

# Erbliche Tumorerkrankungen

- Vorsorge ist die beste Therapie-

**Dr. med. S. Stemmler, Dr. med. L. K. Rey**  
MEDIZINISCHE FAKULTÄT  
Abteilung für Humangenetik

# Erbliche Tumorerkrankungen

- Ist es sinnvoll, sein genaues Risiko hinsichtlich einer erblichen Tumorerkrankung zu kennen?
- Welchen Stellenwert hat dabei die genetische Testung?
- Wie nützlich sind Vorsorge- und Früherkennungsmaßnahmen und für wen (erblich und sporadisch)?
- In welchem Alter beginnen diese?
- Wer trägt die Kosten der Untersuchungen?

# Erbliche Tumorerkrankungen

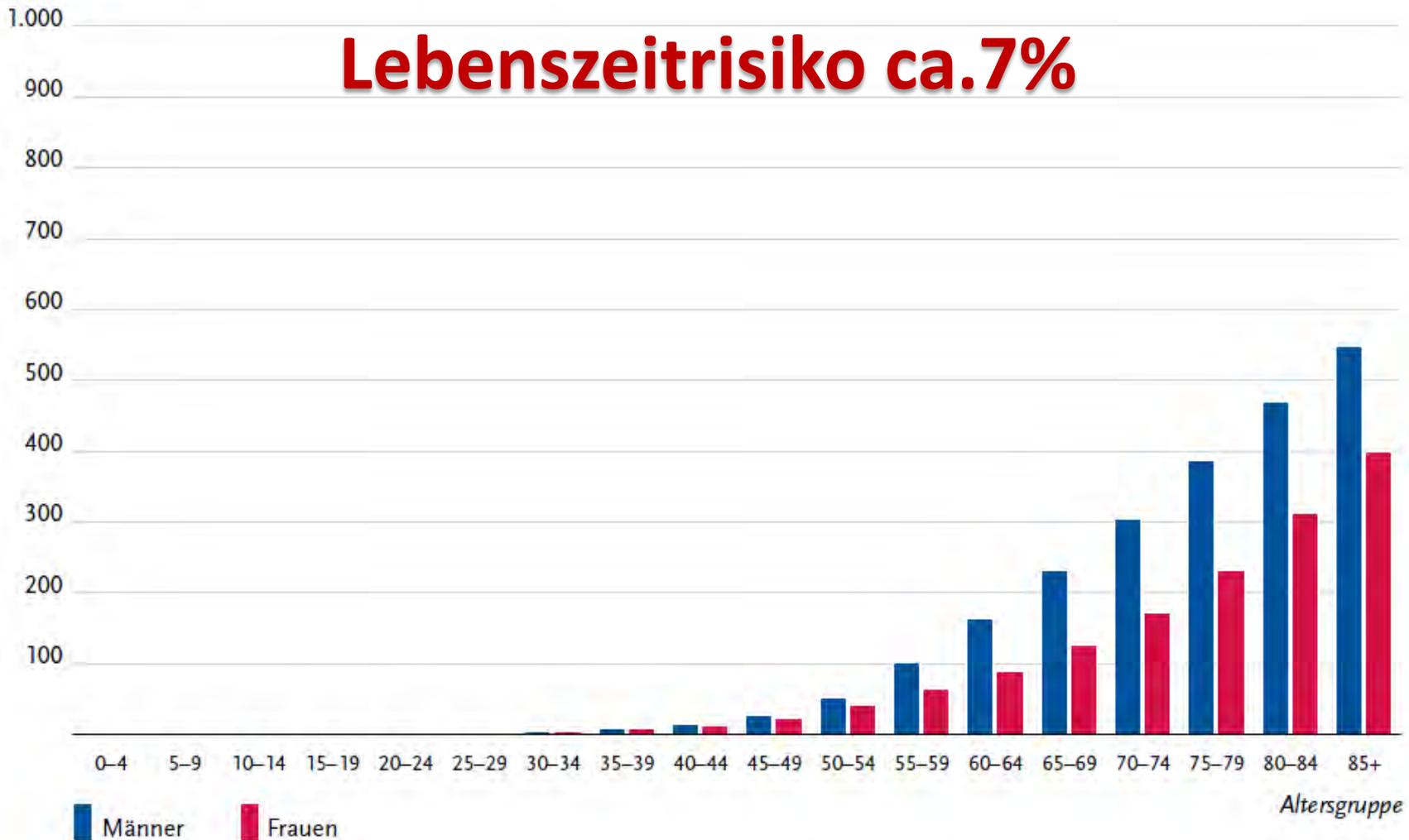
ca. 43% der Frauen und ca. 51% der Männer erkranken in Deutschland im Laufe Ihres Lebens an Krebs (Robert-Koch-Institut, erbliche und nichterbliche Ursachen)

Todesursache		D 2014
	Σ Gestorbene	868.356
	Krankheiten des Kreislaufsystems	338.056
	Bösartige Neubildungen (Krebs)	223.758
	- der Bronchien und der Lunge	45.049
	- des Kolons und des Rektums	<b>D</b> 24.504
	- der Mamma	<b>B</b> 17.804

