

medgen 2017 · 29:283–295

<https://doi.org/10.1007/s11825-017-0150-6>

Online publiziert: 2. November 2017

© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.



Tim Ripperger<sup>1</sup> · Katharina Wimmer<sup>2</sup> · Christian Kratz<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup> Department für Medizinische Genetik, Molekulare und Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

<sup>3</sup> Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

# Seltene Tumordispositionssyndrome mit Manifestation im Kindesalter

## Einleitung

Pro Jahr wird in Deutschland bei etwa 2100 Kindern/Jugendlichen eine Krebserkrankung diagnostiziert. Bei etwa 3 %, 5 % bzw. 7 % der Tumoren handelt es sich um Medulloblastome, Nephroblastome bzw. Neuroblastome [1]. Derzeit gehen wir davon aus, dass bei mindestens 7–10 % der Kinder/Jugendlichen mit einer Krebserkrankung ein Tumordispositionssyndrom (TDS) vorliegt [2, 3]. TDS sind durch ein erhöhtes Lebenszeitrisko für eine bestimmte Tumorart oder ein charakteristisches Spektrum maligner Erkrankungen gekennzeichnet und können mit anderen klinischen Auffälligkeiten (zum Beispiel Fehlbildungen oder Hautauffälligkeiten) assoziiert sein. Ferner unterscheiden sich die Betroffenen von Patienten mit sporadischen Krebserkrankungen oftmals hinsichtlich Therapietoxizität, -ansprechen und Prognose. Aus klinischer Sicht lassen sich zwei Perspektiven unterscheiden: (1) An welche TDS sollte bei Vorliegen eines bestimmten Tumors differentialdiagnostisch gedacht werden (Krebs-Perspektive) und (2) welches Tumorspektrum und welche altersabhängigen Tumorrisiken sind mit einem diagnostizierten TDS assoziiert (Gen-Perspektive)?

Der Konzeption des vorliegenden Themenheftes zu seltenen TDS folgend, sollen hier gemäß Perspektive (1) TDS dargestellt werden, die mit einem erhöhten Risiko für (a) Wilms-Tumoren

(Nephroblastome), (b) Neuroblastome und (c) Medulloblastome verbunden sind (■ Tab. 1), und gemäß Perspektive (2) die Spektren maligner Erkrankungen erläutert werden, die (a) mit der konstitutionellen Mismatch-Reparatur-Defizienz und (b) mit dem *DICER1*-Syndrom assoziiert sind (■ Tab. 2). Andere relevante Erkrankungen stehen nicht im Fokus dieses Artikels. Wir verweisen hier auf die weiteren Beiträge dieses Themenheftes und eine jüngst publizierte Übersicht der interdisziplinären Arbeitsgemeinschaft zur genetischen Krebsprädisposition der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie [4].

## Wilms-Tumoren (Nephroblastome)

### Klinische Charakteristika

Wilms-Tumoren sind die häufigste pädiatrische Krebserkrankung der Niere und der zweithäufigste intraabdominelle Tumor im Kindesalter. Die Mehrzahl der Erkrankungen (75 %) tritt vor dem fünften Lebensjahr auf. Betroffene sind in der Regel 2–3 Jahre alt und präsentieren sich mit einem Tumor der Niere [5]. Bei 5–10 % der Patienten finden sich bilaterale oder multizentrische Tumoren. Dies kann auf ein TDS hinweisen [6]. Die therapeutische Stratifizierung basiert auf der Einteilung in Risikogruppen, die in Abhängigkeit vom Studienprotokoll auf einer Auswahl aus folgenden Faktoren be-

