

Elisabeth Gödde


 ÜBERSICHTEN/
REVIEWS

WISSEN

ÜBERSICHTEN/REVIEWS

Erbliche Krebsdisposition: Familienplanung zwischen Angst und Verantwortung

Zusammenfassung

Für verschiedene Krebserkrankungen kann eine erbliche Disposition bestehen. Die Betroffenen haben ein erhöhtes Risiko an einer bestimmten Krebsart zu erkranken. Die Autorin erläutert, welche Gene dies betrifft, welche Methoden der Genanalyse zur Verfügung stehen, was dies für die Betroffenen bedeuten kann und worauf bei der genetischen Beratung und Begleitung zu achten ist.

Schlüsselwörter

Krebsdisposition, Genmutation, Krebsgen, Familienplanung.

Abstract

A hereditary disposition can be present for different cancer diseases. The people affected have an increased risk, to fall ill with a certain kind of cancer. The author explains which genes are affected, which methods for a gene analysis are available, what this can mean for the people affected, and what has to be taken into consideration with genetic advice and support.

Keywords

Cancer disposition, gene mutation, cancer gene, family planning.

Einführung

➤ Krebs ist heute eine der häufigsten Erkrankungen. Damit ist es nicht ungewöhnlich, wenn innerhalb einer Familie mehrere Verwandte erkranken.

Sind in einer Familie mehrere Personen an Krebs erkrankt, so kann dies ein zufälliges Auftreten sein, eine Häufung aufgrund verschiedener gemeinsamer Risikofaktoren, eine Familie mit einem erblichen Syndrom, das mit einem Tumorrisiko einhergeht (z.B. Neurofibromatose, M. Recklinghausen), oder eine der erblichen Krebsdispositionen. Für einige der erblichen Krebsdispositionen wurden inzwischen verschiedene „Krebsgene“ identifiziert. Menschen mit erblicher Disposition haben ein gegenüber dem Durchschnitt nennens-

wert höheres Risiko, von bestimmten Krebserkrankungen betroffen zu sein.

Die genetische Forschung hat die Grundlagen einiger erblicher Krebsdispositionen aufgeklärt. In den vergangenen 15 Jahren wurden Erbanlagen (Gene) entdeckt, deren Veränderungen (Mutationen) über Frauen und Männer von Generation zu Generation weitergegeben werden können (autosomal-dominanter Erbgang) und die ein besonderes Risiko bedeuten, an bestimmten Krebsarten zu erkranken. Hierzu gehören v.a. Darm-, Brust-, Eierstock-, Endometrium- und Prostatakrebs.

Brust- und Darmkrebs haben wegen ihrer Häufigkeit eine besondere Bedeutung. Brustkrebs wird jährlich bei ca. 59 000 Frauen erstmals diagnostiziert, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren, Ten-



© pixland

Kasten 1

Indikationen für eine Analyse der Gene BRCA-1 und BRCA-2

Familienkonstellationen, bei denen in der deutschen Bevölkerung eine Mutation im BRCA-1- oder BRCA-2-Gen mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 10 % zu erwarten ist:

- Familien mit mindestens 3 an Brustkrebs erkrankten Frauen
- Familien mit mindestens 2 an Brustkrebs Erkrankten, davon eine unter 51 Jahren
- Familien mit einer an Brustkrebs Erkrankten, die jünger als 36 Jahre ist
- Familien mit einer an beidseitigem Brustkrebs Erkrankten, die jünger als 51 Jahre ist
- Familien mit einer an Brust- und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau
- Familien mit einer an Brust- und Eierstockkrebs Erkrankten, unabhängig vom Alter
- Familien mit 2 an Eierstockkrebs erkrankten Frauen, unabhängig vom Alter
- Familien mit einem an Brustkrebs erkrankten Mann und einer Frau mit Brust- oder Eierstockkrebs

denz sinkend. Mit ca. 70 000 Neuerkrankungen im Jahr ist Darmkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung in Deutschland. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Männer ist 69 Jahre, das der Frauen 75 Jahre.

Brustkrebsgene

Bis zu 25 % aller Frauen, die an Brustkrebs erkrankt sind, haben Verwandte, die ebenfalls betroffen sind. Bei ca. 5 % der Erkrankten steht der Brustkrebs im Zusammenhang mit einer erblichen Genveränderung. 1995 und 1996 wurden die ersten beiden Brustkrebsgene BRCA-1 und BRCA-2 entdeckt. Inzwischen wurden aufgrund systematischer Familienuntersuchungen Kriterien für den Verdacht auf eine BRCA-1- oder -2-Mutation definiert (S3-Leitlinie, Kasten 1, [7]).

Aktuell wurde ein drittes Brustkrebsgen (RAD51C) identifiziert, das in 6 von 110 untersuchten Familien im Zusammenhang mit Brust- und Eierstockkrebs autosomal-dominant erbliche Mutationen zeigt [8].

Erhöhtes Risiko auch für andere Krebsarten

Menschen, die Träger von Brustkrebsgenmutationen sind, haben nicht nur ein erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Frauen haben ein nennenswertes Risiko für ein Ovarialkarzinom, Männer für ein Prostatakarzinom. Träger von BRCA-1-Mutationen haben ein erhöhtes Darmkrebsrisiko, Träger von BRCA-2-Mutationen erkranken häufiger als der Durchschnitt an Krebserkrankungen von Kehlkopf, Pankreas, Gallenblase, Ösophagus und Magen-Darm-Trakt sowie dem hämatopoietischen Syndrom und an Melanomen.

