

# Empirische Mutationsraten und phänotypisches Erscheinungsbild BRCA assoziierter Karzinome

Rita Schmutzler

Molekulare Gynäko-Onkologie, Frauenklinik

Universität zu Köln

**Konsortium  
Familiärer Brust- und  
Eierstockkrebs  
der Deutschen Krebshilfe**



Verbundprojekt Familiärer Brust- und Eierstockkrebs  
gefördert durch die Deutschen Krebshilfe 1997-2004  
In der Regelversorgung seit 2005



1. Häufigkeit und Phänotyp des erblichen Mamma- und Ovarialkarzinoms
2. Mutationsanalyse und Konsequenzen für die klinische Betreuung
3. Suche nach weiteren Risikogenen
4. Phänotypische Besonderheiten

# Mammakarzinom: 55.000 Neuerkrankungen pro Jahr

25% familiäre  
Mammakarzinome

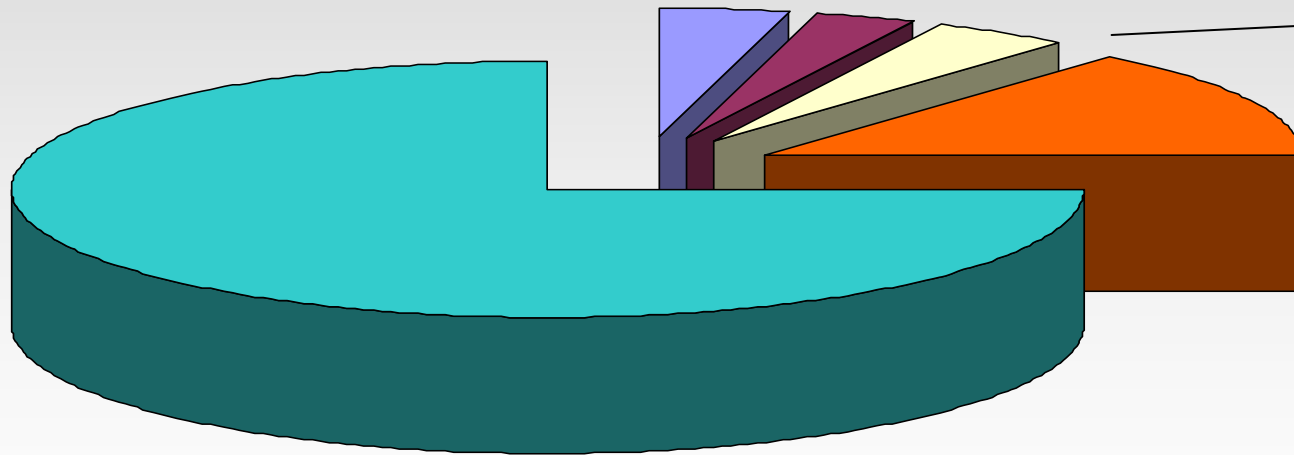
75% Sporadische  
Mammakarzinome

3% BRCA1

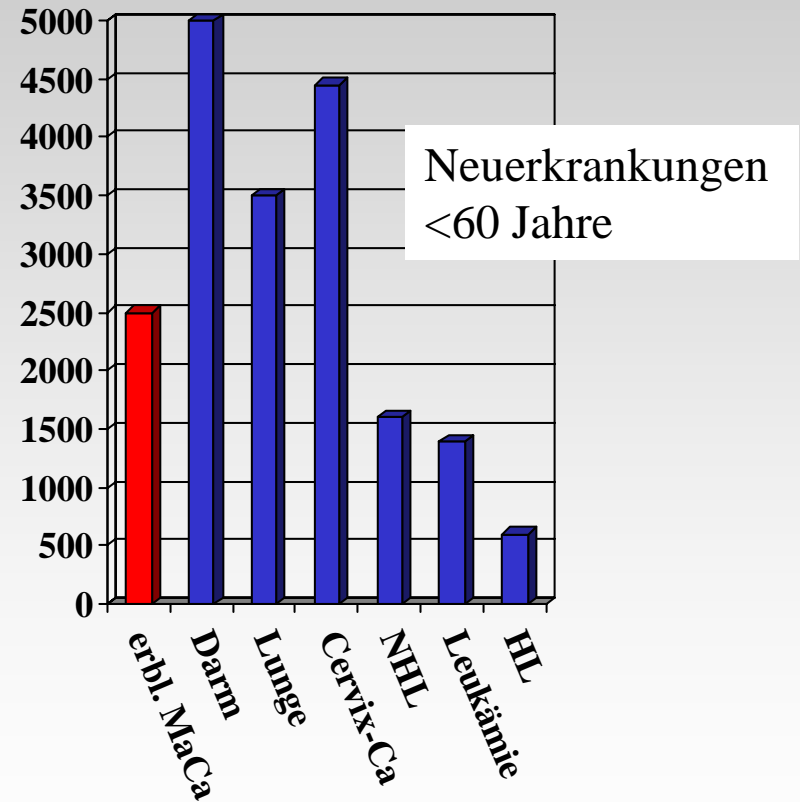
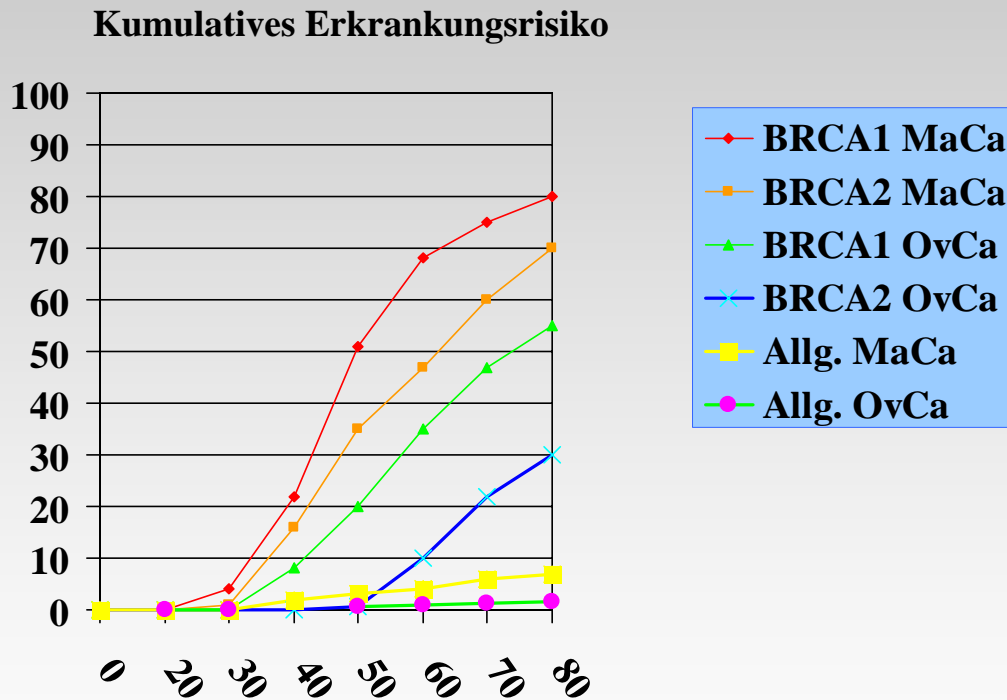
2% BRCA2

BRCA?

15-20%  
Familiäres  
Cluster



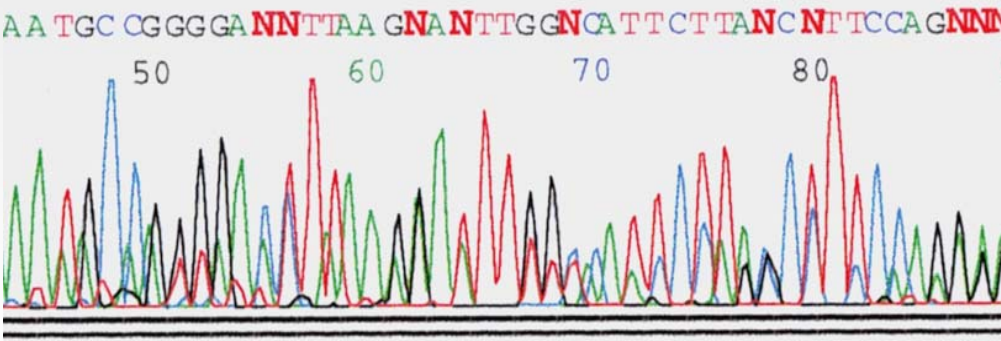
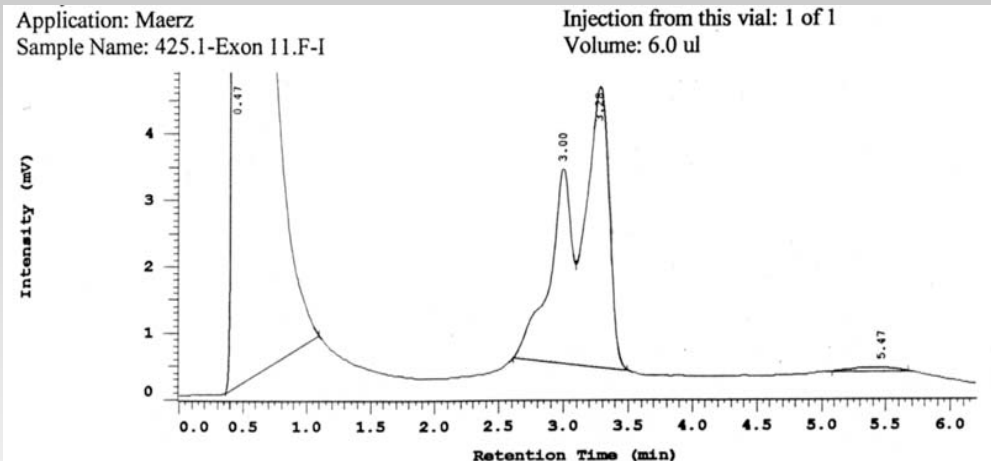
# Penetranzen und Häufigkeit des erblichen Mammakarzinoms im Vergleich zu anderen Tumorentitäten (GEKID 2006)



