

Onkologe  
<https://doi.org/10.1007/s00761-022-01156-1>  
 Angenommen: 22. März 2022

© The Author(s), under exclusive licence to  
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2022

#### Wissenschaftliche Leitung

H. Christiansen, Hannover  
 I. Gockel, Leipzig  
 M.-O. Grimm, Jena  
 A. Hasenburg, Mainz  
 A. Hochhaus, Jena  
 R. Hofheinz, Mannheim  
 F. Lordick, Leipzig  
 C. Röcken, Kiel  
 D. Schadendorf, Essen  
 M. Untch, Berlin



# CME

## Zertifizierte Fortbildung

# Genetische Tumorprädispositionssyndrome

Mareike Mertens<sup>1</sup> · Isabell Schumann<sup>1</sup> · Mathias Stiller<sup>2</sup> · Johannes R. Lemke<sup>1</sup> ·  
 Vincent Strehlow<sup>1</sup> · Julia Hentschel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig, Deutschland

<sup>2</sup> Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

**Online teilnehmen unter:**  
[www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme)

Für diese Fortbildungseinheit  
 werden 3 Punkte vergeben.

#### Kontakt

Springer Medizin Kundenservice  
 Tel. 0800 77 80 777  
 (kostenfrei in Deutschland)  
 E-Mail:  
[kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de)

#### Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden  
 Sie im CME-Fragebogen am Ende des  
 Beitrags.

#### Zusammenfassung

Tumoren vor dem 50. Lebensjahr, spezielle Tumorentitäten bzw. eine Tumorphäufung bei einzelnen Personen oder bei mehreren Personen derselben Familie legen den Verdacht auf eine erblich bedingte Tumorerkrankung nahe. Betroffenen Personen oder Angehörigen sollte eine genetische Beratung und/oder Diagnostik bezüglich einer genetischen Prädisposition angeboten werden. Die Diagnostik erfolgt in der Regel im Rahmen einer Hochdurchsatzsequenzierung und ermöglicht so die Analyse einer Vielzahl bekannter Tumorprädispositionsgene gleichzeitig. Dabei können Basenaustausche, kleine Deletionen und Duplikationen wie auch exonüberspannende Deletionen und Duplikationen detektiert werden. Dieser Ansatz erlaubt eine umfängliche Diagnostik in kurzer Zeit, sodass ein Befund in der Regel nach etwa 2–3 Wochen vorliegt. Das Ergebnis dieser genetischen Diagnostik erlaubt eine gezielte Beratung der Familie und kann gegebenenfalls individuelle Präventions- und Therapieoptionen ermöglichen.

#### Schlüsselwörter

Individuelles Tumorrisiko · Polygenic Risk Score · Individuelle Tumorprävention · Interpretation von genetischen Befunden · Therapierelevanz genetisch bedingter Tumorerkrankungen



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

M. Mertens und I. Schumann sind gleichberechtigte Erstautorinnen.  
 V. Strehlow und J. Hentschel sind gleichberechtigte Letztautor:innen.

Eine 35-jährige Patientin mit einem neu diagnostizierten Mammakarzinom hat einen Termin bei Ihnen. Bei der Patientin selbst und deren Schwester sind Ihnen keine (weiteren) Primärtumoren bekannt. Über andere Tumorerkrankungen in der Familie liegen Ihnen noch keine Angaben vor. Daraus ergeben sich zunächst die folgenden Fragen:

- Führen diese Angaben bereits zur Verdachtsdiagnose eines familiären, genetisch bedingten Tumorpredispositionssyndroms?
- Wie ist das Vorgehen hinsichtlich einer genetischen Diagnostik?

Während des Termins berichtet Ihnen die Patientin von weiteren Tumorerkrankungen in der Familie. Beim Vater Ihrer Patientin seien keine Tumorerkrankungen bekannt. Bei der Tante väterlicherseits habe eine Tumorerkrankung mit rascher Progredienz zum Tode geführt, nähere Angaben diesbezüglich liegen Ihnen nicht vor. Sie sei jung, in jedem Falle vor dem 50. Lebensjahr, verstorben. Beim Großvater väterlicherseits wurde im Alter von 72 Jahren ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Bei anderen Familienmitgliedern sind Ihrer Patientin keine Tumorerkrankungen bekannt. Sie erheben einen Stammbaum (**Abb. 1**). Die veranlasste genetische Diagnostik erbringt die pathogene Variante NM\_007294.4: c.141C>A, p.(Cys47\*) heterozygot im *BRCA1*-Gen.

Daraus ergeben sich weitere Fragen:

- Was bedeutet ein solcher Befund?
- Welche Behandlungskonsequenzen ergeben sich aus diesem Befund?
- Für welche Familienmitglieder könnte dieser Befund ebenfalls relevant sein?

Der vorliegende Beitrag soll Ihnen helfen, diese Fragen zu lösen. Konkrete Antworten auf die Fragen finden Sie in der Box „Auflösung des Fallbeispiels“.

## Lernziele

### Nach der Lektüre dieses Beitrags

- kennen Sie die molekulargenetischen Grundlagen von Tumorpredispositionen und verwenden die Second-hit-Theorie sicher.
- identifizieren Sie zuverlässig, bei welchen Patient:innen oder Ratsuchenden eine genetische Abklärung in Form einer genetischen Beratung oder einer genetischen Diagnostik empfohlen ist.
- können Sie molekulargenetische Methoden zur Abklärung eines genetisch bedingten Tumorpredispositionssyndroms zuordnen.
- kennen Sie genetische Tumorpredispositionen, bei denen spezielle Therapieoptionen bestehen.
- können Sie genetische Befunde einordnen und analysieren sowie zwischen fünf Variantenklassen unterscheiden.
- können Sie sicher Lebenszeitriskiken interpretieren und wissen, welche Bedeutung der **Polygenic Risk Score** in der individuellen Risikoprädiktion hat.

## Grundprinzipien

Die Tumorentstehung unterliegt einem **multimodalen System**. Die Literatur beschreibt mehrere Erklärungsansätze für die genetischen Grundlagen einer Tumorpredisposition. Zwei dieser Ansätze (die **Second-hit-Hypothese** nach Knudson und die **polygene Risikoerhöhung**) sollen exemplarisch erläutert werden – bewusst

## Cancer predisposition syndromes

Early onset cancer development, multiple tumors within one person, or one family with the same type of cancer are suggestive of hereditary cancer predisposition syndromes. Genetic counselling and/or diagnostics should be offered to affected people or people at risk. Today, next generation sequencing is the method of choice to analyze most of the causative genes. Single nucleotide variants, small deletions and duplications as well as larger (exon spanning) deletions and duplications can be detected within 2–3 weeks. Results enable the counsellor/physician to inform the patient and the family about individual therapeutic options, recurrence risk and the possibility of preventive procedures.

### Keywords

Individual tumor risk · Polygenic risk score · Individual cancer prevention · Individual cancer treatment · Germline variant classification

ohne Erläuterung weiterer Einflussfaktoren wie einer epigenetischen Tumormodifikation. Der Begriff „Variante“ meint im nachfolgenden Text immer eine Veränderung der **Nukleotidabfolge** im Vergleich zur Referenzsequenz [1].