ruht: Alter bei Diagnosestellung, Tumorgroße/-volumen, Histologie, Ansprechen auf Chemotherapie und molekulargenetische Marker (zum Beispiel „loss of heterozygosity“ in 1p und 16q) [5, 7, 8]. Neben der möglichst vollständigen operativen Tumorsektion werden Chemotherapie und Strahlentherapie eingesetzt. Prinzipiell können Behandlungskonzepte mit neoadjuvanter Chemotherapie und nachfolgender Operation von Strategien mit primär chirurgischer Intervention und adjuvanter Chemotherapie unterschieden werden [7]. Durch konzertierte Behandlungskonzepte nationaler und internationaler Studiengruppen konnte die Gesamtüberlebensrate von Patienten mit Wilms-Tumor von unter 30 auf etwa 90 % gesteigert werden. Aktuelle Herausforderung bleibt die Therapiestratifizierung in Hochrisikogruppen (etwa 25 % aller Fälle) mit Gesamtüberlebensraten unter 90 % und die Feinadjustierung von Therapieprotokollen zur Minimierung von unerwünschten Therapiefolgen wie zum Beispiel doxorubicinassoziierter Kardiotoxizität, Nierenversagen, Wachstumsdefekt und Infertilität [5, 8].

### Genetische Disposition

Typische TDS mit einem erhöhten Wilms-Tumor-Risiko sind mit zwei genomischen Loci im kurzen Arm von Chromosom 11 verbunden: dem *WT1*-Gen in 11p13 und die mit dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom assoziierte Region in 11p15 (ursprünglich auch als

Tab. 1 Ausgewählte Tumordispositionssyndrome – Perspektive 1, Tumor → Gen-Spektrum

Tumor	Gen	Tumordispositionssyndrom/klinische Hinweise	Spezifische (epi-)genetische Alteration	Risiko
Wilms-Tumor (Nephroblastom)	WT1	<b>WAGR-Syndrom</b> Wilms tumor, Aniridie, urogen. Fehlbildung/ Gonadoblastom, MR	Heterozygote Mikrodeletion 11p13 (WT1 und PAX6) contiguous gene Syndrom	WTR 30–60 %
		<b>Denys-Drash-Syndrom</b> diffuse mesangiale Sklerosierung, frühes Nierenversagen, Genitalfehlbildungen, Gonadendysgenese	Heterozygote Punktmutationen in der DNA-bindenden Domäne von WT1 (Exon 8 und 9)	WTR 74–90 %
		<b>Frasier-Syndrom</b> fokal segmentale Glomerusklerose, Gonadendysgenese, Genitalfehlbildungen	Heterozygote Mutationen der Spleißdonorstelle von Intron 9 von WT1	WTR niedrig
	H19, IGF2, KCNQ1, KCNQ1OT1, CDKN1C	Beckwith-Wiedemann-Syndrom	insgesamt (alle Alterationen)	TR 8 % WTR 4 %
			IC2-LoM (~50 %)	TR 3 % WTR <1 %
			Paternale uniparentale Disomie (~20 %)	TR 16 % WTR 8 % HBR 4 % ACR 1 %
			IC1-GoM (~5 %)	TR 28 % WTR 24 %
	CDKN1C-Mutation, maternales Allel (~5 %, bei familiären Fällen ~40 %)	WTR 1 % NTR 3 %		
	Strukturelle Veränderung 11p15 (~1 %)	–		
	CTR9, REST	Familiäre Wilms-Tumore, ad	–	–
Neuroblastom	ALK	Positive Familienanamnese, bilaterale adrenale Tumoren, ALK-Mutation im Tumorgewebe, ad	–	–
	PHOX2B	Positive Familienanamnese, bilaterale adrenale Tumoren, ad	–	–
Medulloblastom	PTCH1/2, SUFU	<b>Gorlin-Syndrom</b> , ad SHH-aktiviertes Medulloblastom, mittleres Erkrankungsalter 2 Jahre, auch bei unauffälligem Phänotyp möglich	–	MBR SUFU ~30 % PTCH1 <2 %
	TP53	<b>Li-Fraumeni-Syndrom</b> , ad SHH-aktiviertes Medulloblastom, mittleres Erkrankungsalter etwa 8–14 Jahre, Chromothripsis im Tumorgewebe	–	–
	APC	<b>Familiäre adenomatöse Polyposis</b> , ad WNT-aktiviertes Medulloblastom, Medulloblastom als möglicher erster Hinweis auf eine familiäre adenomatöse Polyposis	–	MBR ~1 %

