

Wie viel Vorsorge ist nötig?

Chancen und Limitationen von Endoskopie und Operation

R. Hüneburg

Nationales Zentrum für erbliche Tumorsyndrome (nzet.de)



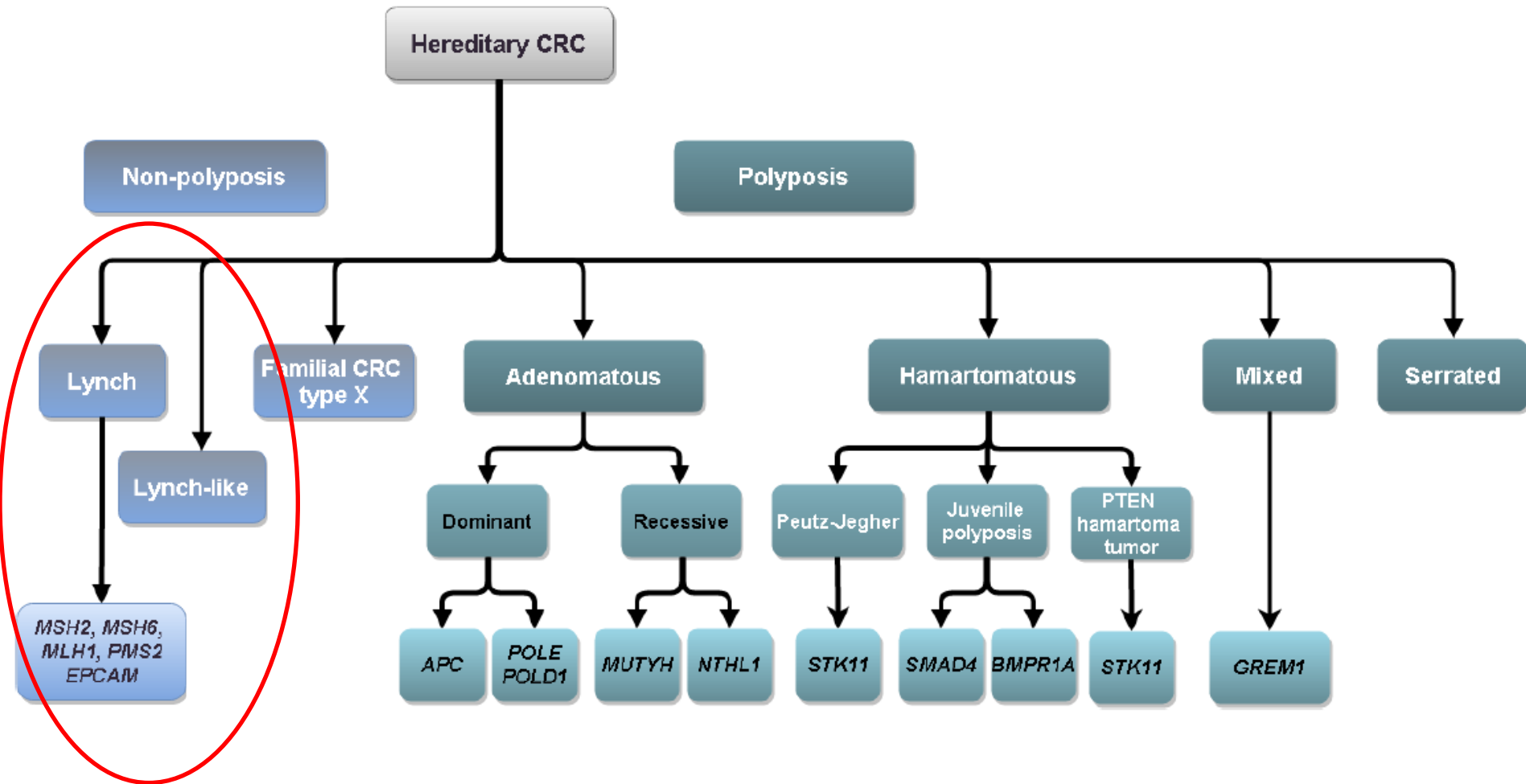
Seltene Erkrankungen?

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

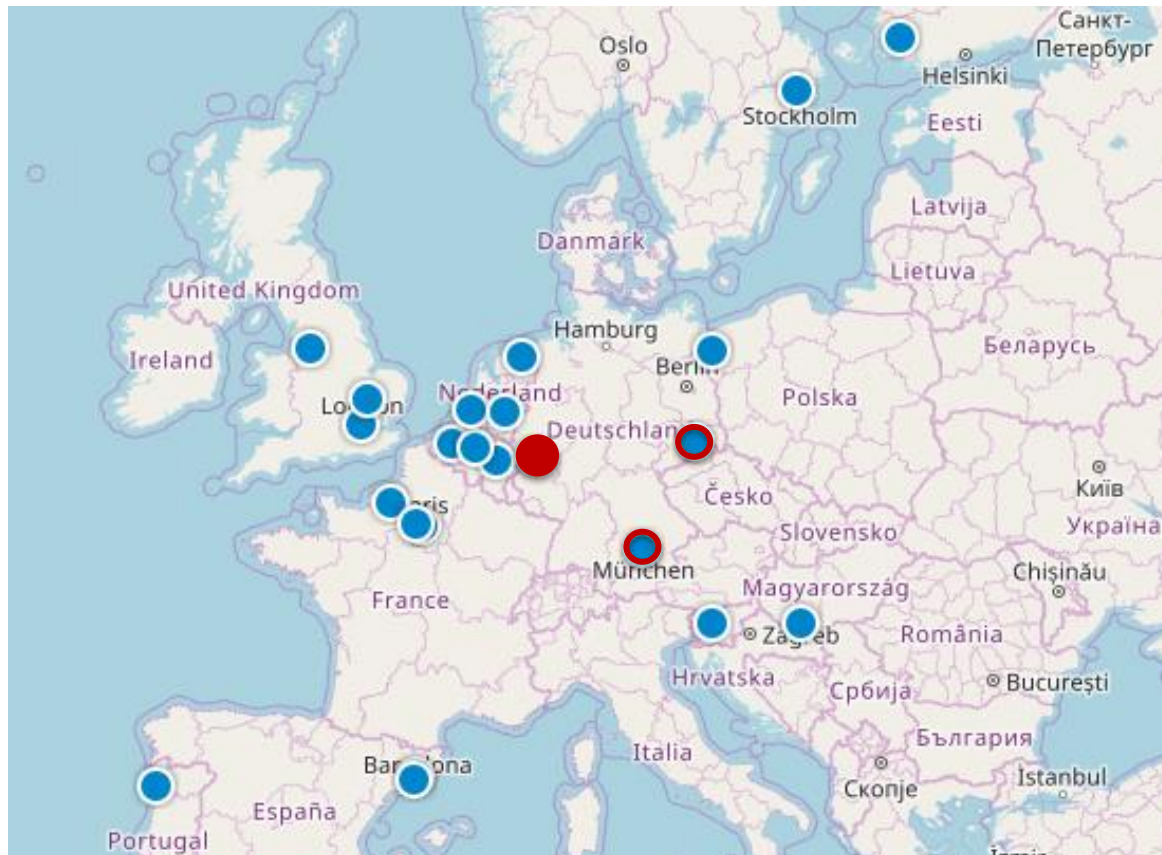
» **Somit Vorkommen von Lynch-Syndrom sehr häufig**

