

Onkologie 2023 · 29:851–858
<https://doi.org/10.1007/s00761-023-01401-1>
 Angenommen: 25. Juli 2023
 Online publiziert: 7. September 2023
 © The Author(s) 2023



Beitrag der Humangenetik zur Präzisionsonkologie

Doreen William^{1,2,3,4} · Arne Jahn^{1,3,4,5,6,7} · Andrea Meinhardt^{1,3,4} · Evelin Schröck^{1,2,3,4}

¹ Institut für Klinische Genetik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Dresden, Deutschland

² Core Unit für Molekulare Tumordiagnostik (CMTD), Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC), Dresden, Deutschland

³ Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, Deutschland

⁴ ERN-GENTURIS, Zentrum für erbliche Tumorsyndrome Dresden, Dresden, Deutschland

⁵ Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

⁶ Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Dresden, Dresden, Deutschland

⁷ Zentrum für Personalisierte Onkologie, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC), Dresden, Deutschland

In diesem Beitrag

- Häufigkeit erblicher Tumorerkrankungen
- Genetische Tumorrisikosyndrome
- Zielgruppe der Testung
- Umfang der Keimbahnanalyse
- Multidisziplinäre Versorgung
- GENTURIS-Diagnostik in der Präzisionsonkologie

Zusammenfassung

Hintergrund: Bis heute werden Personen mit einem genetischen Tumorrisikosyndrom (GENTURIS) noch zu selten in der Regelversorgung identifiziert. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Onkologie, innerer Medizin, Pathologie und Humangenetik kann dies ändern. In der Präzisionsonkologie werden Tumor und Keimbahn parallel molekulargenetisch zur Therapiestratifizierung und zur Aufdeckung von erblichen Tumorerkrankungen umfassend untersucht.

Ziel: Der vorliegende Artikel gibt eine Übersicht zum aktuellen sowie einen Ausblick auf den zukünftigen Beitrag der Humangenetik zur Präzisionsonkologie.

Ergebnisse: Die Genomanalyse von Tumor und Keimbahn in der Präzisionsonkologie ermöglicht neben der Empfehlung einer individuellen Therapie für bis zu 80 % der Patientinnen und Patienten auch die Identifizierung von seltenen pathogenen Varianten in der Keimbahn. Damit kann für etwa 10 % der Patientinnen und Patienten die Diagnose einer erblichen Tumorerkrankung bereits für die erste erkrankte Person in einer Familie gestellt werden. Die interdisziplinär erarbeiteten medizinisch relevanten Ergebnisse können damit das klinische Management der Patientinnen und Patienten und auch von Familienangehörigen verbessern. Die Behandlungspfade für Personen mit GENTURIS werden auf europäischer Ebene durch das Europäische Referenznetzwerk für Genetische Tumorrisikosyndrome (ERN-GENTURIS) erarbeitet.

Schlussfolgerung: Die Nutzung der Präzisionsonkologie für Tumorpatientinnen und -patienten sollte multidisziplinär erfolgen und ist essenziell für die verbesserte Betreuung, die lebensverlängernde Therapie und führt zu einer präventiv wertvollen Diagnostik von erblichen Tumorerkrankungen.

Schlüsselwörter

Keimbahnmutation · Sequenzanalyse · Präzisionsmedizin · Molekulare zielgerichtete Therapie · Primäre Prävention



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Häufigkeit erblicher Tumorerkrankungen

Bei 5–10 % aller Tumorpatientinnen und -patienten liegt eine erbliche Tumorerkrankung vor. Dies wird in der Regelversorgung bisher oft nicht erkannt. Die Ergebnisse der Präzisionsonkologie zeigen, dass individuelle Therapiestrategien,

die auch auf der Identifikation pathogener Keimbahnvarianten beruhen, lebensverlängernd wirken können. Zudem kann die Diagnosestellung eines genetischen Tumorrisikosyndroms (GENTURIS) präventiv genutzt werden. Neue klinische Empfehlungen für die verbesserte Betreuung von Menschen mit GENTURIS werden durch

Allgemeine klinische Hinweise für ein GENTURIS

Checkliste für die Praxis

Ungewöhnlich junges Erkrankungsalter für den Tumor

Multiple Tumoren

Familiäre Häufung von Tumorerkrankungen

Seltene Tumoren

Spezifische molekulare oder histologische Tumorbefunde

Trifft **eines dieser Merkmale** zu, sollte die Vorstellung in der Humangenetik erwogen werden.

