

Krebsprävention – vom Wissen zum alltäglichen Handeln

Genetische Beratung als Möglichkeit der Krebsprävention

Dr. med. Dunja Niedrist
PD Dr. med. Deborah Bartholdi
FMH für medizinische Genetik

Institut für medizinische Genetik
Universität Zürich
www.medgen.uzh.ch



19. März 2010

Vom Wissen

Grundlagen Genetik

Brustkrebs

Darmkrebs

zum

Gruppenarbeit

Beispiele aus der Praxis

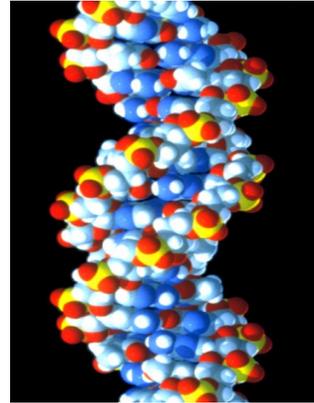
Diskussion

alltäglichen Handeln

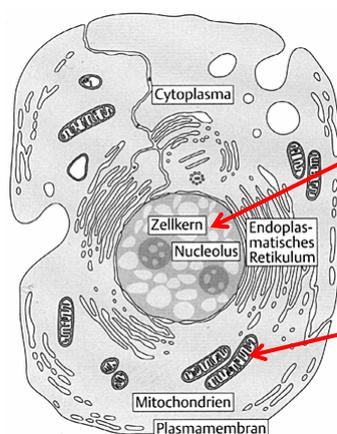
Menschliches Genom

= (oder auch menschliches Erbgut) die Gesamtheit der vererbaren Nukleinsäure (DNS) eines Menschen

- 3000 Mb (= 3×10^9 Basenpaare)
- 23 verschiedene Chromosomen (haploider Chromosomensatz, 1n)
- Mitochondrien
- 20'000-25'000 Gene



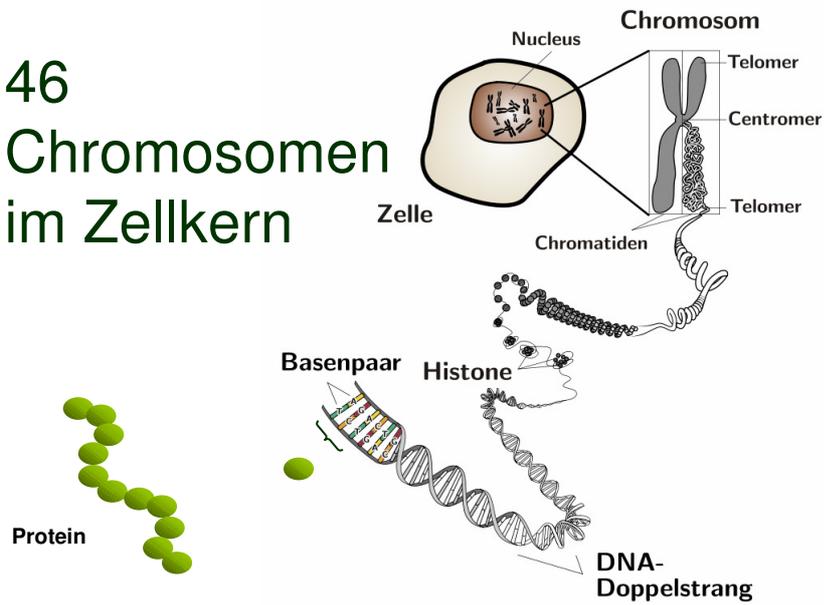
Unser Erbgut findet sich



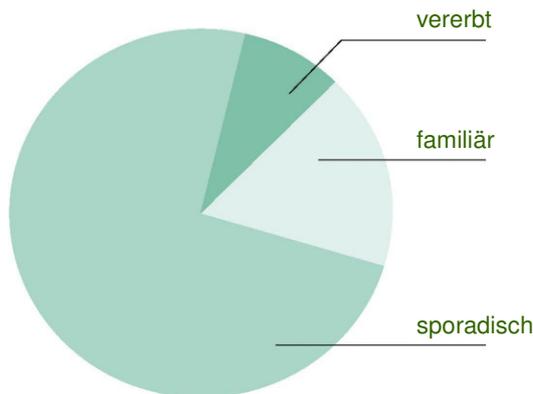
In fast jeder Körperzelle im Zellkern:
Chromosomen

