

Interdisziplinäre Verbundforschung bei erblicher Krebsdisposition

Kostenoptimierung in der molekularen Diagnostik des HNPCC

C. Engel, Leipzig

Verbundprojekt
der Deutschen Krebshilfe
„Familiärer Darmkrebs“



Familiärer Darmkrebs

5-10% aller Darmkrebserkrankungen

- 3.500 - 7.000 Fälle pro Jahr in Deutschland

Keimbahnmutation in

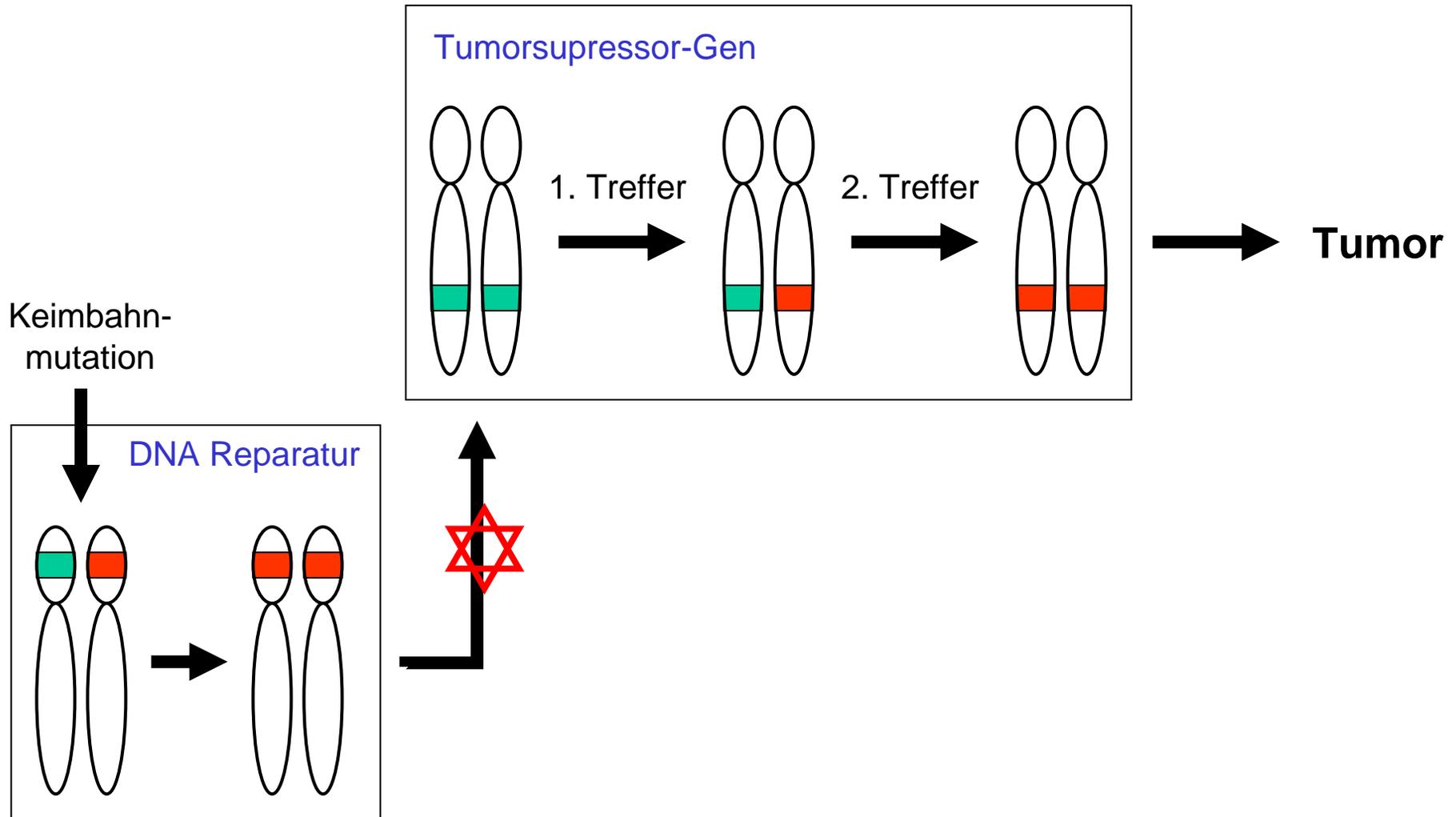
- Tumorsuppressorgenen
- DNA-Reparaturgenen

Erbliche Krebsdispositions-Syndrome

Verschiedene Formen

- FAP (Familiäre adenomatöse Polyposis): APC-Gen
- **HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer):**
Mismatch-Repair-Gene MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2
- selten: Peutz-Jeghers-Syndrom, Li-Fraumeni-Syndrom

