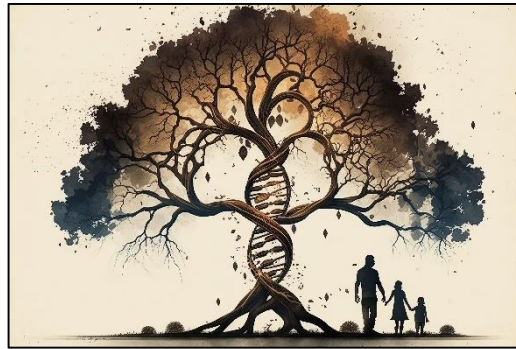




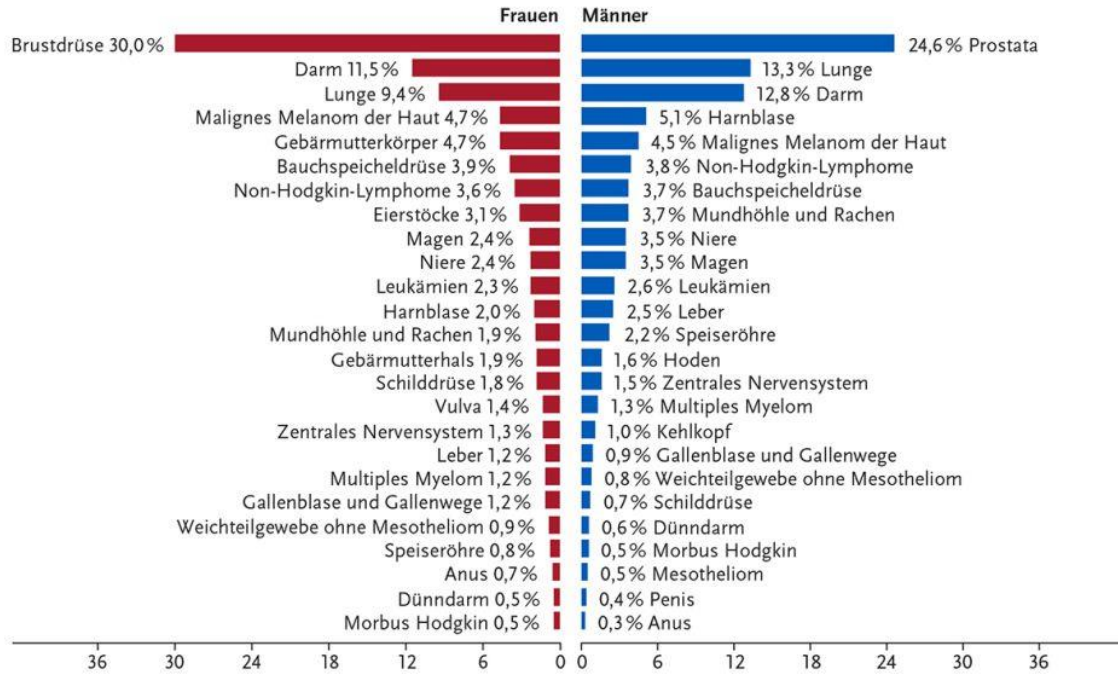
UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG



Polyposis-Syndrome: Wozu Genetische Beratung?

Dr. med. Nicola Dikow

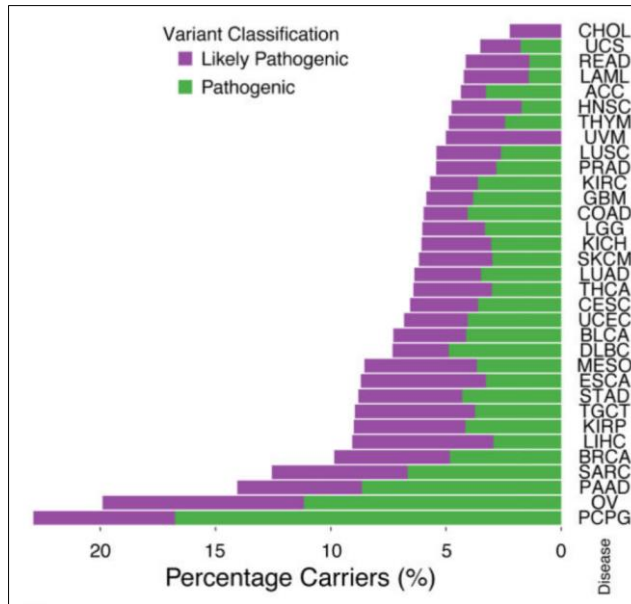
Institut für Humangenetik, Heidelberg



Epidemiologie:
 In Deutschland erkranken
 ca. 500.000 Menschen pro Jahr
 neu an Krebs.

Tumore und Keimbahnvarianten

Pathogenic germline variants in 10,389 adult cancers



← Kolon: Adenokarzinom

← Mammakarzinom

← Ovarialkarzinom

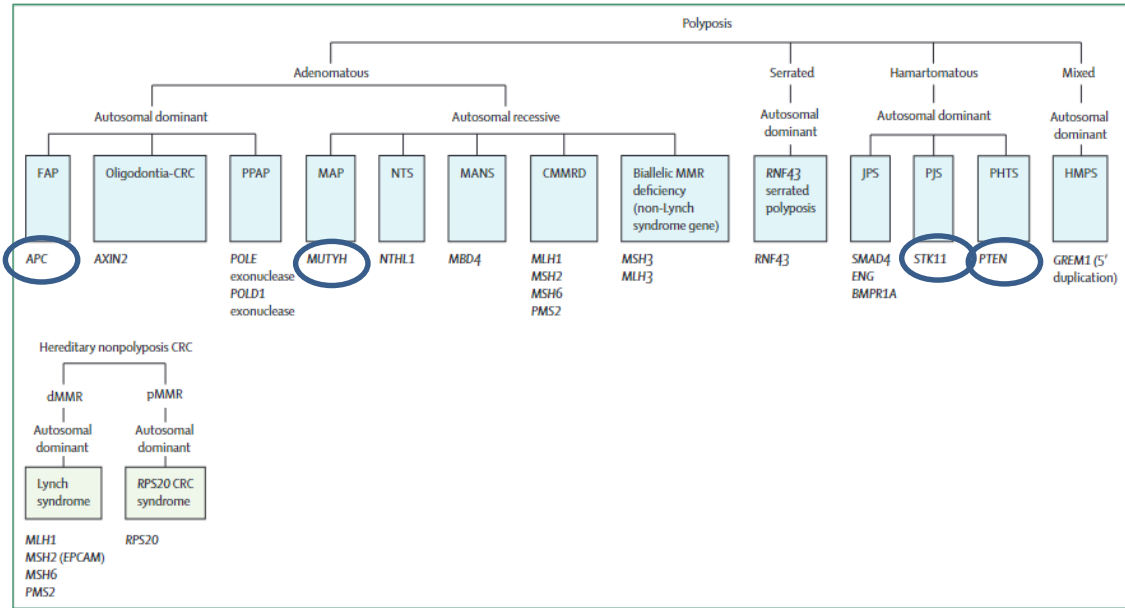
Huang KL et al., Cell 2018; 173(2): 355-370.e14.