und in den Mitochondrien

46 Chromosomen im Zellkern



Krebsverteilung



Vererbt

- Genveränderung in der Familie vererbt
- Signifikant erhöhtes Krebsrisiko

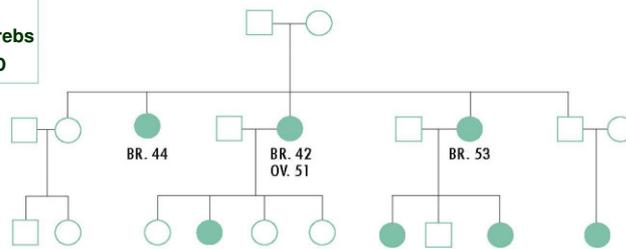
Familiär

- Verschiedene Gene und Umweltfaktoren spielen eine Rolle
- Erhöhtes Krebsrisiko

Sporadisch

- Krebs tritt zufällig oder aufgrund ungünstiger Umweltfaktoren auf
- Krebsrisiko entspricht dem Risiko der Allgemeinbevölkerung

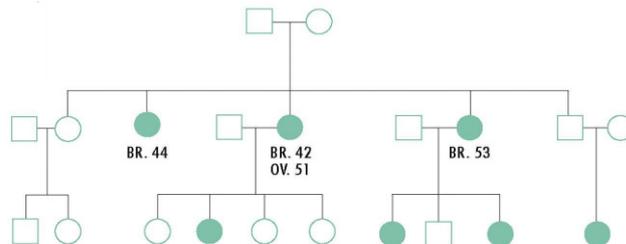
Besonderheiten von vererbtem Krebs



www.ggc.org

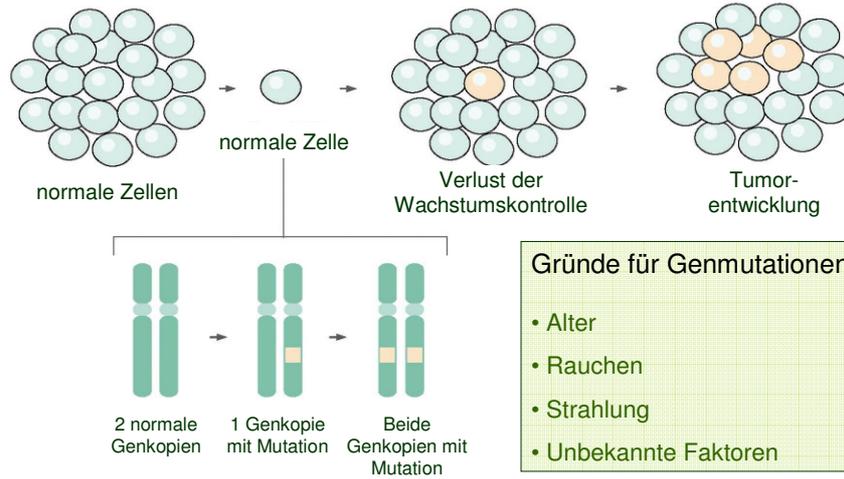
Besonderheiten von vererbtem Krebs

- Mehrere Familienmitglieder mit Krebs
- Mehrere Angehörige mit demselben Krebs oder Krebs, der oft zusammen auftritt (z.B. Brust & Eierstock; Darm & Gebärmutter)
- Familienmitglieder mit mehr als einem primären Krebs (Brustkrebs bds.; Darm & Gebärmutter)
- Frühe Erstdiagnose (< 50 Jahren)
- Auftreten seltener Tumorformen oder ungewöhnliche Art (Brustkrebs beim Mann)



