



**UNIKLINIK
KÖLN**

**Schwerpunkt
Familiärer Brust-
und Eierstockkrebs**



Risiko-adaptierte Prävention am Beispiel des Mammakarzinoms



Rationale für eine risiko-adaptierte Prävention

- Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass genetische Faktoren für einen großen Teil der häufigen soliden Tumoren, i.e. Mamma-, Colon-, und Prostata-Ca verantwortlich sind
- In ca. 5-10% der Fälle sind Mutationen in bereits bekannten Hochrisikogenen nachweisbar
- Durch technische Fortschritte (i.e. GWAS, deep sequencing) wurden eine Reihe weiterer Risikogene bzw. –allele identifiziert

Prognose: Zukünftig wird es möglich sein, Risikogruppen an Hand des genetischen Profils zu identifizieren

aber: Die bisherigen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen (KFU) sind für diese Menschen oft nicht ausreichend bzw. setzen zu spät ein



	Genet. Faktoren	Umweltfaktoren/ Verhalten
Magen	28%	72%
Darm	35%	65%
Pankreas	36%	64%
Brust	27%	73%
Prostata	42%	58%
Gebärmutterhals	0%	100%
Blase	31%	69%

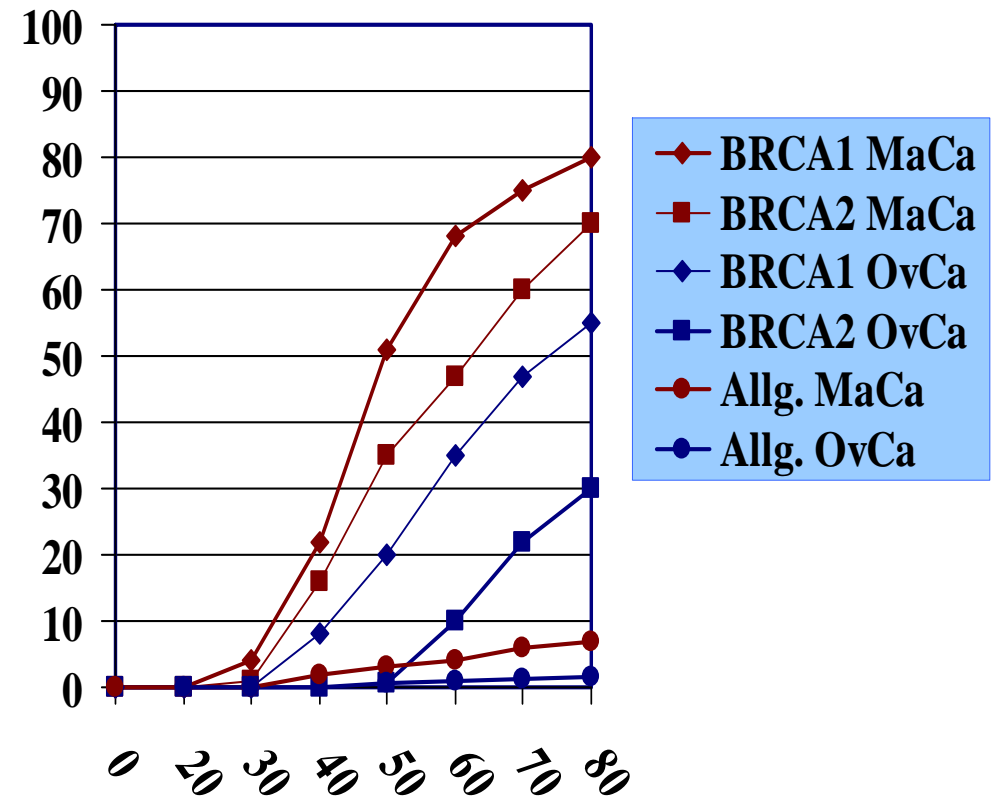
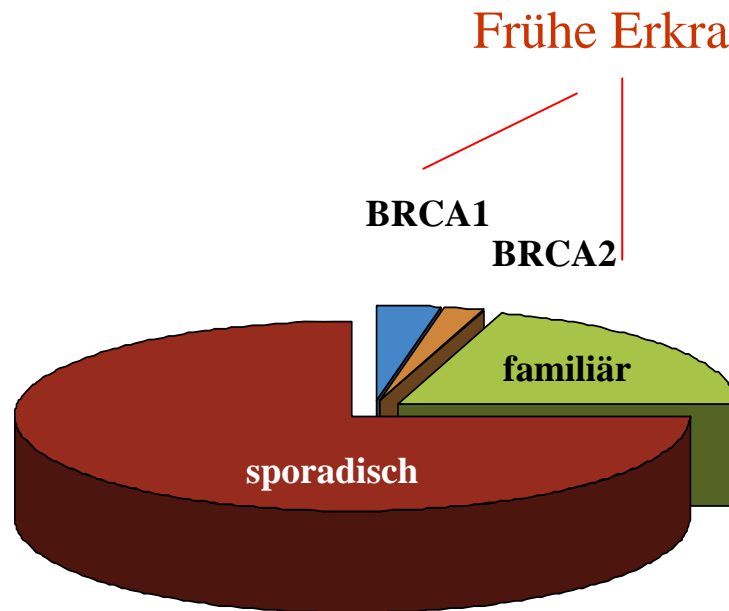
Lichtenstein, Hemminki, NEJM 2000