Auch wenn Brust- oder Eierstockkrebs typische Krebserkrankungen der Frau sind: Die Dispositionsgene BRCA-1 und BRCA-2 liegen auf den Chromosomen 17 und 13 und finden sich somit bei Frauen und Männern. Daher werden sie nicht nur über die mütterliche, sondern auch über die väterliche Linie weitergegeben und stellen ein Tumorrisiko nicht nur für Frauen, sondern auch für Männer dar (Abb. 1).



Abb. 1.1 DNA-Sequenzierung in einem Reaktionsansatz: Beispiel einer ausgedruckten Sequenzierung. Aus: Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E. Taschenlehrbuch Humangenetik. 7. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006: 100

Darmkrebsgene

25 % der Patienten mit Darmkrebs haben ebenfalls an Darmkrebs erkrankte Verwandte. Bei 5 % der Erkrankten wird anhand der klinischen Daten eine der heute bekannten familiären Dispositionen diagnostiziert. Etwa 3 % aller Darmkrebserkrankungen werden im Rahmen des „Hereditären Nicht-Polypösen Colon-Carcinom“ (HNPCC, Lynch-Syndrom) beobachtet. Die Identifizierung der Patienten, die zu einer HNPCC-Familie gehören könnten, erfolgt nach den Amsterdam-II-Kriterien, ergänzt durch die Bethesda-Kriterien (Kasten 2).

Die molekulargenetische Grundlage der Tumordisposition in HNPCC-Familien sind Mutationen in DNA-Mismatch-Repair (MMR)-Genen. Die Funktion der von diesen Genen codierten Proteine ist die Identifizierung und anschließende Reparatur von Fehlern bei der DNA-Replikation vor der Zellteilung. Vier MMR-Gene, nämlich MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, sind für das HNPCC von besonderer Bedeutung: Je nach untersuchter Patientengruppe fanden sich bei 30–70 % eine Mutation in einem dieser 4 MMR-Gene. Ca. 1/3 der Patienten mit einem HNPCC hat Mutationen in den Genen MSH2 und MLH1. Die Analyse auf erbliche Mutationen in MMR-Genen kann an kernhaltigen Zellen des Blutes durchgeführt werden, da es sich um Keimbahnmutationen handelt, d.h. Mutationen, die über die Keimzellen von Generation zu Generation vererbt werden.

Darmkrebs entwickelt sich bei den Mutationsträgern dann, wenn es zusätzlich zu der geerbten Mutation zu weiteren Mutationen kommt, die das DNA-Reparatursystem betreffen. Durch immunhistochemische Untersuchungen von Tumormaterial kann gezeigt werden, ob sich in den Tumorzellen im Vergleich zu Normalgewebe ein anderes Muster der MMR-Proteine findet. Ist dies der Fall, so kann davon ausgegangen werden, dass es in definierten Genbereichen, den Mikrosatelliten, zu weiteren Mutationen gekommen ist (Mikrosatelliteninstabilität, MSI). Bei 75–100 % der Patienten mit HNPCC finden sich diese MSI. Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf ein HNPCC, so

Kasten 2

Amsterdam-II-Kriterien

Alle Kriterien müssen zutreffen.

1. mindestens 3 Familienmitglieder mit HNPCC-assoziierten Karzinomen (Kolon/Rektum, Endometrium, Dünndarm, Urothel [Ureter/Nierenbecken])
2. mindestens 2 aufeinanderfolgende Generationen betroffen
3. ein Familienmitglied erstgradig verwandt mit den beiden anderen
4. ein Erkrankter zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 50 Jahre
5. Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis

Quelle: Vasen et al. (1991, 1999), in: [10]

Überarbeitete Bethesda-Kriterien

Tumoren von Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, sollten auf eine Mikrosatelliteninstabilität untersucht werden:

1. Diagnose eines kolorektalen Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
2. Diagnose von syn- oder metachronen kolorektalen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren (Kolon, Rektum, Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Ureter, Nierenbecken, biliäres System, Gehirn [v.a. Glioblastom], Haut [Talgdrüsenadenome und -karzinome, Keratoakanthome], Dünndarm, unabhängig vom Alter bei Diagnose
3. Diagnose eines kolorektalen Karzinoms vor dem 60. Lebensjahr mit typischer Histologie eines MSI-H-Tumors (tumorinfiltrierende Lymphozyten, Crohn's like Lesions, muzinöse oder siegelringzellige Differenzierung, medulläres Karzinom)
4. Diagnose eines kolorektalen Karzinoms bei mindestens einem erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor, davon Diagnose mindestens eines Tumors vor dem 50. Lebensjahr
5. Diagnose eines kolorektalen Karzinoms bei 2 oder mehr erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor unabhängig vom Alter

Quelle: Umar et al. (2004), in: [10]

sollte zunächst die Untersuchung des Tumors auf MSI veranlasst werden (Bethesda-Kriterien, s. Kasten 2).

Erhöhtes Risiko auch für Endometrium-, Dünndarm- und Urotheltumoren

Frauen, die eine für das HNPCC relevante Genveränderung haben, haben auch ein höheres Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken. Außerdem besteht für alle Anlageträger ein höheres Risiko für Tumoren von Dünndarm und Urothel.