Statistisches  
 Bundesamt,  
 2016

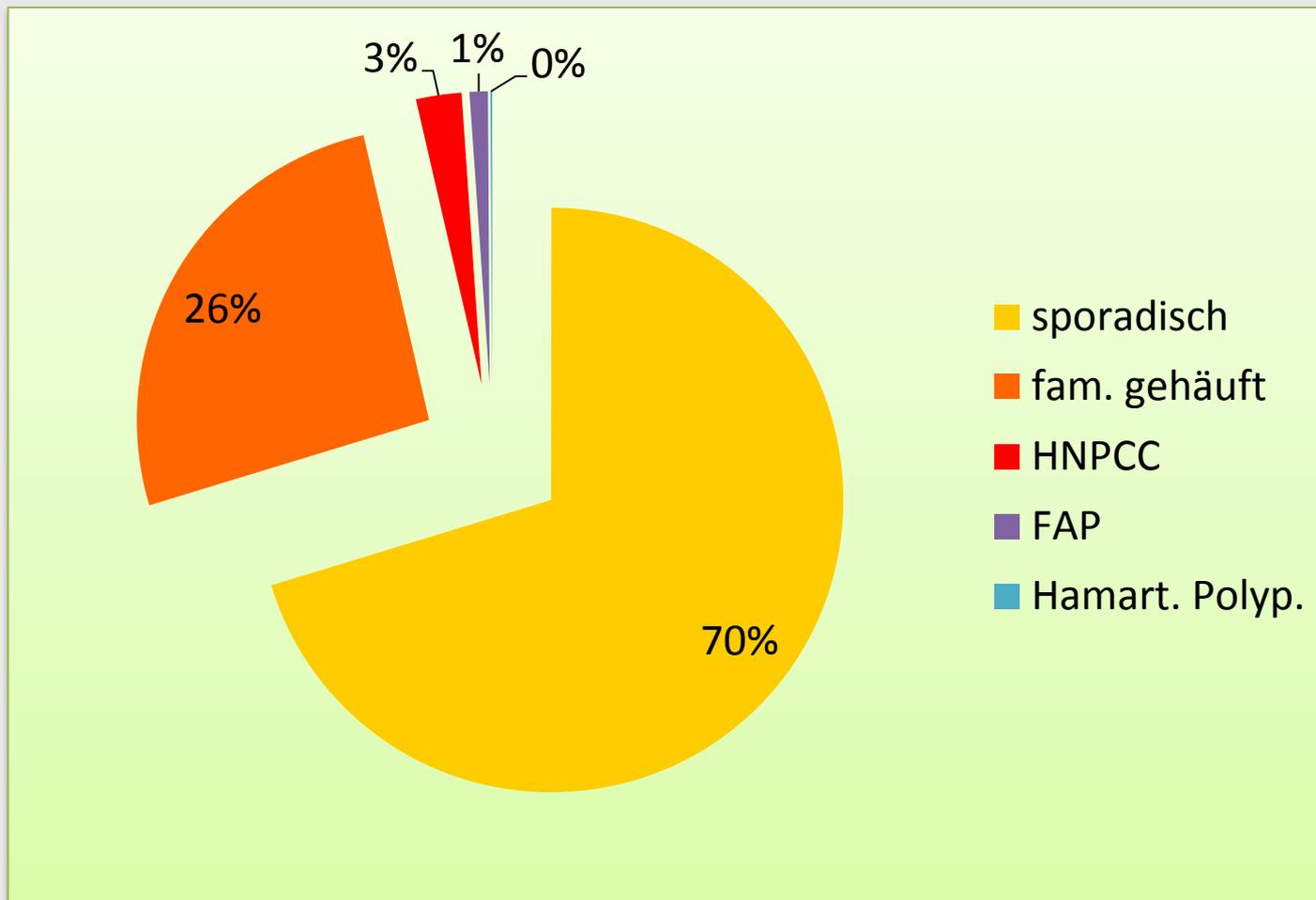
Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C18–C21, Deutschland 2011–2012  
je 100.000