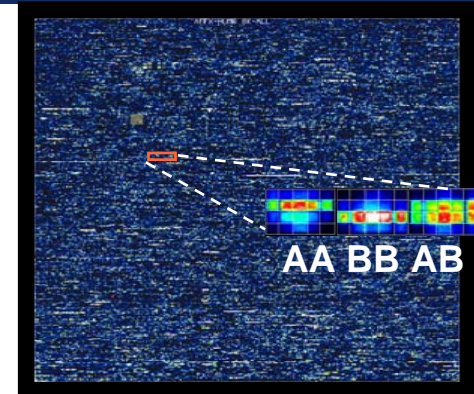
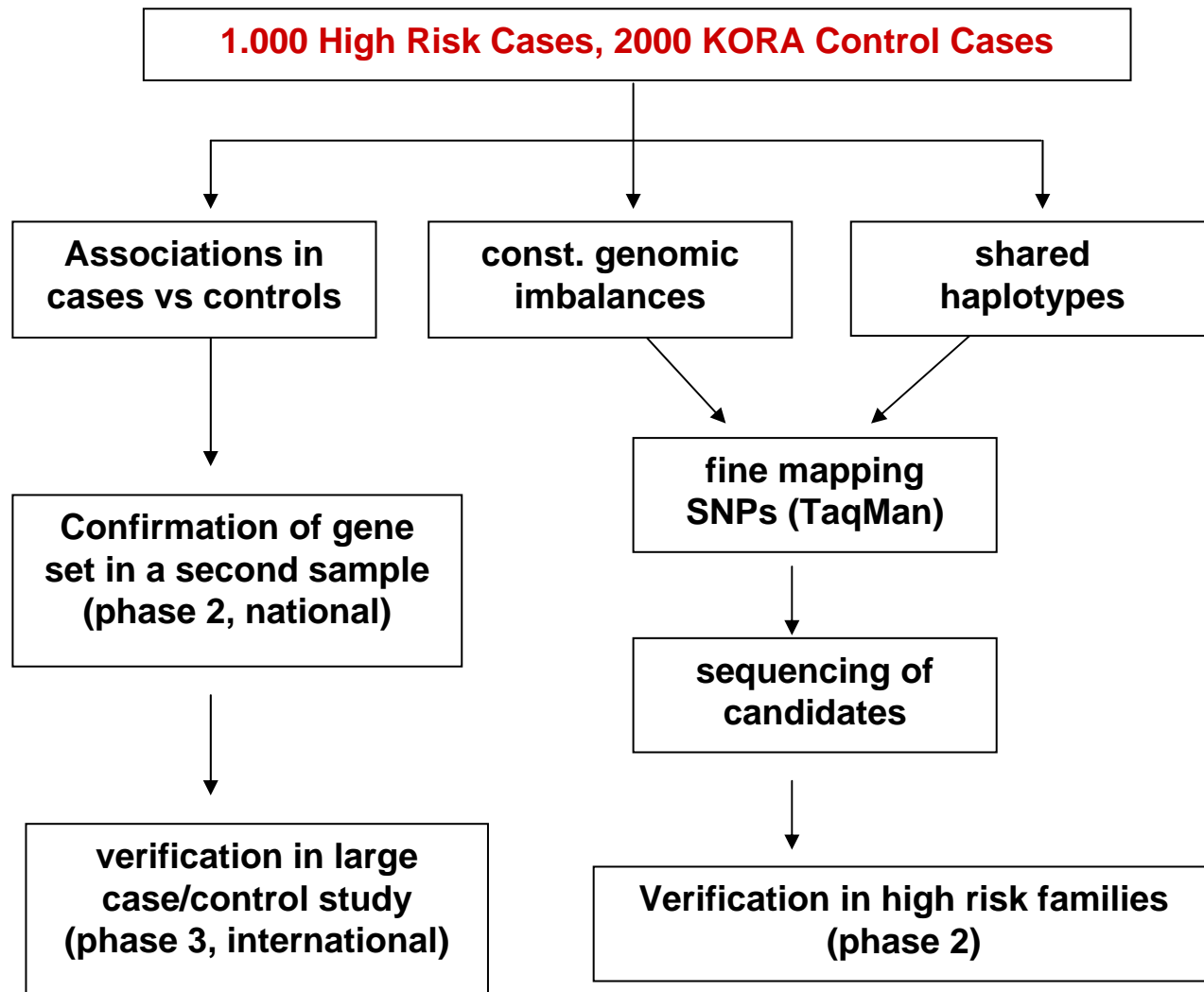
Perhaps the majority of breast cancers arise in a susceptible minority of women

