

# Wie viel Vorsorge ist nötig?

## Chancen und Limitationen von Endoskopie und Operation

R. Hüneburg

Nationales Zentrum für erbliche Tumorsyndrome ([nzet.de](http://nzet.de))



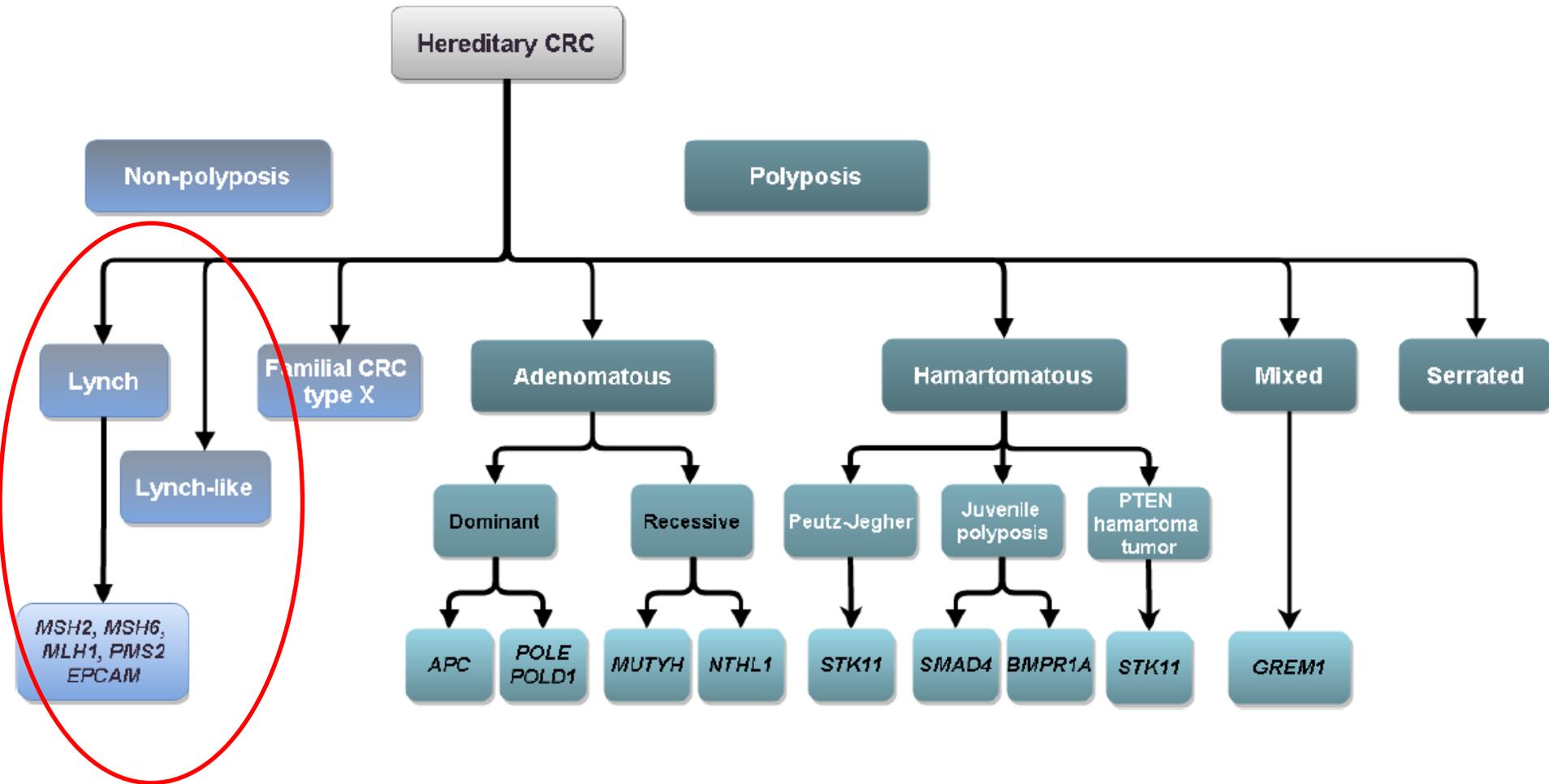
# Seltene Erkrankungen?

## Definition:

- Prävalenz von 1:2000
- In Deutschland ca. 8000 seltene Erkrankungen
- Betreffen ca. 6-8% der Bevölkerung
- Erbliche Tumorerkrankungen sind nur ein Teil davon



# Erbliche Tumorsyndrome



## Häufig oder selten?

- KRK: **6 %** Lebenszeitrisiko Allgemeinbevölkerung
- Pathogene MMR-Mutation: **2 %** aller KRK (1-3 %)
- ~ **1,2 ‰** der Allgemeinbevölkerung tragen pathogene MMR-Mutation für HNPCC
- Frequenz pathogener MMR-Mutationen:
  - **1,2 ‰ : ~ 1:550**
- ~ **160.000** Mutationsträger in Deutschland
  - **1:550** (Lamberti et al. 2006)
  - **1:440** (Chen et al. JAMA 2006)
  - **1:300-500** (Hampel et al. 2007)

# Erbliche Tumorerkrankungen

Research Article

Cancer  
Epidemiology,  
Biomarkers  
& Prevention

## Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer

- Vorkommen in der Allgemeinbevölkerung

**Table 4.** Estimated population carrier frequency for each MMR gene, *MUTYH*, and the unidentified major susceptibility genes based on the mixed dominant model with age-dependent polygenic component

Gene	% (95% CI)	1 in (95% CI)
Unidentified major genes	0.198 (0.036–1.079)	504 (93–2,778)
<i>MLH1</i>	0.051 (0.039–0.068)	1,946 (1,480–2,564)
<i>MSH2</i>	0.035 (0.026–0.048)	2,841 (2,101–3,846)
<i>MLH1</i> or <i>MSH2</i>	0.087 (0.065–0.115)	1,155 (868–1,539)
<i>MSH6</i>	0.132 (0.089–0.196)	758 (509–1,126)
<i>PMS2</i>	0.140 (0.094–0.208)	714 (480–1,062)
Any MMR gene	0.359 (0.248–0.520)	279 (192–403)
<i>MUTYH</i> monoallelic	2.214 (1.891–2.591)	45 (39–53)
<i>MUTYH</i> biallelic	0.012 (0.009–0.017)	8,073 (5,881–11,080)

### Deutschland (82,5 Mio)

165.000

42.395

29.039

71.428

108.839

115.546

295.699

1.833.333

10.219

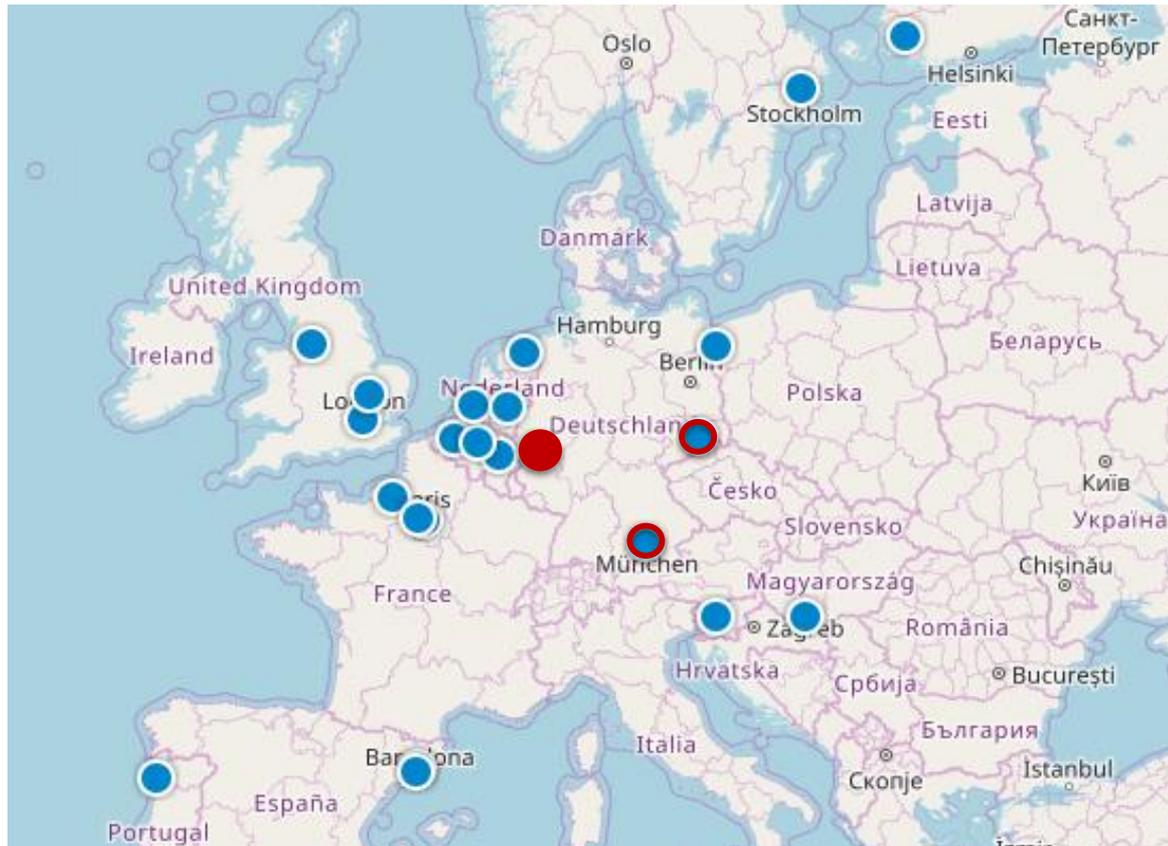
» **Somit Vorkommen von Lynch-Syndrom sehr häufig**