Das erbliche MaCa ist eine häufige und gesundheitsökonomisch relevante Tumorentität

# Leistungsbilanz Genanalyse Juli 2006

DHPLC/ Sequenzierung:  
Standardisiert, qualitätskontrolliert, SOPs



BRCA1 2261delT, Stop

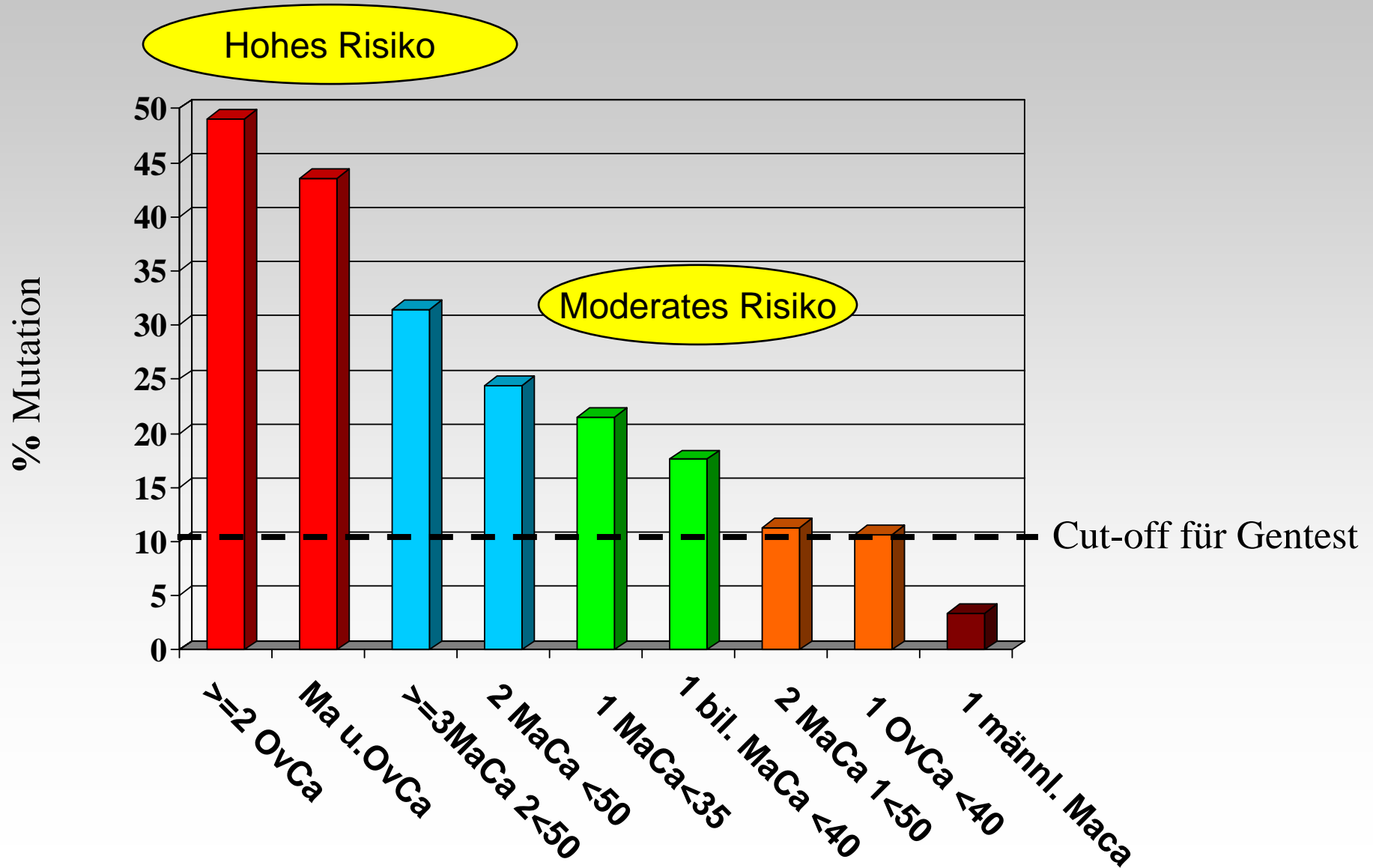
3669 Familien Gentest

598 Familien mit pathogener  
BRCA1-Mutation

291 Familien mit pathogener  
BRCA2-Mutation

Mutationsdetektionsrate: 24%

# Empirische Mutationswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von der Familienkonstellation



## Häufigste Gründermutationen in BRCA1 und BRCA2

	Mutation	Absolut	relativ