Ca. 1% der Kolonkarzinome entstehen auf der Basis einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP). Diese beruht entweder auf autosomal-dominant erblichen Mutationen im APC-Gen (adenomatöse Polyposis coli, APC) oder es handelt sich um eines der wesentlich selteneren Polyposis-Syndrome. Ebenfalls selten ist die

autosomal-rezessiv erbliche Polyposis aufgrund von Mutationen im MUTYH-Gen. Die Abgrenzung erfolgt zunächst anhand klinischer Befunde und der Familienanamnese.

Von besonderer Bedeutung ist die Identifizierung der Familien mit krankheitsrelevanten Mutationen im APC-Gen. Zur typischen Polyposis kommt es bereits im Kindes- bzw. Jugendalter, das Risiko für eine Karzinomerkrankung ist 100%.

Diagnostik erblicher Krebsdispositionen

Bei der Diagnostik von Krebserkrankungen stellen sich im Hinblick auf eine erbliche Disposition die Fragen:

- Welche individuellen Krankheitsverläufe sprechen für eine erbliche Disposition?

- Welche Merkmale innerhalb einer Familie sprechen für eine erbliche Disposition?

Erhärtet sich der Verdacht auf eine erbliche Disposition, so sollte z.B. anhand der Leitlinien (Kasten 1 und 2) geprüft werden, welche genetische Diagnostik ggf. indiziert sein könnte.

Methoden der human-genetischen Analytik

Grundlage jeder Indikationsstellung zur genetischen Labordiagnostik ist die sorgfältige Analyse der Eigen- sowie der Familienanamnese. Für die Analyse von Krebsgenen im Rahmen von Darm- (Verdacht auf HNPCC) sowie Brust- und Eierstockkrebskrankungen wurden Leitlinien entwickelt (Kasten 1 und 2).

Die Indikation zur humangenetischen Beratung ist immer dann gegeben, wenn die Frage nach familiärer Belastung bzw. Erblichkeit auftaucht (Kasten 3). Es ist Aufgabe dieser Beratung zu klären, inwieweit Befürchtungen begründet sind bzw. ein Verdacht erhärtet wird.

Kasten 3

Indikationen für eine humangenetische Beratung

Die Indikation zu einer genetischen Beratung ist gegeben, wenn Fragestellungen auftreten, die mit dem Auftreten oder der Befürchtung einer angeborenen und/oder genetisch (mit-)bedingten Erkrankung oder Behinderung zusammenhängen.

Quelle: Leitlinie, Deutsche Gesellschaft für Humangenetik und Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (2007)

Blutproben

Die Analyse auf erbliche Mutationen erfolgt an DNA aus kernhaltigen Zellen, in der Regel Leukozyten aus Blutproben. Da es sich bei den Krebsdispositionsgenen um erbliche genetische Veränderungen handelt, sind sie in allen Körperzellen vorhanden. Sie werden durch die Keimzellen von Generation zu Generation weitergegeben und als Keimbahnmutationen bezeichnet.

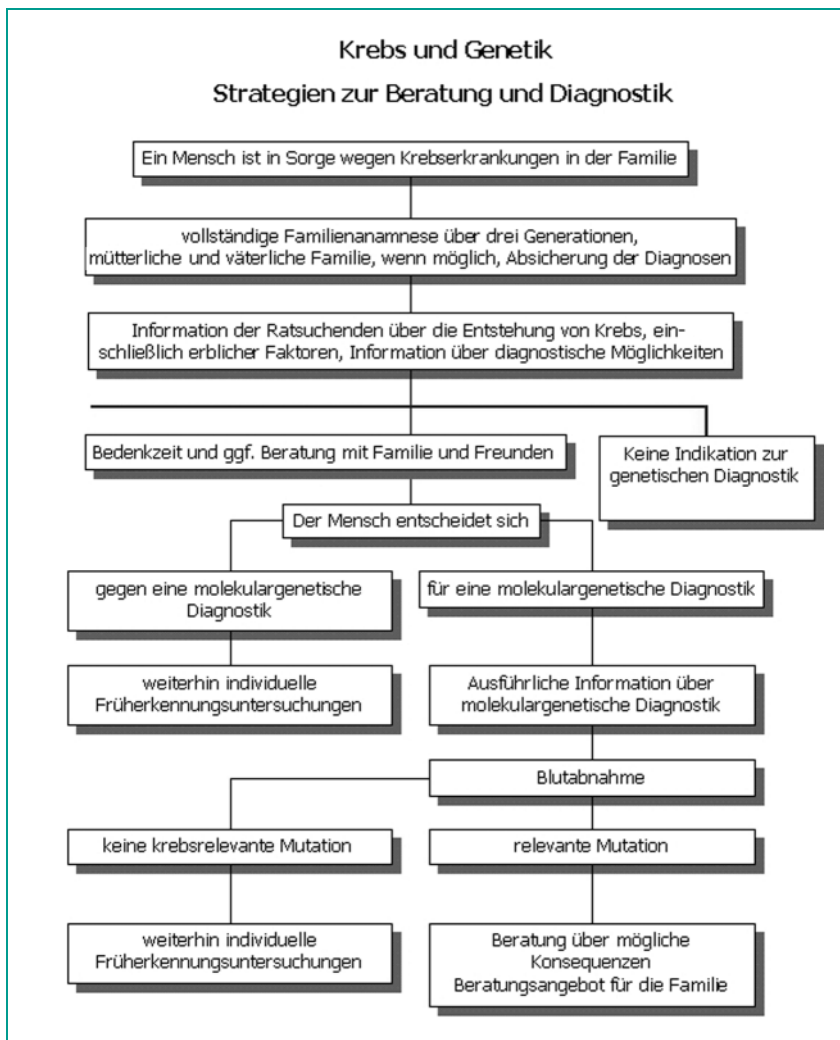


Abb.2: Krebs und Genetik – Strategien zur Beratung und Diagnostik.