» **Zum Vergleich:**

- Leberzirrhose 100.000 – 400.000
  - Dialyse 51.000
  - HIV positiv 86.100
  - Hepatitis C positiv 150.000

## ERN GENTURIS

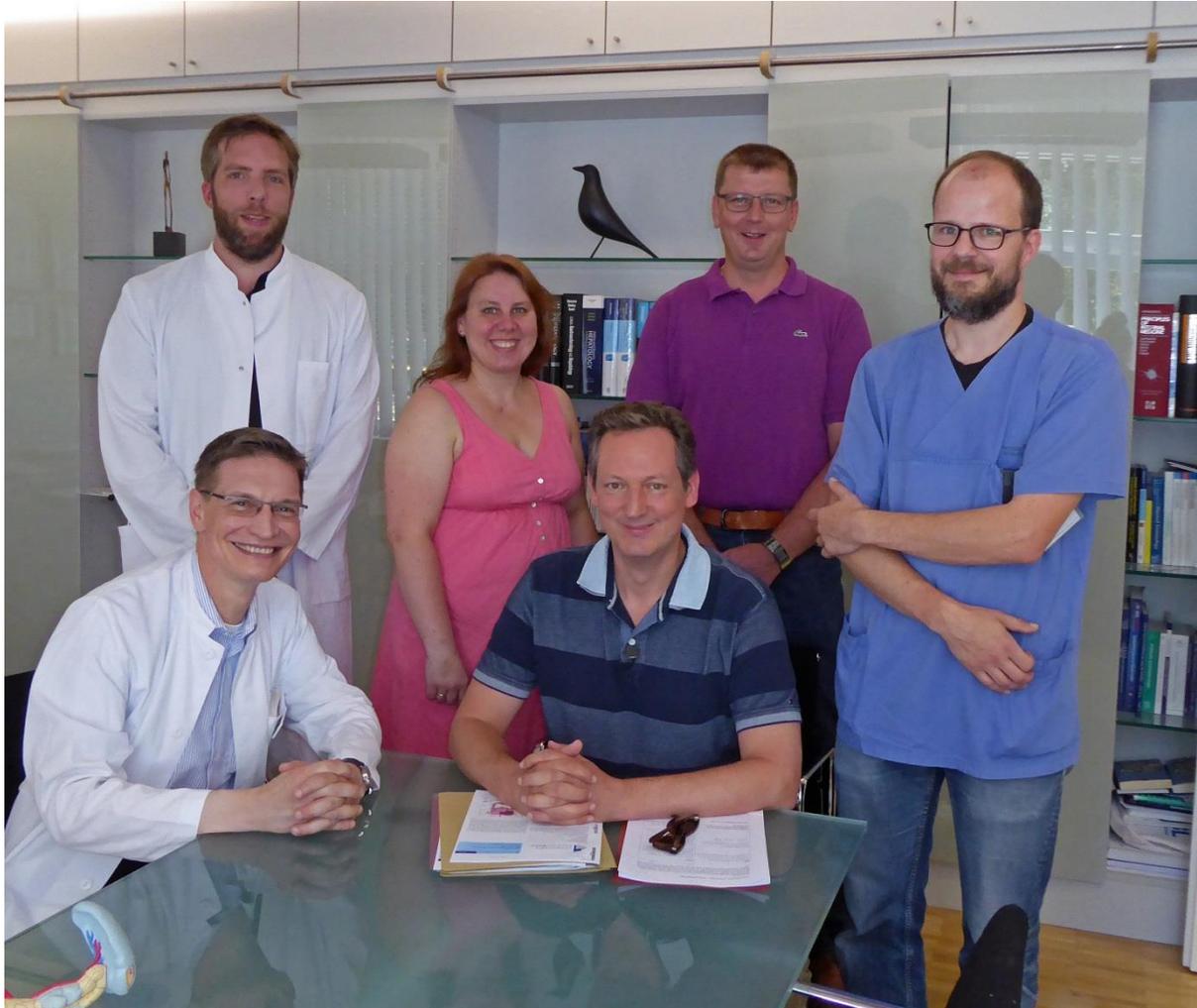
### Genetic Tumour Risk Syndromes Expertise centers



# Ambulanz für erbliche Tumorsyndrome – nzet.de

Medizinische Klinik I

Direktor Prof. C.P. Strassburg



Kooperationspartner:

Institut für Humangenetik, UK Bonn –  
AG Aretz

Chirurgie, UK Bonn – Prof. Kalff

Institut für Pathologie, Charite Berlin  
– AG Bläker

Institut für angewandte  
Tumorbiologie, Heidelberg – AG  
Knebel-von Döberitz

# Vorsorge

<b>Kolorektales Karzinom</b>	<b>32-73 %</b>	Gastro, Patho, Chirurgie
<b>Endometriumkarzinom *</b>	<b>39-50 %</b>	Gynäkologie
<b>Ovarialkarzinom *</b>	<b>7-8 %</b>	Gynäkologie
<b>Karzinom Nierenbecken / Harnleiter</b>	<b>2-8 %</b>	Nephrologie / Urologie
<b>Magenkarzinom</b>	<b>1-7 %</b>	Gastroenterologie
<b>Gallengangskarzinom</b>	<b>1-4 %</b>	Gastroenterologie
<b>Dünndarmkarzinom</b>	<b>1-4 %</b>	Gastroenterologie
<b>ZNS-Tumore</b>	<b>1-3 %</b>	Neurologie / Neurochirurgie
<b>Pankreaskarzinom</b>	<b>4 %</b>	Gastroenterologie
<b>Talgdrüsentumoren (Muir-Torre)</b>	<b>1-9 %</b>	Dermatologie, Patho

\* bezogen auf weibliche Personen

# German Consortium Familial Colorectal Cancer (HNPCC Consortium)

## Patient care and research

- Clinical centres
- Central database / Biometry
- Reference pathology
- Reference gastroenterology



# Vorsorgeempfehlungen

	Alte Empfehlungen	Neue Empfehlungen
<b>Körperliche Untersuchung</b>	Jährliche körperliche Untersuchung	
<b>Kolorektales Karzinom</b>	Jährliche Koloskopie ab dem 25. Lj.	
<b>Magen/Dünndarmkarzinom</b>	Jährliche ÖGD ab dem 35. Lj	
<b>Ovarialkarzinom</b>	Jährliche gynäkolog. Untersuchung mit transvaginalem Ultraschall ab dem 25. Lj.	
<b>Endometriumkarzinom</b>	Jährliche Endometriumbiopsie (Pipelle) ab dem 35. Lj.	