BRCA1	Exon 20, c5385insC	118	13%
	Exon 5, c300T>G	48	5%
	Exon 11, c3819delGTAAA	23	2,5%
BRCA2	Exon 10, c2041insA	21	2,3%
	Exon 16, c4808C>G	20	2,2%
	Exon 24, c5622C>T	18	2%
	Exon 2, c187del AG	17	2%
	Exon 11, c4184delTCAA	15	1,6%
	Exon 12, c4302C>T	13	1,4%
	Exon 11, c1806C>T	13	1,4%
	<b>Top Ten gesamt</b>	<b>306 von 918</b>	<b>33,3%</b>



Präscreening möglich

# Suche nach weiteren BRCA Genen

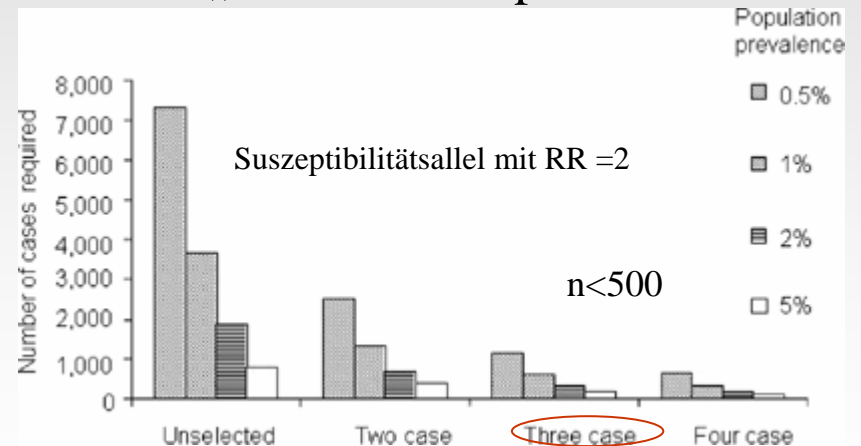
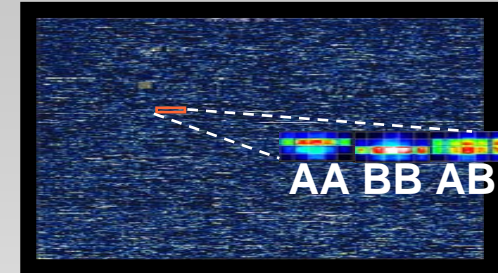
## Komplexer Erbgang

- Negative Kopplungsanalysen
- Zwillingsstudien (*Lichtenstein, Hemminki 2000*)