Ihre Bedeutung als Tumorrisikofaktor haben sie aufgrund ihrer Mutationen, die die physiologische Funktion der betroffenen Gene in den Zielgeweben beeinträchtigen.

Familienanamnese

Tumordispositionen sind zumeist autosomal-dominant erblich. Das bedeutet für die Betroffenen, dass eine der beiden Genkopien (Allele) mutiert ist und die andere unverändert (Wildtyp-Allel). Im Rahmen der Familienanamnese wird geprüft, ob das mutierte Allel mütterlicher oder väterlicher Herkunft ist. Dies ist nicht in allen Fällen immer ersichtlich.

Mutationen z.B. in den „Brustkrebsgenen“ sind in Familien, in denen nur wenige weibliche Verwandte ersten Grades sind, nicht immer offensichtlich: Die Fa-

milienanamnese einer Betroffenen, die ausschließlich Brüder hat oder Einzelkind ist, deren Eltern möglicherweise früh verstorben sind oder die aus einer Patchworkfamilie stammt und zu einer der Ursprungsfamilien keinen Kontakt hat, wird nicht so ergiebig sein wie die einer Betroffenen, deren Familie mehrere, möglicherweise auch erkrankte Frauen aufweist.

Indikationsstellung zur Genanalyse

Grundsätzlich besteht der Verdacht auf eine erblich bedingte Krebserkrankung dann, wenn mehrere Personen einer Familie an bestimmten Tumoren erkrankt sind. Außerdem kann sich der Verdacht auf eine genetische Disposition aus einem individuellen Krankheitsgeschehen erge-

ben. So stellt sich die Frage nach einer genetischen Diagnostik auf eine Keimbahnmutation zum einen für einzelne Menschen, die sich Gedanken zu ihrem familiären Hintergrund machen, z.B. Frauen, deren Mütter jung an den Folgen einer Brustkrebserkrankung verstorben sind. Zum anderen für aktuell Erkrankte, die z.B. deutlich jünger sind als das Durchschnittsalter für ihre Krebserkrankung.

In der klinischen Betreuung von Krebspatienten können die Indikationskriterien zur Analyse auf Keimbahnmutationen nach den Leitlinien ohne tiefer greifende Überlegungen in das praktische Vorgehen integriert werden. Demgegenüber ist die Entscheidung, sich mit dieser Facette der eigenen Erkrankung bzw. der Herkunftsfamilie zu beschäftigen, für die Betroffenen wesentlich komplexer und möglicherweise von nicht unerheblicher Tragweite. Dementsprechend sollten Beratungsgespräche den Ratsuchenden auch die Gelegenheit bzw. Zeit lassen, ihre Entscheidungen in Ruhe zu fällen (Abb.2), (Kasten 4).

Kasten 4

Patienteninformation vor genetischer Diagnostik

Nach einer Beratung über genetische Diagnostik sollten die Ratsuchenden folgende Fragen für sich beantworten können:

- Welches Ziel hat die Untersuchung für mich?
- Welche Risiken sind mit der Untersuchung verbunden?
- Was bedeutet die untersuchte Erkrankung für mich und meine Familie?
- Welche Konsequenzen hat ein auffälliges Untersuchungsergebnis für uns?
- Welche Möglichkeiten stehen bei der Feststellung einer Krankheit/ Erbanlage zur Verfügung? Kommen sie für mich infrage?
- Welches sind die Alternativen bei einer Entscheidung gegen die Durchführung der Untersuchung?
- Wer unterstützt meine Entscheidung?



Abb. 3: Ein Kind ja oder nein? Für Menschen mit familiärer Krebsdisposition eine u.U. sehr schwierige Frage, die der Gentest allein nicht löst.
© PhotoDisc

Zwei Kernfragen für die Betroffenen sind:

- Welche Handlungsoptionen ergeben sich, wenn die Frage „Bedeutet Krebs in unserer Familie eine Erblast?“ mit „Ja“ zu beantworten ist?
- Und: „Welche Bedeutung hat prädiktive Diagnostik?“

Die besondere Bedeutung genetischer Diagnostik von Krankheitsrisiken wird auch durch das am 1. Februar 2010 in Kraft getretene Gendiagnostikgesetz (GenDG) gewürdigt. Auf der Basis des GenDG [6] erfolgen genetische Untersuchungen nach den Leitlinien und Stellungnahmen der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH, [3]). Diese Regelungen sichern nicht nur die Qualität der Untersuchung, sondern dienen auch dem Schutz des Selbstbestimmungsrechts der Ratsuchenden und Patienten, speziell auch von Kindern und Jugendlichen.