# Vorsorgeempfehlungen

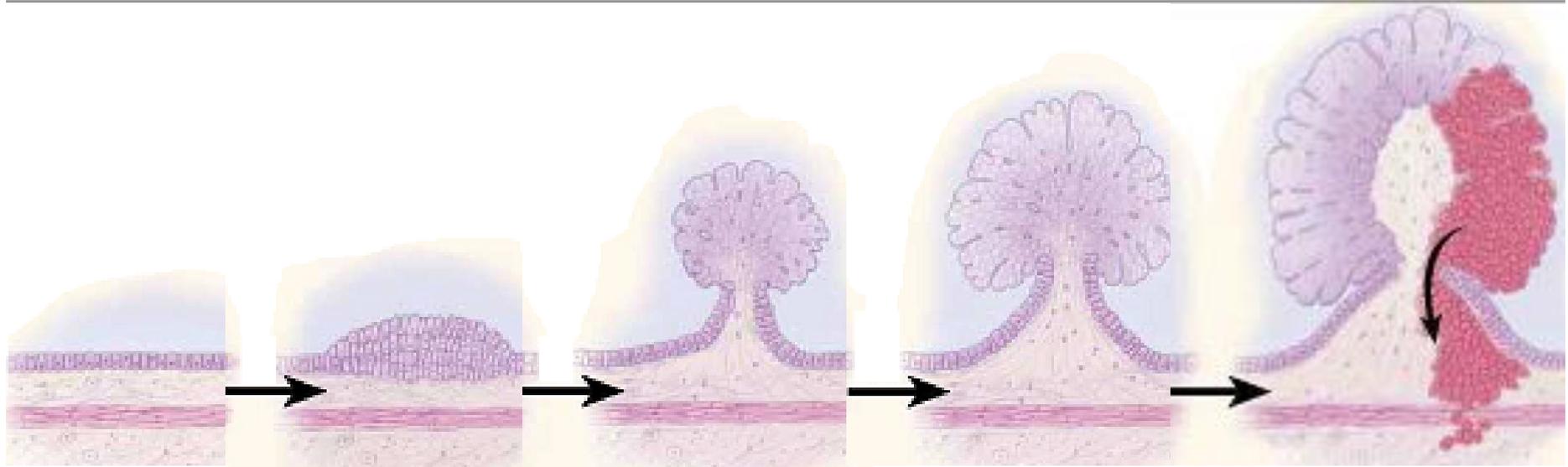
	Alte Empfehlungen	Neue Empfehlungen
<b>Körperliche Untersuchung</b>	Jährliche körperliche Untersuchung	<b>Regelmäßige körperliche Untersuchung</b>
<b>Kolorektales Karzinom</b>	Jährliche Koloskopie ab dem 25. Lj.	
<b>Magen/Dünndarmkarzinom</b>	Jährliche ÖGD ab dem 35. Lj	
<b>Ovarialkarzinom</b>	Jährliche gynäkolog. Untersuchung mit transvaginalen Ultraschall ab dem 25. Lj.	
<b>Endometriumkarzinom</b>	Jährliche Endometriumbiopsie (Pipelle) ab dem 35. Lj.	

normale  
Mucosa

hyper-  
proliferatives  
Epithel

kleines  
Adenom

großes  
Adenom



Individuelle Disposition

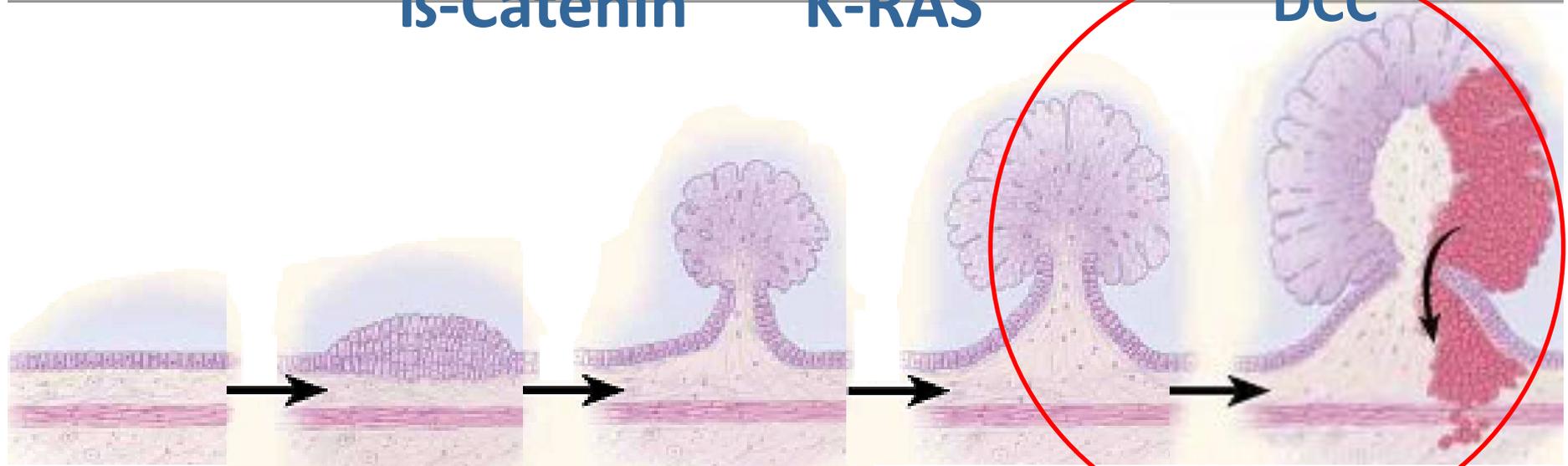
Äußere Einflüsse  
(Ernährung, Lebensstil)



