



A. Hartmann

Institut für Pathologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

Pathologie familiärer Tumorsyndrome

Fast 7 Jahre sind vergangen, seit wir das Thema der Pathologie familiärer Tumorsyndrome erstmals in zahlreichen Übersichtsarbeiten in der Zeitschrift *Der Pathologe* dargestellt haben.

In dieser Zeit haben sich in der Diagnostik molekulargenetischer Veränderungen in malignen Tumoren, aber auch in der Identifizierung einer hereditären Prädisposition für Tumorerkrankungen sehr viele neue Gesichtspunkte ergeben. Insbesondere ist durch die flächendeckende Anwendung der nächsten Generation der DNA-Sequenzierung, der sogenannten Next-Generation-Sequenzierung (NGS), sehr viel über die genetische Heterogenität und die molekularen Veränderungen in malignen Tumoren bekannt geworden.

Es wird immer deutlicher, dass 10–20 % aller Krebserkrankungen auf eine erbliche Tumordisposition zurückzuführen sind. Die molekularen Grundlagen der Disposition für die meisten der autosomal-dominanten erblichen Tumorerkrankungen sind dabei heute bekannt.

Nach wie vor gilt, dass dem Pathologen bei der Identifizierung von Patienten mit einer hereditären Prädisposition eine zentrale Rolle zukommt. Dies liegt an der zentralen Stellung des Pathologen im Netzwerk der medizinischen Betreuung und daran, dass der Pathologe über ein breites Wissen in der Diagnostik von Erkrankungen aller Fachdisziplinen und Organsysteme verfügen muss. Dazu kommt, dass die Heterogenität der Entstehung von Tumoren in den bekannten familiären Tumorsyndromen sehr groß ist. Sehr unterschiedliche Tumoren können in einem Patienten oder in der Familie des Patienten auftreten. Aus diesem Grund ist es für den Patho-

logen wichtig, über die Manifestation der wichtigsten Tumorsyndrome aktuell informiert zu sein. Spezifische makroskopische und histologische Eigenschaften von malignen Tumoren sowie das spezifische Spektrum von Tumoren in hereditären Tumorsyndromen (■ **Tab. 1** im Anhang) sollten jedem Pathologen in der täglichen Diagnostik bekannt sein.

Die zunehmende Bedeutung der Pathologie bei der Identifizierung von Patienten mit einer hereditären Prädisposition wird auch dadurch deutlich, dass inzwischen ein Lehrbuch der Pathologie familiärer Tumorsyndrome veröffentlicht wurde [1].

Aus diesem Grunde haben wir uns entschlossen, die Pathologie ausgewählter familiärer Tumorsyndrome aktuell darzustellen. Im vorliegenden Heft fassen wir neue Erkenntnisse zum familiären Mamma- und Ovarialkarzinom, zu hereditären Karzinomen des Dickdarms, Magens und Pankreas, zu hereditären Weichteil- und Knochentumoren sowie zu hereditären Tumoren des zentralen und peripheren Nervensystems zusammen. Die Pathologie der hereditären Nierenzellkarzinome wurde bereits 2016 dargestellt [2]. Die hereditären Tumorerkrankungen der endokrinen Organe werden im vorliegenden Themenheft bewusst nicht abgehandelt, da demnächst mit dem Erscheinen der neuen WHO-Klassifikation der endokrinen Organe zu rechnen ist. Die dort enthaltenen neuen Gesichtspunkte werden wir danach separat besprechen. Die vorliegende Ausgabe beschäftigt sich mit ausgewählten morphologischen Tumorentitäten, die sicherlich in der täglichen Praxis heute noch nicht sehr häufig als solche diagnostiziert werden. Bewusst stehen dabei die Histopathologie und

die tägliche Diagnostik bei familiären Tumorsyndromen im Vordergrund.

Ziel des vorliegenden Themenheftes ist die Darstellung der morphologischen Eigenschaften relativ häufiger Tumoren, die als Warnsignal (Indextumor) für das Vorliegen einer familiären Tumorerkrankung genutzt werden können.

Wir hoffen, dass wir mit dem vorliegenden Themenheft dem diagnostisch tätigen Pathologen einen aktualisierten Leitfaden in die Hand geben können, mit dem er in der täglichen Diagnostik mögliche hereditäre Tumorsyndrome erkennen und dann für den jeweiligen Patienten eine weitere Abklärung initiieren kann.