## Assoziationsstudien

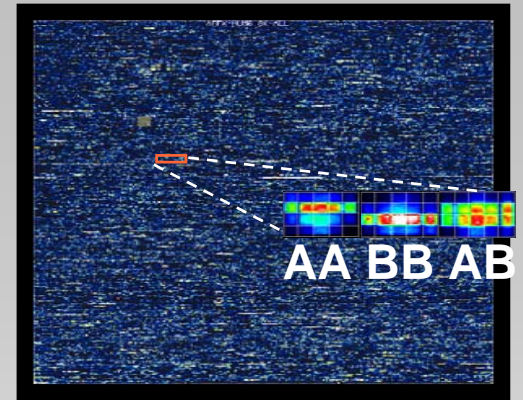
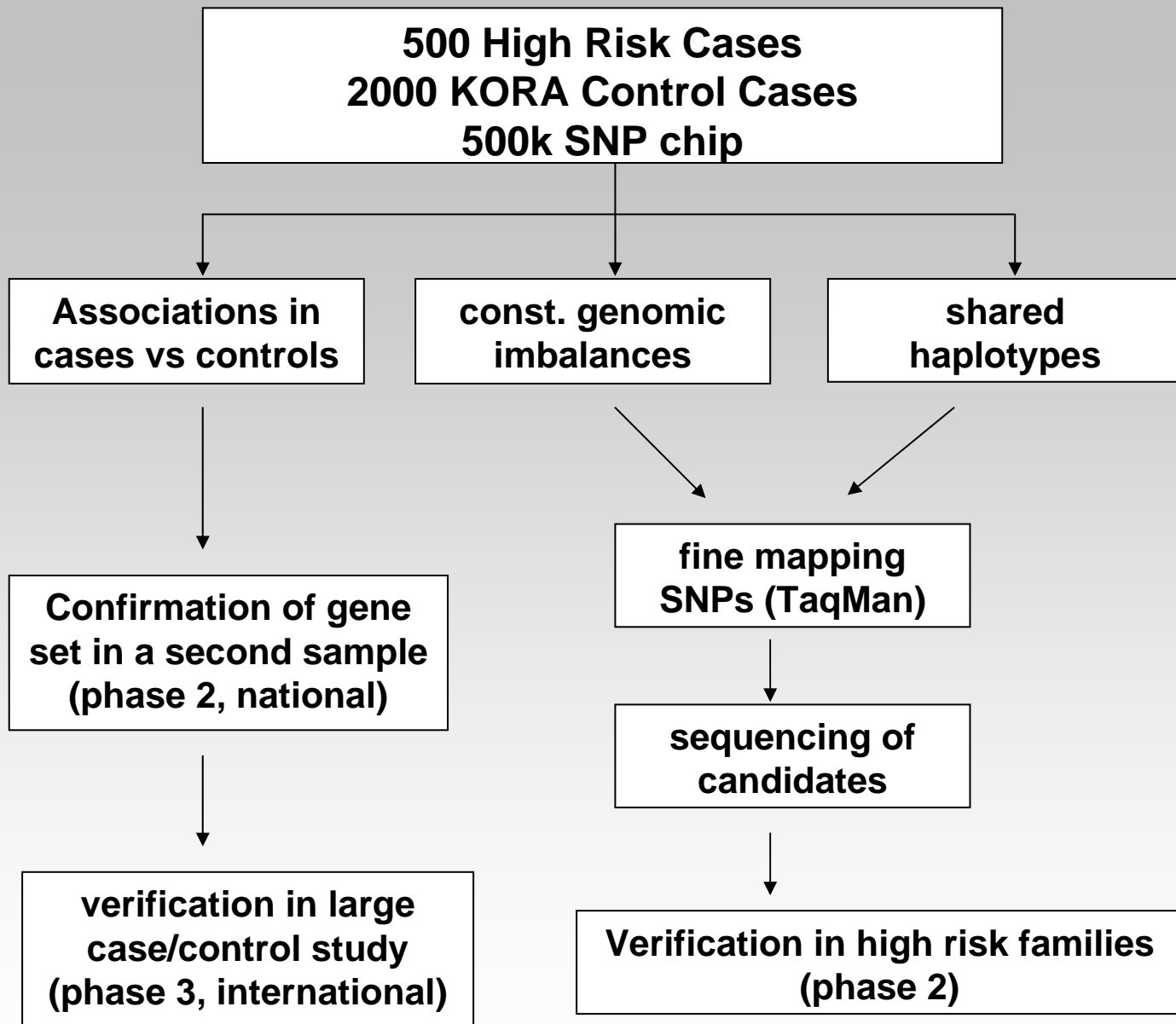
- Kandidatengenanalysen (SNPs, z.B. Chek2)  
(Kooperation mit K. Hemminki, DKFZ)

➤ Hypothesenfreie, genomweite SNP-Analyse  
in BRCA1/2 negativen Hochrisikofamilien  
(DKH-Förderung: München, Heidelberg, Berlin, Köln)