Abb. 1 ▲ Allgemeine Checkliste zur Erkennung von Personen mit genetischem Tumorrisikosyndrom (GENTURIS)

das Europäische Referenznetzwerk ERN-GENTURIS erarbeitet.

Genetische Tumorrisikosyndrome

Genetisch bedingte Erkrankungen umfassen mehr als 7000 meist (sehr) seltene Erkrankungen inklusive genetischer Tumorrisikosyndrome (GENTURIS). Ursächlich sind oft konstitutionelle genetische Veränderungen, die entweder neu entstanden sind oder vererbt wurden.

» Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 500.000 Personen an einem Tumor

Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 500.000 Personen an einem Tumor. Davon gehen etwa 5–10% auf eine pathogene Keimbahnvariante (pKV) und somit auf ein GENTURIS zurück [1, 2]. Sehr gut bekannt sind erbliche Tumorerkrankungen aufgrund einer pKV in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2*. Das Wissen über mehr als 200 weitere GENTURIS ist jedoch sehr begrenzt. Dabei hat eine Person aufgrund einer pKV ein erheblich erhöhtes Risiko für die Entstehung bestimmter Tumoren. Dieses Risiko kann sehr variabel sein und zwischen wenigen und nahezu 100% liegen. Einige GENTURIS stellen komplexe Erkrankungen dar, bei denen die Tumordisposition nur eines von mehreren Symptomen ist (z. B. Birt-Hogg-Dubé) und die Patientinnen und Patienten nicht nur eine

onkologische, sondern eine multidisziplinäre Versorgung brauchen.

Die frühzeitige Erkennung und Diagnose eines GENTURIS ist aus mehreren Gründen von großer klinischer Relevanz:

- Ermöglichung einer Empfehlung zur *zielgerichteten Therapie* auf Basis von identifizierten pKV,
- *präventive Behandlungen* durch intensiviertere Früherkennung oder risikoreduzierende Maßnahmen,
- *Risikoeinschätzung und Prävention* durch prädiktive Testung und die Berechnung von Risikowerten für Angehörige.

Bei einer größeren Zahl von Tumorpatientinnen und -patienten können pKV die Begründung für eine zielgerichtete Therapie liefern. So sind Poly(Adenosin-Diphosphat-Ribose)-Polymerase-(PARP)-Inhibitoren eine Therapieoption für Personen mit pKV in *BRCA1* oder *BRCA2* [3, 4].

Besteht eine genetische Prädisposition für Tumorerkrankungen, können frühzeitig risikoreduzierende Maßnahmen ergriffen oder die Prognose durch die Diagnose in einem frühen Stadium stark verbessert werden [5]. Zudem können Angehörige gezielt auf die identifizierte pKV getestet werden. Sollte sich deren Vorliegenden bestätigen, können auch die Angehörigen von einer intensivierten Früherkennung oder anderen risikoreduzierenden Maßnahmen profitieren.

Die Erkennung von GENTURIS steht in der Praxis jedoch vor mehreren Herausforderungen. Sie erfordert i. d. R. eine genetische Beratung und Keimbahnsequenzierung. Es gibt jedoch in Deutschland derzeit keine allgemeinen Einschlusskriterien für die Keimbahnsequenzierung von Tumorpatientinnen und -patienten.

Zudem ist das Wissen über seltene GENTURIS begrenzt, sodass kaum oder keine Leitlinien zur Verfügung stehen. Die Identifikation von Personen mit GENTURIS erfordert die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Humangenetik, Onkologie, Molekularpathologie und vielen weiteren Fachbereichen, wie Gynäkologie, pädiatrischer Onkologie, Chirurgie oder Radiologie.