Grundlagen zur Beratung und Begleitung

Die Vielfalt der diagnostischen, therapeutischen und prophylaktischen Möglichkeiten erfordert ein hohes Maß an Orientierungsfähigkeit, und das nicht nur beim medizinischen Fachpersonal, sondern ge-

rade auch bei den Betroffenen und ihren Familien.

Die molekularen Techniken ermöglichen die Identifizierung einer Anlage. Dies ist eine Information, die ihre spezifische Bedeutung durch ihre Einordnung erhält. Der Befund einer prädiktiven genetischen Diagnostik kann von den Betroffenen als Schicksalspruch, vor dem es kein Entrinnen gibt, egal was für Aktivitäten unternommen werden, eingeordnet werden. Er kann aber auch als Tatsache und Entscheidungsgrundlage für zukünftiges Handeln erkannt werden.

Das Angebot und die Durchführung prädiktiver Diagnostik muss in ein multidisziplinäres Beratungs- und Betreuungsangebot eingebettet sein. Im Umgang mit den lebensbedrohenden Krebserkrankungen bedeutet dies, dass Behandlung nicht nur die notwendige, d.h. die akute Not abwendende Therapie ist, sondern auch die Begleitung der Mitmenschen, die trotz Gefahr den Weg zu neuen Ufern gehen wollen bzw. müssen.

Verantwortungen in der Familienplanung

Die gestiegene Lebenserwartung zusammen mit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung haben dazu geführt, dass

eine prospektive Familienplanung als selbstverständlich angesehen wird. Eine bisher nicht gekannte Mobilität der Menschen und ein im Allgemeinen akzeptierter Wunsch nach individuellem Lebensglück führen zu vielfältigeren Familienstrukturen. Neben den tradierten Verwandtschaftsbeziehungen Großeltern – Eltern – Kinder mit Geschwistern – Tanten und Onkeln – Cousins und Cousins gibt es in den Patchworkfamilien zusammen mit den blutsverwandten Halbgeschwistern, Stiefeltern und -geschwistern und weitere, nicht blutsverwandte, jedoch zur Kernfamilie gehörende Verwandte.

Sind in einer Familie Krebserkrankungen bekannt und besteht der Verdacht auf eine erbliche Disposition, so bedeutet die emotionale Nähe zu den betroffenen Familienmitgliedern nicht unbedingt auch eine gleichzeitige Betroffenheit aufgrund einer Blutsverwandtschaft. Dementsprechend ist Verantwortung für eine (gemeinsame) Lebens- und Familienplanung nicht nur unterschiedlich gefordert, die Belastung durch die Konfrontation mit dem Verdacht auf eine erbliche Krebsdisposition wird auch durch die Position in der Familie unterschiedlich erlebt.

Die Erkenntnis „Sind wir eine Krebsfamilie?“ ist nicht nur aufgrund der verschiedenen individuellen Persönlichkeiten von unterschiedlicher Tragweite. Die Perspektiven Erkrankter, bei denen eine krankheitsrelevante Mutation nachgewiesen wurde, und ihrer Blutsverwandten, die potenzielle Anlageträger sind, sind grundsätzlich anders als die der nicht blutsverwandten Familienmitglieder. Gleichwohl sind alle von der Diagnose betroffen. Im Hinblick auf eine längerfristige Zukunftsplanung, die auch die Überlegungen, wer zu welchem Zeitpunkt eine prädiktive Diagnostik durchführt – oder auch nicht! – stellt sich für jeden einzelnen die Frage nach der individuellen Verantwortung:

- Soll ich mich meinen Kindern zuliebe untersuchen lassen?
- Kann ich von meiner Schwester/meinem Vater verlangen, dass sie/er sich untersuchen lässt?

- Soll ich bei meinem Partner bleiben, auch wenn ich mit der ganzen Krebsgeschichte nichts zu habe?

So klären die genetischen Analysen nicht nur Dispositionen ab, sie haben darüber hinaus für die Untersuchten und ihre Verwandten auch psychische und soziale Folgen und wirken direkt auf die Lebens- und Familienplanung.

Beziehungen in der (Krebs-) Familie

So wie die Diagnostik zur Abklärung einer erblichen Krebsdisposition ihre Zeit dauert, so haben auch die Beziehungen innerhalb einer (Krebs-)Familie ihre eigene Entwicklungsdynamik. Diese ist jedoch nicht nur abhängig von den medizinischen Diagnosen sowie der individuellen Familienstruktur, sondern auch – und vielleicht ganz besonders – von der gesellschaftlichen Sicht auf Krebserkrankungen und genetische Dispositionen.

Träger genetischer Merkmale bzw. Dispositionen sind durch ihre Natur gekennzeichnet, für die sie nicht verantwortlich sind. Gleichwohl findet eine gesellschaftliche Wertung der Situation und häufig übergreifend der einzelnen Personen statt. So stehen Krebserkrankungen für das Böse an sich, werden die Diagnosen leicht mit einem Todesurteil gleichgesetzt. Und das, obwohl Früherkennungsuntersuchungen (gerade auch bei familiärer Disposition) eine positive Bedeutung zukommt.