» **Zum Vergleich:**

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

ERN GENTURIS

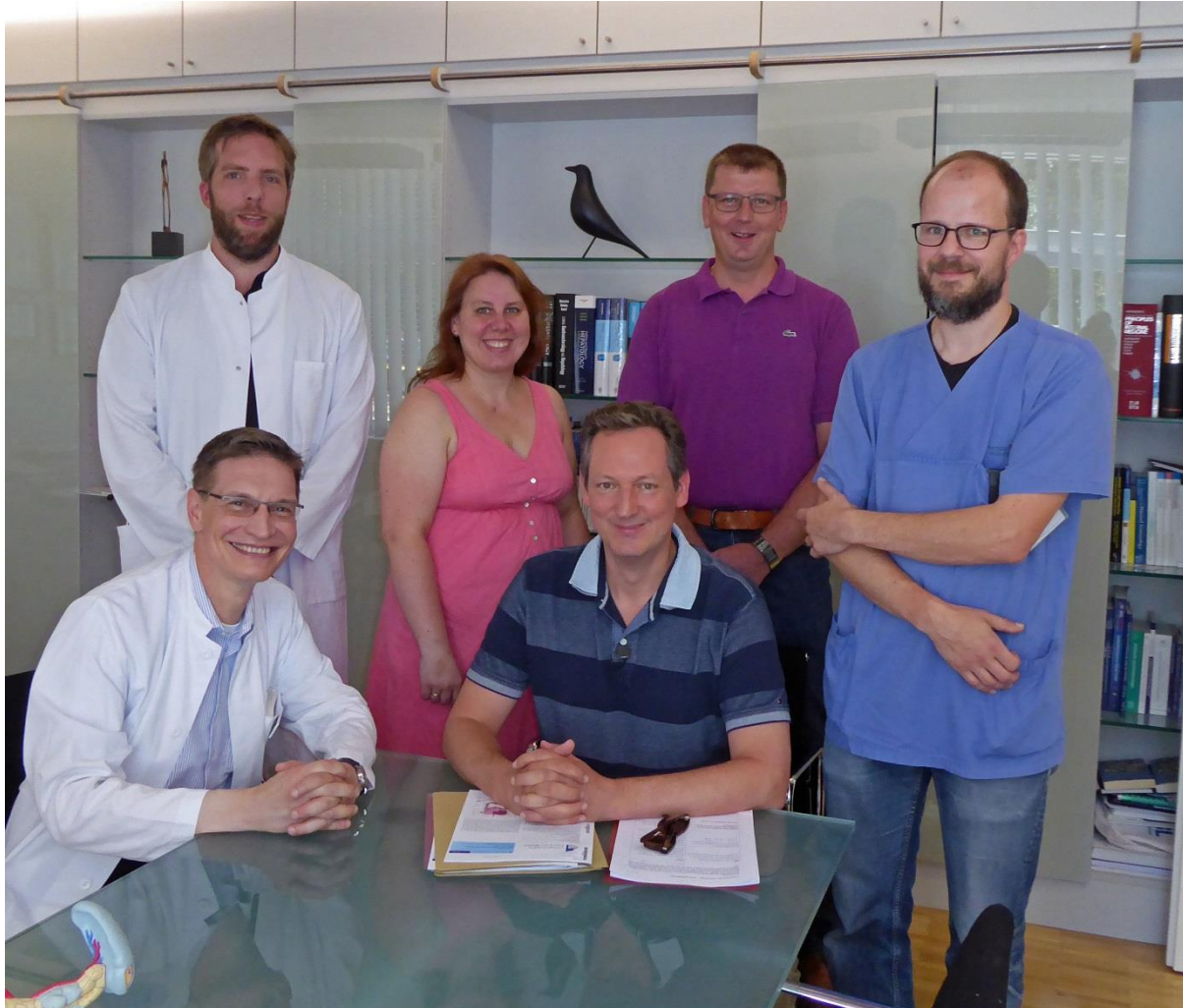
Genetic Tumour Risk Syndromes Expertise centers



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

Kolorektales Karzinom	32-73 %	Gastro, Patho, Chirurgie
Endometriumkarzinom *	39-50 %	Gynäkologie
Ovarialkarzinom *	7-8 %	Gynäkologie
Karzinom Nierenbecken / Harnleiter	2-8 %	Nephrologie / Urologie
Magenkarzinom	1-7 %	Gastroenterologie
Gallengangskarzinom	1-4 %	Gastroenterologie
Dünndarmkarzinom	1-4 %	Gastroenterologie
ZNS-Tumore	1-3 %	Neurologie / Neurochirurgie
Pankreaskarzinom	4 %	Gastroenterologie
Talgdrüsentumoren (Muir-Torre)	1-9 %	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
Körperliche Untersuchung	Jährliche körperliche Untersuchung	
Kolorektales Karzinom	Jährliche Koloskopie ab dem 25. Lj.	
Magen/Dünndarmkarzinom	Jährliche ÖGD ab dem 35. Lj	
Ovarialkarzinom	Jährliche gynäkolog. Untersuchung mit transvaginalem Ultraschall ab dem 25. Lj.	
Endometriumkarzinom	Jährliche Endometriumbiopsie (Pipelle) ab dem 35. Lj.	

Vorsorgeempfehlungen

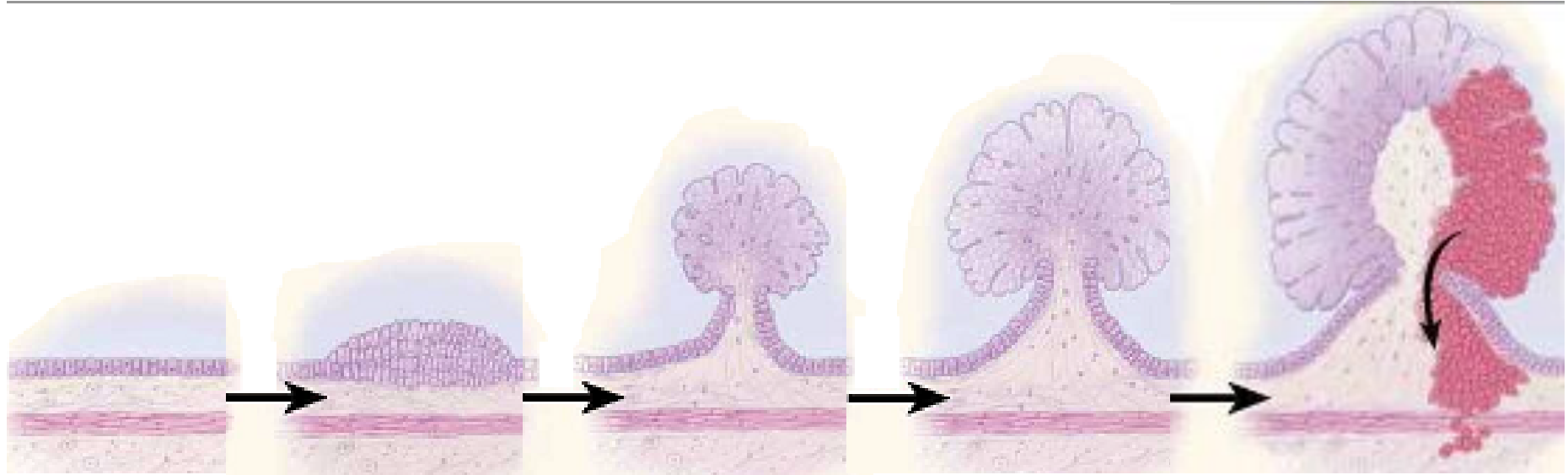
	Alte Empfehlungen	Neue Empfehlungen
Körperliche Untersuchung	Jährliche körperliche Untersuchung	Regelmäßige körperliche Untersuchung
Kolorektales Karzinom	Jährliche Koloskopie ab dem 25. Lj.	
Magen/Dünndarmkarzinom	Jährliche ÖGD ab dem 35. Lj	
Ovarialkarzinom	Jährliche gynäkolog. Untersuchung mit transvaginalem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