Zielgruppe der Testung

Wer sollte auf ein GENTURIS getestet werden? Obwohl nur bei einem Teil der Tumorpatientinnen und -patienten eine erbliche genetische Veränderung eine Rolle spielt, ist deren Identifikation aufgrund der klinischen Konsequenzen wichtig. Jedoch gibt es weder deutschland- noch europaweit derzeit einheitliche klinische Einschlusskriterien für eine Keimbahnsequenzierung. Diese existieren nur für die häufigsten GENTURIS, wie den familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) oder das Lynch-Syndrom (familiärer Darmkrebs), nicht für seltene GENTURIS.

In der pädiatrischen Onkologie gibt es ein standardisiertes Verfahren zur Indikationsstellung für die Abklärung eines GENTURIS, basierend auf einer Checkliste, die von der Arbeitsgruppe Genetische Krebsprädisposition der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) erstellt wurde (Checkliste genetische Beratung-A1) [6, 7].

Meist hängt die Entscheidung über eine Keimbahnsequenzierung von der klinischen Praxis und den individuellen Umständen der Patientinnen und Patienten ab, wobei v. a. Erkrankungsalter, histologische Entität und Familienanamnese bedeutsam sind [8]. Insbesondere für seltene Tumorerkrankungen treffen die meisten Einschlusskriterien nicht zu, da die Datenlage zu assoziierten Genen und erwartetem Anteil an pKV in diesen Genen oft für eine Empfehlung nicht ausreichend ist [9]. Seltene Tumoren treten jedoch häufig im Rahmen eines GENTURIS auf [10]. Aktuell sind etwa 200 seltene Tumorerkrankungen bekannt, auf die in Europa etwa 22% aller Tumordiagnosen entfallen [11].

» Aktuell sind etwa 200 seltene Tumorerkrankungen bekannt

In einer Studie mit 17.000 Tumorpatientinnen und -patienten wurden jedoch auch bei häufigen Tumorarten (Mammakarzinom, kolorektales Karzinom, Pankreas-, Ovarial- und Prostatakarzinom) pKV in Genen identifiziert, die nicht (primär) mit der vorliegenden Tumorentität assoziiert waren, aber mit einem deutlich erhöhten Risiko für andere Tumorarten (hohe Penetranz) [12]. Jedoch erfüllten 74% der

Hier steht eine Anzeige.



