

medgen 2017 · 29:276–282  
<https://doi.org/10.1007/s11825-017-0154-2>  
 Online publiziert: 8. November 2017  
 © Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.



Verena Steinke-Lange · Kerstin Becker · Anne Behnecke · Teresa Neuhaan · Elke Holinski-Feder

Medizinisch Genetisches Zentrum, München, Deutschland

## Syndrome mit breitem Tumorspektrum

Das Tumorspektrum der einzelnen Tumordispositionssyndrome wird durch neue Publikationen auch untypischer Verläufe stetig erweitert, so dass die diagnostische Zuordnung im klinischen Alltag schwieriger wird. Dieser Beitrag soll einen Überblick über einige Tumorsyndrome mit breitem Tumorspektrum geben und eine Hilfestellung leisten, durch welche typischen Merkmale diese im klinischen Kontext abzugrenzen sind.

### Cowden-Syndrom

Das autosomal-dominant vererbte Cowden-Syndrom (CS) zeichnet sich v. a. durch Trichilemmome, papillomatöse Papeln (vgl. **Abb. 1**) und akrale/palmoplantare Keratosen sowie Tumorerkrankungen der Brust, der Schilddrüse und des Endometriums aus. Bei einem Großteil der Patienten besteht zudem eine Makrozephalie.

Ursächlich finden sich beim CS Veränderungen in *PTEN*. Bei 30 % der Cowden-like-Patienten, welche die klinischen Kriterien ohne Nachweis einer *PTEN*-

Mutation erfüllen, wurde eine ursächliche Methylierung des *KLLN*-Promotors gefunden [3], bei 10 % lagen Veränderungen in *SDHB*, *SDHC* und *SDHD* vor, bei weiteren 10 % Mutationen in *PIK3CA* oder *AKT1*, selten in *SEC23B* (letztere v. a. bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom) [18, 31]. Die Inzidenz des CS wird auf mindestens 1:200.000 geschätzt, bei über der Hälfte handelt es sich um sporadische Fälle, der Anteil der Neumutationen ist unklar.

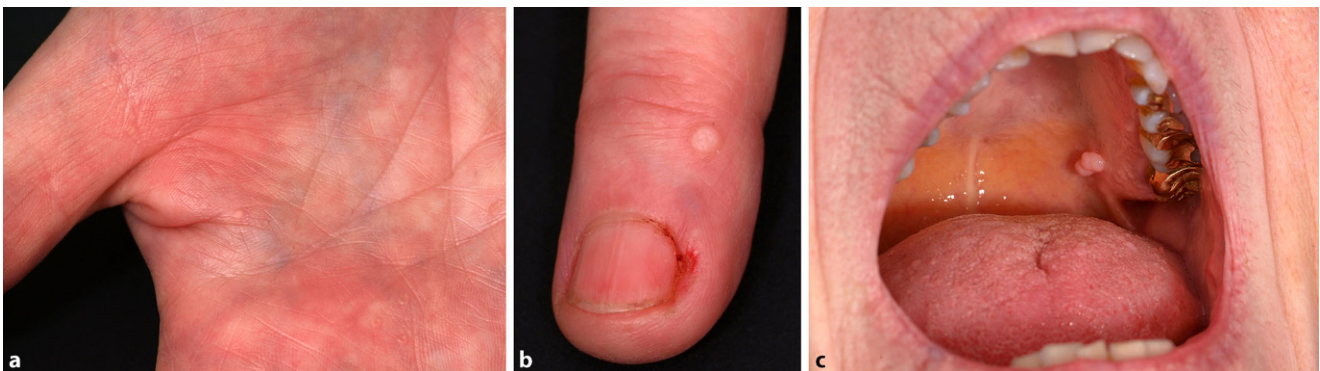
Weitere *PTEN*-assoziierte Krankheitsbilder werden zusammen mit dem CS unter dem Begriff des *PTEN*-Hamartoma-Tumor-Syndroms (PHTS) zusammengefasst: Zum Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom (BRRS) gehören bereits im Kindesalter eine Makrozephalie, gastrointestinale hamartomatöse Polypen, Lipome, hyperpigmentierte Flecken der Glans penis sowie in ca. 50 % eine Intelligenzminderung. Bei Patienten mit einem BRRS und einer *PTEN*-Mutation wird von einem ähnlichen Tumorspektrum wie beim CS ausgegangen. Zum Teil wurden *PTEN*-Mutationen bei

Patienten mit einem Proteus-like-Syndrom beschrieben (s. Beitrag von Spier „Überwuchersyndrome durch Mutationsmosaik im PI3K-AKT-Signalweg“ in diesem Schwerpunkt).

Es gibt inzwischen eine Reihe von Studien, die sich den Tumorrisiken beim CS widmen. Allerdings unterliegen viele dieser Studien einem Bias bei der Erfassung der Patienten, sodass die ermittelten Risiken nur eingeschränkt gültig sind.

Bei etwa 2/3 der CS-Patientinnen finden sich Fibroadenome der Brust. Das Lebenszeitrisko (LZR) für Brustkrebs wird mit 85 % angegeben, die Hälfte der Betroffenen erkrankt bereits vor dem 50. Lebensjahr (LJ) [25], eine Risikoerhöhung für männliche Anlageträger wird nicht beschrieben. Dazu kommen gutartige uterine Fibrome sowie ein erhöhtes LZR (ca. 28 %) für prä- und postmenopausale Endometriumkarzinome [25].

