. Das Erkrankungsrisiko entspricht dem der Allgemeinbevölkerung, so dass nur die Vorsorgeuntersuchungen wahrgenommen werden sollten, die auch der Allgemeinbevölkerung empfohlen werden.

Warum erkranken Menschen mit einer erblichen Krebsdisposition früher und häufiger?

Die „Fließbandarbeit“ – wie Frau Lubig die Reparaturleistung der Zelle beschrieb – ist beim erblichen Krebs in jungem Alter früher gestört, weil bereits eine elter-

liche Genkopie bei Geburt verändert ist. Diese angeborene Erbgutveränderung liegt in allen Körperzellen eines Individuums vor. Es handelt sich um eine sogenannte Keimbahnvariante im Gegensatz zu Veränderungen, die später erworben werden und im Tumorgewebe angereichert sind. Kommt es durch eine erworbene Variante in der zweiten elterlichen Kopie eines Tumorgens zur vollständigen Inaktivierung eines Reparaturproteins, können bestimmte DNA-Schäden nicht mehr korrigiert werden und die Zelle beginnt, bereits in jüngerem Lebensalter genetische Veränderungen anzuhäufen und zur Tumorzelle zu werden.

Frau Lubig war regionale Ansprechpartnerin der Online-Selbsthilfegruppe NetzwerkStattKrebs (www.netzwerkstattkrebs.de) für Menschen die „Mitten im Leben mit Krebs leben“. Die Frauenselbsthilfe nach Krebs hat dieses Netzwerk im Jahr 2015 für junge, an Krebs erkrankte Frauen initiiert.

Humangenetik:

Universitätsmedizin Greifswald
- Körperschaft des öffentlichen Rechts -
Institut für Humangenetik
Fleischmannstraße 43 • 17475 Greifswald
Tel.: 03834 86-5392

Ambulantes Zentrum Hans-Beimler-Straße
Universitätsmedizin Greifswald MVZ GmbH
Bereich Humangenetik
Hans-Beimler-Straße 1-3 • 17491 Greifswald
Tel.: 03834 22155

Kontakt: **Prof. Dr. med. Ute Felbor**
OA Dr. med. Eberhard Gilberg
Telefonische Anmeldung: Mo.-Fr. 8 –10 Uhr