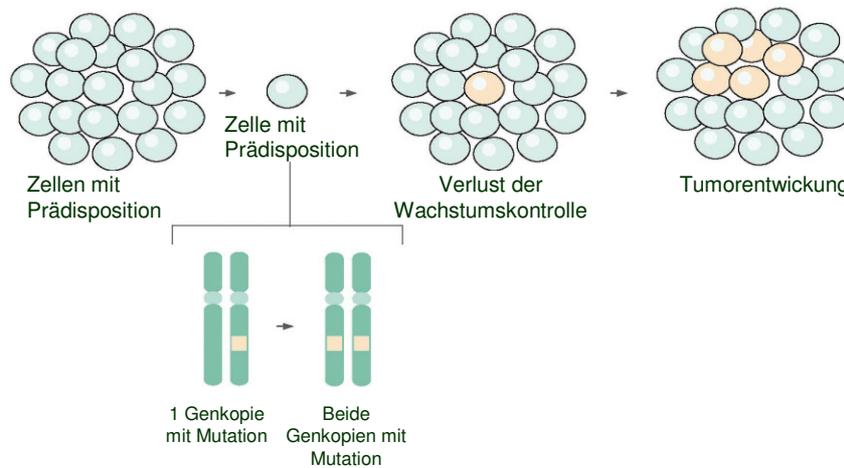
www.ggc.org

Sporadischer Krebs

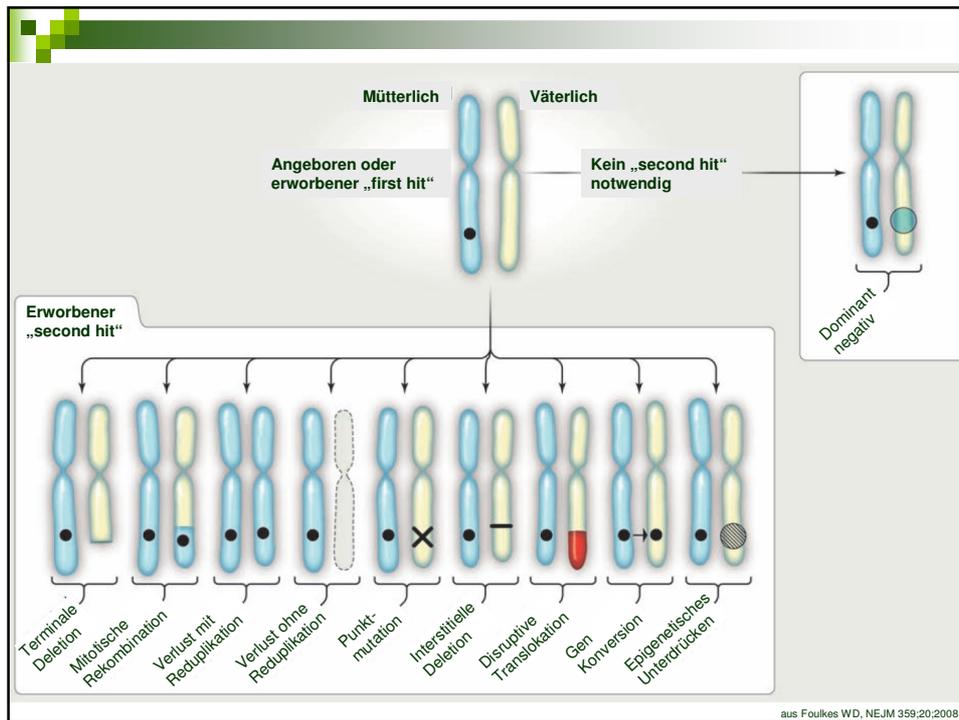


www.ggc.org

Vererbter Krebs



www.ggc.org

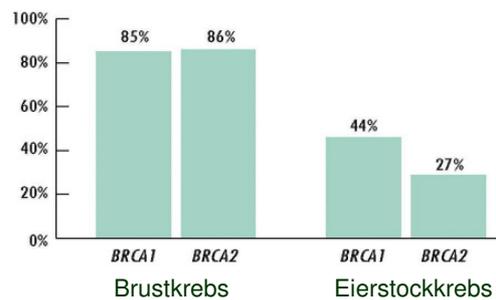


Vererbter Brust- und Eierstockkrebs

- ≤10% der Brustkrebsfälle autosomal dominant vererbt
- BRCA1 und 2 häufigste verantwortliche Brustkrebsgene
 - 1/400 Personen sind Mutationsträger
 - Ashkenazi 1/40 Personen sind Träger einer der drei häufigsten pathogenen Mutationen
- Typisch vererbt: jüngere Frauen (<50), beidseitig, serös papillärer Eierstockkrebs (BRCA1) und andere histologische Befunde

Vererbter Brust- und Eierstockkrebs

Wahrscheinlichkeit bis zum 70. Lj einen Krebs zu entwickeln bei Frauen mit einer BRCA1 oder BRCA2 Mutation



www.ggc.org

BRCA1 Gen

- Genmutationen assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Brust- und Eierstockkrebs
- Genmutationen assoziiert mit einem frühen Erkrankungsalter bei Brustkrebs
- Männer haben ebenfalls ein leicht erhöhtes Risiko für Prostatakrebs