## Konstitutionelle Prädisposition vs. somatische Tumorentstehung

**Autosomale Gene** liegen in zwei Kopien vor, eine auf dem väterlichen und eine auf dem mütterlichen Allel. Tumoren entstehen nach der Second-hit-Hypothese von Knudson auf Basis eines Verlusts der Genfunktion beider Allele (**Abb. 2**). Der Funktionsausfall des ersten Allels durch eine Variante wird als „first hit“ bezeichnet. Die Einschränkung der Genfunktion von nur einem Allel führt in der Regel nicht zur Tumorentstehung. Erst durch den Funktionsausfall oder einen Funktionsanstieg des zweiten Allels, durch einen „second hit“ auf somatischer Ebene kommt es durch Deaktivierung von Tumorsuppressoren zur gesteigerten Zellteilung. Im Gegensatz dazu reicht bei **Protoonkogenen** die Überaktivierung eines der beiden Allele für die Tumorentstehung aus.

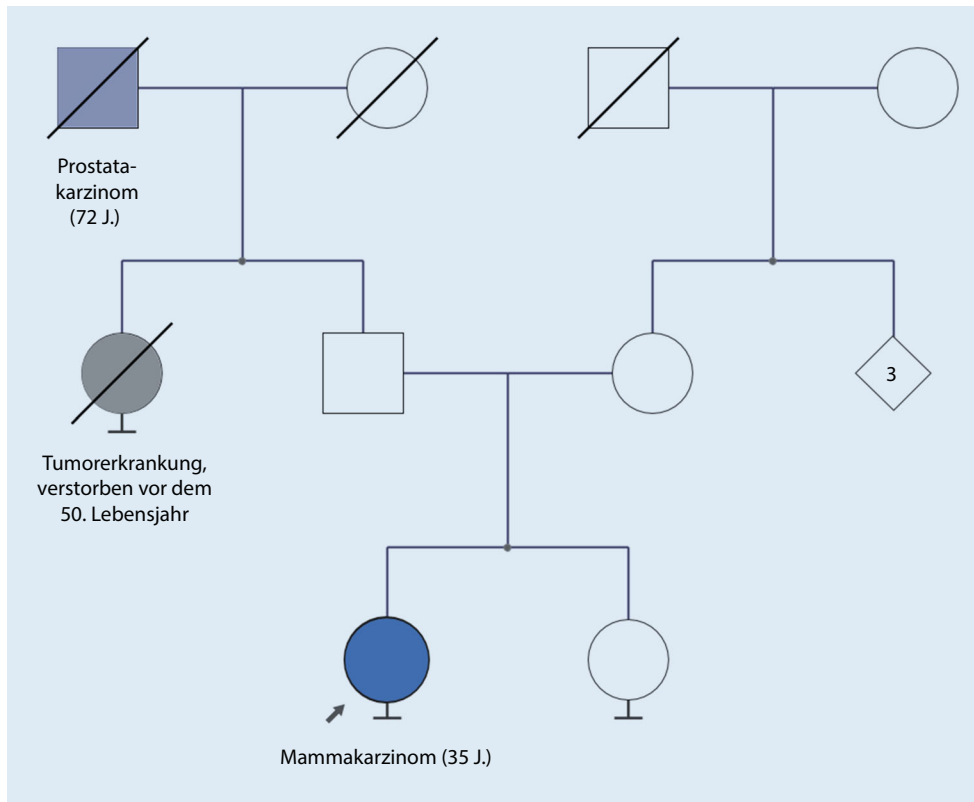
Der „first hit“ kann

- somatisch im Laufe des Lebens (beispielsweise durch kanzerogene Umweltfaktoren, Replikationsfehler oder oxidativen Stress) entstehen und somit bestimmte Zellen betreffen oder
- konstitutiv im Sinne einer Variante der **Keimbahn** bereits ab der Befruchtung in allen Körperzellen vorliegen.

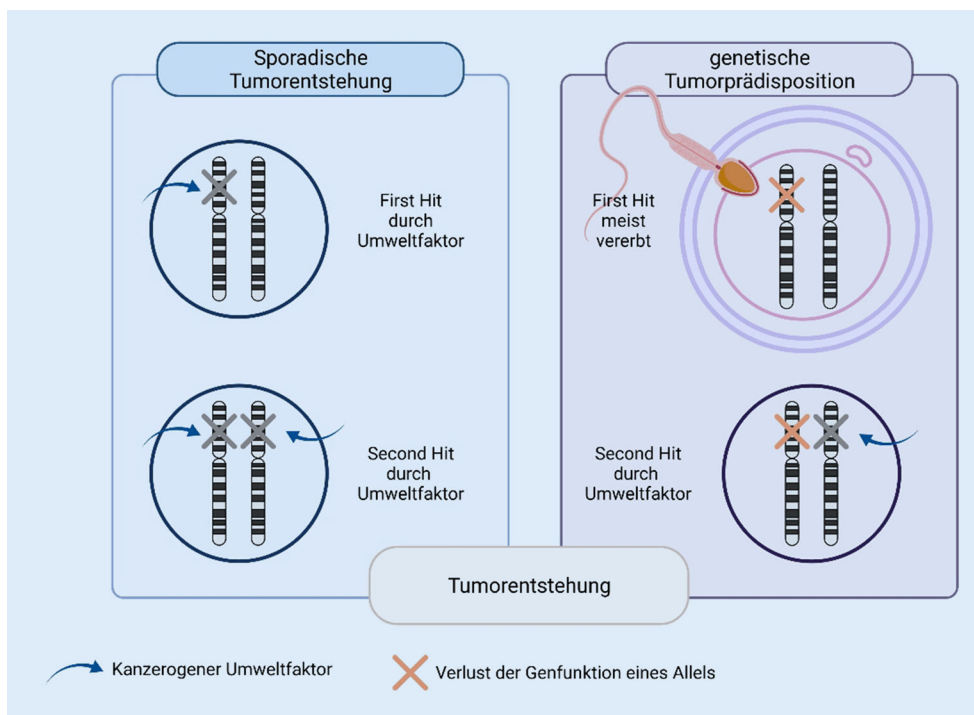
Letzteres bedingt eine genetische Tumorpredisposition [1, 2].

## Polygene Risikoerhöhung

Nicht nur eine pathogene Keimbahnvariante in einem einzelnen Gen (monogene Tumorpredisposition) kann ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer Tumorerkrankung bedingen. Im Jahr 2019 wurde für Brust- und Eierstockkrebs ein Risiko auf Basis **polygen** vererbter Varianten beschrieben, das heißt Varianten in einer Vielzahl von Loci, die einzeln für sich betrachtet eine geringe **Effektstärke** haben, aber in Summe das individuelle Risiko eines Mammakarzinoms erhöhen oder erniedrigen können. Diese Varianten wurden in einem sogenannten **polygenen Risikoscore**



**Abb. 1** ◀ Humangenetischer Stammbaum der Familie Ihrer 35-jährigen Indexpatientin (Pfeil). Betroffene Personen sind farbig gekennzeichnet



**Abb. 2** ◀ Wege der Tumorentstehung: sporadische (blau) und genetisch bedingte (violett) Tumorentstehung. Bei der sporadischen (somatischen) Tumorentstehung werden zwei genetische Veränderungen beispielsweise durch Umweltfaktoren hervorgerufen. Bei der genetischen Tumorentstehung liegt zunächst eine Veränderung in der Keimbahn vor, eine zweite Veränderung wird beispielsweise durch einen Umweltfaktor verursacht [2]. Erstellt mit BioRender.com

