

14. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie
und Hepatologie in Berlin und Brandenburg

**Gastroenterologie und
Hepatologie 2020**

24. Januar 2020

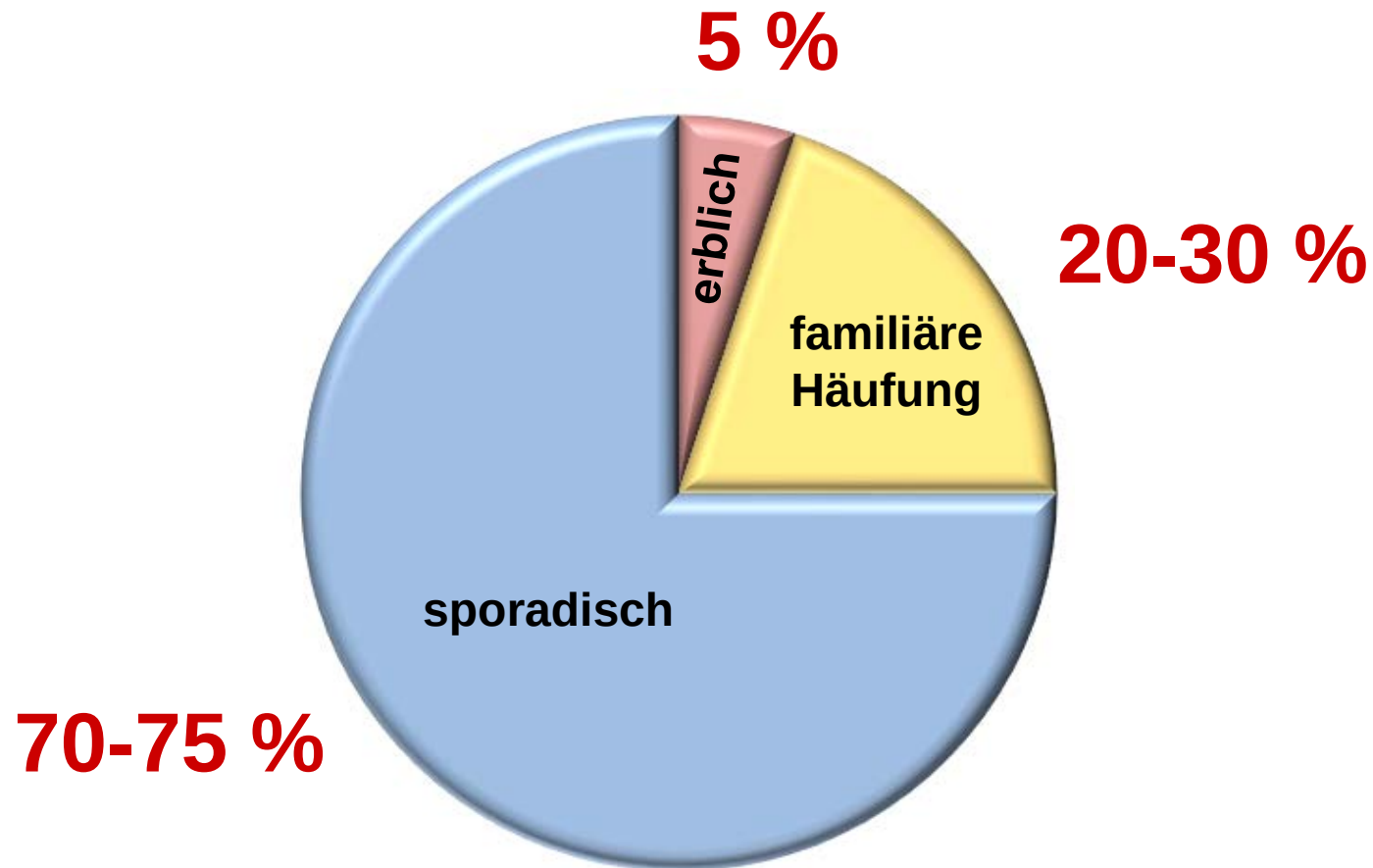
Darmkrebs: Wann müssen wir an genetische (erbliche) Syndrome denken?

Stefan Aretz

Institut für Humangenetik
Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen
Universitätsklinikum Bonn

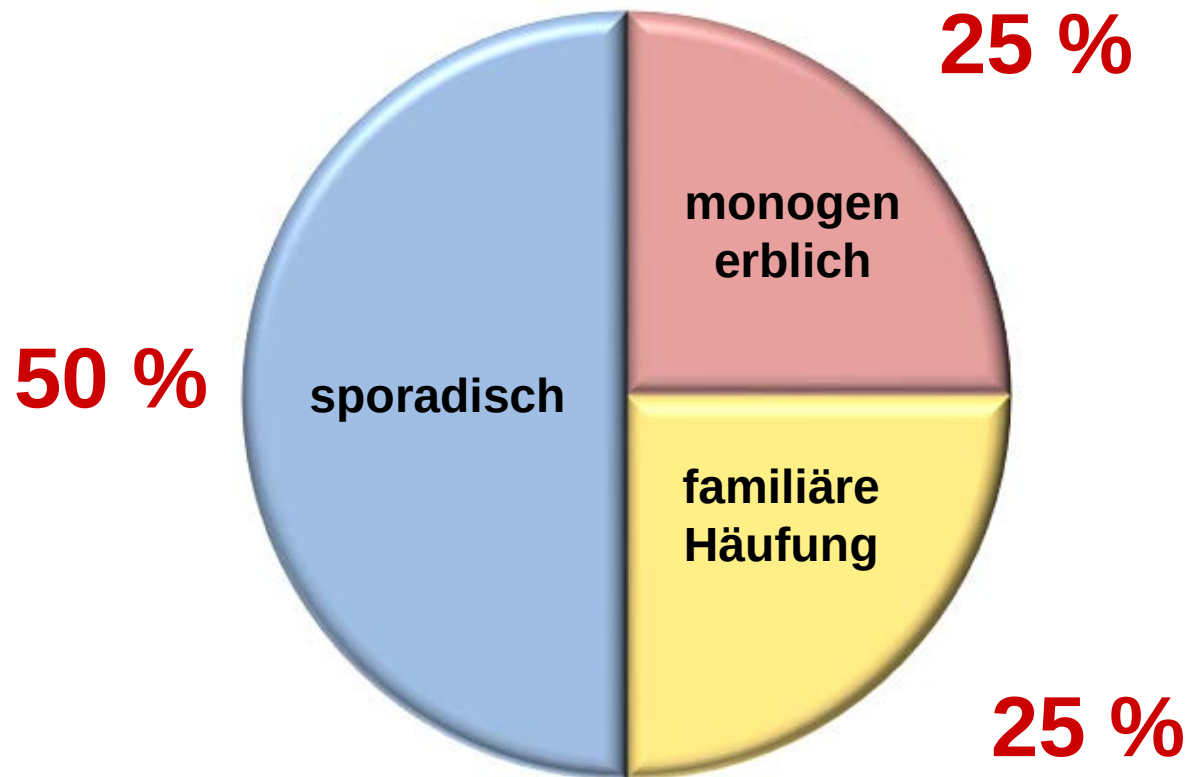
Darmkrebs (KRK)

familiär / erblich versus sporadisch

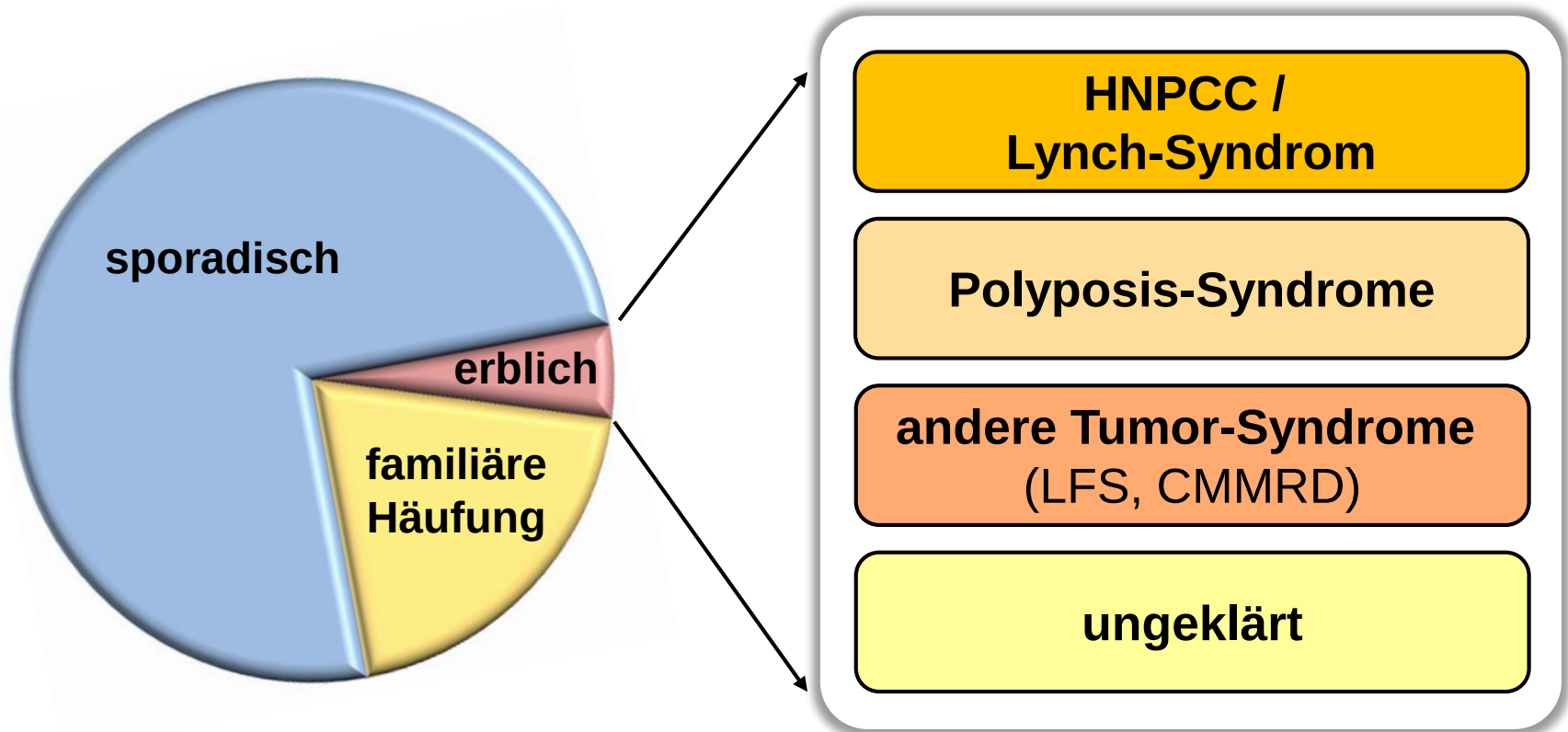


Darmkrebs (KRK) < 50 Jahre

familiär / erblich versus sporadisch



Erbliche Tumor-Syndrome / Tumordispositions-Syndrome



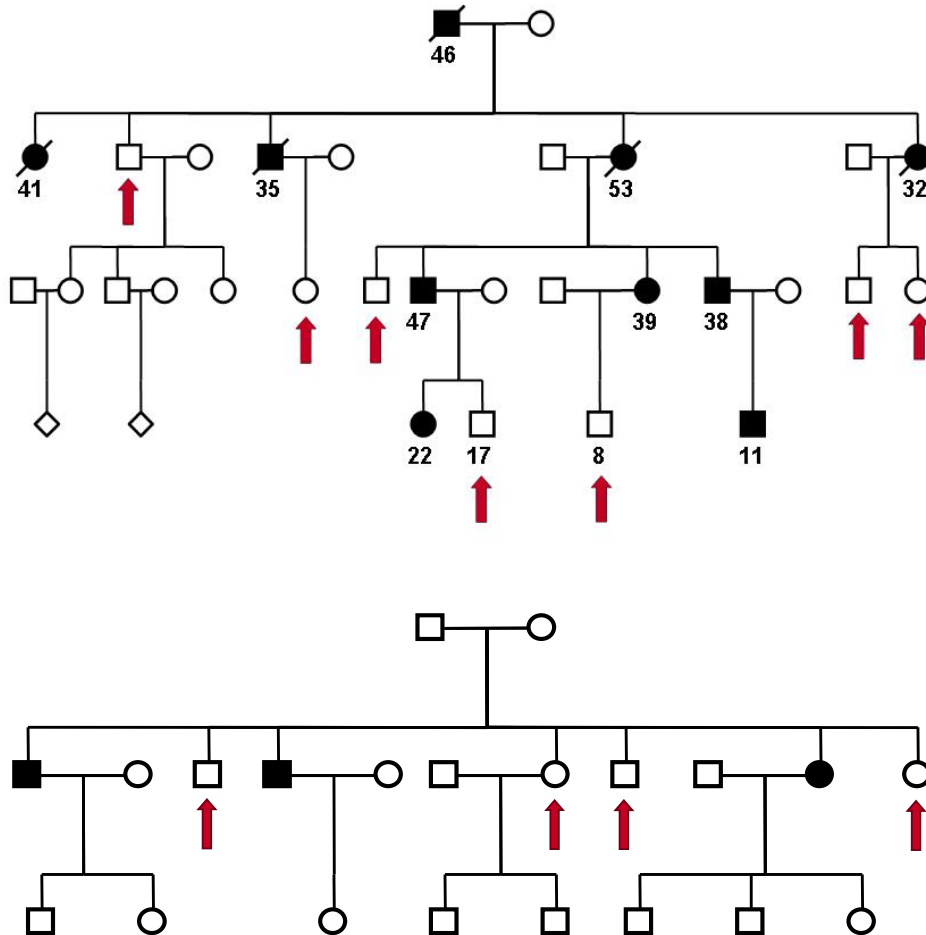
Tumorspektrum HNPCC / Lynch-Syndrom

Kolorektales Karzinom	32-73 %	Gastro, Patho, Chirurgie
Endometriumkarzinom *	39-50 %	Gynäkologie
Ovarialkarzinom *	7-8 %	Gynäkologie
Karzinom Nierenbecken / Harnleiter	2-8 %	Nephrologie / Urologie
Magenkarzinom	1-7 %	Gastroenterologie
Gallengangskarzinom	1-4 %	Gastroenterologie
Dünndarmkarzinom	1-4 %	Gastroenterologie
ZNS-Tumore	1-3 %	Neurologie / Neurochirurgie
Pankreaskarzinom	4 %	Gastroenterologie
Talgdrüsentumoren (Muir-Torre)	1-9 %	Dermatologie, Patho