**Lebenszeitrisiko ca.7%**



# Darmkrebs

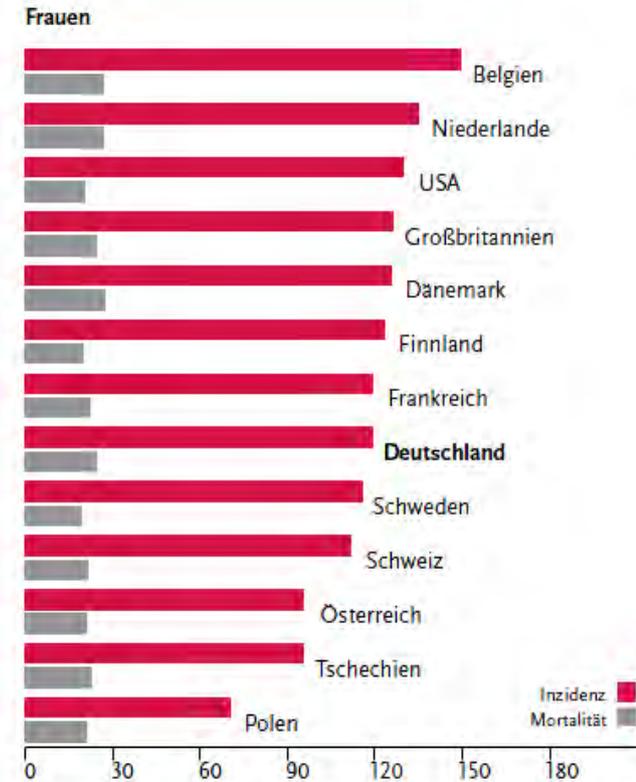
## - Familiäres Risiko -



# Brustkrebs in D und Europa + USA

Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2011–2012  
 je 100.000

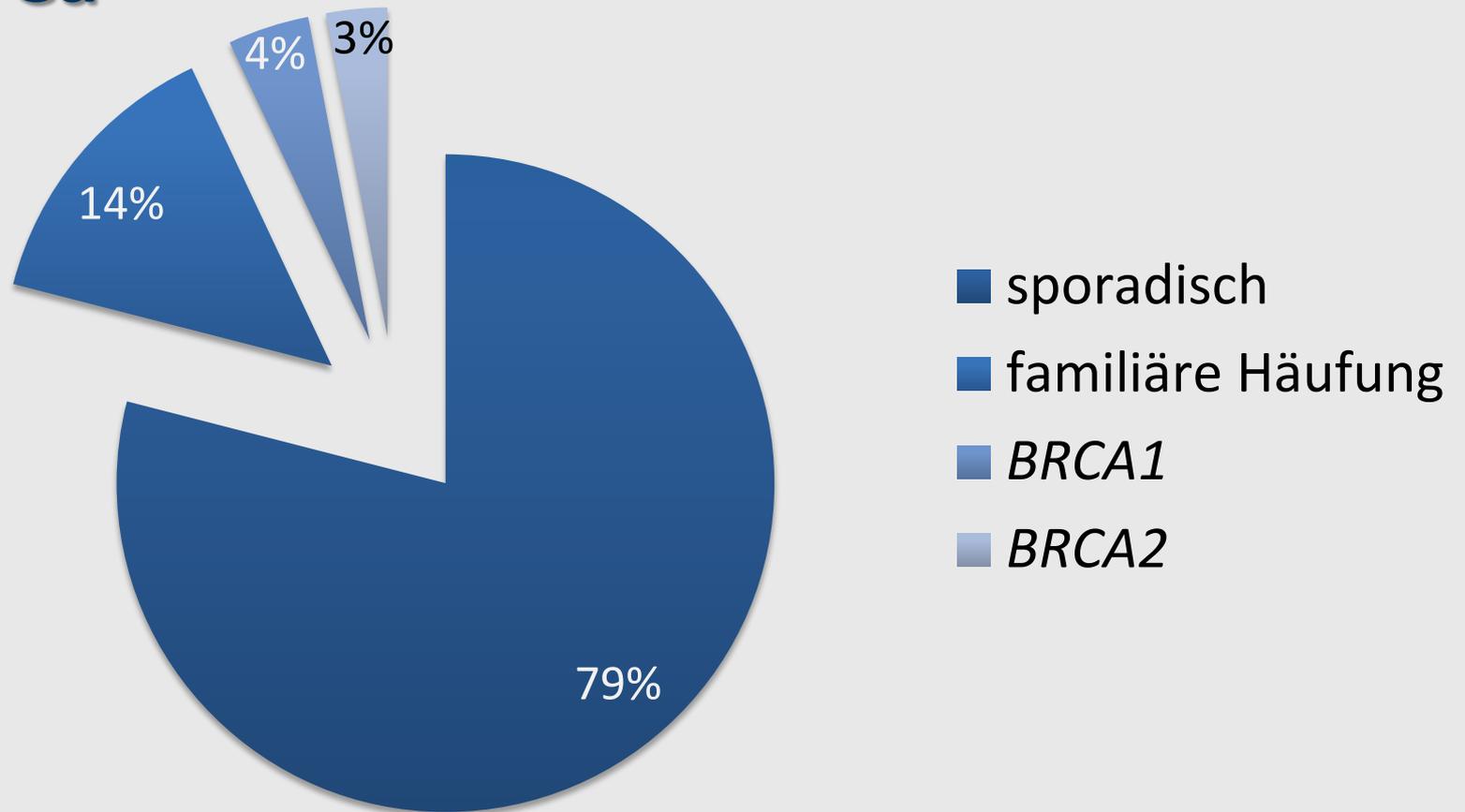
**Lebenszeitrisiko 10,9%**



„Krebs in D 2011/2012“ (ZFKD im RKI, 2015)

# Mamma-Ca

## BRCA1/2



# Erbliche Tumorerkrankungen

- ca. 3% aller Darmkrebsfälle und ca. 10% aller Brustkrebsfälle in der BRD sind erblich (monogen) bedingt.
- ca. 1:500-1000 Personen ist Anlageträger(in) für erblichen Darmkrebs
- ca. 1:400-500 Personen ist Anlageträger(in) für erblichen Brustkrebs

# Darmkrebs

## - Risikofaktoren -

- Rauchen
- Übergewicht, Bewegungsmangel
- Regelmäßiger Alkoholkonsum
- Ballaststoffarme, gemüsearme, fett- und fleischreiche Ernährung
- Kolorektale Adenome, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (insbesondere Colitis ulcerosa)
- Alter > 40 Jahre
- Genetische Faktoren



## Vorsorgeuntersuchungen

- In der Allgemeinbevölkerung wird eine Darmspiegelung ab dem 50. Lebensjahr alle 10 Jahre empfohlen
- Ca. 1 von 2 Frauen und 1 von 4 Männern lassen die Vorsorgeuntersuchungen durchführen
- Großer Vorteil: es können bereits gutartige Vorstufen (Polypen) gesehen und entfernt werden