Peto and Mack, Nat Genet 2000

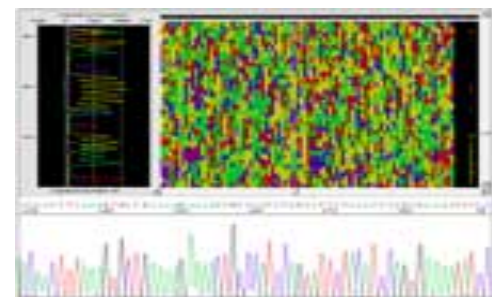
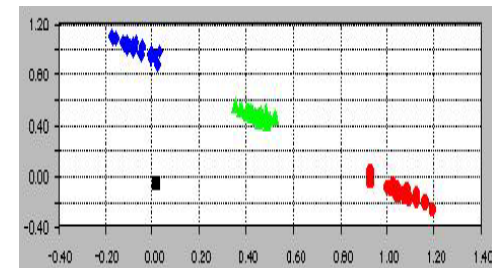


Häufigkeit des erblichen Mammakarzinoms





Affymetrix: 500.000 SNPs
average distance 5,8 kb





Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci

Douglas F. Easton¹, Karen A. Pooley², Alison M. Dunning², Paul D. P. Pharoah², Deborah Thompson¹, Dennis G. Ballinger³, Jeffery P. Struwing⁴, Jonathan Morrison², Helen Field², Robert Luben⁵, Nicholas Wareham⁵, Shahana Ahmed², Catherine S. Healey², Richard Bowman⁶, the SEARCH collaborators^{2*}, Kerstin B. Meyer⁷,

Table 2 | Summary of results for eleven SNPs selected for stage 3 that showed evidence of an association

rs Number	Gene	Position ^a	m.a.f. [†]	Per allele OR (95% CI)	Het OR (95% CI)	Hom OR (95% CI)
rs2981582	FGFR2	10q 123342307	0.38 (0.30)	1.26 (1.23-1.30)	1.23 (1.18-1.28)	1.63 (1.53-1.72)
rs12443621	TNRC9/ LOC643714	16q 51105538	0.46 (0.60)	1.11 (1.08-1.14)	1.14 (1.09-1.20)	1.23 (1.17-1.30)
rs8051542	TNRC9/ LOC643714	16q 51091668	0.44 (0.20)	1.09 (1.06-1.13)	1.10 (1.05-1.16)	1.19 (1.12-1.27)
rs889312	MAP3K1	5q 56067641	0.28 (0.54)	1.13 (1.10-1.16)	1.13 (1.09-1.18)	1.27 (1.19-1.36)