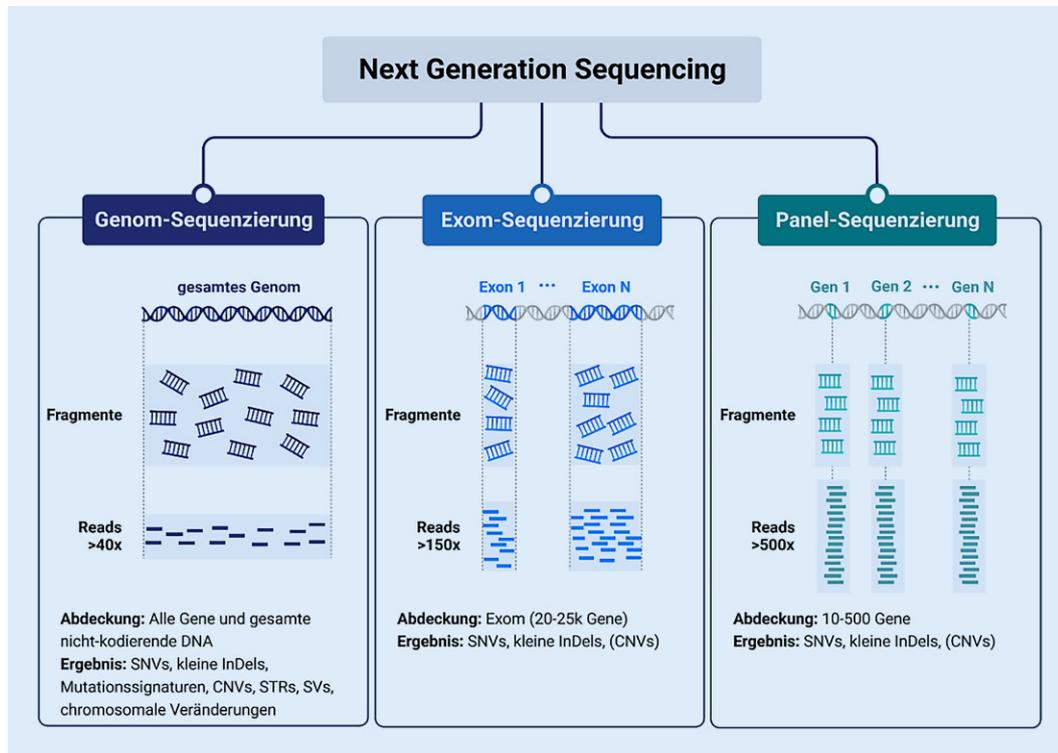


Abb. 2 ◀ Vergleichende Übersicht zur Genom-, Exom- und Panelsequenzierung. CNV „copy number variant“, Kopienzahlvariante; SNV „single nucleotide variant“, Einzelnucleotidvariante; STR „Short Tandem Repeat“, SV „structural variation“, strukturelle Variation. (Mit freundl. Genehmigung von Doreen William, erstellt mit BioRender)

Patientinnen und Patienten, bei denen eine solche pKV gefunden wurde, keine Einschlusskriterien für eine Keimbahntestung (in dem Fall die Kriterien des National Comprehensive Cancer Networks, USA) [12]. Zudem zeigten Studien, dass 50% der Tumorpatientinnen und -patienten, insbesondere Personen mit GENTURIS, Einschlusskriterien für eine Keimbahnanalyse nicht erfüllen [8, 13, 14].

Somit werden Personen, die möglicherweise von einer genetischen Beratung und Testung profitieren könnten, in der Regelversorgung oft übersehen. Einige allgemeine Empfehlungen können im klinischen Alltag helfen, diese Personen zu identifizieren (Abb. 1).

Trifft eines dieser Merkmale zu, sollte die Vorstellung in der Humangenetik zur Abklärung eines GENTURIS erwogen werden. Eine regelhafte Beteiligung der Humangenetik an Tumorboards wäre zusätzlich erstrebenswert.

Umfang der Keimbahnanalyse

Wie groß sollte der Umfang der Keimbahnanalyse sein – mehr Genom wagen? Laut Richtlinien des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) soll über pKV in u. a. 28 GENTURIS-assoziierten

Genen als Zusatzbefund berichtet werden, wenn sie im diagnostischen Rahmen identifiziert werden, auch wenn die Diagnostik nicht im Kontext eines GENTURIS stattfand [15].

Die Auswahl von Genen für die GENTURIS-Diagnostik ist nicht trivial, da eine spezifische klinische Präsentation mit pathogenen Veränderungen in verschiedenen Genen in Verbindung stehen kann, da ein Gen mit mehreren hereditären Krebsformen assoziiert sein kann [9]. So können pKV in *BRCA1* oder *BRCA2* neben familiärem Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) auch ein erhöhtes Risiko für Prostata-, Pankreas- oder Magentumoren verursachen [16]. Die klinische Präsentation von Personen mit derselben Variante kann zudem abhängig von Geschlecht, Alter und anderen Umweltfaktoren variieren.

Aktuell sind Empfehlungen für zu analysierende Gene für häufige GENTURIS wie Lynch-Syndrom oder FBREK verfügbar. Das Lynch-Syndrom wird durch pKV in den Genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* und *EP-CAM* verursacht [17]. Beim FBREK können pKV in einer Vielzahl von Genen ursächlich sein, wobei pKV in *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* sowie *ATM* und *CHEK2* am häufigsten sind [18].