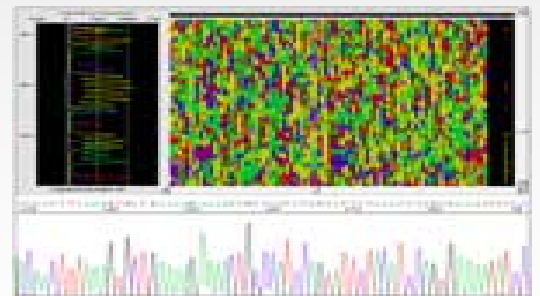
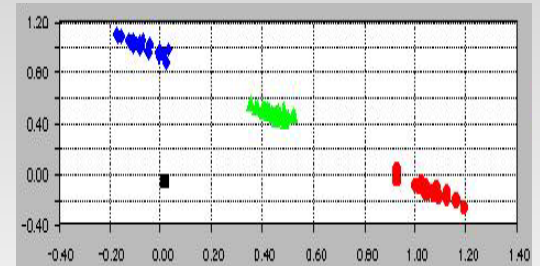


*Houlston and Peto, 2003*





Affimetrix: 500.000 SNPs  
average distance 5,8 kb



**low penetrance genes**

**high penetrance genes**

# Strukturiertes Früherkennungsprogramm im Verbundprojekt *Familiärer Brustkrebs*

---

## Brustkrebs-Früherkennung

Mamma-Sonografie*	halbjährlich
Mammografie <sup>+</sup>	jährlich
MR-Mammografie*	jährlich
Selbstuntersuchung/ärztl. Tastuntersuchung	

	Studien- gruppe	Kontroll- gruppe
T1 (<2cm)	<b>86%</b>	41%
N0	<b>83%</b>	55%

$P < 0,001$ , Schmutzler et al. *EJCP* in press

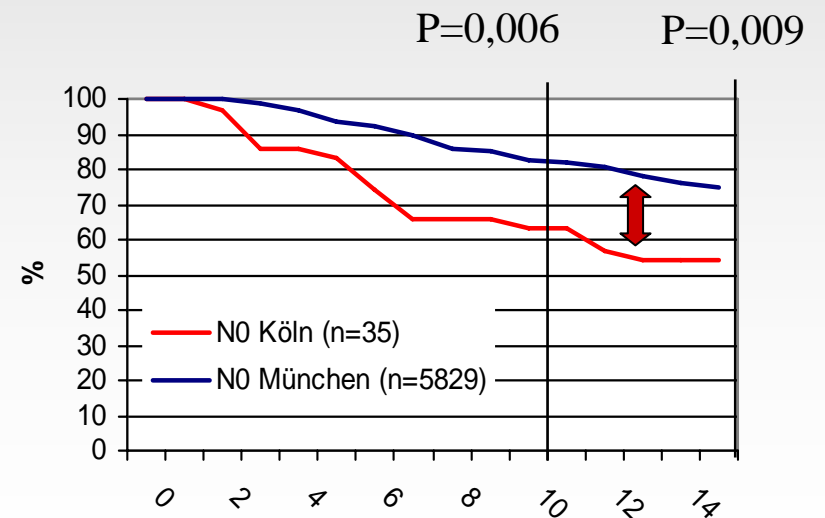
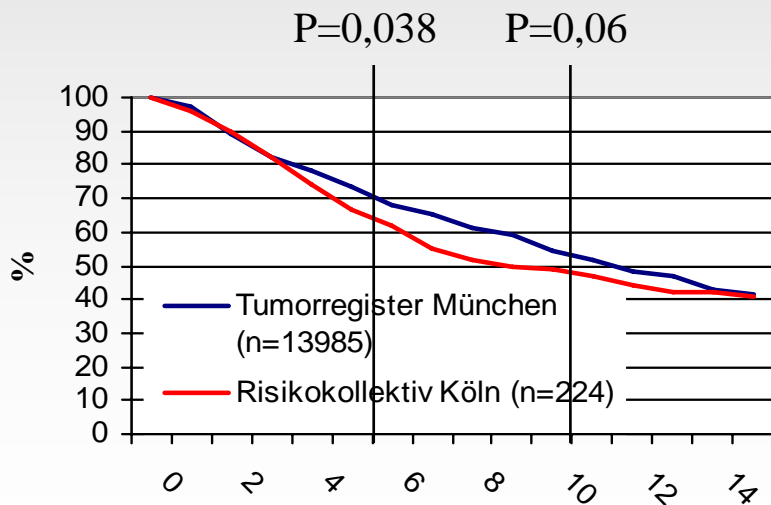
- Surrogatmarker belegen Nutzen des Screenings
- Aber keine harten Endpunkte (DFS, OS)