Eine Struma nodosa oder follikuläre Adenome der Schilddrüse finden sich bei etwa 3/4 der CS-Patienten, für Schilddrüsenkarzinome (meist follikuläre oder



**Abb. 1a–c** ▲ Mukokutane, papillomatöse Hautveränderungen bei einer 63-jährigen Patientin mit bilateralem Mammakarzinom (44 und 51 Jahre), gastrointestinaler Polyposis, Makrozephalie und Nachweis einer pathogenen *PTEN*-Keimbahn-Mutation (Quelle: Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn)

**Tab. 1** Früherkennungsempfehlungen für das PHTS (einschließlich CS) [9]

<i>Ab Diagnosestellung (auch bereits im Kindesalter):</i>
Jährliche Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse <sup>a</sup>
Klinische Untersuchung mit Hautinspektion
<i>Ab dem 35. LJ zusätzlich<sup>c</sup>:</i>
Regelmäßige Koloskopie, zeitliche Abstände abhängig vom Untersuchungsbefund
<i>Ab dem 40. LJ zusätzlich<sup>c</sup>:</i>
Bildgebende Untersuchung (CT oder MRT) der Nieren alle 2 Jahre (in anderen Leitlinien Sonographie alle 1–2 Jahre)
<i>Für Frauen zusätzlich ab dem 30. LJ<sup>d</sup>:</i>
Monatliche Selbstuntersuchung der Brust sowie jährliche bildgebende Untersuchung (Mammographie, ggf. MRT)
Jährlicher transvaginaler Ultraschall oder Endometriumbiopsie

<sup>a</sup>oder 5–10 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie  
<sup>c</sup>CT Computertomographie, LJ Lebensjahr, MRT Magnetresonanztomographie, PHTS PTEN-Hamartoma-Tumor-Syndrom

seltener papilläre, jedoch nie medulläre) besteht ein LZR von etwa 35 % [25].

Gastrointestinale Polypen finden sich bei über 90 %, histologisch meist hamartomatöse Polypen ohne Entartungsrisiko. Es finden sich jedoch auch andere Polypenhistologien (insbesondere Ganglioneurome, juvenile Polypen, hyperplastische Polypen und Adenome), welche ein erhöhtes Darmkrebsrisiko (ca. 9 %) bedingen [25] und die klinische Abgrenzung zu anderen gastrointestinalen Polyposiserkrankungen erschweren.

Zum Tumorspektrum gehören auch (vorwiegend papilläre) Nierenzellkarzinome (LZR etwa 35 %, höher bei KLLN-Methylierung) sowie Melanome (LZR > 5 %). Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) gehören nicht zum engeren Spektrum der CS-Tumoren. Allerdings wird das sehr seltene zerebelläre dysplastische Gangliozytom (Lhermitte-Duclos-Krankheit) im Erwachsenenalter als pathognomonisch für das CS angesehen. (Bei Kindern mit diesem Tumor liegen nur selten Keimbahnmutationen in *PTEN* vor.)

Ein beispielhafter Stammbaum einer Familie mit CS ist in **Abb. 2** dargestellt.

Bei der klinischen Diagnosestellung und Abschätzung der Mutationsdetektionsrate kann ein Online-Punktesystem helfen, welches auf den Phänotypdaten sowie dem Erkrankungsalter einer prospektiven Studie an über 3000 Patienten mit klinischem CS beruht ([24]; [www.lerner.ccf.org/gmi/ccscore](http://www.lerner.ccf.org/gmi/ccscore)). Ein in internationalen Leitlinien ab dem Alter von

zehn Jahren vorgeschlagenes Früherkennungsprogramm ist in **Tab. 1** wiedergegeben.

Die Tumorthherapie erfolgt entsprechend den Leitlinien, mTOR-Inhibitoren werden im Rahmen von Studien zur Behandlung von CS-Tumoren eingesetzt. Da eine erhöhte Neigung zur Keloidbildung besteht, sollten Hautveränderungen nur zurückhaltend (z. B. bei Malignomverdacht) entfernt werden. Viele Patienten mit CS zeigen zudem psychische Auffälligkeiten (z. B. Autismus).

## Peutz-Jeghers-Syndrom

Die klassischen Symptome des autosomal-dominant vererbten Peutz-Jeghers-Syndroms (PJS) sind eine mukokutane Hyperpigmentierung und gastrointestinale Polyposis, die bereits im Kindesalter zu Anämie und Ileus-Symptomatik (Invagination) führen kann [12]. Die Inzidenz liegt bei 1:50.000–1:200.000 [2]. Peutz-Jeghers-Polypen (PJP) haben im Sinne hamartomatöser Polypen histologisch eine charakteristische baumartig verästelte Lamina muscularis mucosae. Sie können im gesamten Gastrointestinaltrakt vorliegen, insbesondere jedoch im Dünndarm und Dickdarm [26], selten auch extraintestinal (z. B. in den ableitenden Harnwegen, den Bronchien oder der Gallenblase).

Ursächlich sind Loss-of-function-Varianten in *STK11*, welches für eine Serin/Threonin-Kinase kodiert, die an

**Tab. 2** Diagnosekriterien für das Peutz-Jeghers-Syndrom (eines muss erfüllt sein)

– ≥2 histologisch bestätigte PJP
– PJP (≥1) bei einer Person mit positiver FA für ein PJS
– Charakteristische Hyperpigmentierung bei einer Person mit positiver FA für ein PJS
– PJP (≥1) bei einer Person mit charakteristischer Hyperpigmentierung

FA Familienanamnese, PJP Peutz-Jeghers-Polypen, PJS Peutz-Jeghers-Syndrom

der Regulation von Zellzykluskontrolle und Apoptose beteiligt ist. Eine ursächliche Veränderung wird bei 94 % der Patienten in *STK11* nachgewiesen, 25 % sind Neumutationen [23]. Hinsichtlich der Genotyp-Phänotyp-Korrelation gibt es Hinweise, dass trunkierende Mutationen mit einer stärker ausgeprägten Polyposis und früheren Manifestation einhergehen [20]. Liegen diese in der Kinase-Domäne XI zeigen die Polypen zudem ein erhöhtes Dysplasierisiko [30].