Prof. Dr. A. Hartmann

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Hartmann

Institut für Pathologie, Universität Erlangen-Nürnberg
 Krankenhausstr. 8–10, 91054 Erlangen,
 Deutschland
 arndt.hartmann@uk-erlangen.de

Interessenkonflikt. A. Hartmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Anhang

Tab. 1 Übersicht zu hereditären Tumorsyndromen			
Syndrom (OMIM-Eintrag)	Beteiligte Tumoren	Vererbungsmodus	Gene
<i>Hereditäre Mammakarzinomsyndrome</i>			
Hereditäres Mammakarzinom- und Ovarialkarzinomsyndrom (113705, 600185)	Mammakarzinom	Dominant	<i>BRCA1</i>
	Ovarialkarzinom		<i>BRCA2</i>
	Prostatakarzinom		<i>RAD51C</i>
	Pankreaskarzinom		–
	Fanconi-Anämie/Medulloblastom	Rezessiv	<i>BRCA2</i>
Li-Fraumeni-Syndrom (151623)	Weichteilsarkom	Dominant	<i>p53</i>
	Mammakarzinom		<i>CHEK2</i>
	Osteosarkom		–
	Leukämie		–
	Hirntumoren		–
	Nebennierenrindenzarzinom		–
Cowden-Syndrom (158350)	Mammakarzinom	Dominant	<i>PTEN</i>
	Schilddrüsenkarzinom		–
	Endometriumkarzinom		–
	Trichilemmome der Haut		–
	Lhermitte-Duclos-Krankheit		–
	Hamartome der Brust		–
	Hamartome des Gastrointestinaltrakts		–
Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom (153480)	Mammakarzinom	Dominant	<i>PTEN</i>
	Meningeom		–
	Follikelzelltumoren der Schilddrüse		–
Ataxia telangiectatica (208900)	Mammakarzinom Leukämie, Lymphom	Rezessiv	<i>ATM</i>
<i>Hereditäre gastrointestinale Malignome</i>			
HNPCC („Lynch-Syndrom“) (120435, 120436, 114500, 114400, 613244)	Kolonkarzinom	Dominant	<i>MLH1</i>
	Endometriumkarzinom		<i>MSH2</i>
	Ovarialkarzinom		<i>MSH6</i>
	Nierenbeckenkarzinom		<i>PMS2</i>
	Ureterkarzinom		<i>EPCAM</i>
	Pankreaskarzinom		–
	Magen- und Dünndarmkarzinome		–
	Hepatobiliäre Karzinome		–
Familiäre adenomatöse Polyposis, einschließlich des abgeschwächten Phänotyps (175100)	Kolonkarzinom	Dominant	<i>APC</i>
	Desmoidtumoren		–
	Dünndarmkarzinom		–
	Osteom		–
	Schilddrüsenkarzinom		–
	Hepatoblastom		–
	Pankreaskarzinom		–
	Medulloblastome bzw. andere ZNS-Tumoren		–
	CHRPE		–
Familiäre abgeschwächte Polyposis (611731)	Kolonkarzinom	Dominant	<i>APC</i>
Familiäre adenomatöse Polyposis 2 (608456)	Kolonkarzinom	Rezessiv	<i>MUTYH</i>
Hereditäres Magenkarzinom (137215)	Magenkarzinom, diffuser Typ	Dominant	<i>CDH1</i>
Juvenile Polyposis (174900)	Gastrointestinale Karzinome	Dominant	<i>SMAD4/DPC4</i>
	Pankreaskarzinom		<i>BMPR1A</i>

Tab. 1 Übersicht zu hereditären Tumorsyndromen (Fortsetzung)			
Syndrom (OMIM-Eintrag)	Beteiligte Tumoren	Vererbungsmodus	Gene
Peutz-Jeghers-Syndrom (175200)	Kolonkarzinom	Dominant	<i>STK11</i>
	Dünndarmkarzinom		–
	Mammakarzinom		–
	Ovarialkarzinom		–
	Pankreaskarzinom		–
Hereditäres Melanom-Pankreaskarzinom-Syndrom (606719)	Pankreaskarzinom	Dominant	<i>CDKN2A/p16</i>
	Melanom		–
Turcot-Syndrom (276300)	Kolonkarzinom	Dominant	<i>APC</i>
	Basalzellkarzinom		<i>MLH1</i>
	Ependymom		<i>PMS2</i>
	Medulloblastom		–
	Glioblastom		–
Familiärer gastrointestinaler Stromatumor (606764)	Gastrointestinale Stromatumoren	Dominant	<i>KIT</i>
<i>Genodermatosen mit Karzinomprädisposition</i>			
Melanomsyndrome (155600, 155601, 609048, 608035)	Malignes Melanom	Dominant	<i>CDKN2 (p16)</i>
			<i>CDK4</i>
			<i>CMM</i>
Basalzellnävussyndrom, Gorlin-Goltz-Syndrom (109400)	Basalzellkarzinome	Dominant	<i>PTCH</i>
	Odontogene Keratozysten		<i>SUFU</i>
	Hirntumoren		–
Cowden-Syndrom	S. oben	Dominant	<i>PTEN</i>
Neurofibromatose 1 (162200)	Neurofibrosarkome	Dominant	<i>NF1</i>
	Phäochromozytome		–
	Optikusgliome		–
	Meningeome		–
Neurofibromatose 2 (101000)	Vestibularisschwannome	Dominant	<i>NF2</i>
Tuberöse Sklerose (191100)	Myokard-Rhabdomyom	Dominant	<i>TSC1</i>
	Multipl. bilaterales renales Angiomyolipom		<i>TSC2</i>
	Ependymom		–
	Nierenzellkarzinom		–
	Riesenzellastrozytom		–
	Schwannom		–
Carney-Komplex (160980, 605244)	Myxoide subkutane Tumoren	Dominant	<i>PRKAR1A</i>
	Primäre adrenokortikale noduläre Hyperplasie		–
	Testikulärer Sertoli-Zell-Tumor		–
	Vorhofmyxom		–
	Hypophysenadenom		–
	Mammäres Fibroadenom		–
	Schilddrüsenkarzinom		–
	Schwannom		–
Muir-Torre-Syndrom (158320)	Talgdrüsenkarzinom	Dominant	<i>MLH1</i>
	Talgdrüsenepitheliome		<i>MSH2</i>
	Talgdrüsenadenome		–
	Keratoakanthome		–
	Kolonkarzinom		–
	Larynxkarzinom		–
	Maligne Tumoren des Gastrointestinaltrakts		–
	Maligne Tumoren des Urogenitaltrakts		–