ACR Nebennierenkarzinomrisiko, ad autosomal-dominant, ar autosomal-rezessiv, HBR Hepatoblastomrisiko, IC1/2 imprinting centres 1/2, MBR Medulloblastomrisiko, MR mentale Retardierung, NTR Neuroblastomrisiko, TR Tumorrare, WTR Wilms-Tumor-Risiko, – keine spezifischen Angaben

WT2-Lokus bekannt). Das Wilms-Tumor-Risiko ist auch bei Individuen mit weiteren syndromalen Erkrankungen erhöht, einschließlich Bohring-Opitz-Syndrom, MULIBREY (muscle, liver, brain, and eye)-Nanismus, Perlman-Syndrom, PIK3CA-assoziierte segmentale Großwucherkrankungen, Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom und dem Syndrom der gemischten Mosaik-Aneuploidie (mosaic variegated aneuploidy, MAV) [4, 6], auf welche hier nicht näher eingegangen wird (siehe auch Kap. 7 Mosaik/Überwuchersyndrome). Familiäre

Häufungen werden bei etwa 5 % der Wilms-Tumor-Patienten beobachtet. Ursächliche genetische Veränderungen bei familiären Fällen wurden in den Genen REST und CTR9 beschrieben und finden sich nur selten in WT1 [6].

Keimbahnmutationen im WT1-Gen können in Abhängigkeit vom Genotyp zu einem Spektrum von drei charakteristischen Phänotypen führen. (1) Das WAGR-Syndrom (Wilms tumor, aniridia, genitourinary abnormalities/gonadoblastoma, and mental retardation) wird durch eine heterozy-

gote Mikrodeletion in 11p13 hervorgerufen, die das WT1- und PAX6-Gen einschließt und mit einem Wilms-Tumor-Risiko im Kindesalter von 30–60 % einhergeht. (2) Das Denys-Drash-Syndrom (diffuse mesangiale Sklerosierung mit frühem Nierenversagen, Genitalfehlbildungen und Gonadendysgenese) beruht meist auf heterozygoten Punktmutationen in der DNA-bindenden Domäne von WT1 (Exon 8 und 9) und führt zu einem Wilms-Tumor-Risiko von 74–90 %. (3) Das Frasier-Syndrom (fokal segmentale Glomerusklerose, Go-

nadendysgenese/Gonadoblastom, Genitalfehlbildungen) wird hingegen spezifisch durch heterozygote Mutationen der Spleißdonorstelle von Intron 9 des *WT1*-Gens verursacht und ist mit einem niedrigen Wilms-Tumor-Risiko verbunden [5, 6]. Die Wahrscheinlichkeit für eine konstitutionelle pathogene *WT1*-Mutation bei Patienten ohne bilaterale Wilms-Tumoren bzw. urogenitale oder renale Fehlbildungen beträgt etwa 2% [9].

Das *Beckwith-Wiedemann-Syndrom* (BWS) ist durch das variable Auftreten von neonataler Makrosomie, Großwuchs, Organomegalie, Makroglossie, Omphalozele, Hemihypertrophie, neonataler Hypoglykämie, charakteristischer Ohrfalten und Grübchen sowie Nierenfehlbildungen gekennzeichnet. Zur klinischen Diagnose dienen Major- und Minorkriterien [10, 11], die aktuell von einer internationalen Konsensusgruppe überarbeitet werden. Die Erkrankung ist mit epigenetischen und, seltener, genetischen Veränderungen in der BWS-kritischen Region 11p15 assoziiert (Abb. 1a). Die Region enthält zwei „imprinting centres“ (IC, alternativ auch als differenziell methylierte Regionen [DMR] bezeichnet) und fünf Gene: IC1 kontrolliert die Expression der Gene *IGF1* und *H19*. IC2 reguliert die Expression der Gene *CDKN1C*, *KCNQ1* und *KCNQ1OT1* [12]. Fünf verschiedene (epi-)genetische Alterationskategorien sind als Ursache des BWS beschrieben (Abb. 1b): (i) Verlust der IC2-Methylierung des maternalen Allels (IC2-LoM, ~50%), (ii) paternale uniparentale Disomie (pUPD, ~20%), (iii) aberrante IC1-Methylierung des maternalen Allels (IC1-GoM, ~5%), (iv) pathogene heterozygote Mutationen im maternalen *CDKN1C*-Allel (*CDKN1C*<sup>mut</sup>, ~5%, bei familiären BWS-Fällen ~40%), (v) strukturelle genomische Mutationen (Duplikationen [paternal], Inversionen und Translokationen [maternal]) in 11p15 (~1%). Bei etwa 20% der Patienten lässt sich die genetische Ursache derzeit nicht identifizieren [10, 12]. Bei etwa 85% der Patienten ist kein weiteres Familienmitglied betroffen, sodass meist de novo 11p15 Veränderungen vorliegen. Aufgrund einer reduzierten Penetranz wird

