

07.12.2022

Identifizierung von Patienten mit einem erblichem Tumorsyndrom

Stefan Aretz

Institut für Humangenetik
Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen
ERN GENTURIS
Universitätsklinikum Bonn

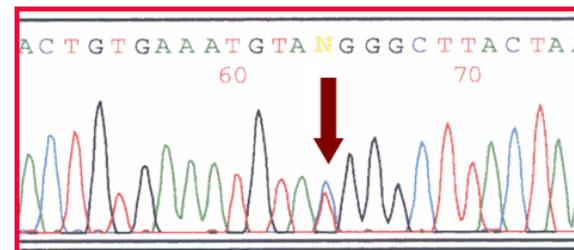
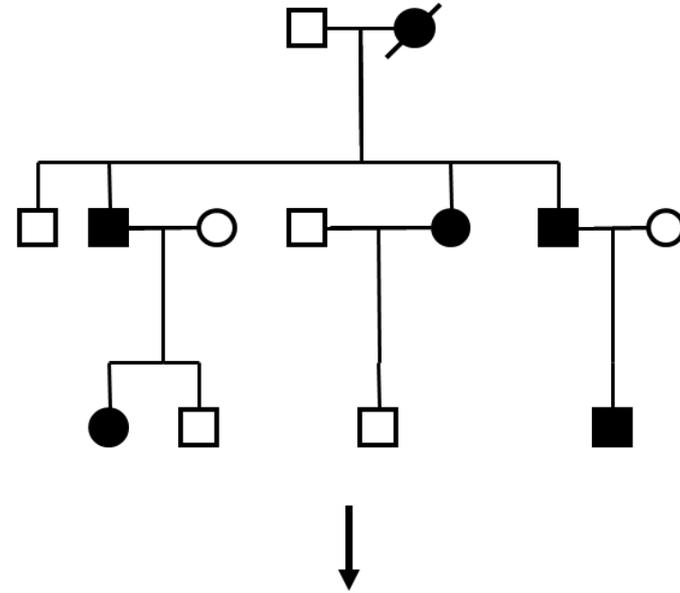
Was ist ein erbliches Tumorsyndrom ?

 **Keimbahn-Mutation**

Gen



**Krebs-
disposition**



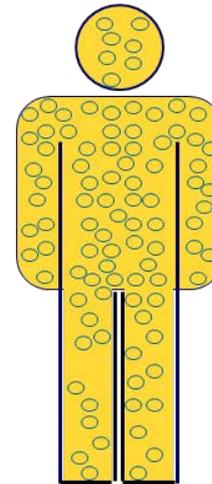
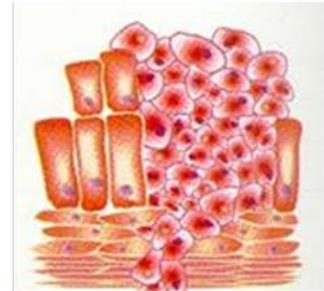
Tumordispositions-Syndrom

Somatisch (sporadisch) versus Keimbahn (erblich)

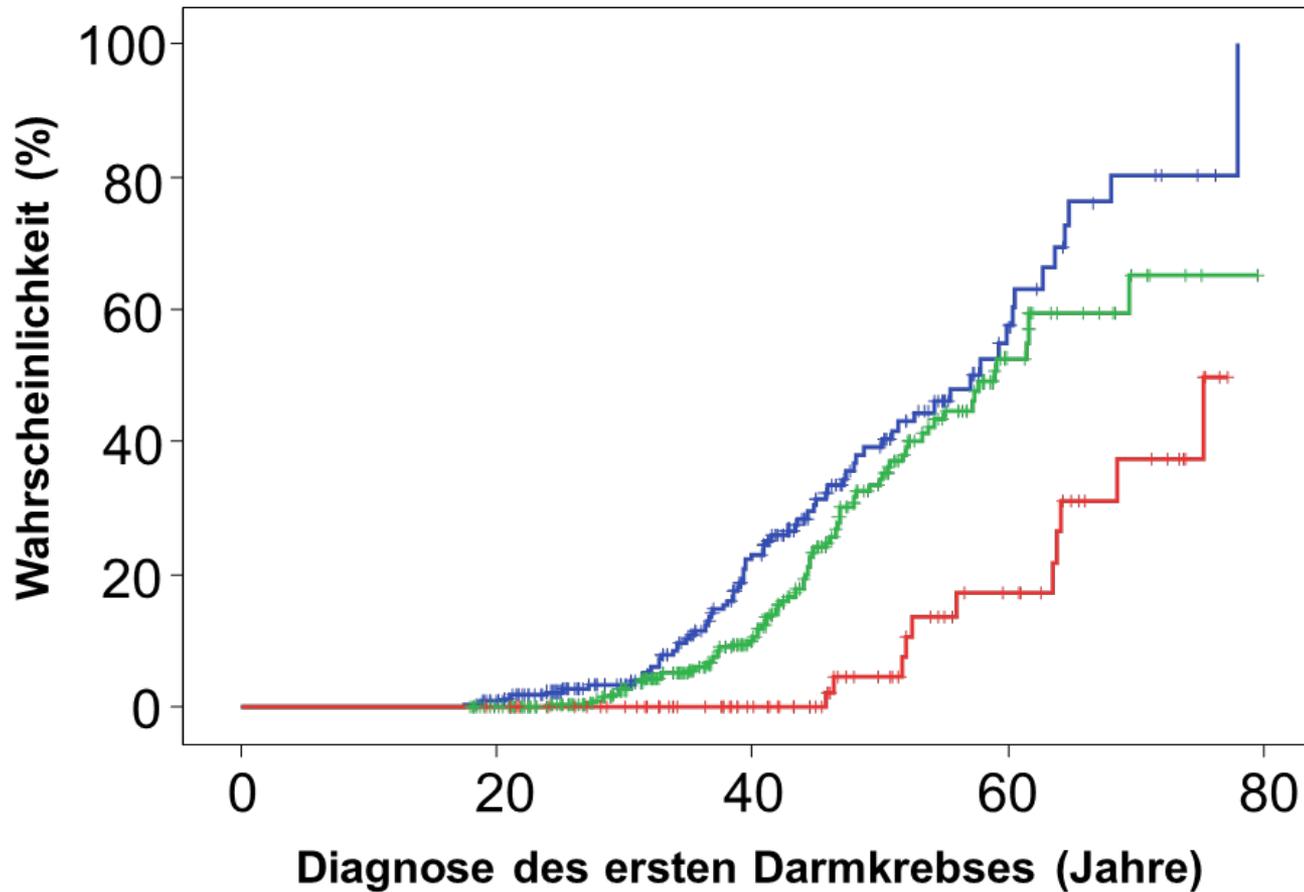
somatische Mutation



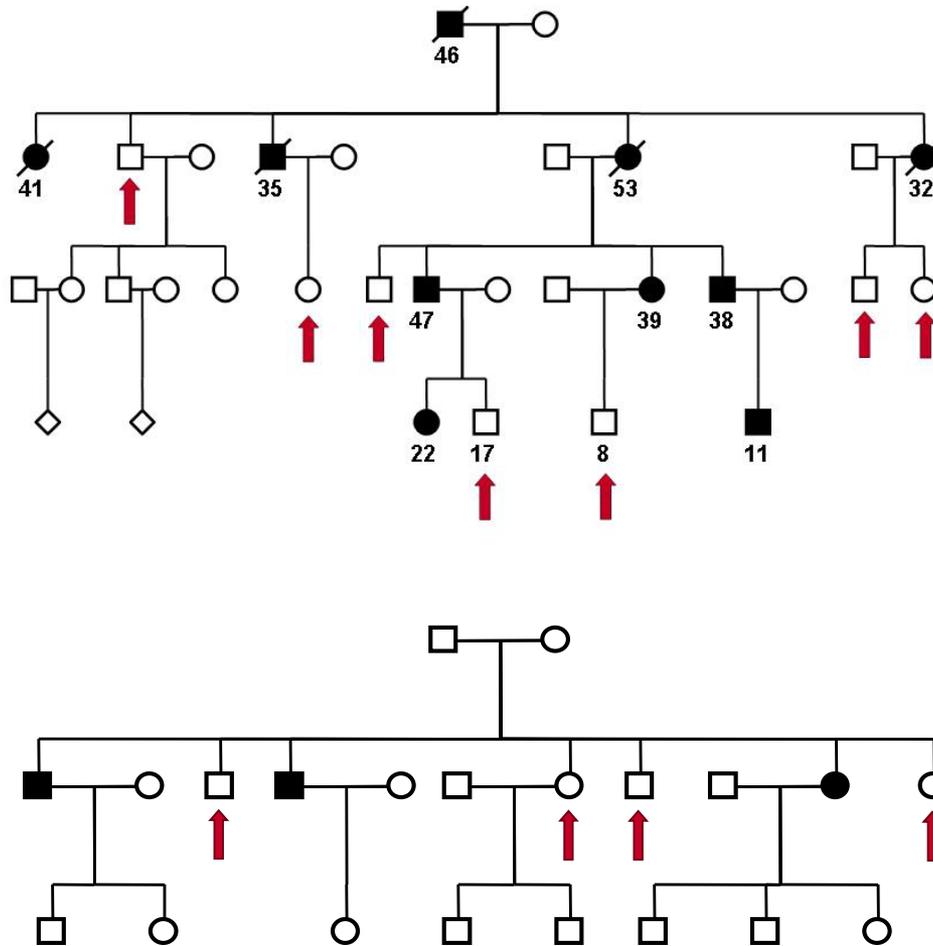
Keimbahn-Mutation



hohes Lebenszeitrisiko für bestimmte Krebsarten



Warum ist die Identifizierung der Familien wichtig?



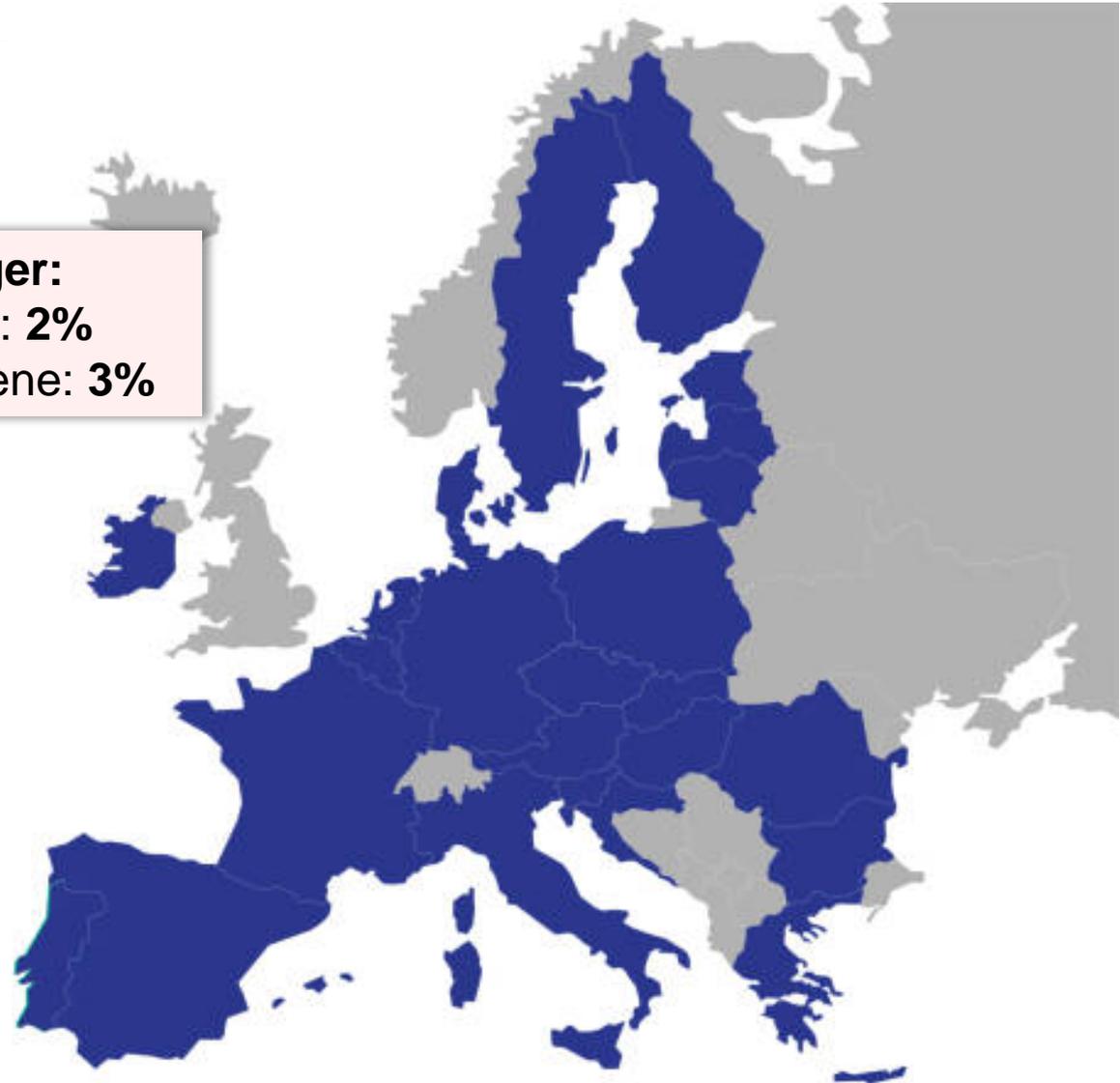
- **Korrekte Diagnose**
- **Erkrankungsrisiken**
- **Genetische Testung**
- **Vorsorge / Früherkennung**
- **Individuelle Therapie**
- **Multidisziplinäre Betreuung**
- **Spezialisierte Zentren**

Häufigkeit erblicher Tumorsyndrome



Häufigkeit Anlageträger:
Hoch-penetrante Gene: **2%**
Moderat-penetrante Gene: **3%**

9,000,000
14,000,000
23,000,000



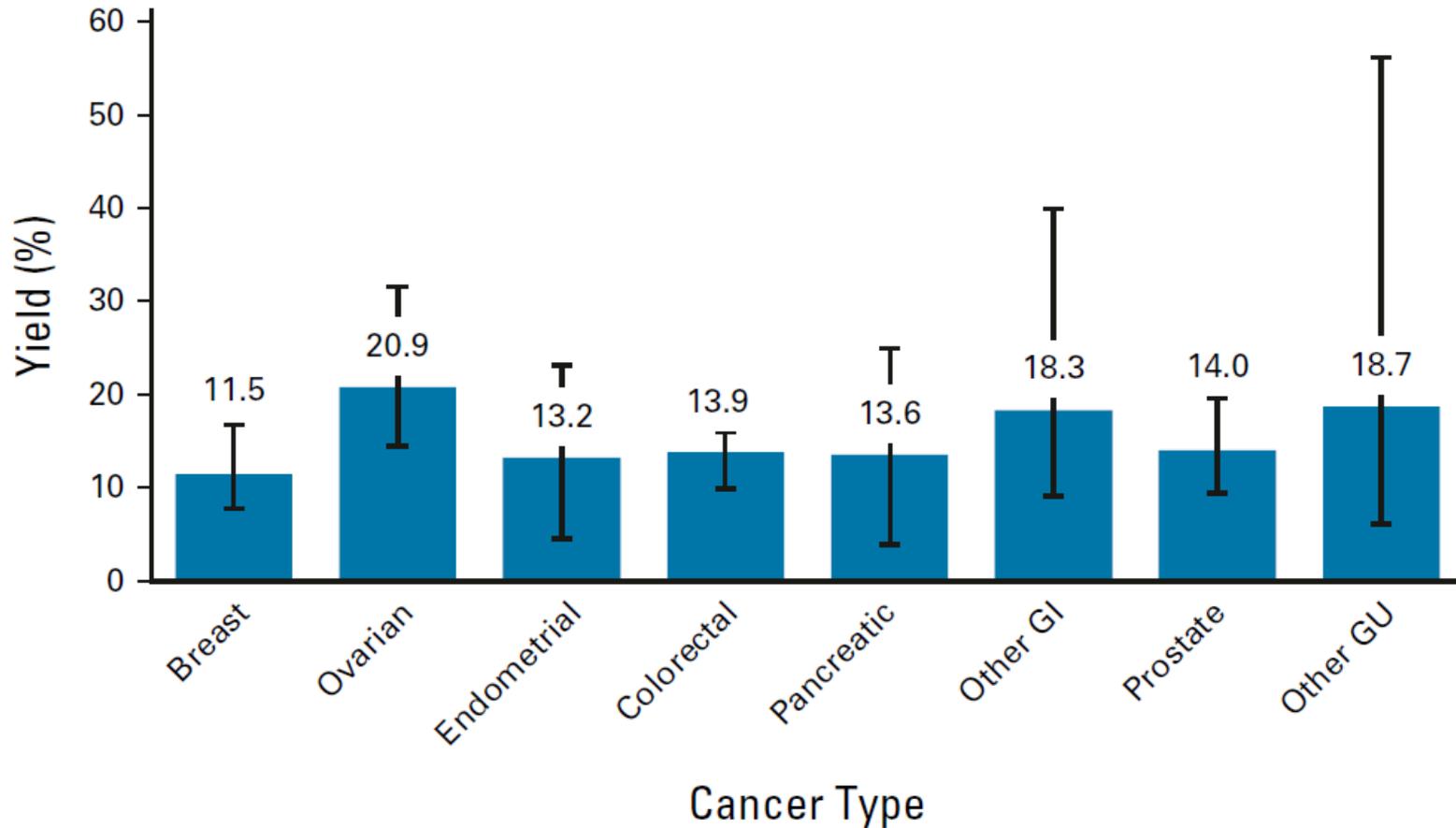
Erblich versus familiär und nicht-erblich