Kolorektale Karzinome





Meist sporadisch

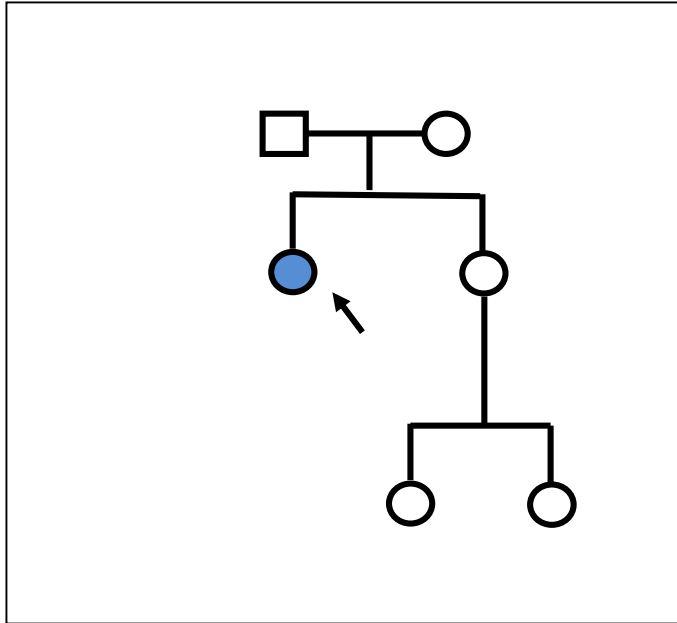
Nur 5-10% erblich bedingt

2-3% der Kolorektalen Karzinome durch Polyposis Syndrome



Polypen
Gene
Erbgang
Tumorrisiken
Weiter Symptome

APC (FAP) <u>MUTYH</u> (MAP)			<u>STK11</u> (PJS)
	<p>Polyp type: adenomatous</p> <p>Inheritance: APC: autosomal dominant MUTYH: autosomal recessive</p> <p>Prevalence: APC: 1:10,000 MUTYH: 1:20,000</p>		<p>Polyp type: Peutz-Jeghers-type hamartomatous</p> <p>Inheritance: autosomal dominant</p> <p>Prevalence: 1–9:1,000,000</p>
BMPR1A/SMAD4 (JPS)		<u>PTEN</u> (PHTS)	
	<p>Polyp type: juvenile hamartomatous</p> <p>Inheritance: autosomal dominant</p> <p>Prevalence: 1: 100,000</p>		<p>Polyp type: hamartomatous</p> <p>Inheritance: autosomal dominant</p> <p>Prevalence: 1: 200,000</p>



Anämie
Magenpolypen
Über 100 Darmpolypen



Kontaktaufnahme Humangenetik

Hotline: 06221-56-5087

E-Mail: sprechstunde.genetik@med.uni-heidelberg.de

Mo-Fr: 8.30-12.30 Uhr

Selbst betroffen?

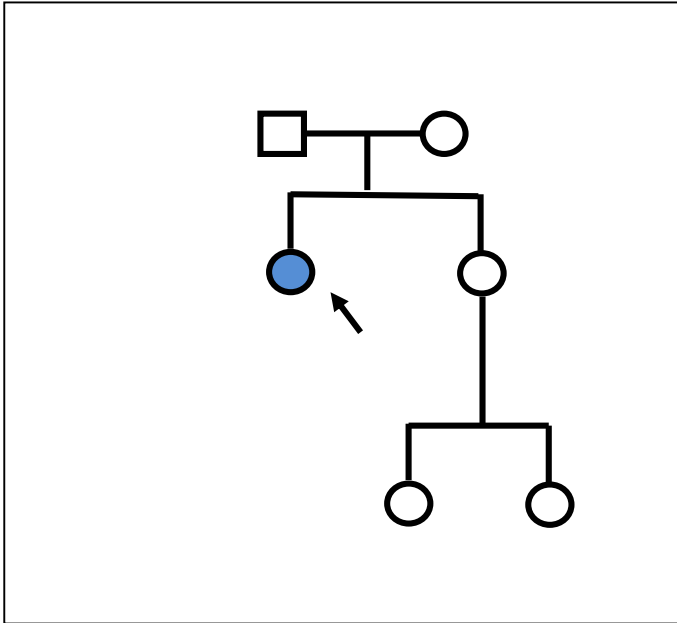
Polypen: Wieviele? Wo? Welche? (Pathobefund)

Wer in der Familie?

Falls Tumore: Wer erkrankte an einem Tumor?

Welcher Tumor genau?

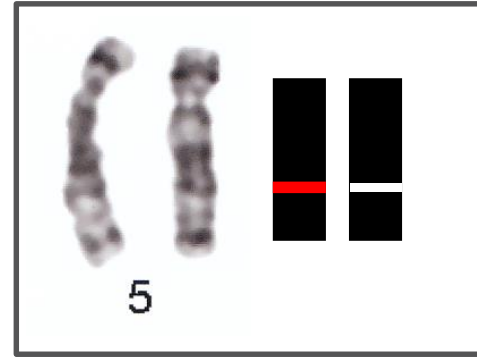
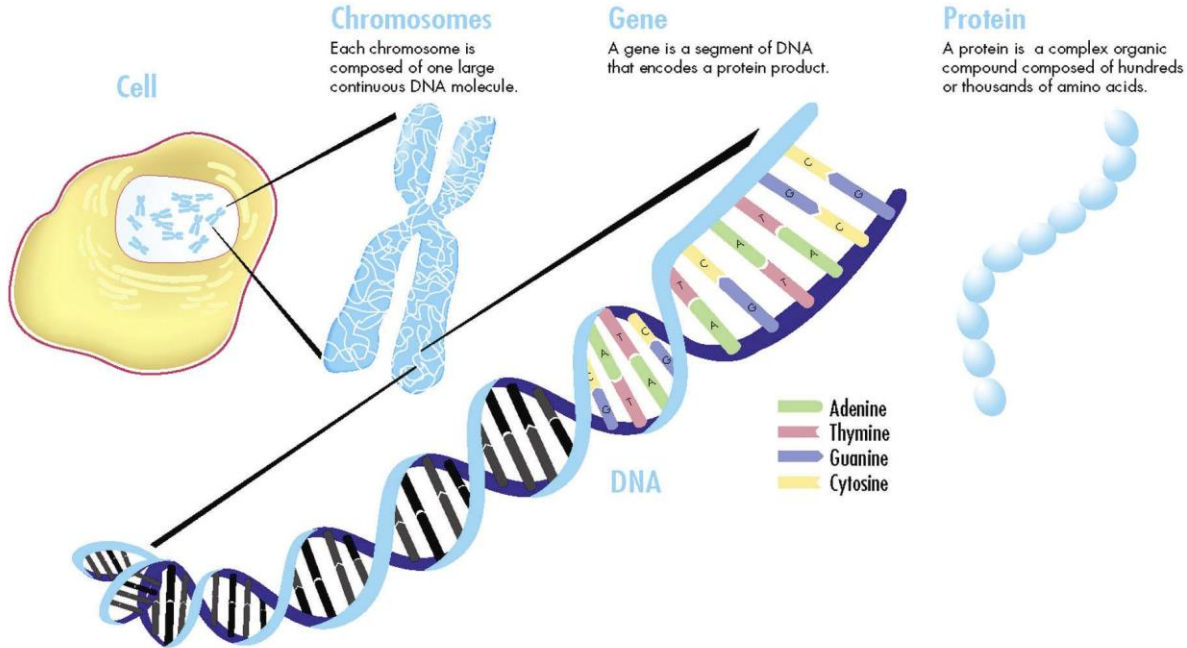
Mit welchem Alter? Genetische Befunde?