normale
Mucosa

hyper-
proliferatives
Epithel

kleines
Adenom

großes
Adenom



Individuelle Disposition

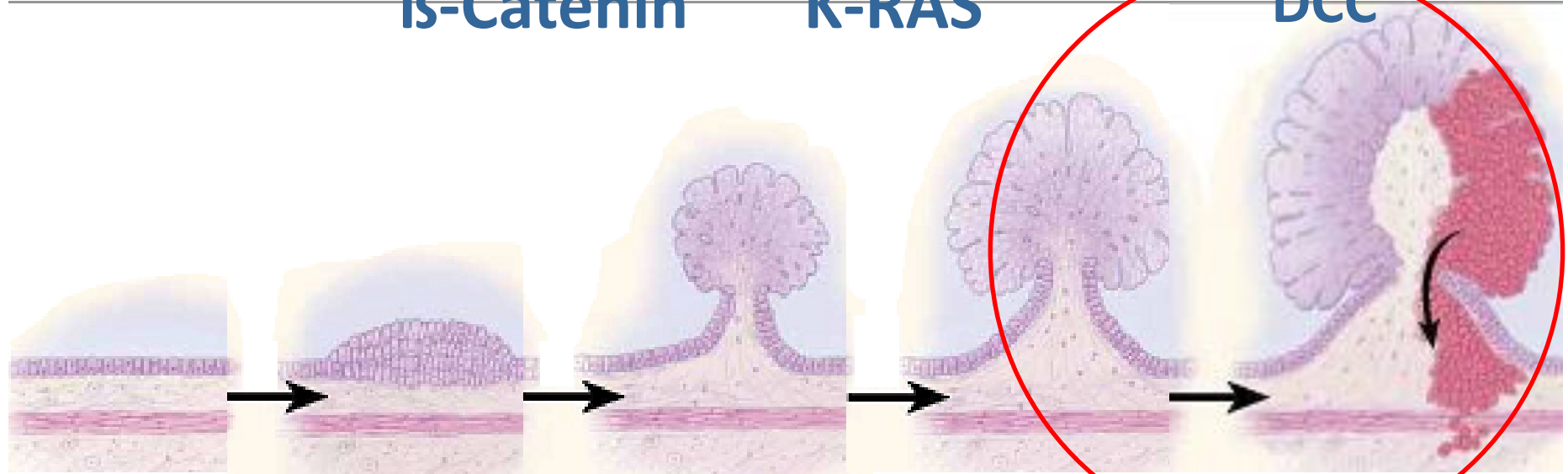
Äußere Einflüsse
(Ernährung, Lebensstil)