Das bereits im jungen Erwachsenenalter erhöhte und ab dem 50. LJ zusätzlich deutlich ansteigende Karzinomrisiko betrifft mit 40 % das Kolon, mit 30 % den Magen und mit 13 % den Dünndarm. Die Beteiligung der PJP als Vorläufer für diese Neoplasien ist umstritten. Das LZR für Pankreaskarzinome liegt bei 36 %, für Mammakarzinome bei 54 % (auch prämenopausal), für Endometrium- und Zervixkarzinome bei ca. 10 % [2, 23]. Auch ist eine Häufung von multifokalen gutartigen Ovarialtumoren beschrieben (ca. 21 %), histologisch meist sogenannte Sex-Cord-Tumoren mit annulären Tubuli (SCTAT). Männer mit PJS haben ein erhöhtes Risiko für meist gutartige Gonadentumoren (ca. 9 %), v. a. großzellige kalzifizierende Sertoli-Zell-Tumoren (LCCSCT), die bereits präpubertär entstehen können.

Bei 95 % der Patienten finden sich bereits im Kindesalter melanozytäre Makulae, v. a. im Gesicht (perioral an der Grenze des Lippenrots, um die Augen und Nasenlöcher sowie intraoral), ggf. auch perianal und an den Fingern. Bis auf die intraoralen Hyperpigmentierungen verblassen sie meist bis zum Erwachsenenalter [2]. Die klinischen Diagnosekriterien sind in **Tab. 2** wiedergegeben.

Ein internationales Expertenpanel hat 2010 Vorsorgeempfehlungen publiziert [2, 23], die in **Tab. 3** zusammengefasst sind.

## Juvenile Polyposis

Beim autosomal-dominant vererbten juvenilen Polyposis-Syndrom (JPS) liegen histologisch juvenile Polypen (JP) des Dickdarms, seltener des Magens und des Dünndarms vor. Aufgrund der labilen Struktur der Polypen kann es zu chronischen gastrointestinalen Blutungen mit konsekutiver Anämie kommen, die im Kindesalter ggf. in einer Hypoproteinämie mit Gedeihstörung resultiert. Die Mehrzahl der Patienten wird bis zum 20. LJ symptomatisch [15], die Inzidenz wird auf ca. 1:100.000 geschätzt [13].

Ursächlich sind zu gleichen Teilen Sequenzvarianten in *BMPRIA* und *SMAD4*, ca. 50 % sind Neumutationen [1]. *BMPRIA* ist ein Rezeptor an Zelloberflächen, zu den Liganden zählen unter anderem BMP und TGF- $\beta$ . *SMAD4* ist intrazellulär an der TGF- $\beta$ -assoziierten Signalvermittlung beteiligt.

Die intrafamiliäre Variabilität des JPS ist hoch. Das LZR für Kolonkarzinome wird mit ca. 40 % und ca. 20 % für Magenkarzinome (insbesondere dann, wenn bereits Polypen des Magens vorhanden sind) angegeben, Pankreas- und Dünndarmkarzinome scheinen sehr selten vorzukommen.

Pathogene Varianten in *SMAD4* sind mit einem höheren Risiko für Polypen des oberen Gastrointestinaltraktes (und damit einem höheren Risiko für Magenkarzinome) sowie ggf. einer hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (HHT/M. Osler) assoziiert, v. a. bei pathogenen Varianten in Exon 8–11 [10]. Hierbei liegen krankhafte Gefäßerweiterungen vor, die sich oft bereits im Kindesalter klinisch durch mukokutane Teleangiektasien, Nasenbluten und arteriovenöse Malformationen (AVM) in inneren Organen (v. a. Leber, Lunge, Gehirn, Darm) mit den entsprechenden Komplikationen zeigen [10]. Eine spezifische Veränderung in *SMAD4* wurde auch als ursächlich für das Myhre-Syndrom (Kleinwuchs und Aortendilatation) beschrieben [11]. Patienten mit

medgen 2017 · 29:276–282 <https://doi.org/10.1007/s11825-017-0154-2>  
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

V. Steinke-Lange · K. Becker · A. Behnecke · T. Neuhann · E. Holinski-Feder

## Syndrome mit breitem Tumorspektrum

### Zusammenfassung

Die klinische Diagnose erblicher Tumorsyndrome ist ein wesentlicher Bestandteil der humangenetischen Beratung. Bei seltenen Syndromen, die mit einem breiten Spektrum an Tumoren und phänotypischen Überschneidungen einhergehen, ist dies nicht immer einfach. In diesem Artikel sollen deshalb die typischen und wegweisenden Merkmale der wichtigsten seltenen Tumordispositionssyndrome mit breitem Tumorspektrum herausgearbeitet werden. Hierzu gehören der Carney-Komplex, das Cowden-Syndrom, die

juvenile Polyposis, das Li-Fraumeni-Syndrom und das Peutz-Jeghers-Syndrom. Darüber hinaus sind auch die derzeit empfohlenen Früherkennungsuntersuchungen dargestellt, die meist eine interdisziplinäre Betreuung der Patienten erforderlich machen.

### Schlüsselwörter

Carney-Komplex · Cowden-Syndrom · Juvenile Polyposis · Li-Fraumeni-Syndrom · Peutz-Jeghers-Syndrom

## Syndromes with a broad tumor spectrum

### Abstract

The clinical diagnosis of hereditary cancer syndromes is a significant component of genetic counseling. Rare cancer syndromes, which can be associated with a wide spectrum of tumor types and phenotypic overlap, may make this difficult. This article presents the leading characteristic and ground-breaking features of the most important rare cancer syndromes with a wide spectrum of tumor types, including Carney complex, Cowden syndrome, juvenile polyposis, Li-Fraumeni

syndrome, and Peutz-Jeghers syndrome. Additionally, the current surveillance strategies are shown, which in most cases require an interdisciplinary approach to the patients.