Erbliche Disposition und Zwei-Treffer-Hypothese



Prototyp: FAP



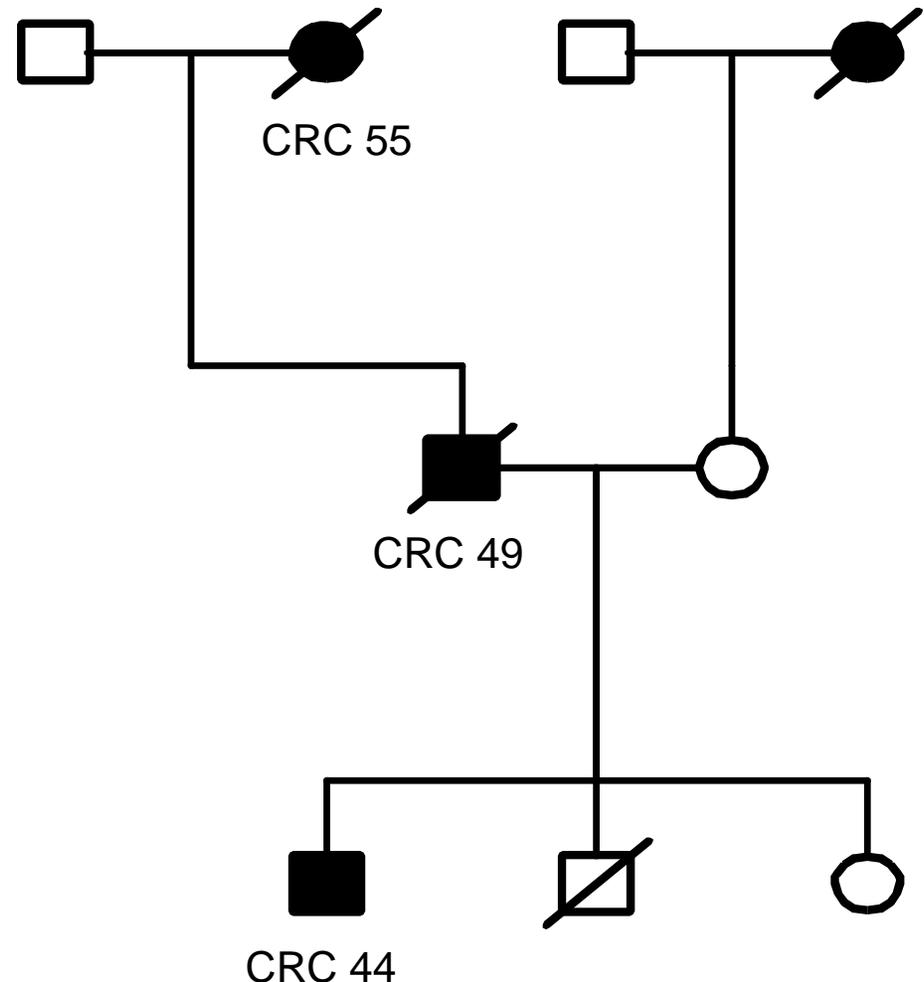
→ unbehandelt praktisch 100% Entartungsrisiko

HNPCC: Familiäre Häufung

Amsterdam-II-Kriterien

Mindestens 3 Betroffene und:

- einer der Betroffenen ist ein erstgradig Verwandter der beiden anderen
- zwei aufeinanderfolgende Generationen sind betroffen
- bei mindestens einem Betroffenen Ersterkrankung <50. Lebensjahr



Tumorspektrum und Penetranz

Tumorlokalisation	Penetranz (70. Lebensjahr)
Kolorektum	ca. 80–90 %
Endometrium	ca. 43–60 %
Magen	ca. 13–19 %
Ovar	ca. 9–12 %
Harnwege	ca. 3–10 %
Gehirn	ca. 3–4 %
Dünndarm	ca. 1–4 %
Hepatobiliäres System	ca. 2 %

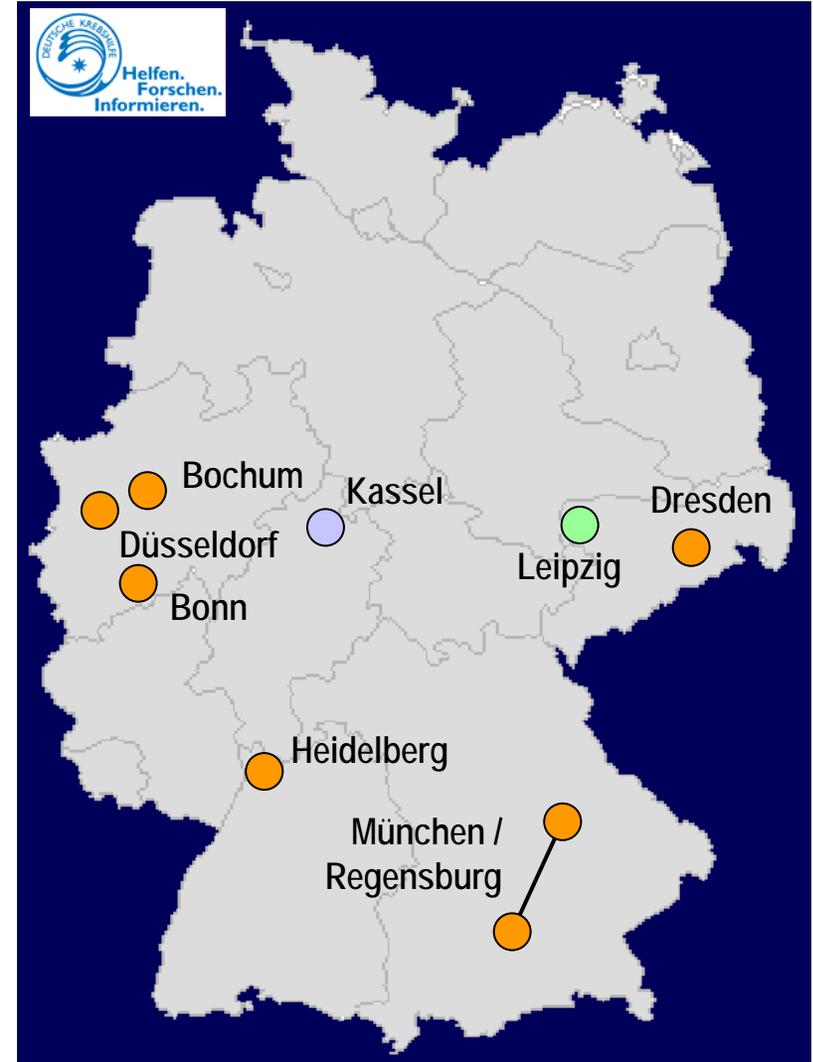
Verbundprojekt der Deutschen Krebshilfe

Zielsetzung

Aufbau eines interdisziplinären Betreuungsangebotes für Angehörige von HNPCC-Familien