APC  
β-Catenin

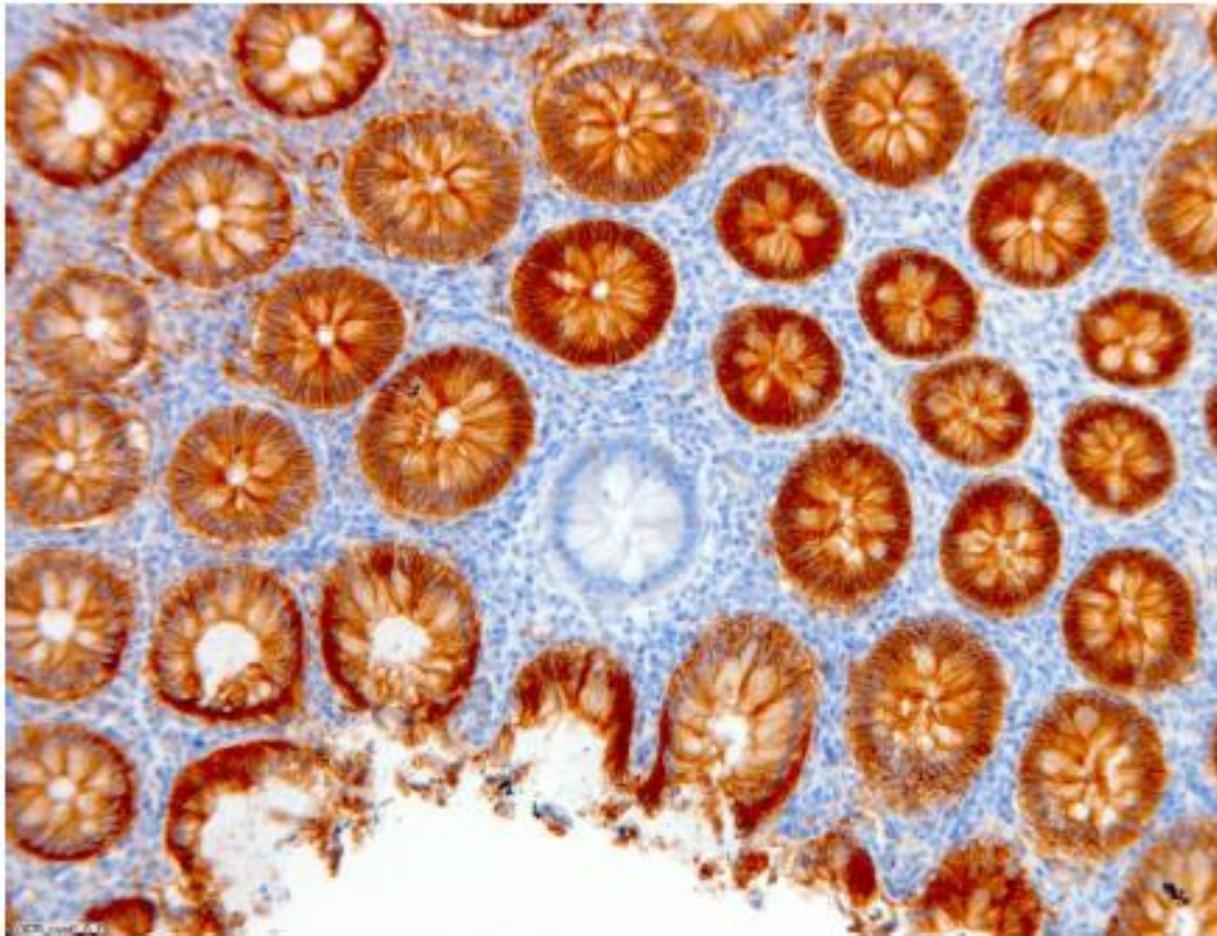
Cox-2  
K-RAS

P53, SMAD4,  
DCC



MMR-  
Verlust

# Lynch-Syndrom/Karzinogenese



Kloor M, ..., von Knebel Doeberitz M, Bläker H. *J Clin Oncol* 2011

Kloor M, ..., von Knebel Doeberitz M, Bläker H. *Lancet Oncol* 2012

# Darmkrebs

Auftreten bei Lynch-Syndrom ist abhängig von

- Geschlecht

- betroffenem Gen

• <i>MLH1</i>	46%
• <i>MSH2</i>	43%
• <i>MSH6</i>	15%
• <i>PSM2</i>	13%

- Alter

# Interventionsmöglichkeiten

## » Jährliche Koloskopie in Deutschland

» Finnland Empfehlung alle 3 Jahre

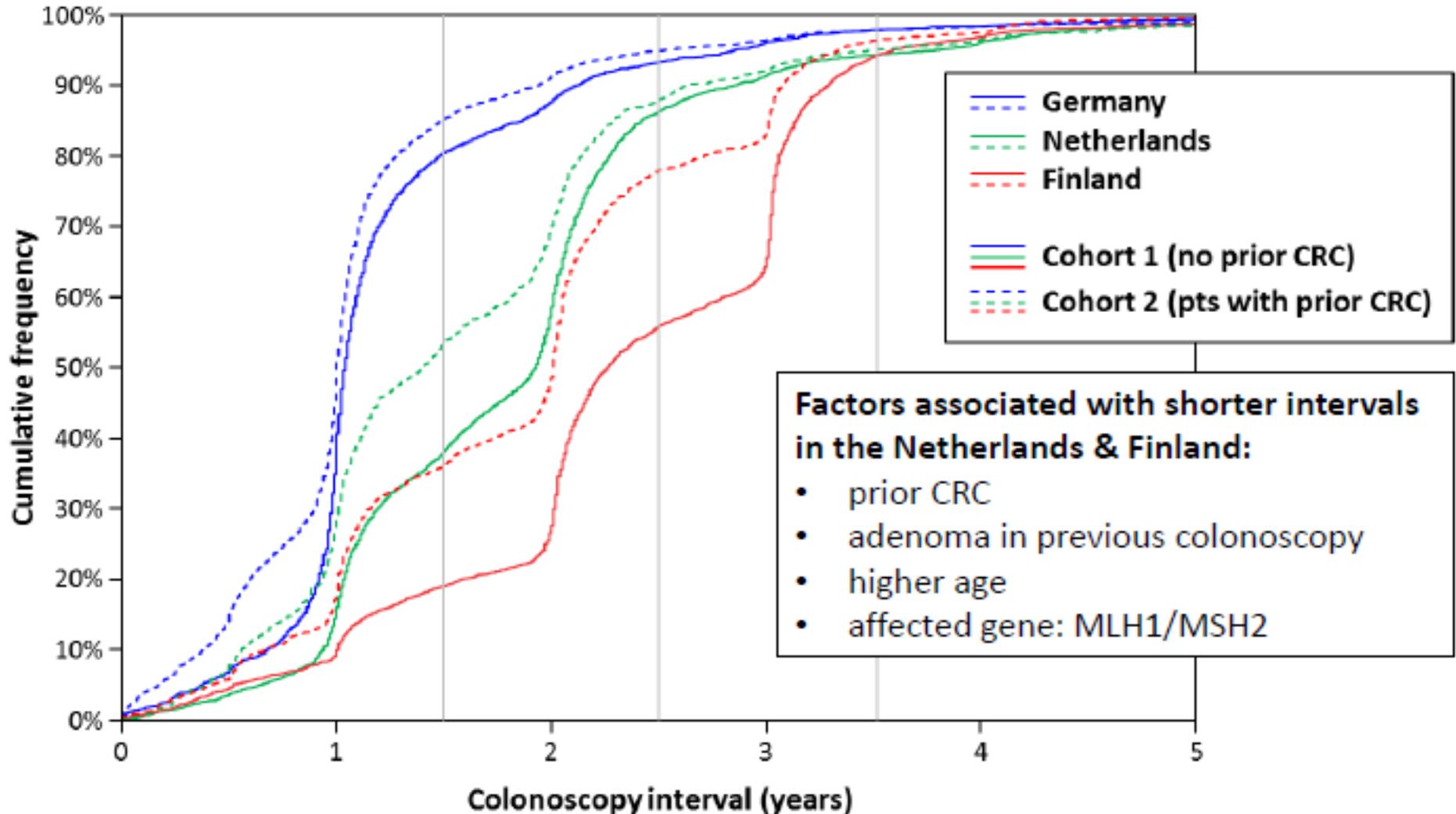
» Niederlande Empfehlung alle 2 Jahre

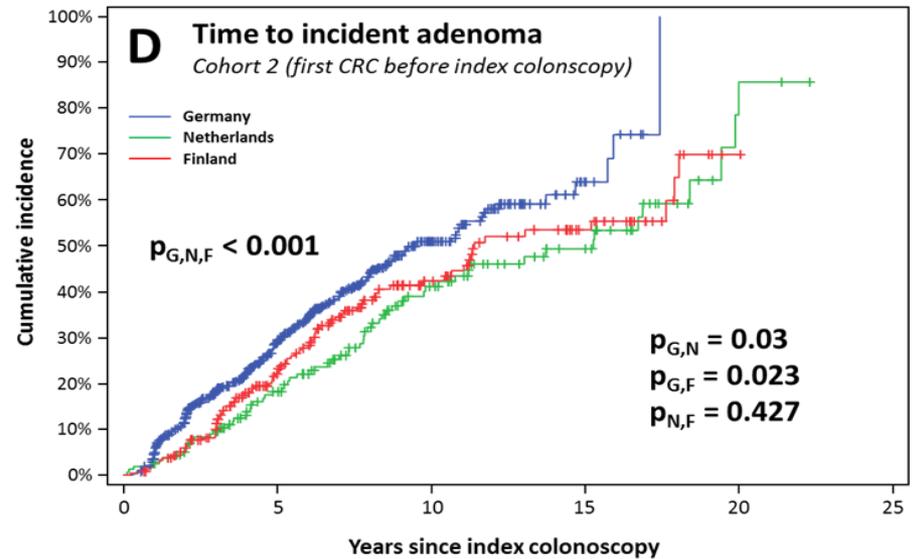
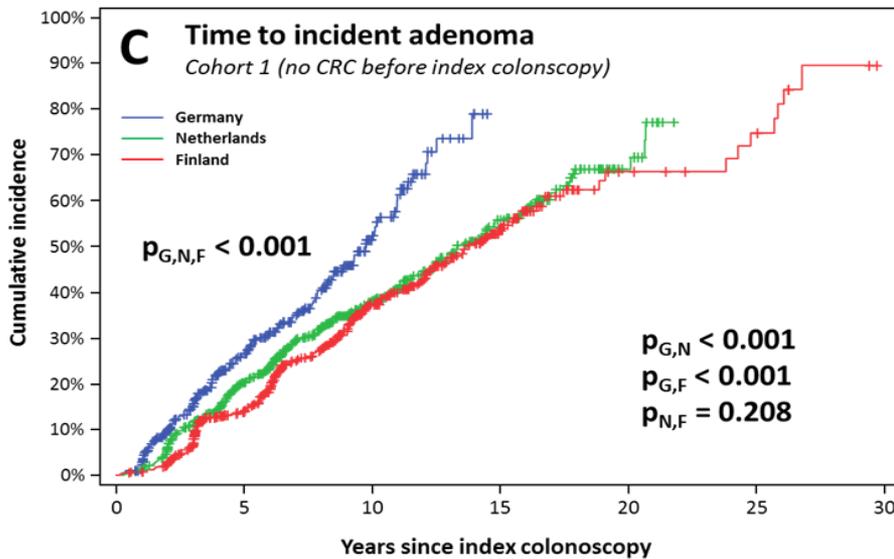