Derzeit sind aber mehr als 100 GENTURIS-assoziierte Gene bekannt [1]. Zunehmend werden auch Kombinationen verschiedener Varianten in Genen für die Vorhersage des individuellen Risikos für die Tumorentstehung untersucht (Polygenic Risk Scores) [19]. Bleibt eine eindeutige GENTURIS-Diagnose nach der ersten Gen-Panel-Analyse trotz hochgradig auffälliger Familienanamnese aus, ist eine erweiterte Analyse im Rahmen einer Genom-Sequenzierung („whole genome sequencing“, WGS) empfehlenswert. WGS bietet im Vergleich zum Panel und zum Exom mehrere Vorteile (Abb. 2). Es werden kodierende und nichtkodierende Bereiche aller Gene erfasst und die robuste Bestimmung von Kopienzahlvarianten (CNV) ist möglich. Dank stetig sinkender Sequenzierkosten ist WGS auch aus ökonomischer Sicht sinnvoll, da auf diesen umfangreichen Datensatz für Reanalysen jederzeit zurückgegriffen werden kann, wodurch die Notwendigkeit einer erneuten Sequenzierung i. d. R. entfällt.

» Derzeit sind mehr als 100 GENTURIS-assoziierte Gene bekannt

Im Rahmen der deutschen Nationalen Strategie für Genommedizin (genomDE)

Tab. 1 Übersicht einiger Präzisionsonkologieprogramme	
Programm	Informationen
MASTER	Jung oder seltene Tumoren
	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, NCT Dresden
CATCH/COGNITION	CATCH: fortgeschrittene/metastasierte Mammakarzinome
	COGNITION: frühe Mammakarzinome mit kurativem Behandlungsansatz
	NCT Heidelberg
INFORM	Pädiatrische Tumoren (Primärdiagnose < 21 Jahre)
	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
nNGM Task Force 5	Lungenkarzinome
	nNGM-Zentren (nationales Netzwerk für Genomische Medizin)
Deutsches Netzwerk für Personalisierte Medizin (DNPM)	Alle Tumorentitäten
	Bündeln von Kompetenzen der lokalen Zentren für Personalisierte Medizin (ZPM)

soll allen Menschen, die von einer Genomsequenzierung profitieren könnten – einschließlich Personen mit GENTURIS – den Zugang zur Genommedizin ermöglicht werden [20].

Multidisziplinäre Versorgung

Es haben sich in den letzten Jahren einige neue Therapieoptionen ergeben und zu Zulassungen zielgerichteter Medikamente geführt. So sind z. B. PARP-Inhibitoren bei FBREK und BRCA-defizientem Pankreas- und Prostatakrebs sowie Immuncheckpointinhibitoren beim Lynch-Syndrom zugelassen [21]. Mittlerweile gibt es auch Empfehlungen für PARP-Inhibitoren für Menschen mit von-Hippel-Lindau-Syndrom, multipler endokriner Neoplasie und dem Basalzellnävussyndrom (Gorlin-Goltz-Syndrom) [21]. Auch die Früherkennung von Tumoren bei Menschen mit GENTURIS hat sich verbessert, und der klinische Nutzen ist belegt [22, 23]. Ein Paradebeispiel für eine multidisziplinäre Versorgung ist die Betreuung in FBREK-Zentren, in denen bereits bei der initialen Vorstellung eine Beratung von Humangenetik und Gynäkologie durchgeführt wird. Bei einem auffälligen Befund wird die Versorgung in einem spezialisierten Zentrum angeboten.

Für seltene GENTURIS gibt es noch keine strukturierten, interdisziplinären Behandlungspfade, und die Kostenübernahme für spezifische Vorsorgeuntersuchungen (z. B. Ganzkörper-MRT beim Li-Fraumeni-Syndrom) ist bislang ungeklärt.