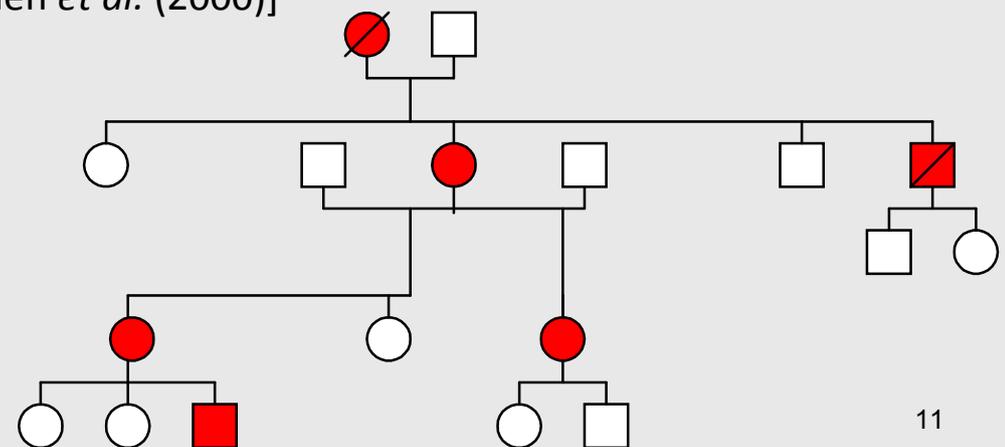
# Vorsorgeuntersuchungen

## Erblicher Darmkrebs

- Bei erblicher Belastung bereits Beginn in jüngeren Jahren und engmaschigeres Intervall (Risiko ca. 50-80%)
  - Darmspiegelung und ggf. Polypabtragung in dreijährigen Abständen
- Reduktion der Krebs-Rate um 62%

[Järvinen *et al.* (2000)]

- Empfehlung in der BRD
- jährliche Darmspiegelung



# Brustkrebs

## Risikofaktoren für die Entwicklung von Brustkrebs

Von 1000 Frauen erkranken zusätzlich an Brustkrebs durch

starkes Übergewicht



45

Alkohol,  
zwei Drinks und mehr pro Tag



27

zu wenig Bewegung,  
weniger als 4 Stunden pro  
Woche



27

Rauchen



24

10 Jahre Hormontherapie



6

5 Jahre Hormontherapie



2

## Vorsorgeuntersuchungen

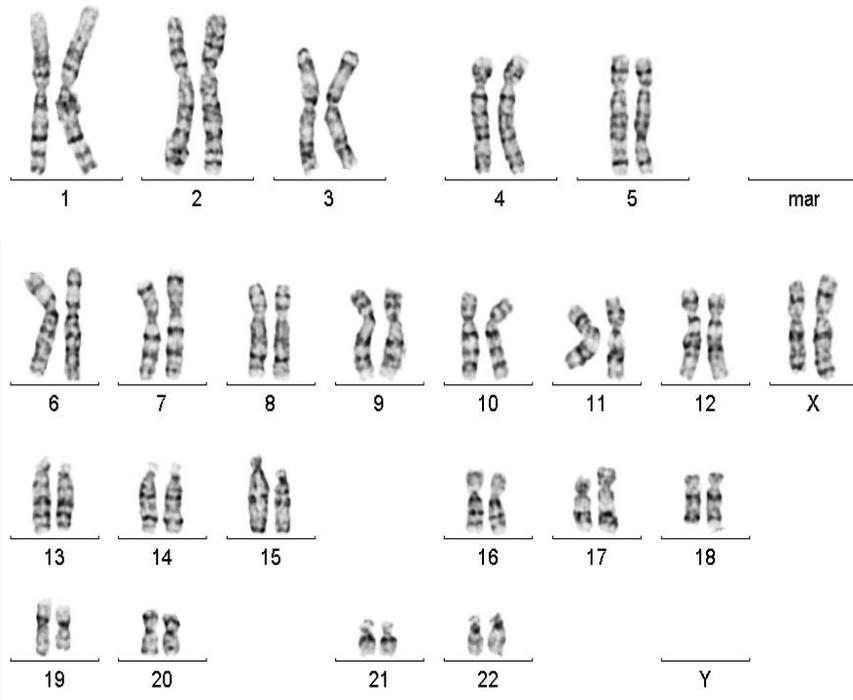
- Für Frauen in der Allgemeinbevölkerung wird ab dem 30. Lebensjahr 1x jährlich eine Tastuntersuchung der Brustdrüsen und Lymphknoten empfohlen
- Zusätzlich wird zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr alle 2 Jahre ein Mammographie-Screening empfohlen (Einladung)

## Vorsorgeuntersuchungen

- Für Frauen in der Allgemeinbevölkerung wird ab dem 30. Lebensjahr 1x jährlich eine Tastuntersuchung der Brustdrüsen und Lymphknoten empfohlen
- Zusätzlich wird zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr alle 2 Jahre ein Mammographie-Screening empfohlen (Einladung)
- Bei erblicher Belastung bereits Beginn in jüngeren Jahren, engmaschigeres Intervall und Zusatzuntersuchungen z.B. ab 25. Lebensjahr / Ultraschall und MRT
- Ca. 2 von 3 Frauen lassen die Vorsorgeuntersuchungen durchführen (über 70. LJ. eher weniger)

# Erbliche Tumorerkrankungen

## Genetische Beratung und molekulargenetische Diagnostik



Nukleotidsequenz der DNA kodiert für  
die Aminosäuresequenz des Proteins

**ATG GCC TCG CCC TTT GCT TTA CTG**

Met Ala Ser Pro Phe Ala Leu Leu

## Mutationsarten

- GTC → GTG Val → Val Stille M.
- TTT → TTA Phe → Leu Missense M.
- AAG → TAG Lys → Stop Stop M.
- TCT CTG GGC TGT → TCT TGG GCT GT
- Ser Leu Gly Cys → Ser Trp Ala
- TCT CTG GGC TGT → TCT CCT GGG CTG
- Ser Leu Gly Cys → Ser Pro Gly Leu