medgen 2017 · 29:283–295 <https://doi.org/10.1007/s11825-017-0150-6>  
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

T. Ripperger · K. Wimmer · C. Kratz

## Seltene Tumordispositionssyndrome mit Manifestation im Kindesalter

### Zusammenfassung

Bei etwa 7–10% der pädiatrischen Krebspatienten werden zugrunde liegende Tumordispositionssyndrome (TDS) vermutet. Das Erkennen von TDS hat klinische Implikationen für die Krebsprävention und -früherkennung, die Krebstherapie und -nachsorge, die psychosoziale Unterstützung sowie die Beratung von Angehörigen und Identifizierung weiterer Anlageträger in den betroffenen Familien. Hinweise auf das Vorliegen eines TDS anhand von Eigen- und Familienanamnese, Untersuchungsbefund sowie gegebenenfalls Tumorhistologie und -genetik müssen daher möglichst früh erkannt werden, um bei Verdacht auf Vorliegen eines TDS eine humangenetische Beratung und gegebenenfalls genetische Diagnostik zu veranlassen. Wissenschaftliche Untersuchungen zu TDS liefern Einblicke in die Biologie der Gewebe- und Tumorentwicklung und weisen auf mögliche Ansatzpunkte zielgerichteter Therapien hin. Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht über TDS mit erhöhtem Risiko für Wilms-Tumoren (Nephroblastome), Neuroblastome oder Medulloblastome. Zusätzlich werden

zwei vergleichsweise neu beschriebene Syndrome mit breitem Neoplasiespektrum erläutert: die konstitutionelle Mismatch-Reparatur-Defizienz (CMMRD) und das *DICER1*-Syndrom. Neben der Erläuterung der klinischen Charakteristika und der genetischen Grundlagen werden für die tägliche Praxis Hinweise zur Indikation von genetischen Untersuchungen und Früherkennung bei TDS aufgeführt. Die Betreuung der Betroffenen und ihrer Angehörigen sollte möglichst interdisziplinär erfolgen. Forschung zu TDS, zum Beispiel im Rahmen von Registern für TDS, ist essenziell, um langfristig die medizinische Versorgung von Menschen zu verbessern, die bedingt durch konstitutionelle genetische Veränderungen ein erhöhtes Krebsrisiko haben.

### Schlüsselwörter

Wilms-Tumor (Nephroblastom)-Prädisposition · Neuroblastomprädisposition · Medulloblastomprädisposition · Konstitutionelle Mismatch-Reparatur-Defizienz (CMMRD) · *DICER1*-Syndrom