Anämie
Magenpolypen
Über 100 Darmpolypen
Verdacht auf FAP

Eine diagnostische genetische
Untersuchung darf (...) durch Ärztinnen
oder Ärzte (...) vorgenommen werden
GenDG § 7 Arztvorbehalt

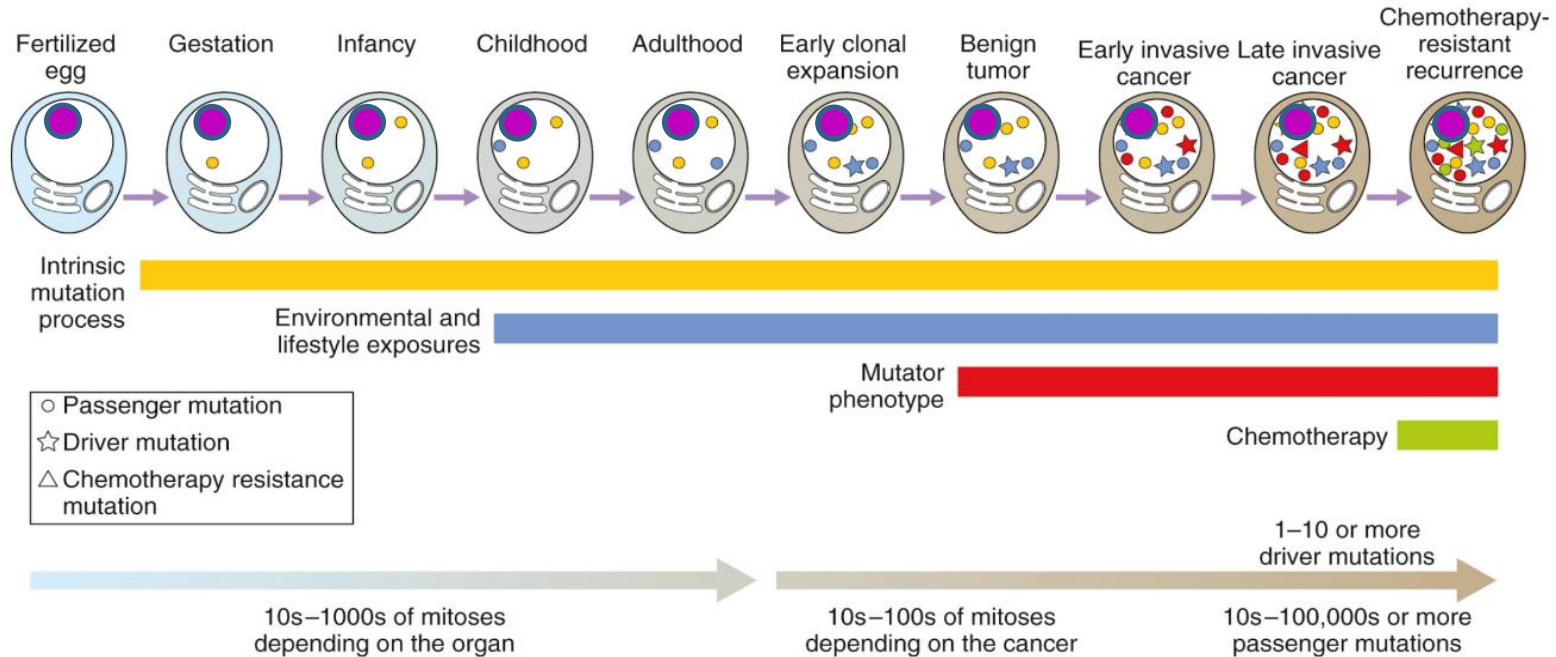
Chromosome to Gene to Protein



APC:
Ein Tumorsuppressorgen
Autosomal dominant

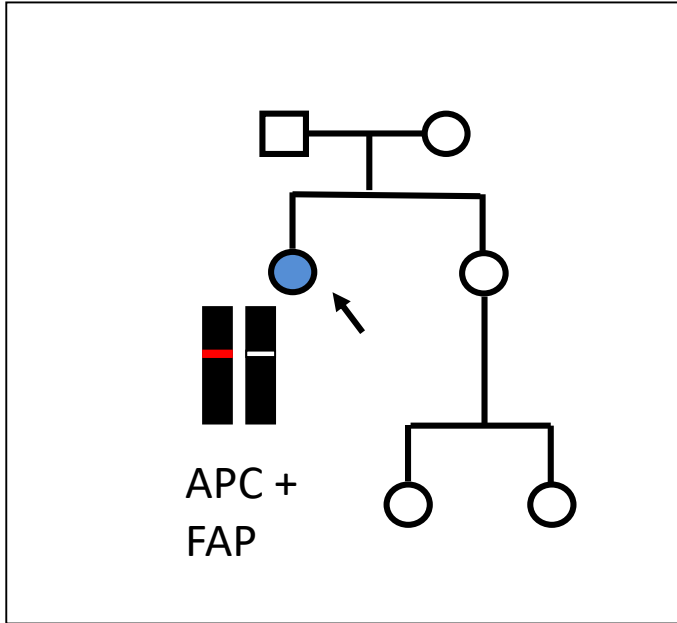
Genpanel

Akkumulation von Mutationen



Genotyp-Phänotyp- Korrelation:

- Die häufigste *APC*-Mutation ist auf Codon 1309 zu finden und führt zu einer großen Anzahl an Adenomen in einem jungen Alter
- Das durchschnittliche Alter des Auftretens korreliert mit dem Ort der Mutation:
Codon 1309: 20 Jahre, zwischen Codon 168 und 1580 (außer 1309): 30 Jahre, 5' von Codon 168 und 3' von Codon 1580: 52 Jahre
- Übermäßig viele Polypen wurden bei Mutationen in den Codons 1250-1464 gefunden
- AFAP korreliert mit Mutationen am 5' Ende und distal des 3' Endes des *APC*-Gens sowie in Exon 9
- Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Desmoid-Tumoren besteht bei Mutationen zwischen den Codons 543 und 713 sowie 1310 und 2011
- *APC*-Promoter 1B-Mutationen sind assoziiert mit dem GAPPs



APC: c.4393_4394delAG

- Ursache geklärt
- Erhöhte Wahrscheinlichkeit für Tumore
- Früherkennung und Vorsorge
- Familie!