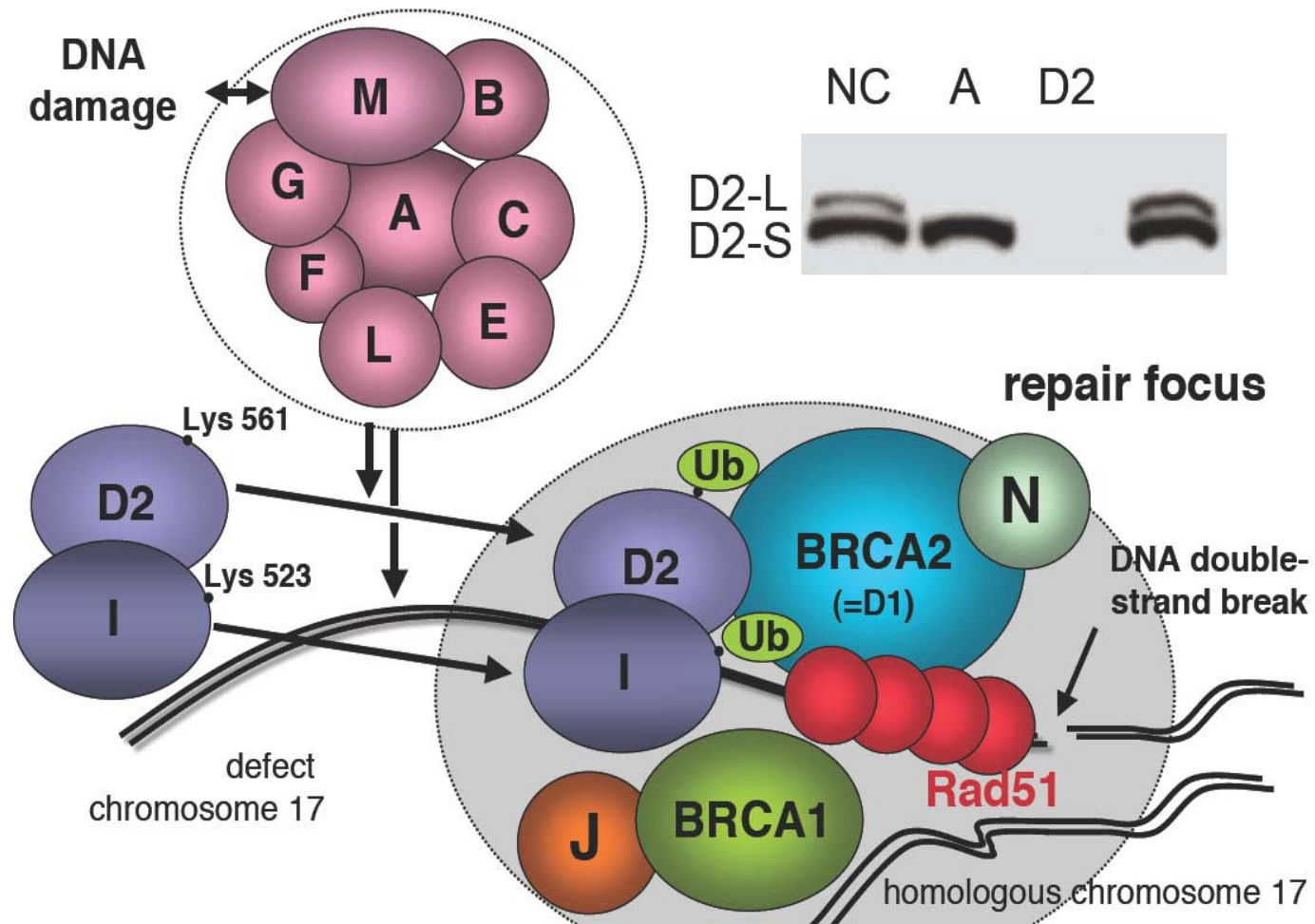


Kollektiv des Deutschen Konsortiums

GENE	SNP	All cases	High risk (AB)	Moderate risk (C, D, G)	Easton et al. ⁴
FGFR2	rs1219648	1.32 (1.21;1.44) p = 2.39e-10+	1.43 (1.30;1.59) p = 1.24e-12+	1.16 (1.03;1.32) p = 1.89e-02	1.23 (1.23-1.30)*
TNRC9	rs3803662	1.33 (1.26;1.46) p = 8.52e-10+	1.33 (1.19;1.48) p = 1.54e-07+	1.30 (1.14;1.48) p = 1.01e-04	1.20 (1.16-1.24)
LSP1	rs2271439	0.82 (0.72;0.95) p = 5.49e-03	0.73 (0.61;0.87) p = 5.23e-04	0.92 (0.78;1.09) p = 3.41e-01	1.07 (1.09-1.18)*
2q35	rs13387042	0.87 (0.78;0.96) p = 8.34e-03	0.88 (0.77;1.00) p = 5.39e-02	0.86 (0.76;0.98) p = 2.31e-02	n. a.
6q22.33	rs6569479	1.17 (1.04;1.32) p = 8.57e-03	1.15 (0.99;1.33) p = 6.90e-02	1.19 (1.03;1.38) p = 1.72e-02	n. a.
MAP3K1	rs726501	1.17 (0.99;1.38) p = 6.11e-02	1.12 (0.91;1.37) p = 3.01e-01	1.22 (1.00;1.50) p = 4.92e-02	1.13 (1.10-1.16)
C17orf59	rs8531	0.81 (0.70;0.93) p = 3.53e-03	0.87 (0.73;1.03) p = 1.07e-01	0.76 (0.63;0.91) p = 2.69e-03	n. a.