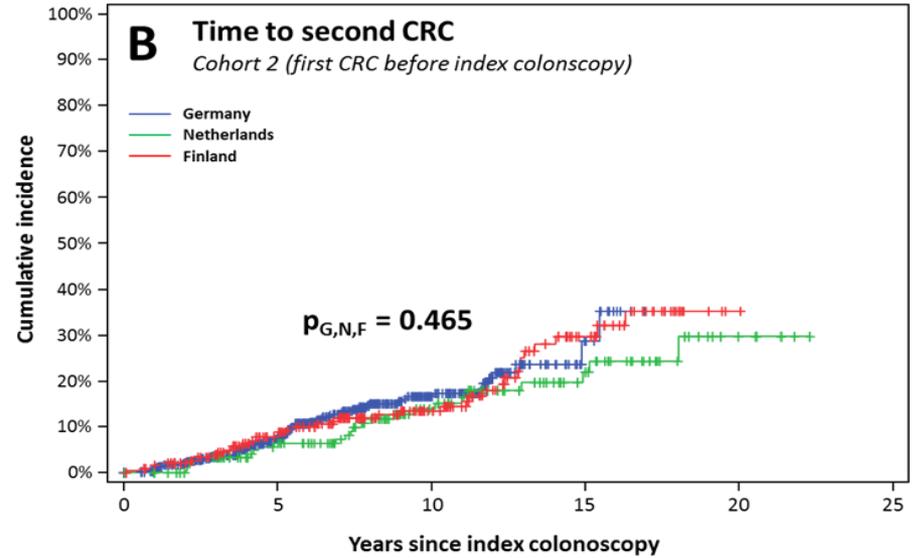
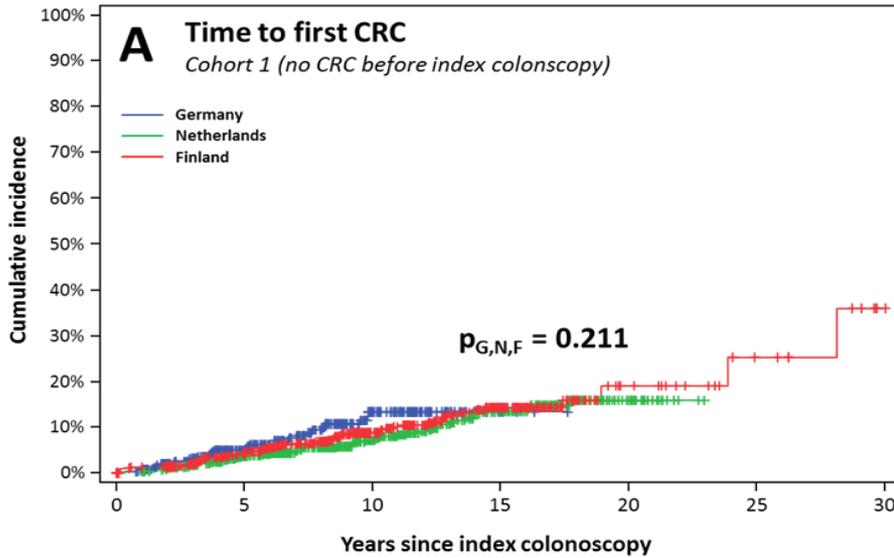
### Inclusion criteria

- pathogenic germline mutation in *MLH1*, *MSH2*, or *MSH6*
- at least two successive colonoscopies conducted after enrollment

	Germany	Netherlands	Finnland	Total
<b>Patients</b>	1,027	806	914	<b>2,747</b>
<b>CRC before index colonoscopy</b>				
- no (cohort 1)	387	647	676	<b>1,710</b>
- yes (cohort 2)	640	159	238	<b>1,037</b>
<b>Colonoscopies</b>				
- per patient, median	6	7	5	<b>6</b>
- total number	7,168	5,765	5,088	<b>18,021</b>
<b>Observation time (years)</b>				
- per patient, median	6.6	10.5	9.5	<b>8.7</b>
- cumulative	7,185	8,891	9,282	<b>25,358</b>
<b>Patients with incident CRC</b>	100	77	95	<b>272</b>