10 %

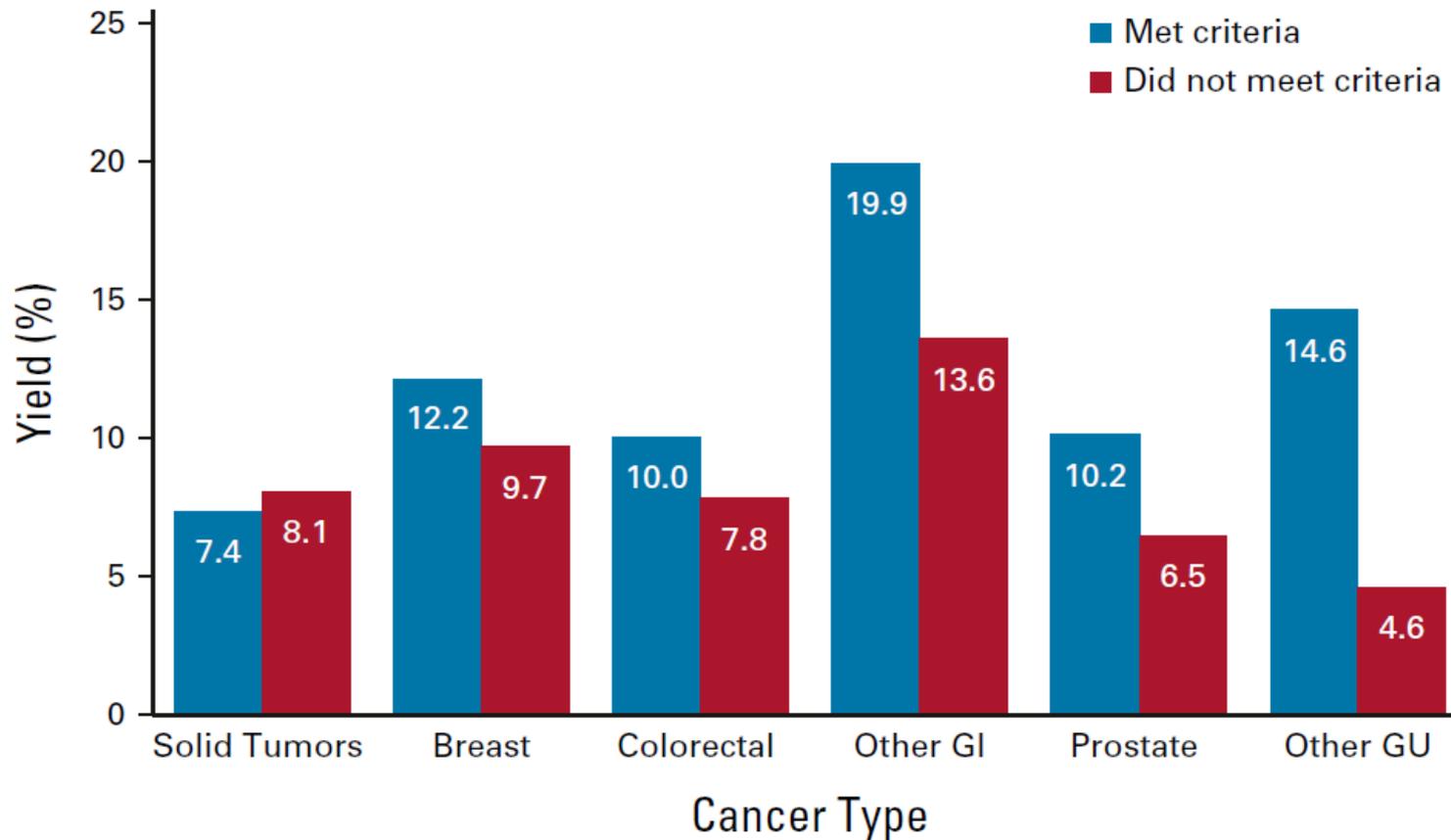
> 50,000
Fälle / Jahr
in Deutschland

Anteil erblicher (hereditärer) Formen in unselektierten Patienten-Kollektiven



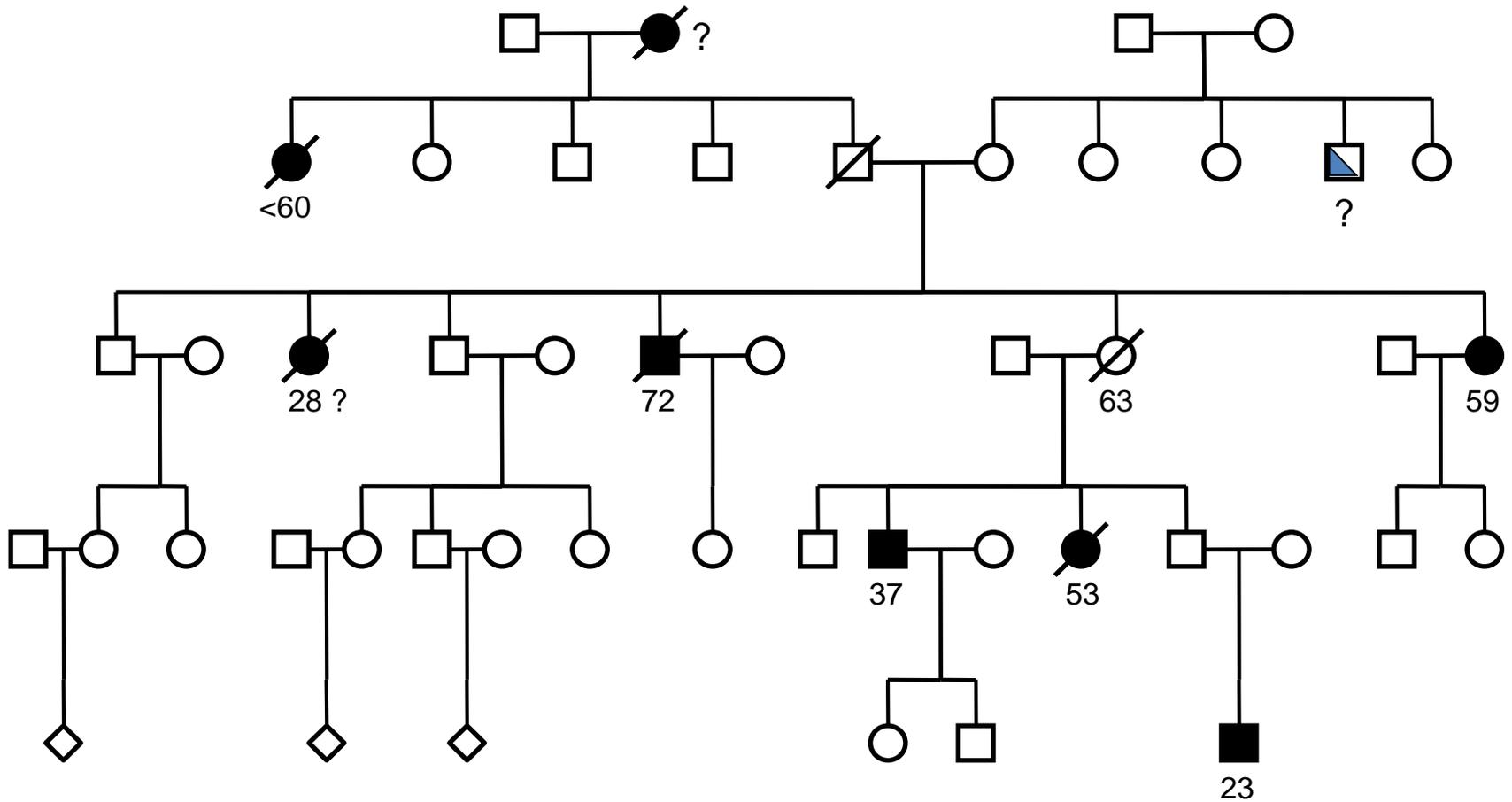
Esplin et al., JCO Precision Oncology 2022

Anteil erblicher (hereditärer) Formen in unselektierten Patienten-Kollektiven



Esplin et al., JCO Precision Oncology 2022

Häufige Differentialdiagnose



Erbliche Tumorsyndrome

Familial adenomatous polyposis (APC)

Birt-Hogg-Dubé syndrome (FLCN)

Juvenile polyposis syndrome (SMAD4, BMPR1A)

Hereditary breast/ovarian cancer (BRCA1, BRCA2, ...)

Hereditary diffuse gastric cancer (CDH1)

Familial malignant melanoma (CDKN2A, CDK4)

Hereditary leiomyomatosis + renal cell cancer (FH)

Multiple Endocrine Neoplasia (RET, MEN1)

Hereditary non-polyposis CRC (MMR genes)

Neurofibromatosis (NF1)

Carney complex (PRKAR1A)

MUTYH-associated polyposis (MUTYH)

Peutz-Jeghers syndrome (STK11)

Gorlin syndrome (PTCH)

Cowden Syndrome (PTEN, ...)

Familial retinoblastoma (RB1)

Familial paraganglioma (SDHA-D)

Li-Fraumeni syndrome (TP53)

Tuberous sclerosis (TSC1, TSC2)

von Hippel-Lindau syndrome (VHL1)

Ataxia telangiectasia (ATM)

Bloom Syndrome (BLM)

Fanconi anaemia (BRCA2, BRIP1, ...)

Nijmegen breakage syndrome (NBS1)

Rothmund-Thompson syndrome (RECQL4)

Werner Syndrome (WRN)

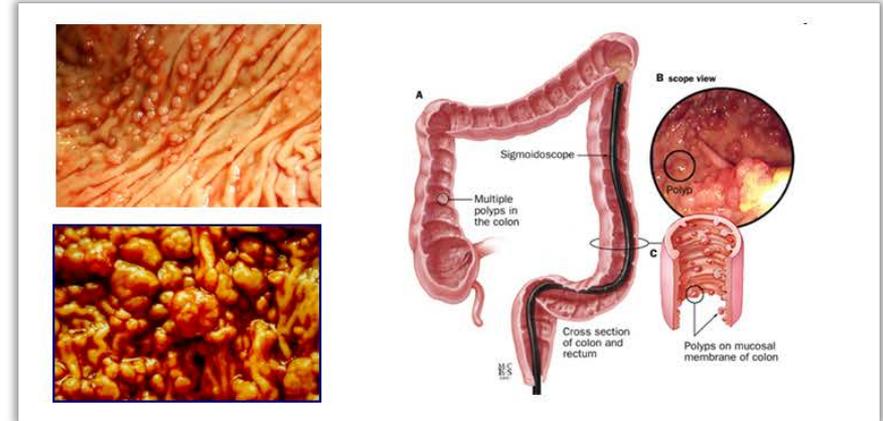
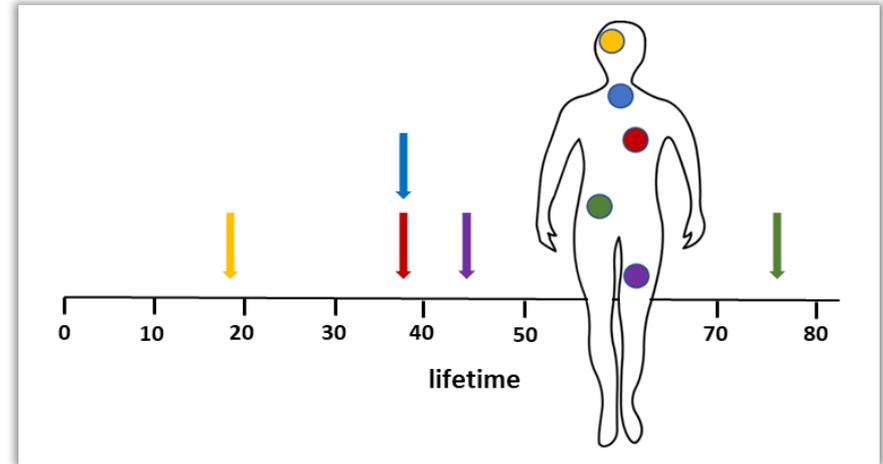
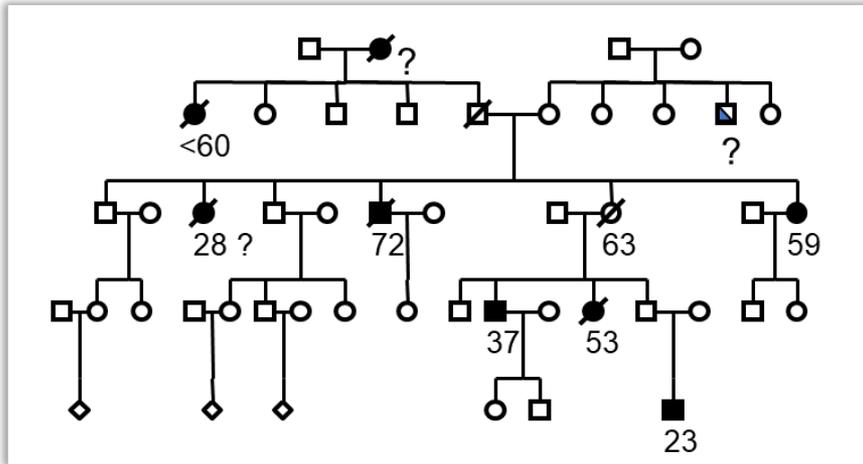
Xeroderma pigmentosum (XPA, ERCC1, ...)

- **Sporadisch:** Einzelfall in einer Familie bzw. unauffällige Familienanamnese. Ätiologie: hereditär, Umweltfaktoren / exogene Noxen, multifaktoriell / polygen, unbekannt
- **Familiär:** familiäre Häufung von Tumoren (eine Entität oder syndrom-typisches Spektrum): Ätiologie: hereditär, gemeinsame Umweltfaktoren / exogene Noxen, multifaktoriell / polygen, unbekannt
- **Hereditär:** monogen erblich. Ätiologie: pathogene konstitutionelle Mutation (Keimbahn-Mutation) in einem etablierten Gen. Kann als sporadischer Fall auftreten oder mit familiärer Häufung

3 Eintrittspforten / diagnostische Pfade:

1. **Über klassische klinische Leitsymptome und Verdachtskriterien in Eigen- und Familien-Geschichte**
2. Über umfassende genetische Keimbahn-Diagnostik (Gen-Panel, Exom- oder Genom-Analysen) eines Tumor-Patienten unabhängig von klinischen Kriterien
3. Über spezifische histopathologische und /oder molekulare Befunde bei der Tumoruntersuchung

Hinweise für ein erbliches Tumorsymptom



- 1. Ungewöhnlich frühes Erkrankungsalter**
- 2. Mehrere Primärtumore bei einer Person**
- 3. Familiäre Häufung**
- 4. Typisches Tumorspektrum**
- 5. Sehr seltene Tumore**
- 6. Spezielle molekulare Tumor-Befunde**

1. Ungewöhnlich frühes Erkrankungsalter

- **Generell < 50 Jahre**

- **Darmkrebs < 50 J.**



Lynch-Syndrom

- **Brustkrebs < 36 J.**



Erblicher Brustkrebs

- **Diffuser Magenkrebs < 50 J.**



Erblicher Magenkrebs

- **Sarkom < 46 + positive FA**



Li-Fraumeni-Syndrom

Cave: Tumore mit typisch früher Manifestation
z.B. Hodentumore, Leukämien

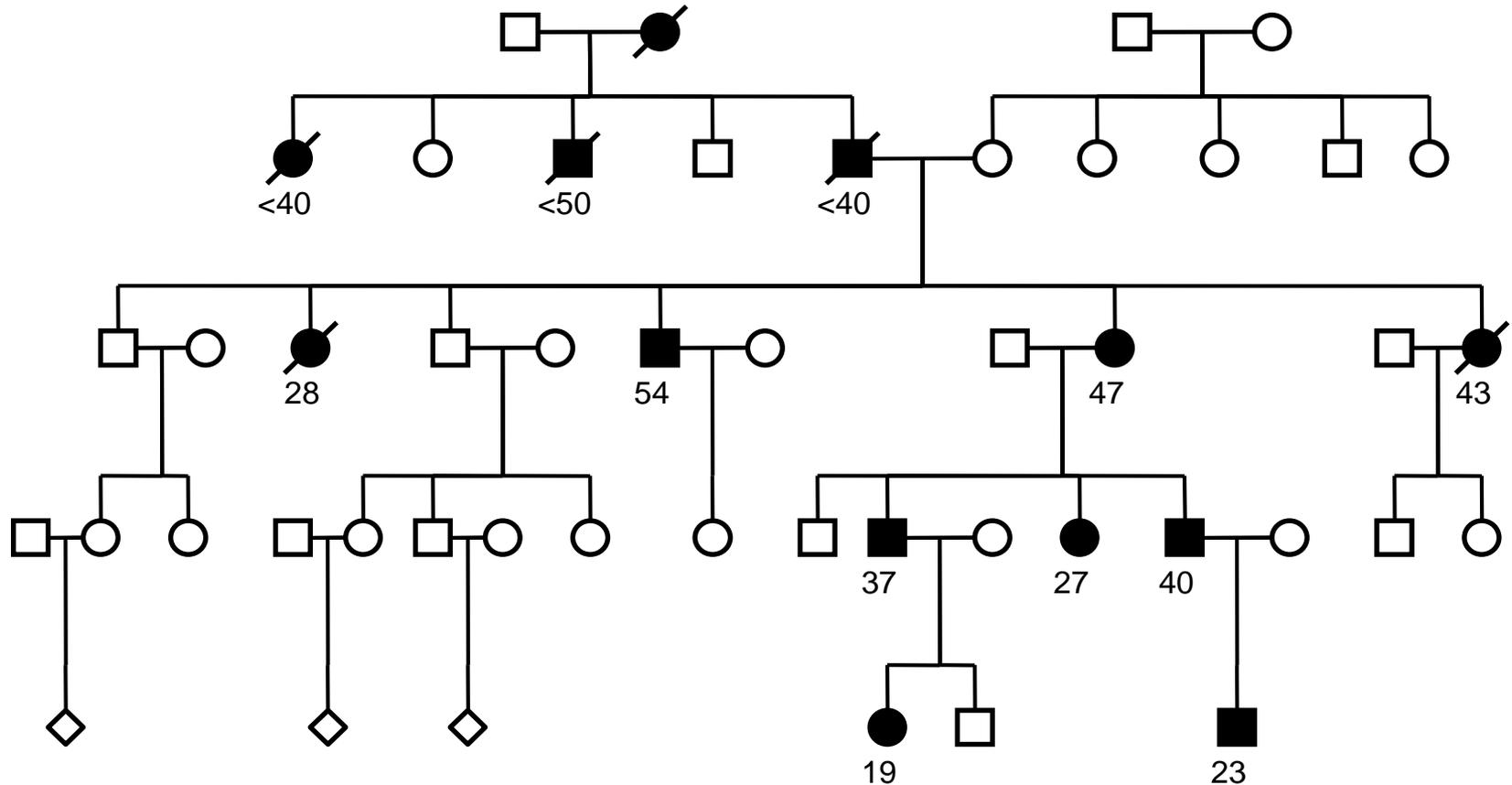
2. Multiple Tumore bei einer Person

- **Keine Rezidive oder Metastasen, sondern Primärtumore!**
- **Verdacht abhängig von Tumorart und Erkrankungsalter**

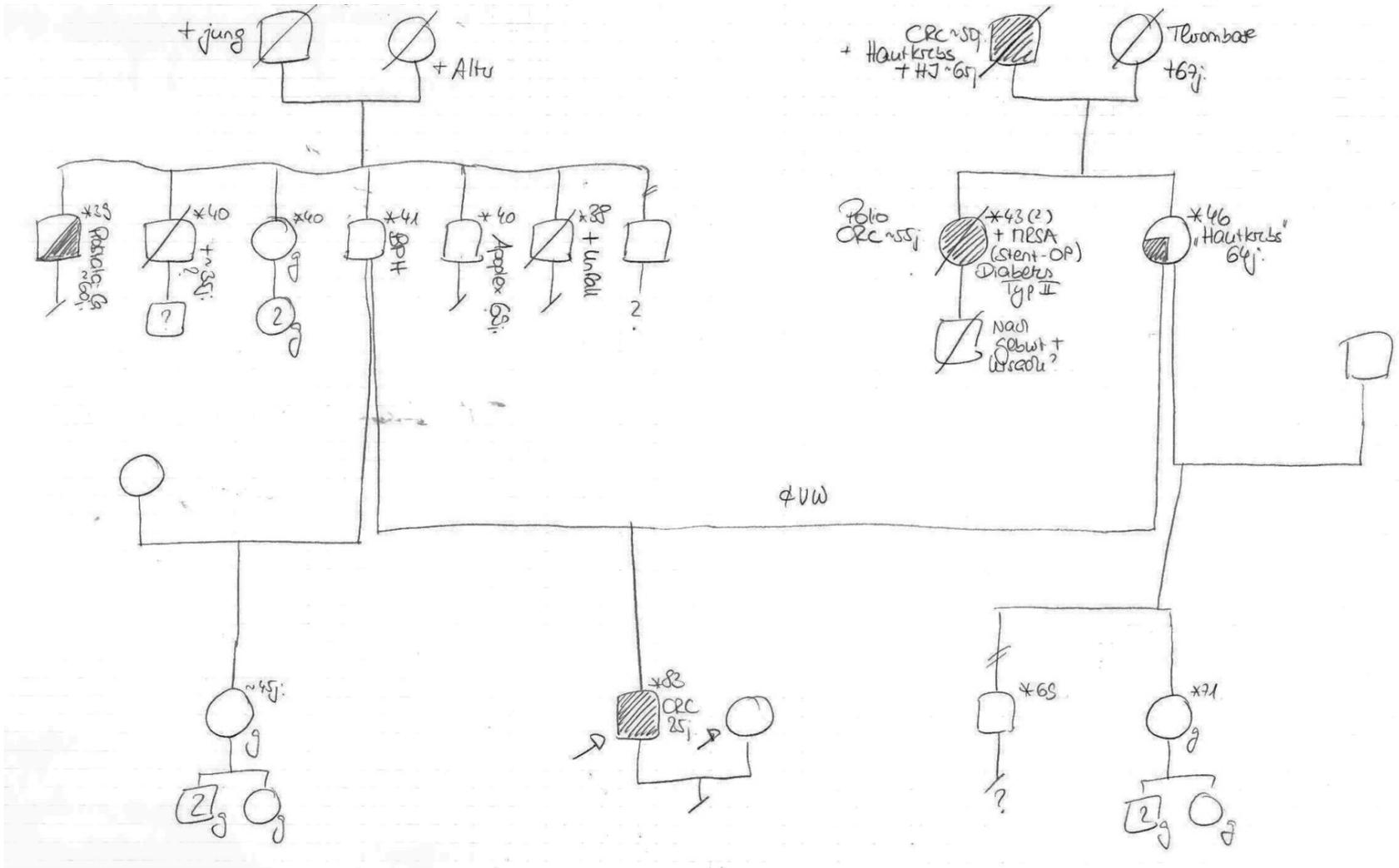
Cave:

- **Kombination primär exogen bedingter und / oder häufiger Tumoren:** Hauttumore (UV-Strahlung), Prostata, Zervix (HPV), Lunge / Harnblase (Nikotinanamnese)
- **Zweitmalignome nach antineoplastischer + antihormoneller Therapie**
- Tamoxifen nach Brustkrebs: Endometriumkarzinome
- Therapie-assoziierte Tumore (Brustkrebs, Polyposis) nach Behandlung von Malignomen in Kindheit und Jugend (Turcotte et al., JCO 2018)

3. Familiäre Häufung von Tumoren

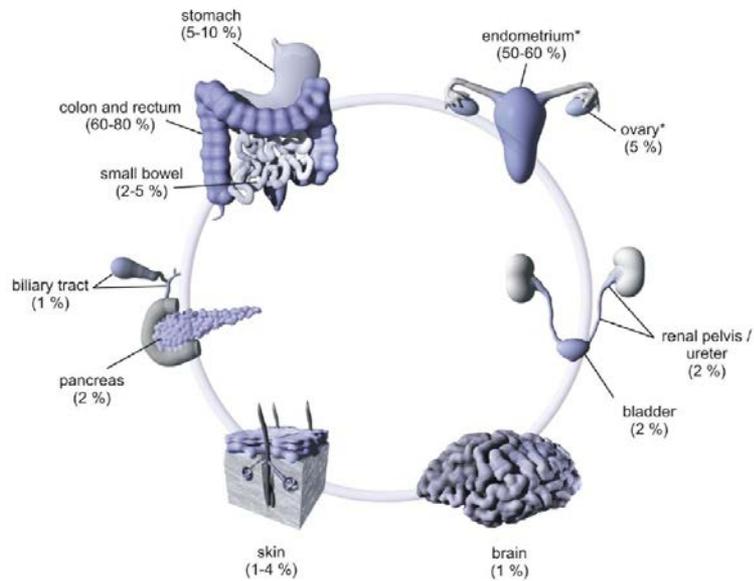


Erhebung einer nicht-organzentrierten Familien-Anamnese !

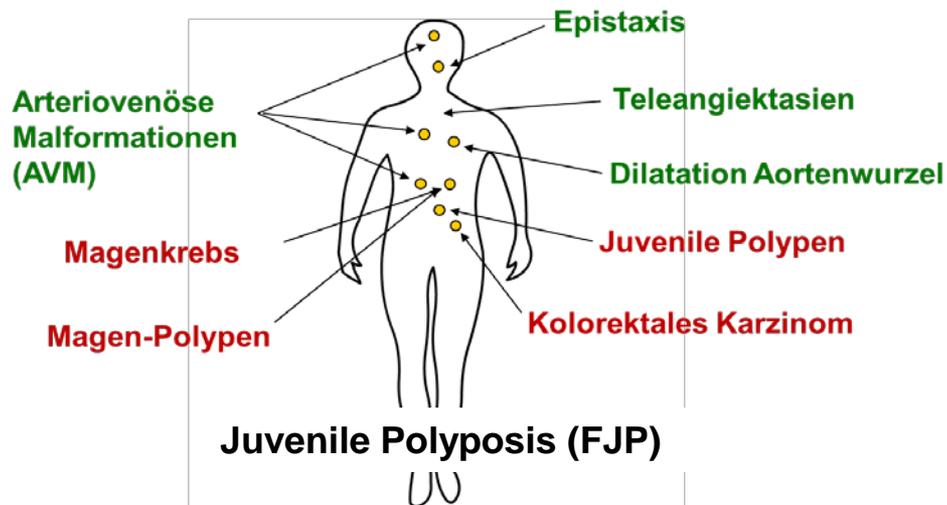
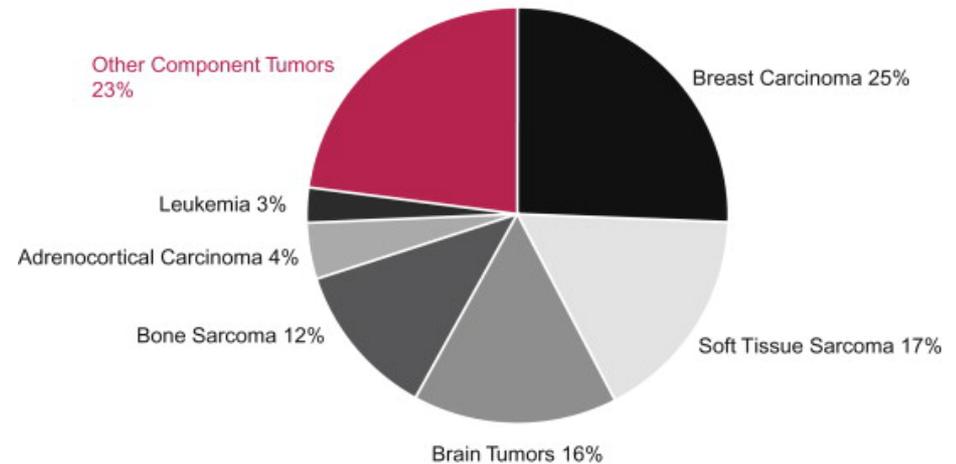


4. Typisches Tumorspektrum

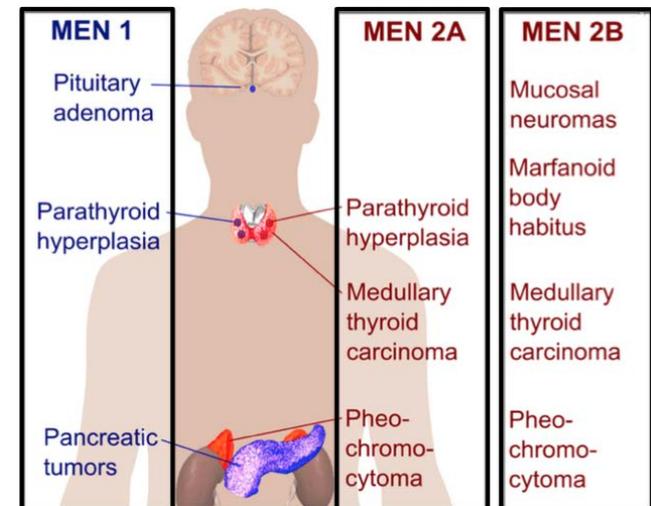
Lynch-Syndrom / HNPCC



Li-Fraumeni-Syndrom (LFS)

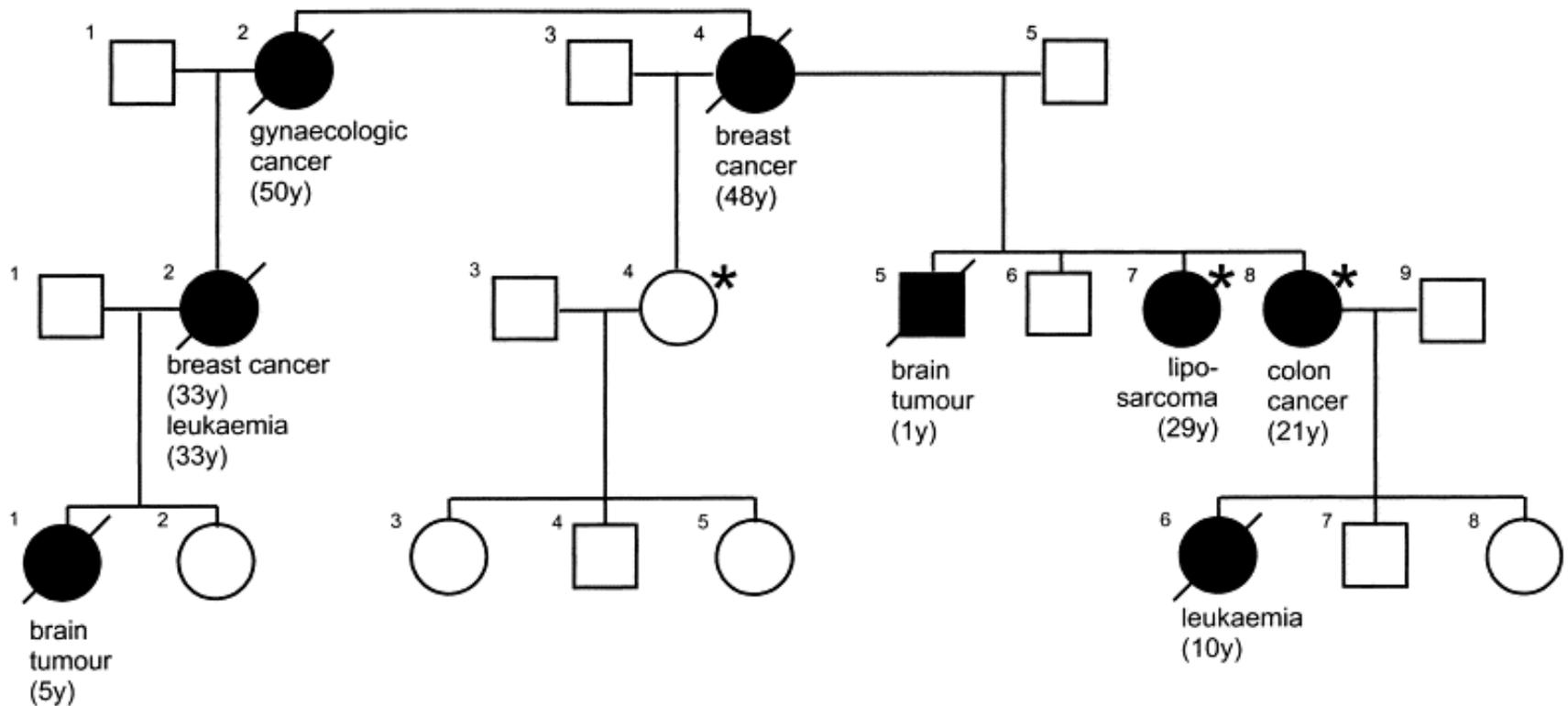


Multiple Endokrine Neoplasie (MEN)



4. Charakteristisches Tumorspektrum

Trkova et al.,
Cancer Genet Cytogenet 2003



Li-Fraumeni syndrome (germline mutation *TP53* gene)

5. Seltene Tumore

Definition

EU

Inzidenz:

< 6 Fälle / 100.000

Personen / Jahr

1:20,000

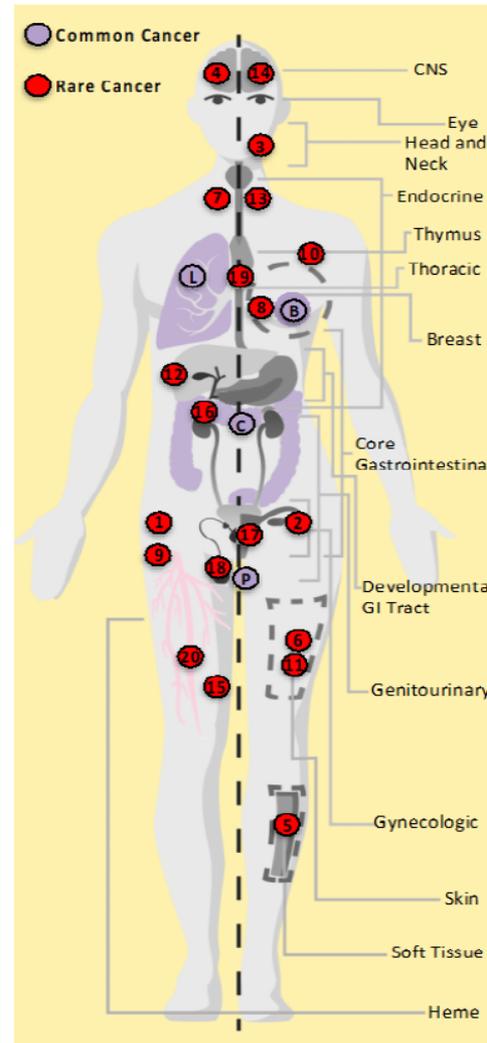
US

Inzidenz:

< 15 Fälle/ 100.000

Personen / Jahr

1:7,000



Sprissler et al. Cancers 2020

Tumor type

1. Angiosarcoma (Right Hip)
2. Granulosa Cell Ovarian
3. Metastatic mucoepidermoid (Left parotid)
4. Choroid Plexus Carcinoma
5. Metastatic Clear Cell Soft Tissue Sarcoma
6. Sezary Lymphoma
7. Gray Zone Lymphoma
8. Spindle Cell Breast Cancer
9. Chondrosarcoma (Left femur)
10. Metastatic Chondrosarcoma (Right chest)
11. Merkel Cell Carcinoma
12. Gastrointestinal Stromal Tumor
13. Follicular Lymphoma
14. Glioblastoma
15. Pleomorphic Sarcoma (Right thigh)
16. Anaplastic astrocytoma
17. Osteosarcoma of bone
18. Alveolar Soft Part Sarcoma
19. Gastrointestinal Stromal Tumor
20. Myoepithelioma
21. Adenoid Cystic Carcinoma
22. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor
23. Carcinoma of Unknow Primary Site
24. Salivary Duct Carcinoma
25. Desmoid Fibromatous
26. Gastrointestinal Stromal Tumor
27. Malignant Neoplasm of Connective Tissue

5. Seltene Tumore

DeSantis et al., CA Cancer J Clin 2017

Digestive system

SCC of nasal cavity and sinuses†
Undifferentiated carcinoma of nasal cavity and sinu
Intestinal-type adenocarcinoma of nasal cavity and
SCC of nasopharynx†
Epithelial tumors of major salivary glands
Salivary gland-type tumors of head and neck
SCC of hypopharynx†
SCC of larynx†
SCC oropharynx†
SCC of oral cavity†
SCC of lip†
SCC of esophagus†
Adenocarcinoma of esophagus†
Undifferentiated carcinoma of esophagus
Adenocarcinoma of stomach†
SCC of stomach†
Undifferentiated carcinoma of stomach
Adenocarcinoma of small intestine†
SCC of small intestine†
SCC of colon†
Fibromyxoma and low-grade mucinous adenocarcin
SCC of rectum†
SCC of anal canal†
Adenocarcinoma of anal canal†
Paget disease of anal canal
SCC of pancreas†
Acinar cell carcinoma of pancreas
Mucinous cystadenocarcinoma of pancreas
Intraductal papillary mucinous carcinoma (invasive)
Solid pseudopapillary carcinoma of pancreas
Carcinoma with osseoclast-like giant cells of pancre
Hepatocellular carcinoma, fibrolamellar
Cholangiocarcinoma of IBT
Adenocarcinoma of liver and IBT†
Undifferentiated carcinoma of liver and IBT
SCC of liver and IBT†
Adenocarcinoma of gallbladder†
Adenocarcinoma of EBT†
SCC of gallbladder and EBT†
Gastrointestinal stromal sarcoma

Respiratory system

SCC of trachea†
Adenocarcinoma of trachea†
Salivary gland-type tumors of trachea
Adenosquamous carcinoma of lung
Large cell carcinoma of lung
Salivary gland-type tumors of lung
Sarcomatoid carcinoma of lung

Breast

Inflammatory Paget disease of breast
Special types of adenocarcinoma of breast
Tubular adenocarcinoma
Mucinous carcinoma
Medullary carcinoma, NOS
Papillary adenocarcinoma, NOS
Cribriform carcinoma
Apocrine adenocarcinoma
Secretory carcinoma
Glycogen-rich clear cell carcinoma
Metaplastic carcinoma of breast
Salivary gland-type tumors of breast
Soft tissue sarcoma of breast
Epithelial tumor of male breast

Female genital system

SCC of corpus uteri†
Clear cell adenocarcinoma of corpus uteri, NOS
Serous (papillary) carcinoma of corpus uteri
Mullerian mixed tumor of corpus uteri
SCC of cervix uteri†
Adenocarcinoma of cervix uteri†
Undifferentiated carcinoma of cervix
Mullerian mixed tumor of cervix uteri
Mucinous carcinoma of ovary
Clear cell adenocarcinoma of ovary
Primary peritoneal serous/papillary carcinoma
Mullerian mixed tumor of ovary
Adenocarcinoma of fallopian tube†
Sex cord tumors of ovary
Malignant/immature teratomas of ovary
Germ cell tumor of ovary
SCC of vulva and vagina†
Adenocarcinoma of vulva and vagina†
Paget disease of vulva and vagina
Choriocarcinoma of placenta
Soft tissue sarcoma of uterus

Urinary system

SCC spindle cell type of kidney
SCC of kidney†
Transitional cell carcinoma of pelvis and ureter
SCC of pelvis and ureter†
Adenocarcinoma of pelvis and ureter†
Transitional cell carcinoma of urethra
SCC of urethra†
Adenocarcinoma of urethra†
SCC of bladder†
Adenocarcinoma of bladder†

Endocrine system

Well-differentiated, nonfunctional endocrine carcinoma
of pancreas and digestive tract
Well-differentiated, functional endocrine carcinoma
of pancreas and digestive tract
Poorly differentiated endocrine carcinoma of pancreas
Mixed endocrine-exocrine carcinoma of pancreas and
Endocrine carcinoma of thyroid gland
Neuroendocrine carcinoma of skin
Typical and atypical carcinoid of the lung
Neuroendocrine carcinoma of other sites
Pheochromocytoma, malignant
Paraganglioma
Carcinoma of pituitary gland
Carcinoma of parathyroid gland
Carcinoma of adrenal cortex

Nervous system

Astrocytic tumors of CNS
Oligodendroglial tumors of CNS
Ependymal tumors of CNS
Choroid plexus carcinoma of CNS
Malignant meningioma
Neuroblastoma and ganglioneuroblastoma
Germ cell tumors of the CNS
Embryonal tumors of CNS
Soft tissue sarcoma of brain and CNS