* bezogen auf weibliche Personen

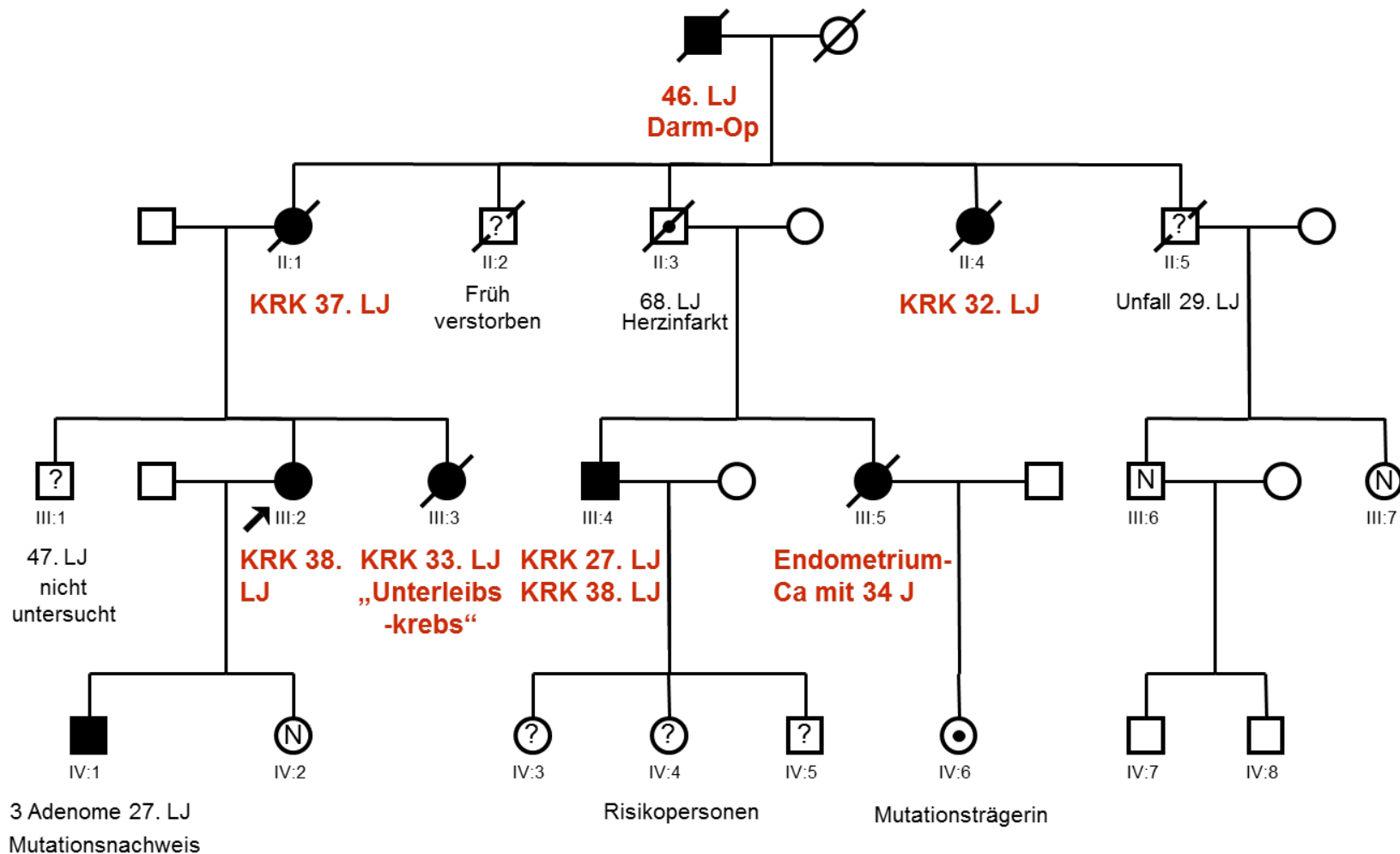
Keimbahn-Mutationen Mismatch-Repair (MMR) Gene
(MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM)

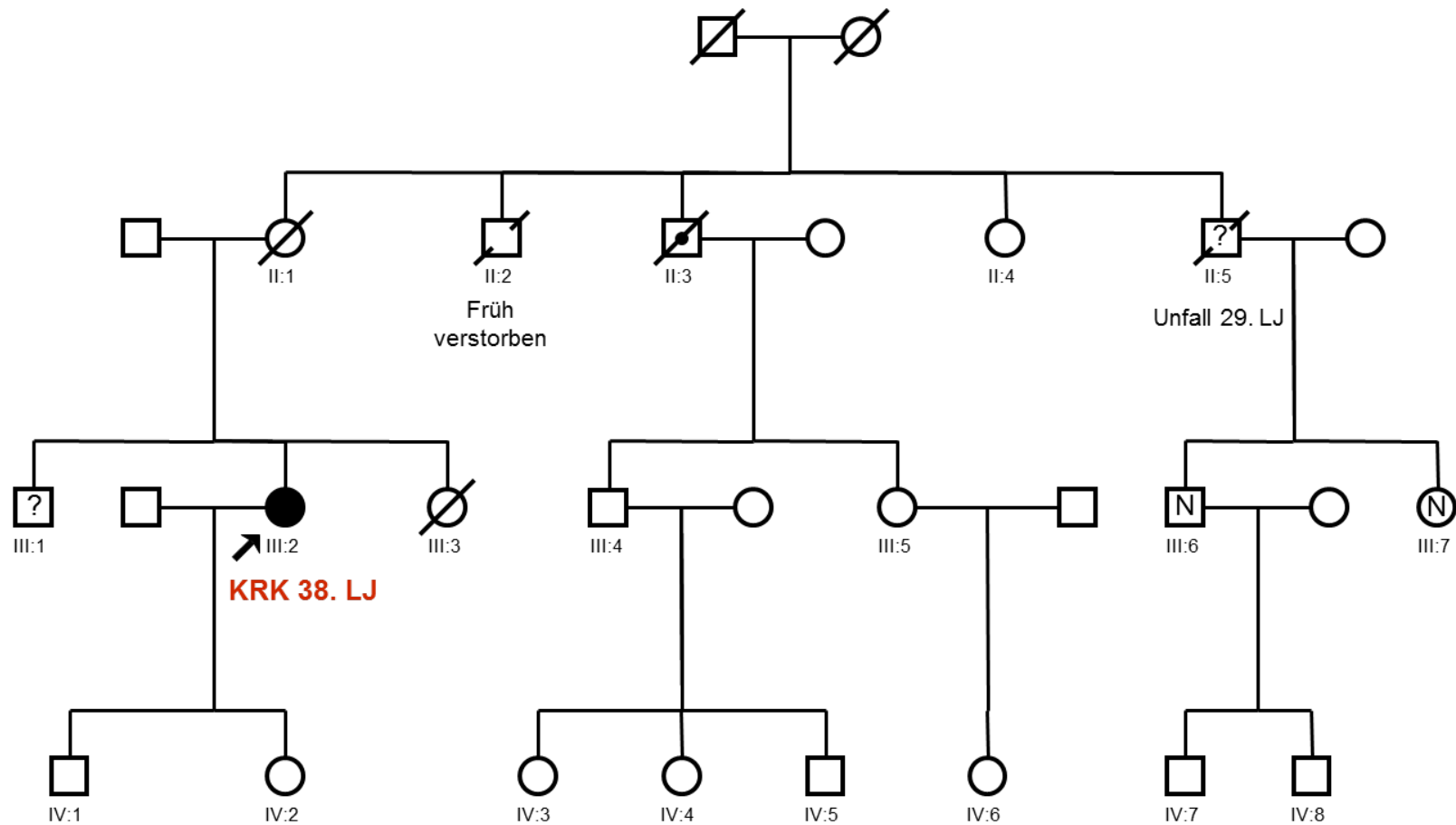
Warum ist die Identifizierung der Familien wichtig?

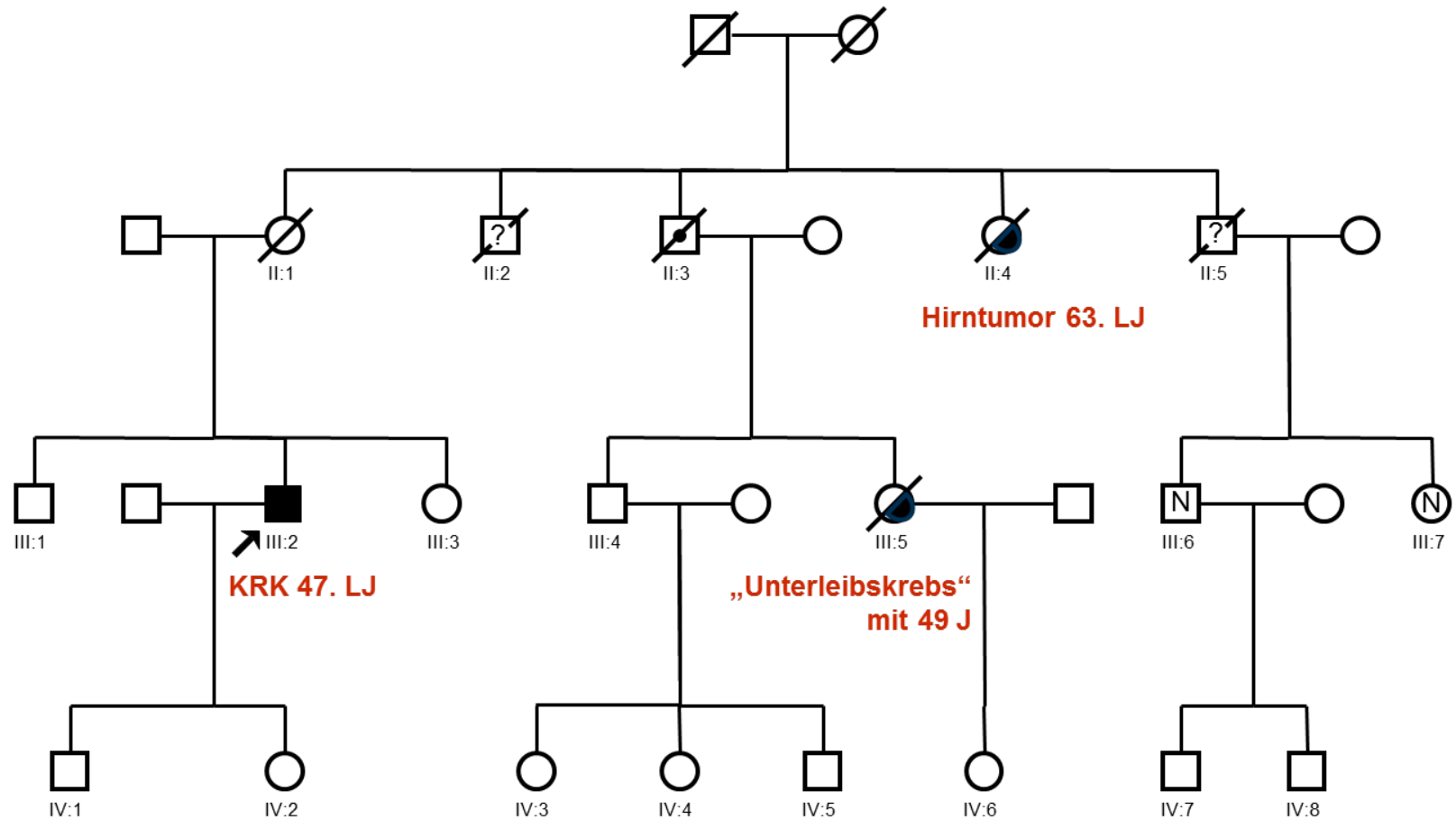


- **Differentialdiagnose**
- **Wiederholungsrisiken**
- **Prädiktive Testung**
- **Vorsorge / Früherkennung**
- **Multidisziplinäre Betreuung**
- **Spezialisierte Zentren**

HNPCC / Lynch-Syndrom







Hinweise für ein erbliches Tumorsyndrom

- **frühes Erkrankungsalter**
(KRK <50, EK <60, diffuses Magenkarzinom <35)
- **syn- / metachrone Tumore**
- **familiäre Häufung**
- **typisches Tumorspektrum**
- **sehr seltene Tumore**
(Talgdrüsen-Neoplasien, Dünndarmkarzinom)
- **Spezifischer (molekularer) Tumorbefund**

Amsterdamkriterien (AC)

AC1 = nur KRK, AC2 = auch extrakolische Manifestationen

1.	Mindestens drei Familienmitglieder mit HNPCC-assoz. Karzinomen (Kolon / Rektum, Endometrium, Dünndarm, Urothel (Ureter / Nierenbecken))
2.	Mindestens zwei aufeinanderfolgende Generationen betroffen
3.	Ein Familienmitglied erstgradig verwandt mit den beiden anderen
4.	Ein Erkrankter zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 50 Jahre
5.	Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis

Revidierte Bethesda-Kriterien

Patient mit KRK **vor dem 50. Lj.**

Patient mit **syn- oder metachronen** kolorektalen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren (Kolon, Rektum, Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Ureter, Nierenbecken, biliäres System, Gehirn (v.a. Glioblastom), Haut (Talgdrüsenadenome und -karzinome, Keratoakanthome, Dünndarm)) unabhängig vom Alter bei Diagnose.

Patient mit KRK vor dem 60. Lj. **mit typischer Histologie eines MSI-H- Tumors** (Tumor-infiltrierende Lymphozyten, Crohn's like Lesions, muzinöse oder siegelringzellige Differenzierung, medulläres Karzinom).