Leserasterverschiebung

- (CTG)<sub>n</sub> → Verlängerung

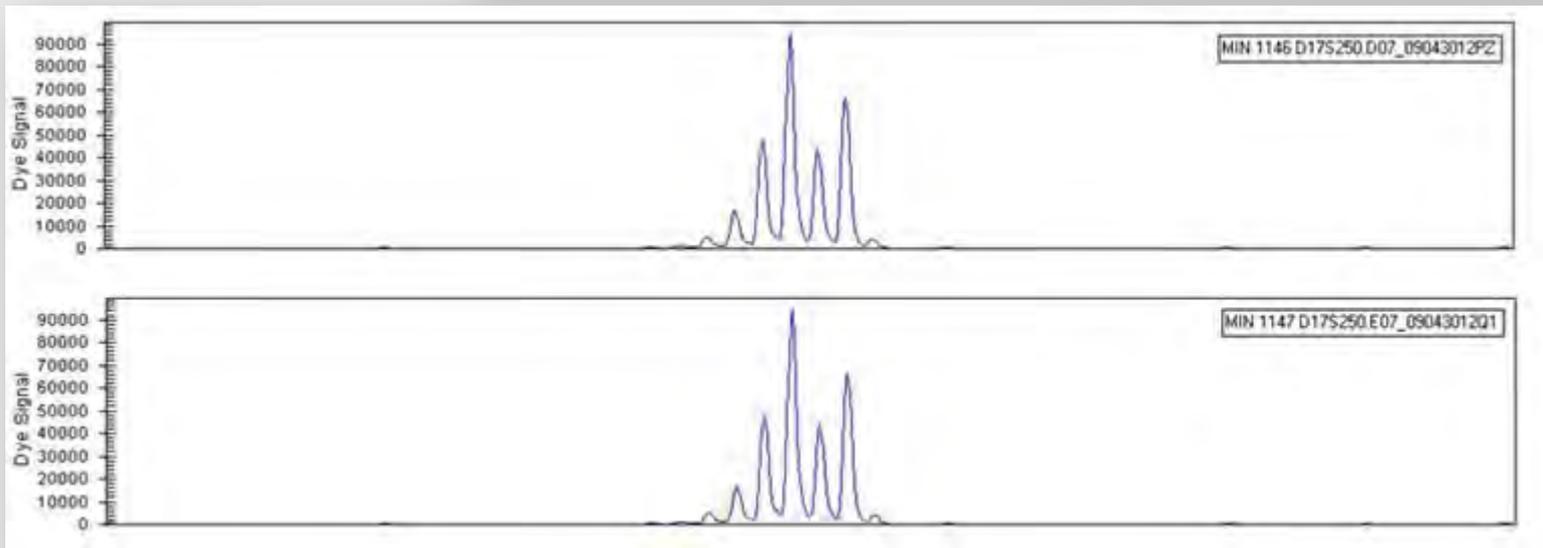
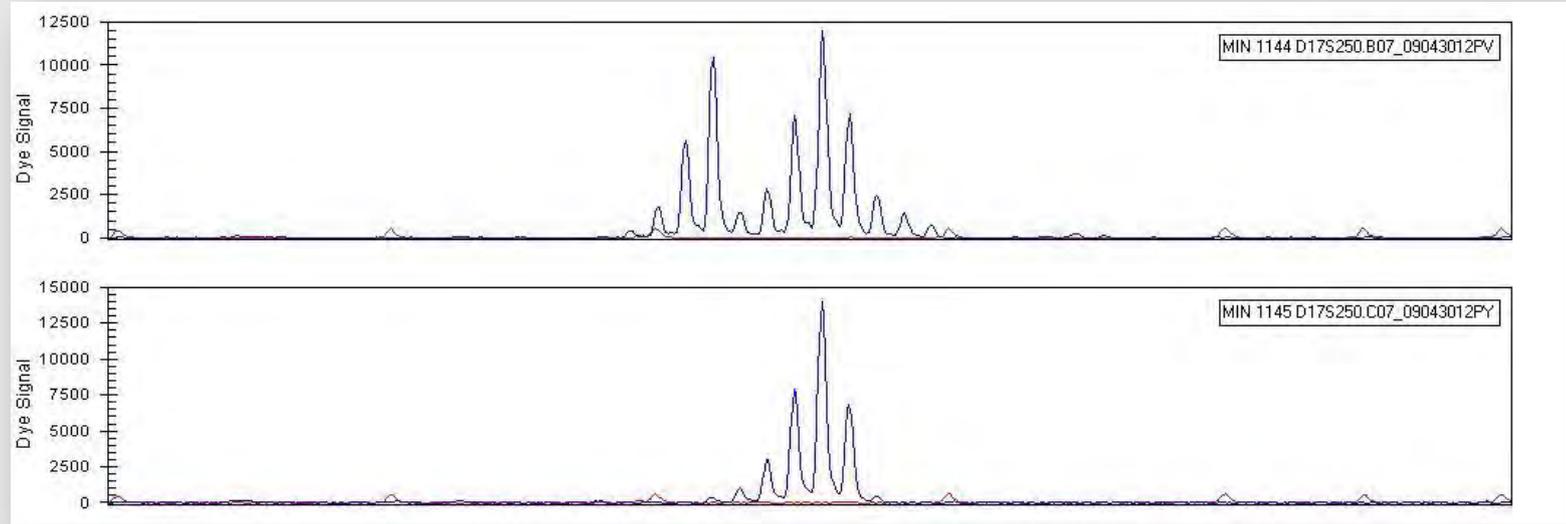
## Besonderheit bei erblichem Darmkrebs:

- 1. Voruntersuchung am Tumorgewebe
- 2. Blutuntersuchung der entsprechenden Gene (MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2)