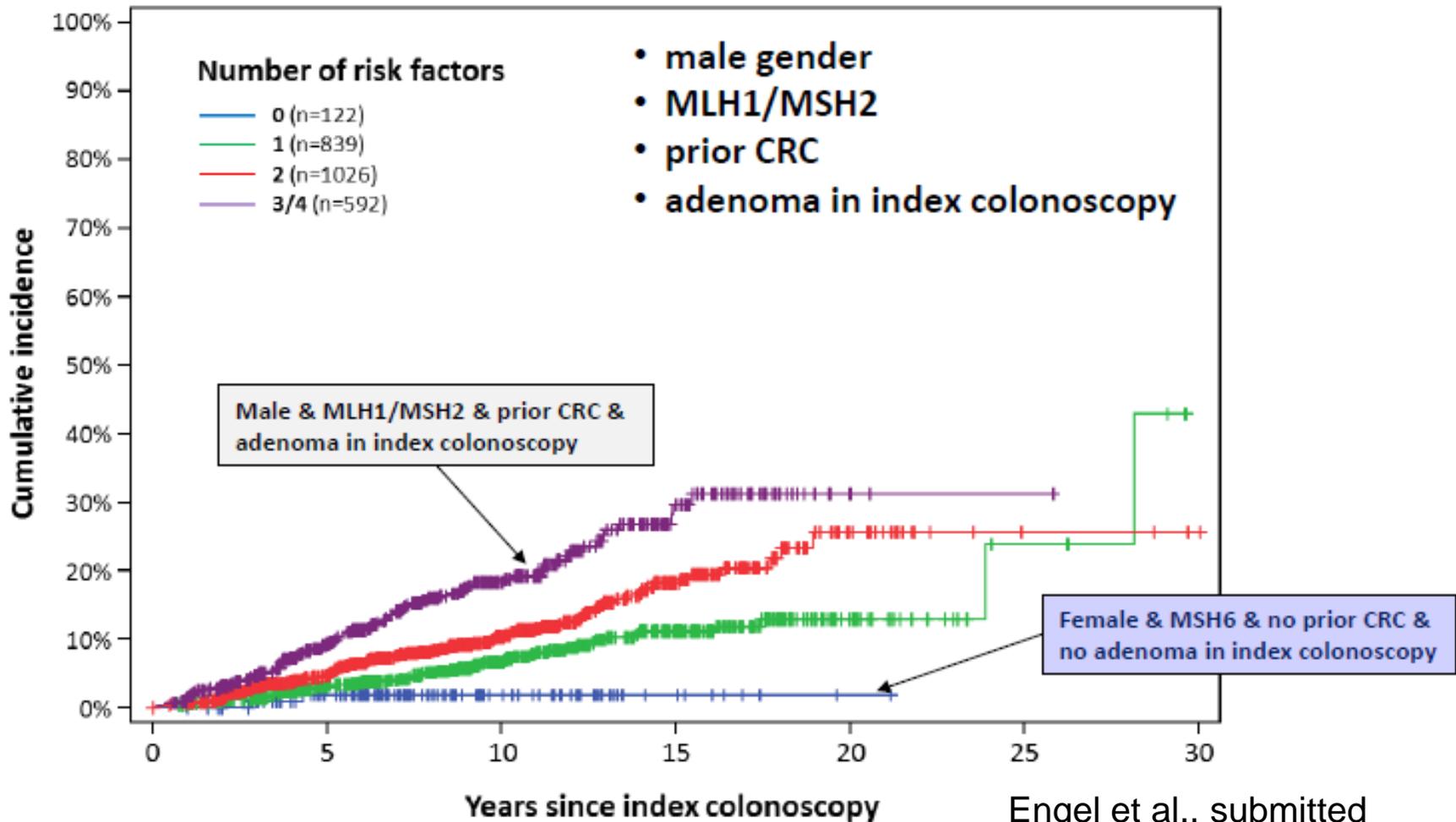
# Interventionsmöglichkeiten





# Interventionsmöglichkeiten

## CRC incidence by number of risk factors

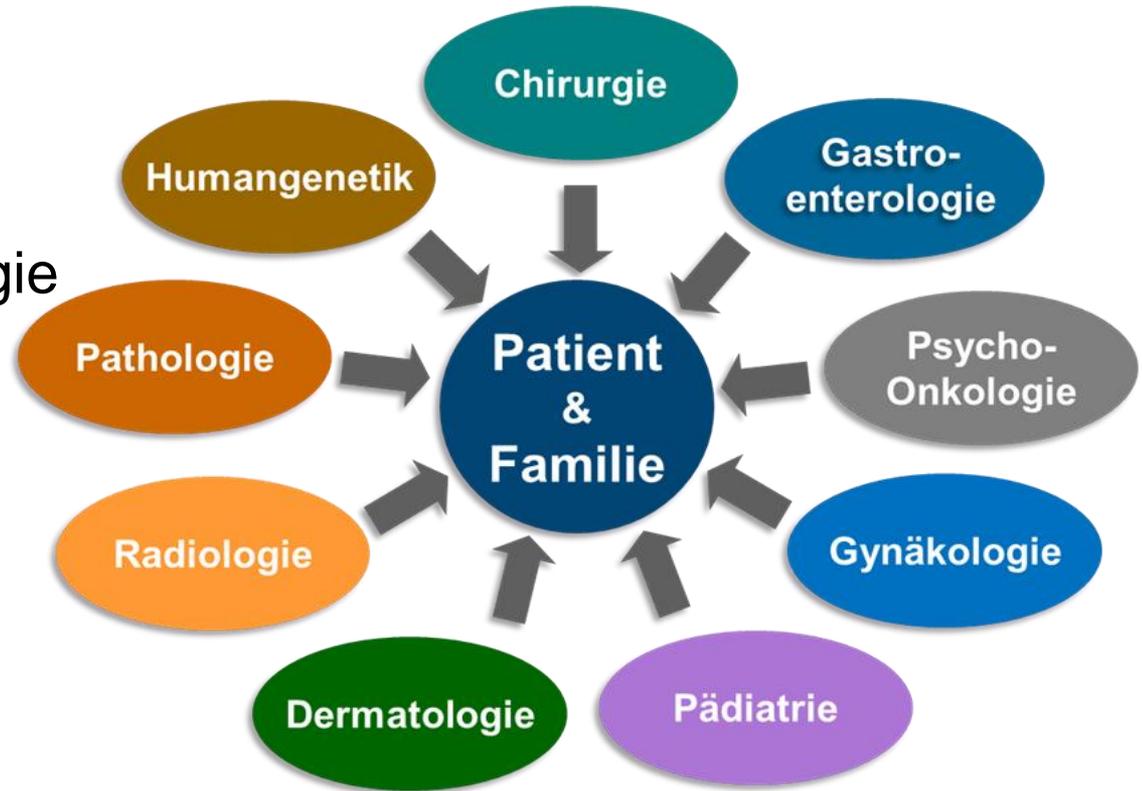


# Vorsorgeempfehlungen

	Alte Empfehlungen	Neue Empfehlungen
<b>Körperliche Untersuchung</b>	Jährliche körperliche Untersuchung	Regelmäßige körperliche Untersuchung
<b>Kolorektales Karzinom</b>	Jährliche Koloskopie ab dem 25. Lj.	Koloskopie alle 12-24 Monate ab dem 25. Lj *
<b>Magen/Dünndarmkarzinom</b>	Jährliche ÖGD ab dem 35. Lj	
<b>Ovarialkarzinom</b>	Jährliche gynäkolog. Untersuchung mit transvaginalen Ultraschall ab dem 25. Lj.	
<b>Endometriumkarzinom</b>	Jährliche Endometriumbiopsie (Pipelle) ab dem 35. Lj.	

# Wege aus dem Dilemma....

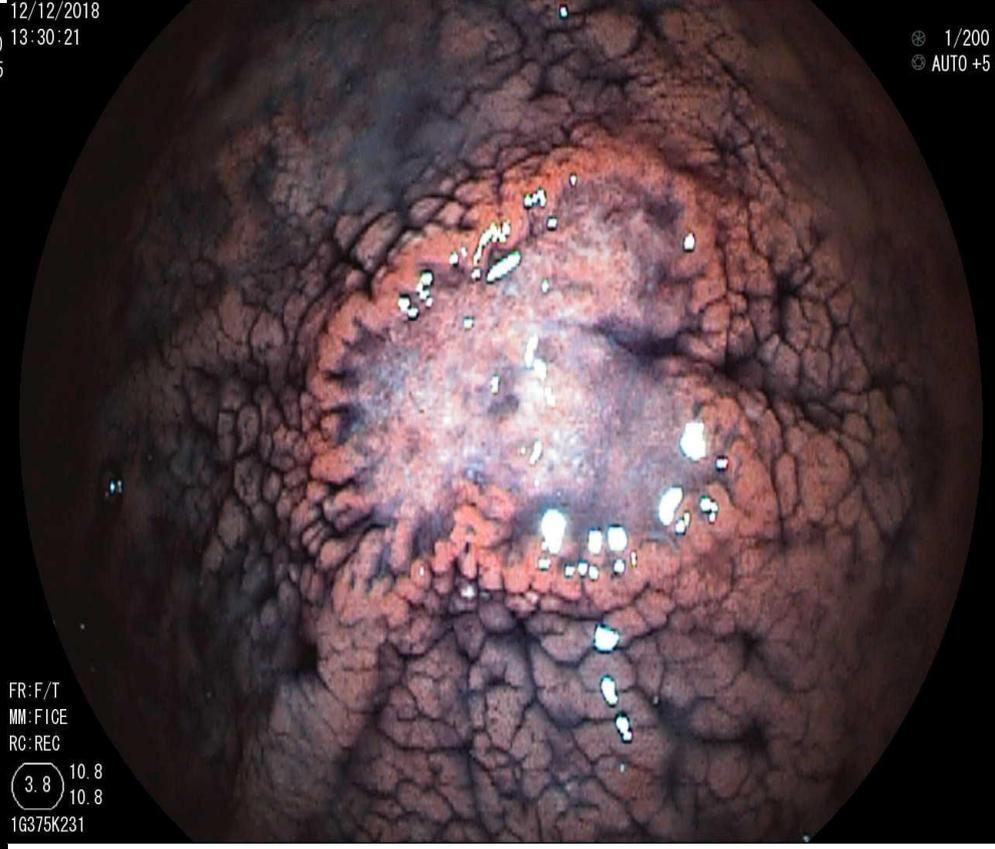
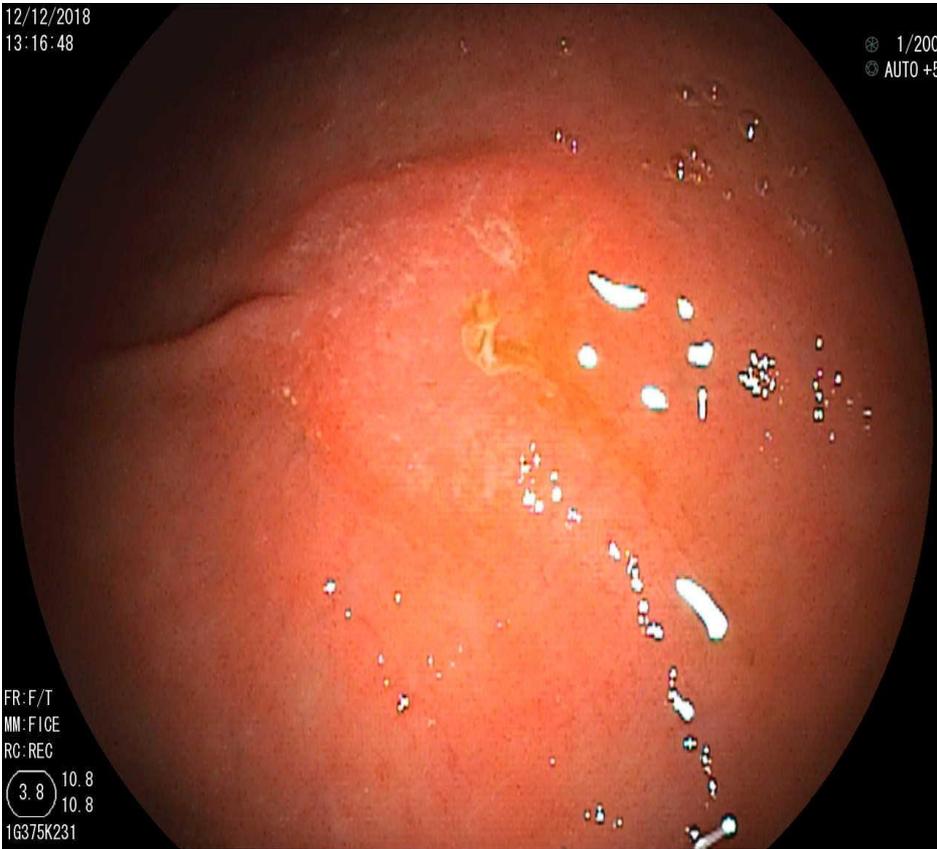
- Gemeinsames Gespräch
  - Chirurgie
  - Gastroenterologie
- Gemeinsame Visiten
- Gemeinsame Nachbetreuung