- Beim frühen Erkrankungsalter der an einem Mammakarzinom erkrankten Patientin ist die Abklärung eines genetisch bedingten Tumorpredispositionssyndroms im Hinblick auf therapeutische wie auch präventive Konsequenzen indiziert.
- Die genetische Diagnostik mittels **Multigenpanelanalyse** kann jeder Arzt veranlassen. Eine Vorstellung in einer genetischen Beratung, insbesondere in einem Zentrum des **Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs**, ist im aktuellen Fall angeraten. Der familiäre Brust- und Eierstockkrebs beschreibt ein genetisch bedingtes Tumorpredispositionssyndrom, für das bereits mehrere Risikogene bekannt sind. Je nach betroffenem Gen stehen häufig Risikoangaben für die Entwicklung bestimmter Tumorentitäten zur Verfügung.
- Bei Ihrer Patientin wurde ein *BRCA1*-assoziierter familiärer Brust- und Eierstockkrebs diagnostiziert. Das **Lebenszeitrisko** für Trägerinnen einer pathogenen Variante im Gen *BRCA1* beträgt ca. 70 % für eine Mammakarzinomerkrankung und ca. 45 % für ein Ovarialkarzinom. Weiterhin gibt es Hinweise auf eine Assoziation zu Bauchspeicheldrüsenkrebs. Hierbei wird ein bis zu 2-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Personen, die keine pathogene *BRCA1*-Variante tragen, angegeben.
- Zunächst ergeben sich Konsequenzen in Bezug auf Präventionsmaßnahmen, im Falle einer fortgeschrittenen Erkrankung auch therapeutische Konsequenzen. Trägerinnen einer pathogenen *BRCA1*-Variante wird die Aufnahme in das intensivste Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm des Deutschen **Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs** empfohlen. Hier besteht neben sekundärpräventiven Maßnahmen für die Betroffenen auch die Option zu risikoreduzierenden Operationen wie einer risikoreduzierenden bilateralen/kontralateralen Mastektomie und einer risikoreduzierenden Salpingoophorektomie. Die Europäische Arzneimittel-Agentur ließ 2020 eine Behandlung mit dem Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase(PARP)-Inhibitor Olaparib bei Träger\*innen einer pathogenen *BRCA1*-Variante mit fortgeschrittenem HER2-negativem Mammakarzinom zu. AnlageträgerInnen mit pathogener *BRCA1*-Variante, die erstgradig Verwandte mit Pankreaskarzinom haben, wird ein Pankreaskarzinomscreening empfohlen [13].
- Verwandte ersten Grades Ihrer Patientin haben ein Risiko von 50 %, die pathogene Variante in *BRCA1* ebenfalls zu tragen. Die Familienanamnese legt eine Vererbung über die väterliche Linie nahe. Eine Vererbung über die mütterliche Familie oder eine neu entstandene Variante (de novo) ist zwar anhand der Familienanamnese unwahrscheinlich, ohne genetische Diagnostik aber nicht vollständig auszuschließen. Selbstverständlich stehen für Personen, die eine familiäre Tumorpredisposition tragen, ebenfalls die **Krebsfrüherkennungsuntersuchungen** der Regelversorgung bereit.

(Polygenic Risk Score) zusammengefasst. Polygene Risikoscores fassen die isoliert betrachtet vernachlässigbaren statistischen Effekte in einer einzigen **Risikoangabe** mit Einfluss von monogenen Risiken und Umweltfaktoren zusammen; die **Risikoangabe** spiegelt wiederum einen Teil des Einflusses des genetischen Risikos auf das Erkrankungsrisiko einer Person wider. Für Tumorerkrankungen wie den familiären Brust- und Eierstockkrebs werden neben dem polygenen Risikoscore und dem monogenen Risiko zusätzlich andere Faktoren wie Familienanamnese, Lebensstil und hormonelle Risikofaktoren berücksichtigt. Der zur Risikoberechnung verwendete **Algorithmus** ist im CanRisk Web Tool (<https://www.canrisk.org>) hinterlegt und wird fortwährend aktualisiert. Auf Basis eines polygenen Risikoscores kann generell keine Aussage darüber getroffen werden, ob überhaupt im Laufe des Lebens eine Tumor-

erkrankung auftritt und, falls ja, zu welchem Zeitpunkt. Ebenso wenig ist eine Aussage zur zeitlichen Progredienz der Erkrankung über den polygenen Risikoscore möglich [3].

#### ► Merke

Unabhängig von einer Keimbahnmutation können Tumorpredispositionen polygen vererbt werden.

### Patientenmerkmale bei genetischer Tumorpredisposition

Da eine genetische Tumorpredisposition als Anlageträgerschaft von Beginn des Lebens in allen Körperzellen vorliegt, ist das **Lebenszeitrisko** für bestimmte Tumorerkrankung erhöht. Je nach Lokus einer pathogenen Variante sind Anlageträger:innen anfälliger für **spezifische Tumoren**. Eine allgemeine, **unspezifische Anfälligkeit** für Tumorerkrankungen ist nur bei wenigen genetischen Tumorpredispositionssyndromen bekannt, so etwa beim Li-Fraumeni-Syndrom.

Allgemeine Merkmale aller genetischen Tumorpredispositionen sind

- das frühe Erkrankungsalter von Anlageträgern,
- das Erkranken an selteneren Entitäten,
- das gehäufte Auftreten verschiedener Primärtumoren und/oder
- das bilaterale Auftreten von Primärtumoren.

Weiterhin kann die **Familienanamnese** im Sinne von gehäuften Tumorerkrankungen oder spezifischen Entitäten bei Verwandten auf ein genetisch bedingtes Tumorpredispositionssyndrom hinweisen. Für Anlageträger:innen stehen je nach Risikoerhöhung und Tumorentität **spezifische Präventionsprogramme** zur Verfügung. Eine Übersicht über die häufigsten malignen Tumorpredispositionssyndrome sowie die damit assoziierten Gene und Tumorentitäten bietet **Abb. 3** [4].

### Genetische Beratung

Eine genetische Abklärung wird allen Personen empfohlen, bei denen differenzialdiagnostisch der Verdacht auf ein genetisch bedingtes Tumorpredispositionssyndrom oder eine Anlageträgerschaft für dieses besteht. Eine diagnostische genetische Untersuchung, also eine Diagnostik bei Personen, bei denen bereits eine Tumorerkrankung diagnostiziert wurde, kann jeder Arzt veranlassen. Hinweise auf ein genetisch bedingtes Tumorpredispositionssyndrom oder Entitäten, bei denen eine therapeutische Relevanz aus einer genetischen Diagnostik folgt, sind in **Infobox 1** zusammengefasst. Bei Unklarheiten bezüglich der Indikation zur genetischen Diagnostik oder dem Verdacht auf ein genetisch bedingtes Tumorpredispositionssyndrom besteht für Patient:innen, aber auch für ärztliche Kolleg:innen die Möglichkeit zur Konsultation einer genetischen Beratung. Eine genetische Beratung folgt anschließend bei auffälligem Befund und muss durch einen nach § 7 | 3 Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) befugten Arzt durchgeführt werden.

Eine prädiktive genetische Untersuchung, also eine Diagnostik bei Personen, bei denen keine Tumorerkrankung diagnostiziert



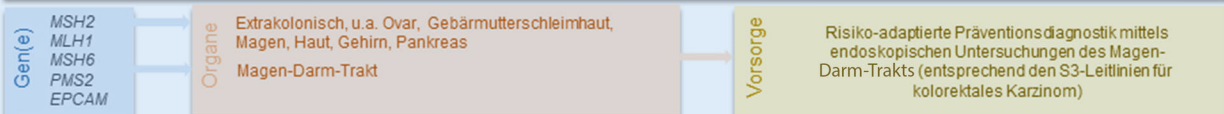
### Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

An einem Fallbeispiel erklärt



### Hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom (Lynch-Syndrom)

Betroffene Patient\*innen zeigen ein stark erhöhtes Risiko für Darmkrebs sowie Krebserkrankungen der Gebärmuterschleimhaut, der Eierstöcke, des Magens, des Dünndarms, der Harn- und Gallenwege, des Gehirns, der Haut, der Bauchspeicheldrüse und der Prostata. Das Risiko und das Alter des Ausbruchs variieren je nach assoziiertem Gen. Es können auch mehrere Krebsarten auftreten.