APC
β-Catenin

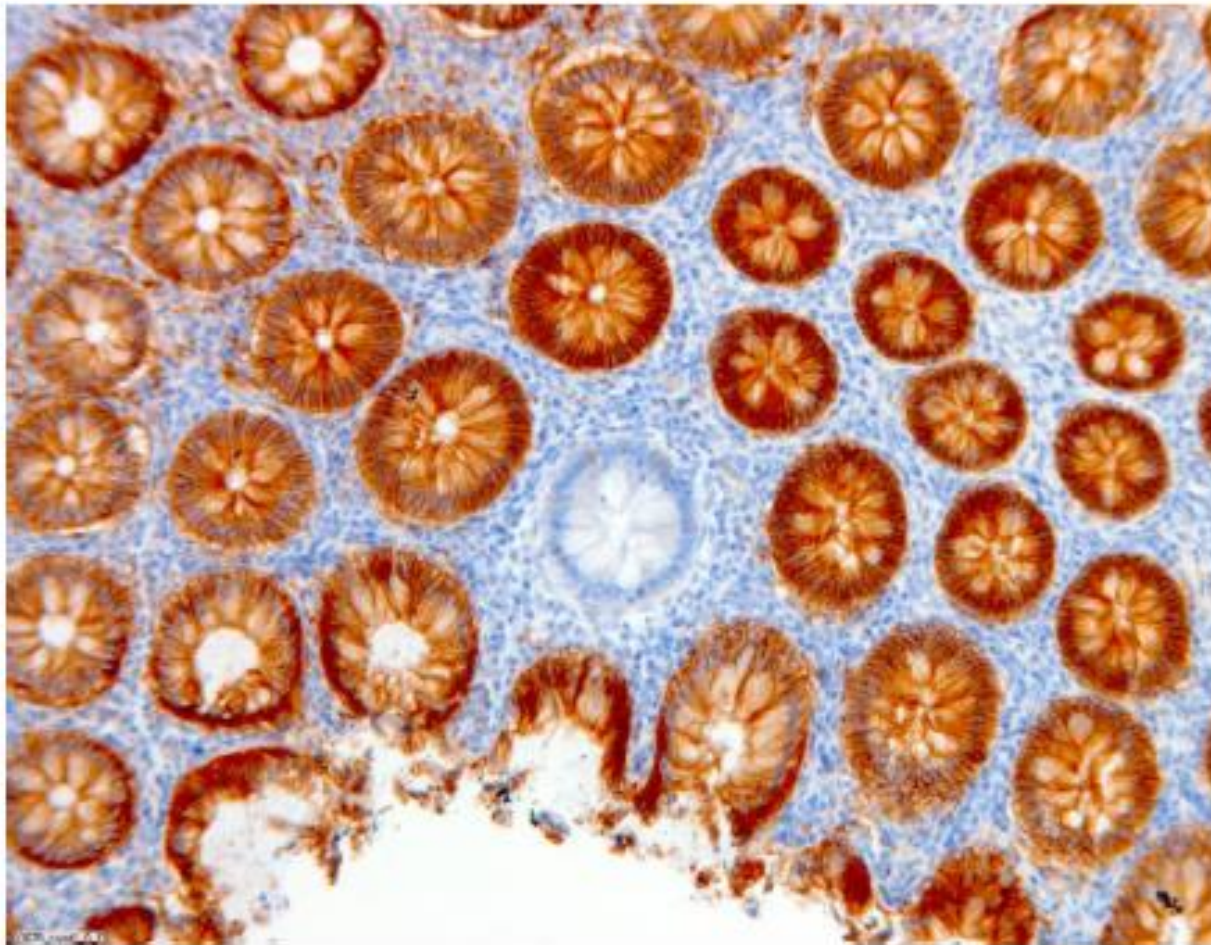
Cox-2
K-RAS

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

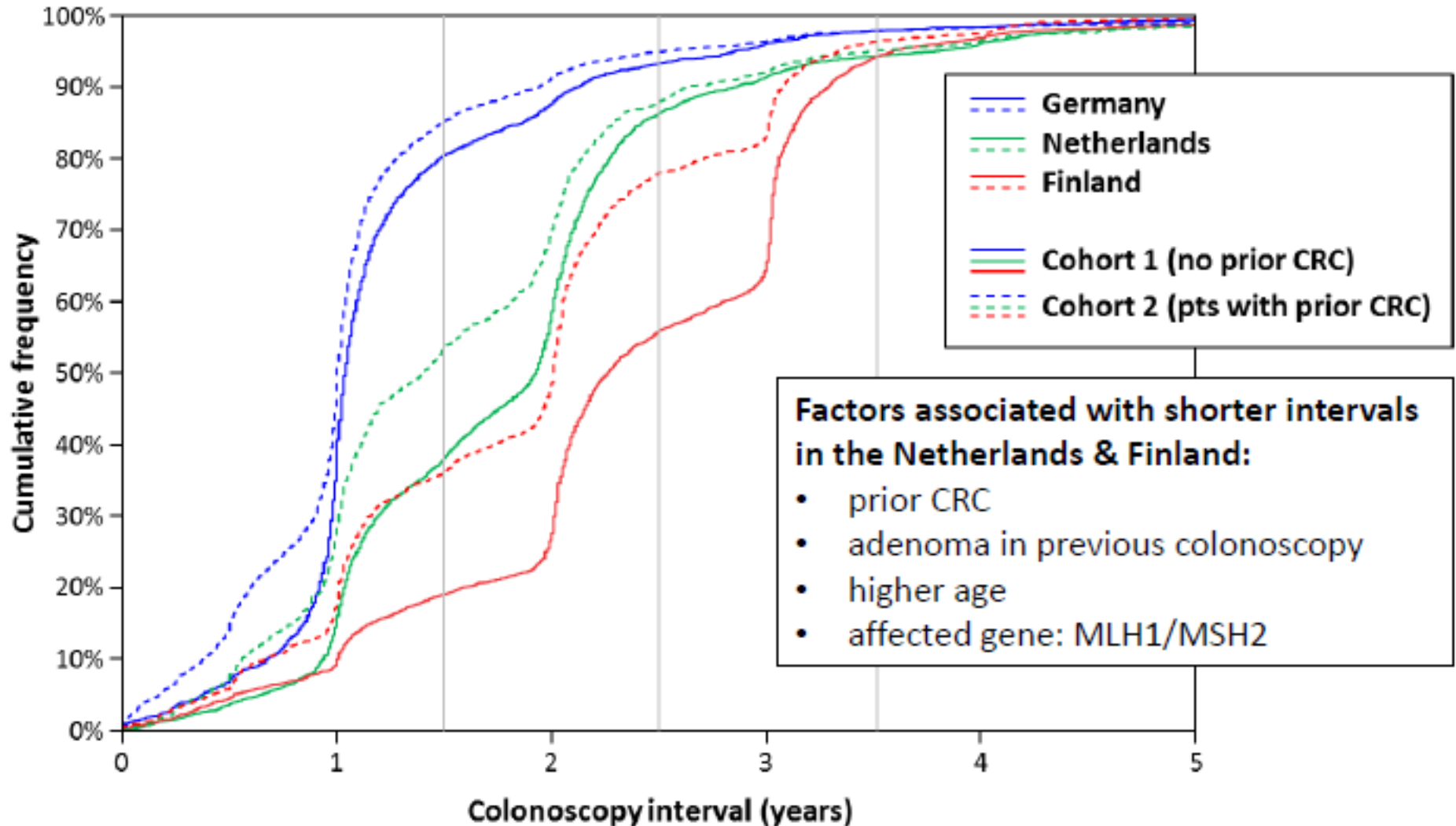
» Niederlande Empfehlung alle 2 Jahre