### Keywords

Carney complex · Cowden syndrome · Juvenile polyposis · Li-Fraumeni syndrome · Peutz-Jeghers syndrome

einer Mikrodeletion 10q22-q23, die u. a. das *BMPRIA*- und *PTEN*-Gen enthält, können zusätzlich *PTEN*-assoziierte Symptome und einen sehr frühmanifesten Beginn der Symptomatik aufweisen.

Klinisch ist für die Diagnosestellung das Vorliegen mehrerer JP wegweisend (mehr als 5 JP im Kolorektum und/oder multiple JP im gesamten Gastrointestinaltrakt und/oder 1 JP bei positiver FA). Entscheidend für die Diagnose ist somit die korrekte histologische Beurteilung der Polypen.

Entsprechend angloamerikanischer Leitlinien wird etwa ab dem 15. LJ (bei Symptomen ggf. früher) eine Koloskopie und Ösophagogastroduodenoskopie empfohlen, die bei Polypennachweis jährlich, ansonsten alle 2–3 Jahre wiederholt werden sollte [17]. Bei massiver Polyposis sind ggf. chirurgische Maßnahmen nötig. Patienten mit einer *SMAD4*-Mutation benötigen zusätzliche

Vorsorgeuntersuchungen bezüglich der klinischen Manifestationen einer HHT und Aortopathie [29].

## Carney-Komplex

Der Carney-Komplex (CNC) ist ein seltenes autosomal-dominant erbliches Tumorsyndrom, das sich durch das Vorliegen multipler endokriner und nicht endokriner Tumoren sowie Pigmentauffälligkeiten der Haut und Mukosa auszeichnet. Es ist nicht zu verwechseln mit der Carney-Trias (Paragangliome, gastrointestinale Stroma-Tumoren (GIST), pulmonale Chondrome). Die Diagnosestellung erfolgt meist im jungen Erwachsenenalter, selten früher oder nach dem 50. LJ [4, 22]. Circa 750 Patienten mit CNC sind weltweit erfasst, die Prävalenz ist unbekannt.

Ursächlich sind pathogene Varianten in *PRKARIA*, das für die regulatorische

**Tab. 3** Früherkennungsuntersuchungen beim Peutz-Jeghers-Syndrom [2, 16, 23]

<b>Ab dem 8. bzw. 18. LJ<sup>a</sup>:</b>
Ösophagogastroduodenoskopie alle 3 Jahre
Kapselendoskopie alle 3 Jahre (Entfernung großer Polypen >1,5 cm mittels Doppel-Ballon-Enteroskopie)
Koloskopie alle 3 Jahre
<b>Ab dem 30. LJ zusätzlich:</b>
Pankreasuntersuchung mittels MRCP oder Endosonographie alle 1–2 Jahre
<b>Für Frauen ab dem 18. LJ zusätzlich:</b>
Monatliche Selbstuntersuchung der Brust, halbjährliche klinische Untersuchung
Jährlich transvaginaler Ultraschall und CA125-Bestimmung
Jährlich vaginale Untersuchung mit PAP-Abstrich
<b>Für Frauen ab dem 25. LJ zusätzlich:</b>
Jährliche bildgebende Untersuchung (MRT der Brust oder Mammographie)
<b>Für Jungen/Männer ab Geburt zusätzlich:</b>
Jährliche Hodenuntersuchung, ggf. Sonographie
<sup>a</sup> Eine erste endoskopische Untersuchung wird mit 8 Jahren empfohlen. Bei Auffälligkeiten sollten anschließend 3-jährliche Kontrollen erfolgen, bei unauffälligem Befund erfolgt die nächste Untersuchung im Alter von 18 Jahren.
<i>LJ</i> Lebensjahr, <i>MRCP</i> Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikografie, <i>MRT</i> Magnetresonanztomographie, <i>PAP</i> pankreatitassoziertes Protein

**Tab. 4** Diagnostische Kriterien für CNC

<b>Hauptkriterien</b>
Gesprenkelte Pigmentauffälligkeiten der Haut (mit typischer Lokalisation an Lippen, Augenwinkeln, Konjunktiven, vaginaler/peniler Mukosa)
Myxome von Haut, Mukosa oder Herz <sup>a</sup>
Myxomatose der Brust <sup>a</sup> (oder Hinweise darauf im MRT)
Primär pigmentierte noduläre adrenokortikale Krankheit (PPNAD) <sup>a</sup> oder entsprechende Hinweise im Dexamethason-Hemmtest
Akromegalie durch GH-sezernierendes Hypophysenadenom
Schilddrüsenkarzinom (in jedem Alter) oder multiple echoarme Schilddrüsenknoten (vor der Pubertät)
Großzellig kalzifizierender Sertoli-Zell-Tumor (LCCSCT) <sup>a</sup> (oder charakteristische Kalzifikationen im Hodengewebe)
Psammomatöse melanotische Schwannome (PMS) <sup>a</sup>
Blauer Nävus, multiple epitheloide blaue Nävi <sup>a</sup>
Osteochondromyxome <sup>a</sup>
<b>Ergänzende Kriterien:</b>
Eine erstgradig verwandte Person mit Carney-Komplex (CNC)
Nachweis einer inaktivierenden <i>PRKARIA</i> -Mutation
<sup>a</sup> histologisch gesichert

Typ 1α-Untereinheit der Proteinkinase A (PKA) kodiert. Loss-of-function-Mutationen führen zu einem verstärkten Signal der PKA [22].