FAP

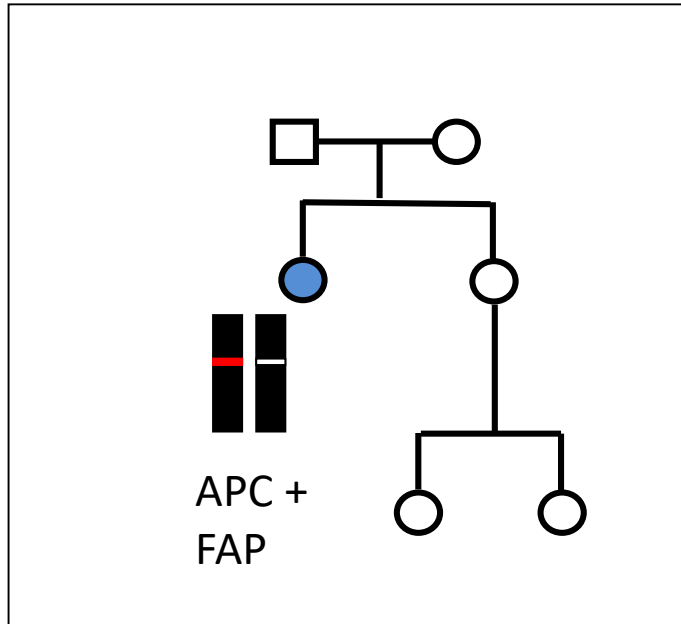
APC
Wnt/ β -Catenin Pathway
Adenomatös
AD
1/10000



Osteome 65-80%
Zahnanomalien 30-75%
CHRPE 90%
Desmoide 10-30%
Krebs: unbehandelt 100% Kolonkarzinom

Site	Type of Cancer	Lifetime Risk for Cancer
Small bowel: duodenum (most often periampullary region)	Adenocarcinoma, carcinoma	4%-12%
Small bowel: distal to the duodenum	Carcinoma	Rare
Pancreas	Adenocarcinoma	~1%
Thyroid	Papillary thyroid carcinoma	1%-12%
CNS	Usually medulloblastoma	~1%
Liver	Hepatoblastoma	1.6%
Bile ducts	Adenocarcinoma	Low, but \uparrow
Stomach	Adenocarcinoma	1.3% in Western cultures since 2016 [Mankaney et al 2017]

Polyposis Diagnose \rightarrow
auch andere Symptome in
Surveillance berücksichtigen

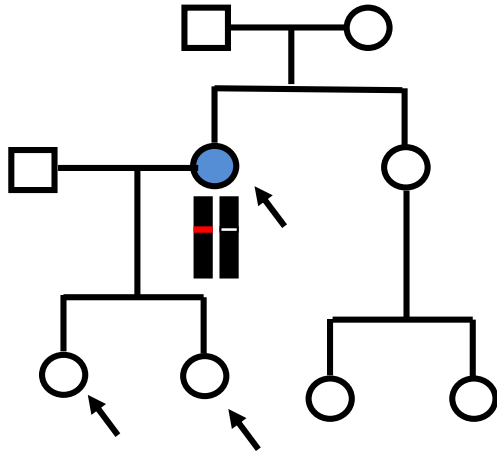


Genetische Untersuchung
mit dem Ziel der Abklärung einer erst
zukünftig auftretenden Erkrankung
oder gesundheitlichen Störung
[...]

*Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz -
GenDG); Gendiagnostikgesetz
vom 31. Juli 2009*

20-30% *de novo*

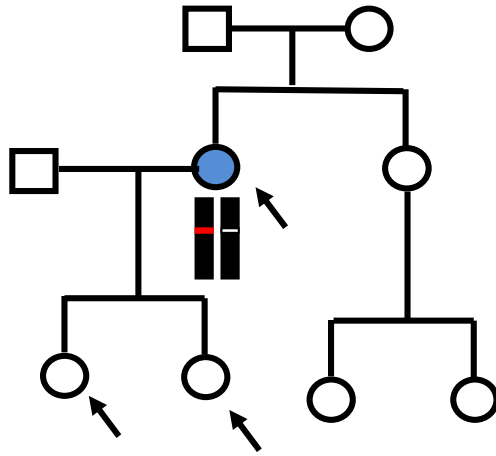
Prädiktive Diagnostik: Kinder?



Stellungnahme der GfH zur Genetischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen
1.8.2013:

„Für eine erst im Erwachsenenalter auftretende Erkrankung darf dagegen bei gesunden Kindern und Jugendlichen in der Regel keine prädiktive Diagnostik durchgeführt werden.“

Prädiktive Diagnostik: Kinder?



Vorsorge

Entlastung

Ja!
FAP ist bereits im
Kindesalter von
medizinischer
Bedeutung

Stellungnahme der GfH zur Genetischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen 1.8.2013:

„Für eine erst im Erwachsenenalter auftretende Erkrankung darf dagegen bei gesunden Kindern und Jugendlichen in der Regel keine prädiktive Diagnostik durchgeführt werden.“

Table 1. FAP, recommendations for pediatric surveillance.

Tumor/Cancer	Tumor risk (%)	Screening and management method	Start	End	Frequency
Colorectal	100 ^a	Colonoscopy	10–15 years ^b	NA	1 year
Upper GI	1–7	Endoscopy	20–25 years	NA	1 year
Thyroid	12	Cervical palpation or ultrasound	16 years	NA	2 years ^c
Desmoid	10–24	Physical exam; MRI abdomen/pelvis if higher risk of desmoid tumors ^d	1–3 years after colectomy	NA	5–10 years
Medulloblastoma	1	Physical exam	Childhood	NA	1 year
Hepatoblastoma	2.5	Abdominal US/AFP	Infancy	Age 7	3 months

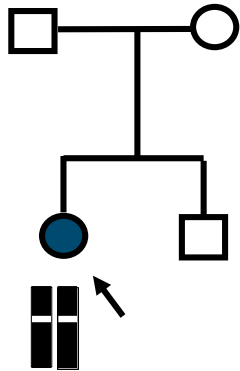
^aColorectal cancer risk is 100% without colectomy.