Patient mit KRK, der **einen Verwandten 1. Grades** mit einem KRK oder einem HNPCC-assoziierten Tumor **vor dem 50. Lebensjahr** hat.

Patient mit KRK (unabhängig vom Alter), der **mindestens zwei Verwandte 1. oder 2.Grades** hat, bei denen ein KRK oder ein HNPCC-assoziiierter Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde.

Alternative diagnostische Eintrittspforten (kein revidiertes BK erfüllt)

**Dünndarm-
Karzinom**

**Endometrium
-Karzinom
< 60 Jahre**

**IHC / MSA
aus therapeu-
tischer
Indikation**

Erblicher Brustkrebs

8350379533

Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs (Mamma-Ca incl. DCIS)

Arztkammer Westfalen-Lippe

Name der Patientin: _____ Geburtsdatum: ____/____/____

A. Patientin oder Patient und deren Eltern/Geschwister/Kinder	Anzahl (bitte ankreuzen)	Gewicht- ung	Er- gebnis
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 36. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	☐
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	☐
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin nach dem 50. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	1	☐
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei der Patientin	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
eines Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern vor dem 36. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	☐
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern vor dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern, das erste vor dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	☐
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern nach dem 50. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	1	☐
eines Mamma-Karzinoms bei Brüdern/Söhnen	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei Schwestern/Töchtern	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
Summe Patientin und deren Eltern/Geschwister/Kinder		A	
B. Weitere mütterliche Linie			
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	☐
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	☐
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	1	☐
eines Mamma-Karzinoms bei einem Angehörigen Mann	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
Summe weitere mütterliche Linie		B	
C. weitere väterliche Linie			
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	☐
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	☐
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	1	☐
eines Mamma-Karzinoms bei einem Angehörigen Mann	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
Summe weitere väterliche Linie		C	
D. Der höhere Wert aus B und C		D	
E. Summe aus A und D = Risiko-Score	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ >7	A+D	

Version: 11. Juli 2014 (©) Ärztkammer Westfalen-Lippe, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Senologie, Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstockkrebs

Formulardesign: AöWL, Hübner, Version 1.3

Erblicher Darmkrebs

Patientenfragebogen

Zur Ermittlung des Risikos für familiären Darmkrebs

[Platzhalter Name/Logo der Praxis/Klinik]

Bitte beantworten Sie die nachstehenden Fragen

- Wurde bei einem erstgradig Verwandten von Ihnen (Eltern, Geschwister oder Kinder) Darmkrebs festgestellt? ☐ Nein ☐ Ja
- Wurde bei Ihnen oder bei einem Verwandten vor dem 50. Lebensjahr Darmkrebs festgestellt? ☐ Nein ☐ Ja
- Wurden bei Ihnen oder einem Verwandten gleichzeitig oder nacheinander zwei Krebserkrankungen in einem der unten genannten Organe* festgestellt? ☐ Nein ☐ Ja
- Gibt es in Ihrer Familie eine Person, die an Darmkrebs erkrankt ist und noch mindestens einen erstgradig Verwandten (Eltern, Geschwister oder Kinder) hat, bei dem vor dem 50. Lebensjahr eine Krebserkrankung in einem der unten genannten Organe* festgestellt wurde? ☐ Nein ☐ Ja
- Gibt es in Ihrer Familie eine Person, die an Darmkrebs erkrankt ist und noch mindestens zwei weitere Verwandte hat, bei denen eine Krebserkrankung in einem der unten genannten Organe* festgestellt wurde? ☐ Nein ☐ Ja
- Wurde bei einem Familienangehörigen ein Polyp (Adenom) im Dickdarm vor dem 40. Lebensjahr gefunden? ☐ Nein ☐ Ja
- Wurden bei einem Familienmitglied zahlreiche (mehr als 10) Polypen (Adenome) im Dickdarm gefunden oder die Diagnose einer Polyposis gestellt? ☐ Nein ☐ Ja

* Dickdarm, Dünndarm, Magen, Gebärmutter (nicht Gebärmutterhals), Eierstöcke, Bauchspeicheldrüse, Gallenwege, ableitende Harnwege, Gehirn oder Talgdrüsen

Auswertung:

Wenn sie **alle Fragen mit Nein beantwortet** haben, ist nicht von einem erhöhten Darmkrebsrisiko bei Ihnen auszugehen. Sie sollten die allgemein empfohlenen Früherkennungsuntersuchungen bezüglich Darmkrebs wahrnehmen.

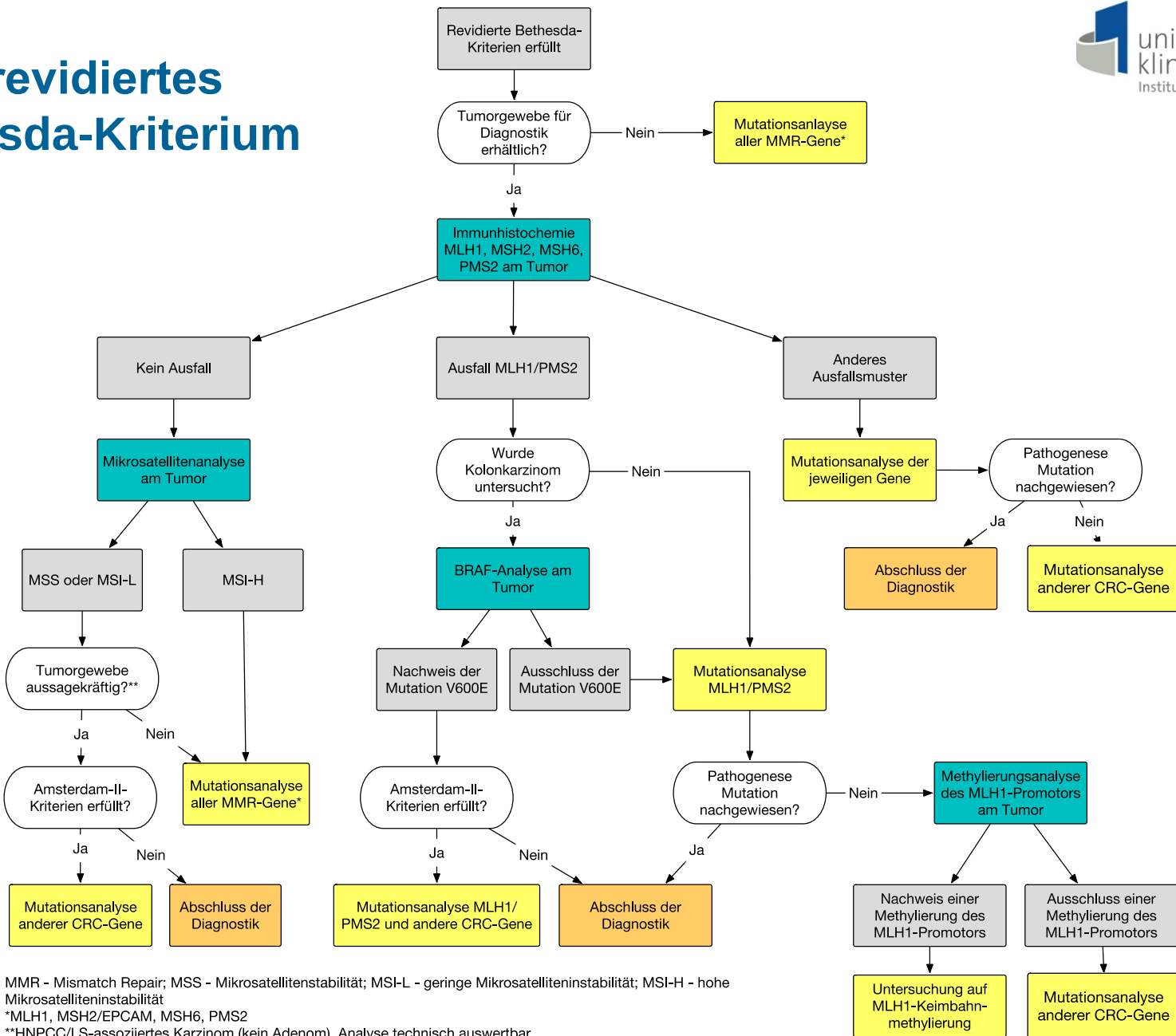
Wenn Sie **nur Frage 1 mit Ja beantwortet** haben, besteht bei Ihnen ein familiäres Risiko für Darmkrebs, weshalb Sie etwas engmaschigere Früherkennungsuntersuchungen wahrnehmen sollten, als der Allgemeinbevölkerung empfohlen. Welche Untersuchungen und in welchem Abstand diese durchgeführt werden sollten, besprechen Sie am besten mit Ihrem behandelnden Arzt.

Falls Sie **mindestens eine der Fragen 2-7 mit Ja beantwortet** haben, ist es möglich, dass in Ihrer Familie eine erbliche Form von Darmkrebs vorliegt. Wir empfehlen Ihnen zur weiteren Abklärung eine humangenetische Beratung.

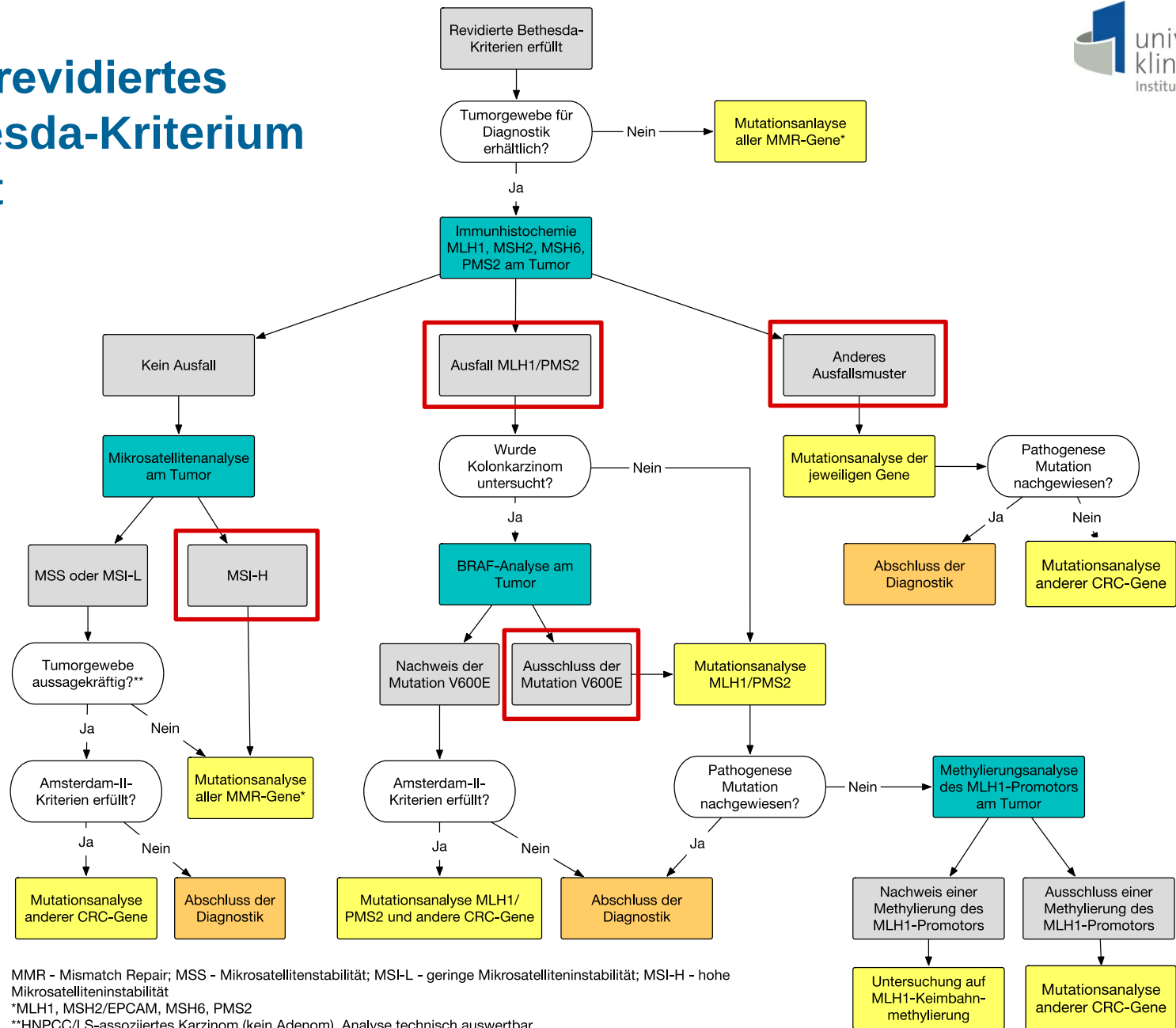
Fragebogen entwickelt von der Arbeitsgruppe
Familiärer Darmkrebs des Instituts für
Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn

DKG Zertifiziertes
KREBSGESELLSCHAFT Darmkrebszentrum

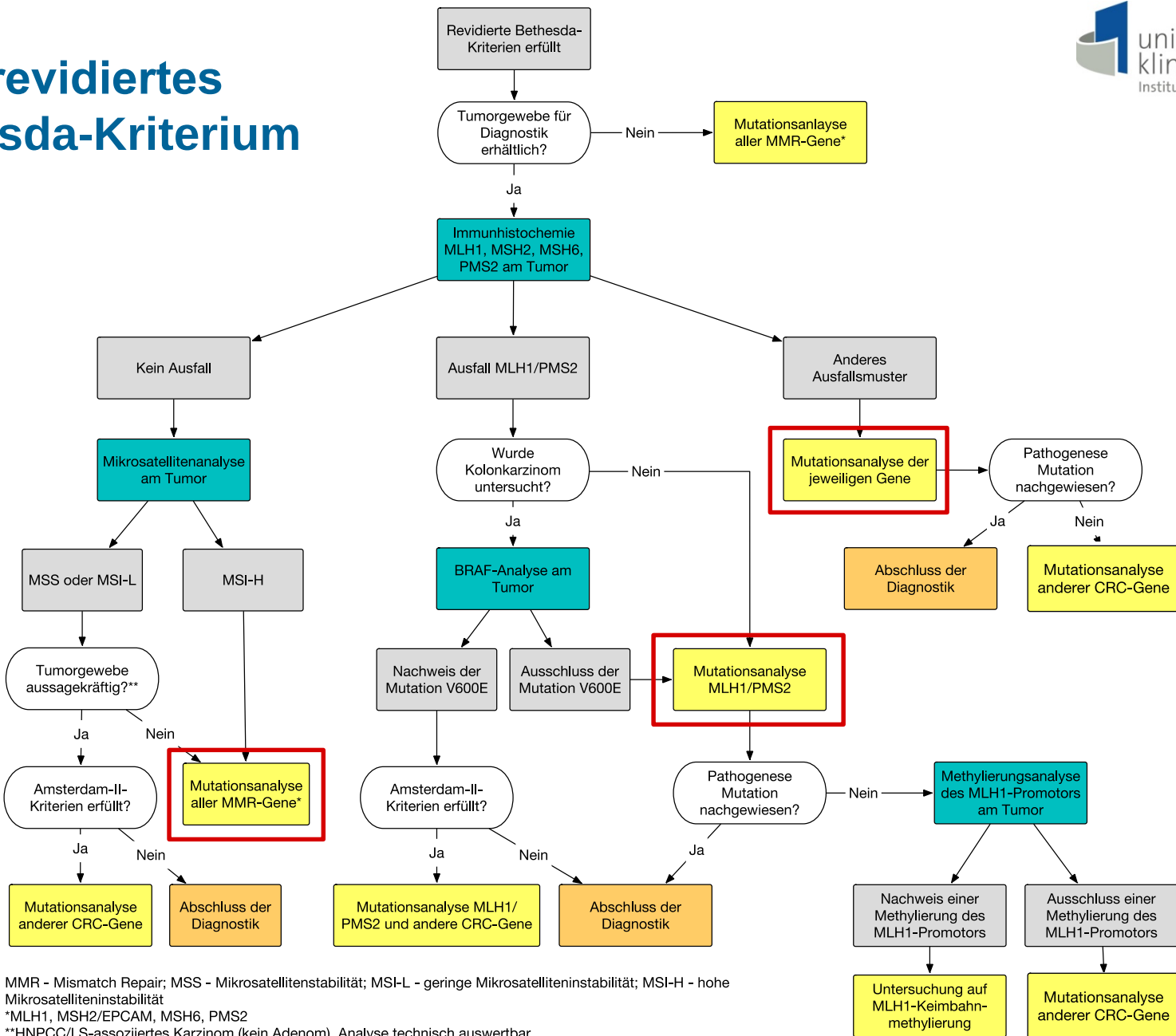
≥ ein revidiertes Bethesda-Kriterium erfüllt



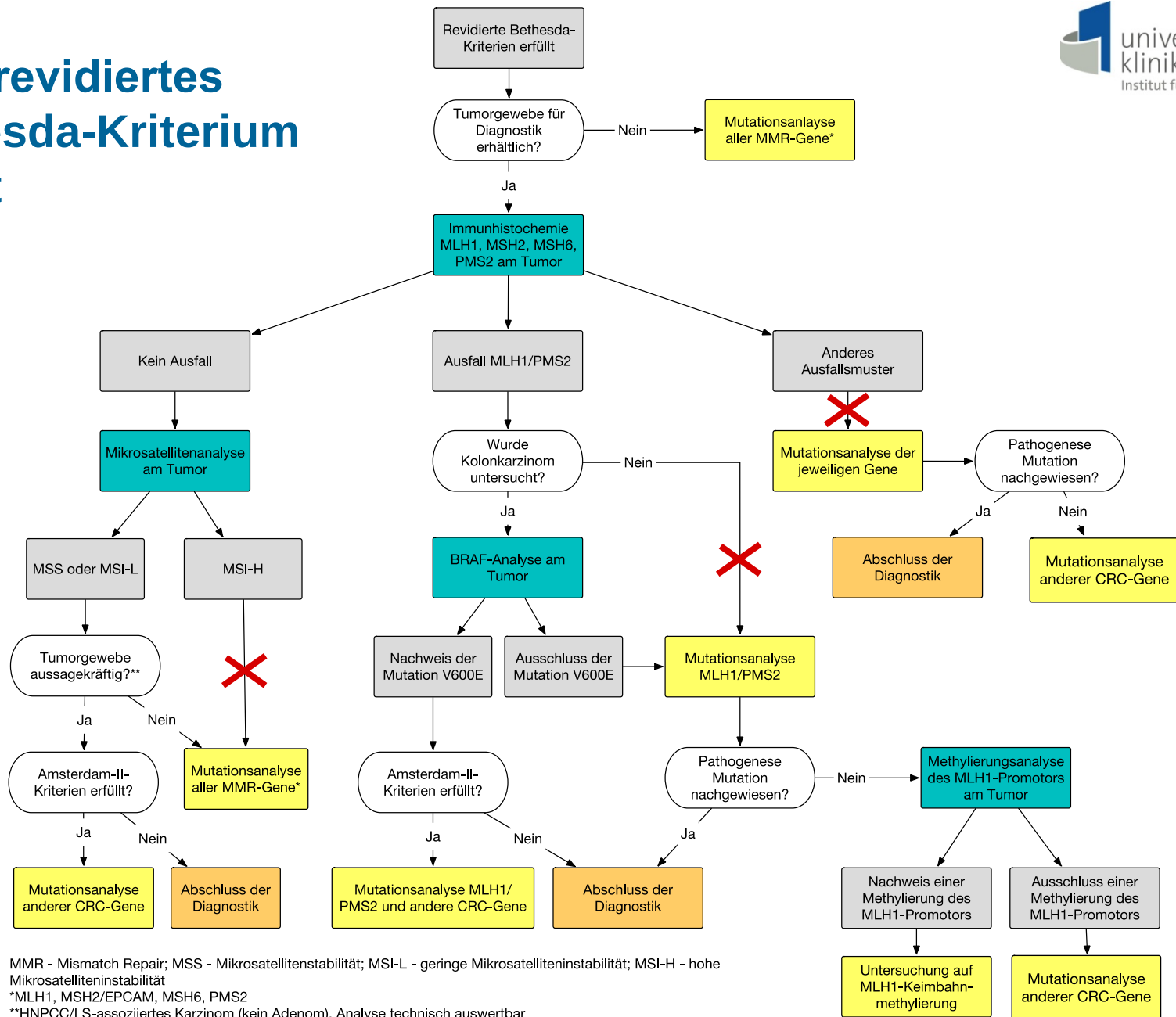
≥ ein revidiertes Bethesda-Kriterium erfüllt



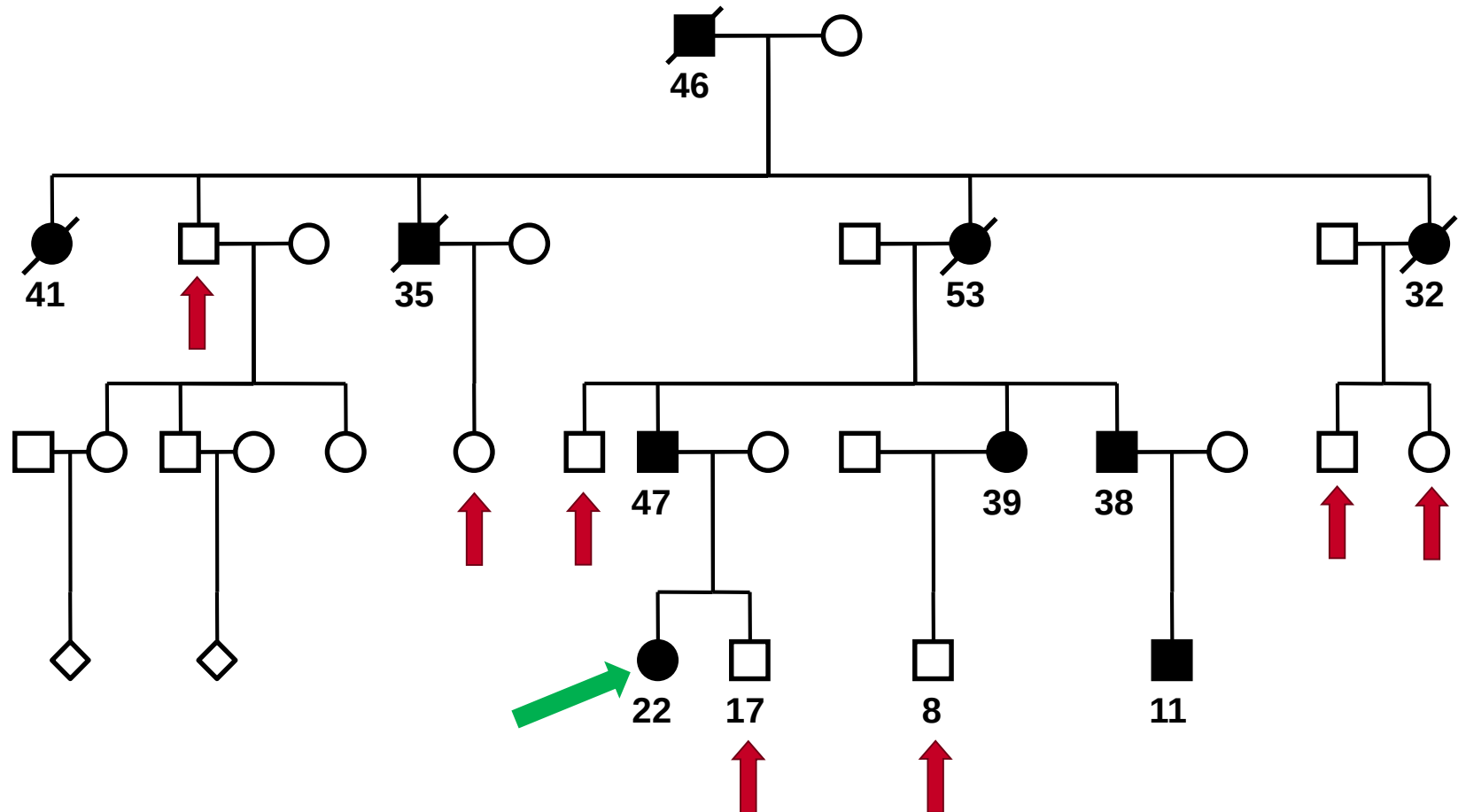
≥ ein revidiertes Bethesda-Kriterium erfüllt



≥ ein revidiertes Bethesda-Kriterium erfüllt



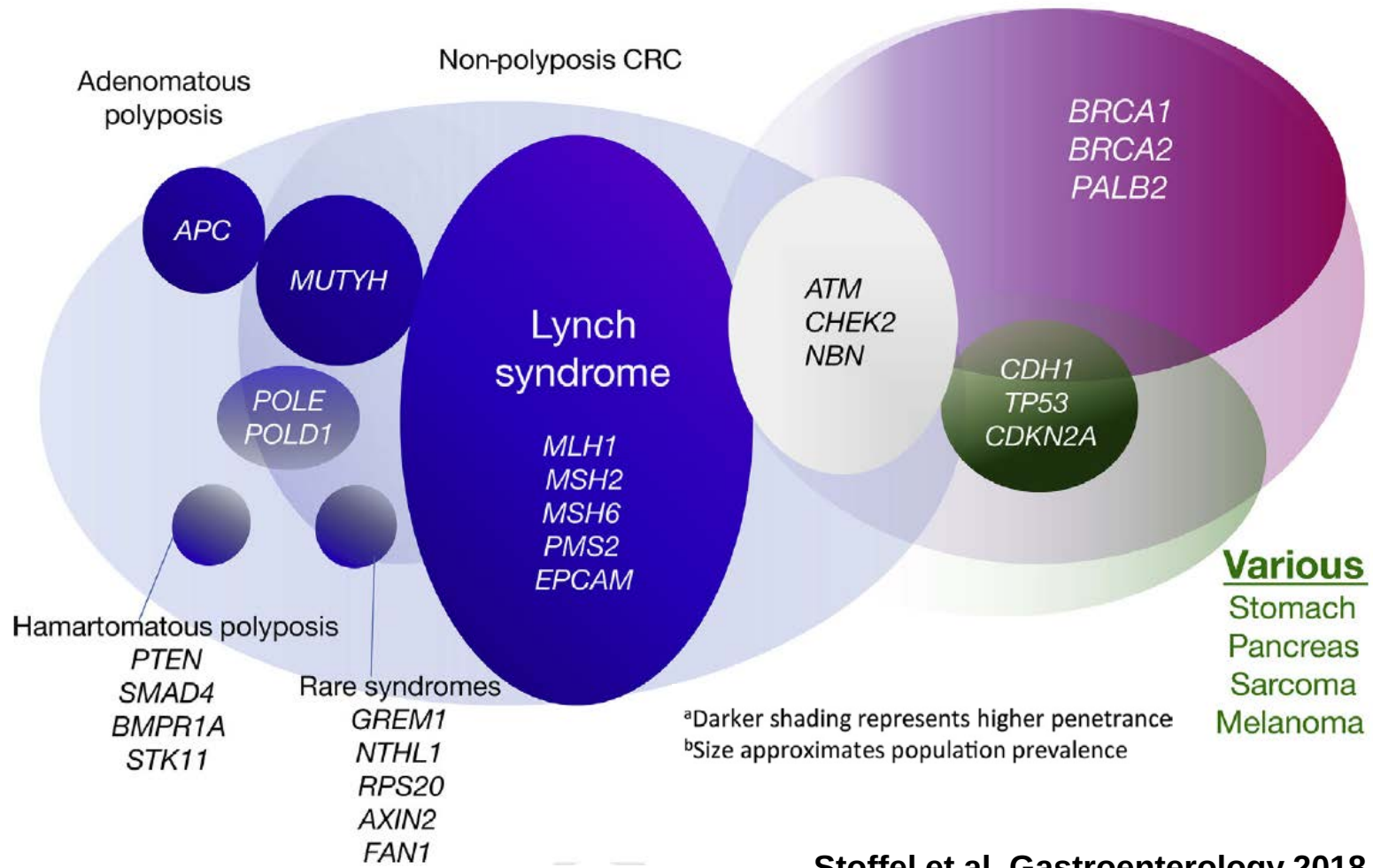
Prozedere genetische Diagnostik



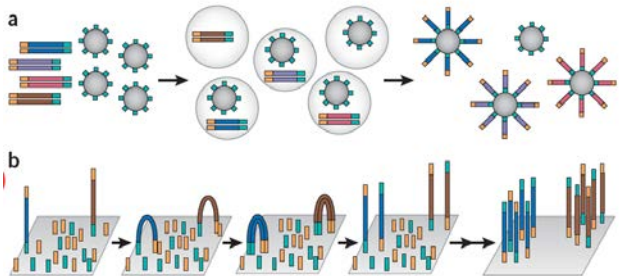
Hoch- und moderat-penetrante Gene

Colorectal cancer

Breast/ovarian cancer



Stoffel et al. Gastroenterology 2018



Multi-Gen-Analysen (Gen-Panel)

