



Schweizerische
Gesellschaft für
Medizinische Genetik

Gemeinsame Stellungnahme

der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH), der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH) und der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Genetik (SGMG)

zur Durchführung von Liquid Biopsies

24.1.2018

Durch die steigende Anzahl zielgerichteter Therapien, die bei Vorliegen Tumor-spezifischer Veränderungen bzw. aberranter Signaltransduktionswege verabreicht werden, kommt es zu einem Paradigmenwechsel in der Krebstherapie. Eine enge Überwachung der Tumore unter Therapie wird somit zunehmend wichtiger, wobei die klassischen Tumormarker immer mehr an Bedeutung verlieren und von "genetischen" beziehungsweise "molekularen" Markern abgelöst werden.

Die „*Liquid Biopsy*“ – die Analyse von im Blut zirkulierender zellfreier DNA – nimmt bei der Überwachung des Tumorgenoms während des gesamten Therapieverlaufs und darüber hinaus einen immer größeren Stellenwert ein. Durch Bestimmung des Mutationsprofils zellfreier Tumor-DNA mittels der *Liquid Biopsy* ist es möglich, die molekulare Heterogenität von Tumoren zu bestimmen, die Tumordynamik und somit die genetische Evolution von Tumoren zu verfolgen, therapeutisch relevante Mutationen zu identifizieren, etwaige Resistenzmechanismen frühzeitig zu erkennen sowie Tumore im präsymptomatischen Stadium zu identifizieren und zu lokalisieren.

Auch wenn die *Liquid Biopsy* ein vielversprechendes Werkzeug für die Krebstherapie darstellt, gibt es noch zahlreiche offene Fragen, angefangen bei noch nicht feststehenden Regularien für die Etablierung und Validierung der nicht-invasiven, Blut-basierten Tests, bis hin zur Frage, ob, durch wen und ab welchem Evidenzlevel eine Kostenübernahme erfolgen soll.

Außerdem sind die Indikationen und der Umfang der genetischen Analyse bzw. des molekularen Profiling bisher noch nicht näher definiert. So fehlen häufig evidenzbasierte Erkenntnisse zur Dateninterpretation und Indikationsstellung für befundabhängige medizinische Therapien. Durch die kontinuierlich sinkenden Sequenzierkosten kommt es zu einer immer häufigeren und umfangreicheren Analyse molekularer Tumorprofile. In der Regel bestimmt der vorgesehene Verwendungszweck den Untersuchungsumfang eines diagnostischen Tests.

Ähnlich wie bei der genetischen Hochdurchsatz-Analyse anderer Gewebe können bei der umfassenden Identifizierung von Genvarianten mittels Genpanels, der Exom- oder Genom-Sequenzierung von zellfreier DNA ggf. auch genetische Zusatzbefunde erhoben werden, die nicht für die diagnostische Indikation relevant sind. Hierzu gehören auch konstitutionelle Dispositionen (Keimbahn-Mutationen) in Krebsrelevanten Genen, die genetische Ursachen von Tumordispositions-Syndromen darstellen.

Anlageträgerinnen¹ für ein erbliches Tumor-Syndrom haben ein hohes, lebenslang bestehendes Risiko für die Entwicklung eines syndromspezifischen Spektrums benigner und maligner Neoplasien und bedürfen einer speziellen medizinischen Betreuung und Anbindung an spezialisierte Zentren. Die Detektion

¹ Bei allen Personenbezeichnungen (z.B. Anlageträgerinnen, Patientinnen, Humangenetiker, ...) sind sowohl männliche als auch weibliche Formen gemeint.

von Keimbahn-Mutationen in bekannten Krebs- disponierenden Genen hat dabei nicht nur für die erkrankten Patientinnen selbst, sondern auch für deren Familienmitglieder eine hohe medizinische Relevanz, da Angehörige je nach Verwandtschaftsgrad und Erbgang unter Umständen ebenfalls ein hohes Risiko tragen und im Falle einer Anlageträgerschaft entsprechende präventive Maßnahmen angeboten werden sollten.