MSI

TUMORGEWEBE

NORMALGEWEBE



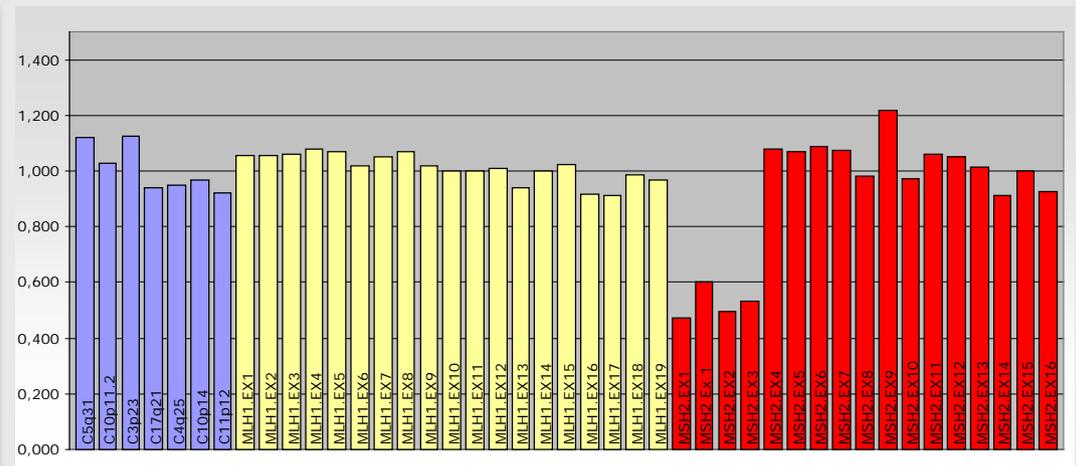
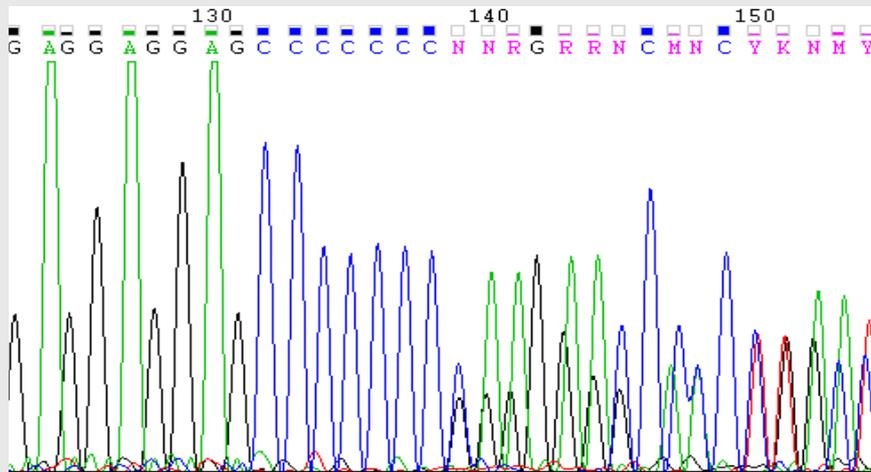
NORMALGEWEBE

TUMORGEWEBE

# Molekulargenetik

Je nach IHC-Befund:

- Sequenzierung des entsprechenden Gens (bisherige Methode)
- Deletions-Analyse mittels MLPA (multiplex ligation-dependant probe amplification)