Tab. 1 Übersicht zu hereditären Tumorsyndromen (Fortsetzung)			
Syndrom (OMIM-Eintrag)	Beteiligte Tumoren	Vererbungsmodus	Gene
Xeroderma pigmentosum (278730, 278700, 278720, 278760, 74740, 278780, 278750, 133510)	Plattenepithelkarzinom der Haut	Rezessiv	<i>XP</i> A,B,C,D,E,F,G
	Melanom		<i>POLH</i>
	Leukämie		–
Rothmund-Thomson-Syndrom (268400)	Basalzellkarzinom	Rezessiv	<i>RECQL4</i>
	Plattenepithelkarzinom		–
	Osteogenes Sarkom		–
BAP1-Tumor-Prädispositions-Syndrom (614327)	Melanozytäre Hautläsionen	Dominant	<i>BAP1</i>
	Aderhautmelanom		–
	Kutanes Melanom		–
	Mesotheliom		–
<i>Leukämie-/Lymphom-Prädispositions-Syndrome</i>			
Bloom-Syndrom (210900)	Leukämie	Rezessiv	<i>BLM</i>
	Zungenkarzinom		–
	Plattenepithelkarzinome		–
	Wilms-Tumor		–
	Kolonkarzinom		–
Fanconi-Anämie (227650)	Leukämie	Rezessiv	<i>FANCA</i> ,B,C
	Plattenepithelkarzinome		<i>FANCA</i> ,D ₂
	Hautkarzinom		<i>FANCE</i> ,F,G
	Hepatom		<i>FANCL</i>
Shwachman-Diamond-Syndrom (260400)	Myelodysplasie	Rezessiv	<i>SBDS</i>
Nijmegen-Breakage-Syndrom (251260)	Lymphom	Rezessiv	<i>NBS1</i>
	Gliom		–
	Medulloblastom		–
	Rhabdomyosarkom		–
Canale-Smith-Syndrom (601859)	Lymphom	Dominant	<i>FAS</i> <i>FASL</i>
<i>Immundefizienzsyndrome</i>			
Wiskott-Aldrich-Syndrom (301000)	Malignome des hämatopoetischen Systems	X-chromosomal-rezessiv	<i>WAS</i>
Allgemeine variable Immundefizienz (240500)	Lymphome	Rezessiv	Unbekannt
		Dominant	Unbekannt
Schwere kombinierte Immundefizienz (102700, 300400, 312863, 601457, 600802, 602450)	B-Zell-Lymphom	X-chromosomal-rezessiv	<i>IL2RG</i>
		Rezessiv	<i>ADA</i>
			<i>JAK3</i>
			<i>RAG1</i>
			<i>RAG2</i>
			<i>IL7R</i>
			<i>CD45</i> Artemis
X-chromosomales lymphoproliferatives Syndrom (308240)	Lymphom	X-chromosomal-rezessiv	<i>SH2D1A</i>
<i>Urogenitaltraktkarzinom-Prädispositions-Syndrome</i>			
Hereditäres Prostatakarzinom (176807, 601518)	Prostatakarzinom	Dominant	<i>HPC1</i>
			<i>HPCX</i>
			<i>HPC2/ELAC2</i>
			<i>PCAP</i>
			<i>PCBC</i>
			<i>PRCA</i>

Tab. 1 Übersicht zu hereditären Tumorsyndromen (Fortsetzung)