Der Nachweis einer Keimbahn-Mutation bzw. eines Tumordispositions-Syndroms erfordert somit eine humangenetische Bewertung und Beratung, um die Patientinnen und ihre Verwandten über die Bedeutung des Befundes, die Möglichkeiten und Konsequenzen der prädiktiven genetischen Testung und das Spektrum präventiver Maßnahmen aufzuklären. Präliminäre Daten zeigen, dass Betroffene über solche Zusatzbefunde informiert und aufgeklärt werden wollen.

Die Identifizierung genetischer Varianten in Tumor-DNA kann Rückschlüsse darüber erlauben, ob es sich um eine somatische Variante handelt, die ausschließlich im Tumorgewebe existiert, oder um eine konstitutionelle Variante, die in allen Körperzellen vorliegt. Im Gegensatz zur DNA aus Tumorgewebe, in dem die Tumorzellen zumeist durch eine Dissektion angereicht werden, kann der Anteil der vom Tumor stammenden DNA-Fragmente in der Zirkulation stark unterrepräsentiert sein. Somit wird in einer *Liquid Biopsy* in der Regel vermehrt DNA vom hämatopoetischen System analysiert, was zur Folge haben kann, dass es sich bei nachgewiesenen pathogenen Mutationen in Krebs-relevanten Genen häufiger um Keimbahn-Mutationen handelt.

Bisher werden im Tumor oder aus Plasma nachgewiesene Mutationen in den seltensten Fällen auf ihren Ursprung (Keimbahn oder Soma) überprüft. Zudem lässt sich die kausale Bedeutung eines nennenswerten Anteils der identifizierten Varianten derzeit noch nicht sicher einschätzen, d.h. es handelt sich um Varianten unklarer klinischer Signifikanz (VUS). In vielen Fällen fehlt es derzeit noch an Kapazität und Expertise, die Keimbahn-Varianten zu identifizieren und hinsichtlich ihrer pathogenen Relevanz zu interpretieren.

Voraussetzungen für die genetische Analyse von zellfreier (Tumor)-DNA

Genetische Analysen aus menschlichem Gewebe einschließlich Tumormaterial werden seit langem von Humangenetikerinnen durchgeführt und zählen zu den Kernkompetenzen des Faches Humangenetik. Um die Qualität einer genetischen Analyse aus zellfreier (Tumor)-DNA sicherzustellen, sollten folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Bei der genetischen Analyse von zellfreier (Tumor)-DNA sind die Vorgaben der RiliBÄK bzw. die Leitlinien der Fachgesellschaften einzuhalten.
2. Die Beurteilung der medizinischen Bedeutung komplexer Sequenzdaten mit einem unter Umständen hohen Anteil von VUS erfordert eine onkogenetische Expertise im Umgang mit Datenbanken und biomathematischen Prädiktionsmodellen. Sie sollte in enger Zusammenarbeit zwischen Pathologen, Humangenetikern und den anderen Fachvertretern (entsprechend der Tumorboards) nach Möglichkeit an interdisziplinär ausgerichteten Zentren erfolgen.
3. Aufgrund vielfältiger offener Fragen, wie z. B. der pathogenen Relevanz unklassifizierter Varianten, sollte angestrebt werden, die erhobenen Daten in einer zentralen Datenbank zu erfassen, um sie für die Wissenschaft nutzen zu können.

Sicherstellung einer qualifizierten humangenetischen Aufklärung und Beratung

Bei Durchführung genetischer Analysen aus zellfreier (Tumor)-DNA ist sicherzustellen, dass die konstitutionelle Bedeutung einer ggf. nachgewiesenen Mutation adäquat erfasst und kompetent mitgeteilt wird. Dazu sollten folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Je nach Umfang und Art der geplanten genetischen Analyse sind die Patientinnen vorher über die Bedeutung und Tragweite der geplanten Untersuchung wirksam aufzuklären. Dabei ist insbesondere darauf einzugehen, dass die Untersuchung Hinweise auf eine erbliche Tumordisposition ergeben

kann, und welche potentiellen Konsequenzen sich daraus für die Betroffenen und ihre Angehörigen ableiten. Dies gilt insbesondere für Gene mit einem hohen Anteil an Keimbahn-Mutationen wie den Genen *BRCA1* und *BRCA2*.