Die Entscheidung junger Menschen für eine prädiktive Diagnostik mit dem Vorsatz, bei Anlageträgerschaft Früherkennungs- und Vorsorgemaßnahmen in Anspruch zu nehmen, bedeutet gleichzeitig eine Stigmatisierung als Risikokandidat, was – je nach Lebenssituation – eine Traumatisierung darstellen kann. Dies stellt auch die Solidargemeinschaft vor bisher nicht gekannte Verantwortungen. Ein Versuch, als Gesellschaft mit dieser Verantwortung

umzugehen, sind die Diskussionen um Gendiagnostik, die z.B. zum Gendiagnostikgesetz, das die vorgeburtliche Diagnostik spät manifestierender Erkrankungen verbietet, geführt haben.

Entscheidungsfindung zur Diagnostik

Die Frage „Soll ich mich testen lassen?“ stellt sich für die Menschen, die an Krebs erkrankt sind bzw. waren und für diejenigen auf die die in Kasten 1 und 2 aufgeführten Indikationskriterien gelten. Dabei sind sie zunächst – wie alle anderen auch – Menschen mit einer Körper-Seele-Geist-Einheit und einem ganzheitlichen Selbstbewusstsein jenseits von Stigmatisierung. Sollten sie tatsächlich Träger einer genetischen Krebsdisposition sein, so würde durch eine genetische Analyse etwas festgestellt, was für sie immer schon da war, ein Teil ihrer Natur ist.

Optionen sind keine Verpflichtung

Trotzdem macht die Möglichkeit, durch die genetische Analyse Gewissheit zu bekommen, Angst. Angst vor der eigenen Natur, die für diesen Fall nicht beherrschbar, nicht manipulierbar ist. Dies ist eine besondere Belastungssituation, die zu Ratlosigkeit und Verzweiflung führen kann, was aber nicht bedeutet, dass der Verstand versagt und Entscheidungen von außen beeinflusst oder gar abgenommen werden sollten. Der individuelle Genbefund ist – je nach Familiensituation – zwar noch unbekannt, in seiner Auswirkung jedoch nicht unbedingt unvertraut. Gespräche innerhalb der Familie, vielleicht auch mit denen, zu denen lange kein Kontakt bestand, können helfen, die individuelle Lebenssituation und die Perspektive aufzuhellen.

Dabei darf nicht aus dem Blick verloren werden, dass Optionen keine Verpflichtungen sind und einen Genbefund zu kennen im Einzelfall nicht auch bedeutet, dessen Tragweite zu erfassen. Die Entscheidungsfindung für oder gegen eine genetische Abklärung ist ein Übergangsprozess, dessen Ziel nicht vorgegeben ist und dessen Ende zu Beginn somit nicht feststeht.

Die Entscheidungsfindung ist ein Prozess des Werdens, der sich zwar am Zukünftigen orientiert, in den die Erfahrungen der Familie und anderer Menschen, die vor gleichen Lebensaufgaben stehen oder standen, mit einfließen. Zufriedenheit mit der eigenen Entscheidung kann sich dann einstellen, wenn Patienten sicher sein können, dass ihnen nur das zugemutet bzw. abverlangt wird, was sie sich auch selbst zutrauen.

Neben der Verantwortung für sich selbst spielen bei der Entscheidungsfindung auch die Verantwortungen innerhalb der Familie eine Rolle: Kinder nehmen Rücksicht auf ihre Eltern, Eltern und Geschwister denken an die Zukunft ihrer Kinder bzw. Brüder und Schwestern sowie Nichten und Neffen.

Umgang mit einer familiären Disposition

Nach der Entscheidung für eine Genanalyse hat die erste Phase der Auseinandersetzung mit einer möglichen familiären Disposition schon stattgefunden. Wenn dann tatsächlich eine Bestätigung kommt, stellt sich die Situation noch einmal anders dar, insbesondere im Hinblick auf die Familie oder eine noch anstehende Familienplanung. Das Gespräch über den Befund der Genuntersuchung findet allerdings erst dann statt, wenn schon Gespräche über die Indikationsstellung aus medizinischer Sicht, aber auch – und ganz besonders – aus der individuellen Sicht der ratsuchenden Person der Blutentnahme und der Genanalyse vorausgegangen sind. Die Mitteilung des Befunds knüpft an diese Gespräche an. Selbstverständlich entscheiden die Patienten, ob der Befund mitgeteilt wird und an wen.

Auch wenn sich zum Zeitpunkt der genetischen Diagnostik keine unmittelbaren praktischen Konsequenzen ergeben, kann für den Patienten und für die Verwandten der Befund von besonderem Wert sein. Durch die Sicherung der Diagnose kann die Krebserkrankung eindeutig zugeordnet werden. Verwandte können, wenn der Betroffene seine Befunde zur Verfügung stellt, prüfen lassen, ob sie Anlageträger sind oder nicht (prädiaktive Diagnostik). Dies kann für ihre zukünftige Lebens- und Familienplanung von entscheidender Bedeutung sein (Abb. 3).

Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen

Die Untersuchung klinisch gesunder Minderjähriger setzt in der Regel deren Einwilligungsfähigkeit voraus. Eine Ausnahme kann dann gesehen werden, wenn sich aus dem Befund unmittelbare Konsequenzen hinsichtlich präventiver oder therapeutischer Maßnahmen für die untersuchte Person ergeben. Dies trifft z.B. auf die FAP aufgrund von Mutationen im APC-Gen zu.