BRCA2 Gen

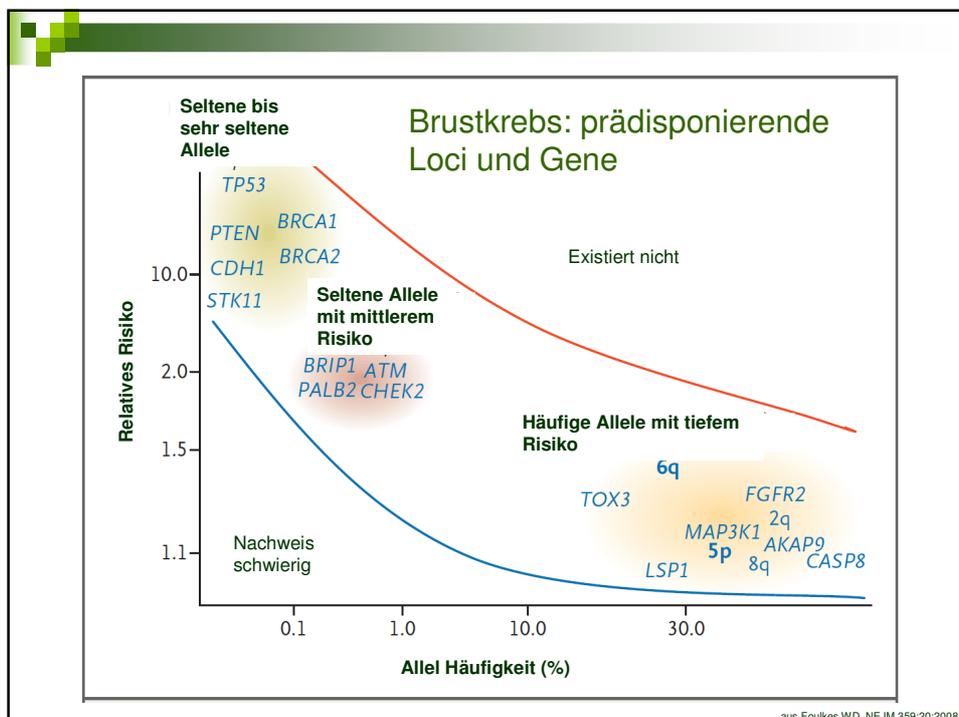
- Genmutationen assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Brust- und Eierstockkrebs
- Genmutationen können mit einem etwas späteren Erkrankungsbeginn für Brustkrebs assoziiert sein als bei Familien mit Mutationen in BRCA1
- Brustkrebs beim Mann ist häufiger als bei BRCA1
- Andere Krebsformen in diesen Familien: Bauchspeicheldrüse, Prostata, Melanom, Magen, Speiseröhre, Kehlkopf, Gallenblase

www.ggc.org

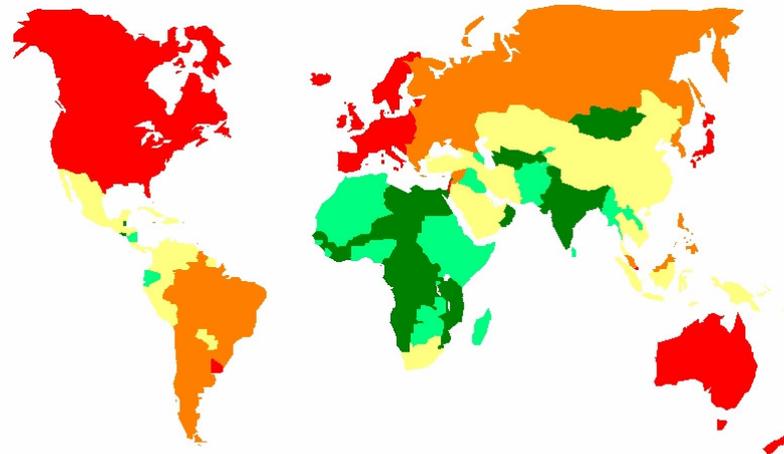
Vererbter Brust- und Eierstockkrebs

Andere Gene

- Ein anderes Krebsyndrom könnte für das erhöhte familiäre Risiko für Krebs verantwortlich sein
- Personen können Mutationen in einem Gen haben, welches bis heute noch nicht mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert wurde