Hematopoietic system

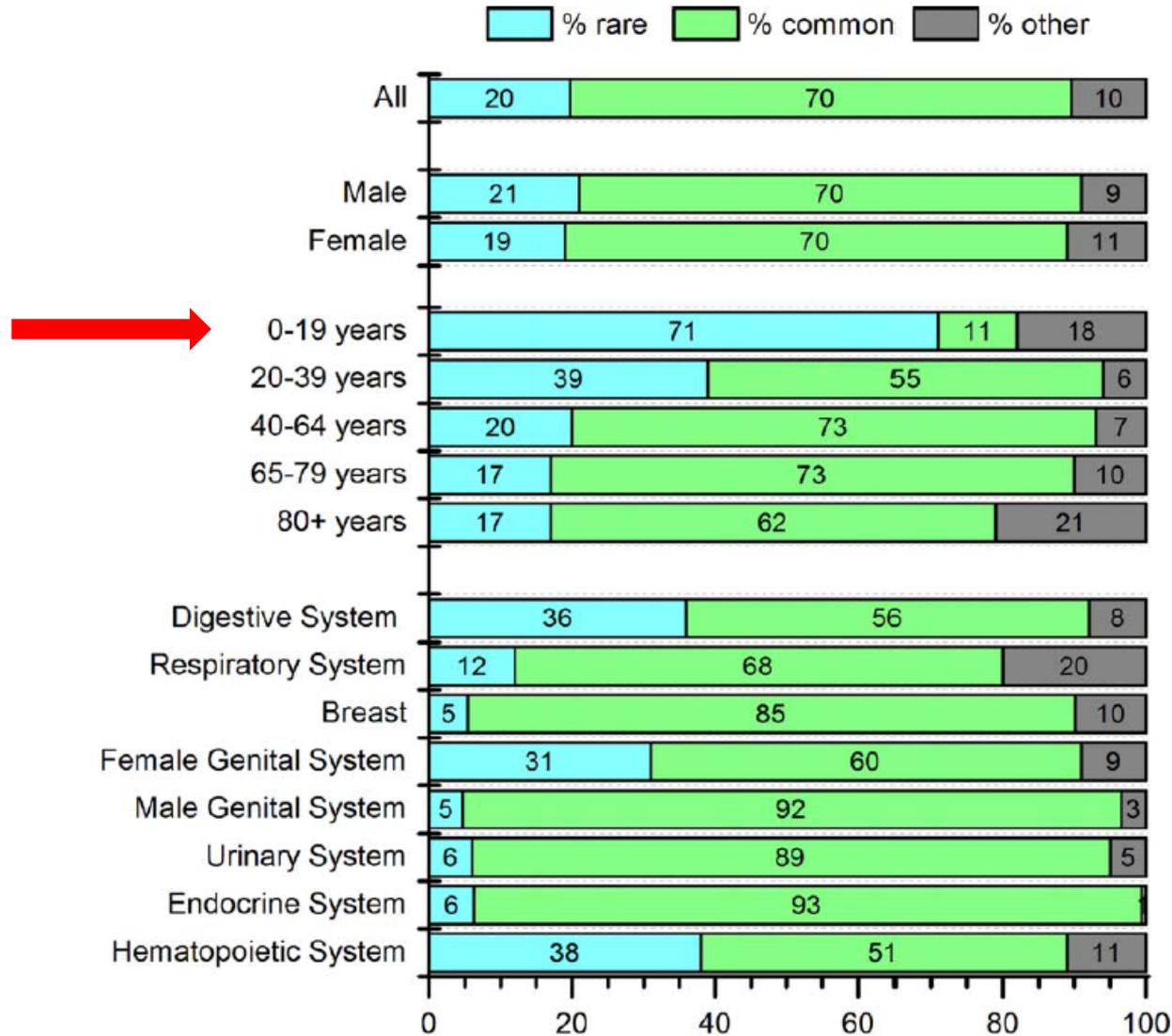
Hodgkin lymphoma, classical
Hodgkin lymphoma nodular lymphocyte predominance
Precursor B-cell/T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma
and Burkitt leukemia/lymphoma
T-cell cutaneous lymphoma (Sezary syndrome, mycosis
Other T-cell lymphomas and NK cell neoplasms
Follicular B-cell lymphoma
Hairy cell leukemia
Mantle cell lymphoma

Polymorphocytic leukemia B cell
Acute promyelocytic leukemia
Acute myeloid leukemia
Chronic myeloid leukemia
Other myeloproliferative neoplasms
Mast cell tumor
Chronic myelomonocytic leukemia
Atypical chronic myeloid leukemia BCR/ABL negative
Histiocytic malignancies
Lymph node accessory cell tumors

Others

Malignant thymoma
SCC of thymus†
Adenocarcinoma of thymus†
SCC of eye and adnexa†
Adenocarcinoma of eye and adnexa†
SCC of middle ear†
Adenocarcinoma of middle ear†
Mesothelioma of pleura and pericardium
Mesothelioma of peritoneum and tunica vaginalis
Malignant melanoma of mucosa
Malignant melanoma of uvea
Adnexal carcinoma of skin
Nephroblastoma
Retinoblastoma
Hepatoblastoma
Pleuropulmonary blastoma
Olfactory neuroblastoma
Odontogenic malignant tumors
Extragenital nonseminomatous germ cell tumors
Extragenital seminomatous germ cell tumors
Soft tissue sarcoma of head and neck
Soft tissue sarcoma of limbs
Soft tissue sarcoma of superficial trunk
Soft tissue sarcoma of mediastinum
Soft tissue sarcoma of heart
Soft tissue sarcoma of other genitourinary tract
Soft tissue sarcoma of viscera
Soft tissue sarcoma of retroperitoneum and peritoneum
Soft tissue sarcoma of pelvis
Soft tissue sarcoma of skin
Soft tissue sarcoma of paraorbit
Embryonal rhabdomyosarcoma of soft tissue
Alveolar rhabdomyosarcoma of soft tissue
Ewing sarcoma of soft tissue
Osteogenic sarcoma
Chondrogenic sarcomas
Notochordal sarcomas, chordoma
Vascular sarcomas
Ewing sarcoma
Epithelial tumors, adamantinoma

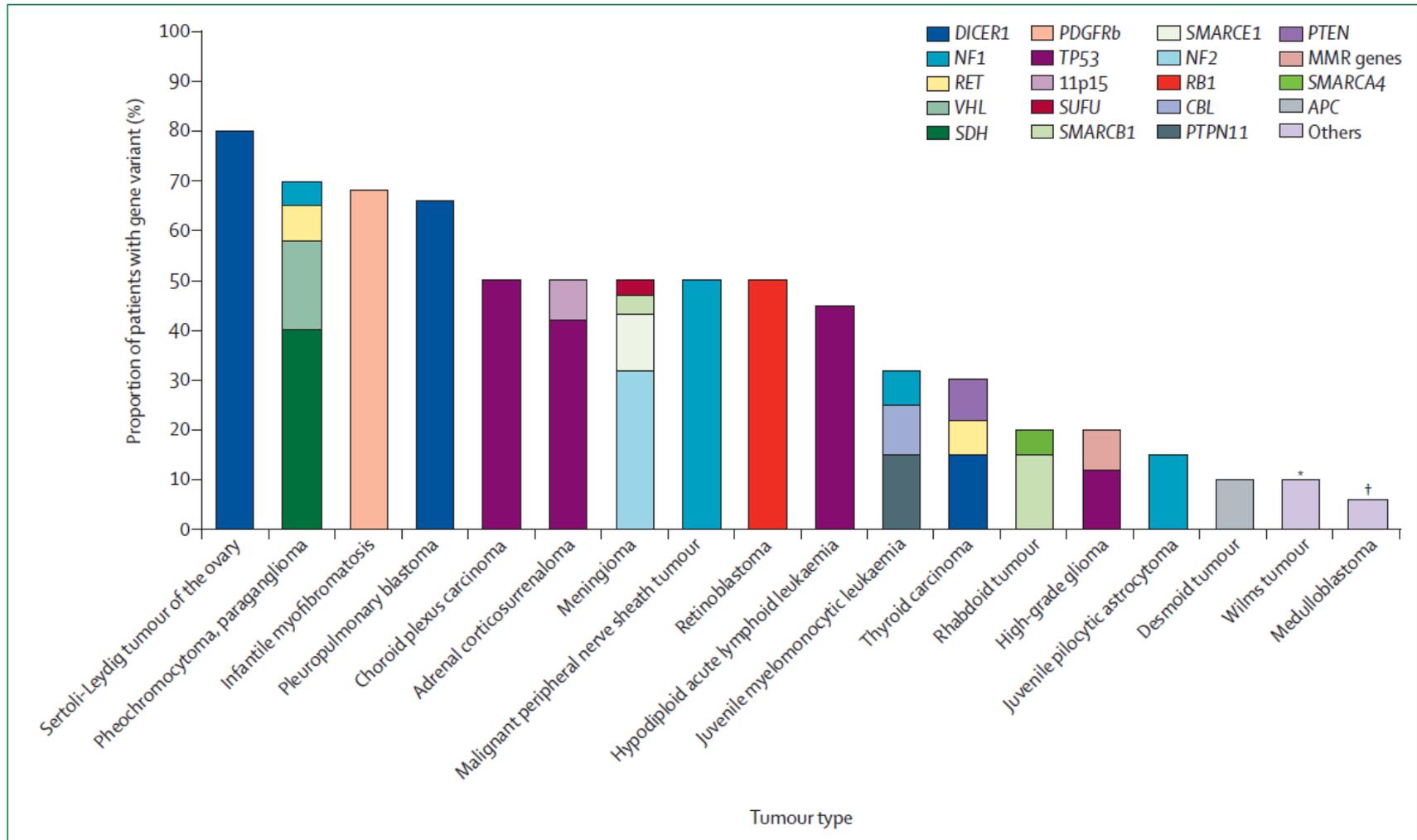
5. Seltene Tumore



DeSantis et al., CA Cancer J Clin 2017

5. Seltene Tumore

• Duodenalkarzinom	➔	HNPCC
• Medulläres SD-Karzinom	➔	MEN2
• Talgdrüsen-Neoplasien	➔	HNPCC, MAP
• NNR-Karzinom	➔	LFS, HNPCC
• Plexus-choroideus-Tumor	➔	LFS
• Uvea-Melanom	➔	BAP1-TS
• Dysplastisches Gangliozytom	➔	PHTS (CS)
• SCCOHT	➔	RTPS



Kratz et al., Lancet Child Adolesc Health 2021

Der Onkologe

Leitthema

Onkologie

<https://doi.org/10.1007/s00761-019-00707-3>

© Der/die Autor(en) 2020



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

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



Claudia Perne^{1,2} · Verena Steinke-Lange^{3,4,5} · Stefan Aretz^{1,2} · Isabel Spier^{1,2}

¹ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

² Nationales Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen (NZET), Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

³ MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum, München, Deutschland

⁴ ZET – Zentrum für Erbliche Tumorerkrankungen, München, Deutschland

⁵ Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Campus Innenstadt, Klinikum der Universität, München, Deutschland

Seltene Tumoren als Leitsymptom hereditärer Tumorsyndrome

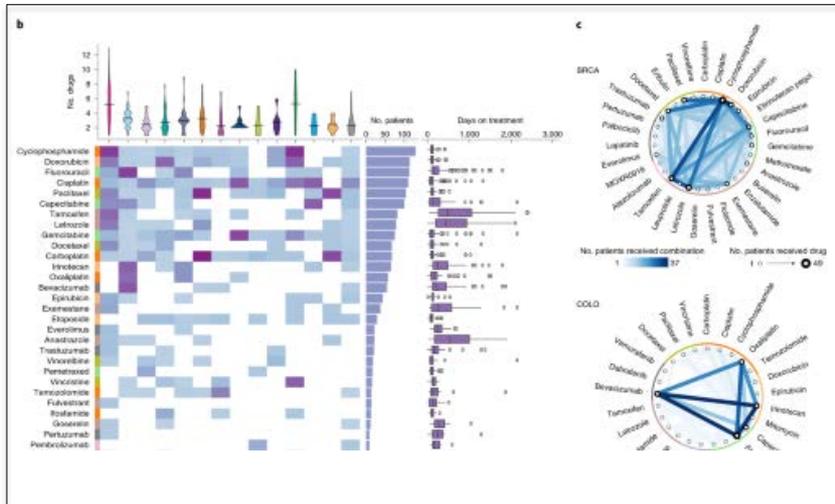
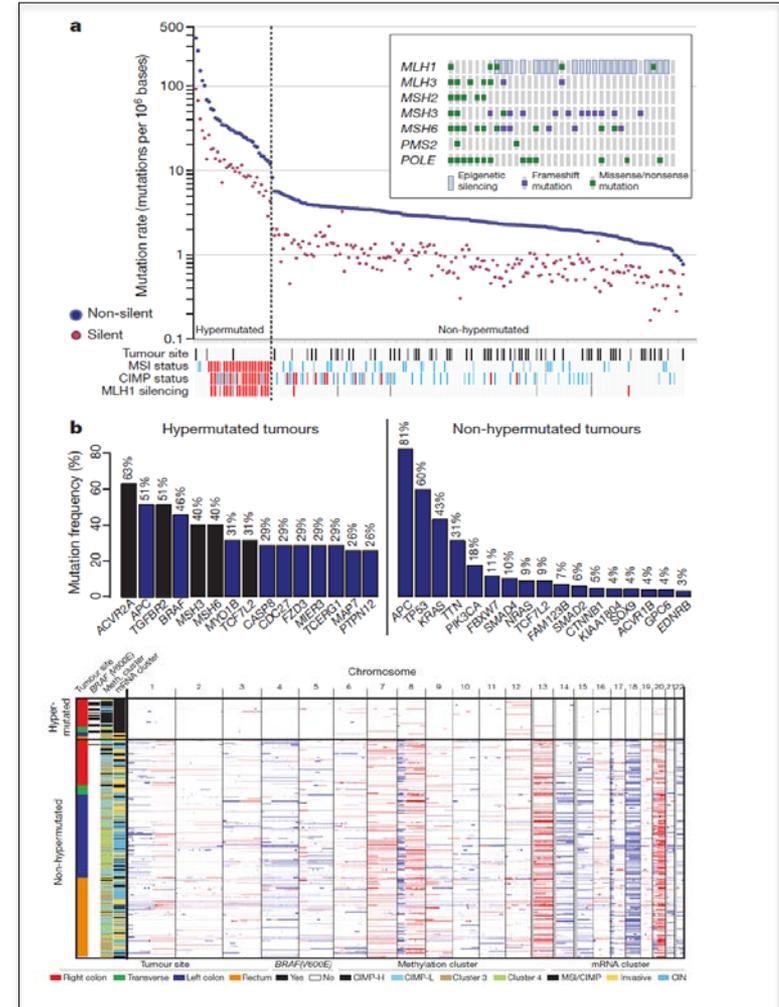
5. Seltene Tumore

Seltener Tumor	Tumordispositionssyndrom (TDS)
<i>Bindegewebstumoren</i>	
Mesotheliom	BAP1-Tumorprädispositionssyndrom
Sarkome ^a	Rhabdoidtumor-Prädispositions-Syndrom (RTPS)
	Hereditäre Leiomyomatose und Nierenzellkarzinom (HLRCC)
	Exostosen/Osteochondrome, multiple hereditäre, Typ 1+2
	Li-Fraumeni-Syndrom (LFS)
	DICER1-Syndrom
	Neurofibromatose Typ 1 (NF1)
<i>Dermatologische Tumoren</i>	
Talgdrüsenneoplasien (Adenome, Epitheliome, Karzinome)	Erblicher Darmkrebs (HNPCC/Lynch-Syndrom)
Uveamelanom	BAP1-Tumorprädispositionssyndrom
<i>Endokrinologische Tumoren</i>	
Nebennierenrindenzkarzinom	Li-Fraumeni-Syndrom (LFS)
	Erblicher Darmkrebs (HNPCC/Lynch-Syndrom)
Schilddrüsenkarzinom, medullär	Multiple endokrine Neoplasie, Typ 2A/B (MEN2A/B)
	Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom
<i>Gastrointestinale Tumoren</i>	
Cholangiokarzinom	Erblicher Darmkrebs (HNPCC/Lynch-Syndrom)
Dünndarmkarzinom	Erblicher Darmkrebs (HNPCC/Lynch-Syndrom)
	Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS)
	Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)
	MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP)
Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)	Hereditäre gastrointestinale Stromatumoren (GIST)
	Neurofibromatose Typ 1 (NF1)
Magenkarzinom, diffus	Hereditäres diffuses Magenkarzinom (HDGC)

<i>Gynäkologische Tumoren</i>	
Adenoma malignum der Zervix	Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS)
Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars	Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS)
	DICER1-Syndrom
Kleinzelliges Karzinom des Ovars vom hyperkalzämischen Typ (SCCOHT)	Rhabdoidtumor-Prädispositions-Syndrom (RTPS)
<i>Neurologische Tumoren</i>	
Astrozytom	Li-Fraumeni-Syndrom (LFS)
	Neurofibromatose Typ 2 (NF2)
Glioblastom	Erblicher Darmkrebs (HNPCC/Lynch-Syndrom)
	Konstitutionelles MMR-Defizienz-Syndrom (CMMRD)
	Li-Fraumeni-Syndrom (LFS)
Gliom	Neurofibromatose Typ 1 (NF1)
	Neurofibromatose Typ 2 (NF2)
Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST)	Neurofibromatose Typ 1 (NF1)
	Rhabdoidtumor-Prädispositions-Syndrom (RTPS)
Medulloblastom	Gorlin-Syndrom
	Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)
	Li-Fraumeni-Syndrom (LFS)
Plexus-chorioideus-Karzinom	Li-Fraumeni-Syndrom (LFS)
Gangliozytom, zerebelläres dysplastisches	PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom (PHTS)/Cowden-Syndrom

Perne et al., Der Onkologe 2020

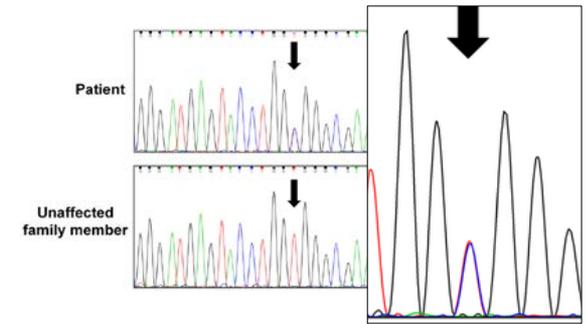
6. Molekulare Tumor-Befunde



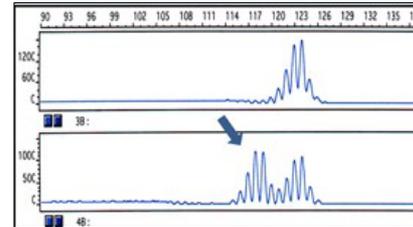
Identifizierung potentieller Keimbahn-Mutationen als Zusatzbefunde

6. Spezielle molekulare Tumor-Befunde

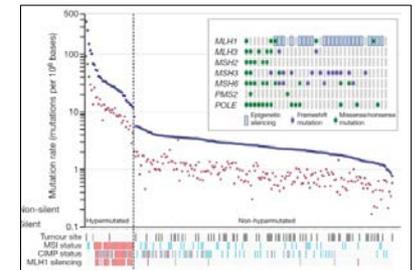
- **V. a. konstitutionelle Mutation**
heterozygot erscheinende Mutationen
bestimmte Gene (z.B. *BRCA1/2*)



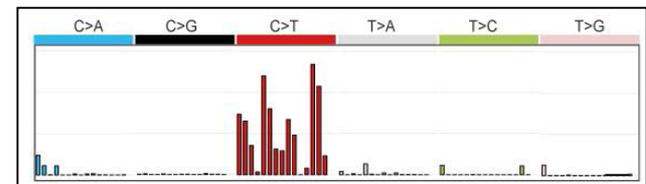
- **Mikrosatelliten-Instabilität**
Hinweis Lynch-Syndrom