Bei mehr als 70 % der CNC-Patienten ist eine Mutation in *PRKARIA* nachweisbar. Krankheitsassoziiert sind auch *PRKACA* und *PRKACB*, in denen in Einzelfällen Kopienzahlveränderungen

(„copy number gains“) nachgewiesen wurden [8], sowie eine Region in 2p16.

Das Krankheitsbild ist sehr variabel mit einer nahezu 100%igen Penetranz [8]. Hautauffälligkeiten wie Lentigines, epitheloide blaue Nävi, kutane Myxome oder seltener Café-au-lait-Flecken und Spitz-Nävi finden sich bei ca. 80 % der Patienten. Die Lentigines (v. a. Gesicht, Lippen, Genitalbereich) liegen zum Teil

schon bei Geburt vor bzw. treten in der Regel vor der Pubertät auf, nehmen an Zahl und Farbtintensität in der Adoleszenz zu und können im höheren Erwachsenenalter wieder etwas verblassen. Kutane Myxome (insbesondere an Augenlid, Gehörgang, Brustwarzen und Genitalbereich) finden sich bei ca. 30–55 %, die häufigste, nicht kutane Manifestation sind kardiale Myxome, die im Durchschnitt mit 20 Jahren und nur selten in der Kindheit auftreten. Sie verursachen mehr als 50 % der Todesfälle, weshalb regelmäßige kardiologische Kontrolluntersuchungen empfohlen werden [4, 6].

Die in der Regel vor dem 30. LJ auftretende primär pigmentierte noduläre adrenokortikale Krankheit (PPNAD) (adrenokortikale Hyperplasie, die häufig ein ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom verursacht) ist der häufigste endokrine Tumor mit einer Prävalenz von 25–60 % [22]. Selten sind Nebennierenrindenzinome beschrieben.

Bei bis zu 75 % findet sich eine asymptotische Erhöhung von GH, IGF-1 oder Prolaktin im Serum oder ein auffälliger OGTT (oraler Glukosetoleranztest), bei ca. 67 % zeigt sich eine somatomatotrophe Hyperplasie und die Inzidenz einer Akromegalie aufgrund von GH-sezernierenden Hypophysenadenomen (ab ca. 30. LJ) liegt bei ca. 10–12 % [4, 6]. Selten sind Prolaktinome.

Bis zu 60 % der Patienten zeigen insbesondere in Kindheit/Adoleszenz eine Schilddrüsenbeteiligung in Form von unspezifischen zystischen Veränderungen (75 %), meist follikulären Adenomen (25 %) und selten (<10 %) papillären oder follikulären Karzinomen [19, 21].

Bei <10 % finden sich im jungen Erwachsenenalter seltene Neoplasien der Nervenscheiden (psammomatöse melanotische Schwannome, PMS), meist im Bereich des Gastrointestinaltrakts, Grenzstrangs oder der Thoraxwand, die in ca. 10 % maligne entarten [8].

Mehr als 75 % der Männer mit einem CNC entwickeln großzellig kalzifizierende Sertoli-Zell-Tumoren (LCCSCT) [21].

Seltene Manifestationen sind duktale Adenome und myxoide Fibroadenome der Brust, Ovarialzysten und -tumoren (seröse Zystadenome, zystische Teratome), Osteochondromyxome (meist

**Tab. 5** Früherkennungsuntersuchungen beim CNC [8]

Jährliche Echokardiographie ab Kindesalter
Regelmäßige Hautuntersuchungen
GH-, Prolaktin-, IGF-1-Kontrollen ab Adoleszenz, ggf. weitere Untersuchungen auf Cushing-Syndrom
Screening für Schilddrüsentumoren
CT zur Detektion einer PPNAD, MRT der Hypophyse
MRT von Hirn/Wirbelsäule/Thorax/Abdomen/Retroperitoneum/Becken für PMS-Detektion
Bei Männern jährliche sonographische Untersuchung der Testes ab Kindesalter
Bei Frauen mind. einmal transabdominale sonographische Untersuchung der Ovarien
Bei präpubertären Kindern Kontrolle von Längenwachstum und Pubertätsentwicklung
<i>CNC</i> Carney-Komplex, <i>CT</i> Computertomographie, <i>LJ</i> Lebensjahr, <i>MRT</i> Magnetresonanztomographie, <i>PMS</i> psammomatöse melanotische Schwannome, <i>PPNAD</i> primäre pigmentierte noduläre adrenokortikale Dysplasie

**Tab. 6** Revidierte Chompret-Kriterien (ein Kriterium muss erfüllt sein) [7]

<b>Patient mit ...</b>
...einem Tumor aus dem LFS-Spektrum (prämenopausales Mammakarzinom, Weichteilsarkom, Osteosarkom, Hirntumor, Nebennierenrindenzkarzinom, Leukämie, bronchoalveoläres Lungenkarzinom) vor dem 46. LJ und mindestens einem erst- oder zweitgradig Verwandten mit einem LFS-Tumor vor dem 56. LJ oder mit multiplen Tumorerkrankungen (ausgenommen Mammakarzinom, wenn der Indexpatient ebenfalls ein Mammakarzinom hat)
...multiplen Tumorerkrankungen, von denen zwei zum LFS-Tumorspektrum gehören und der erste vor dem 46. LJ auftrat (ausgenommen meta-/synchrone Mammakarzinome)
...Nebennierenrindenzkarzinom, unabhängig von der FA
...Plexus-choroideus-Karzinom, unabhängig von der FA
...Rhabdomyosarkom vom embryonalen anaplastischen Subtyp, unabhängig von der FA
...Mammakarzinom vor dem 31. LJ, unabhängig von der FA
<i>FA</i> Familienanamnese, <i>LFS</i> Li-Fraumeni-Syndrom, <i>LJ</i> Lebensjahr