- GWAS: Nur moderat-penetrante Risikoallele entdeckt
- Evt. weitere Hochrisikogene?

Hemminki et al. IJC in press





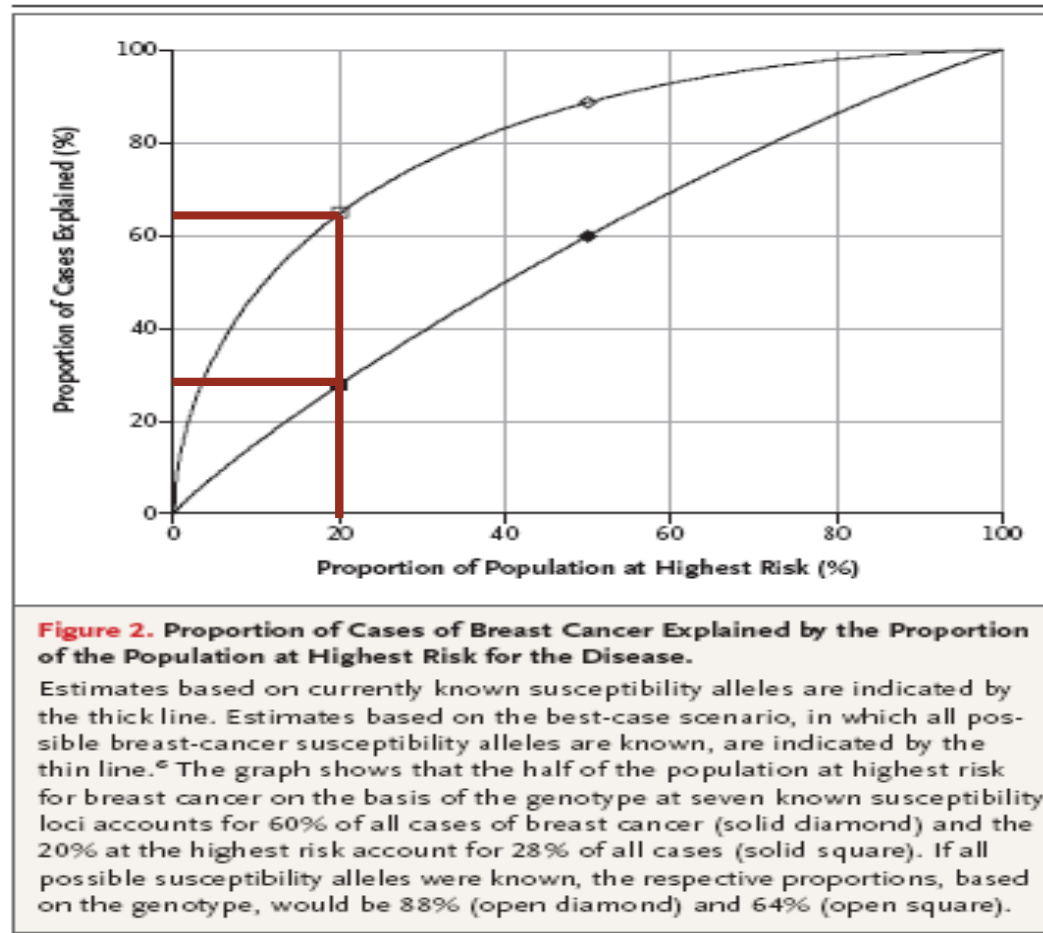
Derzeitiger Stand

-	Rel. Risiko
3 hoch-penetrante Gene BRCA1/2/3	6-8
4 moderat-penetrante Gene CHEK2, ATM, PALB, BRIP	2-4
>10 niedrig-penetrante Gene e.g. FGFR, TNRC9, LSP1, MAP3K1	1-2



Polygenes, risk prediction and targeted prevention of breast cancer

Pharoah et al. NEJM 2008





Was bedeutet dies für die Klinik?