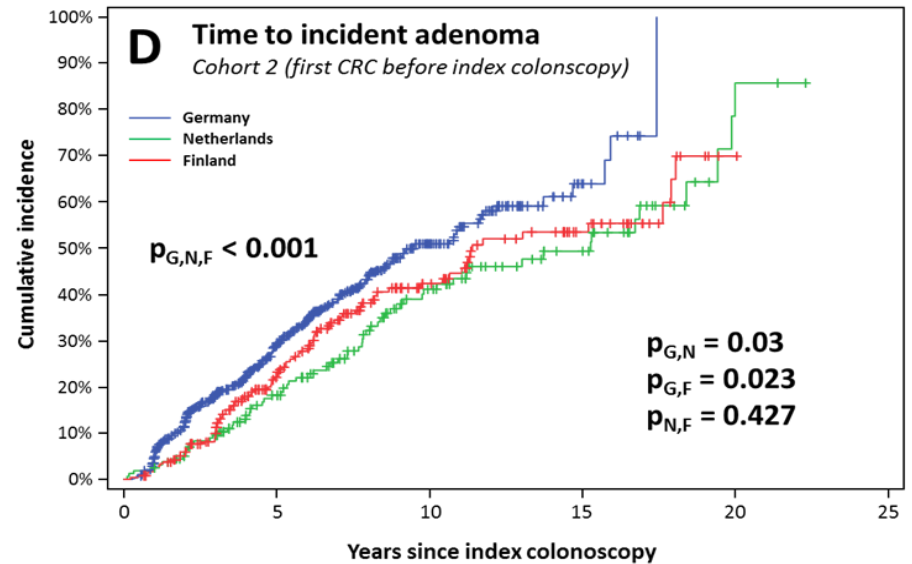
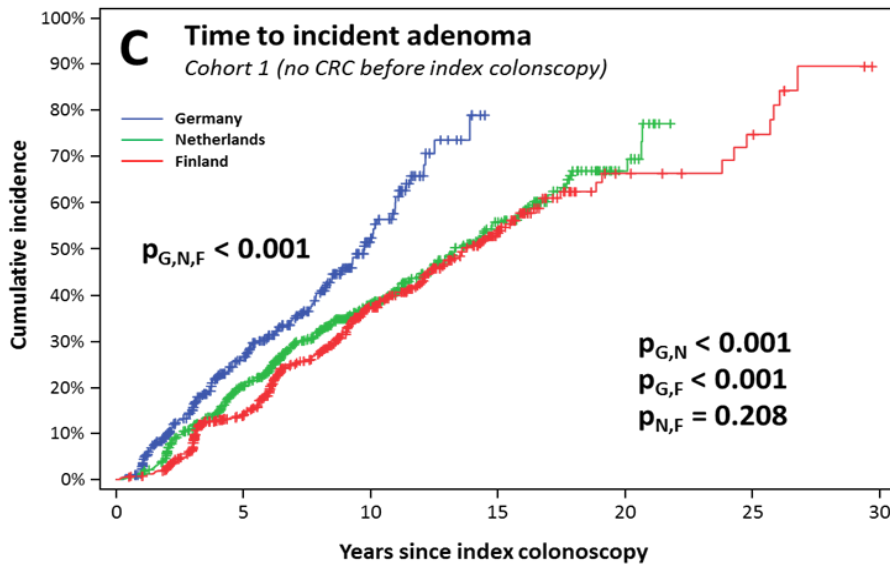
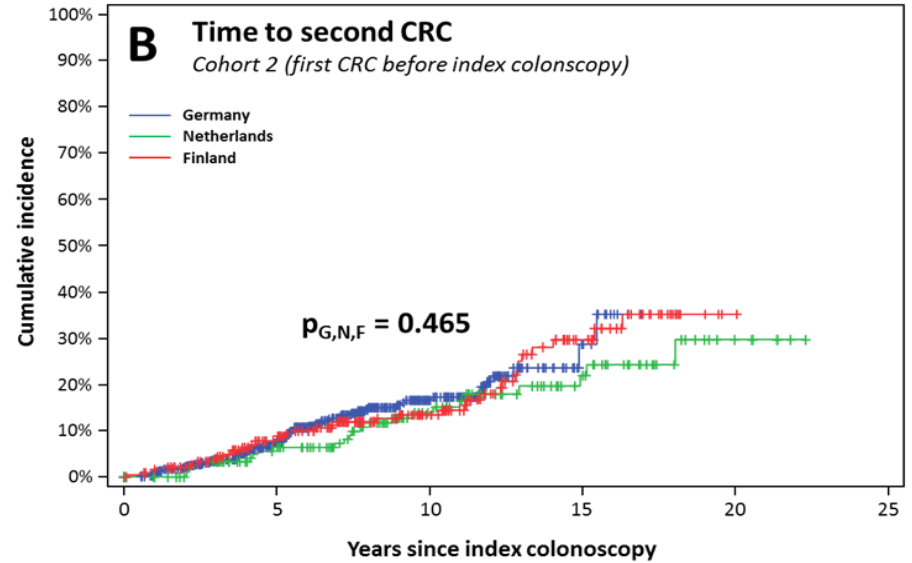
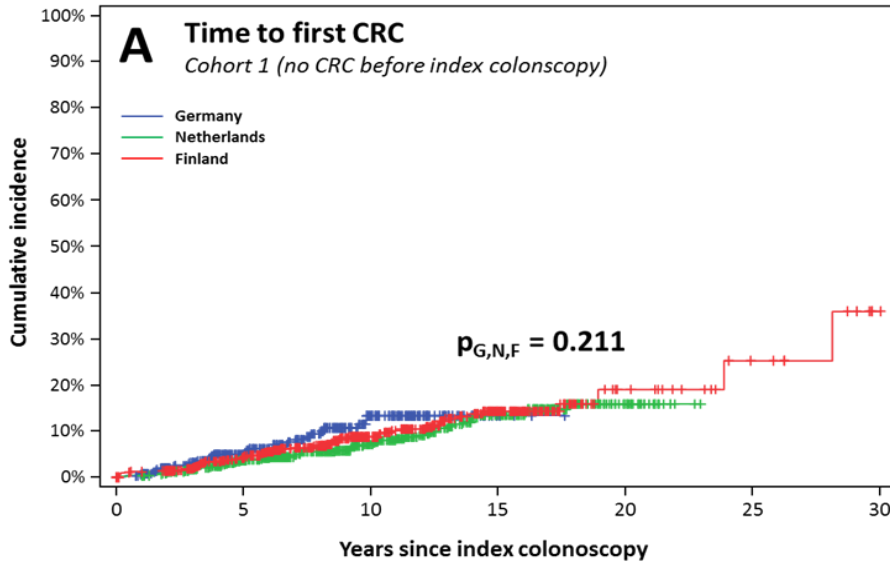
Inclusion criteria