- Humangenetische, klinische und psychoonkologische Beratung/Betreuung
- Molekulargenetische Diagnostik (Tumoranalyse, Mutationssuche) bei Indexpatienten
- Prädiktive Diagnostik bei Ratsuchenden
- Engmaschige Früherkennungsmaßnahmen bei Risikopersonen

Wissenschaftliche Datengewinnung



HNPPC-Diagnostik

- Klinische Kriterien, welche das Vorliegen einer erblichen Grundlage wahrscheinlich machen
 - Amsterdam-I / Amsterdam-II-Kriterien
 - Bethesda-Guidelines
- Tumor-Diagnostik (Screening)
 - Mikrosatelliten-Analyse
 - Immunhistochemie
- Mutationssuche ("Gold-Standard")

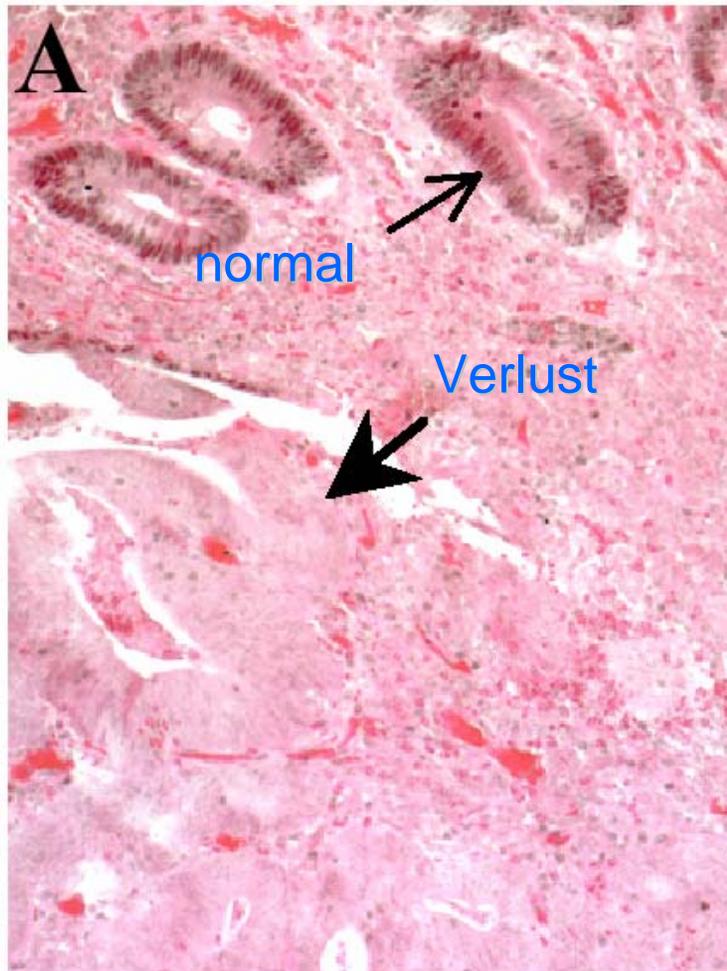
Mikrosatelliten-Analyse (MSA)

- Vergleich repetetiver DNA-Sequenzen zwischen Tumor und Normalgewebe
 - z.B. Mono-Repeats: 40 x "A"; Direpeats: 24 x "CA"
 - Verkürzung oder Verlängerung der Repeats
- Screening-Verfahren in der HNPCC-Diagnostik

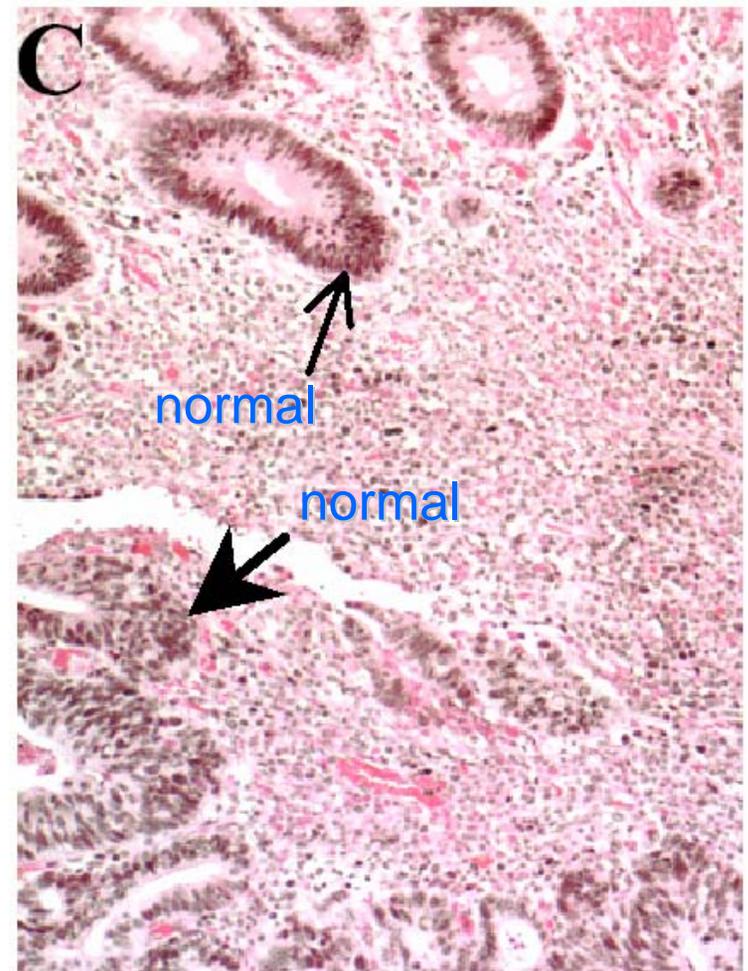
	HNPCC	sporadisch
CRC	75 - 100%	15%
Endometrium	75 %	17%

Immunhistochemie (IHC)

MSH6



MLH1



Plaschke J, et al; Hum Mutat 2004 Mar;23(3):285.