Syndrom (OMIM-Eintrag)	Beteiligte Tumoren	Vererbungsmodus	Gene
Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom (312870)	Embryonale Tumoren, Wilms-Tumor	X-chromosomal-rezessiv	<i>GPC3</i>
Von-Hippel-Lindau-Syndrom (193300)	Hämangioblastome der Retina und des ZNS Nierenzellkarzinom Phäochromozytome	Dominant	<i>VHL</i> – –
Beckwith-Wiedemann-Syndrom (130650)	Wilms-Tumor Hepatoblastom Nebennierenrindenzellkarzinom Gonadoblastom	Dominant	<i>CDKN1C</i> <i>NSD1</i> – –
Wilms-Tumor-Syndrom (194070)	Wilms-Tumor	Dominant	<i>WT1</i>
WAGR: Wilms-Tumor, Aniridie, urogenitale Anomalien, mentale Retardierung (194072)	Wilms-Tumor Gonadoblastom	Dominant	<i>WT1</i> –
Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (135150)	Nierentumoren (Onkozytom, chromophobes Nierenzellkarzinom, Hybridtumoren) Hauttumoren	Dominant	<i>FLCL</i> –
Papilläres-Nierenzellkarzinom-Syndrom (605074)	Papilläres Nierenzellkarzinom	Dominant	<i>MET, PRCC</i>
Konstitutionelle t(3;8)-Translokation (603046)	Nierenzellkarzinom	Dominant	<i>TRC8</i>
Hereditäres Harnblasenkarzinom (109800)	Harnblasenkarzinom	Sporadisch Unbekannt	Unbekannt –
Hereditäres testikuläres Karzinom (273300)	Testikuläres Karzinom	Möglicherweise X-chromosomal Möglicherweise rezessiv	Unbekannt Unbekannt
Rhabdoidtumor-Prädispositions-Syndrom (601607)	Rhabdoide Tumoren (s. unten)	Dominant	<i>SNF5/INI1</i>
<i>Zentralnervensystem-/Gefäßkarzinom-Prädispositions-Syndrome</i>			
Hereditäres Paragangliom (185470, 115310, 16800)	Paragangliom Phäochromozytom Nierenzellkarzinom	Dominant	<i>SDHD</i> <i>SDHC</i> <i>SDHB</i>
Retinoblastom (180200)	Retinoblastom Leiomyosarkom Rhabdomyosarkom Liposarkom Osteosarkom	Dominant	<i>RB1</i> –
Rhabdoidtumor-Prädispositions-Syndrom (601607)	Rhabdoide Tumoren Medulloblastom Plexus-choroideus-Tumoren Primitive neuroektodermale Tumoren	Dominant	<i>SNF5/INI1</i> – – –
<i>Sarkom-/Knochenkrebs-Prädispositions-Syndrome</i>			
Multiple Exostosen (133700, 133701)	Chondrosarkom	Dominant	<i>EXT1</i> <i>EXT2</i>
Leiomyom-/Nierenzellkarzinom-Syndrom (605839)	Hereditäre Leiomyomatose und Nierenzellkarzinom-assoziiertes Nierenzellkarzinom Uterine Leiomyome und Leiomyosarkome Leiomyome der Haut	Dominant	<i>FH</i> –
Carney-Komplex	S. oben	Dominant	<i>PRKAR1A</i>
Werner-Syndrom (277700)	Sarkom/Osteosarkom Meningeom	Rezessiv	<i>WRN</i> –

Tab. 1 Übersicht zu hereditären Tumorsyndromen (Fortsetzung)

Syndrom (OMIM-Eintrag)	Beteiligte Tumoren	Vererbungsmodus	Gene
<i>Endokrine-Karzinome-Prädispositions-Syndrome</i>			
MEN1 (131100)	Pankreas-Inselzelltumoren	Dominant	<i>MEN1</i>
	Hypophysenadenome		–
	Nebenschilddrüsenadenome		–
MEN2 (171400)	Medulläre Schilddrüsenkarzinome	Dominant	<i>RET</i>
	Phäochromozytom		–
	Nebenschilddrüsenhyperplasie		–
Familiäres papilläres Schilddrüsenkarzinom (188500)	Papilläres Schilddrüsenkarzinom	Dominant	Multiple Loci

OMIM Online Mendelian Inheritance in Man, *HNPCC* „hereditary non-polyposis colorectal cancer“ (hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis), *ZNS* Zentralnervensystem, *CHRPE* „congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium“ (kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels)

Literatur

- Nosé V, Greenson JK, Paner GP et al (2013) Diagnostic pathology. Family cancer syndromes. Amirsys, Salt Lake City. ISBN 978-1931884969
- Agaimy A, Hartmann A (2016) Hereditäre Nierentumoren. Häufiger als erwartet? Pathologie 37:134–143