

# PID und Krebs

AUTORINNEN:  
KIRSTEN WITTKÉ,  
CARMEN SCHEIBENBOGEN  
UND IL-KANG NA

**Wir kennen heute verschiedene Zusammenhänge zwischen dem Immunsystem und der Krebsentstehung. Das Immunsystem spielt eine fundamentale Rolle in der Abwehr externer und interner Gefahren. Es ist nicht nur für die Infektabwehr (externe Gefahr) zuständig, sondern ist grundsätzlich auch in der Lage Krebszellen (interne Gefahr) zu erkennen und unschädlich zu machen. Wir wissen außerdem, dass es verschiedene Infektionserreger gibt, die als sogenannte „Onkogene“ wirken können und damit die Entstehung und das Wachstum von Krebszellen fördern können. Auch in der Kontrolle dieser Erreger kommt dem Immunsystem eine wichtige Rolle zu.**

**Viele Patienten mit Primären Immundefekten (PID) fragen sich daher, ob sie ein erhöhtes Risiko haben, an Krebs zu erkranken. Schon seit den 60er Jahren ist bekannt, daß PID-Patienten tatsächlich häufiger an Krebs erkranken als die Gesamtbevölkerung. Eine Auswertung des amerikanischen PID-Registers (USID) hat 2018 gezeigt, dass insgesamt, wenn man alle PID-Erkrankungen und alle Krebsarten zusammenzählt, das Risiko an Krebs zu erkranken für PID-Patienten 1,4-fach höher ist als für die Gesamtbevölkerung <sup>(1)</sup>. Jedoch ist das Risiko auch davon abhängig, um welche Form einer PID-Erkrankung es sich handelt.**

## ***Welche Krebsarten treten bei PID-Patienten gehäuft auf?***

In Deutschland sind die drei häufigsten Tumorarten bei der Frau Brustkrebs, Darmkrebs und Lungenkrebs, beim Mann Prostatakrebs, Lungenkrebs und Darmkrebs. Diese Krebsarten treten bei Patienten mit PID statistisch nicht häufiger auf als in der Gesamtbevölkerung.

Es gibt jedoch Tumorerkrankungen, die besonders häufig bei PID-Patienten auftreten. Dazu gehören die Lymphom-erkrankungen. Lymphome gehen aus Zellen des lymphatischen Systems hervor, den sogenannten Lymphozyten. Es gibt eine Vielzahl verschiedener Lymphomtypen, die sich in ihrem Wachstum und Verhalten stark variieren und auch unterschiedlich therapiert werden. Als zwei große Gruppen unterscheidet man die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) von den Hodgkin-Lymphomen (HL), wobei die HL sehr viel seltener auftreten. Die NHL stehen bei der Gesamtbevölkerung an siebter Stelle der häufigsten Krebsarten bei der Frau und an sechster Stelle beim Mann. Bei vielen PID-Erkrankungen führen die Lymphome jedoch die Krebsstatistik an. In der bereits oben genannten amerikanischen Register-Studie ist das Lymphomrisiko für Patienten mit PID um das 8–10-fache erhöht <sup>(1)</sup>.

Eine weitere Krebsart, die vermehrt bei PID-Patienten auftritt, ist Magenkrebs. Ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von Magenkarzinomen ist eine bakterielle Infektion des Magens mit *Helicobacter pylori* (H.p.).

## ***Ist das Krebsrisiko für alle PID-Erkrankungen gleich?***

Die bisher genannten Zahlen stammen aus Statistiken, die alle PID-Erkrankungen in einen Topf werfen. Wir kennen aber viele verschiedene Gruppen von PID und mittlerweile mehr als 400 genetisch definierte PID. Tatsächlich sind nicht alle der mehr als 400 PID-Erkrankungen mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert. Kompliziert wird die Risikoeinschätzung auch dadurch, dass viele genetische Diagnosen (bisher) sehr selten sind und eine statistisch verlässliche Auswertung praktisch nicht durchführbar ist. Bei einigen PID-Diagnosen, wie z.B. dem Severe Combined Immunodeficiency (SCID) oder dem Wiskott-Aldrich Syndrom (WAS) stellt heutzutage eine

allogene Stammzelltransplantation im frühen Kindesalter die Therapie der Wahl dar. Das Krebsrisiko im späteren Lebensalter ist dann in der Regel allenfalls von den Folgen der Stammzelltransplantation abhängig und nicht mehr von dem PID selbst. Die Risikoeinschätzung ist daher sehr komplex, wie auch das Beispiel des Variablen Immundefektsyndroms (Common Variable Immunodeficiency – CVID) zeigt.