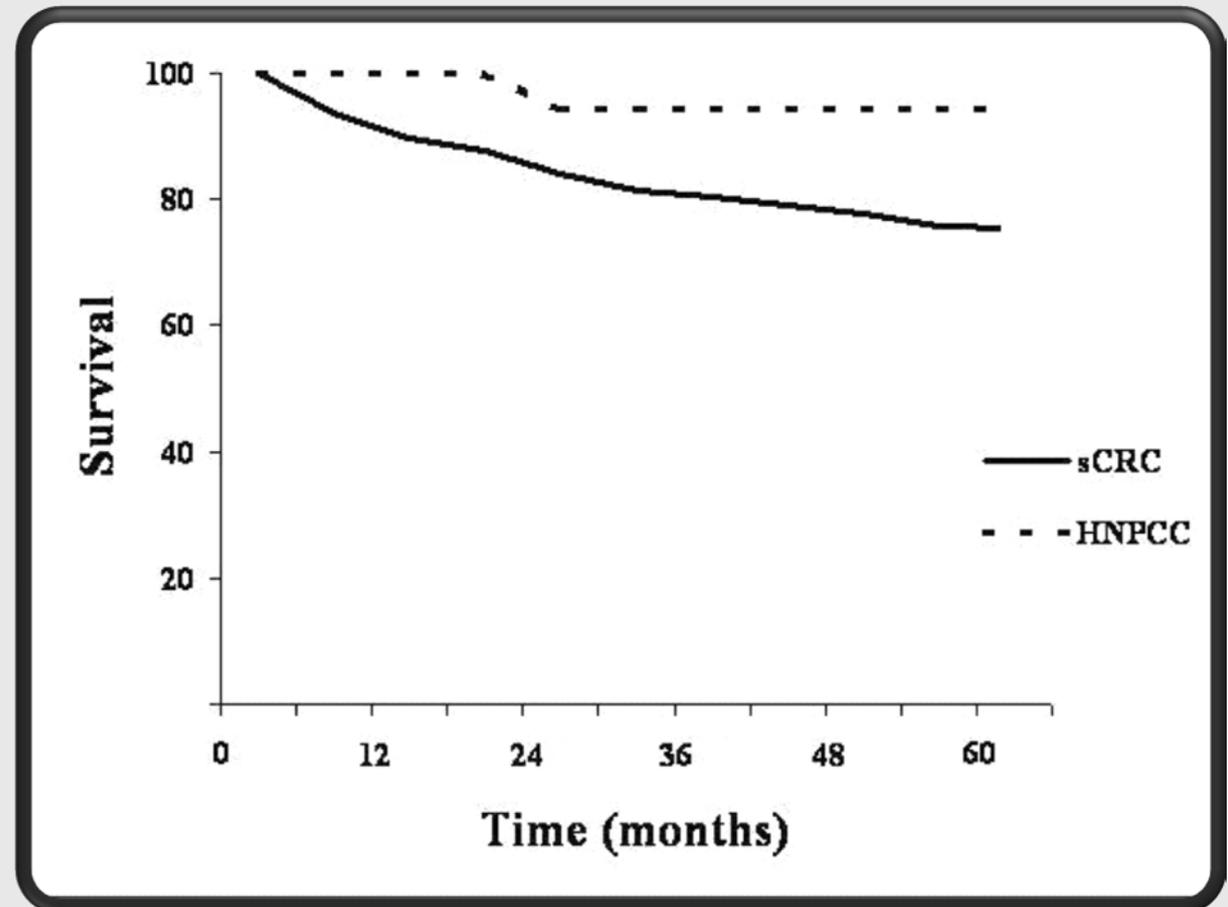


# Erblicher Darmkrebs / HNPCC

## Prognose

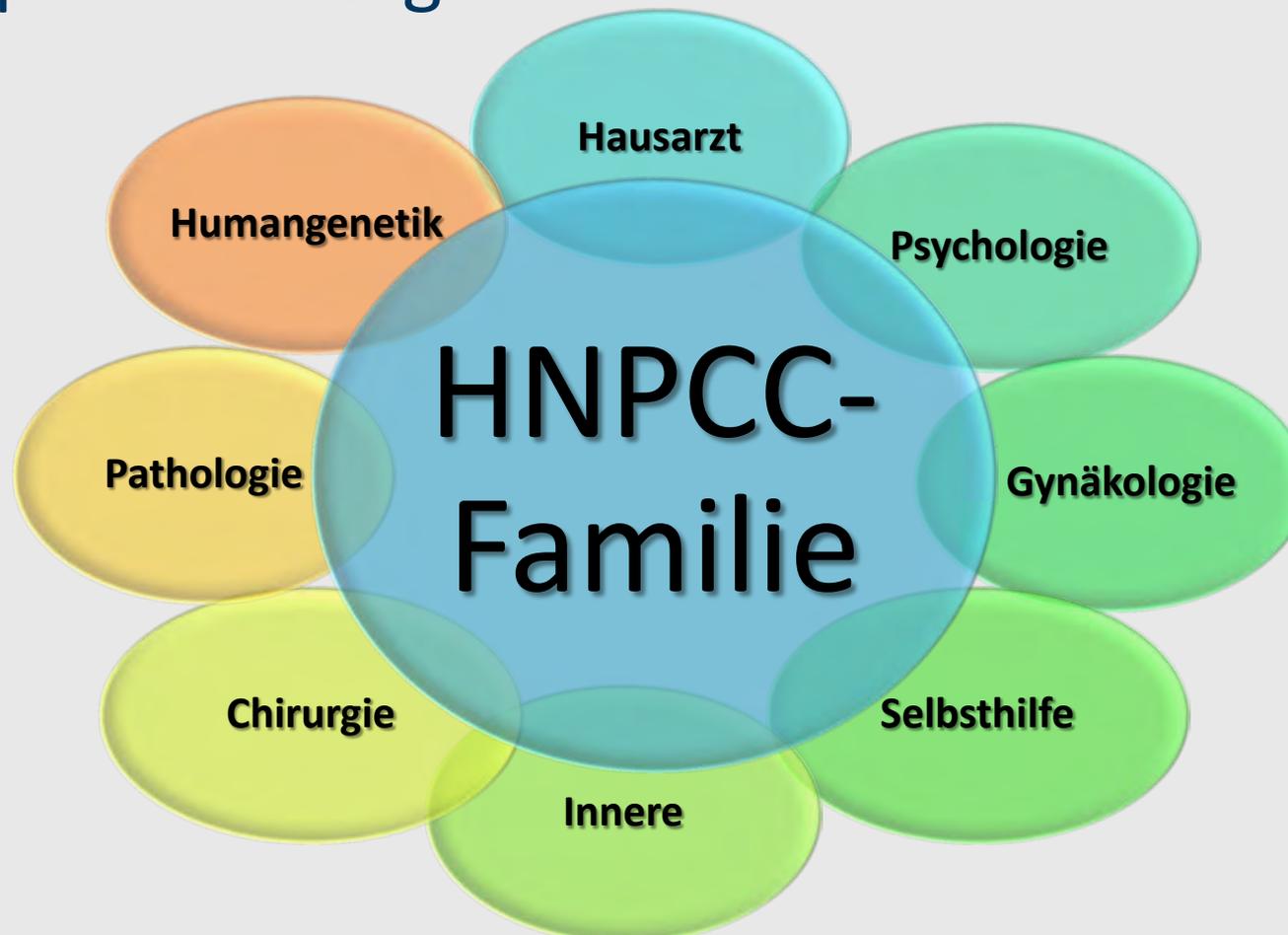
Bessere Prognose bei  
gleichem Tumorstadium

Unterschiedliche  
Therapieoptionen



# Erbliche Tumorerkrankungen

## Interdisziplinäres Vorgehen



# Erblicher Brust- und Eierstockkrebs

## Bekannte Gene

- *BRCA1* (17q21)
  - *BRCA2* (13q12)
- Insbesondere *BRCA1*-Tumoren häufig triple-negative,  
Heterozygotenfrequenz ca. 1:400-500, autosomal-dominant
- *ATM*
  - *CHEK2*
  - *PALB2*
  - *BRIP1*
  - weitere Gene