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

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

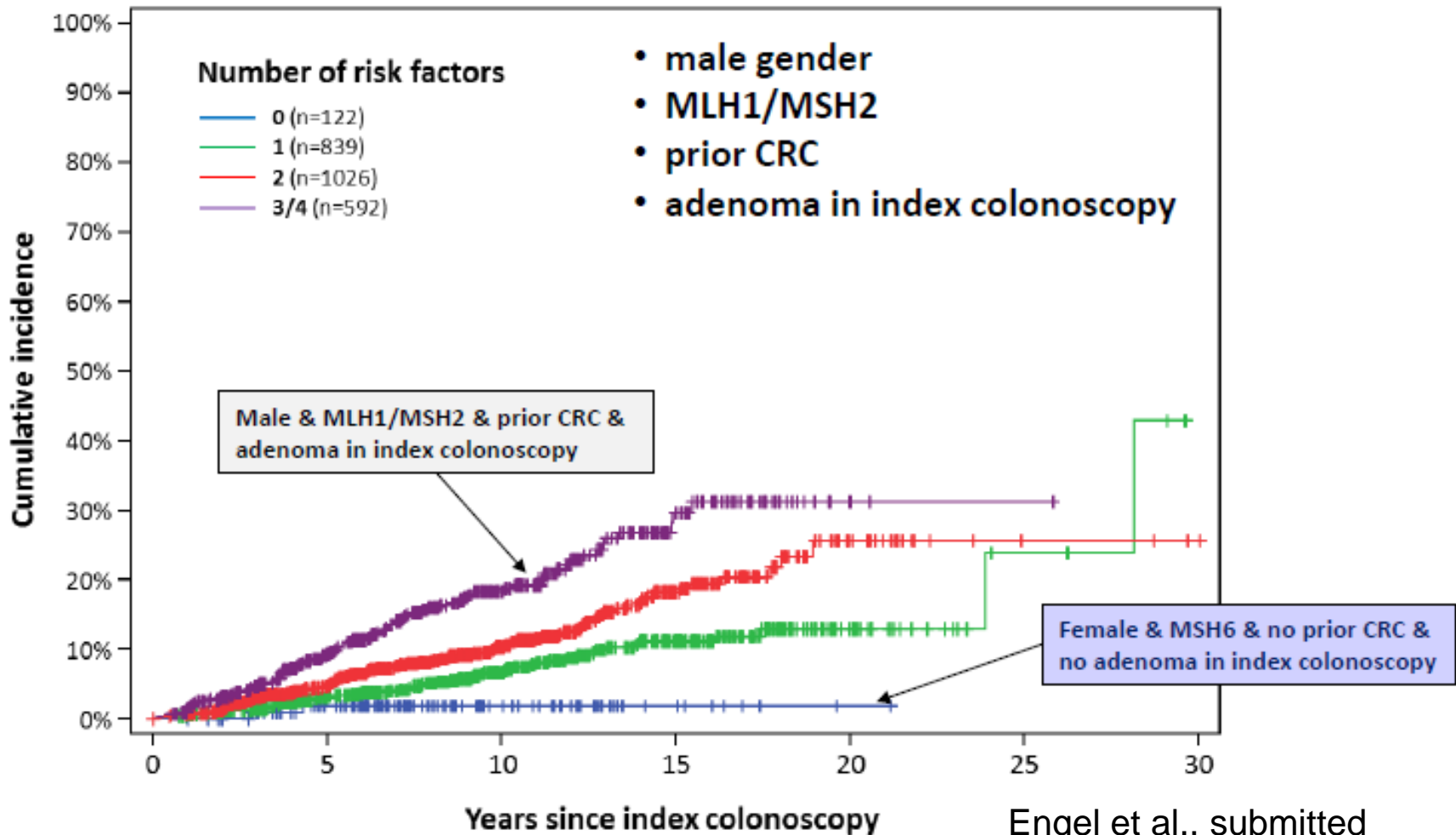
Interventionsmöglichkeiten





Interventionsmöglichkeiten

CRC incidence by number of risk factors

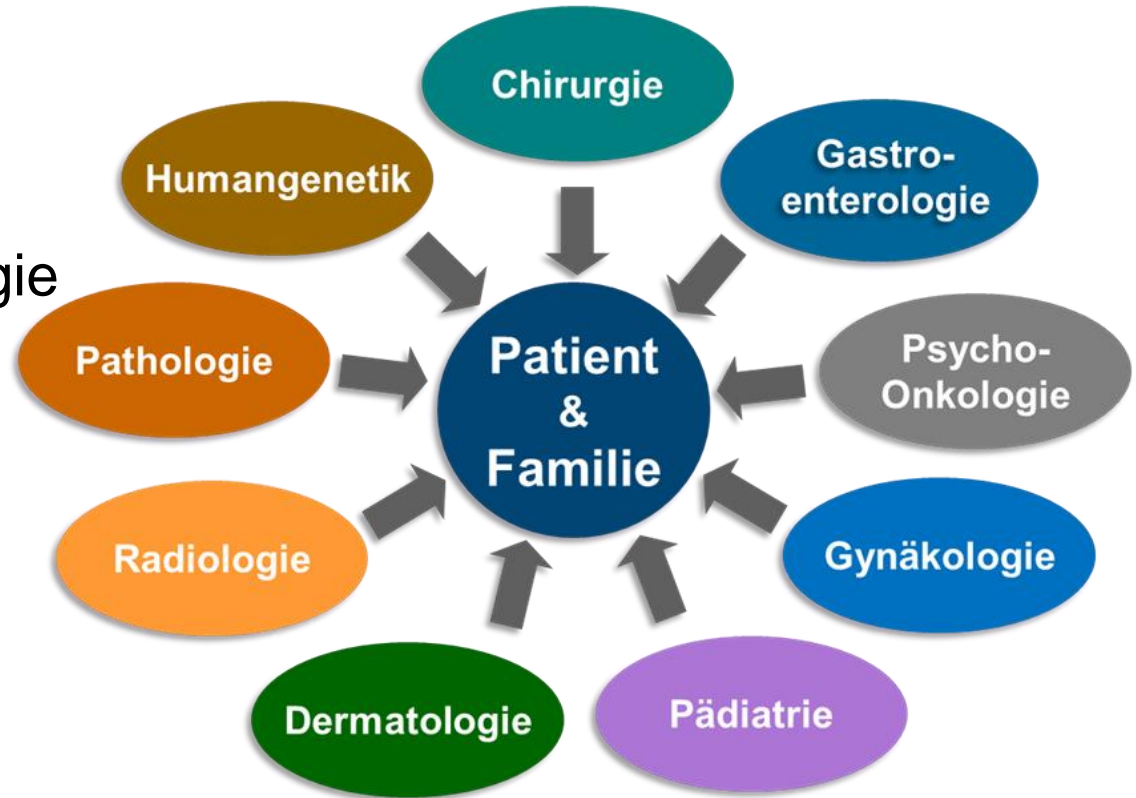


Vorsorgeempfehlungen

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

Wege aus dem Dilemma....