Inzidenz Kolon- und Rektumkrebs



■ < 4.9 ■ < 7.7 ■ < 13.6 ■ < 30.1 ■ < 58.5 pro 100'000

GLOBOCAN 2002

CA Cancer J Clin 2005;55:74-108

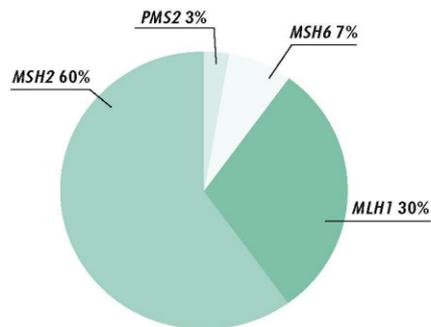
Vererbter nicht polypöser Darmkrebs

- Ca. 2-3% der Personen mit der Diagnose Darmkrebs haben einen vererbten nicht polypösen Darmkrebs (HNPCC)
- Personen mit HNPCC haben ein signifikant erhöhtes Risiko für Darmkrebs
- Frauen haben ein erhöhtes Risiko für Gebärmutterkrebs
- Andere Krebsarten in Familien mit HNPCC: Eierstock, Magen, Dünndarm, Harntrakt, Hirn, Haut, Gallenwege (Leberkrebs)

www.ggc.org

Vererbter nicht polypöser Darmkrebs

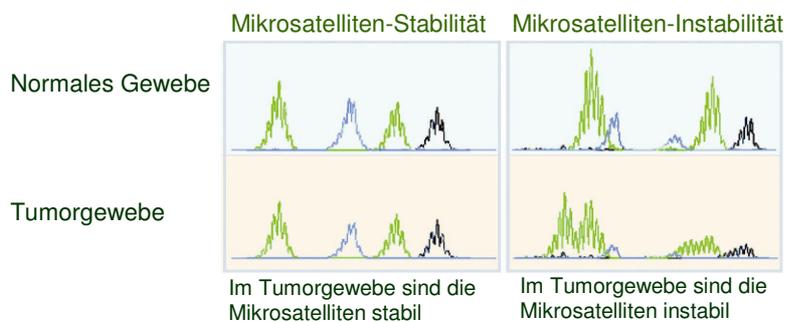
Eine DNA-Analyse ist für vier Gene, welche mit HNPCC assoziiert werden, möglich (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)



www.ggc.org

Vererbter nicht polypöser Darmkrebs

Untersuchungen des Tumors (Mikrosatelliteninstabilität (MSI), Immunhistochemie (IHC)) erlauben eine gezielte DNA-Analyse

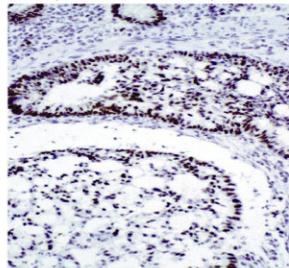


www.ggc.org

Vererbter nicht polypöser Darmkrebs

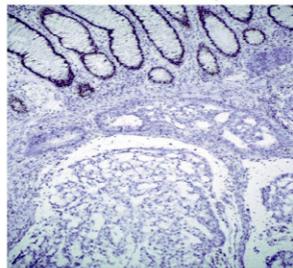
Untersuchungen des Tumors (Mikrosatelliteninstabilität (MSI), Immunhistochemie (IHC)) erlauben eine gezielte DNA-Analyse

MSH2+



MSH2 Protein (braun) vorhanden

MLH1-



MLH1 Protein fehlt (nicht angefärbt)

www.ggc.org

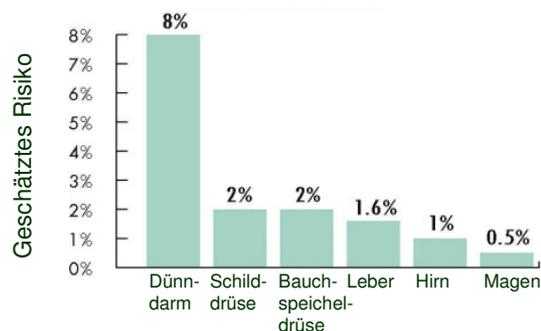
Familiäre adenomatöse Polypose

- Personen haben hunderte von Darmpolypen
- Polypen entwickeln sich möglicherweise zu Darmkrebs, wenn nicht behandelt
- Betroffene können weiter haben:
 - Polypen in Magen und Dünndarm
 - Weichteiltumore
 - Zahnprobleme
 - Pigmentierte Flecken Augenhintergrund (schränkt Sicht nicht ein)
 - überschüssige Knochenauswüchse (meist Schädel)
 - Hirn- und Schilddrüsentumore und andere Tumore des Verdauungstraktes