^bMay consider later start in individuals with attenuated FAP.

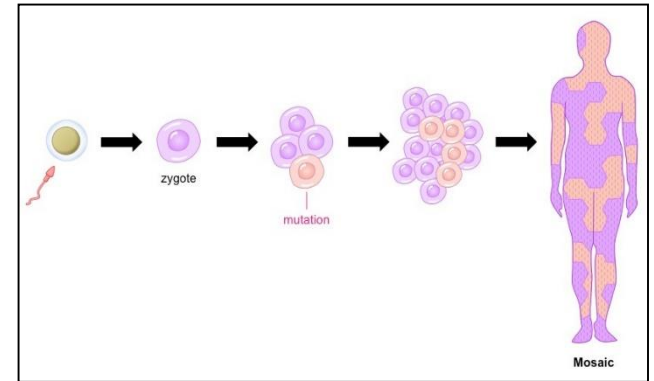
^cMore frequently if nodules confirmed by ultrasound.

^dHigher risk of desmoid includes individuals with certain *APC* variants (upstream of codon 1,400, as well as within codons 543–714) or family history of desmoid tumors.

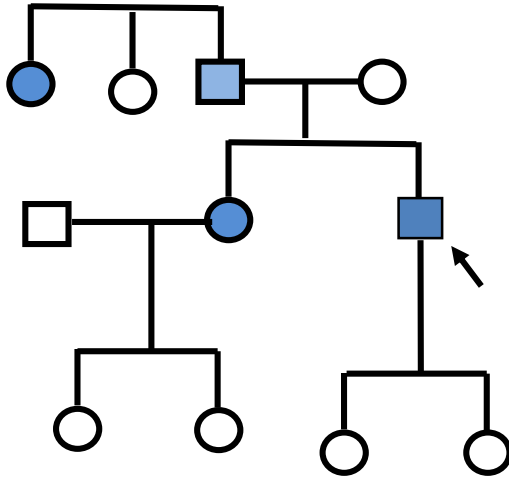
Adenomatöse Polyposis: Gentest unauffällig.



APC



AD Familiäre Adenomatöse Polyposis: Gentest unauffällig.



Sign out – Klinische Daten

Kurzanamnese:

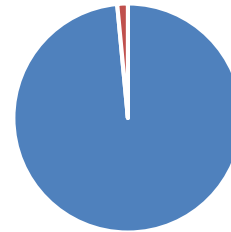
V.a. AD Polyposis-Syndrom, DD FAP

FA:

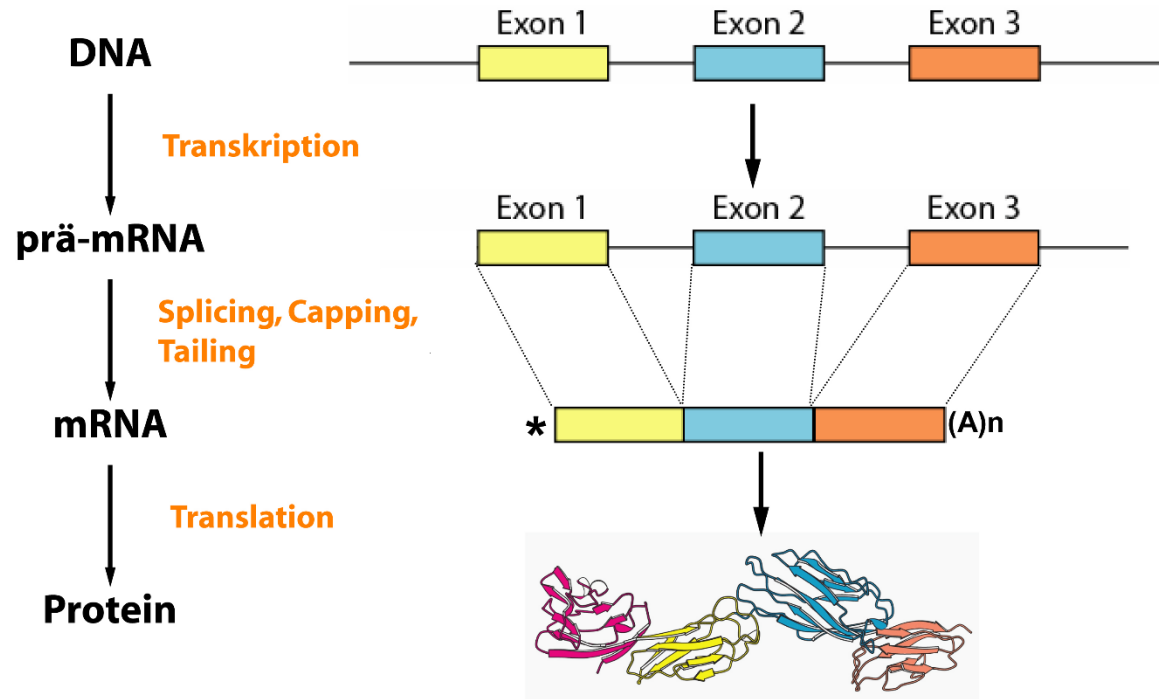
- Dominant erbliche Polyposis Coli in der Familie, DD FAP. Multi-Genpanel Polyposis in der Familie war unauffällig,

Leitsymptome:

Polyposis, AD Erbgang

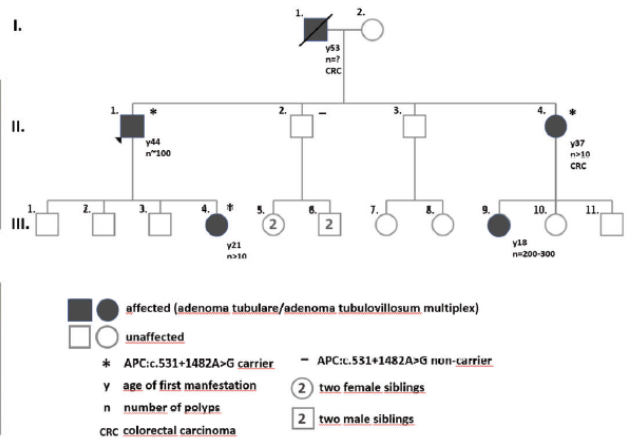


EXOM (1,5% des
GESAMTGENOMS)