## Rare cancer-predisposition syndromes manifesting in childhood

### Abstract

Approximately 7–10% of pediatric cancer patients have an underlying cancer-predisposition syndrome (CPS). The diagnosis of a CPS has multiple implications with regard to cancer prevention and surveillance, therapy and follow-up, psychosocial support, and for the counseling and predictive genetic testing of relatives in the affected families. Thus, it is crucial to recognize a CPS based on medical and family history, clinical signs and – if applicable – tumor histology and genetic profile as soon as possible, to allow for an early referral for genetic counseling and testing. Research into CPS provides insights into the biology of tissue and tumor development and indicates possible targeted therapies. Herein, we review selected CPS associated with an increased risk for Wilms tumors (nephroblastoma), neuroblastoma or medulloblastoma. We also discuss two

recently described CPS with a broad cancer spectrum: constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) and *DICER1* syndrome. In addition to summarizing the clinical features and genetic causes of CPS, we discuss expert recommendations for daily practice on genetic testing and early diagnosis. A multidisciplinary approach is recommended when caring for individuals with CPS. Further research into CPS, e. g., through registries for CPS, is crucial to improving the care of individuals with an increased cancer risk due to constitutional gene mutations.

### Keywords

Wilms tumor (nephroblastoma) predisposition · Neuroblastoma predisposition · Medulloblastoma predisposition · Constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) · *DICER1* syndrome

Tab. 2 Ausgewählte Tumordispositionssyndrome – Perspektive 2, Gen → Tumor-Spektrum

Gen	Tumordispositionssyndrom	Tumorspektrum
<i>PMS2</i> , <i>MSH6</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i>	Konstitutionelle Mismatch-Reparatur-Defizienz (CMMRD), ar	Ab der 1. Dekade: Glioblastome und andere high-grade Gliome sowie maligne hämatologische Neoplasien (v. a. media- stinale T-NHL)  Ab der 2.–3. Dekade: Lynch Syndrom-assoziierte Karzinome, v. a. kolorektale Karzinome
<i>DICER1</i>	DICER1-Syndrom, ad	Häufig: Pleuropulmonales Blastom, multinoduläre Struma, Sertoli-Leydig-Zell-Tumor des Ovars, zystische Nephrome  Moderat häufig: embryonales Rhabdomyosarkom der Cervix  Selten: Wilms-Tumor, chondromesenchymale Hamartome in der Nase  Sehr selten: Medulloblastom, Neuroblastom

ad autosomal-dominant, ar autosomal-rezessiv, CMMRD constitutional mismatch repair deficiency, T-NHL T-Zell Non-Hodgkin-Lymphom

jedoch auch in diesen Fällen eine genetische Testung von klinisch gesunden Verwandten ersten Grades hinsichtlich der beim Patienten nachgewiesenen Veränderung empfohlen [11].

Patienten mit BWS haben ein erhöhtes Risiko für Wilms-Tumoren und Hepatoblastome, seltener auch für Neuroblastome und Nebennierenkarzinome [5, 10, 11]. Das Risiko für die Entwicklung embryonaler Tumoren hängt von der zugrunde liegenden (epi-)genetischen Veränderung ab (■ Tab. 1). Das höchste Wilms-Tumor-Risiko von etwa 24 % wurde in der Subgruppe von Patienten mit IC1-GoM beobachtet. Mit etwa 8 % ebenfalls relativ hoch ist das Wilms-Tumor-Risiko bei BWS-Patienten mit paternaler UPD in 11p15. Diese Patienten haben zudem ein erhöhtes Risiko für Hepatoblastome und Nebennierenkarzinome. Patienten mit IC2-LoM haben ein vergleichsweise niedriges Wilms-Tumor-Risiko (<1 %) [13–15]. Interessanterweise sind BWS-assoziierte Keimbahnmutationen im *CDKN1C*-Gen mit Neuroblastomen assoziiert [14]. Die meisten Tumoren bei BWS-Patienten manifestieren sich vor dem achten Lebensjahr, können selten aber auch später auftreten [10].

### Genetische Untersuchung, Früherkennung

Genetische Untersuchungen bei Patienten mit einem Wilms-Tumor sollten differentialdiagnostisch in Abhängigkeit

vom klinischen Phänotyp des Patienten, der Familienanamnese sowie der Tumormanifestation erfolgen. Für einen praktischen Leitfadens verweisen wir auf die Zusammenfassung von Dome und Huff [6]. Eine molekulargenetische Differenzierung ist bei Verdacht auf BWS für die Planung der Früherkennung und die Beurteilung des Wiederholungsrisikos unerlässlich. Genetische Untersuchungen müssen sowohl epigenetische als auch genetische Aberrationen berücksichtigen.