www.ggc.org

Familiäre adenomatöse Polypose

Risiko im Verlauf des Lebens einen Krebs (nicht im Darm) zu entwickeln bei Personen mit FAP



www.ggc.org

Andere familiäre Krebs syndrome

- Li-Fraumeni Syndrom:
 - TP53-Mutation und Raucher -> sehr viel höheres Risiko für Lungenkrebs als Nichtraucher
- Retinoblastom
 - Mutationsträger erhöhtes Risiko für Lungenkrebs
- Von Hippel Lindau Erkrankung
 - Screening erlaubt wirksame Prävention

Vererbung häufiger Krebsarten: Gene und Loci, Risiko für Anlageträger (heterozygot)

Krebsart	Relatives Risiko ≥ 5.0	Relatives Risiko $\geq 1.5 < 5.0$	Relatives Risiko $\geq 1.01 < 1.5$
	Gene (% verursacht durch Mutationen in diesem Gen)		Gene oder Loci
Lunge	<i>RB1</i> (<0.1), <i>TP53</i> (<0.1)		rs1051730, rs8034191; <i>CHRNA3</i> , <i>CHRNB4</i> , <i>CHRNA5</i> are candidate genes
Brust	<i>BRCA1</i> (1-5), † <i>BRCA2</i> (1-5), † <i>TP53</i> (<0.5), <i>PTEN</i> (<0.5), <i>STK11</i> (<0.1), <i>CDH1</i> (<0.1)	<i>CHEK2</i> , <i>ATM</i> , <i>PALB2</i> , <i>BRIP1</i>	<i>CASP8</i> , ‡ <i>FGFR2</i> , § <i>MAP3K1</i> , loci on 8q24, 5p, § <i>TOX3</i> , § 2q, § 6q22, ¶ <i>LSP1</i>
Dickdarm	<i>APC</i> (0.5-1.0), <i>MLH1</i> (1-2), <i>MSH2</i> (1-2), <i>MSH6</i> (<1), <i>PMS2</i> (<1)	<i>APC</i> (I1307K), <i>BLM</i> (<i>BLM</i> ^{del})	<i>MUTYH</i> , <i>CASP8</i> , ‡ 8q24 loci, 8q23 (<i>EIF3H</i>), 10p14, 11q23, <i>CRAC1</i> , <i>SMAD7</i> ^{del} **
Prostata	<i>BRCA2</i> (<0.1)	8q24 Loci ††	rs6501455 (and other adjacent loci), rs721048, <i>NBS1</i> , <i>EHBPI</i> , <i>TCF2</i> , <i>CTBP2</i> , <i>JAZF1</i> , <i>MSMB</i> , <i>LMTK2</i> , <i>KLK3</i> , <i>SLC22A3</i> ‡‡
Bauchspeicheldrüse	<i>BRCA2</i> (<0.5), <i>CDKN2A</i> (<0.1), <i>STK11</i> (<0.1), <i>TP53</i> (<0.1), <i>PRSS1</i> (<0.1), <i>SPINK1</i> ††† (<0.1)	<i>BRCA1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MLH1</i>	

In der Kategorie hohes Risiko sind die Risikoallele selten (<0.1 bis 0.01%) oder sehr selten (<0.01%). Für ein mittleres Risiko sind die meisten Risikoallele selten und nur wenige häufig. In der Kategorie tiefes Risiko sind die meisten Risikoallele häufig (>10%)

aus Foulkes WD, NEJM 359:20,2008



Genetische Testung

Benefit



- Ursache bekannt
- Resultat kann helfen bei medizinisch-therapeutischen Entscheidungen
- Information für Familienangehörige

Risiko



- Psychologische Belastung
- Unauffälliges Resultat könnte zu falscher Entwarnung führen
- Möglichkeit der Benachteiligung durch Versicherung oder Arbeitgeber

Grenzen



- Unauffälliges Resultat informativ, wenn familiäre Mutation bekannt
- Testung kann nicht alle Genveränderungen nachweisen
- Varianten mit unklarer Bedeutung