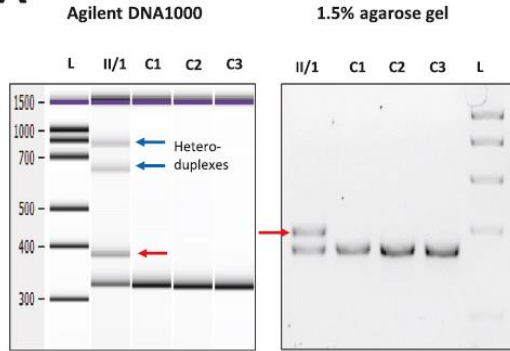


APC NM_000038.6:c.531+1482A>G p.? Intron 5/15 het

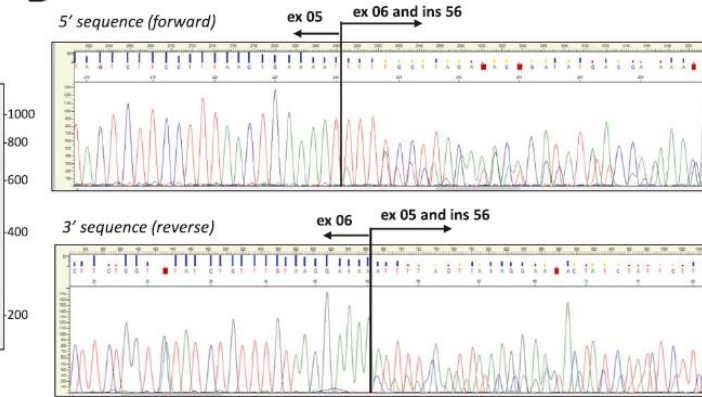
A



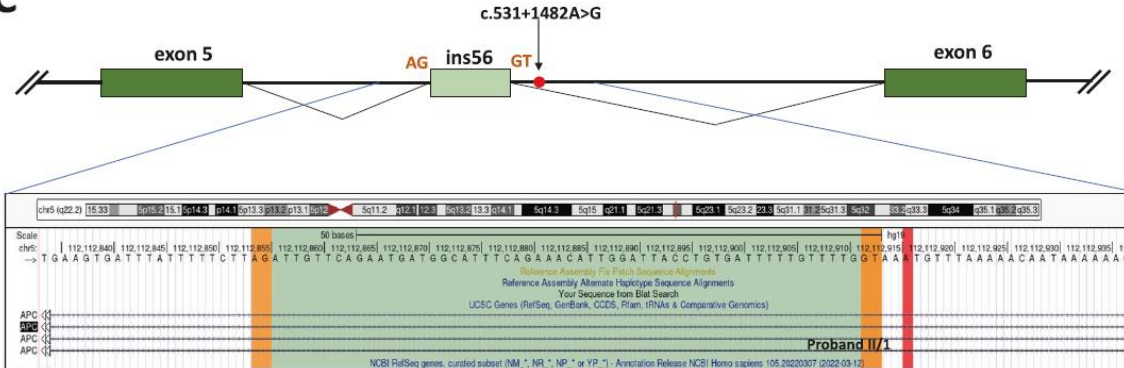
A



B



C



- ➔ Roter Pfeil: größeres Produkt mit 56-bp großem Exon in Intron 5
- ➔ Sanger-Sequenzierung bestätigt das neue Exon

Auch Patienten und Familien mit Verdacht auf Polyposis-Syndrom und mit sehr alten und unauffälligen Befunden sehen wir gerne nochmal in der Sprechstunde!

Kontaktaufnahme Humangenetik

Hotline: 06221-56-5087

E-Mail: sprechstunde.genetik@med.uni-heidelberg.de

Mo-Fr: 8.30-12.30 Uhr

Falls Tumore: Wer erkrankte an einem Tumor?





Welcher Tumor genau?

Mit welchem Alter? Genetische Befunde?

Polyphen: Wieviele? Wo? Welche? (Pathobefund)



MAP

<i>APC (FAP)/ MUTYH (MAP)</i>		<i>STK11 (PJS)</i>	
	<p>Polyp type: adenomatous</p> <p>Inheritance: <i>APC</i>: autosomal dominant <i>MUTYH</i>: autosomal recessive</p> <p>Prevalence: <i>APC</i>: 1:10,000 <i>MUTYH</i>: 1:20,000</p>		<p>Polyp type: Peutz-Jeghers-type hamartomatous</p> <p>Inheritance: autosomal dominant</p> <p>Prevalence: 1–9:1,000,000</p>
<i>BMPR1A/SMAD4 (JPS)</i>		<i>PTEN (PHTS)</i>	
	<p>Polyp type: juvenile hamartomatous</p> <p>Inheritance: autosomal dominant</p> <p>Prevalence: 1: 100,000</p>		<p>Polyp type: hamartomatous</p> <p>Inheritance: autosomal dominant</p> <p>Prevalence: 1: 200,000</p>

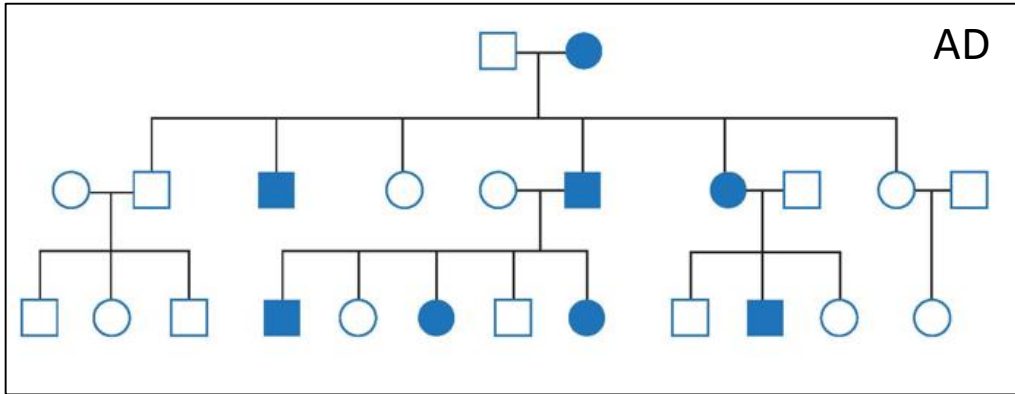
MAP

Cancer Risks in Individuals with *MUTYH* Polyposis Compared to the General Population