**Tab. 7** Früherkennungsuntersuchungen beim LFS nach Villani et al. [28]

<b>Kindesalter</b>
Ultraschalluntersuchung von Bauch und Becken alle 3–4 Monate
Laboruntersuchungen (Blutbild, BSG, LDH, 17-OH-Progesteron, Testosteron gesamt, Dehydroepiandrosteronsulfat, Androstendion, falls möglich Cortisolbestimmung im 24 h-Sammelurin) alle 3–4 Monate
Jährliches Ganzkörper-MRT und Schädel-MRT
Körperliche Untersuchung mit Wachstumsparametern, Pubertätsentwicklung sowie neurologische Untersuchung alle 3–4 Monate
<b>Ab dem Erwachsenenalter zusätzlich:</b>
Monatlich Selbstuntersuchung der Brust, klinische Tastuntersuchung halbjährlich (ab dem Alter von 20–25 Jahre oder 5–10 Jahre vor der frühesten Brustkrebserkrankung in der Familie)
Jährliche MRT-Untersuchungen der Brust und jährliche Mammographie <sup>a</sup> (20.–75. LJ oder 5–10 Jahre vor der frühesten Brustkrebserkrankung in der Familie), Erwägung einer prophylaktischen Mastektomie
Ultraschalluntersuchung von Bauch und Becken alle 3–4 Monate
Koloskopie alle 2 Jahre (ab dem 25. LJ oder 10 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie)
Jährliche dermatologische Untersuchung
<sup>a</sup> Aufgrund der Strahlenbelastung sollte die Mammographie sehr zurückhaltend eingesetzt und nach Möglichkeit eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden <i>BSG</i> Blutsenkungsgeschwindigkeit, <i>LDH</i> Laktatdehydrogenase, <i>LJ</i> Lebensjahr, <i>MRT</i> Magnetresonanztomographie

<2. LJ), hepatozelluläre Adenome, verschiedene Neoplasien des Pankreas und in Einzelfällen Kolon-, Magenkarzinome sowie peritoneale fibröse Histiocytozytome [8].

Der CNC stellt somit eine Differentialdiagnose dar zu: McCune-Albright-Syndrom, PJS, PHTS, zur Neurofibromatose sowie zu anderen Phakomatosen und Hamartomatosen.

Die Diagnose CNC wird klinisch gestellt, wenn zwei der in **Tab. 4** aufgeführten Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium und ein Nebenkriterium erfüllt sind [8].

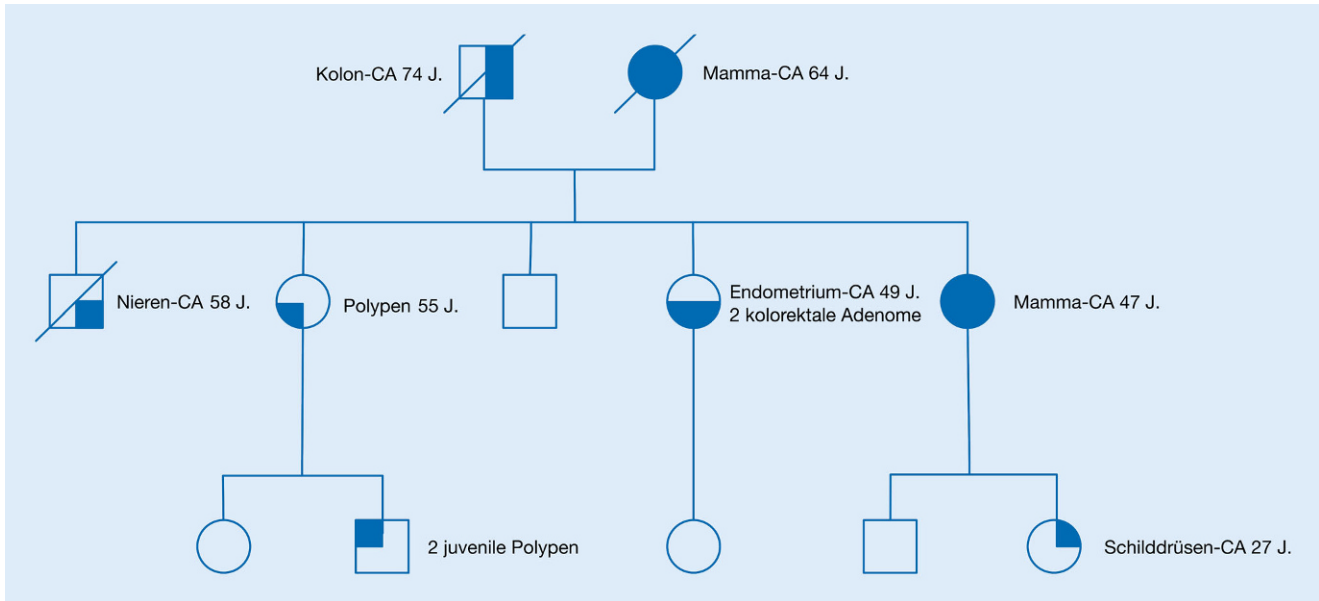
Bislang gibt es keine Leitlinien für die Früherkennungsuntersuchungen bei CNC, von einer Expertengruppe wurde das in **Tab. 5** dargestellte Vorgehen vorgeschlagen.