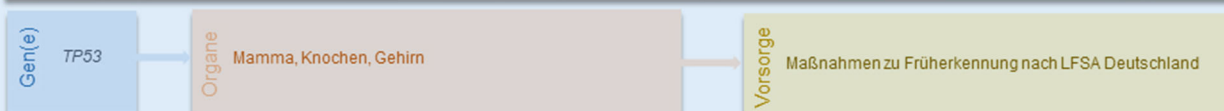
### Polypoissyndrom (FAP, inkl. Cowden-Syndrom und Peutz-Jeghers)

Betroffene Patient\*innen zeigen ein stark erhöhtes Risiko für das Auftreten von zahlreichen adenomatösen Dickdarmpolypen, die im Alter von 7-36 Jahren entstehen. Bei Nichtbehandlung ist die Entstehung von Darmkrebs unvermeidlich. Extrakolonische Manifestationen sind unterschiedlich ausgeprägt und umfassen: Magenfundus, Zwölffingerdarm, Knochen, Zähne, Augen, Weichteile und Muskulatur. Die Ausprägung der FAP variiert je nach assoziiertem Gen.



### Li-Fraumeni-Syndrom

Betroffene Patient\*innen zeigen ein stark erhöhtes Risiko für ein vielfältiges Spektrum von malignen Tumorerkrankungen bis zum 70. Lebensjahr. Typische Tumorerkrankungen sind: Brustkrebs, Weichteilsarkome, Gehirntumoren und Osteosarkome. Mehrere primäre Krebsarten können auftreten. Laut dem Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs (2020) ist das Lebenszeitrisko, an Eierstockkrebs zu erkranken, nicht erhöht.



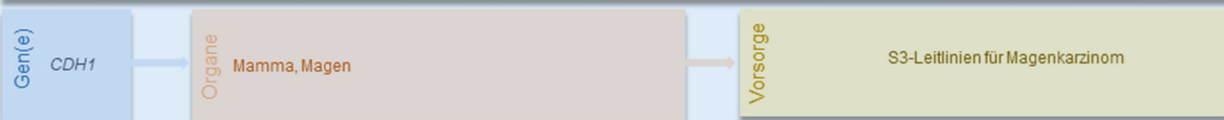
### Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1 und 2

Betroffene Patient\*innen zeigen ein stark erhöhtes Lebenszeitrisko für benigne und maligne Tumoren im Bereich des endokrinen Systems. Typischerweise treten die Tumoren im Bereich mehrerer endokriner Drüsen auf. Man unterscheidet zwischen den MEN-Klassen 1-4, diese unterscheiden sich zwischen den assoziierten Tumoren bzw. dem Genort der pathogenen Varianten.



### Hereditärer diffuser Magenkrebs

Die häufigste Ursache einer genetischen Prädisposition für Magenkarzinome (meist vom diffusen Typ) sind pathogene Varianten im *CDH1*-Gen. Primärtumoren treten meist im Zeitraum zwischen drittem und viertem Lebensjahrzehnt auf. Ebenfalls sind Assoziationen zu anderen Tumorerkrankungen beschrieben, z.B. das lobuläre Mammakarzinom, das Prostatakarzinom und das Kolorektale Karzinom.



**Abb. 3** ▲ Überblick über die häufigsten familiären Tumorprädispositionssyndrome mit assoziierten Genen (blau), betroffenen Organsystemen (orange) und Vorsorgemöglichkeiten (gelb). (Nach [5, 6, 7, 8]). Bei Vorliegen eines familiären Tumorprädispositionssyndroms wird generell die Einbindung in eine interdisziplinäre onkologische Betreuung an qualifizierten Zentren empfohlen. FAP familiäre adenomatöse Polyposis coli, LFSA Li-Fraumeni Syndrome Association, PARP Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase

## Infobox 1

**Kriterien für eine genetische Beratung/Diagnostik**

- Atypisches Erkrankungsalter (< 50 Jahre)
- Familiäre Häufung von Tumorerkrankungen (3 betroffene Verwandte)
- Verschiedene Primärtumoren
- Bilaterales Auftreten von Primärtumoren
- Seltene Tumorentitäten (z. B. Dünndarmkarzinom, Siegelringzellkarzinom)
- Verdacht auf Polyposis
- Therapeutisch relevante Tumorerkrankungen (z. B. metastasiertes Mammakarzinom, Pankreaskarzinom)
- Spezifische Auffälligkeiten am Tumor (z. B. Ausfall der Mismatch Repair Proteine in der Immunhistochemie, Mikrosatelliteninstabilität)
- Patient:innen mit Verwandten, bei denen eine familiäre Tumörprädisposition nachgewiesen wurde
- Patient:innen mit Tumorerkrankungen und angeborenen Fehlbildungen

wurde, bei denen aber ein erhöhtes Risiko aufgrund einer genetischen Anlageträgerschaft bestehen könnte, muss im Rahmen einer genetischen Beratung stattfinden. Nach individueller Risikoabwägung und Patientenaufklärung wird während der genetischen Beratung im Sinne einer **partizipativen Entscheidungsfindung** die Indikation zur genetischen Diagnostik gestellt. Zur individuellen Risikoberatung kann neben dem Einbeziehen monogenetischer Tumörprädispositionen auch eine **Risikoberechnung** anhand patientenspezifischer Einflussfaktoren stattfinden, wie mit dem **Polygenic Risk Score**, mit Umwelteinflüssen, Lebensstileinflüssen etc. (beispielsweise mittels CanRisk Web Tool; [3, 4]).

**Genetische Diagnostik****Voraussetzungen**

Wer kann die Indikation zur genetischen Diagnostik stellen?

Bei Verdacht auf ein genetisch bedingtes Tumörprädispositionssyndrom (**Infobox 1**) ist eine Vorstellung zur genetischen Beratung empfohlen. Eine diagnostische genetische Untersuchung zur Abklärung einer **Krankheitsursache** kann jederzeit von jedem **approbierten Arzt** veranlasst werden. Eine prädiktive genetische Untersuchung zur Bestimmung des **individuellen Erkrankungsrisikos** für eine Symptomatik darf hingegen nur von **spezialisierten Ärzten** veranlasst werden. Gemäß § 7 | 3 GenDG umfasst dies Fachärzte für Humangenetik sowie Fachärzte anderer Gebiete mit entsprechendem Zusatztitel. Zudem muss dem Ratsuchenden vor Veranlassung der prädiktiven genetischen Untersuchung sowie nach Vorliegen des Befunds eine genetische Beratung bei einem solchen spezialisierten Arzt angeboten werden.

**Budget**

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung informiert in ihrer Praxisinformation vom Oktober 2016 unter dem Punkt „Wirtschaftlichkeitsbonus-Streichung der Kennnummer 32010“, dass die molekulargenetische Diagnostik (Einheitlicher Bewertungsmaßstab [EBM],

Kapitel 11) das Laborbudget des überweisenden Arztes nicht belastet.

**Was wird für eine genetische Diagnostik benötigt?**

Für eine genetische Diagnostik bezüglich genetisch bedingter Tumörprädispositionen wird in der Regel mit Ethyldiamintetraessigsäure (EDTA) versetztes Blut benötigt (mindestens 1,6 ml). Auch Wangenschleimhautabstriche, Gewebeprobe, Fingernägel und Haarfollikel eignen sich für eine Untersuchung. Weiterhin ist eine **schriftliche Einwilligung** nach § 8 GenDG notwendig. Ein Laboranforderungsschein mit Angaben zu Eigen- und Familienanamnese ist wünschenswert. Bei prädiktiver Diagnostik und zur Mitteilung auffälliger Befunde muss eine genetische Beratung durchgeführt werden. Empfehlenswert ist es, die initiale Diagnostik bei von einer Tumorerkrankung betroffenen Patient:innen vorzunehmen. Hierauf wird im Abschnitt „Befundung“ näher eingegangen.