Diagnostisches Problem

HNPCC Diagnostik

Es kann nicht jeder CRC-Fall auf MMR-Mutation untersucht werden

→ Schrittweise Diagnostik

- Klinische Kriterien (limitierte Sens und Spez)
- Mikrosatellitenanalyse MSA (sehr sensitiv, aber teuer, Gen-unspezifisch)
- Immunhistochemie IHC (weniger sensitiv, billiger, Gen-spezifisch!)

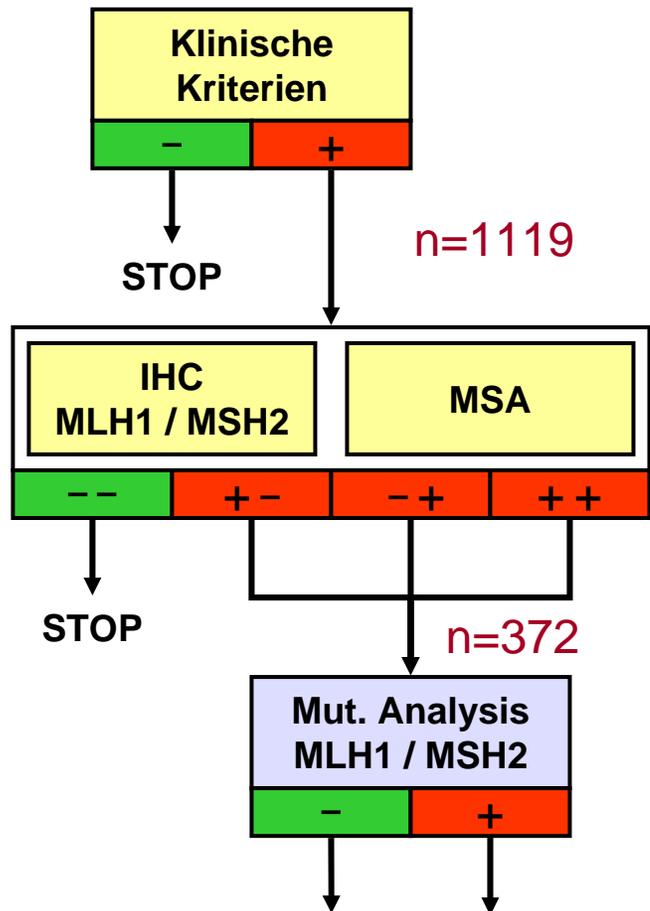
Fragen

1. Kann die MSA durch die IHC ersetzt werden?
2. Optimale schrittweise Anwendung von IHC und MSA?
3. IHC oder MSA zuerst?
4. Kosten der Strategien?
5. Stellenwert klinischer Information?

Patienten und Methode

- n = 1119 nicht-verwandte Indexpatienten
- Einschlusskriterien: Amsterdam I/II oder Bethesda
- Alle Tumoren wurden untersucht mit MSA und IHC (MLH1 and MSH2)
- Mutationssuche, wenn MSA und/oder IHC auffällig

Parallele Anwendung von IHC und MSA



P(Mut+):	21%
P(MSA+):	33%
P(IHC+):	28%
P(Mut+ MSA+ \cap IHC+):	62%

n=230 mit pathogener Mutation in MLH1 or MSH2

Ergebnis MSA, IHC, Mutationssuche

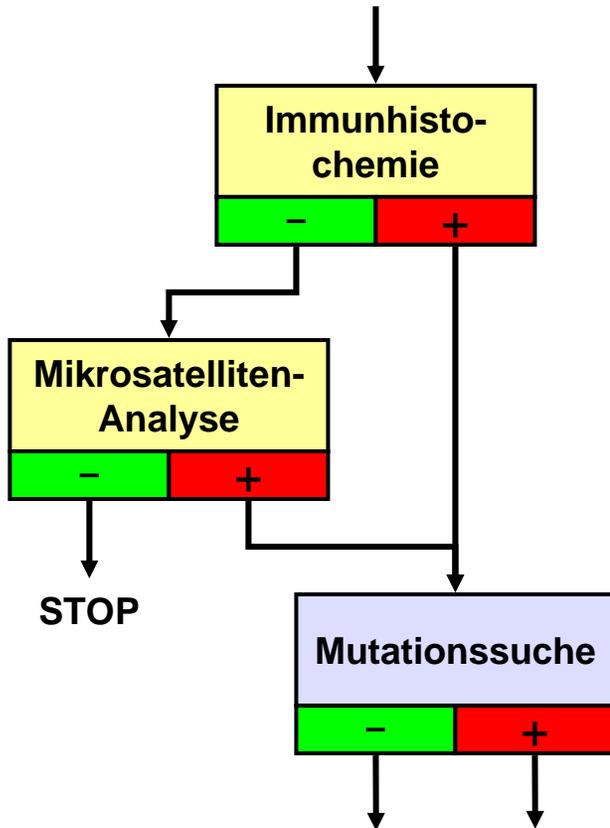
IHC MLH1 / MSH2	MSA	n	%	Mutationen MLH1 / MSH2
-	-	747	66.8	(0 von 49)
-	+	58	5.2	14
+	-	3	0.3	0
+	+	311	27.7	216
<i>Summe</i>		1119		230

- MSA ist nicht zusätzlich informativ, wenn IHC bereits positiv!
- 14 Mutationen wurden durch IHC nicht erkannt!