### Li-Fraumeni-Syndrom

Im Kindesalter treten beim autosomal-dominant vererbten Li-Fraumeni-Syndrom (LFS) vor allem Sarkome, Nebennierenrindenzkarzinome, Leukämien und ZNS-Tumoren auf, wohingegen im Erwachsenenalter bei Frauen das Risiko für Mammakarzinome stark im Vordergrund steht, gefolgt von Weichteilsarkomen und Osteosarkomen [14]. Die geschätzte Prävalenz liegt bei 1:5000–1:20.000.

*TP53*-Keimbahnmutationen sind hauptursächlich, wobei 7–20 % der Patienten Neumutationen aufweisen. Darüber hinaus sind in einzelnen Familien mit LFS auch Mutationen im *CHEK2*-Gen beschrieben, der ursächliche Zusammenhang ist jedoch nicht gesichert.

*TP53* reguliert zahlreiche Gene, welche in Zellzykluskontrolle, Apoptose, DNA-Reparatur und Seneszenz involviert sind. Die pathogenen Sequenzvarianten umfassen Missensemutationen (ca. 73 %, meist in der DNA-Bindungsdomäne lokalisiert), Nonsensemutationen (ca. 9 %), Spleißmutationen (ca. 8 %), Frameshiftmutationen (6 %), Deletionen, Duplikationen und andere chromosomale Rearrangements [27]. Je nach Mutationstyp- und -lokalisierung ergeben sich unterschiedliche Pathomechanismen wie „loss-of-function“, dominant-negativer Effekt, „gain-of-function“ [5].



**Abb. 2** ▲ Stammbaum einer Familie mit Cowden-Syndrom. In der Familie wären auch die Verdachtskriterien für erblichen Brust- und Eierstockkrebs und für den erblichen Darmkrebs ohne Polyposis (HNPCC/Lynch-Syndrom) erfüllt. Außerdem gibt es Hinweise auf eine juvenile Polyposis

Zur frühmanifesten Form des LFS gehören Sarkome, Nebennierenrindenzinome und hämatologische Tumoren (insbesondere „low hypodiploid“ ALL im Kindesalter, AML, MDS, seltener Lymphome) sowie ZNS-Tumore (Astrozytome, Glioblastome, Medulloblastome, Plexus-choroideus-Karzinome). Zur spätmanifesten Form des LFS gehören Weichteilsarkome, Osteosarkome, prämenopausale Mammakarzinome, ZNS-Tumore, Melanome, Lungenkarzinome, gastrointestinale Tumore, Schilddrüsenkarzinome und urogenitale Karzinome.

Für dominant-negative Missensemutationen liegt das Ersterkrankungsalter bei ca. 21 Jahren, bei „loss-of-function“ Mutationen hingegen bei 28,5 Jahren und bei genomischen Rearrangements bei 35,8 Jahren. Bei betroffenen Kindern mit Osteosarkomen, Hirntumoren oder Rhabdomyosarkomen finden sich hauptsächlich dominant-negative Missensemutationen, wohingegen bei Kindern mit Nebennierenrindenzinomen nicht dominant-negative Mutationen überwiegen, insbesondere p.(R158H). Die kumulative Tumorzinzenz bei 31-jährigen Frauen liegt bei 50 % (vorwiegend Mammakarzinome), bei Männern wird dies mit 46 Jahren erreicht. Das Lebens-

zeitrisko liegt für Frauen bei nahezu 100 %, für Männer bei 73 % [7]. Kumulative Inzidenzen bis zum 70. LJ liegen für Weichteilsarkome bei 15%/22 % (Frauen/Männer), für Hirntumoren bei 6%/19 % und für Osteosarkome bei 5%/11 %. Die kumulative Inzidenz von Mammakarzinomen bis zum 60. LJ beträgt 85 %, 31 % entwickeln ein kontralaterales Mammakarzinom, dies entspricht einer mit der von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen vergleichbaren Hochrisikosituation. Bei ca. 43 % der LFS-Patienten traten multiple Primärtumoren auf, wobei ca. 30 % der Patienten, die für den Ersttumor eine Strahlentherapie erhielten, Sekundärtumore im Strahlenfeld entwickelten.

Die diagnostischen Kriterien für das LFS sind in **Tab. 6** dargestellt. In der Klinik sollte man v. a. bei Patienten mit Nebennierenrindenzinom (Mutationsdetektionsrate [MDR] in *TP53* bei Kindern 45 %), Plexus-choroideus-Karzinom (MDR bei Kindern 42 %), Sarkomen (insbesondere Rhabdomyosarkomen vom embryonalen anaplastischen Subtyp [MDR ca. 52 %]), Mammakarzinom vor dem 31. LJ nach Ausschluss einer *BRCA1/2*-Mutation (MDR ca. 6–8 %), kolorektalem Karzinom in sehr jungem Alter und bei Patienten mit multiplen

synchronen oder metachronen Tumorerkrankungen an das LFS denken.

In der Therapie führen eine Strahlentherapie oder bestimmte Chemotherapeutika, v. a. genotoxische Substanzen wie z. B. alkylierende Substanzen, zu einem deutlich erhöhten Risiko für Zweiterkrankungen (Sekundärtumoren im Bestrahlungsfeld, therapieassoziierte Leukämie/MDS). Dies muss sowohl bei der Wahl des Therapieregimes als auch der Früherkennungsmaßnahmen berücksichtigt werden.

Auch für das LFS gibt es keine Leitlinienempfehlung für die Früherkennung. In einer Studie wurde ein bislang nicht standardisiertes Früherkennungsprogramm empfohlen (**Tab. 7**). Patienten, die an dem Screeningprogramm teilnahmen, hatten in der Studie eine verbesserte 5-Jahres-Überlebensrate von 88,8 % versus 59,6 % bei Nichtteilnehmern. Zudem sollten die Patienten auf allgemeine Anzeichen einer Tumorerkrankung (unerklärter Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit) und eine anfangs schmerzlose Schwellung als häufiges Symptom eines Sarkoms achten und bei Auffälligkeiten einen Arzt aufsuchen.