# Lynch Syndrom

- Kolorektale Karzinome (KRK) treten trotz endoskopischer Überwachung auf
- Verschiedene Versuche zur Steigerung der Adenomdetektionsrate (ADR) wurden unternommen

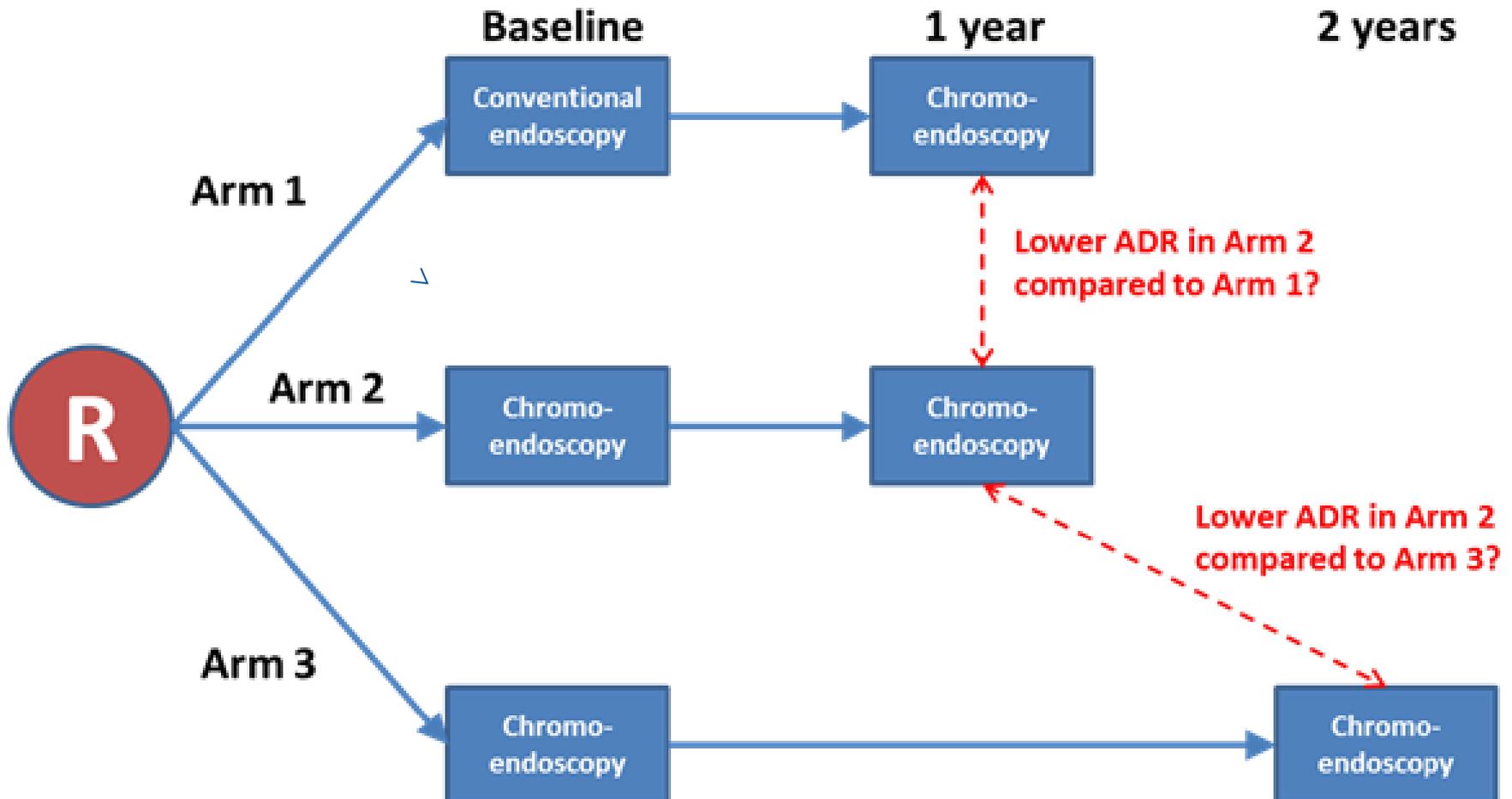
		ADR
Hurlstone et al.	→	76%
Lecomte et al.	→	30%
Hüneburg et al.	→	28%
Stoffel et al.	→	38%
Rahmi et al.	→	41%
East et al.	→	45%
Bisschops et al.	→	23%



# Projekt

## Studiendesign:

Endpoint: Adenoma Detection Rate (ADR)