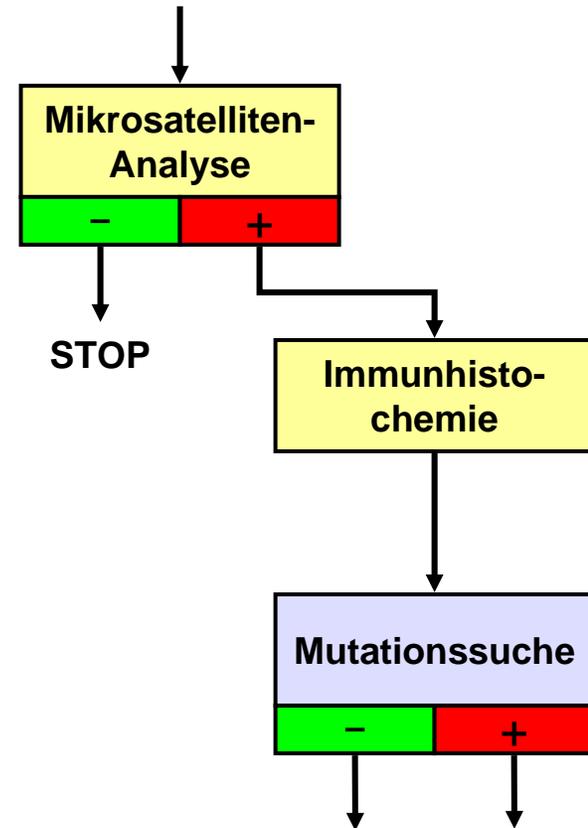
➔ IHC kann MSA nicht gleichwertig ersetzen!

Sequentielle Strategien

Strategie A



Strategie B



Welche Strategie ist kosteneffektiver?

Kosten

der verschiedenen Strategien

"Strategie P" (IHC + MSA)

$$C_P = C_{MSA} + C_{IHC}$$

"Strategie A" (IHC zuerst)

$$C_A = C_{IHC} + (1 - p_{IHC}) \cdot C_{MSA}$$

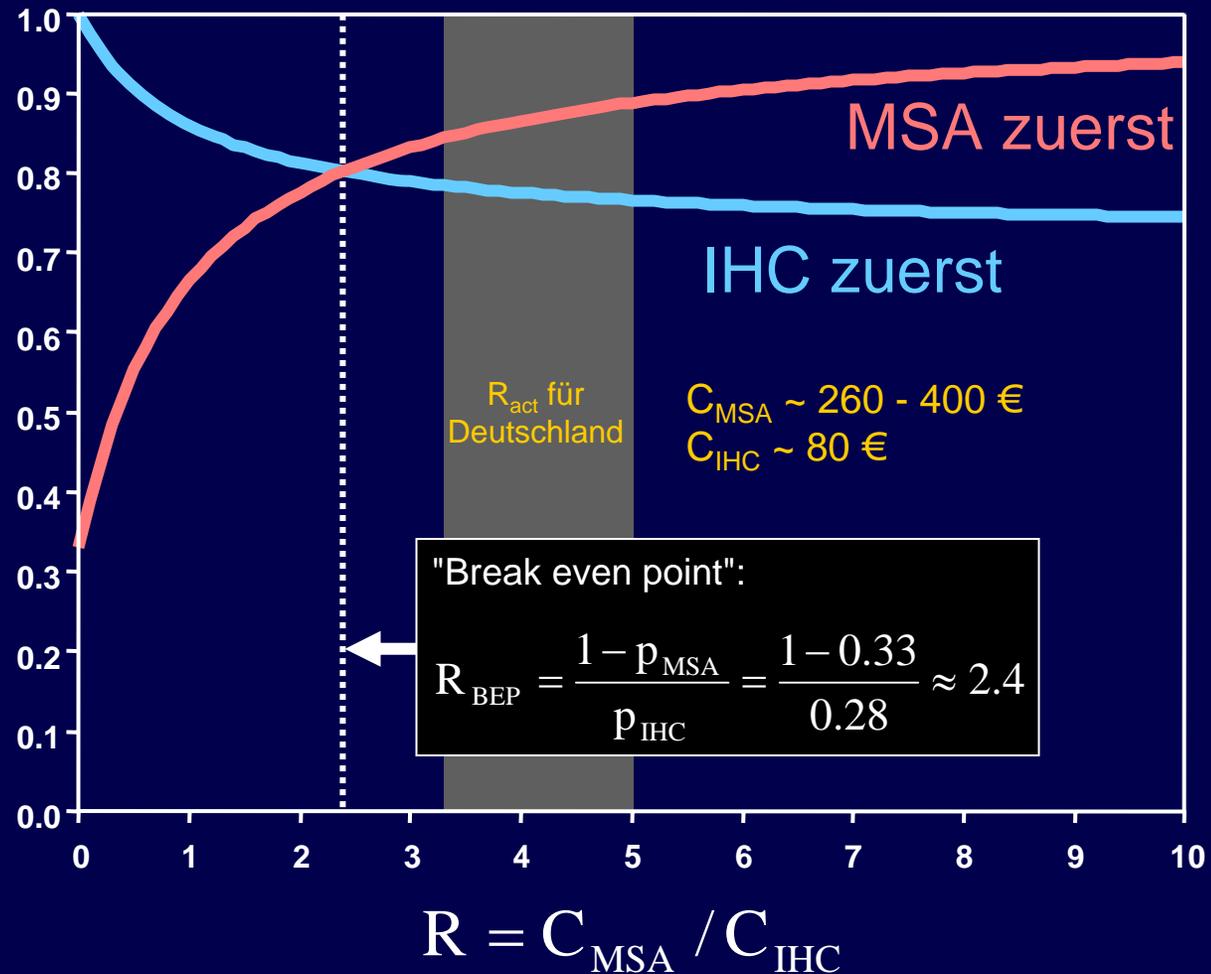
"Strategie B" (MSA zuerst)