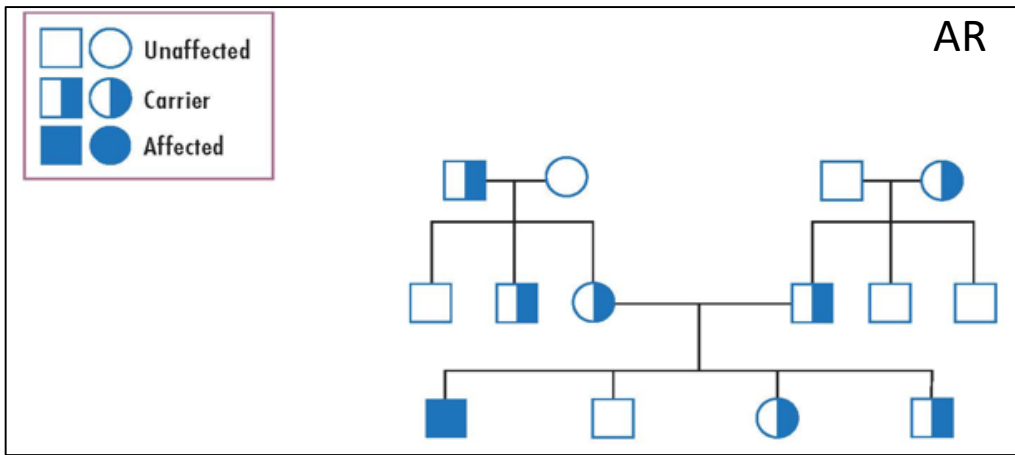
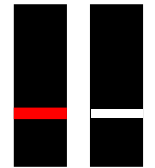
MUTYH
BER pathway
Adenomatös
AR
1/10000



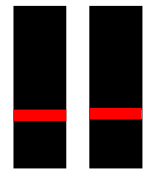
Cancer Type	General Population Risk ¹	Risk Associated with MAP ²	Median Age of Onset
Colorectal	5.5%	43%-63% by age 60 yrs; 80%-90% lifetime risk w/out surveillance	48 yrs
Duodenal	<0.3%	4%	61 yrs
Ovarian	1.3%	6%-14%	51 yrs
Bladder	1%-4%	6%-8% in females; 6%-25% in males	61 yrs
Breast	12%	12%-25%	53 yrs
Endometrial	2.9%	~3%	51 yrs
Gastric	<0.7%-1%	1%	38 yrs
Pancreatic	1.6%	See footnote 3	
Skin	~20% ⁴	See footnote 3	
Thyroid	0.6%-1.8%	See footnote 3	



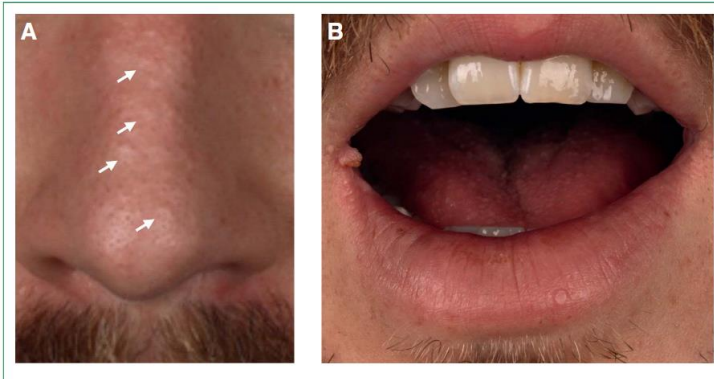
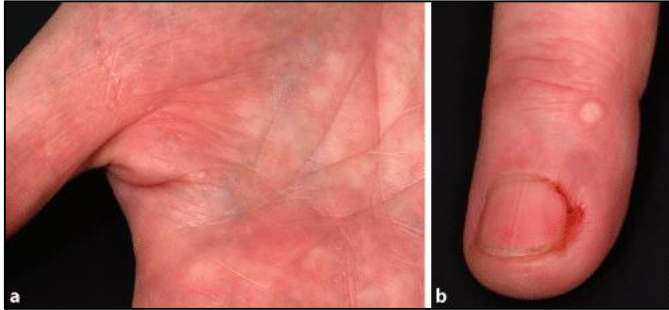
- Z.B. *APC*



- Z.B. *MUTYH*



PTEN Hamartoma Tumor Syndrom



PTEN: z.B. Cowden-Syndrom:

AD

1/200.000

- Makrozephalie
- Entwicklungsverzögerung

MammaCa bis 85%,

SchilddrüsenCa: LZ bis 35%,

NierenCa: LZ bis 35%,

EndometriumCa: LZ bis 30%,

KolorektalCa: LZ bis 10%,

Melanom: LZ ca. 5%

(Tan et al., 2012; Tischkowitz et al., 2020)



PTEN Hamartoma Tumor Syndrom

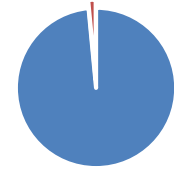
Cowden-Syndrom: Vorsorge (Auszug)

- Brustkrebs: IFNP ab 30 Jahre
- SchilddrüsenCa: Jährlicher Schilddrüsen-US ab 7 Jahre
- EndometriumCa: U.a. Endometriumbiopsien \geq 35 Jahre
- KolorektalCa: Koloskopien \geq 35 Jahre
- NierenCa: Nieren-US ab 40 Jahre
- Melanom: Hautkrebsscreening

Noch ein Wort über Zufallsbefunde

ACMG Definition:

„Results not related to the indication for ordering the sequencing but that may nonetheless be of medical value or utility to the ordering physician and the patient.“



EXOM (1,5% des
GESAMTGENOMS)

Zufallsbefunde

PMID: 37347242

Genetics in Medicine (2023) 25, 100866



ELSEVIER

81 Gene

Genetics
in
Medicine

An Official Journal of the ACMG

www.journals.elsevier.com/genetics-in-medicine

ACMG STATEMENT

ACMG SF v3.2 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)



David T. Miller¹, Kristy Lee², Noura S. Abul-Husn^{3,4}, Laura M. Amendola⁵, Kyle Brothers⁶, Wendy K. Chung⁷, Michael H. Gollob⁸, Adam S. Gordon⁹, Steven M. Harrison¹⁰, Ray E. Hershberger¹¹, Teri E. Klein¹², C. Sue Richards¹³, Douglas R. Stewart¹⁴, Christa Lese Martin¹⁵; on behalf of the ACMG Secondary Findings Working Group^{16,*}

“1 in 38 healthy individuals (2.7%) has a (likely) pathogenic variant in one of 59 medically actionable dominant disease genes.” (ACMG) PMID: [30291343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30291343/)

Table 1 ACMG SF v3.1 gene and associated phenotypes recommended for return as secondary findings from clinical exome and genome sequencing