Das CVID ist der häufigste symptomatische primäre Immundefekt. Heute wissen wir, dass sich hinter dem CVID eine Vielzahl genetischer Defekte verbergen kann, die sehr unterschiedliche Krankheitsverläufe zeigen können. CVID wird daher auch häufig als „Regenschirmdiagnose“ bezeichnet. Die folgenden statistischen Zahlen beziehen sich auf die gesamte Gruppe der CVID-Erkrankungen, sie stellen damit natürlich keine individuelle Risikoberechnung dar und gelten nicht für die anderen Antikörpermangelkrankungen. Beim CVID ist das Risiko an einem NHL zu erkranken um etwa das 9-fache erhöht, beim Magenkarzinom geht man von einem etwa 5-fach erhöhten Risiko aus. Auch das Leukämierisiko ist höher als in der Gesamtbevölkerung. Die häufigen Krebsarten wie Brustkrebs, Darmkrebs, Prostatakrebs und Lungenkrebs treten beim CVID hingegen nicht gehäuft auf. In älteren Studien wird das Malignomrisiko deutlich höher eingeschätzt als in aktuelleren Untersuchungen <sup>(2)</sup>. Dies könnte auch an den besseren und individuelleren Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten liegen, sodass in Zukunft diese Zahlen hoffentlich noch weiter zurückgehen werden.

Das höchste Tumorrisiko aller PID besteht für die sogenannten DNA-Reparaturdefekte wie z.B. die Ataxia teleangiectatica (AT). Hierbei handelt es sich um sehr seltene PID, die häufig auch als genetische Krebsprädisposition bezeichnet werden. Durch die Beeinträchtigung eines DNA-Reparatursystems können auftretende „Fehler“ in der Erbsubstanz von Zellen nicht effizient beseitigt werden und es können somit vermehrt Krebszellen entstehen. Neben einem deutlich erhöhten Lymphom- und Leukämierisiko treten auch andere Tumorarten vermehrt auf. Patienten mit DNA-Reparatur-Defekten sollten in spezialisierten interdisziplinären Zentren betreut werden.

## **Welche Vorsorgeuntersuchungen sind sinnvoll?**

Ziel einer „Vorsorgeuntersuchung“ ist die frühzeitige Diagnose einer Krebserkrankung oder womöglich Vorstufe eines Tumors. Bei den meisten Krebsarten ist die Heilungsmöglichkeit in einem frühen Stadium der Erkrankung deutlich besser als bei einer fortgeschrittenen Erkrankung. Patienten mit PID sollten die allgemein empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen.

Welche weiteren Vorsorgeuntersuchungen speziell aufgrund der jeweiligen PID-Erkrankung sinnvoll sind, ist bislang leider kaum systematisch untersucht. Aufgrund der vielen verschiedenen PID-Erkrankungen und der unterschiedlichen Risikokonstellationen ist die Festlegung einer sinnvollen Früherkennungsstrategie sehr komplex und sollte individuell in Zusammenarbeit mit dem behandelnden Immundefektzentrum erfolgen. Hier können nur Beispiele besprochen werden.

Beim CVID ist das Magenkarzinomrisiko erhöht <sup>(2)</sup>. Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung von Magenkrebs sind u.a. eine bakterielle Infektion mit *Helicobacter pylori* (H.p.) oder auch eine sogenannte perniziöse Anämie. Es ist daher sinnvoll Patienten mit CVID auf diese Risikofaktoren zu untersuchen. H.p. kann z.B. durch einen Atem- oder Stuhltest nachgewiesen werden. Bei Patienten mit perniziöser Anämie ist in der Regel der Vitamin B12-Spiegel erniedrigt. Bei auffälligen Befunden oder Symptomen wie z.B. Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Gewichtsverlust sollte in jedem Fall eine Magenspiegelung erfolgen. Bei positivem Nachweis von H.p. wird eine sogenannte Eradikationstherapie durchgeführt. Viele Zentren empfehlen auch generell eine Gastroskopie bei Diagnose des CVID durchzuführen. In Abhängigkeit des Befundes der Magenspiegelung (z. B. Nachweis chronische Entzündung, Magengeschwür) wird dann das Intervall der weiteren Untersuchungen festgelegt.