$$C_B = C_{MSA} + p_{MSA} \cdot C_{IHC}$$

Kostenvergleich

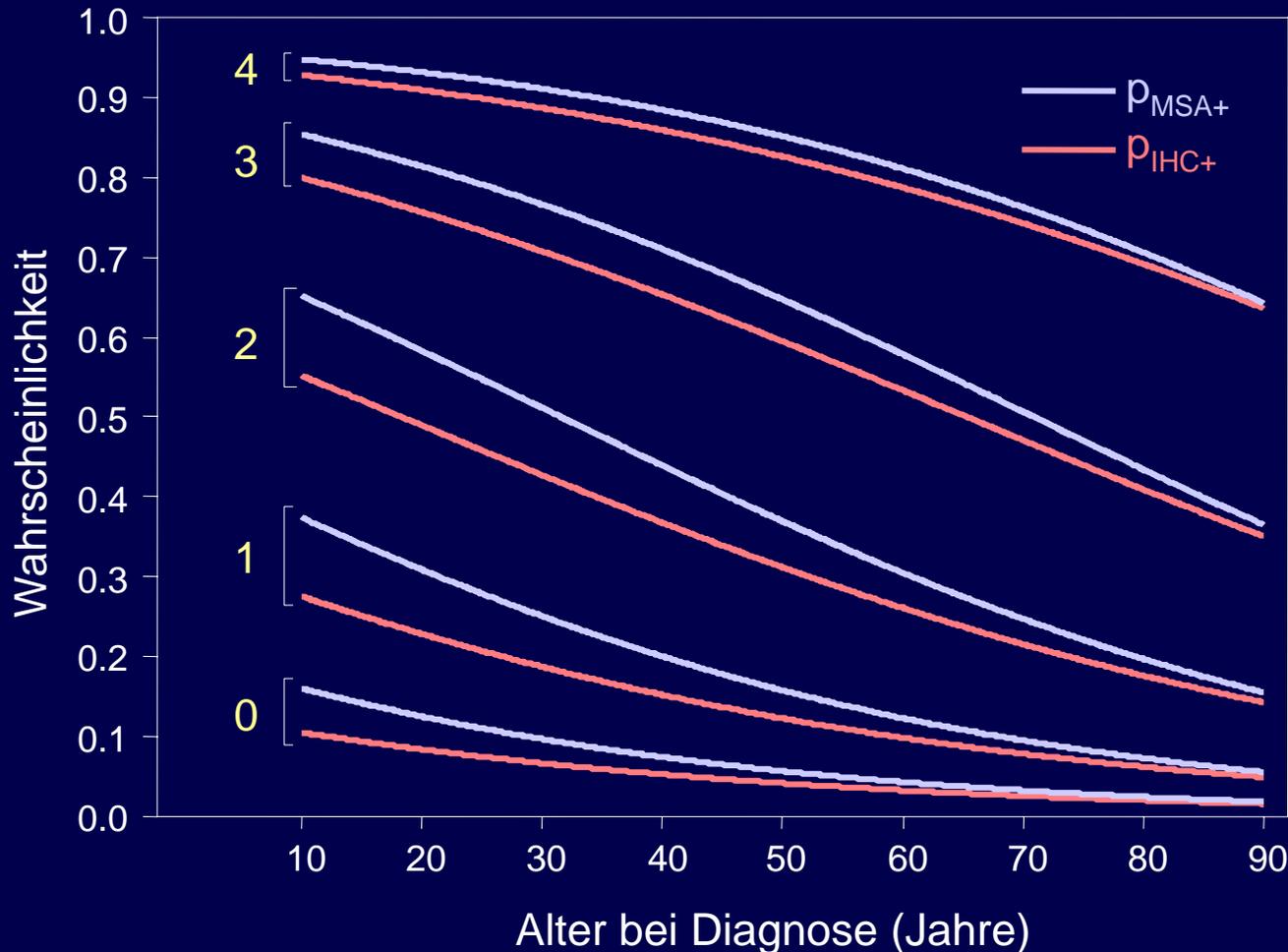
relativ zur Parallel-Strategie

Kosten
(relativ zur
Strategie "P")