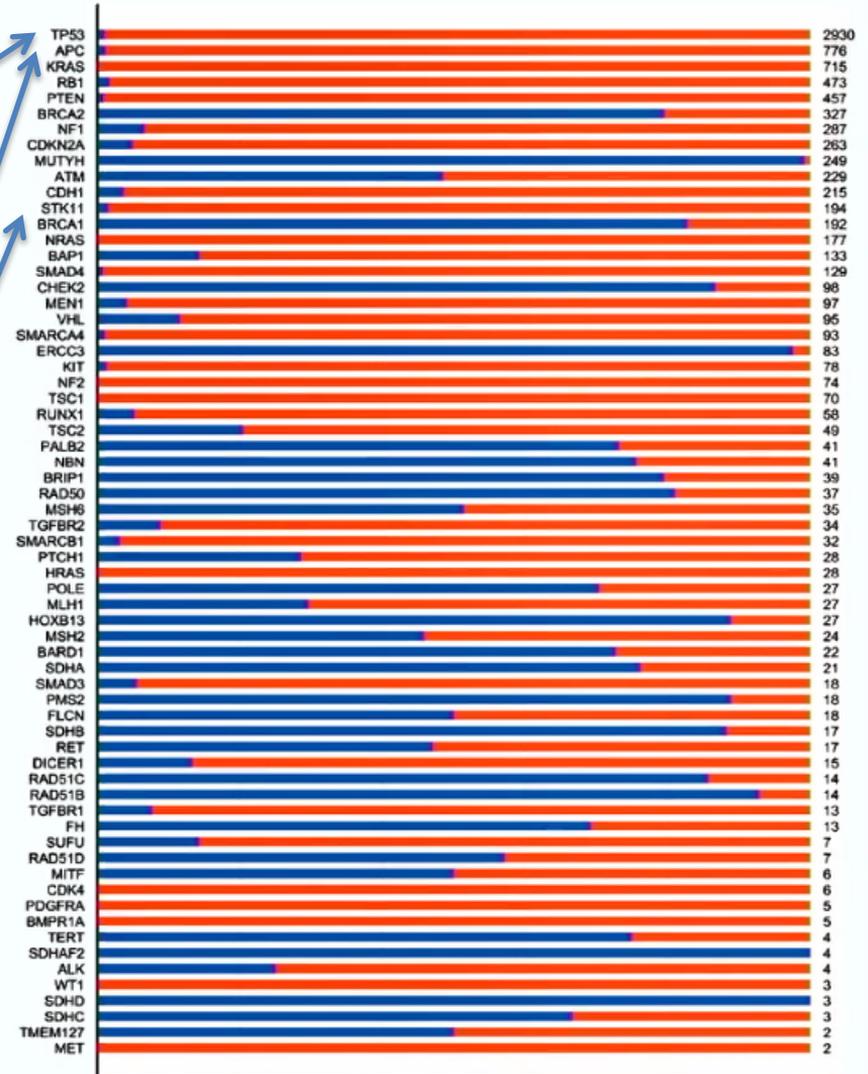
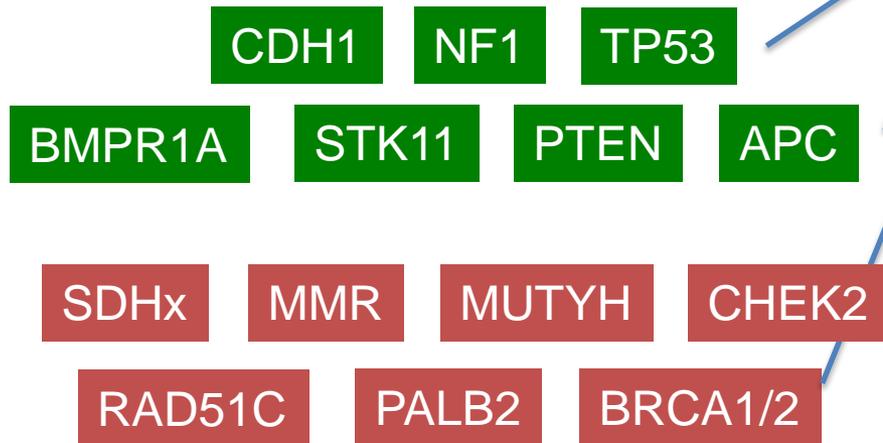
- **Hypermutierte Tumore**
Hinweis DNA-Reparaturdefekt
(Lynch, CMMRD, MAP, PPAP)



- **Spezifische Signaturen**
z.B. Signatur 30 bei NTHL1 (NAP)



Wann ist eine Mutation im Tumor wahrscheinlich eine Keimbahn-Mutation?



Annals of Oncology 30: 1221–1231, 2019
doi:10.1093/annonc/mdz136
Published online 3 May 2019

SPECIAL ARTICLE

Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group

D. Mandelker^{1*}, M. Donoghue², S. Talukdar³, C. Bandlamudi², P. Srinivasan², M. Vivek^{4,5}, S. Jezdic⁶, H. Hanson³, K. Snape³, A. Kulkarni⁷, L. Hawkes⁸, J.-Y. Douillard⁹, S. E. Wallace⁹, E. Rial-Sebbag¹⁰, F. Meric-Bersntam¹¹, A. George^{12,13}, D. Chubb¹³, C. Loveday¹³, M. Ladanyi^{1,4}, M. F. Berger^{1,2}, B. S. Taylor^{2,3,5} & C. Turnbull^{7,13,14,15*}

Mandelker et al., Annals of Oncology 2019

Wann ist eine Mutation im Tumor wahrscheinlich eine Keimbahn-Mutation?

BMP

SDH

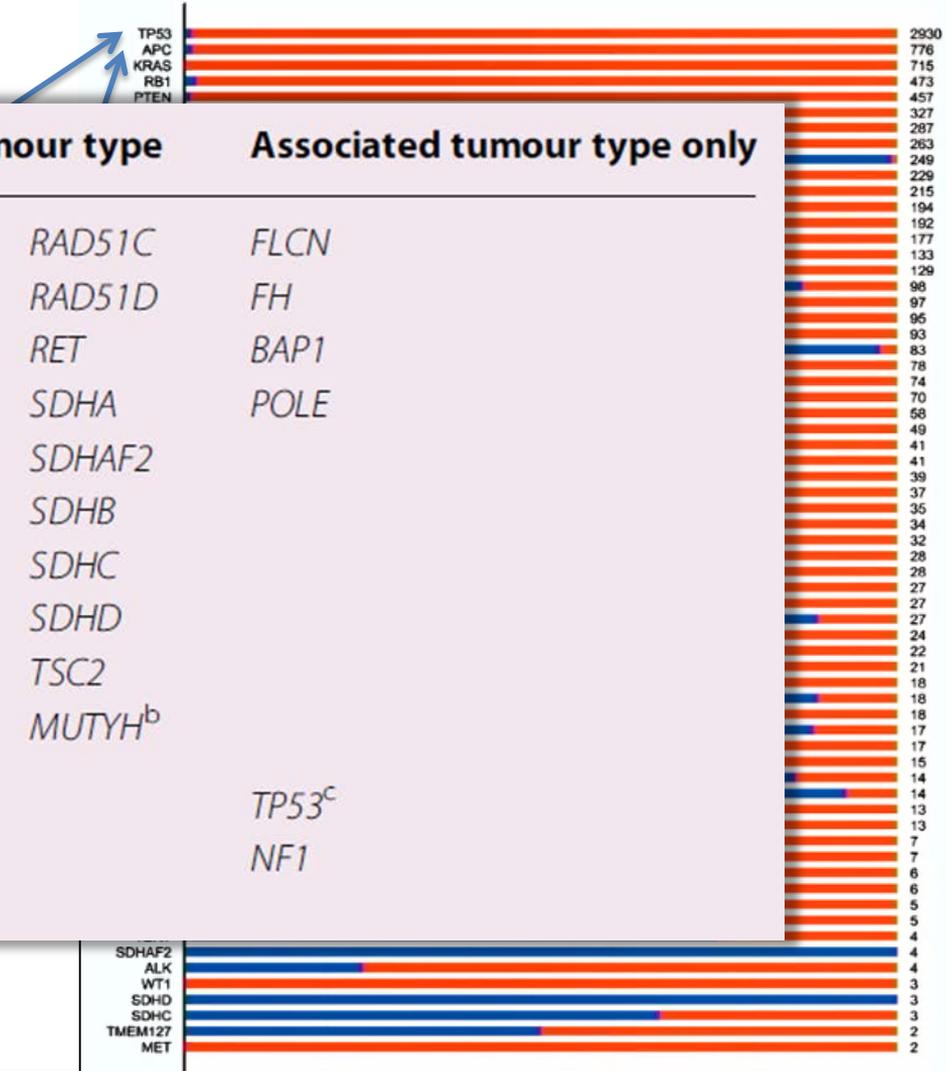
R

ESMO

SPECIAL AR

Germline
sequenc
ESMO P

	Any tumour type		Associated tumour type only
Tumour arising any age	<i>BRCA1</i>	<i>RAD51C</i>	<i>FLCN</i>
	<i>BRCA2</i>	<i>RAD51D</i>	<i>FH</i>
	<i>BRIP1</i>	<i>RET</i>	<i>BAP1</i>
	<i>MLH1</i>	<i>SDHA</i>	<i>POLE</i>
	<i>MSH2</i>	<i>SDHAF2</i>	
	<i>MSH6</i>	<i>SDHB</i>	
	<i>PALB2</i>	<i>SDHC</i>	
	<i>PMS2</i>	<i>SDHD</i>	
	<i>VHL^a</i>	<i>TSC2</i>	
		<i>MUTYH^b</i>	
Tumour arising age <30 only	<i>RB1</i>		<i>TP53^c</i>
	<i>APC</i>		<i>NF1</i>

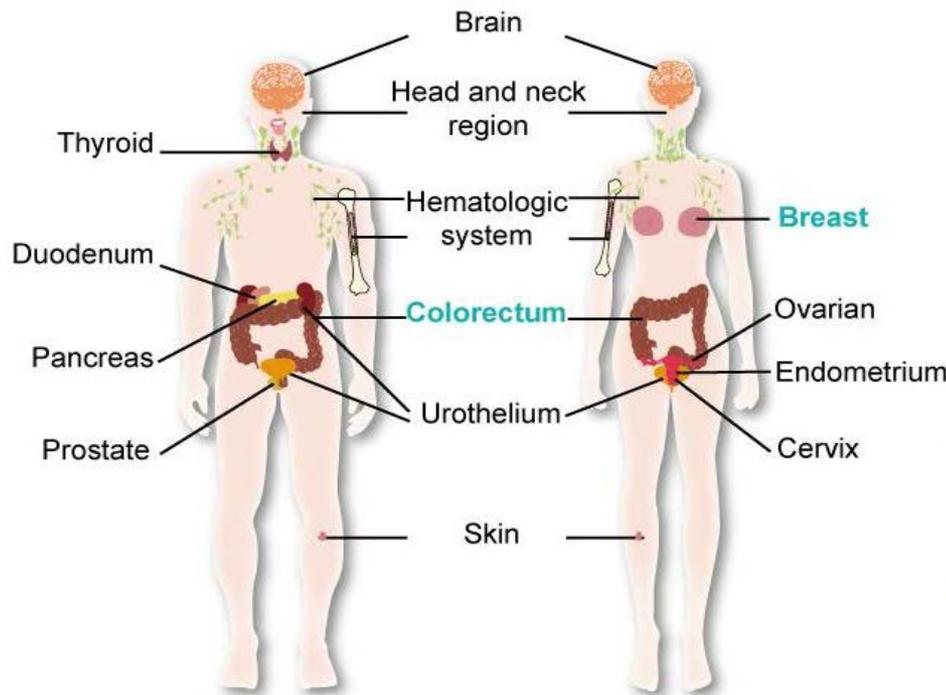


D. Mandelker^{1*}, M. Donoghue², S. Talukdar³, C. Bandlamudi², P. Srinivasan², M. Vivek^{4,5}, S. Jezdic⁶, H. Hanson³, K. Snape³, A. Kulkarni⁷, L. Hawkes⁸, J.-Y. Douillard⁶, S. E. Wallace⁹, E. Rial-Sebbag¹⁰, F. Meric-Bersntam¹¹, A. George^{12,13}, D. Chubb¹³, C. Loveday¹³, M. Ladanyi^{1,4}, M. F. Berger^{1,2}, B. S. Taylor^{2,3,5} & C. Turnbull^{7,13,14,15*}

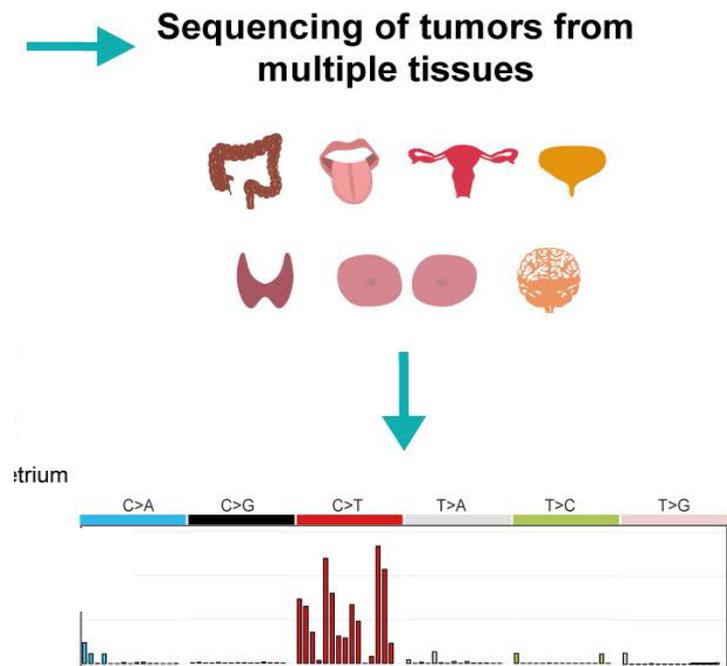
Mandelker et al., Annals of Oncology 2019

NTHL1-assoziiertes-Tumorsyndrom

Erfassung des NTHL1-assoziierten Tumorspektrums in Patienten mit biallelen Keimbahn-Mutationen in NTHL1 durch Bestimmung der Mutations-Signaturen



Grolleman et al. , Cancer cell 2019



NTHL1 deficiency is associated with mutational signature 30

Klinische Kriterien V.a. erblichen Brust- und Eierstockkrebs (Voraussetzung für genetische Diagnostik)

Klinisches Kriterium	Mutationsdetektionsrate
2x OVCA	66 %
1x BRCA und 1x OVCA	48 %
3x BRCA (1x < 51 Jahren)	40 %
1x ♀BRCA und 1x ♂BRCA	40 %
2x BRCA < 51 Jahren	34 %
Mindestens 3x BRCA	30 %
1x bilateraler BRCA (< 51 Jahren)	29 %
2x BRCA (1x < 51 Jahren)	19 %
1x BRCA < 36 Jahren	10 %
1x BRCA triple-negativ *	>10%
1x OVCA *	>10%

* Spezielle Selektivverträge

8350379533

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

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

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

Formulardesign: AKWL, Hübbers, Version 1.3

Erblicher Brustkrebs

Konsensus-Gene Erblicher Brust- (und Eierstock-)krebs

Tab. 2 Darstellung der Konsensusgene der gebräuchlichsten^a Genpanels

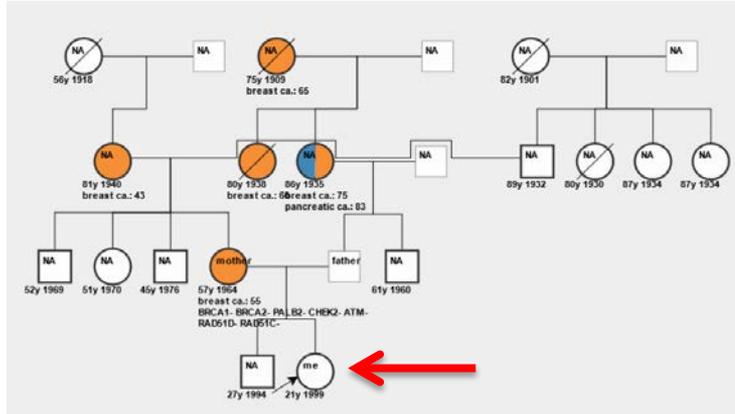
Konsensusgene		
<i>ATM</i>		
<i>BRCA1</i>	Erkrankung (Gen)	BC/OC-Risiken
<i>BRCA2</i>		
<i>BRIP1</i>	Peutz-Jeghers-Syndrom (<i>STK11/LKB1</i>)	BC (50%), OC
<i>CDH1</i>		
<i>CHEK2</i>	Li-Fraumeni-Syndrom (<i>TP53</i>)	BC (80–90%)
<i>MUTYH</i>		
<i>NBN</i>	Cowden-Syndrom (<i>PTEN</i>)	BC (25–50%)
<i>PALB2</i>	Hereditäres diffuses Magenkarzinom (<i>CDH1</i>)	BC (40–60%)
<i>PTEN</i>		
<i>RAD51C</i>		
<i>STK11</i>		
<i>TP53</i>		

Meindl et al., MedGen 2015

Betroffene Gene und Lebenszeitrisiken für Brust- (BC) und Eierstockkrebs (OC)

A. Hochpenetrante Gene (Risikomodifikation 5- bis 20fach)	
Gen (Mutationshäufigkeiten)	BC/OC Lebenszeitrisiken
<i>BRCA1</i> (~17 % ^a)	BC (60–85 %), BCbil (30–60 %), OC (45 %)
<i>BRCA2/FANCD1</i> (~8 % ^a)	BC (40–85 %), BCbil (15–40 %), OC (15–20 %)
B. Moderat penetrante Gene (Risikomodifikation 1,5- bis 5fach)	
Gen (Mutationshäufigkeiten)	BC/OC Lebenszeitrisiken
<i>CHEK2</i> (2–4 % ^a)	BC (25–45 %)
<i>PALB2/FANCN</i> (~1 %)	BC (35–65 %) eventuell Hochrisikogen
<i>ATM</i> (< 1 %)	BC (25–45 %)
<i>NBN</i> (< 1 %)	BC (25–50)
<i>RAD51C/FANCO</i> (1–1,5 % ^{a,b})	BC (15–25), OC (10–20 %)
<i>RAD51D</i> (~1 % ^{a,b})	BC (15–20), OC (10–20 %)

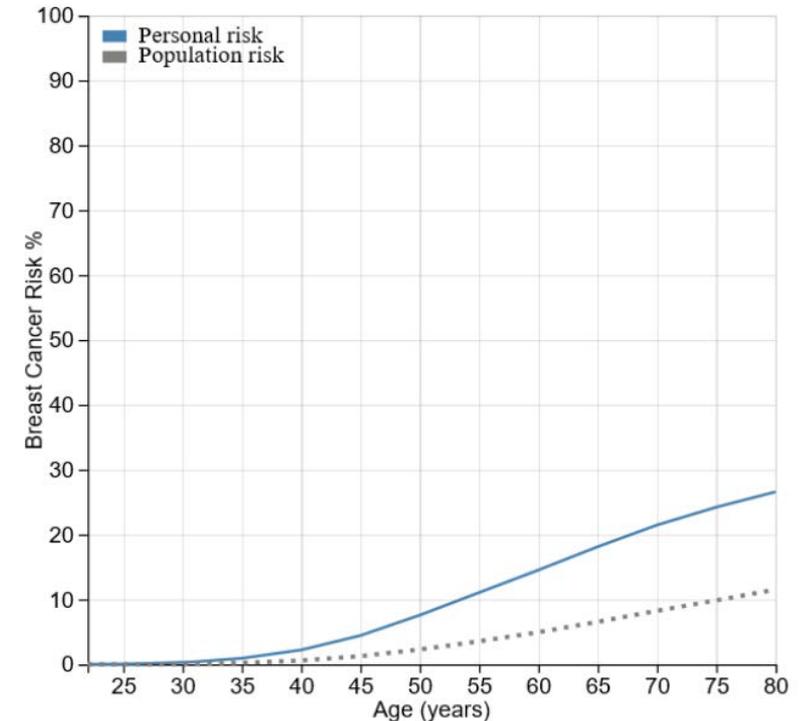
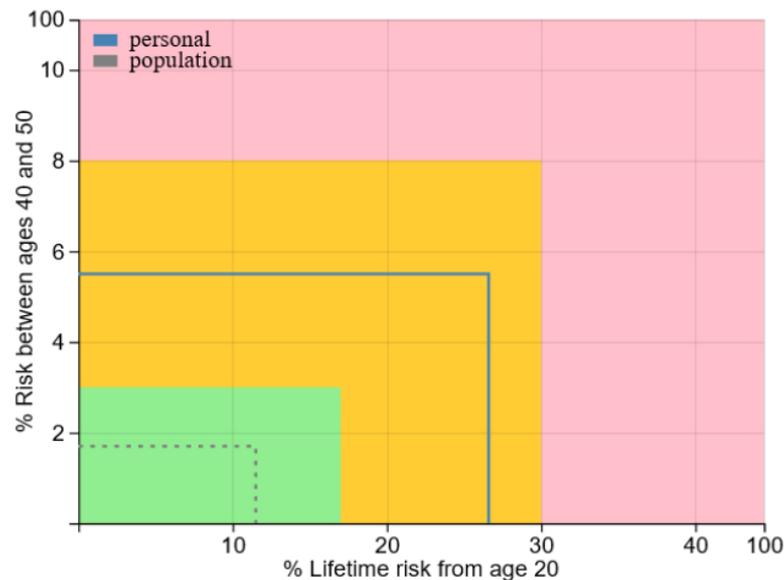
Meindl et al., MedGen 2015