# Vorsorgeempfehlungen

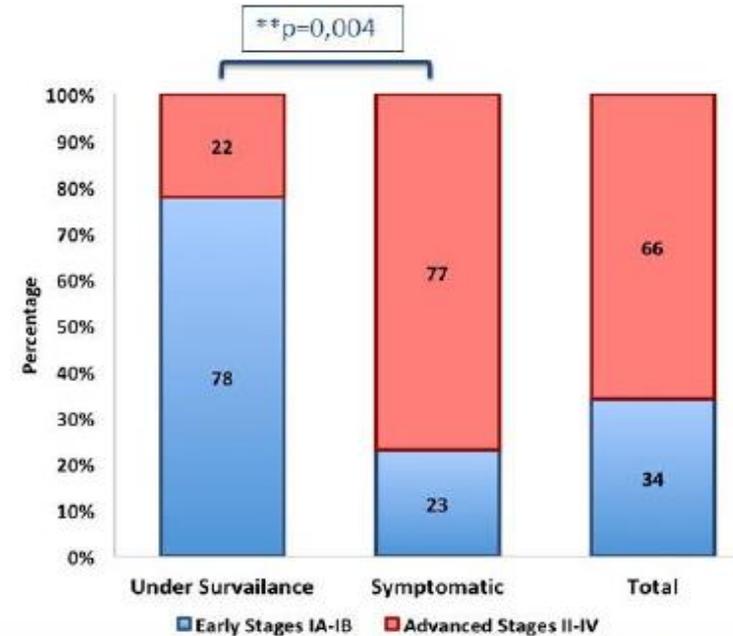
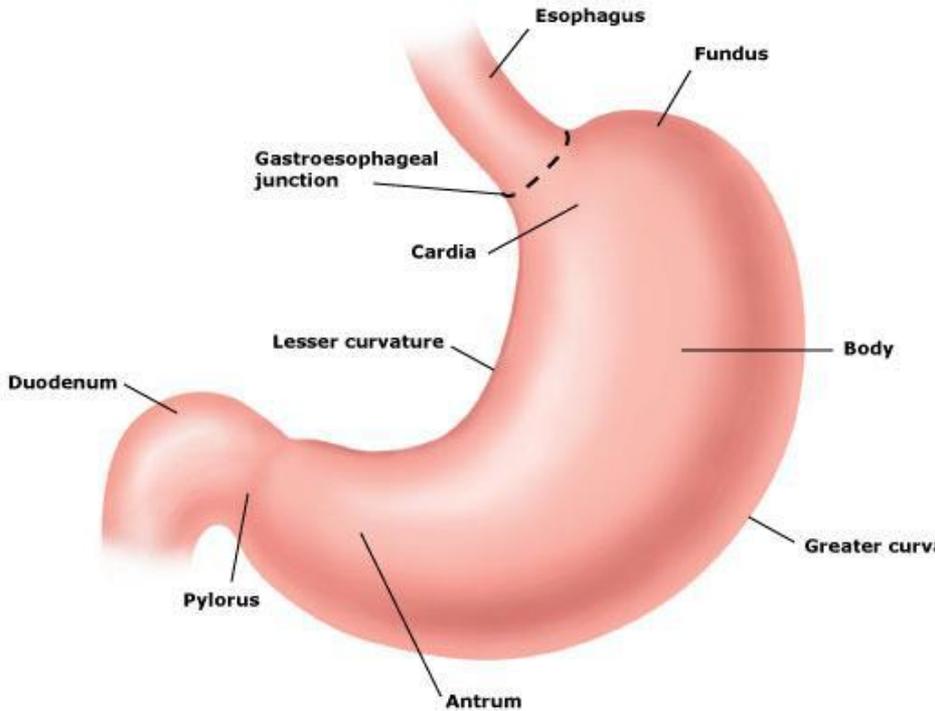
	Alte Empfehlungen	Neue Empfehlungen
<b>Körperliche Untersuchung</b>	Jährliche körperliche Untersuchung	Regelmäßige körperliche Untersuchung
<b>Kolorektales Karzinom</b>	Jährliche Koloskopie ab dem 25. Lj.	Koloskopie alle 12-24 Monate ab dem 25. Lj *
<b>Magen/Dünndarmkarzinom</b>	Jährliche ÖGD ab dem 35. Lj	
<b>Ovarialkarzinom</b>	Jährliche gynäkolog. Untersuchung mit transvaginalen Ultraschall ab dem 25. Lj.	
<b>Endometriumkarzinom</b>	Jährliche Endometriumbiopsie (Pipelle) ab dem 35. Lj.	

# Magen/Dünndarmkarzinome

## Magenkarzinom

- Risikofaktoren:

- Gen
- Familiäre Belastung nicht!!!!

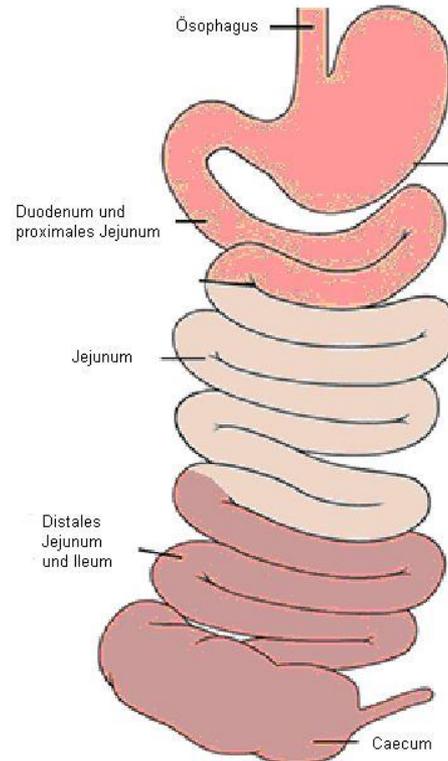
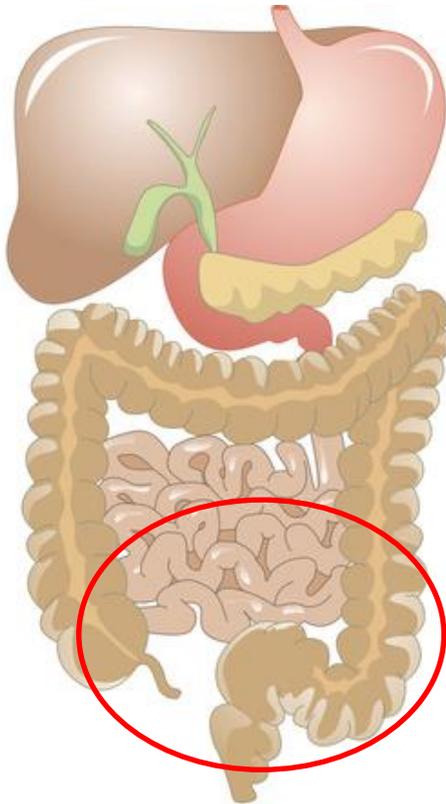


n (%)	Under Surveillance	Symptomatic	Total
Early Stages IA-IB	7 (78)	8 (23)	15 (34)
Advanced Stages II-IV	2 (22)	27 (77)	29 (66)
Total	9	35	44

# Magen/Dünndarmkarzinome

## Dünndarm

- **Risikofaktoren:**
  - Gen
  - Familiäre Belastung nicht!!!!



Lokalisation:

Duodenum 50%

→ erreichbar im Rahmen der  
Magenspiegelung

# Vorsorgeempfehlungen

	Alte Empfehlungen	Neue Empfehlungen
<b>Körperliche Untersuchung</b>	Jährliche körperliche Untersuchung	Regelmäßige körperliche Untersuchung
<b>Kolorektales Karzinom</b>	Jährliche Koloskopie ab dem 25. Lj.	Koloskopie alle 12-24 Monate ab dem 25. Lj *
<b>Magen/Dünndarmkarzinom</b>	Jährliche ÖGD ab dem 35. Lj	<b>ÖGD alle 12-36 Monate ab dem 25. Lj*</b>
<b>Ovarialkarzinom</b>	Jährliche gynäkolog. Untersuchung mit transvaginalen Ultraschall ab dem 25. Lj.	
<b>Endometriumkarzinom</b>	Jährliche Endometriumbiopsie (Pipelle) ab dem 35. Lj.	

# Vorsorgeempfehlungen

	Alte Empfehlungen	Neue Empfehlungen
<b>Körperliche Untersuchung</b>	Jährliche körperliche Untersuchung	Regelmäßige körperliche Untersuchung
<b>Kolorektales Karzinom</b>	Jährliche Koloskopie ab dem 25. Lj.	Koloskopie alle 12-24 Monate ab dem 25. Lj *
<b>Magen/Dünndarmkarzinom</b>	Jährliche ÖGD ab dem 35. Lj	ÖGD alle 12-36 Monate ab dem 25. Lj*
<b>Ovarialkarzinom</b>	Jährliche gynäkolog. Untersuchung mit transvaginalen Ultraschall ab dem 25. Lj.	keine
<b>Endometriumkarzinom</b>	Jährliche Endometriumbiopsie (Pipelle) ab dem 35. Lj.	Optionale Durchführung eines transvaginalen Ultraschalls und einer Endometriumbiopsie ab dem 30.–35. Lebensjahr

# Zusammenfassung

## Lynch-Syndrom

- Vorsorge hat Grenzen aber auch Chancen
- Eine Evaluation der Sinnhaftigkeit erfolgt kontinuierlich
- Bei Fragen stehen wir gerne zur Verfügung