# Tumorgröße, Nodalstatus und Überleben

	Allgemeinbevölkerung	BRCA1	p	BRCA2	p	BRCA1/2 negativ	p
Anteil N+ bei pT1	~ 30 %	14 %	<b>0.05</b>	17 %	0.2	36 %	0.15
Anteil N+ bei pT2	~ 55 %	28 %	<b>0.02</b>	57 %	0.86	42 %	0.57

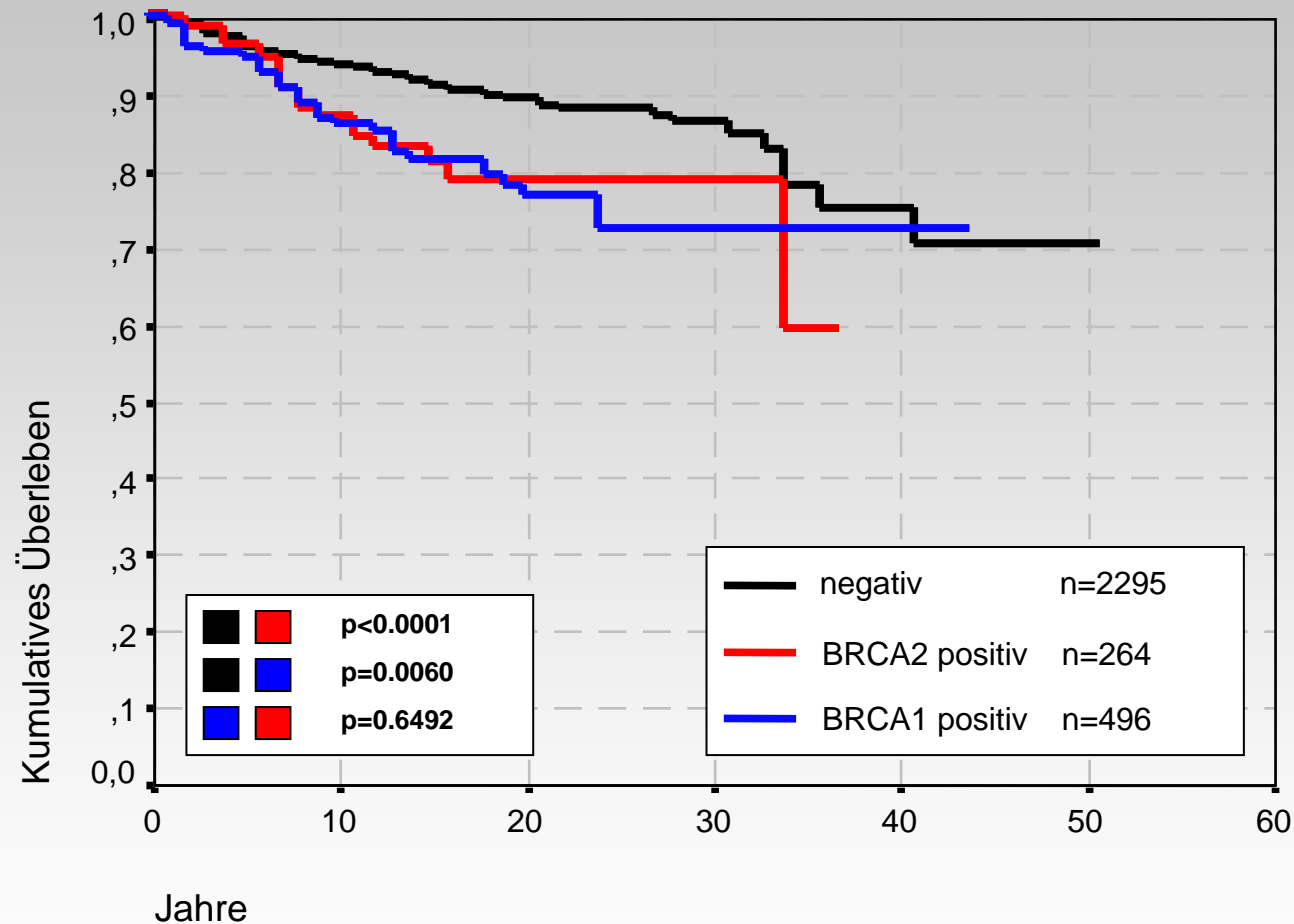
Foulkes et al. Cancer 2003

➤ Haben BRCA1 Tumoren eine bessere Prognose?