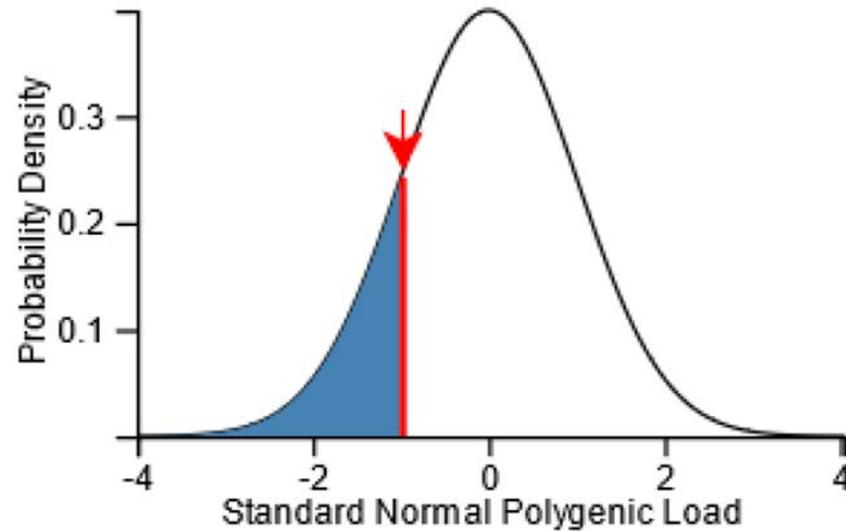
Brustkrebs-Risiko

- zwischen dem 21. und 80. Lebensjahr: **27 %**
(Risiko weibliche Allgemeinbevölkerung: 11,5)
- in den nächsten 5 Jahren: **0,1 %**
- in den nächsten 10 Jahren: **0,4 %**
- zwischen 40.-50. Lebensjahr: **5,5 %**

	Near population risk	Moderate risk	High risk
Lifetime risk from age 20	Less than 17%	17% or greater but less than 30%	30% or greater
Risk between ages 40 and 50	Less than 3%	3% or greater to 8%	Greater than 8%

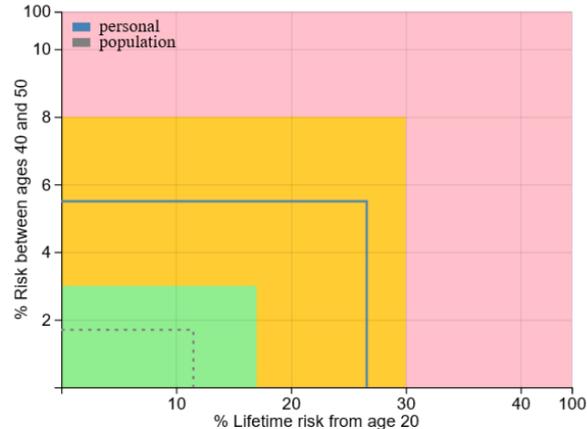


Polygener Risiko-Score (PRS)



16,6 % der Bevölkerung haben niedrigere polygene Last
83,4 % der Bevölkerung haben eine höhere polygene Last

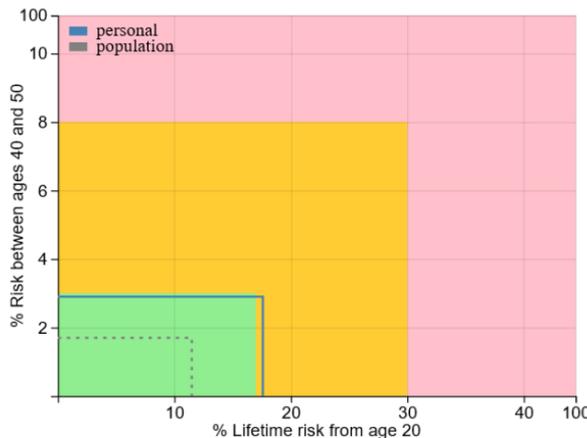
	Near population risk	Moderate risk	High risk
Lifetime risk from age 20	Less than 17%	17% or greater but less than 30%	30% or greater
Risk between ages 40 and 50	Less than 3%	3% or greater to 8%	Greater than 8%



Brustkrebs-Risiko

- zwischen dem 21. und 80. Lebensjahr: **27 %**
(Risiko weibliche Allgemeinbevölkerung: 11,5)
- in den nächsten 5 Jahren: **0,1 %**
- in den nächsten 10 Jahren: **0,4 %**
- zwischen 40.-50. Lebensjahr: **5,5 %**

	Near population risk	Moderate risk	High risk
Lifetime risk from age 20	Less than 17%	17% or greater but less than 30%	30% or greater
Risk between ages 40 and 50	Less than 3%	3% or greater to 8%	Greater than 8%



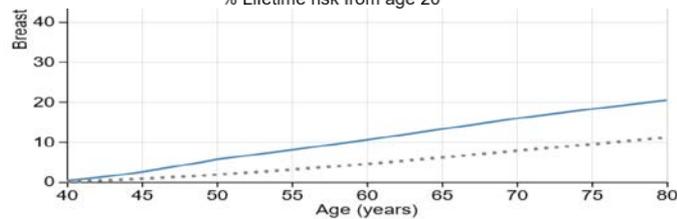
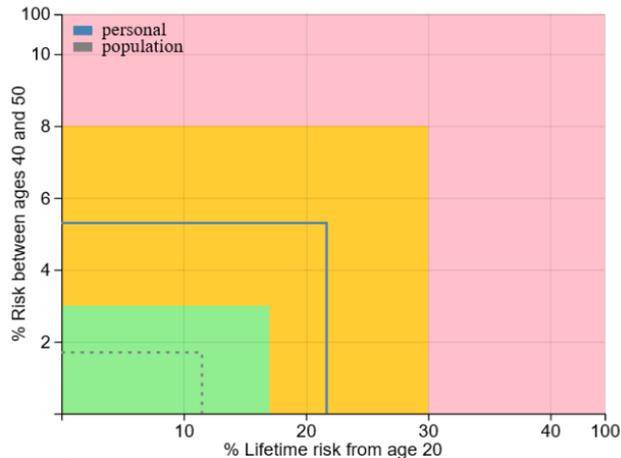
Brustkrebs-Risiko

- zwischen dem 21. und 80. Lebensjahr: **18 %**
(Risiko weibliche Allgemeinbevölkerung: 11,5)
- in den nächsten 5 Jahren: **0 %**
- in den nächsten 10 Jahren: **0,2 %**
- zwischen 40.-50. Lebensjahr: **2,9 %**

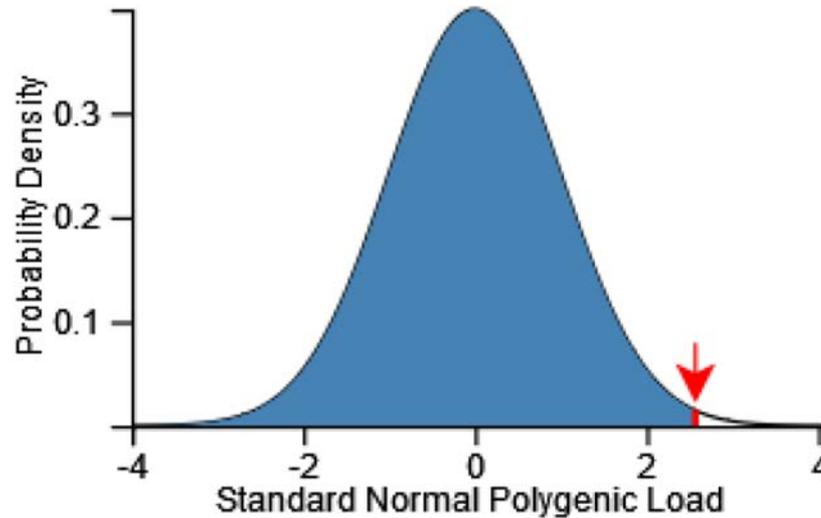
Brustkrebs-Risiko

- zwischen dem 39. und 80. Lebensjahr: **20 %**
(Risiko weibliche Allgemeinbevölkerung: 11,5)
- in den nächsten 5 Jahren: **2 %**
- in den nächsten 10 Jahren: **4,9 %**
- zwischen 40.-50. Lebensjahr: **5,3 %**

	Near population risk	Moderate risk	High risk
Lifetime risk from age 20	Less than 17%	17% or greater but less than 30%	30% or greater
Risk between ages 40 and 50	Less than 3%	3% or greater to 8%	Greater than 8%



Polygener Risiko-Score (PRS)

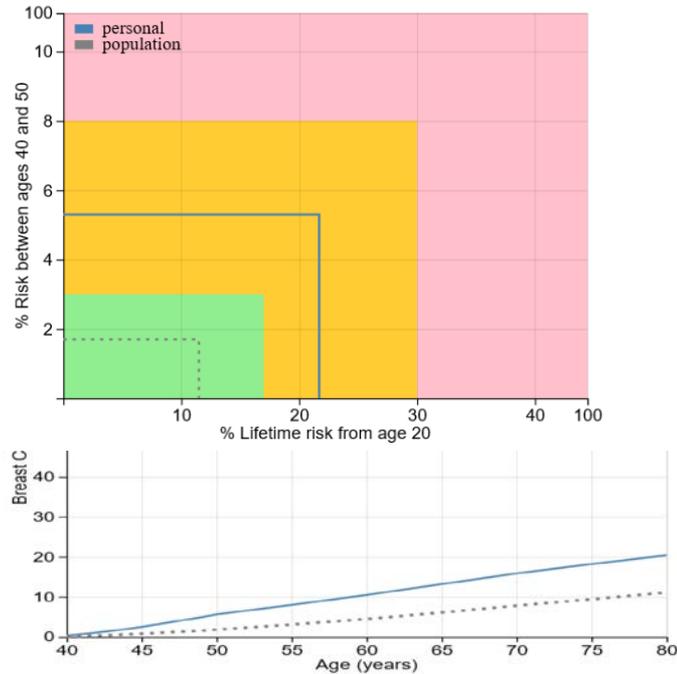


99,5 % der Bevölkerung haben niedrigere polygene Last
0,5 % der Bevölkerung haben eine höhere polygene Last

Brustkrebs-Risiko

- zwischen dem 39. und 80. Lebensjahr: **20 %**
(Risiko weibliche Allgemeinbevölkerung: 11,5)
- in den nächsten 5 Jahren: **2 %**
- in den nächsten 10 Jahren: **4,9 %**
- zwischen 40.-50. Lebensjahr: **5,3 %**

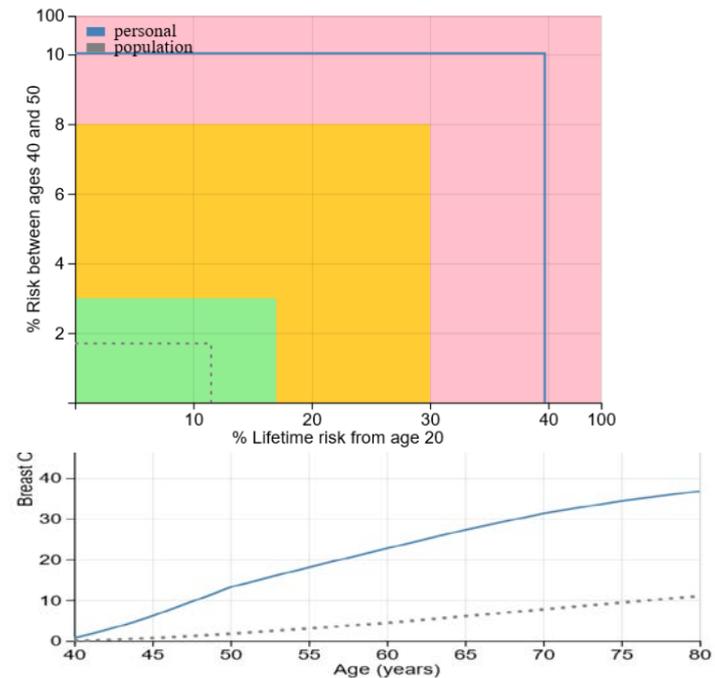
	Near population risk	Moderate risk	High risk
Lifetime risk from age 20	Less than 17%	17% or greater but less than 30%	30% or greater
Risk between ages 40 and 50	Less than 3%	3% or greater to 8%	Greater than 8%



Brustkrebs-Risiko

- zwischen dem 39. und 80. Lebensjahr: **37 %**
(Risiko weibliche Allgemeinbevölkerung: 11,5)
- in den nächsten 5 Jahren: **4,9 %**
- in den nächsten 10 Jahren: **11,7 %**
- zwischen 40.-50. Lebensjahr: **12,5 %**

	Near population risk	Moderate risk	High risk
Lifetime risk from age 20	Less than 17%	17% or greater but less than 30%	30% or greater
Risk between ages 40 and 50	Less than 3%	3% or greater to 8%	Greater than 8%



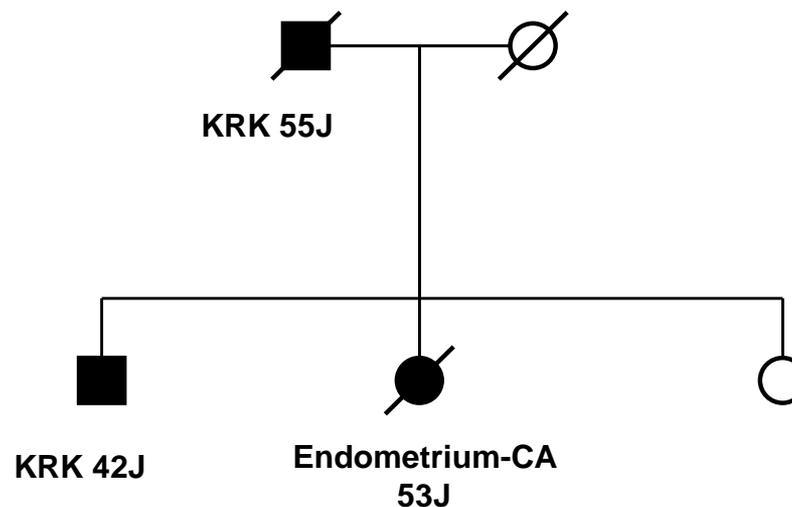
Klinische Verdachtskriterien

V.a. erblichen Darmkrebs (Lynch-Syndrom / HNPCC)

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



Klinische Verdachtskriterien

V.a. erblichen Darmkrebs (Lynch-Syndrom / HNPCC)

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-assoziiertes Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde.

Patientenfragebogen

Zur Ermittlung des Risikos für familiären Darmkrebs

[Platzhalter Name/Logo der Praxis/Klinik]

Bitte beantworten Sie die nachstehenden Fragen

1. Wurde bei einem erstgradig Verwandten von Ihnen (Eltern, Geschwister oder Kinder) Darmkrebs festgestellt? Nein Ja
2. Wurde bei Ihnen oder bei einem Verwandten vor dem 50. Lebensjahr Darmkrebs festgestellt? Nein Ja
3. Wurden bei Ihnen oder einem Verwandten gleichzeitig oder nacheinander zwei Krebserkrankungen in einem der unten genannten Organe* festgestellt? Nein Ja
4. 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
5. 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
6. Wurde bei einem Familienangehörigen ein Polyp (Adenom) im Dickdarm vor dem 40. Lebensjahr gefunden? Nein Ja
7. 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.

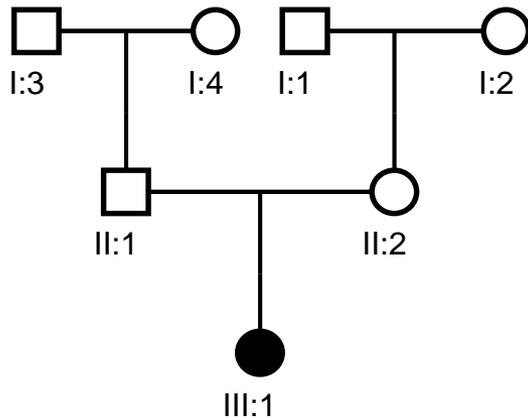
Falls Sie **mindestens eine der Fragen 2-7 mit Ja beantwortet** haben, ist es möglich, dass in Ihrer Familie eine erbliche Form von Darmkrebs vorliegt. Wir empfehlen Ihnen zur weiteren Abklärung eine humangenetische Beratung.

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

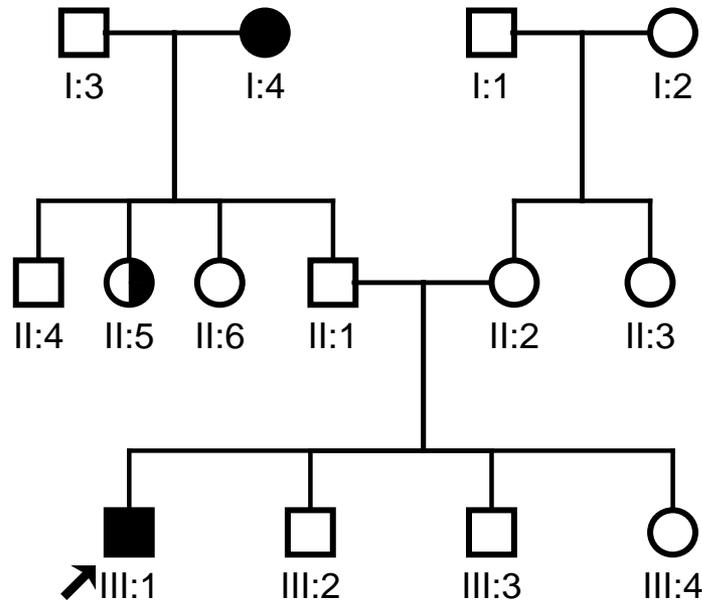
DKG  **Zertifiziertes
Darmkrebszentrum**
KREBSGESELLSCHAFT

Erblicher Darmkrebs

Warum werden ETS oft übersehen?