Phenotype	ACMG SF List Version	OMIM Disorder	Gene	Inheritance	Variants to Report ^d
Genes related to cancer phenotypes					
FAP	1.0	175100	<i>APC</i>	AD	All P and LP
Familial medullary thyroid cancer	1.0	155240	<i>RET</i> ^b	AD	All P and LP
Hereditary breast and/or ovarian cancer	1.0	604370	<i>BRCA1</i>	AD	All P and LP
	1.0	612555	<i>BRCA2</i>		
	3.0	114480	<i>PALB2</i>		
	1.0	168000	<i>SDHD</i>		
Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome	1.0	601650	<i>SDHAF2</i>	AD	All P and LP
	1.0	605373	<i>SDHC</i>		
	1.0	115310	<i>SDHB</i>		
	3.0	171300	<i>MAX</i>		
	3.0	171300	<i>TMEM127</i>		
	2.0	174900	<i>BMPR1A</i>		
JPS	2.0	174900	<i>SMAD4</i> ^c	AD	All P and LP
Li–Fraumeni syndrome	1.0	151623	<i>TP53</i>	AD	All P and LP
Lynch syndrome (HNPCC)	1.0	609310	<i>MLH1</i>	AD	All P and LP
		120435	<i>MSH2</i>		
		614350	<i>MSH6</i>		
		614337	<i>PMS2</i>		
		131100	<i>MEN1</i>		
Multiple endocrine neoplasia type 1	1.0	131100	<i>MEN1</i>	AD	All P and LP
MAP	1.0	608456	<i>MUTYH</i>	AR	P and LP (2 variants)
Neurofibromatosis type 2	1.0	101000	<i>NF2</i>	AD	All P and LP
PJS	1.0	175200	<i>STK11</i>	AD	All P and LP
<i>PTEN</i> hamartoma tumor syndrome	1.0	158350	<i>PTEN</i>	AD	All P and LP
Retinoblastoma	1.0	180200	<i>RB1</i>	AD	All P and LP
Tuberous sclerosis complex	1.0	191100	<i>TSC1</i>	AD	All P and LP
	1.0	613254	<i>TSC2</i>		
von Hippel-Lindau syndrome	1.0	193300	<i>VHL</i>	AD	All P and LP
<i>WT1</i> -related Wilms tumor	1.0	194070	<i>WT1</i>	AD	All P and LP
Genes related to cardiovascular phenotypes					
Aortopathies	1.0	154700	<i>FBN1</i>	AD	All P and LP
	1.0	609192	<i>TGFBR1</i>		
	1.0	610168	<i>TGFBR2</i>		
	1.0	613795	<i>SMAD3</i>		
	1.0	611788	<i>ACTA2</i>		
	1.0	132900	<i>MYH11</i>		
	1.0	609040	<i>PKP2</i>		
	1.0	607450	<i>DSP</i> ^d		
Arrhythmic right ventricular cardiomyopathy (a subcategory of ACM)	1.0	607450	<i>DSP</i> ^d	AD	All P and LP
	1.0	610476	<i>DSC2</i>		

Zufallsbefunde: Einwilligung

Im Rahmen der geplanten Untersuchung/en können genetische Veränderungen aufgedeckt werden, die nicht mit der ursprünglichen Fragestellung in Zusammenhang stehen. Die Kenntnis solcher **Zufallsbefunde** kann - möglicherweise auch erst später im Leben - medizinisch relevant, aber auch psychologisch belastend sein und/oder für zukünftige Lebenssituationen Konsequenzen haben.

Ich als einwilligungsfähige Person möchte über bei mir / der von mir betreuten Person erhobene Zufallsbefunde informiert werden.

ja

nein

Peutz-Jeghers-Syndrom

STK11
Tumorsuppressor
Hamartomatös
AD
1/20000



Peutz-Jeghers-Syndrom

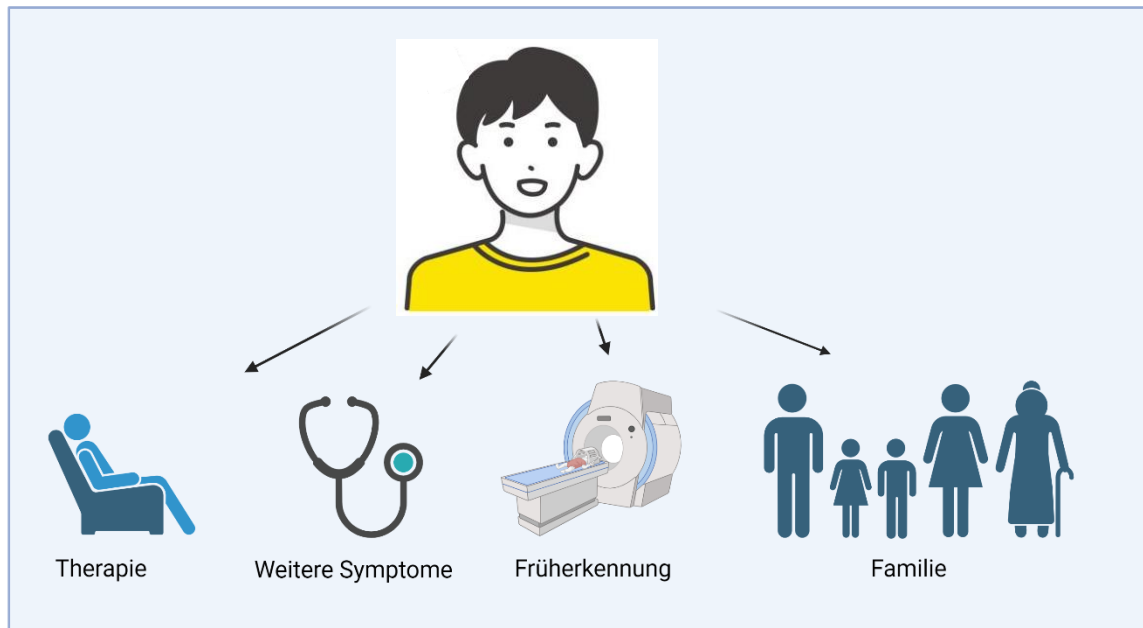
Cumulative Risk of Cancers in Peutz-Jeghers Syndrome

Cancer Site	General Population Risk	Peutz-Jeghers Syndrome	
		Risk	Mean Age at Diagnosis
Colorectal	5%	39%	42-46 yrs
Stomach	<1%	29%	30-40 yrs
Small bowel	<1%	13%	37-42 yrs
Breast	12.4%	32%-54%	37-59 yrs
Ovarian (mostly SCTAT)	1.6%	21%	28 yrs
Cervix (adenoma malignum)	<1%	10%	34-40 yrs
Uterine	2.7%	9%	43 yrs
Pancreas	1.5%	11%-36%	41-52 yrs
Testicular (Sertoli cell tumor)	<1%	9%	6-9 yrs
Lung	6.9%	7%-17%	47 yrs

STK11
Tumorsuppressor
Hamartomatös
AD
1/20000

Was bringt der Gentest?

- Diagnose/Differentialdiagnose
- Prognose
- Früherkennung/Vorsorge
- Surveillance: andere Symptome
- Familie
 - Früherkennung/Vorsorge
 - Entlastung
 - Familienplanung



**Nicht nur Polyposis
Am Zentrum alle Tumordispositionssyndrome!**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