# Erblicher Brust- und Eierstockkrebs

## Tumorspektrum

Karzinom	Allgemeinbevölkerung	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Brust (♀)	12%	50-80%	40-70%
Ovarien	1-2%	24-40%	11-18%
Brust (♂)	0.1%	1-2%	5-10%
Prostata	15%	<30%	<39%
Pankreas	0.5%	1-3%	2-7%

# ***BRCA***

## Prädiktionsprogramme (BRCAPRO, BOADICEA, Cyrillic)

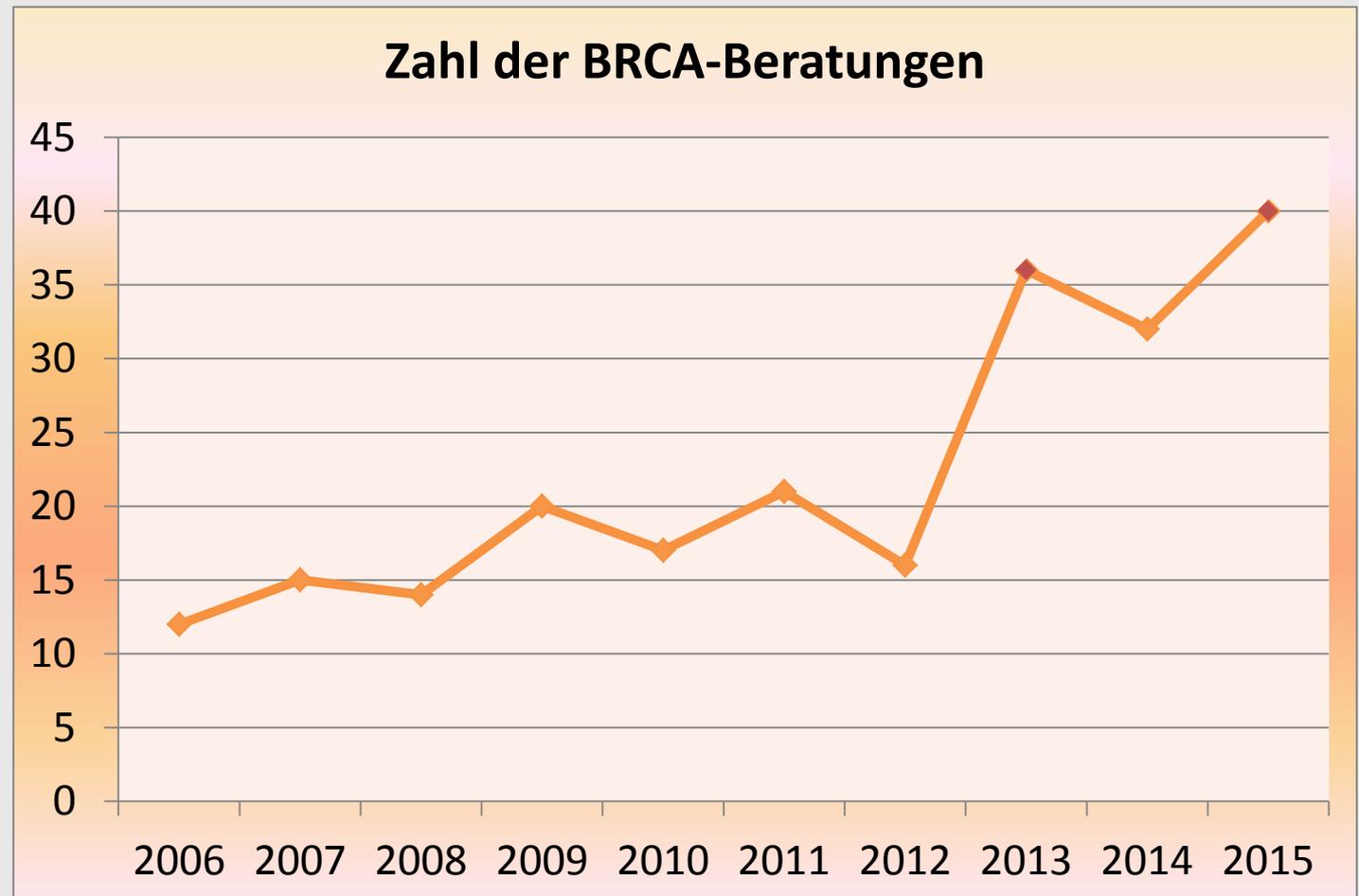
<http://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea>

# ***BRCA1/2***

## Risikoreduktion durch prophylaktische Operationen

# BRCA1/2

## „Jolie-Effekt“?



# Erbliche Tumorerkrankungen

- Ist es sinnvoll, sein genaues Risiko hinsichtlich einer erblichen Tumorerkrankung zu kennen?
  - Vorteil der speziellen Vorsorgemaßnahmen, aber individuelle Entscheidung jedes einzelnen (Leben mit dem Risiko)
- Welchen Stellenwert hat dabei die genetische Testung?
  - bei erblichen Formen wichtiger Diagnosepfeiler, aber auch bei sporadischen Fällen führen zunehmend Untersuchungen im Tumorgewebe zu spezifischer Therapie

# Erbliche Tumorerkrankungen

- Wie nützlich sind Vorsorge- und Früherkennungsmaßnahmen und für wen?
  - je früher ein Tumor entdeckt wird (ggf. noch gutartige Vorstufe) um so besser ist die Prognose und um so weniger Therapien sind nötig
- In welchem Alter beginnen diese?
  - unterschiedlich je nach Tumorart und familiärem Risiko
- Wer trägt die Kosten der Untersuchungen?
  - die Krankenkasse trägt die Kosten für empfohlene Vorsorgeuntersuchungen (Leitlinien)