Besonders nach **Stammzelltransplantation** sollte der entstandene **genetische Chimärismus** bedacht werden; nach Transplantation lässt eine genetische Diagnostik aus Blut nur Aussagen über den Spender zu, nicht aber über den eigentlichen Indexpatienten. Da bereits in verschiedenen Geweben Spender-DNA nachgewiesen wurde, ist es ratsam, für eine genetische Diagnostik Materialien aus unterschiedlichen Geweben zu gewinnen, beispielsweise Nägel, Augenbrauhaare und Mundschleimhaut. Im Idealfall kann das Ergebnis der genetischen Diagnostik mit der Spender-DNA verglichen werden [9].

**► Merke**

Für eine diagnostische genetische Untersuchung werden benötigt:

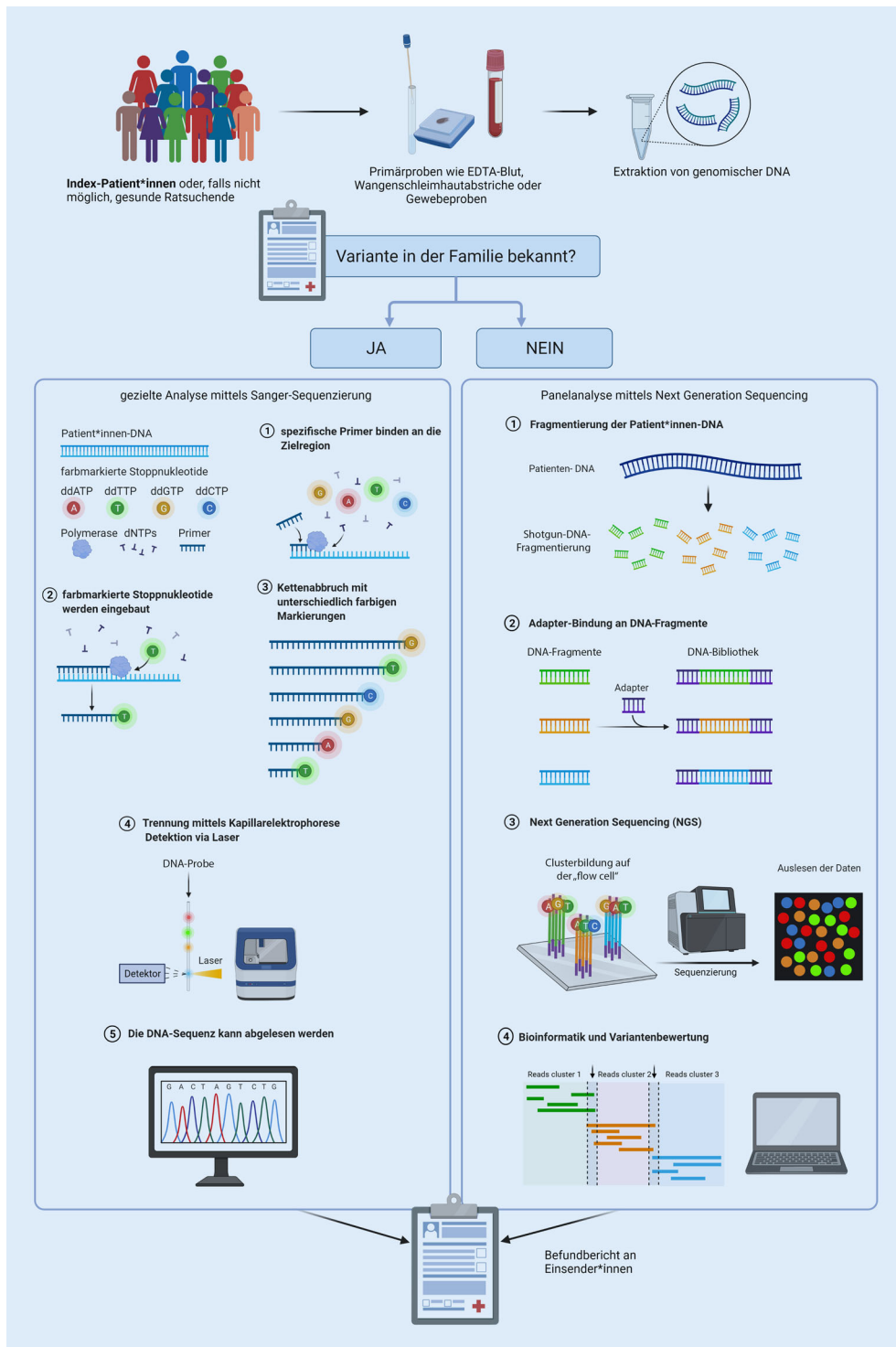
- EDTA-Blut (mindestens 1,6 ml), ggf. andere Gewebeprobe
- Einwilligung
- Anforderungsschein mit Eigen- und Familienanamnese
- Gegebenenfalls Termin zur genetischen Beratung

**► Merke**

Für eine genetische Diagnostik wird EDTA-Blut oder ein Wangenschleimhautabstrich benötigt.

**Methodik**

Für eine **Keimbahndiagnostik** erfolgt zunächst die Extraktion von DNA aus der Primärprobe. Die Wahl der weiteren Methodik richtet sich nach der initialen Fragestellung. Ist in der Familie bereits eine ursächliche Variante bekannt, so kann gezielt auf diese untersucht werden. Meist handelt es sich um Einzelnukleotid-austausche oder Deletionen bzw. Duplikationen weniger Basen, die mit der **Kettenabbruchmethode** nach Sanger nachweisbar sind. Größere Deletionen oder Duplikationen können beispielsweise mit **hybridisierungsbasierten Verfahren** wie der „multiplex ligation-dependent probe amplification“ nachgewiesen werden. In den meisten Fällen erfolgt jedoch erstmalig eine genetische Untersuchung in der Familie. Für die verschiedenen Tumorentitäten sind Veränderungen in einer Vielzahl verschiedener Gene als ursächlich beschrieben (**Abb. 3**). Daher ist derzeit eine **Multigenpanelanalyse** die Methode der Wahl (**Abb. 4**). Hierbei wird die



**Abb. 4** ◀ Ablauf der molekulargenetischen Diagnostik. *ddATP* Di-desoxyadenosintriphosphat, *ddCTP* Didesoxycytidintriphosphat, *ddGTP* Didesoxyguanosintriphosphat, *ddTTP* Didesoxythymidintriphosphat, *EDTA* Ethylendiamintetraessigsäure. Erstellt mit BioRender.com

genomische DNA fragmentiert, mit individuellen Indexsequenzen versehen und nach einer Anreicherung der Zielsequenzen mittels Hybridisierung oder „single primer extension“ von einem **Next-Generation-Sequencing** (NGS)-Gerät ausgelesen. Die NGS-basierten Verfahren bieten mehrere Vorteile:

- Es können Proben mehrerer Patient:innen simultan bearbeitet werden.
- Es können viele Zielregionen gleichzeitig ausgelesen werden.

- Mit dem Verfahren können sowohl Punktvarianten als auch Zugewinne und Verluste in sehr kurzer Zeit detektiert werden (je nach Dringlichkeit und Laborabläufen in etwa 2–4 Wochen).