Individuelle Vorhersage von $p_{\text{MSA}+}$ und $p_{\text{IHC}+}$

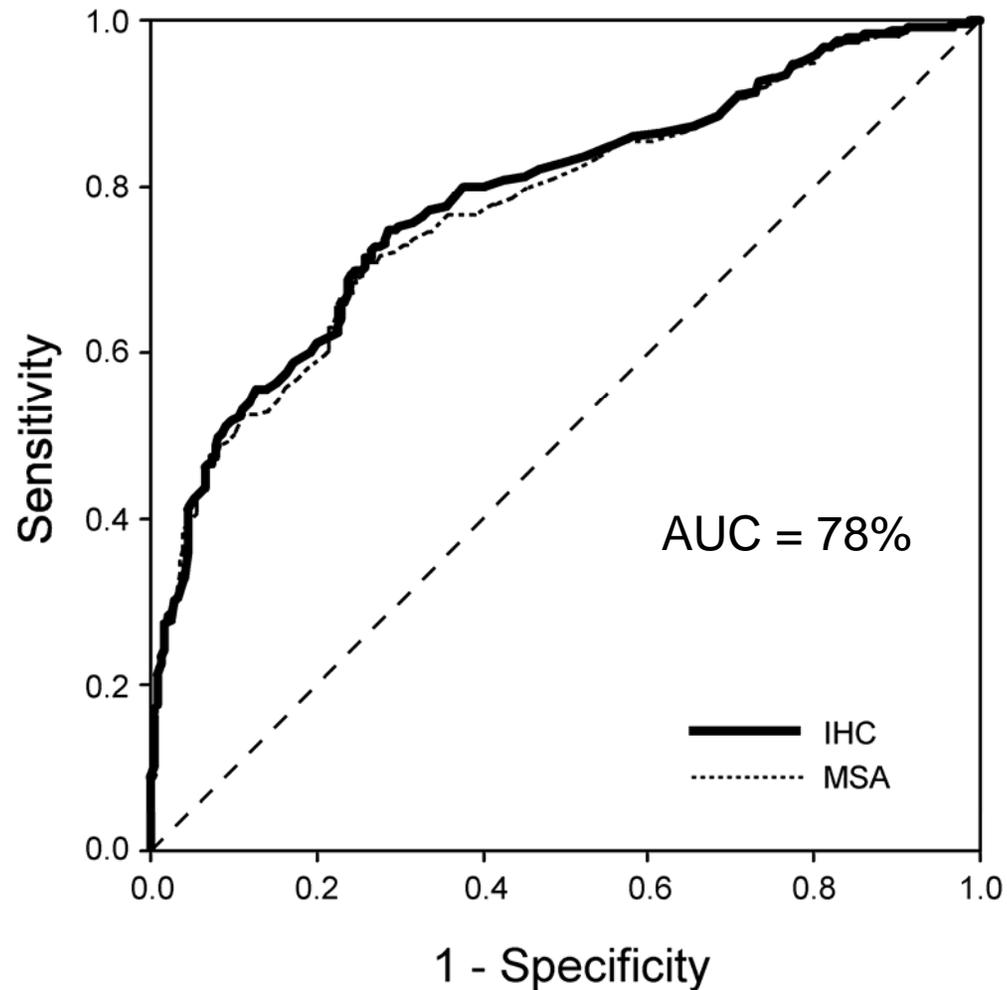
Logistisches Regressionsmodell



Prädiktoren (Indexpatient):

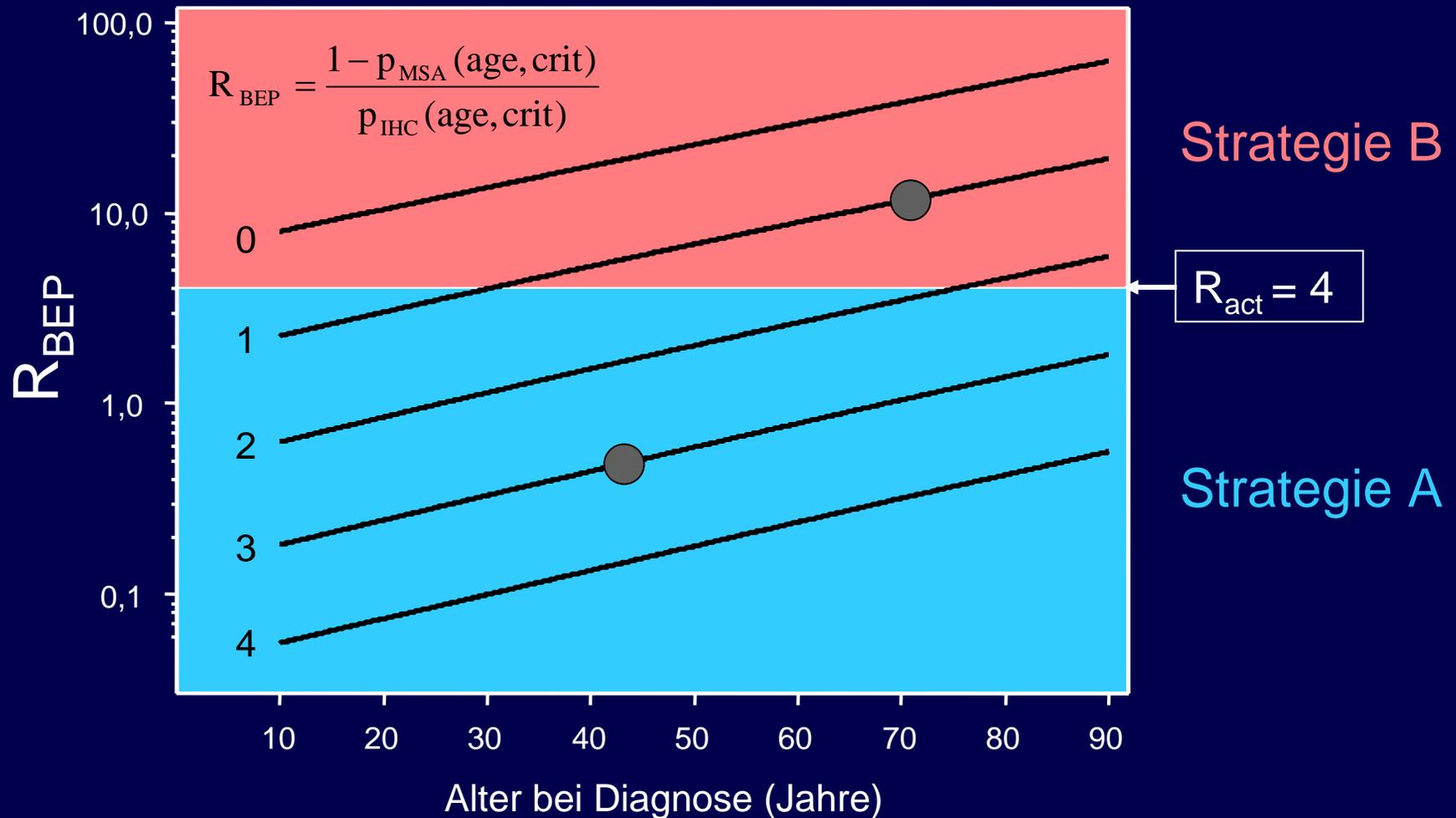
- Alter bei Diagnose
- Anzahl der erfüllten klinischen Kriterien:
 - Amsterdam 2
 - Bethesda 2
 - Bethesda 3
 - Bethesda 4