**Können neue genetische Risikofaktoren
umgehend in die klinische Diagnostik
eingeführt werden?**

**Kann basierend auf den Ergebnissen einer
solchen Diagnostik eine Prävention
angeboten werden?**



Voraussetzungen für eine risikoadaptierte KFU

1. Es stehen valide **Risikoindikatoren** zur Identifikation von Risikopersonen zur Verfügung *und*
 2. der charakteristische **Phänotyp** (e.g. pathologischer Subtyp und Krankheitsverlauf) ist bekannt *und*
 3. es stehen valide **diagnostische Indikatoren** zur Verfügung *und*
 4. deren Effektivität ist in der Risikogruppe mit ausreichender **Evidenz** (harte Endpunkt) nachgewiesen.
- Es müssen alle 4 Voraussetzungen erfüllt sein.



Charakteristika geeigneter Risikoindikatoren

- Hoher positiver und negativer Vorhersagewert
- Zuverlässige und objektivierbare Bestimmbarkeit
- Geringe Belastung der Probanden
- Kostengünstige Bestimmung
- Starke Assoziation und ausreichende Prävalenz
- Biologische Beziehung zum Krankheitsprozess
- Gen-Gen-Interaktionen, additive Effekte?



Validierung der Diagnoseverfahren im Risikokollektiv

Wahrheit

Ausgang KFU		Frühstadium, das zur Erkrankung führt	Frühstadium, das latent bleibt	gesund
	Positiv	Richtig positiv	Überdiagnose	Falsch positiv
	Negativ	Falsch negativ	Richtig negativ	Richtig negativ

Nach Raffle & Gray 2007

Cave: In Risikogruppen **Spectrum Bias** möglich, d.h. die Testgüte ist im Risikokollektiv anders als in Allgemeinbevölkerung

- Sensitivität und Spezifität müssen in der Risikogruppe prospektiv bestimmt werden



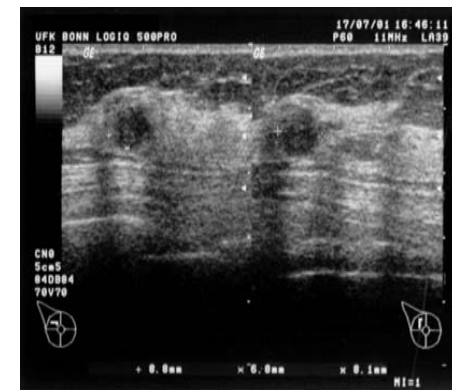
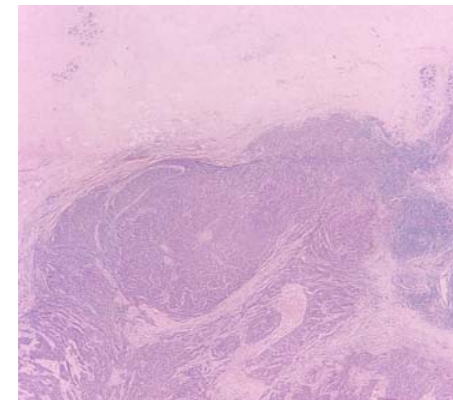
Spektrumbias der BRCA1-assoziierten MaCa

Höhere Wachstumsrate (Tumorverdopplungszeit 40 Tage versus 120 Tage)

Spezifischer histologischer Phänotyp: G3, triple negativ, lymphozytäre Infiltration, polyzyklischer Randsaum

Spezifischer klinischer Phänotyp: fibroadenom-ähnliches Erscheinungsbild in der Bildgebung

- Der Nachweis der Mortalitätsreduktion durch das intensivierete Früherkennungsprogramms steht noch aus





Zusammenfassung

- Die Identifizierung von Risikokollektiven wird zukünftig möglich sein
- Die Einführung risiko-adaptierter Präventionsprogramme erfordert ein strukturiertes Konzept
- Hiernach sind Präventionsstudien mit hoher Qualität durchzuführen
- Diese sollten in spezialisierten Zentren erfolgen



Chancen einer risiko-adaptierten Krebsfrüherkennungsuntersuchung (KFU)

- Die Kenntnis über ein erhöhtes Risiko kann die *Akzeptanz* für KFU sowie Primärprävention steigern
- Durch die höhere Erkrankungsrate in Risikokollektiven ist eine Erhöhung der *Tumorfindungsrate* möglich
- Die *Anzahl der falsch positiven Befunde* ist bei hoher Erkrankungsrate niedrig
- *Hochspezifische Maßnahmen* sind dadurch bezahlbar
- Die Konzentration der KFU auf Risikopopulationen kann zu einer *Abnahme der allgemeinen KFU* führen