Adenomatöse Polyposis

*APC, BUB1B, MSH3, MUTYH,
NTHL1, POLD1, POLE*

Hamartomatöse Polyposis

BMPR1A, PTEN, SMAD4, STK11

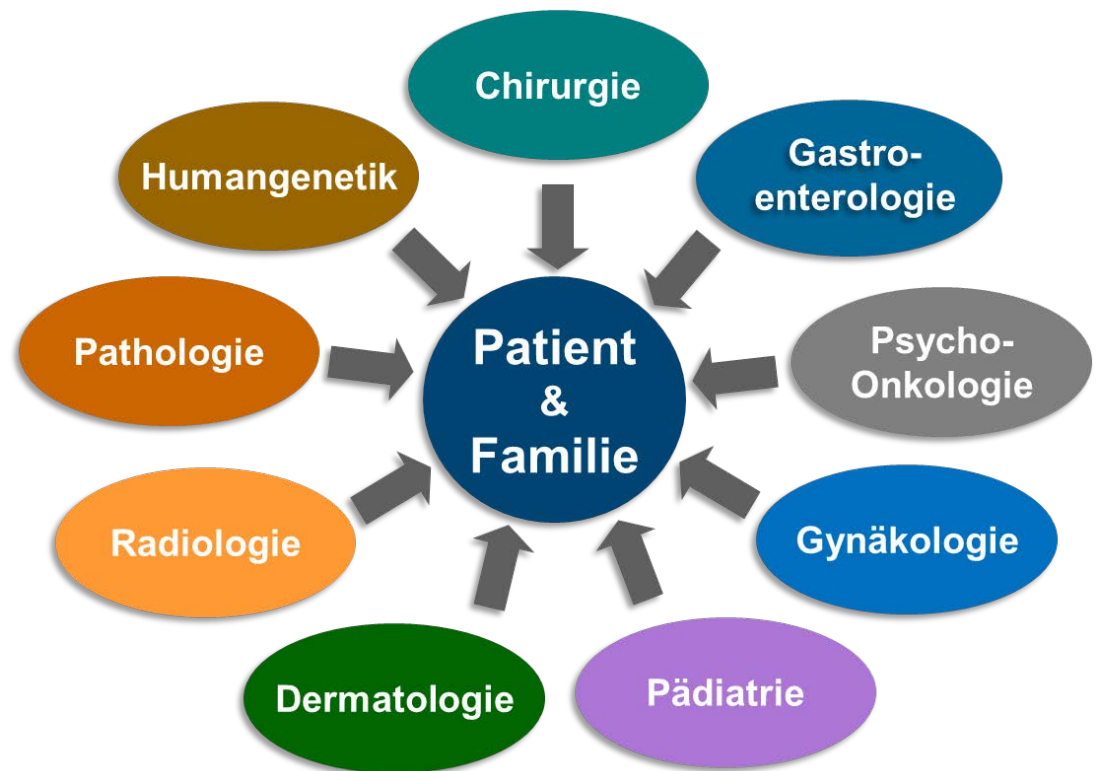
Serratierte Polyposis

*RNF43, MUTYH, BMPR1A, PTEN,
SMAD4,*

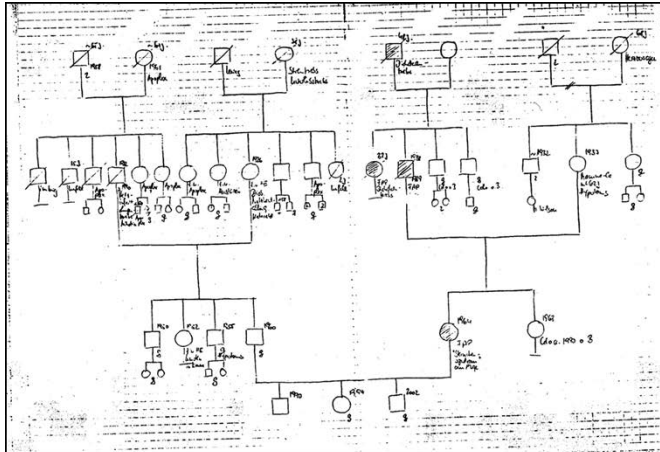
Polyposis, unklare Histologie

*APC, BMPR1A, MSH3, MUTYH,
NTHL1, POLD1, POLE, PTEN, RNF43,
SMAD4, STK11, TP53*

Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen



Speaker: Prof. Dr. med. Stefan Aretz

[illegible][illegible]

Dr. med. Dr. phil. Hans-Peter Richter
Präsident der Universität
 30559 Hannover
 Tel. 0511 261-2222 Fax 0511 261-2223
 E-Mail: prae@uni-hannover.de

Klagenamt, am 20.06.

Herr
 Dr. Joly Wehndt
 Hagenbergstraße 4/3
 30559 Hannover
 Sehr geehrter Herr Kollege!

Ich bestätige über die Unterzeichnung des Patienten
 Stefan Pösch, geb. 22.08.1981, vom 20.06.2002
 Abrechnung
 der Behandlung 2002
 der Krankenhausrechnung 2002

Selbstverständlich ist die entsprechende Bescheinigung
Rechtsmedizinische Bescheinigung
 des Patienten
 vom 20.06.2002
 vom Vorliegen des Bescheides bis zum Datum, umfängliche Bescheinigung
 des Patienten, dem Patienten, dem Patienten, dem Patienten
 Klasse, bis 100, umfängliche Bescheinigung
Rechtsmedizinische Bescheinigung
 des Patienten, dem Patienten, dem Patienten, dem Patienten
 der Behandlung 2002
 der Krankenhausrechnung 2002

Mit freundlichen Grüßen
 Dr. Joly Wehndt

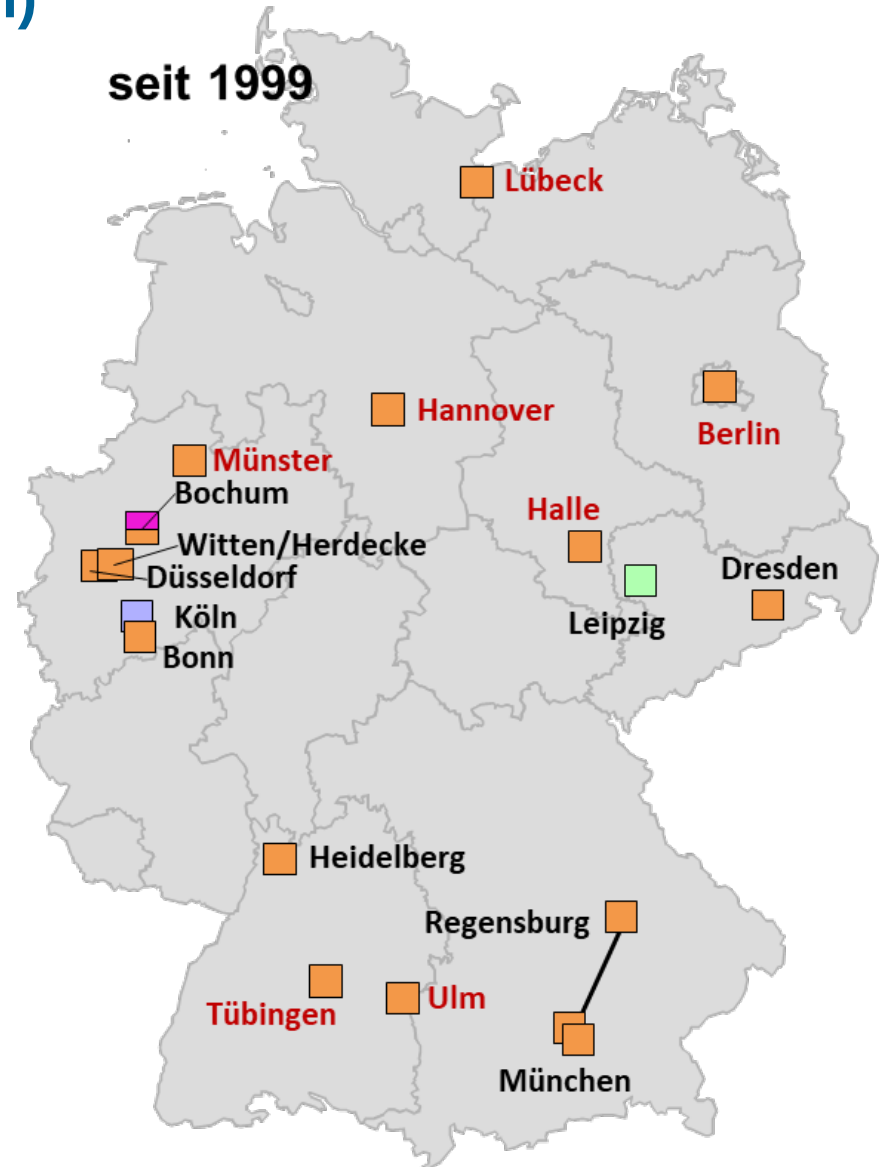
- **Klinischer Verdacht auf erbliches Tumorsyndrom**
- **Befunderläuterung nach genetischer Diagnostik**
- **Informationsbedarf des Ratsuchenden**
- **Wunsch nach prädiktiver Testung**

Deutsches Konsortium familiärer Darmkrebs (HNPCC-Konsortium)

Betreuung von Familien mit HNPCC / Lynch-Syndrom

- Klinische Zentren
- Biometrie und zentrale Datenbank
- Referenzpathologie
- Gastroenterologische Onkologie