Die Beratung und Testung von Angehörigen bei Nachweis eines GENTURIS ist von entscheidender medizinischer Bedeutung. Dies wird bei der Befundmitteilung in der Humangenetik mit Patientinnen und Patienten besprochen. Hier ergeben sich potenziell für Angehörige die zuvor erwähnten klinischen Optionen. Eine Herausforderung ist der Zugang zu humangenetischer Expertise in Wohnortnähe. Lange Wege, die ggf. wiederholt unternommen werden müssen, erschweren vielen Personen den Zugang zur humangenetischen Versorgung.

Um diese Hürden zu überwinden, wurde 2021 das Kooperationsnetzwerk OnkoRiskNET zur wohnortnahen Versorgung von Personen mit GENTURIS und ihren Familien mithilfe von Telemedizin gestartet [24]. Das vom Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses geförderte Projekt läuft zunächst in Sachsen und Niedersachsen und soll die Kooperation zwischen niedergelassenen Onkologen/Onkologinnen und Humangenetikern/Humangenetikerinnen stärken. Dieses Konzept soll künftig in die Regelversorgung übergehen und so die Versorgung von Personen mit GENTURIS deutschlandweit verbessern.

GENTURIS-Diagnostik in der Präzisionsonkologie

Die Präzisionsonkologie hat das Ziel, eine zielgerichtete Therapie zum richtigen Zeitpunkt anzubieten. Dabei kann eine parallele Tumor- und Kontrollgewebe-Sequenzie-

rung stattfinden. Beispiele hierfür sind Programme des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT), die Zentren für Personalisierte Medizin und die Task Force 5 „Genetisches Tumorrisikosyndrom“ des nationalen Netzwerks für Genomische Medizin (nNGM) für Personen mit Lungenkarzinomen (■ Tab. 1).

In der MASTER-Präzisionsonkologie-Studie (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication Research) des NCT sowie des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) werden jeweils Tumor und Keimbahn mittels Exomsequenzierung („whole exome sequencing“, WES) oder WGS analysiert, und es wird eine RNA-Sequenzierung des Tumorgewebes durchgeführt. Besonders im Fokus stehen dabei Personen mit seltenen Tumoren und/oder mit einem Erkrankungsalter unter 51 Jahren. Die Keimbahnvarianten in Krebsprädispositionsgenen werden seit 2015 humangenetisch beurteilt und als Befunde an die betreuenden Onkologen/Onkologinnen gegeben [25, 26].

Die retrospektive Bewertung von Keimbahnvarianten in 101 GENTURIS-assoziierten Genen bei 1485 Patientinnen und Patienten der MASTER-Studie (2015–2019) zeigte, dass bei 10% mindestens eine pathogene Keimbahnvariante in 35 Genen vorlag, die mit einem autosomal-dominant vererbten Tumorrisikosyndrom assoziiert sind [26]. Davon wurden 75% erst in der MASTER-Studie identifiziert.

» Multiple Tumoren eignen sich oft besser für die Identifikation eines GENTURIS als das Erkrankungsalter

Weitere 5% wiesen eine Anlageträgerschaft eines rezessiven Tumorrisikosyndroms auf. Die Ergebnisse zeigten, dass multiple Tumoren ein besserer Parameter für die Identifikation eines GENTURIS sind als das Erkrankungsalter. Die humangenetische Beurteilung von klinischen und molekularen Daten im Rahmen von molekularer Diagnostik an Tumoren ist essenziell für die GENTURIS-Diagnostik und sollte standardisiert werden. Auch die klinischen Empfehlungen und Behandlungspfade für Menschen mit GENTURIS sollten weiter verbessert werden. Wertvolle Arbeit wird

hier bereits auf europäischer Ebene durch das Europäische Referenznetzwerk für Genetische Tumorrisikosyndrome (ERN-GENTURIS) geleistet. Seit 2017 wurden durch das Referenznetzwerk mehrere Empfehlungen für seltene GENTURIS veröffentlicht, u. a. für das PTEN-Hamartom-Tumorsyndrom [27], Schwannomatose [28] und Neurofibromatose Typ 1 [29].