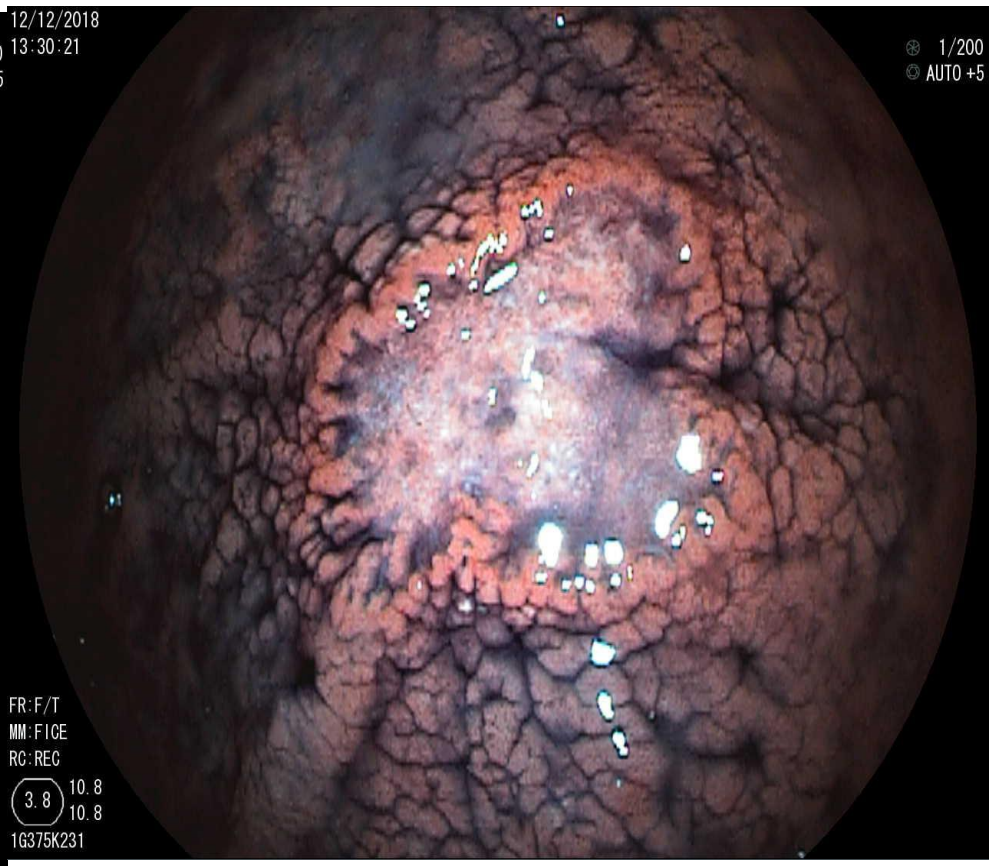
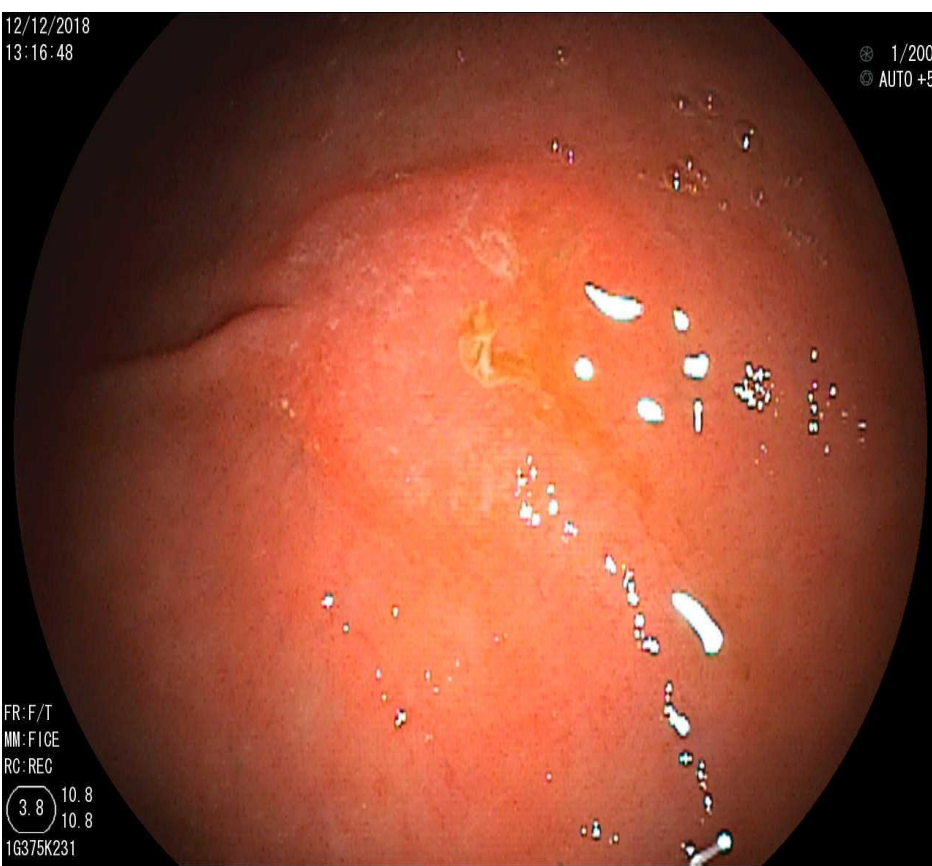
- Gemeinsames Gespräch
 - Chirurgie
 - Gastroenterologie
- Gemeinsame Visiten
- Gemeinsame Nachbetreuung



Lynch Syndrom

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

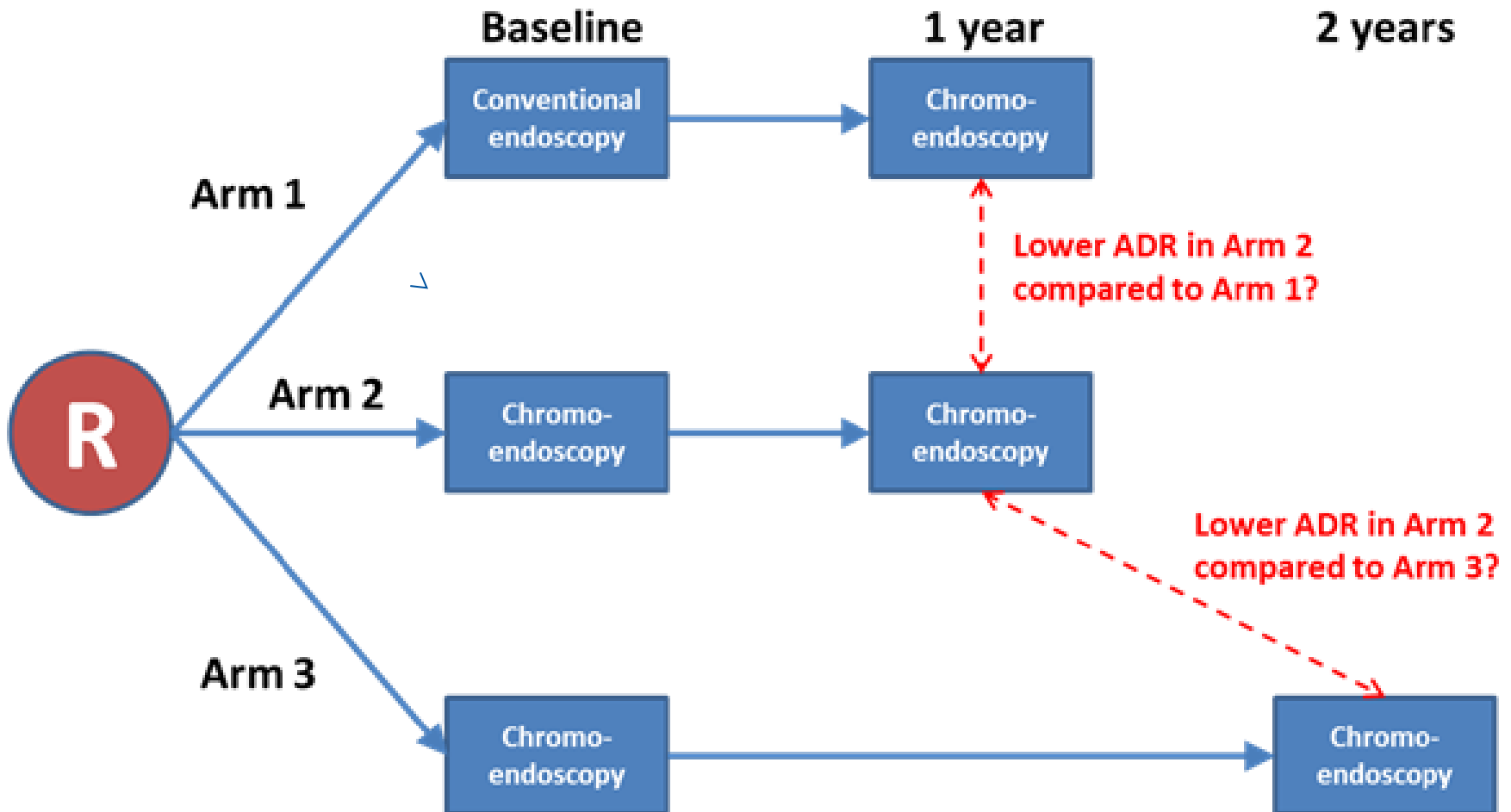
		ADR
Hurlstone et al.	→	76%
Lecomte et al.	→	30%
Hüneburg et al.	→	28%
Stoffel et al.	→	38%
Rahmi et al.	→	41%
East et al.	→	45%
Bisschops et al.	→	23%