Auch wenn eine prädiaktive genetische Diagnostik erst im Erwachsenenalter indiziert ist, sollte mit Kindern auf eine dem

jeweiligen Alter angemessene Weise über die infrage stehende Erkrankung, deren Erblichkeit und die Möglichkeit der Diagnostik gesprochen werden. Die Entscheidung, ob und wenn ja wann eine prädiaktive Diagnostik durchgeführt wird, fällen die Kinder als Erwachsene selbst. Auch wenn es manchen Eltern nicht so vorkommt: Es ist nicht notwendig, der nächsten Generation diese Entscheidung abzunehmen. Eltern sind sicher nicht gezwungen, den Konflikt zwischen ihrer Verantwortungspflicht und dem Entscheidungsrecht ihrer Kinder allein zu lösen. Die Kinder erleben in der Familie, wie ihre Eltern mit der Diagnostik umgegangen sind bzw. damit umgehen. Dies gibt eine Orientierung vor.

Entwicklung von Perspektiven

Nach der Diagnose und Behandlung einer Krebserkrankung ist es vielen Patienten ein besonderes Anliegen, sich wieder in ihren ursprünglichen Alltag zu integrieren. War die Krebserkrankung gleichzeitig mit der Identifizierung einer bestimmten genetischen Disposition verbunden, so bedeutet dies für die Patienten, dass sie zukünftig ein nennenswertes Risiko haben, wieder an Krebs zu erkranken. Auch für ihre nächsten Verwandten besteht das Risiko, Träger der Krebsdisposition zu sein.

Für die Zukunft kann die Aktivierung von Ressourcen wie die Entwicklung der individuellen Hoffnung und die Kommunikation mit vertrauenswürdigen Menschen auf der Basis gemeinsamer Werte von besonderer Bedeutung sein.

Aufgabe der Berater

Während der Diagnostik und Behandlung von Krebspatienten, bei denen eine familiäre Disposition nachgewiesen wurde, kommt vielen der „Professionellen“ die Rolle des Beraters zu. Egal welche eigentliche Aufgabe sie haben – Operateure, Pathologen, Humangenetiker, Schwestern, Pfleger, Physiotherapeuten, Seelsorger, Psychologen und sicher noch viele andere! – im Gespräch mit den Betroffenen

haben sie immer eine distanziertere Position als Außenstehende und Kenner der Situation.

Auch wenn Fragen und Kommentare zum wiederholten Male thematisiert werden: Beratungsgespräche haben eine respektierende, wohlwollende und vielleicht auch stimulierende Atmosphäre. In welcher Situation auch immer: Es wird mit den Patienten geredet, nicht zu ihnen und in ihrer Gegenwart auch nicht über sie. Patienten sollten nicht den Eindruck haben, ihnen wird eine Diagnose zugeteilt. Vielmehr wird ihnen ihre spezielle Situation, z.B. ihr individueller Genbefund, mitgeteilt.

Es ist die Verantwortung der Übermittler einer Information, diese in Worte und Begriffe zu übersetzen, die den Patienten geläufig sind, die in ihr vertrautes Alltagserleben passen. So hat die aus der individuellen Risikosituation hervorgegangene Angst eine Chance, angenommen und bearbeitet zu werden. Im Rahmen der wiederholt stattfindenden Gespräche können Patienten ihre individuelle Entwicklung vorantreiben, wobei weder das positive

Denken in eine Tyrannei ausarten noch ein Wettbewerb in Lebenserfahrung zwischen Patienten und Beratern stattfinden sollte.

Beratungsgespräche haben die Aufgabe, Hilfe bei der individuellen Entscheidungsfindung zu sein, sodass die Patienten und ihre Familien sich in ihrer Zukunft zu rechtfinden können.

Zwei Fälle aus der Praxis

Brustkrebs beim Mann

Er holt den Brief aus dem Kasten, sieht den Absender „Humangenetik“ und weiß: Jetzt kann er erfahren, ob er ein „Krebsgen“ hat, selbstverständlich wird er den angebotenen Termin wahrnehmen! Während der Wochen, in denen er auf diese Nachricht gewartet hat, wurde er immer sicherer: Da ist bestimmt was und selbstverständlich holt er den Befund ab!

So entschlossfreudig war er nicht immer. Noch letztes Jahr ist er nicht zum Arzt gegangen, nicht wegen eines blöden

eingewachsenen Haares – auch wenn seine Frau ständig genörgelt hat – ihr hatte der langsam größer werdende Knubbel neben der Brustwarze gar nicht gefallen! Als dann unter der Achsel noch so ein Haar rebelliert ist er sofort los: Hausarzt – Hautarzt – Brustzentrum! Wie bitte? Was soll er denn da? Jetzt weiß er es: 1 von 1000 Männern erkrankt bis zum 70. Lebensjahr an Brustkrebs, also selten – jedoch: Ein Volltreffer ist dabei, und dieser Volltreffer war diesmal er.

Und dann fällt ihm ein: War seine schöne Mamma, die sich nach der Geburt seiner kleinen Schwester nie richtig erholt hat, immer wieder im Krankenhaus war, aus dem sie dann irgendwann nicht wieder nach Hause kam, nicht an Brustkrebs gestorben? Als später sein Vater wieder geheiratet hat und sein kleiner Bruder geboren wurde, verblassten die Erinnerungen.