Fazit für die Praxis

- Personen mit genetischem Tumorrisikosyndrom (GENTURIS) werden in der Regelversorgung oft nicht erkannt und bekommen somit keine entsprechende genetische Diagnostik (Keimbahnanalyse).
- Bei ungewöhnlich jungem Erkrankungsalter, seltenen Tumoren, einer familiären Häufung von Tumorerkrankungen oder dem Auftreten mehrerer Tumoren sollte an ein GENTURIS gedacht werden.
- Die Identifikation eines GENTURIS ist wichtig für die Patientinnen und Patienten selbst, aber auch für Angehörige, da der Einschluss in eine intensiviertere Früherkennung erfolgen kann, aber auch die Entlastung für die Angehörige, die keine prädisponierende Veränderung tragen.
- Die Identifikation pathogener Keimbahnvarianten kann Therapieentscheidungen direkt beeinflussen.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Evelin Schröck

Institut für Klinische Genetik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland
evelin.schroeck@uniklinikum-dresden.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Arne Jahn: Honoraria Astra Zeneca. Evelin Schröck: Honoraria Astra Zeneca, Illumina. D. William und A. Meinhardt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Contribution of human genetics to precision oncology

Background: To date, patients with rare genetic tumor risk syndromes (GENTURIS) are often not identified within their standard care. An interdisciplinary approach between oncologists, molecular pathologists and human geneticists, in which tumor and germline DNA are investigated in parallel by molecular genetics, can change this.

Objective: This article aims to provide an overview of the current and future contribution of human genetics to precision oncology.

Results: At least 5–10% of all cancer patients have a pathogenic germline variant that is often not detected in standard care. A parallel molecular genetic analysis of tumor and germline DNA enables the identification of these rare pathogenic variants, which can have a direct influence on therapeutic decision-making. In addition, the clinical management for GENTURIS patients and their families can be improved by the timely identification of pathogenic germline variants.

Conclusion: The evaluation of clinical and molecular data from tumor diagnostics by human geneticists is essential for the identification of GENTURIS and should be carried out in a standardized and harmonized manner. Further, clinical recommendations and care pathways for patients with GENTURIS need to be improved in the future. A valuable contribution to this effort in Europe is made by the European Reference Network for genetic tumor risk syndromes (ERN-GENTURIS).

Keywords

Germline mutation · Sequence analysis · Precision medicine · Molecular targeted therapy · Primary prevention

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

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Rahman N (2014) Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature* 505:302–308
2. Harper PS (2004) Practical genetic counselling. Hodder Arnold, London
3. Robson M, Im SA, Senkus E et al (2017) Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a Germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 377:523–533
4. Robson ME, Tung N, Conte P et al (2019) OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 30:558–566
5. Vos JR, Giepmans L, Rohl C et al (2019) Boosting care and knowledge about hereditary cancer: European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes. *Fam Cancer* 18:281–284
6. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A et al (2017) Childhood cancer predisposition syndromes—A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A* 173:1017–1037
7. Jongmans MC, Loeffen JL, Waanders E et al (2016) Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. *Eur J Med Genet* 59:116–125
8. Laduca H, Polley EC, Yussuf A et al (2020) A clinical guide to hereditary cancer panel testing: evaluation of gene-specific cancer associations and sensitivity of genetic testing criteria in a cohort of 165,000 high-risk patients. *Genet Med* 22:407–415
9. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A et al (2015) A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med* 17:70–87
10. Perne C, Steinke-Lange V, Aretz S et al (2020) Rare tumors as leading symptom of hereditary tumor syndromes. *Pathologe* 41:535–549
11. Gatta G, Van Der Zwan JM, Casali PG et al (2011) Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 47:2493–2511
12. Ceyhan-Birsoy O, Jayakumaran G, Kemel Y et al (2022) Diagnostic yield and clinical relevance of

Hier steht eine Anzeige.