Robson et al. BCR 2004, Rhiem et al. in preparation

# Überleben in Abhängigkeit vom Mutationsstatus



➤ Prospektive Rezidiv- und Mortalitätsraten zur Bewertung der Effektivität der Früherkennung !

# Zusammenfassung

Durch eine **genetische Testung** kann das statistische Risiko in 25% der Fälle konkretisiert werden

Dem Konsortium steht nun ein umfangreiches Kollektiv zur Identifikation **neuer Risikogene** zur Verfügung

Erbliche Tumoren weisen histopathologische und klinische Besonderheiten auf, die für die **Prävention, Diagnostik und Therapie** relevant sind

- Neue klinische und wissenschaftliche Erkenntnisse zum erblichen MaCa erfordern eine einheitliche, umfassende und ergebnis-orientierte Dokumentation, Qualitätskontrolle und Verlaufsbeobachtung  
(online Dokumentationssystem BRCA2006)

# Danke

---

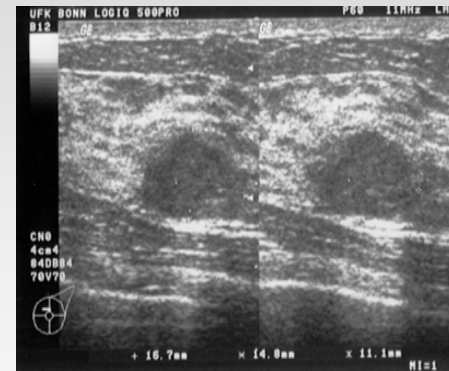
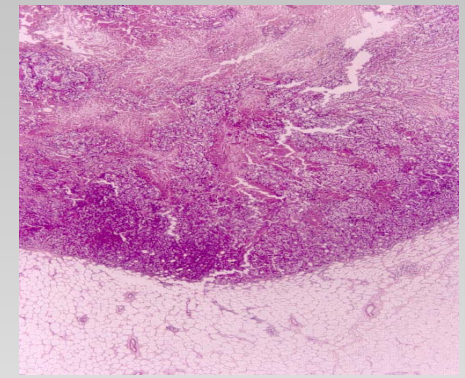
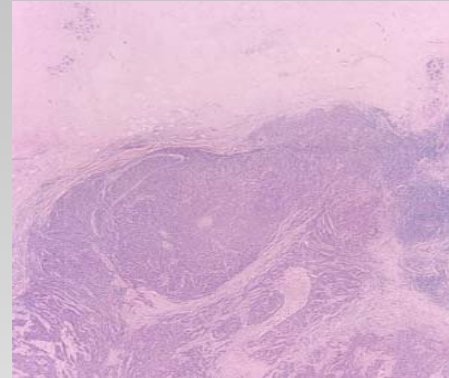
- Zentrum Berlin: Prof. Scherneck
- Zentrum Düsseldorf: Dr. Nestle-Krämling
- Zentrum Dresden: Prof. Diestler
- Zentrum Frankfurt: Prof. Kaufmann
- Zentrum Heidelberg: Prof. Bartram
- Zentrum Kiel: Prof. Jonat, Prof. Arnold
- Zentrum Köln/Bonn: Prof. Schmutzler
- Zentrum Leipzig: Prof. Froster
- Zentrum München: Prof. Meindl, Prof. Kiechle
- Zentrum Münster: Prof. Horst
- Zentrum Ulm: Prof. Kreienberg
- Zentrum Würzburg: Prof. Grimm
- Dokumentations-Zentrale Leipzig: Prof. Löffler, Dr Engel



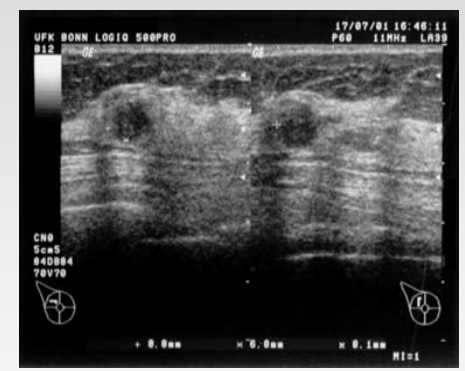
Allen Patientinnen  
und Ratsuchenden

# Genotyp-/Phänotyp-Korrelation (BRCA1)

- Medullärer Subtyp (10%)
- Polyzyklischer Randsaum
- Lymphozytäre Infiltration
- Synzytiales Wachstum
- Grading: 3



33 J, pT1N0M0, G3, HR  
neg. medullär



54 J, pT1N0M0, G2, HR  
neg. invasiv duktal