Damals wusste noch niemand, dass es „Brustkrebsgene“ gibt, die auch für Männer ein nennenswertes Erkrankungsrisiko darstellen (kumulatives Risiko bis zum 70. Lebensjahr ca. 6% bei Trägern einer

Mutation im BRCA-2-Gen). Er weiß es jetzt, hat sich untersuchen lassen. Damit seine „kleine Schwester“ und seine Kinder die Wahl haben können: Will ich es wissen oder nicht? Und wenn sie sich nicht entscheiden können: Er weiß Rat!

Medizinische Daten: Brustkrebs bei einem Mann, dessen Mutter an Brustkrebs erkrankte, weist auf eine Mutation in einem der BRCA-Gene hin. In diesen Familien ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine krankheitsrelevante Mutation vorliegt, ca. 40 %.

Darmkrebs

Die Entscheidung, sich die Gebärmutter entfernen zu lassen, ist ihr nicht schwergefallen: 46 Jahre alt ist sie, seit 3 Monaten Großmutter eines gesunden Enkels und wenn dann Schluss ist mit den Beschwerden, die ihr die Myome machen – warum also nicht?

Als im Krankenhaus die junge Ärztin ihr dringend nahelegte, ganz bald eine Darmspiegelung durchführen zu lassen, nachdem sie ihr erzählt hatte, dass ihr Vater jung an Darmkrebs verstorben war, fand sie das doch etwas übertrieben. Doch konn-

te sie wirklich sicher sein, dass da nicht noch mehr Krebserkrankungen in der Familie waren? Der Kontakt zu dieser Familie war schon lange abgebrochen, da auch der Vater, nachdem seine Mutter an „Unterleibskrebs“ (Vielleicht Gebärmutter? Keine Ahnung!) verstorben war, auf Distanz gegangen war. War das etwa eine „Krebsfamilie“?

Nachdem sie sich von der Operation erholt hat, geht sie zur Darmspiegelung. Drei Polypen haben sie gefunden und gleich entfernt – einer war schon bösartig gewesen und die speziellen Untersuchungen sprachen für „erbliche Disposition“! Sie berät sich mit ihrer Tochter. Selbstverständlich fährt diese sie zur humangenetischen Beratung, geht auch gleich mit, der Kleine schläft in seinem Körbchen.

Etwas klamm war ihr schon bei der Blutentnahme. Doch was soll sie mit noch mehr Bedenkzeit? Und dann noch mal wiederkommen? Kneifen würde sie sowieso nicht, das würde sie ihren Kindern nicht antun. Und für sie selber ist es doch auch von Vorteil, hat sie doch gerade erlebt: Früherkennung ist eine gute Lebensversicherung!

Medizinische Daten: Die Familienanamnese weist auf Lynch-Syndrom (hereditäres nicht polypöses Kolonkarzinom, HNPCC) hin, die Befunde zur Koloskopie (3 Polypen im Colon ascendens), Histologie und Histochemie (MSI positiv für MSH2) bestätigen den Verdacht. Die Sequenzierung zeigt eine krankheitsrelevante Mutation im MSH2-Gen. Damit ist die klinische Verdachtsdiagnose Lynch-Syndrom bestätigt.

Interessenkonflikte: Die Autorin erklärt, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Verbindungen bestehen.

Online zu finden unter:

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1257735>



Elisabeth Gödde ist Fachärztin für Humangenetik und Psychotherapeutin; seit 1993 in eigener Praxis niedergelassen; Lehrbeauftragte für Humangenetik an der Universität Witten/Herdecke; 2001 Gründung des Instituts für Humangenetik an der Vestischen Kinderklinik, Universität Witten/Herdecke

trage für Humangenetik an der Universität Witten/Herdecke; 2001 Gründung des Instituts für Humangenetik an der Vestischen Kinderklinik, Universität Witten/Herdecke

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Elisabeth Gödde
LADR
Medizinisches Versorgungszentrum
Recklinghausen
Berghäuser Str. 295
45659 Recklinghausen
Tel. 02361/3000201
Fax 02361/3000211
E-Mail:
info@ihre-humangenetikerin.de
www.ihre-humangenetikerin.de

Literatur

- [1] Allgayer H, Rehder H, Fulda S. Hereditary Tumors. From Genes to Clinical Consequences. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2009
- [2] Aretz S. Differenzialdiagnostik und Früherkennung hereditärer gastrointestinaler Polyposis-Syndrome. Dtsch Arztebl 2010; 107: 163–173
- [3] Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. Leitlinien und Stellungnahmen. 2010; www.gfhev.de
- [4] Friedl W, Propping P. Familiärer Darmkrebs. medgen 2007; 19: 216–224
- [5] Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B. Erblicher Brust- und Eierstockkrebs. medgen 2007; 19: 202–209
- [6] Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG). Bundesrat, Drucksache 374/09, 24.4.2009
- [7] Informationszentrum für Standards in der Onkologie, ISTO. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung. München Germering: Zuckschwerdt; 2008
- [8] Meindl A, Hellebrand H, Wiek C et al. Germline Mutations in Breast and Ovarian Cancer Pedigrees Establish RAD51C as a Human Cancer Susceptibility Gene. Nat Genet 2010; 42: 368–369
- [9] Rahner N, Steinke V. Erbliche Krebserkrankungen. Dtsch Arztebl 2008; 105: 706–713
- [10] Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D et al. S3-Leitlinie „Kolonreales Karzinom“ – Aktualisierung 2008. Z Gastroenterol 2008; 46: 799–840