- expanded genetic testing for cancer patients. *Genome Med* 14:92
13. Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L et al (2021) Comparison of universal genetic testing vs guideline-directed targeted testing for patients with hereditary cancer syndrome. *JAMA Oncol* 7:230–237
 14. Mandelker D, Zhang L, Kemel Y et al (2017) Mutation detection in patients with advanced cancer by universal sequencing of cancer-related genes in tumor and normal DNA vs guideline-based Germline testing. *JAMA* 318:825–835
 15. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS et al (2022) ACMG SF v3.1 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* 24:1407–1414
 16. Li S, Silvestri V, Leslie G et al (2022) Cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *J Clin Oncol* 40:1529–1541
 17. Idos GVL (2004) Lynch Syndrome. University of Washington, Seattle
 18. Marmolejo DH, Wong MYZ, Bajalica-Lagercrantz S et al (2021) Overview of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) guidelines across Europe. *Eur J Med Genet* 64:104350
 19. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ (2018) The personal and clinical utility of polygenic riskscores. *Nat Rev Genet* 19:581–590
 20. Wessel T, Heuing K, Schlangen M et al (2022) Rare diseases, digitization, and the National Action League for People with Rare Diseases (NAMSE). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 65:1119–1125
 21. Mastrodomenico L, Piombino C, Ricco B et al (2023) Personalized systemic therapies in hereditary cancer syndromes. *Genes (Basel)* 14(3):684
 22. Moller P, Seppala TT, Bernstein I et al (2018) Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 67:1306–1316
 23. Bick U, Engel C, Krug B et al (2019) High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 175:217–228
 24. Tecklenburg J, Vajen B, Morlot S et al (2022) OnkoRiskNET: a multicenter, interdisciplinary, telemedicine-based model to improve care for patients with a genetic tumor risk syndrome. *BMC Health Serv Res* 22:805
 25. Horak P, Heining C, Kreutzfeldt S et al (2021) Comprehensive genomic and transcriptomic analysis for guiding therapeutic decisions in patients with rare cancers. *Cancer Discov* 11:2780–2795
 26. Jahn A, Rump A, Widmann TJ et al (2022) Comprehensive cancer predisposition testing within the prospective MASTER trial identifies hereditary cancer patients and supports treatment decisions for rare cancers. *Ann Oncol* 33:1186–1199
 27. Tischkowitz M, Colas C, Pouwels S et al (2020) Cancer Surveillance Guideline for individuals with PTEN hamartoma tumour syndrome. *Eur J Hum Genet* 28:1387–1393
 28. Evans DG, Mostaccioli S, Pang D et al (2022) ERN GENTURIS clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, management and surveillance of people with schwannomatosis. *Eur J Hum Genet* 30:812–817
 29. Carton C, Evans DG, Blanco I et al (2023) ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines

for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine* 56:101818

20 Jahre Zertifizierung

20 Jahre nach der Zertifizierung des ersten Brustkrebszentrums sind die zertifizierten Zentren Standard der onkologischen Versorgung in Deutschland. In **Zertifizierten Zentren** arbeiten alle Partner mit hoher Expertise multidisziplinär, multiprofessionell und sektorenübergreifend zusammen und bilden im Sinne der Patientinnen und Patienten die gesamten Versorgungskette ab. **Ausgabe 2/2023 des „Forum“** (Magazin der Deutschen Krebsgesellschaft) widmet sich dem Jubiläum **„20 Jahre Zertifizierungssystem“** mit folgenden Beiträgen:

- 360°-Zertifizierung – Eindrücke aus 20 Jahren DKG-Zertifizierungssystem
- Forschung in zertifizierten Zentren
- Was nützt die Zertifizierung aus Sicht eines Zentrums?
- Entitätsübergreifende Qualitätsindikatoren und Kennzahlen



Alle Artikel finden Sie nach Registrierung kostenfrei auf: www.springermedizin.de/forum/9201342



QR-Code scannen und online weiterlesen