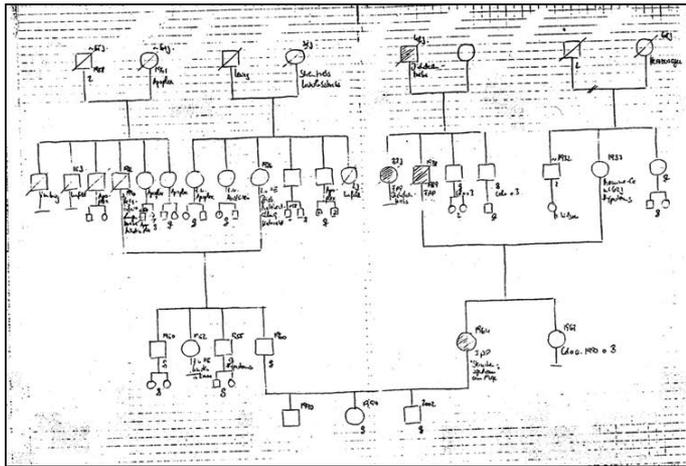
**kleine Familien
sporadisches Auftreten**



**unvollständige
Penetranz**



**Unkenntnis
Familiengeschichte**

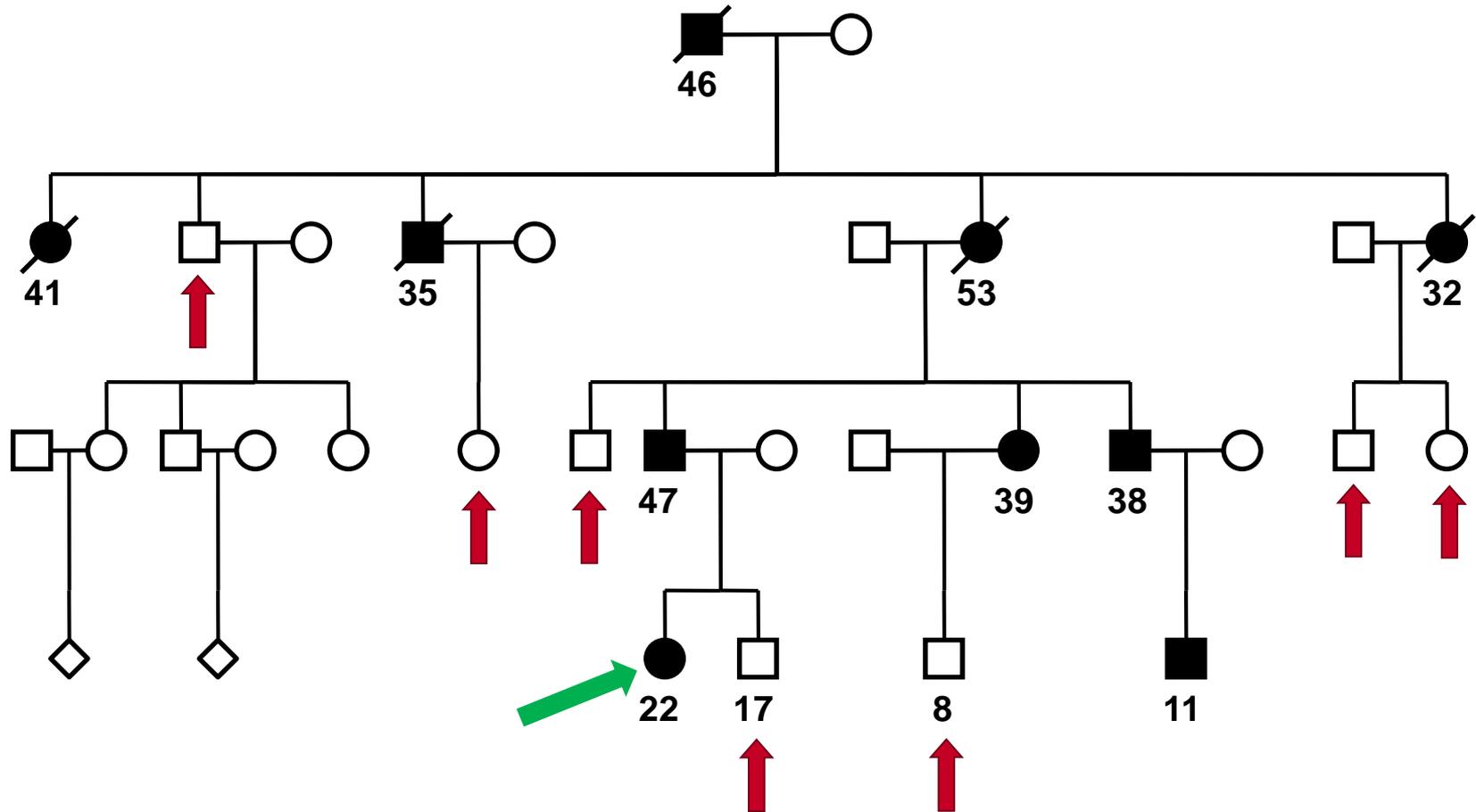


- **Klinischer Verdacht auf erbliches Tumorsyndrom**
- **Befunderläuterung nach genetischer Diagnostik**
- **Informationsbedarf des Ratsuchenden**
- **Wunsch nach prädiktiver Testung**

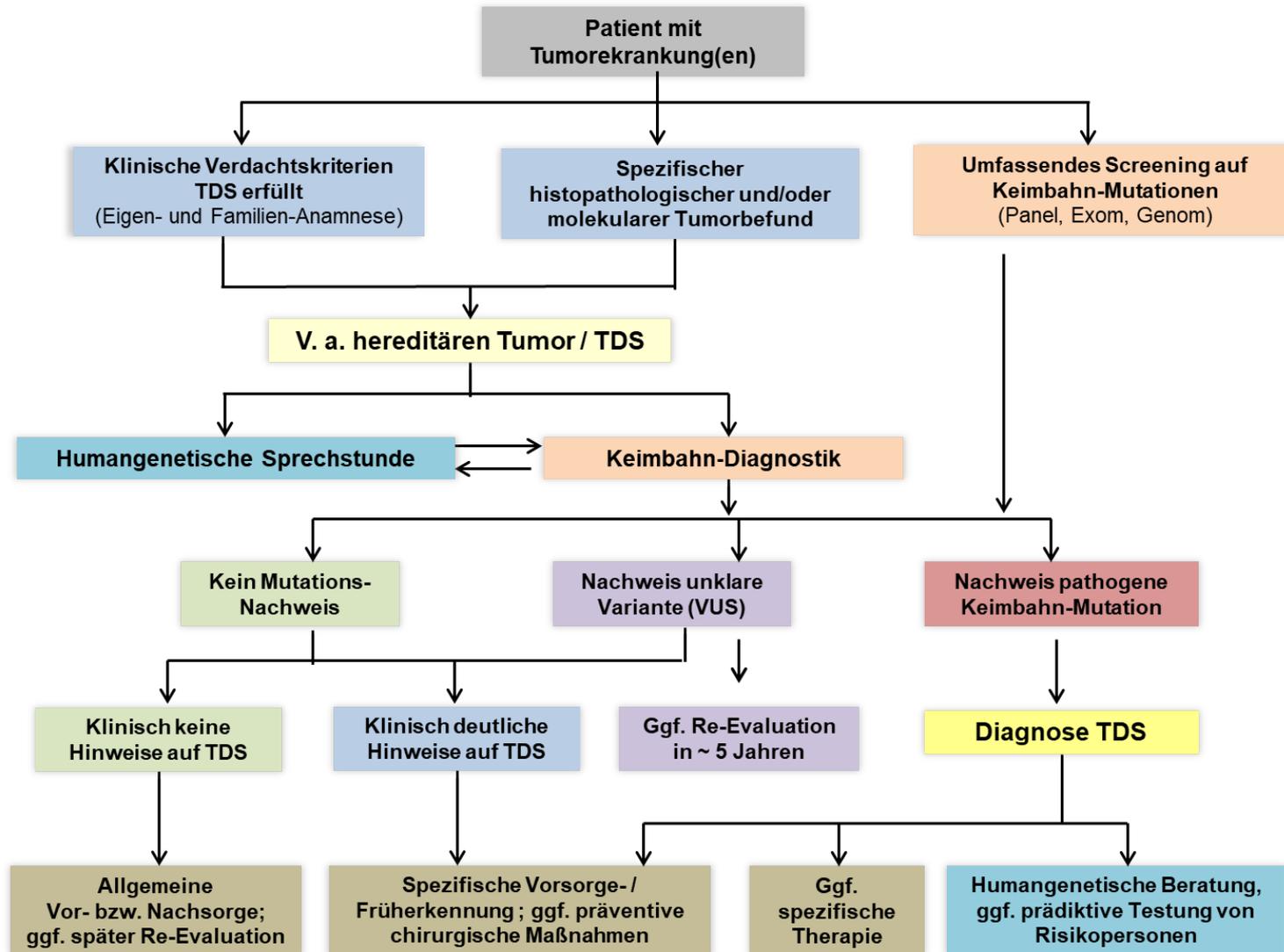
The screenshot shows the website of the German Society of Human Genetics (GfH). The header includes the GfH logo and name, and a navigation bar with icons for 'GfH-Veranstaltungen', 'Zeitschrift medizinische Genetik', 'Akademie Humangenetik', 'Tumorgenetische Arbeitstagung', and 'Syndromtag'. A left sidebar contains a search bar and a menu with categories like 'Home', 'Über Uns', 'Diagnostik & Genetische Beratung', 'Forschung', and 'Tagungskalender'. The main content area is titled 'Genetische Beratung in Klinik und Praxis' and contains a paragraph about the directory, a section for 'Auswahl' with a dropdown menu and an 'ANZEIGEN' button, and a section for 'Suche' with a search input and a 'SUCHEN' button. At the bottom, there is a note about updating the directory and a link to 'Informationen'.

● Wunsch nach prädiktiver Testung

Prozedere genetische Diagnostik



Workflow Identifizierung ETS

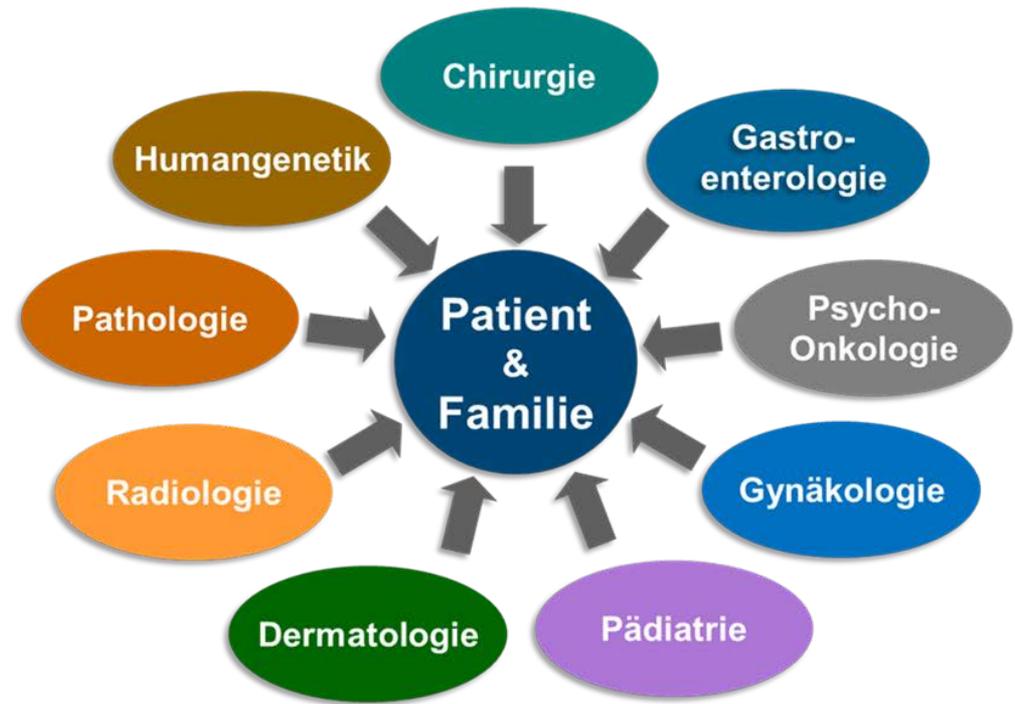


Spier et al., Pädiatrie 2021

Tumor-Syndrom	Präventive Maßnahme	Beginn (Jahre)
Erblicher Brust- und Eierstockkrebs	Mammographie, Ultraschall, Brust-MRT, prophylaktische Chirurgie, Chemoprävention	25
HNPCC / Lynch-Syndrom	Koloskopie, Gastroduodenoskopie, Endometrium-Biopsie, transvaginaler Ultraschall	25
Cowden-Syndrom	Brust-Screening, Endometrium-Biopsie, SD-Ultraschall, Koloskopie, renale Bildgebung	<18
Familiäre adenomatöse Polyposis	Koloskopie, Gastroduodenoskopie	10-12
Peutz-Jeghers-Syndrom	ÖGD, Kapsel-Endoskopie, Koloskopie, Brust-Screening, transvaginaler Ultraschall	8
Multiple endokrine Neoplasie 2	Prophylaktische Thyroidektomie, Screening Phäochromozytom, MRT, Parathyroidektomie	1-5
von Hippel-Lindau-Syndrom	Ophthalmoskopie, Screening Phäochromozytom, Audiologie, abdominaler Ultraschall, Hirn-MRT	1
Familiäres Retinoblastom	häufige Ophthalmoskopien	0

erfolgreiches Beispiel der individualisierten Medizin / Präzisionsmedizin

Nationales Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen (NZET) am ZSEB



Speaker: Prof. Dr. med. Stefan Aretz

Gendiagnostik-Gesetz (GenDG)

§ 10 Genetische Beratung

- bei einer **diagnostischen** genetischen Untersuchung soll die verantwortliche ärztliche Person eine genetische Beratung anbieten.
- bei einer **prädiktiven** genetischen Untersuchung ist die betroffene Person **vor** und **nach** der genetischen Untersuchung genetisch zu beraten. Der betroffenen Person ist nach der Beratung eine angemessene Bedenkzeit bis zur Untersuchung einzuräumen.
- Genetische Beratung bei prädiktiver Testung nur durch **Fachärztinnen / Fachärzte für Humangenetik** oder andere Ärztinnen / Ärzte, die sich für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben (**fachgebundene genetische Beratung**).

Gendiagnostikgesetz (GenDG)

- **Angebot einer humangenetischen Beratung bei (Verdachts-)Diagnose einer erblichen Erkrankung**
- **Pflicht zur humangenetischen Beratung bei prädiktiver Testung!**
- **Einverständniserklärung obligat**

Initiierung Keimbahn-Diagnostik

- **Primär ambulantes Setting**
- **3-5 ml EDTA-Blut**
- **Einwilligungserklärung nach GenDG**
- **Auftragsschein / klinische Befunde**
- **Ü-Schein**
- **Ggf. vorher Rücksprache mit Labor**

Klin-genetische Diagnostik

Humangenetik
Zentrum Medizinische Genetik

Prof. Aretz,
Dr. Spier, Dr. Golla

Terminvereinbarung / Kontakt

Tel.: 0228 / 287 - 51000



Klinische Versorgung

Gastroenterologie
Chirurgie

Dr. Hüneburg,
Prof. Strassburg, Prof. Kalff

Terminvereinbarung / Kontakt

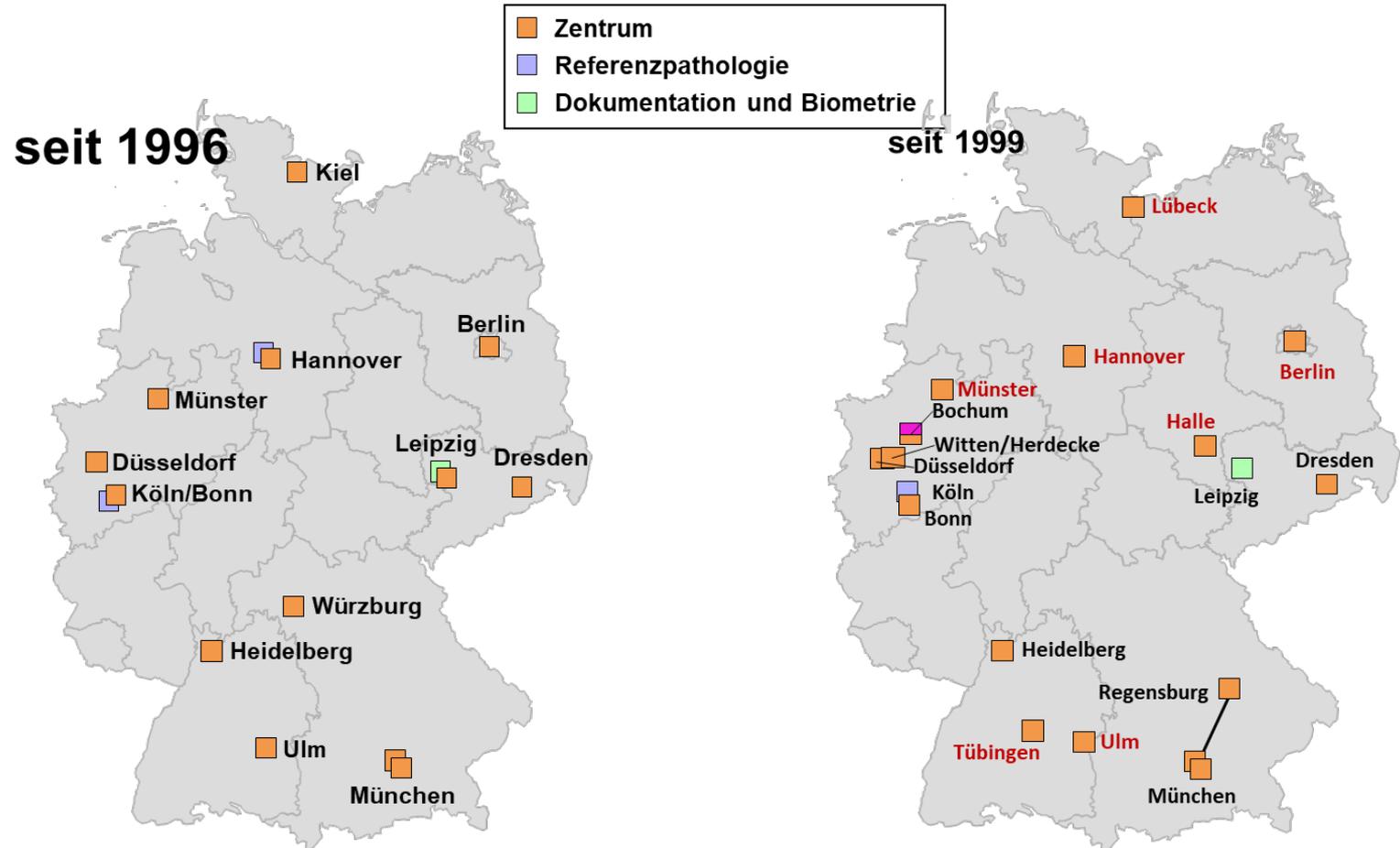
Tel.: 0228 / 287 - 15260



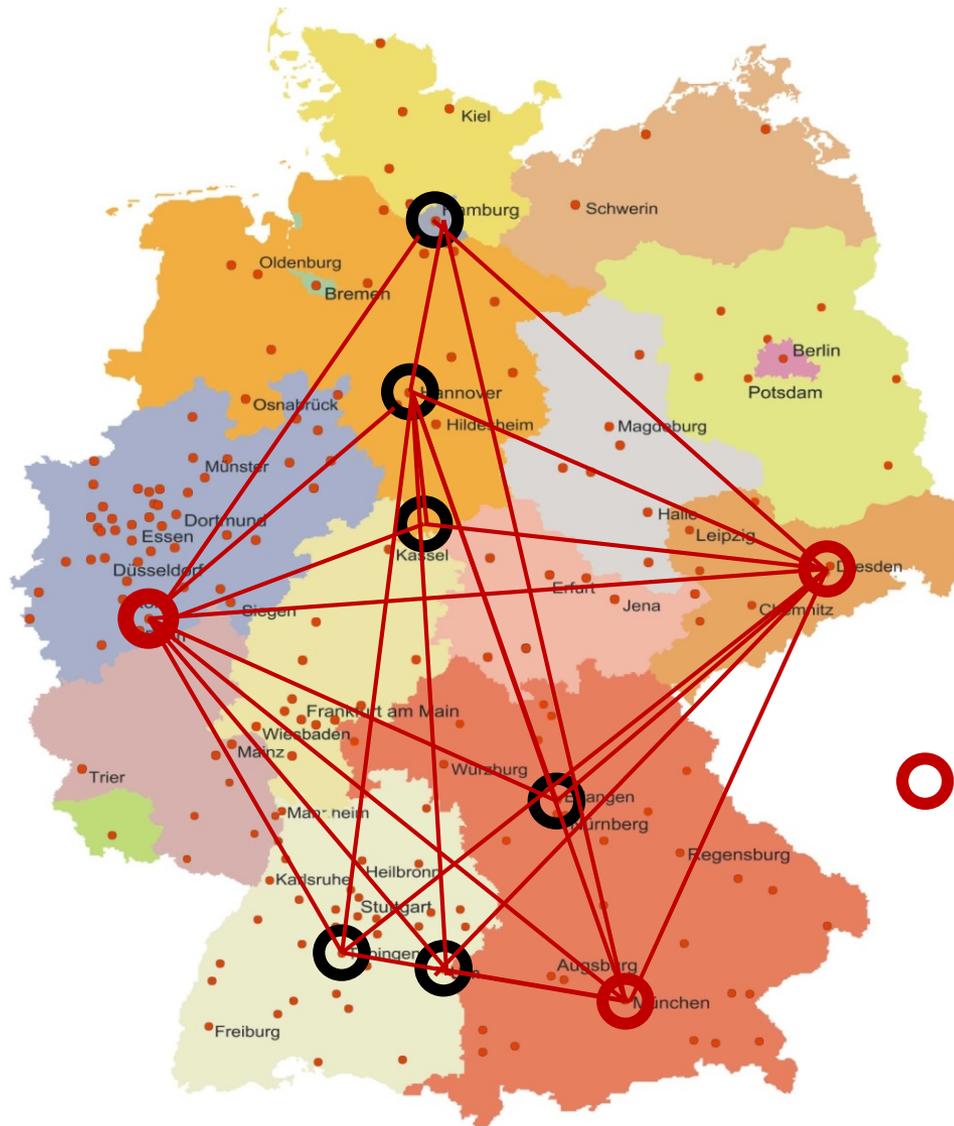
Nationale Konsortien (gefördert von Deutscher Krebshilfe)