2. Bei der Interpretation der Ergebnisse genetischer Analysen von zellfreier (Tumor)-DNA sollen die Eigen- und Familienanamnese des Patienten berücksichtigt werden. Bei signifikanten klinischen Hinweisen auf ein hereditäres Tumorsyndrom ist der Patient in angemessener Weise zu informieren; ggf. sollte eine Keimbahn-Diagnostik nach Aufklärung gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG) bzw. österreichischem Gentechnikgesetz (GTG) bzw. schweizerischem Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) angeboten werden.
3. Bei Nachweis einer pathogenen Mutation in Genen mit einem hohen Anteil an Keimbahn-Mutationen sollte dem Patient möglichst zeitnah eine Verifikation an Leukozyten-DNA (Blutprobe) angeboten werden, um eine hereditäre Form sicher abzuklären (nachzuweisen oder auszuschließen). Dazu ist eine genetische Beratung entsprechend GenDG bzw. GTG bzw. GUMG durch hierfür qualifizierte Ärztinnen notwendig. Ist noch keine genetische Beratung erfolgt, sollte diese spätestens zu diesem Zeitpunkt angeboten werden und der Patient über die möglichen Konsequenzen für sich und seine Angehörigen aufgeklärt werden und eine schriftliche Einwilligung erteilen.
4. Für die genetische Beratung gelten aufgrund der in der Regel schweren Krankheitsbilder und des häufig reduzierten Allgemeinzustands besondere Anforderungen. Im Rahmen der genetischen Beratung müssen nicht nur die Konsequenzen für die Gesundheit und Behandlung der Betroffenen erläutert werden, sondern es sollte auch die Bedeutung des Befundes für die Verwandten (insbesondere Geschwister und Kinder) thematisiert werden.

Die genannten qualitätssichernden Maßnahmen zur Etablierung der *Liquid Biopsy* als valider Methode im Management von Krebstherapien erfordern eine enge Zusammenarbeit zwischen betroffenen Familien, behandelnden Ärzten, Pathologen und Humangenetikern, wie sie auch in anderen Bereichen bereits erfolgreich praktiziert wird. Hierfür ist weniger die Frage fächerspezifischer Zuständigkeiten von Bedeutung, als vielmehr die Sensibilisierung der beteiligten Personen für die Problematik bei der Interpretation genetischer Varianten sowie der Aufbau tragfähiger interdisziplinärer Strukturen zur adäquaten Abklärung auffälliger Befunde und kompetenten Beratung der betroffenen Personen. Vor dem Hintergrund des steigenden Bedarfs an qualifizierter genetischer Diagnostik und Beratung, die unter Berücksichtigung der Krebserkrankung bei den Betroffenen unter Zeitdruck und in räumlicher Nähe stattfinden sollte, ist eine deutlich verbesserte personelle Ausstattung humangenetischer Einrichtungen zu fordern.

Mitglieder der ÖGH

Assoz.-Prof. Mag. Dr. Ellen Heitzer, Graz (federführend)
Univ.-Prof. Dr. Michael Speicher, Graz (in Abstimmung mit dem ÖGH-Vorstand)

GfH-Vorstand

Prof. Dr. med. Gabriele Gillissen-Kaesbach, Lübeck
Prof. Dr. med. Markus M. Nöthen, Bonn
Prof. Dr. rer. nat. Thomas Eggermann, Aachen
Prof. Dr. med. Ute Hehr, Regensburg
Prof. Dr. rer. nat. Uwe Kornak, Berlin

Kommission für Grundpositionen und Ethische Fragen der GfH

Prof. Dr. med. Stefan Aretz, Bonn (federführend)
Prof. Dr. med. Guntram Borck, Ulm
Prof. Dr. Dr. med. Ute Moog, Heidelberg (Sprecherin)
Prof. Dr. med. Christian Netzer, Köln
Dr. med. Rixa Woitschach, Hamburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Birgit Zirn, Stuttgart

Für den SGMG-Vorstand

PD Dr. Siv Fokstuen, Genf (Co-Vorsitzende SGMG)
Dr. Thomas von Känel, Sion (Co-Vorsitzender SGMG)
Prof. Dr. Sven Cichon, Basel