In **Abb. 4** sind beide Abläufe schematisch dargestellt.

► **Merke**

Eine **Multigenpanelanalyse** auf Basis des NGS wird bei initialer genetischer Diagnostik durchgeführt.

Bei einer **somatischen Analyse** im Tumormaterial erfolgt die Extraktion der Nukleinsäuren entweder direkt im molekularpathologischen Labor oder in Abstimmung mit einem Pathologen. Da das Tumorgewebe meist in **Formalin** fixiert und in **Paraffin** eingebettet („formalin-fixed paraffin-embedded“ [FFPE]) vorliegt, muss zunächst ein 3–10 µm dicker Schnitt des Gewebes mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt werden, um den genauen Tumorbereich zu markieren. Anschließend kann eine Makrodissektion erfolgen. Je nach Tumorgroße können nun 1–5 Schnitte à 10 µm entparaffiniert und der Nukleinsäureextraktion zugeführt werden. Im Falle von Tumor-DNA aus FFPE-Gewebe sollten speziell für FFPE-DNA optimierte Protokolle verwendet werden, die beispielsweise keine Fragmentierung benötigen, da die Nukleinsäuren durch die Formalinfixierung bereits stark fragmentiert sind. Um in einer somatischen NGS-Analyse auch genetische Varianten mit niedriger Frequenz (üblicherweise  $\geq 5\%$  Allelfrequenz; bedingt durch Tumorheterogenität oder geringen Tumorzellgehalt im Gewebe) abbilden zu können, sollte die Tiefe der Sequenzierung bei einer Tumoranalyse entsprechend höher sein ( $\geq 100$ -fache Abdeckung) als bei einer Keimbahnanalyse von Blut.

## Ergebnisse

Die in der **Multigenpanelanalyse** für **familiäre Tumorprädispositionssyndrome** identifizierten Varianten werden nach den aktuellen Richtlinien des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) in fünf Gruppen klassifiziert:

- Benigne
- Wahrscheinlich benigne
- Unklare Signifikanz
- Wahrscheinlich pathogen
- Pathogen

Die **Klassifikation** der jeweiligen Variante richtet sich nach verschiedenen Kriterien, hauptsächlich nach:

- dem Vorkommen in der Allgemeinbevölkerung,
- Vorbeschreibungen in Mutationsdatenbanken wie ClinVar oder der Human Gene Mutation Database des Instituts für medizinische Genetik in Cardiff,
- Publikationen (vor allem mit funktionellen Analysen),
- Ergebnissen bioinformatischer Vorhersagen und/oder
- dem Einfluss auf die Proteinbildung.

Die Ursächlichkeit der gefundenen Variante richtet sich auch nach einer **Genotyp-Phänotyp-Korrelation** (Abb. 3; [10]).

## Befundung

Prinzipiell ergeben sich zwei Möglichkeiten für das Ergebnis einer **Multigenpanelanalyse** bei initialer Diagnostik in der Familie: Es wird eine Variante im Befund berichtet oder eben nicht.

### Befundbericht mit Variante (initiale Diagnostik in der Familie)

Wird eine Variante im Befund berichtet, so ist sie entweder pathogen, wahrscheinlich pathogen oder als Variante unklarer klinischer Signifikanz klassifiziert. Benigne sowie wahrscheinlich benigne Varianten werden grundsätzlich nicht berichtet, da sie für eine Erkrankung keine Relevanz haben. Bei pathogenen und wahrscheinlich pathogenen Varianten wird die identifizierte Variante als Ursache für das Vorliegen eines familiären Tumorprädispositionssyndroms angesehen. Liegt ein familiäres Tumorprädispositionssyndrom vor, können für die betroffenen Personen je nach Syndrom spezifische **Therapie-** und Vorsorgemöglichkeiten resultieren. Diese bestehen beispielsweise in intensivierten Früherkennungs- und Vorsorgeprogrammen oder im Einsatz spezifischer Chemotherapeutika bzw. risikoreduzierender Operationen, aber auch in Empfehlungen zum Lebensstil. Relevant ist die Diagnose eines familiären Tumorprädispositionssyndroms auch für weitere **Familienangehörige**, da je nach Vererbungsmodus für erstgradig Verwandte ein **Wiederholungsrisiko** von 0 bis 50% besteht. Auch nicht betroffene Familienmitglieder können sich im Anschluss an eine genetische Beratung nach § 7 GenDG prädiaktiv testen lassen. Hierzu kann ein Beratungstermin in einer genetischen Sprechstunde vereinbart werden, in dem individuelle Tumorrisiken und Präventionsmöglichkeiten erläutert werden.

Weiterhin können im Befund Varianten berichtet werden, bei denen die aktuelle klinische, biochemische und bioinformatische Datenlage (noch) nicht ausreicht, um eine eindeutige Aussage über das Risiko von Tumorerkrankungen treffen zu können. Diese Varianten werden als **Varianten unklarer Signifikanz** (VUS) bezeichnet. Der Nachweis einer oder mehrerer VUS hat per se keinerlei therapeutische Konsequenzen. Auch prädiktive Testungen anderer Familienmitglieder werden im Gegensatz zum Vorliegen einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Variante bei einer VUS nicht empfohlen. Empfohlen ist jedoch eine **Reevaluation** der getroffenen Einschätzung, in der Regel nach 12–24 Monaten.

Im Rahmen einer Genpanelanalyse können auch **sekundäre Befunde** (Zusatzbefunde) erfasst werden, die nicht mit dem indizierten Phänotyp überlappen. Diese Zusatzbefunde orientieren sich an den aktuell beschriebenen Richtlinien des ACMG für sekundäre Befunde und werden berichtet, wenn ihre klinische Signifikanz als wahrscheinlich pathogen oder pathogen klassifiziert wurde [10, 11].

► **Cave**

Für **pathogene Varianten** in einigen Genen gibt es bereits spezifische Therapieoptionen.

### Befundbericht ohne Variante

Wird im Befund keine Variante berichtet, bedeutet dies, dass in den Abschnitten der untersuchten Gene keine Variante identifiziert werden konnte, die ursächlich oder potenziell ursächlich ist, bzw. dass die klinische Signifikanz der gefundenen Variante nicht eindeutig zu beurteilen ist. Ein solcher Befund gilt als unauffällig. Methodisch bedingt kann daher durch einen unauffälligen Befund das Vorliegen eines familiären Tumorprädispositionssyndroms nicht vollständig ausgeschlossen werden. Entscheidungen



zu präventiven oder therapeutischen Maßnahmen sollten dann auf Basis anderer Kriterien getroffen werden [10, 11].

#### ► Cave

Es ist ratsam, die initiale genetische Diagnostik in einer Familie bei einem Familienmitglied zu veranlassen, das von einer Tumorerkrankung betroffen ist. Ein unauffälliges Testergebnis schließt bei einer initialen genetischen Diagnostik ein genetisch bedingtes Tumoprädispositionssyndrom in der Familie insbesondere dann nicht aus, wenn eine gesunde ratsuchende Person untersucht wurde. Entweder können die zugrundeliegenden genetischen Veränderungen auf Basis des derzeitigen Wissensstands bzw. mittels der durchgeführten Methode nicht identifiziert werden oder die ratsuchende Person trägt die in der Familie vorliegende Variante nicht. Dies gilt ebenso für Varianten unklarer klinischer Signifikanz.

Risikoangaben bei familiären Tumoprädispositionen „Werde ich (erneut) an einem Tumor erkranken?“ ist die Frage, die sich jeder bereits gestellt hat – nicht nur Personen, die von einem familiären Tumoprädispositionssyndrom betroffen sind. Die **Kommunikation** von Risiken ist daher essenziell für die **Compliance** der Patient:innen, aber auch für die Information weiterer Verwandter.