Projekt

Studiendesign:

Endpoint: Adenoma Detection Rate (ADR)



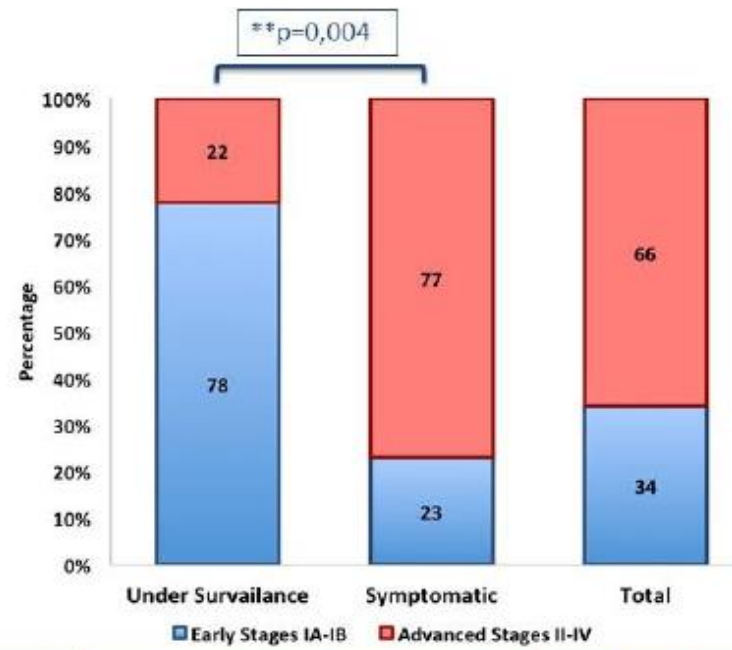
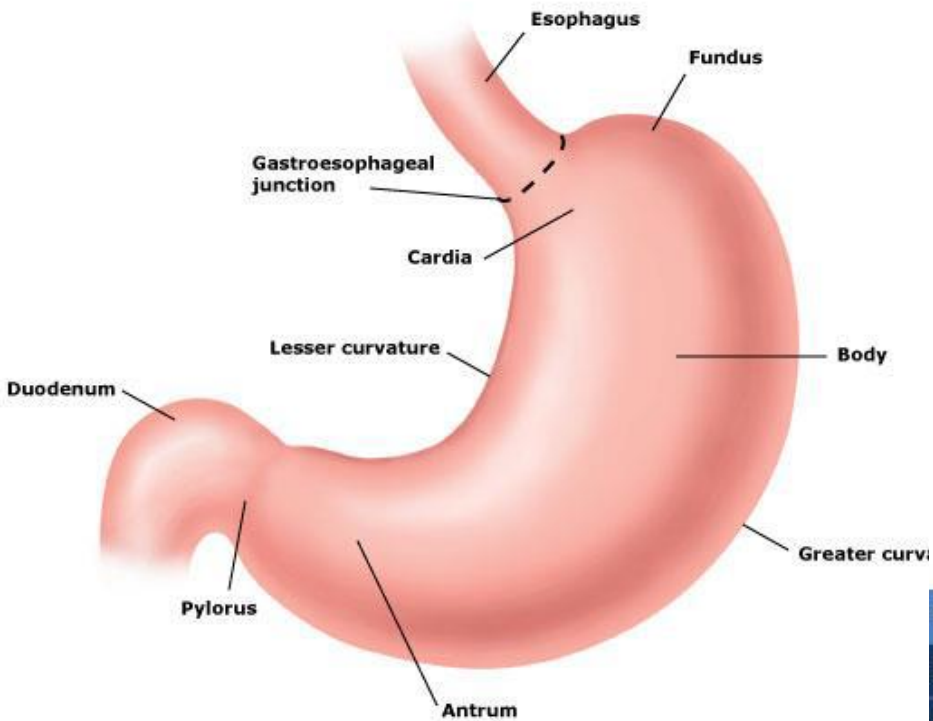
Vorsorgeempfehlungen

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

Magen/Dünndarmkarzinome

Magenkarzinom

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



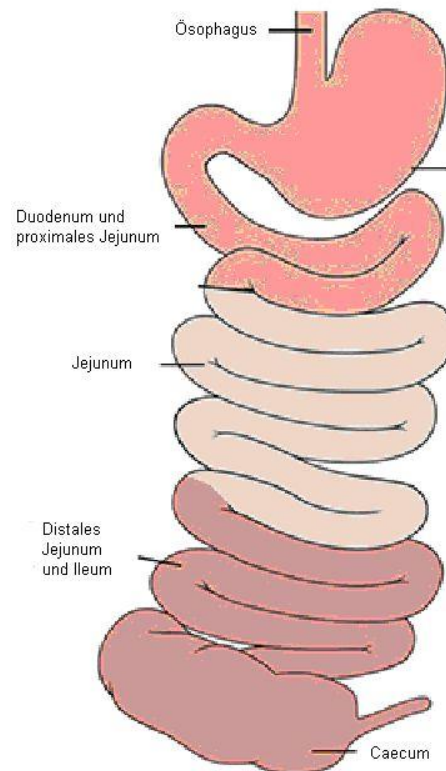
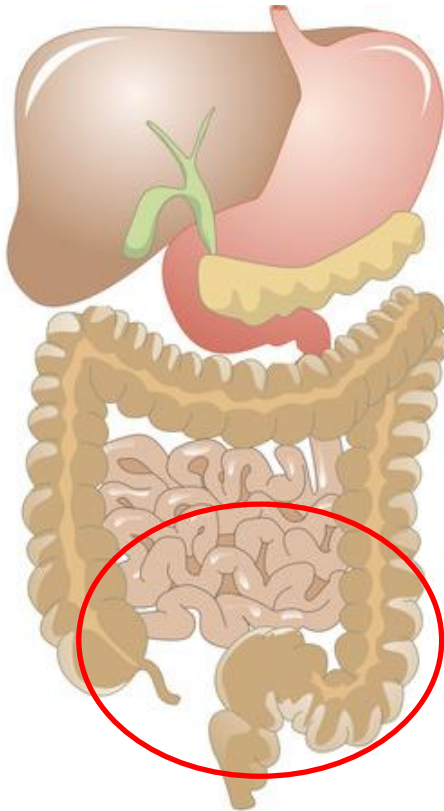
n (%)	Under Surveillance	Symptomatic	Total
Early Stages IA-IB	7 (78)	8 (23)	15 (34)
Advanced Stages II-IV	2 (22)	27 (77)	29 (66)
Total	9	35	44

Magen/Dünndarmkarzinome

Dünndarm

- **Risikofaktoren:**

- Gen
- Familiäre Belastung nicht!!!!



Lokalisation:

Duodenum 50%

→ erreichbar im Rahmen der
Magenspiegelung

Vorsorgeempfehlungen

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

Vorsorgeempfehlungen

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