seit 1999



Deutsche Krebshilfe
HELFFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

Familiärer Darmkrebs
Verbundprojekt der Deutschen Krebshilfe

ERN GENTURIS

Genetic Tumour Risk Syndromes

Expertise centers

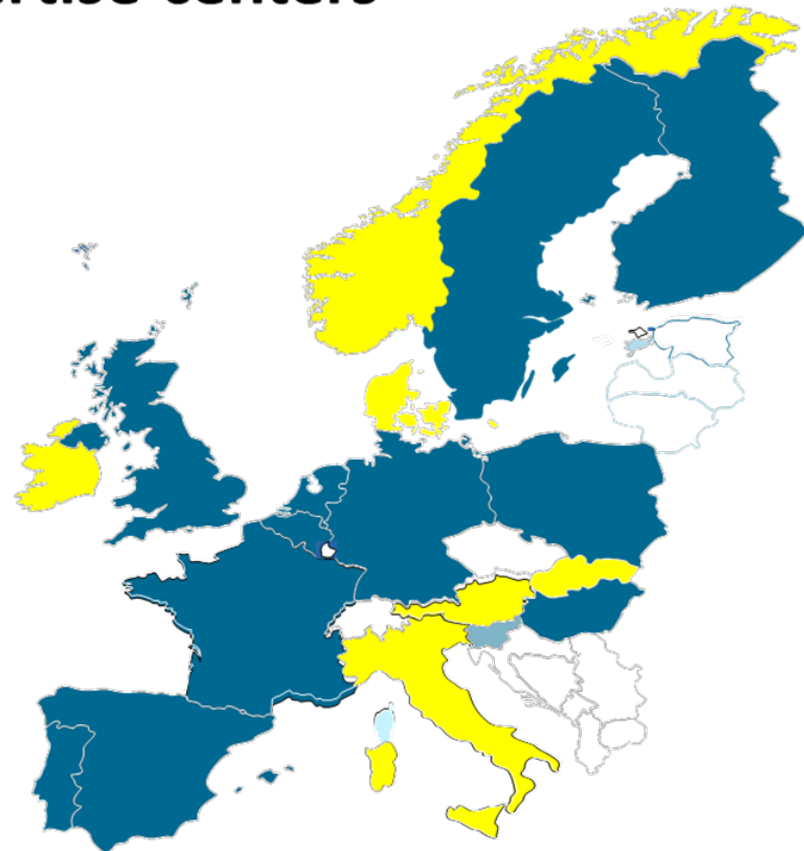


European Reference Network

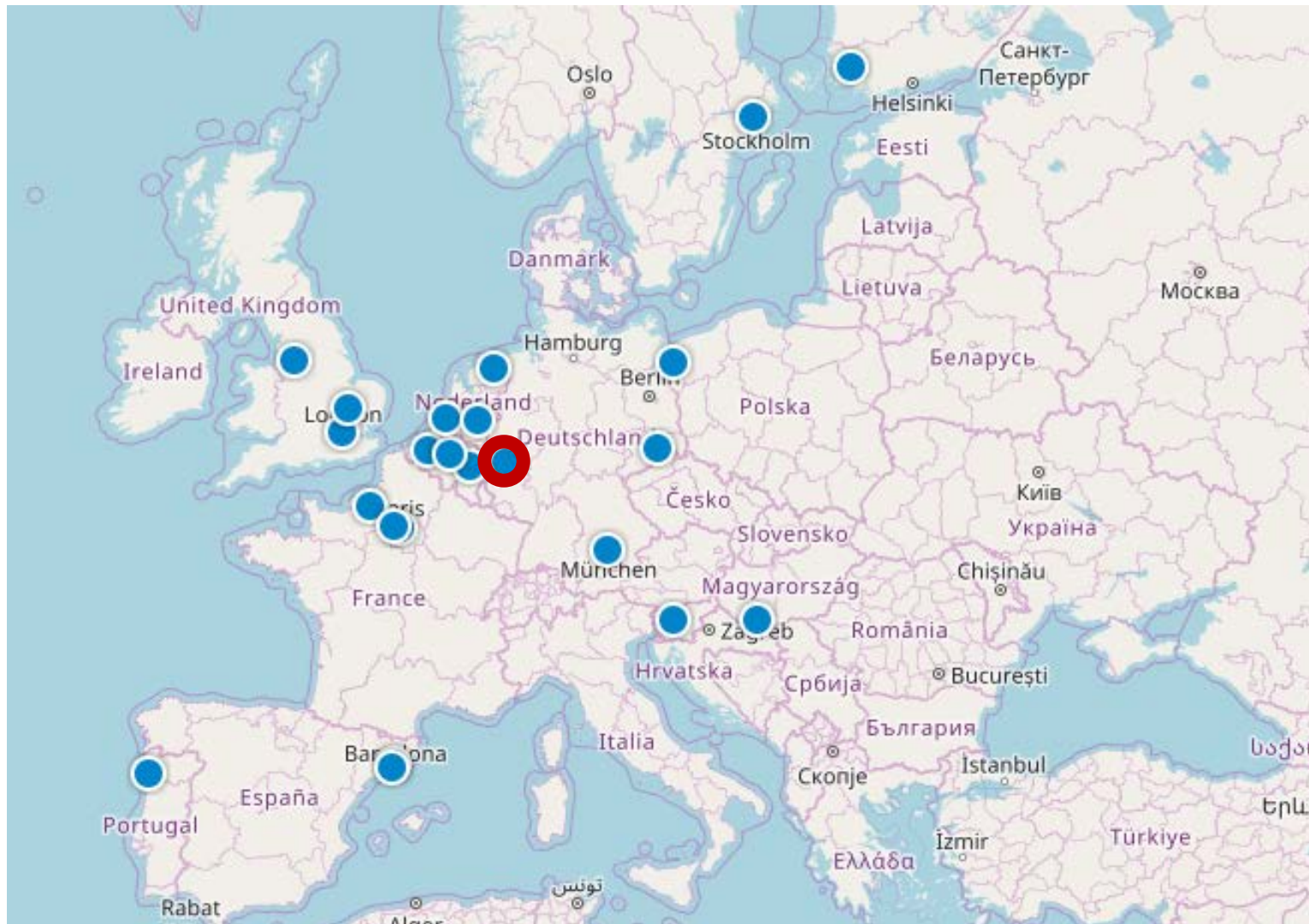
for rare or low prevalence
complex diseases

⚙ **Network**
Genetic Tumour Risk
Syndromes (ERN GENTURIS)

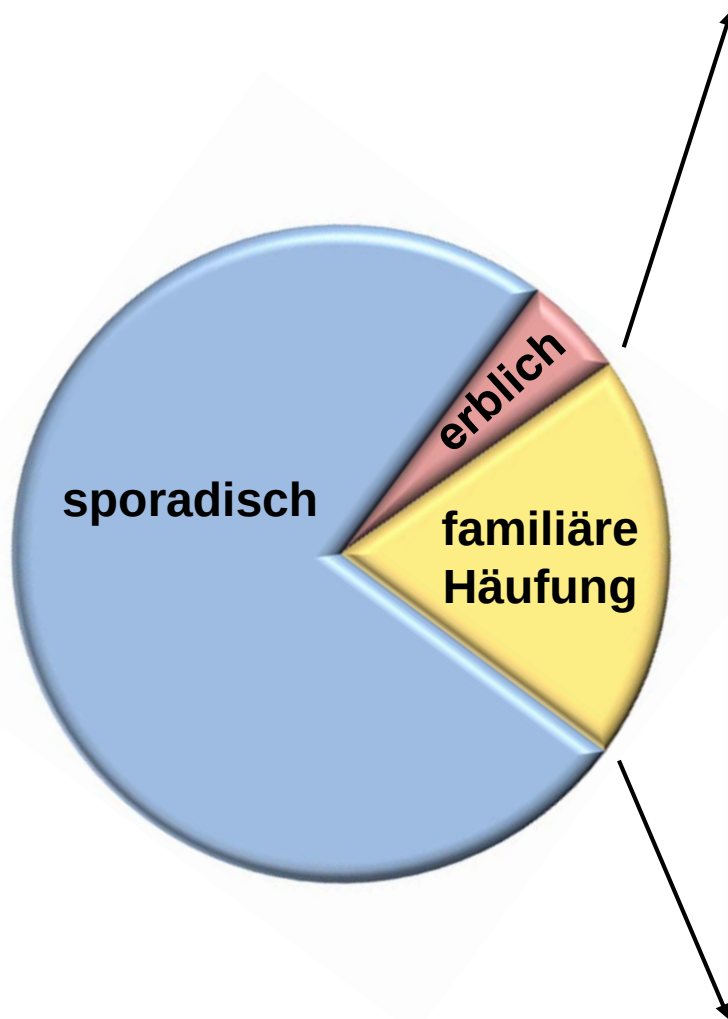
● **Member**
Universitätsklinikum
Bonn — Deutschland



21 Zentren (HCP) des ERN GENTURIS



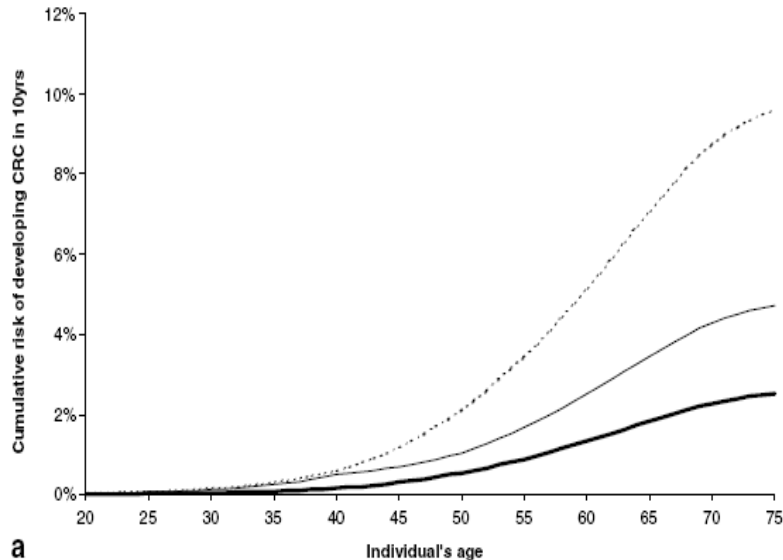
Familiäre Häufung



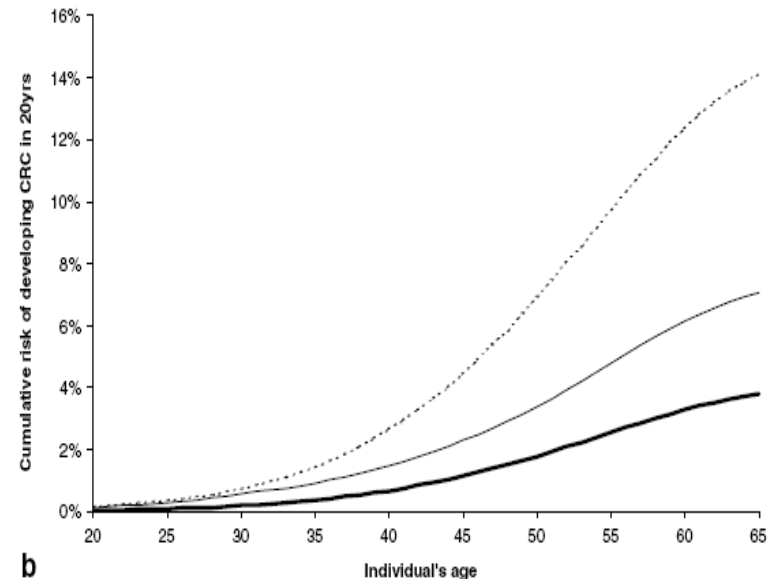
- **20-30% aller KRK-Fälle** (Karzinom mit höchstem Anteil familiärer Fälle)
- **Kriterien: Erkrankungsalter, Zahl und Verwandtschaftsgrad erkrankter Familienangehöriger** (bei fehlendem Hinweis auf hereditäre Form oder andere Grunderkrankungen wie CED)
- **Familial Colorectal Cancer Type X (FCCTX):** AK I erfüllt, Tumor unauffällig
- **Derzeit keine spezifischen genetischen Marker für diese Risikogruppe**
- **Familiengeschichte: effektivstes Kriterium zur Ermittlung KRK-Risiko**

Kumulative absolute KRK-Risiken

Butterworth et al., Eur J Cancer 2006



KRK-Risiko nächste 10 Jahre



KRK-Risiko nächste 20 Jahre

- - - at least 2 FDR
- at least 1 FDR
- general population

1 FDR mit KRK <50 J: RR 4-fach
2 FDR mit KRK: RR 6-fach

Sporadisches KRK

Risiko-assoziierte SNPs (37, erklären 15% des familiären Risikos)

Table 2 Low-penetrance loci associated with colorectal-cancer risk, identified by genome-wide association studies with $p < 5 \times 10^{-8}$

Loci	Genes*	Variants	Allelest†	MAF (%)	OR (95% CI)	p Value	Ethnicity	Reference
1q41	<i>DUSP10</i>	rs6691170	T/G	36	1.06 (1.03 to 1.09)	9.55×10^{-10}	European	21
1q41	<i>DUSP10</i>	rs6687758	G/A	20	1.09 (1.06 to 1.12)	2.27×10^{-9}	European	21
3q26.2	<i>MYNN</i>	rs10936599	T/C	25	0.93 (0.91 to 0.96)	3.39×10^{-8}	European	21
5q31.1	<i>PITX1</i>	rs647161	A/C	31	1.11 (1.08 to 1.15)	1.22×10^{-10}	Asian	24
6p21.31	<i>CDKN1A</i>	rs1321311	A/C	23	1.10 (1.07 to 1.13)	1.14×10^{-10}	European	22
6q26-q27	<i>SLC22A3</i>	rs7758229	T/G	22	1.28 (1.18 to 1.39)	7.92×10^{-9}	Asian	23
8q23.3	<i>EIF3H</i>	rs16892766	C/A	7	1.25 (1.19 to 1.32)	3.30×10^{-18}	European	19
8q24.21	<i>MYC</i>	rs10505477	A/G	51	1.17 (1.12 to 1.23)	3.16×10^{-11}	European	14
8q24.21	<i>MYC</i>	rs6983267	G/T	52	1.21 (1.15 to 1.27)	1.27×10^{-14}	European	15
8q24.21	<i>MYC</i>	rs7014346	A/G	37	1.19 (1.14 to 1.24)	8.60×10^{-26}	European	18
10p14	<i>FLJ3802842</i>	rs10795668	A/G	33	0.89 (0.86 to 0.91)	2.50×10^{-13}	European	19
11q13.4	<i>POLD3</i>	rs3824999	A/C	50	0.93 (0.91 to 0.95)	3.65×10^{-10}	European	22
11q23	<i>Unknown</i>	rs3802842	C/A	29	1.11 (1.08 to 1.15)	5.82×10^{-10}	European	18
12p13.32	<i>CCND2</i>	rs10774214	T/C	35	1.09 (1.06 to 1.13)	3.06×10^{-8}	Asian	24
12q13.13	<i>LARP4, DIP2</i>	rs7136702	T/C	35	1.06 (1.04 to 1.08)	4.02×10^{-8}	European	21
12q13.3	<i>DIP2B, ATF1</i>	rs11169552	T/C	28	0.92 (0.90 to 0.95)	1.89×10^{-10}	European	21
14q22.2	<i>BMP4</i>	rs4444235	C/T	46	1.11 (1.08 to 1.15)	8.10×10^{-10}	European	20
15q13.3	<i>GREM1</i>	rs4779584	T/C	18	1.26 (1.19 to 1.34)	4.44×10^{-14}	European	17
16q22.1	<i>CDH1</i>	rs9929218	A/G	29	0.91 (0.89 to 0.94)	1.20×10^{-8}	European	20
18q21.1	<i>SMAD7</i>	rs4939827	C/T	48	0.85 (0.81 to 0.89)	1.00×10^{-12}	European	16
19q13.1	<i>RHPN2</i>	rs10411210	T/C	10	0.87 (0.83 to 0.91)	4.60×10^{-9}	European	20
20p12.3	<i>HAO1</i>	rs2423279	C/T	30	1.10 (1.06 to 1.14)	6.64×10^{-9}	Asian	24
20p12.3	<i>BMP2</i>	rs961253	A/C	36	1.12 (1.08 to 1.16)	2.00×10^{-10}	European	20
20q13.33	<i>LAMA5</i>	rs4925386	T/C	32	0.93 (0.91 to 0.95)	1.89×10^{-10}	European	21
Xp22.2	<i>SHROOM2</i>	rs5934683	T/C	33	1.07 (1.04 to 1.10)	7.30×10^{-10}	European	22

*Candidate gene in the locus.

†Minor (bold)/major alleles (per initial studies).