Deutsches Konsortium familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Deutsches Konsortium familiärer Darmkrebs (HNPCC-Konsortium)



Deutsches Referenz-Netzwerk (DRN) ETS



○ B-Zentren der ZSE

○ Zentren ERN-GENTURIS

Zentren des Europäischen Referenz-Netzwerk (ERN)

Genetic Tumour Risk Syndromes



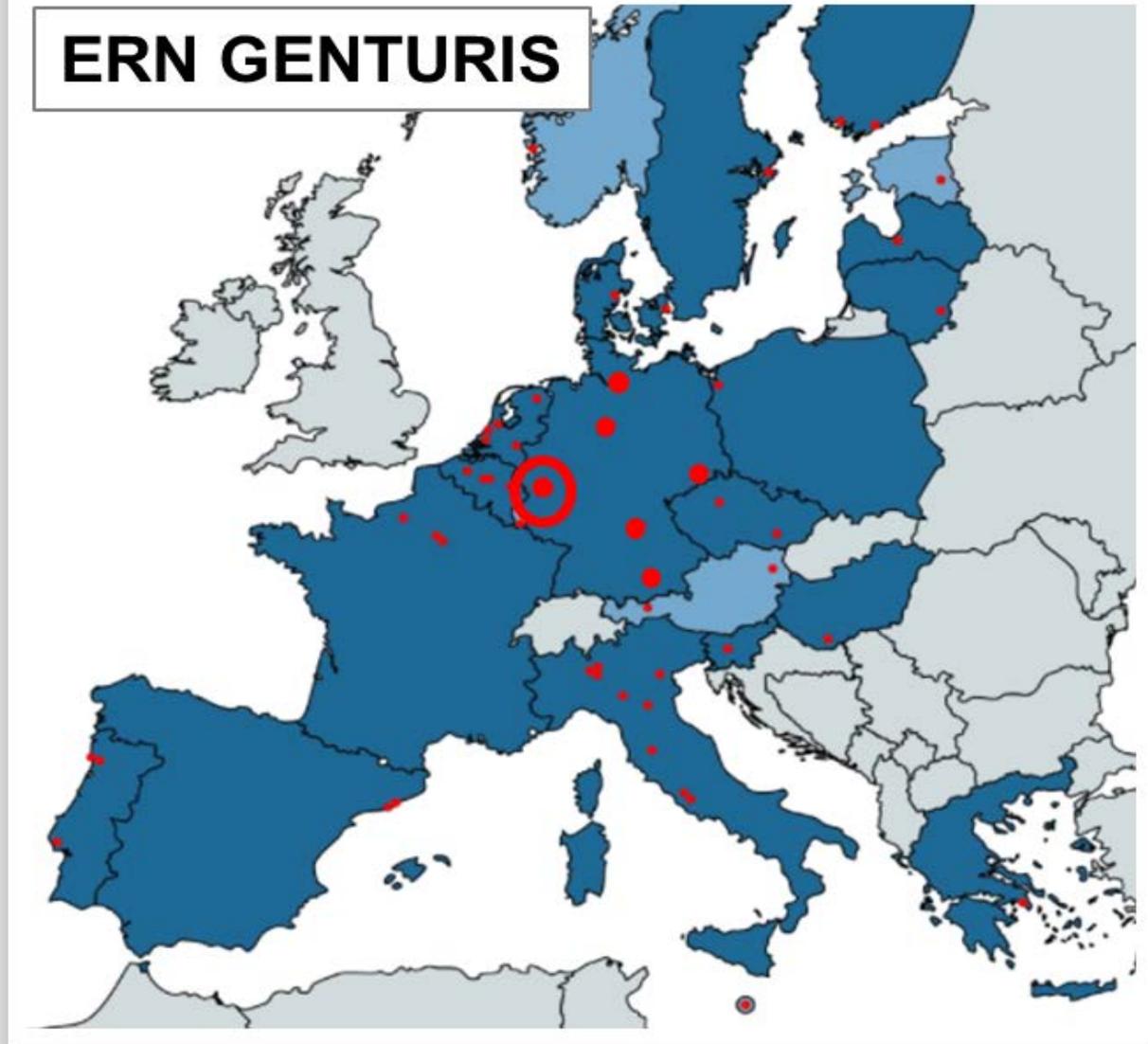
European Reference Network

for rare or low prevalence
complex diseases

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

● **Member**
Universitätsklinikum
Bonn — Deutschland

ERN GENTURIS





European
Reference
Network

for rare or low prevalence
complex diseases

Network
Genetic Tumour Risk
Syndromes (ERN GENTURIS)

Home

- > About us
- > For clinicians
- > For patients
- > Genetic tumour risk syndromes
- > Education and Training
- > Guidelines and pathways
- > Research
- Publications
- GENTURIS Registry
- > News and events
- > Links
- > Members area
- Privacy Policy
- Contact



Welcome to the ERN GENTURIS website

ERN GENTURIS is a European Reference Network (ERN) for all patients with one of the rare genetic tumour risk syndromes (genturis).

www.genturis.eu

*****Emergency information for refugees coming from Ukraine and doctors*****

If you are a patient coming from Ukraine with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2 or schwannomatosis (thematic group 1) or a treating physician:

- o ***In case of medical emergency, please send an email to genturis@radboudumc.nl***

The information above is currently focused on patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2 or schwannomatosis (thematic group 1). Information on other rare diseases that are covered by ERN GENTURIS will be made available as soon as possible.

Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten/Patientinnen, die einen genetischen Test in Erwägung ziehen, um eine **erbliche Krebserkrankung** untersuchen zu lassen.



Ich bin **Patient**

*Genetische Untersuchung einer erblichen
Krebserkrankung*



Ich bin **Angehöriger der
Gesundheitsberufe**

Verweisungstests

Was erwartet Sie bei einem Besuch des Genetischen Dienstes?

Auf dieser Seite finden Sie Informationen für Personen, die erwägen, einen Gentest durchführen zu lassen, um nach genetischen Ursachen für eine Krebserkrankung zu suchen.

Möglicherweise wurde Ihnen dieser Link übermittelt, weil Sie an den Genetischen Dienst weitergeleitet wurden. Wenn ja, beachten Sie bitte alle Kurzvideos vor Ihrem Termin bei uns oder der telefonischen Beratung.

Bitte teilen Sie diese Seite mit anderen Mitgliedern Ihrer Familie, die gerne mehr über den Prozess der Gentests erfahren möchten.



Informationsvideos
**erblicher (nicht polyosider)
Darmkrebs**



Informationsvideos
**erblicher Brust- und
Eierstockkrebs**

Tipps

Bereiten Sie Ihre Aufnahme für den Genetischen Dienst vor.

- Bitte überprüfen Sie, ob bei einem Ihrer Blutsverwandten eine Krebserkrankung diagnostiziert wurde und in welchem Alter
- Wenn Sie vorbereitete Fragen haben, können Sie sie während Ihres Besuchs stellen.
- Bei Ihrem Besuch können Sie eine andere Person (z. B. ein Freund oder ein Familienmitglied) mitnehmen.
- Bringen Sie bitte Ihre Versicherungsunterlagen mit.
- Bringen Sie bitte Ihren Pass/Ausweis oder Ihren Führerschein mit.

Weitere Informationen

[Radboudmc](#)

[Genturis](#)

Fortbildungsveranstaltungen ETS



European
Reference
Network

for rare or low prevalence
complex diseases

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



European Reference Network
for rare or low prevalence complex diseases

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



ERN GENTURIS Webinars

Target audience for the webinars are clinicians, genetic counsellors, clinical scientists and other genetics health professionals. The presentation itself lasts approximately 20-30 minutes, and viewers have the opportunity to send questions on the subject area which will be addressed in a question & answer session afterwards.

Register for the upcoming webinar:

Date	Time	Speaker	Title	Register*
16-06-2021	16:00-17:00 CEST	Svetlana Lagercrantz	Risk reducing measures in Cancer Risk syndromes	registration link
15-09-2021	16:00-17:00 CEST	Nicoline Hoogerbrugge	ERN GENTURIS: The EU highway for these rare diseases	registration link
29-09-2021	16:00-17:00 CEST	Katharina Wimmer	Replication Error Repair defects in cancer and cancer predisposition	link will follow

* Please pay attention to the technical requirements provided with the access link. In case of access problems related to hospital firewalls, please use your private PC and WiFi connection.

View previous webinars:

Date	Speaker	Title	View*
26-05-2021	Chrystelle Colas	Constitutional Mismatch Repair Deficiency (CMMRD) Syndrome	view
1-1-05-2021	Tanya Bisseling	A personal history about hereditary diffuse gastric cancer	view
31-03-2021	Yvonne Brandberg	Psychological aspects on the TP53 related cancer syndromes	view
17-03-2021	Eamonn Maher	Von Hippel-Lindau disease: from clinic to gene and back	view
24-02-2021	Ignacio Blanco Guillermo	Cancer genetic counseling and previvorship in an era of rapid change	view

GENTURIS-Webinare
www.genturis.eu

Page 65 | 07.12.2022 | Aretz Humangenetik UKB

Erbliche Tumorsyndrome



ESMO-Kurs
www.esmo.org

ESMO Preceptorship Course

ESMO Virtual Preceptorship on Hereditary Cancer Genetics 2021

ESMO VIRTUAL PRECEPTORSHIP PROGRAMME HEREDITARY CANCER GENETICS

Multidisciplinary management, standards of care and future perspectives

27 May 2021

CO-CHAIRS: Judith Balmaña, Spain
Nicoline Hoogerbrugge, Netherlands

SPEAKERS: Stefan Aretz, Germany
Gareth Evans, United Kingdom
Marjolijn Ligtenberg, Netherlands
Rolf Sijmons, Netherlands
Marc Tischkowitz, United Kingdom



3 Hereditary gastrointestinal cancer syndromes

Classification and identification

Colorectal cancer (CRC) is the third most common malignancy worldwide and the second leading cause of cancer death in both sexes in developed countries.

The majority of CRCs are related to environmental factors and sporadic events, although approximately 30%-35% of CRCs seem to be familial, due to low penetrance genes and environmental factors.

Up to 5% of CRCs are attributed to highly penetrant monogenic germline mutations.

Clinical classification of CRC

Fig. 3.1

CRC, colorectal cancer; FAP, familial adenomatous polyposis.

CRC, colorectal cancer; FAP, familial adenomatous polyposis.

Fig. 3.2

Hereditary CRC syndromes are mainly classified based on the presence of a **polyposis phenotype**.

Recognising hereditary CRC leads to individualised surveillance recommendations and **personalised medicine**.

Fig. 3.2 summarises the different hereditary CRC syndromes based on the presence and type of polyposis.

Syndrome	Mode of inheritance	CRC risk
Lynch syndrome	Autosomal dominant	30%-70%
APC familial adenomatous polyposis	Autosomal dominant	100%
MUTYH associated polyposis	Autosomal recessive	10%
Peutz-Jeghers syndrome	Autosomal dominant	30%
Juvenile polyposis	Autosomal dominant	40%-60%
Cowden syndrome	Autosomal dominant	30%
Serrated polyposis	Autosomal dominant	30%

APC, adenomatous polyposis coli

Identification and characterisation of these disorders has allowed modification of their natural history with a substantial **decrease in morbidity and mortality** among high-risk patients.

Most hereditary CRC syndromes have an **autosomal dominant inheritance**, as shown in Fig. 3.3, which also describes the specific CRC risk in each syndrome.

J Balmaña

M Cruellas

S Aretz

REVISION QUESTIONS

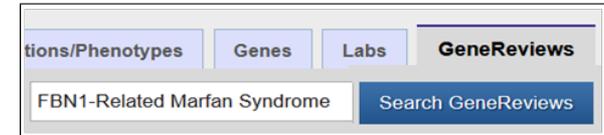
1. What is the relevance of making a diagnosis of a hereditary CRC syndrome?
2. What sort of inheritance do these syndromes have?
3. What is the type of phenotype used to classify the syndromes and which belong to...

Weitere Informationsquellen

Krankheitsbilder

GeneReviews

www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/



Zentren für seltene Erkrankungen (ZSE)

SE-Atlas

www.se-atlas.de



Expert-Zentren, Spezial-Ambulanzen

Orphanet

www.orpha.net

orphanet



Selbsthilfe / patient advocacy groups (ePAG)

EURORDIS

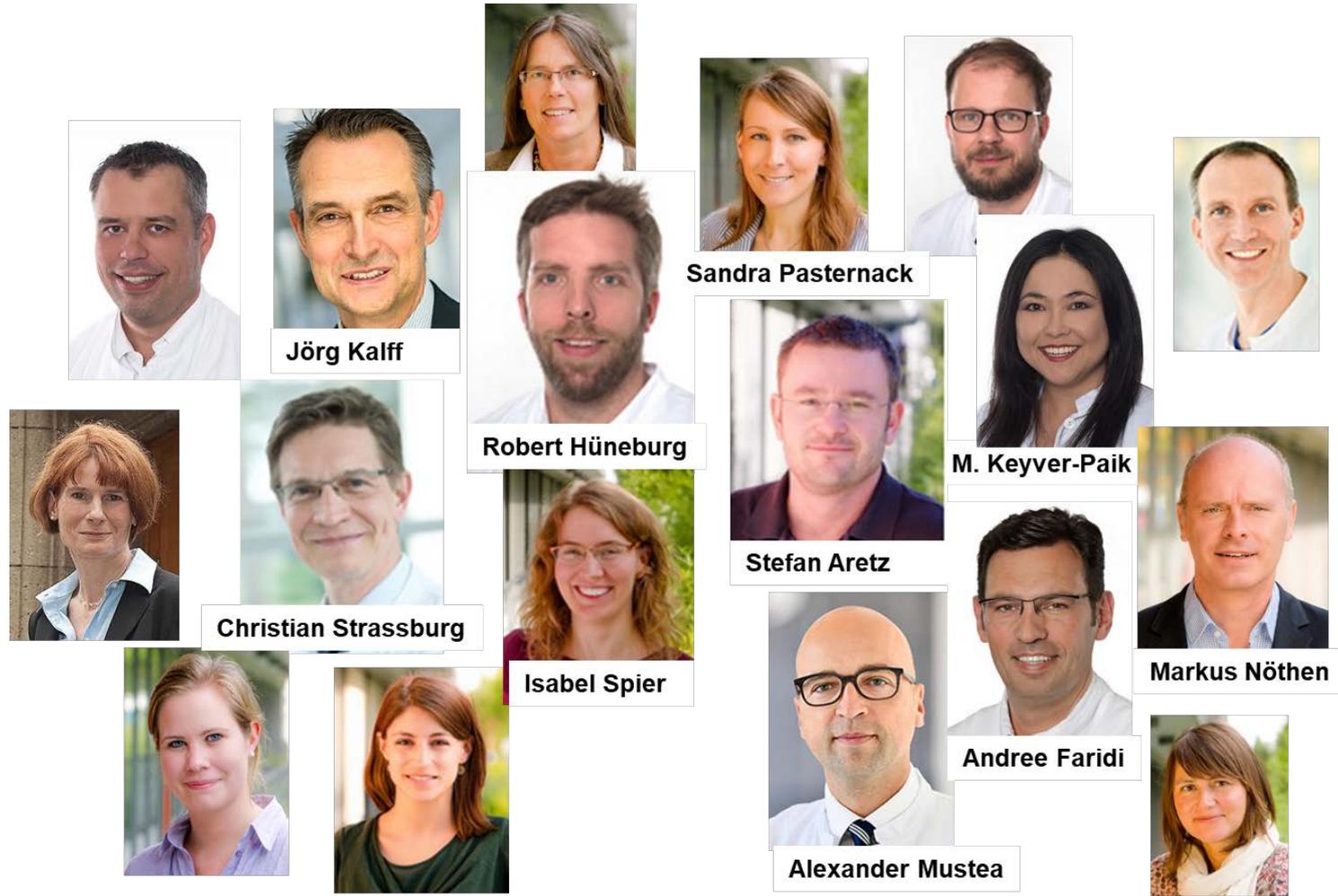
www.eurordis.org

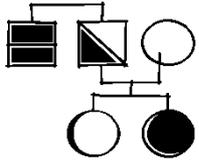


Fazit

- **ETS sind häufige Verdachts- / Differentialdiagnose**
- **hohes Tumorrisiko einerseits, gute Möglichkeiten der Behandlung und Vorsorge / Früherkennung andererseits**
- **Erkennung ist wichtig für erkrankte Patienten und (zahlreiche) Risikopersonen der Familie**
- **Durch derzeitige Praxis der genetischen Diagnostik werden viele Familien mit erblichen Formen übersehen**
- **Wenn 4-5 klinische Leitsymptome ETS angewendet werden, können sehr viel mehr Patienten erkannt und zur weiteren Abklärung an Spezialambulanzen / Zentren verwiesen werden**
- **Bessere Eigen- und Familiengeschichten / Befunderhebung**
- **Diagnostik immer zuerst bei einer erkrankten Person; dann prädiktive Testung von Risikopersonen in Familie**
- **Vorstellung in humangenetischer Sprechstunde für Einordnung und genetische Testung der Angehörigen**
- **Es gibt viele Informations- und Betreuungsmöglichkeiten**

Team Zentrum für erbliche Tumorsyndrome Bonn

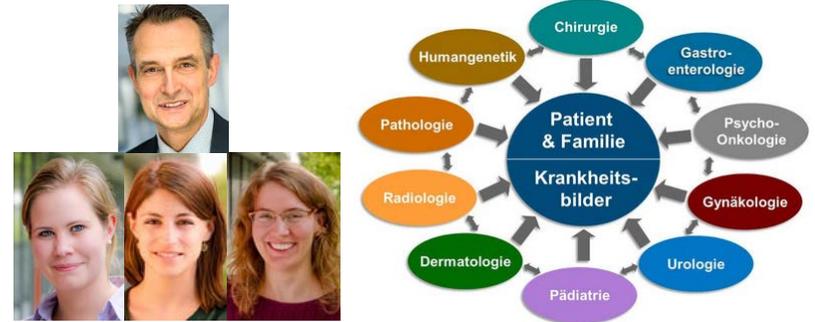




Deutsches Konsortium Familiärer Darmkrebs



Team University Hospital Bonn



European Reference Network

for rare or low prevalence
complex diseases

Network
Genetic Tumour Risk
Syndromes (ERN GENTURIS)