Eine generelle Vorsorgestrategie für Lymphome gibt es leider nicht. Erschwerend kommt hinzu, dass z. B. bei Patienten mit CVID häufig gutartige Lymphknotenvergrößerungen bestehen. Bei rasch wachsenden Lymphknotenvergrößerungen sollte in jedem Fall das Immundefektzentrum kontaktiert werden. In Abhängigkeit des Befundes und des Verlaufes kann dort über die weitere Diagnostik wie z.B. Bildgebung oder feingewebliche Untersuchung entschieden werden.

## Steckt hinter jeder Tumorerkrankung ein Immundefekt?

Viele Patienten mit einer Krebserkrankung fragen sich, warum ihr Immunsystem „versagt“ hat. Dennoch hat der ganz überwiegende Teil der Patienten mit Krebserkrankungen keinen zugrunde liegenden Immundefekt. Es können zahlreiche andere Ursachen in der Tumorentstehung eine Rolle spielen, die bekannteste ist sicherlich das Rauchen. Bei einem kleinen Teil der Patienten ist die Krebserkrankung aber tatsächlich das erste Symptom eines Immundefektes. Dies trifft vermutlich insbesondere für kindliche Tumorerkrankungen zu. Bisher ist das immunologische Screening meist begrenzt auf Patienten, die eine Infektanfälligkeit berichten, Familienangehörige mit einer PID-Erkrankung haben oder sehr ungewöhnliche Tumoren aufweisen. In Zukunft werden aber zum Zusammenhang zwischen PID und Krebs größere Untersuchungen folgen.



Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen  
Leiterin Immundefekt-Ambulanz  
FÄ für Hämatologie, Onkologie und Fachimmunologie



Univ.-Prof. Dr. med. Il-Kang Na  
FÄ für Hämatologie, Onkologie und  
Tumorimmunologie



Dr. med. Kirsten Wittke  
FÄ für Innere Medizin und  
Hämatologie/Onkologie

## Welche Vorbeugemaßnahmen gibt es gegen Krebs?

**Auch wenn das genetische Risiko durch Vorbeugemaßnahmen nicht beeinflussbar ist, gibt es einiges, was man tun kann. Die deutsche Krebsgesellschaft hat dazu 12 einfache Regeln formuliert <sup>(3)</sup>:**

1. **Rauchen Sie nicht**
2. **Leben und arbeiten Sie in einer rauchfreien Umgebung**
3. **Halten Sie ein gesundes Körpergewicht**
4. **Bewegen Sie sich täglich**
5. **Ernähren Sie sich ausgewogen und gesund**
6. **Begrenzen Sie Ihren Alkoholkonsum**
7. **Schützen Sie sich und Ihre Kinder vor der Sonne**
8. **Schützen Sie sich an Ihrem Arbeitsplatz vor krebserregenden Stoffen**
9. **Halten Sie die Radonbelastung niedrig**
10. **Für Frauen: Stillen schützt vor Brustkrebs, Hormonersatztherapien sollten maßvoll eingesetzt werden**
11. **Lassen Sie Ihre Kinder gegen Hepatitis B und HPV impfen**
12. **Gehen Sie zu Krebsfrüherkennungsuntersuchungen**

Immundefektambulanz für Erwachsene  
Institut für Medizinische Immunologie  
Charité Universitätsmedizin Berlin – Campus Virchow Klinikum

### Quellen

1. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, Abrams SI, Odunski K, Moysich KB et al. Cancer in Primary Immunodeficiency Diseases: Cancer Incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin. Immunol.* (2018) 141(3): 1028-1035
2. Vajdic CM, Mao L, van Leeuwen MT, Kirkpatrick P, Grulich AE, Riminton S: Are Antibody Deficiency Disorders associated with a narrower range of cancers than other forms of immunodeficiencies? *Blood* (2010) 116: 1228-34
3. Deutsche Krebsgesellschaft
4. [www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de) (Zentrum für Krebsregisterdaten)