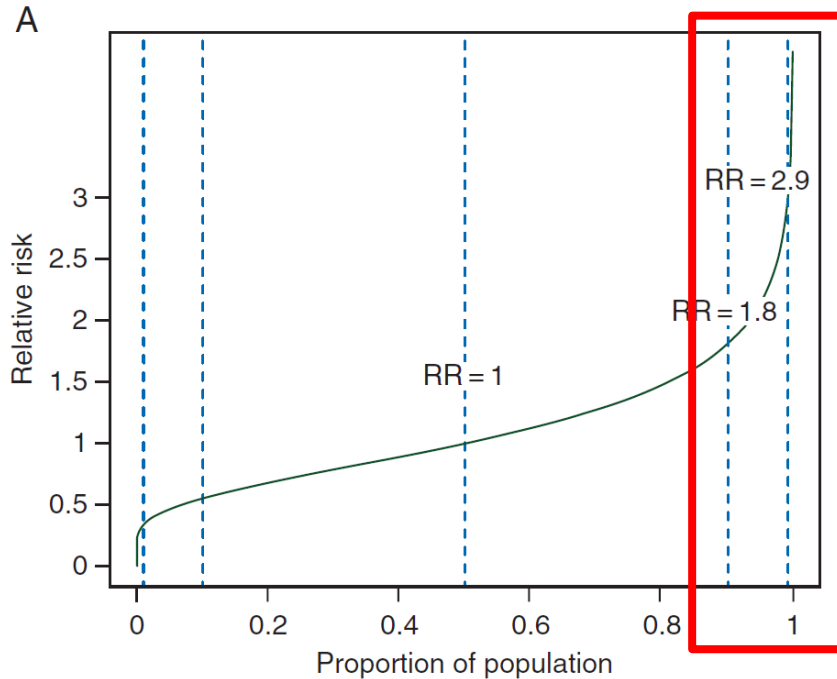
MAF, minor allele frequency in controls.

Ma et al., Gut 2014

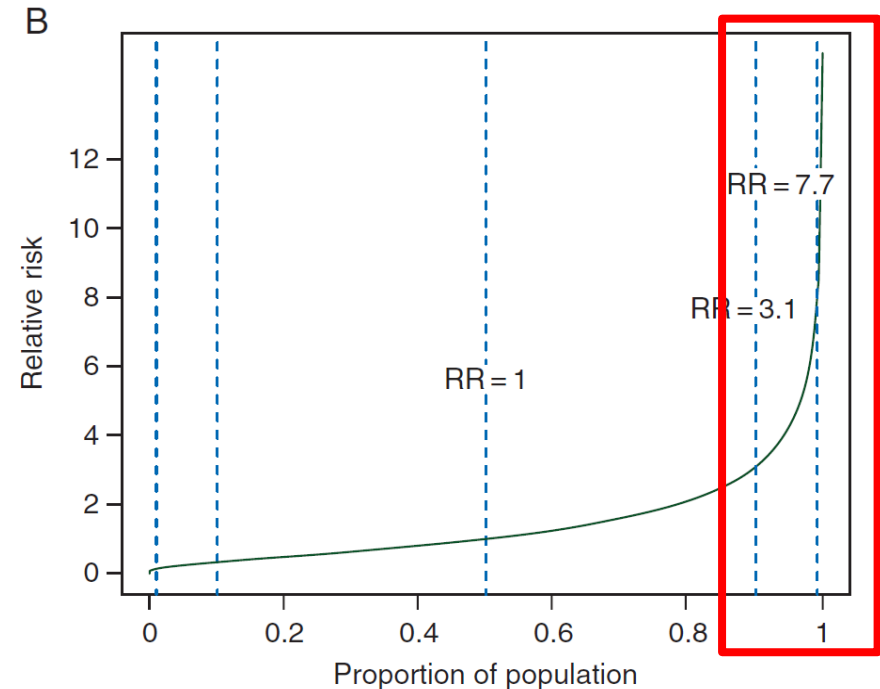
Genetische Risikoprofile

Polygenic risk scores (PRS)

bisher bekannte 37 SNPs



alle denkbaren Risiko-Varianten



Frampton et al., Ann Oncol 2016

personalisierte Präventions-Programme

Wichtige Publikationen des letzten Jahres

original report Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer

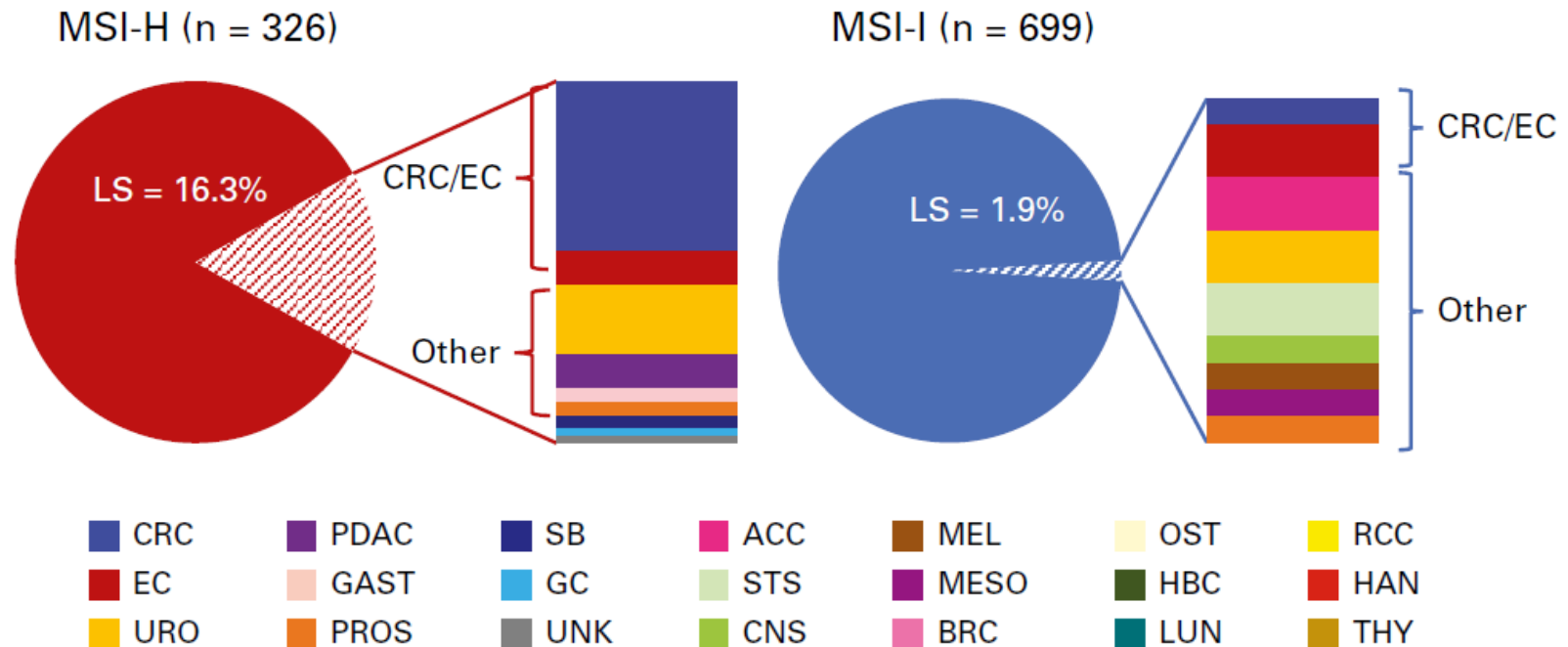
Alicia Latham, MD¹; Preethi Srinivasan, MS¹; Yelena Kemel, ScM¹; Jinru Shia, MD¹; Chaitanya Bandlamudi, PhD¹; Diana Mandelker, MD, PhD¹; Sumit Middha, PhD¹; Jaclyn Hechtman, MD¹; Ahmet Zehir, MD, PhD¹; Marianne Dubard-Gault, MD, MS¹; Christina Tran¹; Carolyn Stewart¹; Margaret Sheehan, MS¹; Alexander Penson, PhD¹; Deborah DeLair, MD¹; Rona Yaeger, MD^{1,2}; Joseph Vijai, PhD¹; Semanti Mukherjee, PhD¹; Jesse Galle¹; Mark A. Dickson, MD^{1,2}; Yelena Janjigian, MD^{1,2}; Eileen M. O'Reilly, MD^{1,2}; Neil Segal, MD, PhD^{1,2}; Leonard B. Saltz, MD^{1,2}; Diane Reidy-Lagunes, MD, MS^{1,2}; Anna M. Varghese, MD^{1,2}; Dean Bajorin, MD^{1,2}; Maria I. Carlo, MD^{1,2}; Karen Cadoo, MD^{1,2}; Michael F. Walsh, MD^{1,2}; Martin Weiser, MD^{1,2}; Julio Garcia Aguilar, MD, PhD^{1,2}; David S. Klimstra, MD¹; Luis A. Diaz Jr, MD^{1,2}; Jose Baselga, MD, PhD^{1,2}; Liying Zhang, MD, PhD¹; Marc Ladanyi, MD¹; David M. Hyman, MD^{1,2}; David B. Solit, MD^{1,2}; Mark E. Robson, MD^{1,2}; Barry S. Taylor, PhD¹; Kenneth Offit, MD, MPH¹; Michael F. Berger, PhD^{1,2}; and Zsofia K. Stadler, MD^{1,2}

Extent to which LS accounts for MSI-H across various tumor types is unknown

Prevalence of LS across solid tumors according to MSI status ?

Distribution of germline MMR gene mutations by MSI status

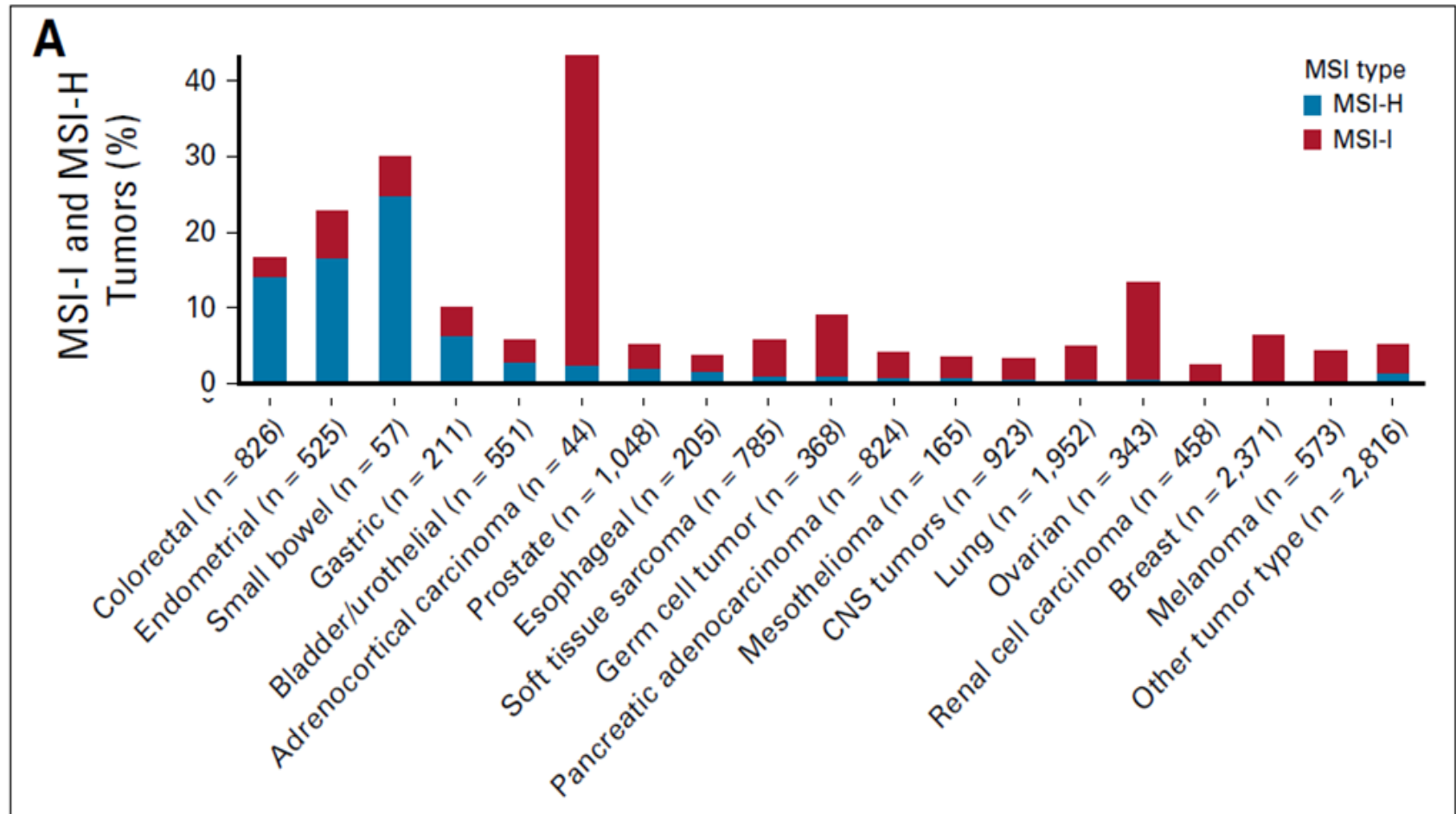
15,045 unique patients (> 50 cancer types)



- Patients with LS MSI tumors: 50% (33 / 66) tumors other than CRC/EC
- Patients non-CRC/EC tumors: 45% (15 / 33) not meet LS testing criteria

Latham et al, JCO 2018

Distribution of MSI status across cancer types



Prevalence of Lynch by Tumor Type + MSI Status

Tumor Type	Total Count	MSI-H/I	% MSI-H/I Lynch
Colorectal	826	137	19 (26/137)
Endometrial	525	119	5.9 (7/119)
Small bowel	57	17	11.8 (2/17)
Gastric	211	13	15.4 (2/13)
Esophageal	205	16	0 (0/16)
Bladder/urothelial	551	32	37.5 (12/32)
Adrenocortical	44	19	10.5 (2/19)
Prostate	1,048	54	5.6 (3/54)
Germ cell	368	33	3 (1/33)
Soft tissue sarcoma	785	45	4.4 (2/45)
Pancreatic	824	34	14.7 (5/34)
Mesothelioma	165	6	1.7 (1/6)
CNS tumors	923	30	3.3 (1/30)
Ovarian	343	46	0 (0/46)
Lung	1,952	94	0 (0/94)
Renal	458	11	0 (0/11)
Breast	2,371	150	0 (0/150)
Melanoma	573	25	4 (1/25)
Other tumor type*	2,816	144	0 (1/144)*