Risikoangaben für familiäre Tumoprädispositionssyndrome sind momentan noch sehr häufig **kumulative Risikoangaben** im Sinne von **Lebenszeitrisk**en. Lebenszeitrisk

werden aus dem Quotienten von Erkrankten und der Population von Personen im Alter bis 80 Jahren errechnet. Ein **Lebenszeitrisk** gibt also die Wahrscheinlichkeit an, eine bestimmte Tumorerkrankung bis zum Alter von 80 Jahren zu entwickeln. Bei der Kommunikation der Risiken können verschiedene Fallstricke auftreten. So nimmt bei kumulativen Risikoangaben korrekterweise das verbleibende Risiko im Laufe des Lebens ab, da ein Teil dieses Risikos bereits (gegebenenfalls ohne Erkrankung) vererbt wurde. Ein Beispiel: Laut Zentrum für Krebsregisterdaten besitzen Frauen der Durchschnittsbevölkerung ein **Lebenszeitrisk** von etwa 12,5%, an Brustkrebs zu erkranken. Das kumulative Restlebenszeitrisk einer 55-jährigen Ratsuchenden der Durchschnittsbevölkerung beträgt noch etwa 6,1%. Ein weiteres Problem bei der Kommunikation der üblicherweise angegebenen kumulativen Risikoangaben (Lebenszeitrisk

en) ist, dass keine individuellen Faktoren (wie der Genuss kanzerogener Noxen) abgebildet werden können. Weiterhin erschweren kumulative Risikoangaben auch die Kommunikation des Alters, in dem gehäuft Tumorerkrankungen auftreten. Dies hat zur Folge, dass die eingangs genannte Frage nach dem individuellen Erkrankungsrisiko für den einzelnen Patienten oft nicht eindeutig beantwortet werden kann. Bei einzelnen Entitäten besteht für eine patientenindividuelle Kommunikation bereits die Möglichkeit, den im Abschnitt „Polygene Risikoerhöhung“ beschriebenen **Polygenic Risk Score** zu erheben und exogene Faktoren einzubeziehen. So kann beispielsweise bereits mittels CanRisk Web Tool (<https://www.canrisk.org>) eine individuelle **Risikoangabe** für familiären Brust- und Eierstockkrebs erhoben werden [3, 12].

#### Fazit für die Praxis

- Patient:innen und Ratsuchende, die eines der im Abschnitt „Voraussetzungen“ (Infobox 1) genannten Kriterien erfüllen, ist eine Abklärung im Rahmen einer genetischen Beratung oder einer genetischen Diagnostik bezüglich eines genetisch bedingten Tumoprädispositionssyndroms empfohlen.
- Genetisch bedingte Tumoprädispositionen können **monogen** oder **polygen** vererbt werden. Bei monogenen Tumoprädispositionen haben erstgradig Verwandte ein **Wiederholungsrisiko** von bis zu 50%.
- Individuelle Primär-, Sekundär- und Tertiärpräventionsoptionen und Therapiemöglichkeiten bestehen insbesondere beim familiären Brust- und Eierstockkrebs und beim Lynch-Syndrom. Spezielle Präventionsprogramme stehen für viele Tumoprädispositionssyndrome zur Verfügung.
- Die in einem genetischen Befund berichteten Varianten werden anhand eines Bewertungssystems als **pathogene Varianten**, **wahrscheinlich pathogene Varianten** oder Varianten unklarer klinischer Signifikanz klassifiziert.
- Genetische Befunde, die keine berichtete Variante enthalten, schließen ein familiäres Tumoprädispositionssyndrom nicht aus.
- Risikoangaben für genetisch bedingte Tumoprädispositionen sind meist **kumulative Risikoangaben**. Individuelle **Lebenszeitrisk**angaben und **Restlebenszeitrisk**en kann man aktuell für den familiären Brust- und Eierstockkrebs angeben. Hierzu werden **neben dem Polygenic Risk Score** auch Lebensstileinflüsse und familiäre Erkrankungen einbezogen.

#### Korrespondenzadresse

**PD Dr. rer. nat. habil. Julia Hentschel**

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig AöR  
Philipp-Rosenthal-Str. 55, 04103 Leipzig, Deutschland  
[julia.hentschel@medizin.uni-leipzig.de](mailto:julia.hentschel@medizin.uni-leipzig.de)

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

**Autoren.** **J.R. Lemke:** A. Finanzielle Interessen: J. Lemke gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Institutsleiter, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig. **J. Hentschel:** A. Finanzielle Interessen: J. Hentschel gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Teamleiterin Molekulargenetik, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig | Mitgliedschaft: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH). **M. Mertens:** A. Finanzielle Interessen: M. Mertens gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Aktuell: Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig; Medizinisches Versorgungszentrum (MedVZ), Universitätsklinikum Leipzig | Mitgliedschaft: GfH und Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V. (seit 2018). **I. Schumann:** A. Finanzielle Interessen: I. Schumann gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Molekulargenetik, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig | Mitgliedschaft: GfH (seit 2021). **M. Stiller:** A. Finanzielle Interessen: M. Stiller gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht.

– B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellter wissenschaftlicher Mitarbeiter, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR | Mitgliedschaft: Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). V. Strehlow: A. Finanzielle Interessen: V. Strehlow gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellter Humangenetiker, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig.

**Wissenschaftliche Leitung.** Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme).

**Der Verlag** erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

1. Wang L-H, Wu C-F, Rajasekaran N, Shin YK (2018) Loss of tumor suppressor gene function in human cancer: an overview. *Cell Physiol Biochem* 51(6):2647–2693. <https://doi.org/10.1159/000495956>
2. Knudson AG (1971) Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 68(4):820–823. <https://doi.org/10.1073/pnas.68.4.820>
3. Lee A, Yang X, Tyrer J, Gentry-Maharaj A, Ryan A, Mavaddat N, Cunningham AP, Carver T, Archer S, Leslie G, Kalsi J, Gaba F, Manchanda R, Gayther SA, Ramus SJ, Walter FM, Tischkowitz M, Jacobs I, Menon U, Easton DF, Pharoah PP, Antoniou AC (2020) A comprehensive epithelial tubo-ovarian cancer risk prediction model incorporating genetic and epidemiological risk factors
4. Perrino M, Cooke-Barber J, Dasgupta R, Geller JI (2019) Genetic predisposition to cancer: surveillance and intervention. *Semin Pediatr Surg* 28(6):150858. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2019.150858>
5. Leitlinienprogramm Onkologie (2019) S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Langversion 2.1. – Januar 2019 AWMF-Registernummer: 021/007OL
6. Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (Hrsg) (2020) Konsensusempfehlungen
7. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, Garber JE, Greer M-LC, Hansford JR, Janeway KA, Kohlmann WK, McGee R, Mullighan CG, Onel K, Pajtler KW, Pfister SM, Savage SA, Schiffman JD, Schneider KA, Strong LC, Evans DGR, Wasserman JD, Villani A, Malkin D (2017) Cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Clin Cancer Res* 23(11):e38–e45. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0408>
8. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG (2015) Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 25(6):567–610. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>
9. Crain BJ, Tran SD, Mezey E (2005) Transplanted human bone marrow cells generate new brain cells. *J Neurol Sci* 233(1–2):121–123. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.03.017>
10. ACGS (2017) ACGS best practice guidelines for variant classification 2017 (updated in 2020)
11. Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, Stewart DR, Amendola LM, Adelman K, Bale SJ, Gollob MH, Harrison SM, Hershberger RE, McKelvey K, Richards CS, Vlangos CN, Watson MS, Martin CL (2021) ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 23(8):1381–1390. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01172-3>
12. Kürzl R (2004) Evidenzbasierte Missverständnisse beim Mammakarzinom: Erkrankungsrisiko und Mortalitätsreduktion. *Dtsch Arztebl* 101(36):A-2387 / B-2007 / C-1935
13. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, Bassi C, Carrato A, Farrell J, Fishman EK, Fockens P, Gress TM, van Hooft JE, Hruban RH, Kastrinos F, Klein A, Lennon AM, Lucas A, Park W, Rustgi A, Simeone D, Stoffel E, Vasen HFA, Cahen DL, Canto MI, Bruno M (2020) Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* 69(1):7–17. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319352>