## Fazit für die Praxis

Seltene Tumorsyndrome mit breitem Tumorspektrum zeigen phänotypische Überlappungen mit zahlreichen anderen Syndromen, was die Diagnosestellung häufig erschwert. Für den klinischen Genetiker ist es deshalb hilfreich, sich die Hauptcharakteristika dieser Syndrome zu vergegenwärtigen, um klinische Hinweise auf diese Syndrome im Beratungskontext zu erkennen. Heutzutage kann die Diagnosestellung auch durch den Einsatz einer Multi-Gen-Analyse basierend auf einem Next Generation Sequencing (NGS)-Ansatz erleichtert werden.

## Korrespondenzadresse

Dr. med. V. Steinke-Lange  
Medizinisch Genetisches Zentrum  
Bayerstraße 3–5, 80335 München, Deutschland  
Verena.Steinke-Lange@gmgz-muenchen.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** V. Steinke-Lange, K. Becker, A. Behnecke, T. Neuhaun und E. Holinski-Feder geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) 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.

## Literatur

- Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S et al (2007) High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *J Med Genet* 44:702–709. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.052506>
- Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA et al (2010) Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 59:975–986. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.198499>
- Bennett KL, Mester J, Eng C (2010) Germline epigenetic regulation of KILLIN in Cowden and Cowden-like syndrome. *JAMA* 304:2724–2731. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1877>
- Bertherat J, Horvath A, Groussin L et al (2009) Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 94:2085–2091. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2333>
- Bisio A, Ciribilli Y, Fronza G et al (2014) TP53 mutants in the tower of babel of cancer progression. *Hum Mutat* 35:689–701. <https://doi.org/10.1002/humu.22514>
- Boikos SA, Stratakis CA (2007) Carney complex: the first 20 years. *Curr Opin Oncol* 19:24–29. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32801195eb>
- Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman J-M et al (2015) Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *J Clin Oncol* 33:2345–2352. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.595728>
- Correa R, Salpea P, Stratakis CA (2015) Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol* 173:M85–97. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0209>
- Eng C (2001) PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al (Hrsg) GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle (Updated 02.06.2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>)
- Gallione CJ, Richards JA, Letteboer TGW et al (2006) SMAD4 mutations found in unselected HHT patients. *J Med Genet* 43:793–797. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.041517>
- Le Goff C, Mahaut C, Abhyankar A et al (2011) Mutations at a single codon in mad homology 2 domain of SMAD4 cause Myhre syndrome. *Nat Genet* 44:85–88. <https://doi.org/10.1038/ng.1016>
- Hinds R, Philp C, Hyer W, Fell JM (2004) Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39:219–220
- Latchford AR, Neale K, Phillips RKS, Clark SK (2012) Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Dis Colon Rectum* 55:1038–1043. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31826278b3>
- Mai PL, Best AF, Peters JA et al (2016) Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer* 122:3673–3681. <https://doi.org/10.1002/ncr.30248>
- Manfredi M (2010) Hereditary Hamartomatous Polyposis Syndromes. *Gastroenterol Hepatol* 6:185–196
- McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ (2001) Peutz-Jeghers Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al (Hrsg) GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle (Updated 14.07.2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>)
- National Comprehensive Cancer Network (2017) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal (Version 1.2017). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf). Zugegriffen: 14. Juli 2017
- Orloff MS, He X, Peterson C et al (2013) Germline PIK3CA and AKT1 mutations in Cowden and Cowden-like syndromes. *Am J Hum Genet* 92:76–80. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.10.021>
- Peiling Yang S, Ngeow J (2016) Familial non-medullary thyroid cancer: unraveling the genetic maze. *Endocr Relat Cancer* 23:R577–R595. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0067>
- Salloch H, Reinacher-Schick A, Schulmann K et al (2010) Truncating mutations in Peutz-Jeghers syndrome are associated with more polyps, surgical interventions and cancers. *Int J Colorectal Dis* 25:97–107. <https://doi.org/10.1007/s00384-009-0793-0>
- Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA (2001) Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4041–4046. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7903>
- Stratakis CA, Salpea P, Raygada M (2003) Carney Complex. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al (Hrsg) GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle (Updated 29.01.2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1286/>)
- Syngal S, Brand RE, Church JM et al (2015) ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 110:223–262. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.435>
- Tan M-H, Mester J, Peterson C et al (2011) A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Hum Genet* 88:42–56. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.11.013>
- Tan M-H, Mester JL, Ngeow J et al (2012) Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 18:400–407. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2283>
- Utsunomiya J, Gocho H, Miyahara T et al (1975) Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J* 136:71–82
- Valdez JM, Nichols KE, Kesslerwan C (2017) Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *Br J Haematol* 176:539–552. <https://doi.org/10.1111/bjh.14461>
- Villani A, Shore A, Wasserman JD et al (2016) Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 17:1295–1305. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30249-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30249-2)
- Wain KE, Ellingson MS, McDonald J et al (2014) Appreciating the broad clinical features of SMAD4 mutation carriers: a multicenter chart review. *Genet Med* 16:588–593. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.5>
- Wang Z, Wu B, Mosig RA et al (2014) STK11 domain XI mutations: candidate genetic drivers leading to the development of dysplastic polyps in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mutat* 35:851–858. <https://doi.org/10.1002/humu.22549>
- Yehia L, Niazi F, Ni Y et al (2015) Germline heterozygous variants in SEC23B are associated with Cowden syndrome and enriched in apparently sporadic thyroid cancer. *Am J Hum Genet* 97:661–676. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.10.001>