Prevalence of Lynch by Tumor Type + MSI Status

Tumor Type	Total Count	MSI-H/I	% MSI-H/I Lynch
Colorectal	826	137	19 (26/137)
Endometrial	525	119	5.9 (7/119)
Small bowel	57	17	11.8 (2/17)
Gastric	211	13	15.4 (2/13)
Esophageal	205	16	0 (0/16)
Bladder	100	10	0 (0/10)
Adrenal	10	0	0 (0/10)
Prostate	100	10	0 (0/10)
Germ cell	10	0	0 (0/10)
Soft tissue	10	0	0 (0/10)
Pancreatic	10	0	0 (0/10)
Mesothelial	10	0	0 (0/10)
CNS	10	0	0 (0/10)
Ovarian	343	46	0 (0/46)
Lung	1,952	94	0 (0/94)
Renal	458	11	0 (0/11)
Breast	2,371	150	0 (0/150)
Melanoma	573	25	4 (1/25)
Other tumor type*	2,816	144	0 (1/144)*

MSI-H / MMR-D is predictive of LS across a much broader tumor spectrum than currently appreciated

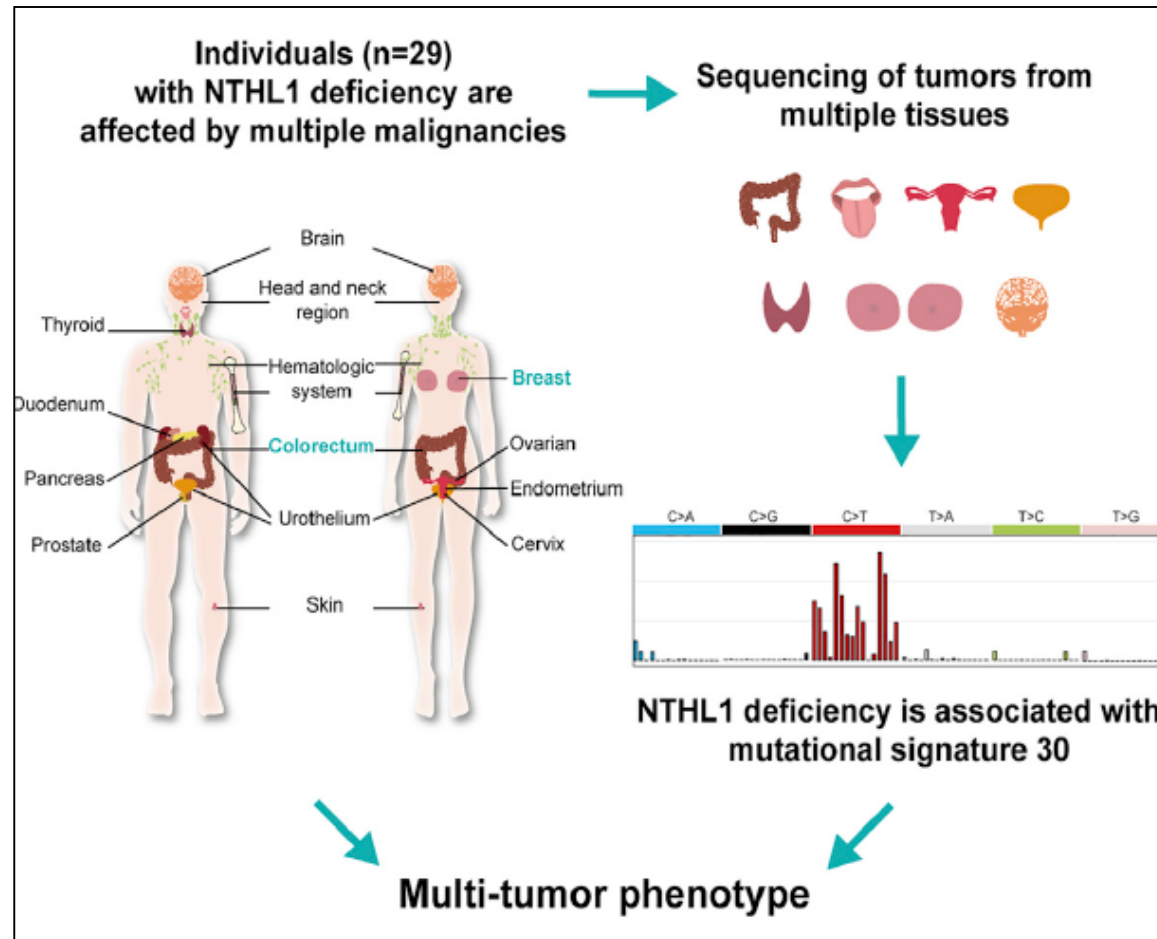
Germline genetic assessment for LS should be offered for patients with an MSI-H / MMR-D tumor, regardless of cancer type or family cancer history

NTHL1-assozierte Polyposis / Tumorsyndrom (NAP)

Article

Cancer Cell

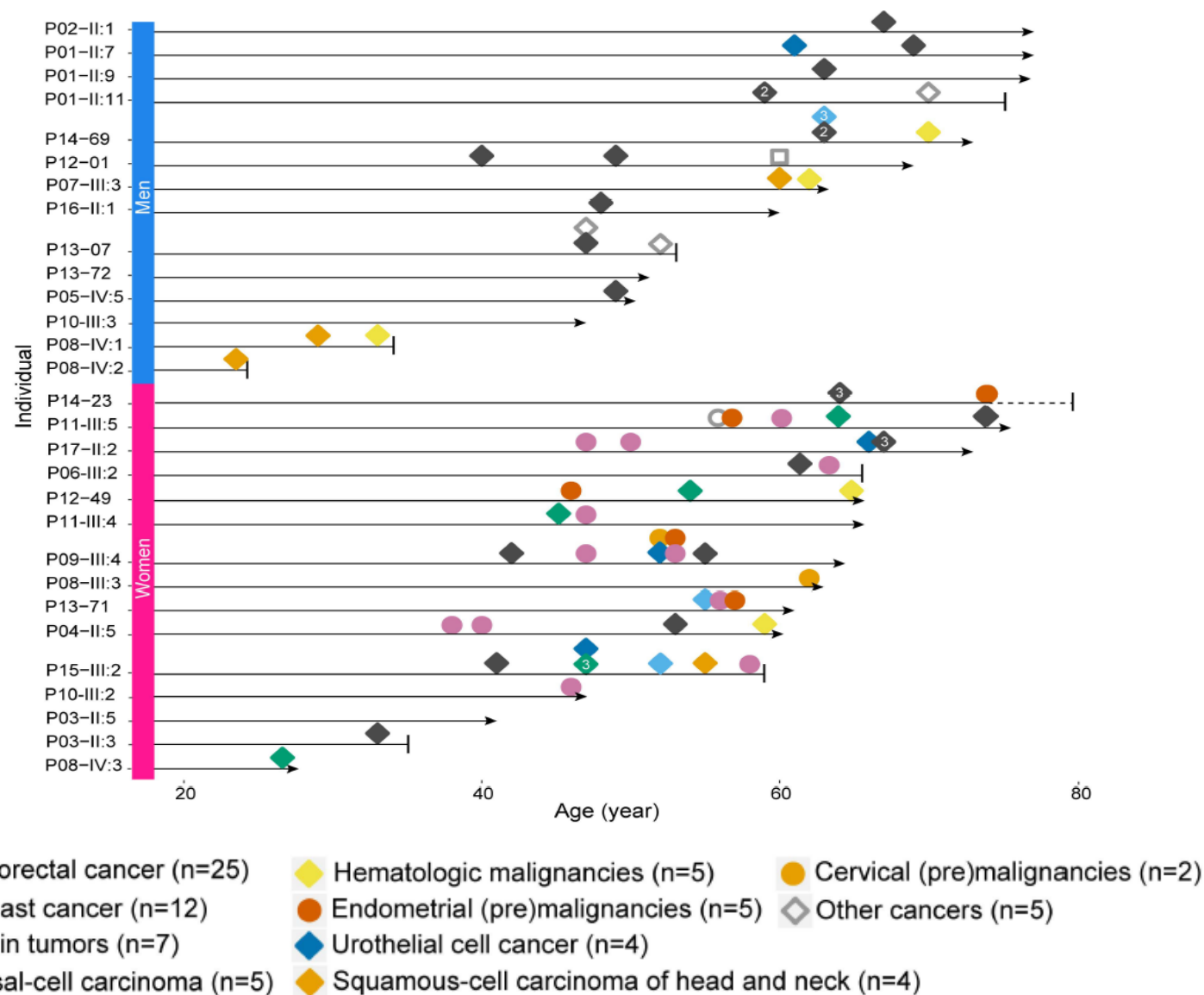
Mutational Signature Analysis Reveals NTHL1 Deficiency to Cause a Multi-tumor Phenotype



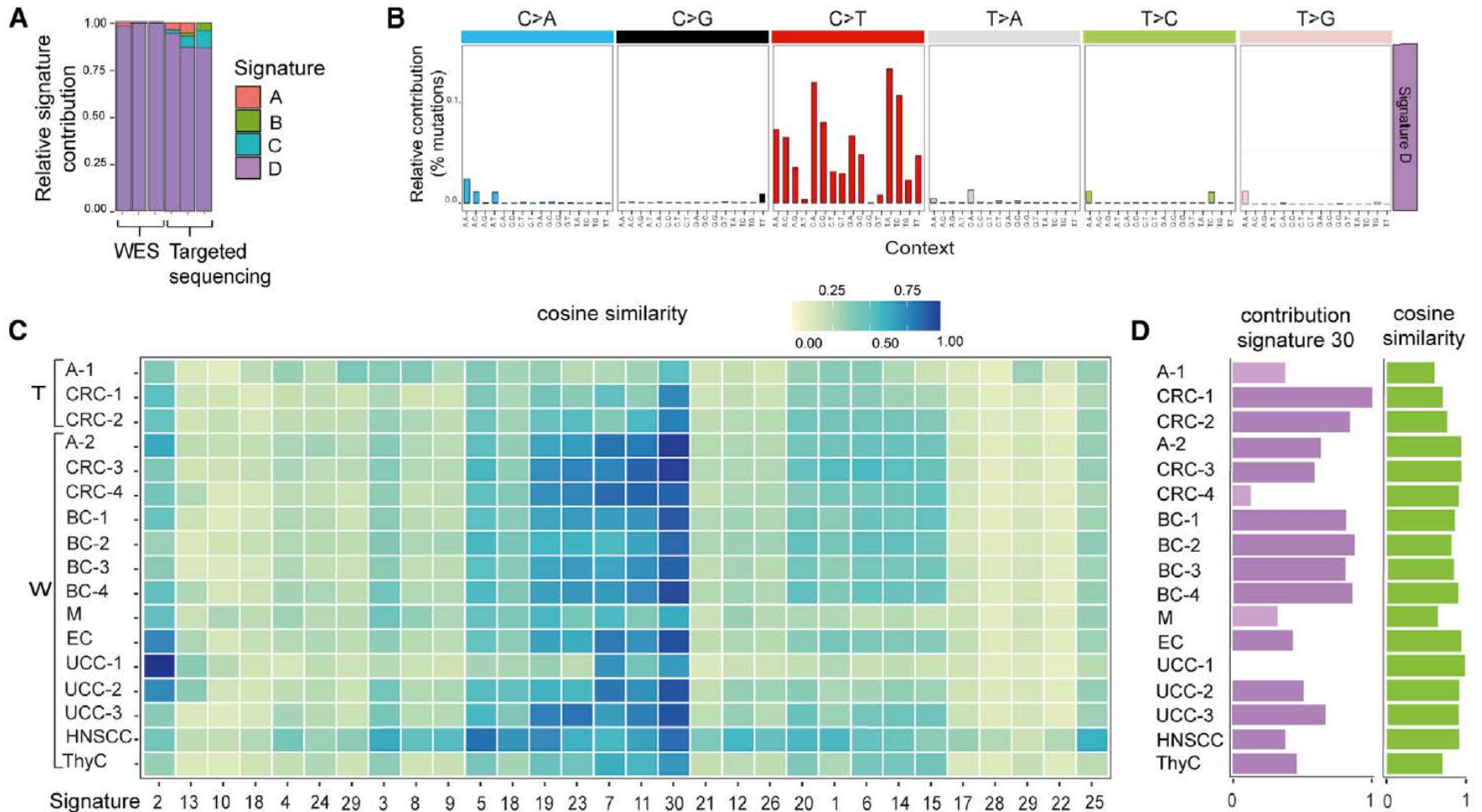
Authors

Judith E. Grolleman,
Richarda M. de Voer,
Fadwa A. Elsayed, ..., Tom van Wezel,
Nicoline Hoogerbrugge,
Roland P. Kuiper

Age of Diagnosis of (Pre)malignant Tumors



Mutational Signatures of Colonic and Extracolonic *NTHL1*-Deficient Tumors



- **Identifizierung von Risikopersonen (für genetische Abklärung) weiterhin primär über klinische Kriterien (EA, FA)**
- **Gute Eigen- und Familienanamnesen / Befunderhebung (nicht nur organ-, fachgebietsbezogen)**
- **Alternative Eintrittspforten (molekulare Tumorbefunde)**
- **Diagnostik zum Teil komplex; immer zuerst bei einer erkrankten Person der Familie**
- **Einbindung von Zentren in DD und genetische Diagnostik**
- **Screening aller Tumor-Patienten mittels Multi-Gen-Analysen**
- **Verbesserung der Schnittstelle auffälliger Tumorbefund – Keimbahn-Diagnostik beim Lynch-Syndrom**

Institut für Humangenetik / Department of Genomics Bonn



Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen



www.ukb.uni-bonn.de/ZeT

0228 / 287-51000

Arbeitsgruppe Familiärer Darmkrebs

Prof. Dr. med. Stefan Aretz
Dr. med. Isabel Spier
Dr.med. Claudia Perne

PhD-Studentin S. Peters
PhD-Studentin A. Sommer
cand. med. Chris Trück