ROC-Kurve

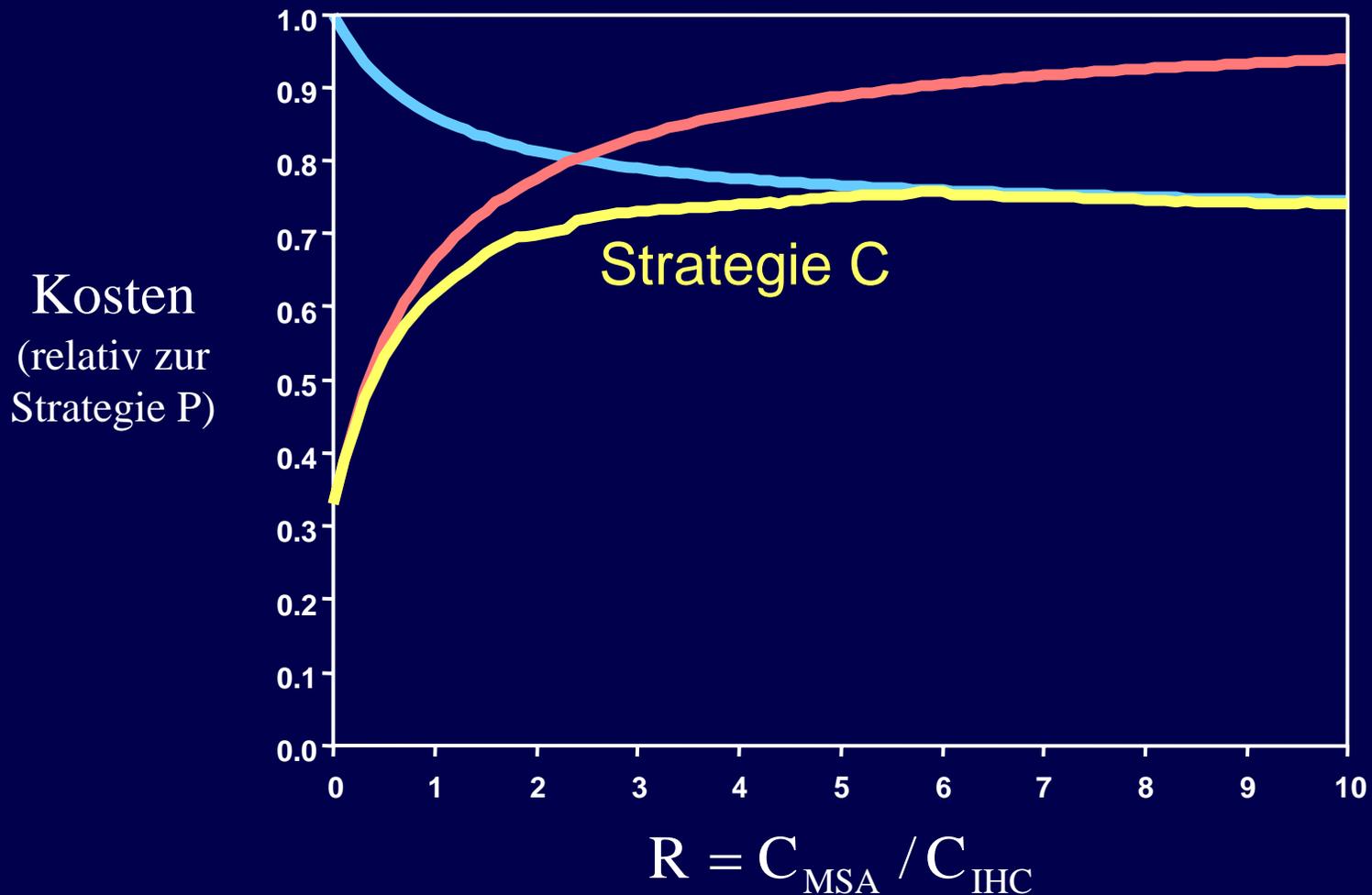


Individuelle Zuweisung zu Strategie A oder B

Berechnung des erwarteten R_{BEP}



Kosten der Individualstrategie



Schlußfolgerung & Ausblick

- IHC kann MSA derzeit nicht ersetzen
- Schrittweise Anwendung von MSA und IHC ist gleich effektiv bei geringeren Kosten (verglichen mit paralleler Anwendung)
- Klinische Informationen lassen sich zur individuellen Zuweisung des Patienten in den kostengünstigsten der alternativen sequentiellen Pfade nutzen
- Kostenreduktion von ~25% in unserer Patientenpopulation

- Validierung des Modells an weiteren Daten
- Berücksichtigung von MSH6

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!