## Genetische Tumorprädispositionssyndrome



Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf [www.springermedizin.de/kurse-der-onkologe](http://www.springermedizin.de/kurse-der-onkologe)

### ? Welche Aussage zur genetischen Prädisposition und somatischen Tumorentstehung trifft am ehesten zu?

- ☐ Bei einer genetischen Tumorprädisposition liegt der „first hit“ bereits seit Befruchtung in allen Körperzellen vor.
- ☐ Bei sporadischen Tumoren liegt der „first hit“ bereits seit Befruchtung in allen Körperzellen vor.
- ☐ Der „first hit“ spielt in der Unterscheidung zwischen sporadisch und genetisch bedingten Tumoren keine Rolle.
- ☐ Umwelteinflüsse sind für die Entstehung von genetisch bedingten Tumoren irrelevant.
- ☐ Der „second hit“ ist nie somatisch.

### ? Welche der aufgeführten Personen ist eine genetische Beratung vor genetischer Diagnostik anzubieten?

- ☐ 65-jährige Patientin mit metastasiertem Ovarialkarzinom
- ☐ 72-jähriger Patient mit metastasiertem Prostatakarzinom
- ☐ 20-jährige, gesunde Patientin mit pathogener *CHEK2*-Variante in der Familienanamnese.
- ☐ 40-jährige Patientin mit Mammakarzinom
- ☐ 70-jährige Patientin mit Ovarialkarzinom und drei am Mammakarzinom erkrankten Verwandten

### ? Zu Ihnen kommt ein 20-jähriger gesunder Ratsuchender ohne Vorerkrankungen. Er berichtet, dass bei seiner älteren Schwester eine pathogene Keimbahnvariante in *MSH6* diagnostiziert wurde. Was wird für eine genetische Diagnostik im vorliegenden prädiktiven Setting *nicht* benötigt?

- ☐ Unterschriebene Einwilligungserklärung
- ☐ Genetische Beratung
- ☐ Tumormaterial der Schwester
- ☐ Angaben zur familiär bekannten pathogenen Variante in *MSH6*
- ☐ Ethylendiamintetraessigsäure(EDTA)-Blut

### ? Welche genetische Analysemethode wird am ehesten zur gezielten Diagnostik auf eine in der Familie vorbekannte Variante verwendet?

- ☐ Sanger-Sequenzierung
- ☐ Genomsequenzierung
- ☐ Analyse aus Tumormaterial
- ☐ Next-Generation-Sequencing
- ☐ Chromosomenanalyse

### ? Für Träger:innen einer pathogenen Variante in welchem Gen kann bei bestimmten Tumorerkrankungen eine Behandlung mit Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase(PARP)-Inhibitoren infrage kommen?

- ☐ *BRCA2*
- ☐ *MUTYH*
- ☐ *TP53*
- ☐ *KIF11*
- ☐ *GRIN2A*

### ? Bei Ihnen stellt sich eine gesunde Ratsuchende vor. Die genetische Diagnostik erbrachte bei ihr eine pathogene Variante in *BRCA1*. Sie fragt nach Möglichkeiten zur Prävention einer Tumorerkrankung. Welche Aussage trifft *nicht* zu?

- ☐ Die Patientin sollte in das Intensivierte Früh- und Nachsorgeprogramm des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs aufgenommen werden.
- ☐ Es besteht die Option zu risikoreduzierenden Operationen.
- ☐ Eine Therapie mit Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase(PARP)-Inhibitoren kann als Tertiärprävention in Betracht kommen.
- ☐ Es besteht die Möglichkeit der Wahrnehmung der Krebsfrüherkennungsuntersuchungen der Regelversorgung.
- ☐ Jährliche Bestimmung des Tumormarkers CA15-3 zum Screening.

### ? Welche Aussage über die Lebenszeitriskoangabe bei Tumorerkrankungen ist *nicht* zutreffend?

- ☐ Lebenszeitriskiken bei genetisch bedingten Tumorprädispositionen sind meistens kumulative Risikoangaben.
- ☐ Lebenszeitriskiken werden aus dem Quotienten von Erkrankten und der Population von Personen im Alter bis zu 80 Jahren errechnet.
- ☐ Individuelle Risikoangaben sind besser zur Risikovermittlung für Patient:innen geeignet als die Angabe von Lebenszeitriskiken.

## Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit 3 Punkten (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

**Anerkennung in Österreich:** Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

### Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme) möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med-Abonnenten.

- ☐ Lebenszeitriskiken sind hilfreich zum Beschreiben einer bestimmten Personen-  
gruppe.
- ☐ Lebenszeitriskiken steigen mit zunehmendem Alter an.

**? Bei Ihrer 45-jährigen Patientin diagnostizieren Sie eine Raumforderung im Bereich der Nebenniere. In Zusammenhang mit den paraklinisch erhobenen Werten besteht der Verdacht auf ein Phäochromozytom. Die Patientin berichtet Ihnen von einer Cousine mit einer ähnlichen Erkrankung und einer Tumorerkrankung der Schilddrüse bei ihrer Großmutter. An welche familiäre Tumoprädisposition denken Sie?**

- ☐ Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
- ☐ Hereditäres, nicht-polypöses Kolonkarzinom
- ☐ Li-Fraumeni-Syndrom
- ☐ Multiple endokrine Neoplasie
- ☐ Hereditärer diffuser Magenkrebs

**? Welche Aussage zum Polygenic Risk Score ist zutreffend?**

- ☐ Der Polygenic Risk Score kann Aussagen über die Dauer einer Remissionszeit liefern.
- ☐ Der Polygenic Risk Score steht nur Patient:innen mit Magenkarzinomerkrankungen zur Verfügung.
- ☐ Der Polygenic Risk Score basiert auf monogenen Varianten.
- ☐ Der Polygenic Risk Score kann das ungefähre Erkrankungsalter im Laufe des Lebens angeben.
- ☐ Der Polygenic Risk Score basiert auf Varianten in einer Vielzahl von Loci.

**? Bei Ihnen stellen sich die Eltern und ihr 10-jähriger Sohn vor, der aufgrund einer Leukenzephalopathie eine Stammzelltransplantation erhalten hat. Was trifft am ehesten zu? Was sollte bei Patient:innen nach Stammzelltransplantation beachtet werden?**

- ☐ Eine Keimbahndiagnostik aus Blut ist nur im Falle eines Rezidivs möglich.
- ☐ Eine Keimbahndiagnostik ist unabhängig vom Material durchführbar und aussagekräftig.

- ☐ Eine Keimbahndiagnostik kann nach Stammzelltransplantation nicht mehr durchgeführt werden.
- ☐ Eine Keimbahndiagnostik ist für Personen nach Stammzelltransplantation nicht mehr notwendig, es sollte stattdessen der Spender untersucht werden.
- ☐ Eine Keimbahndiagnostik sollte anhand mehrerer Gewebeprobe in Zusammenschau mit der DNA des Spenders erfolgen.