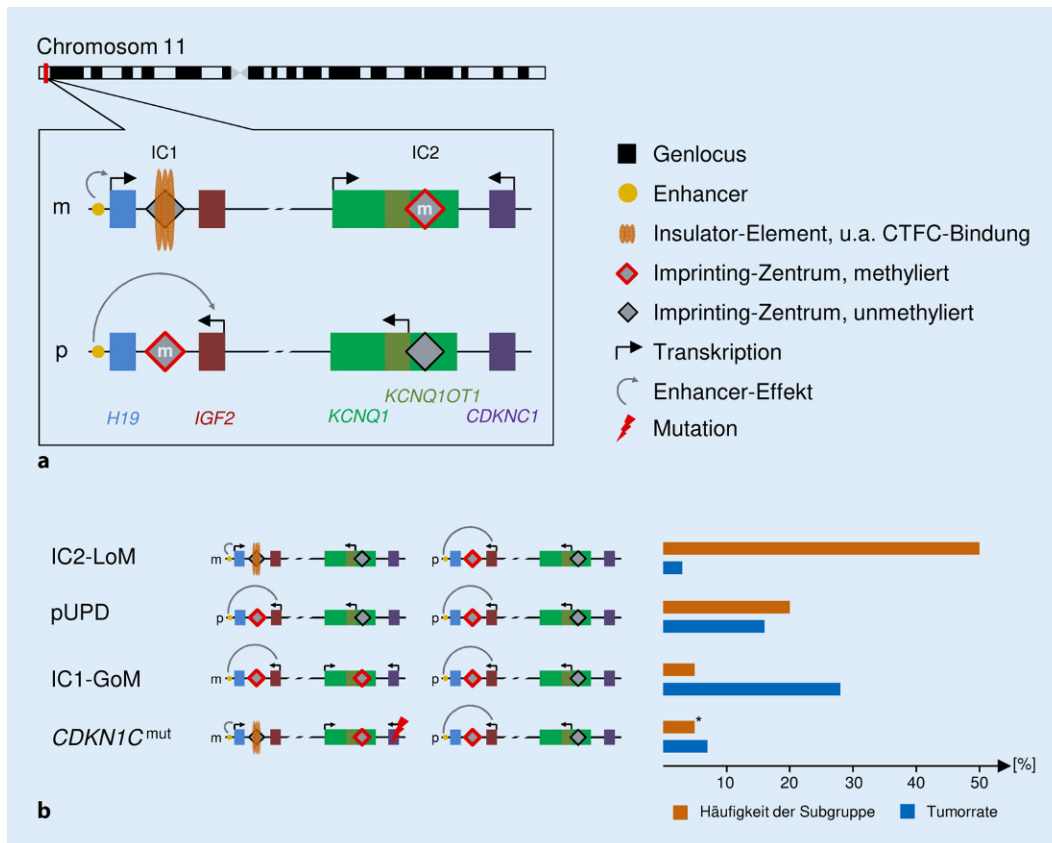
Eine aktuelle Arbeit einer Arbeitsgruppe der „American Association for Cancer Research“ (AACR) empfiehlt bei allen Patienten mit einem Wilms-Tumor-Risiko von  $\geq 1$  % im Kindesalter abdominelle Ultraschalluntersuchungen alle drei Monate bis zum siebten Geburtstag. Dies gilt auch für Syndrome (zum Beispiel Bohring-Opitz, MULIBREY-Nanismus oder Perlman), auf die hier nicht näher eingegangen wird [3, 16]. In Abhängigkeit von der Grunderkrankung des Patienten sind gegebenenfalls zusätzliche Untersuchungen notwendig [6, 16].

## Neuroblastome

### Klinische Charakteristika

Neuroblastome sind die häufigste solide extrakranielle Krebserkrankung im Kindesalter und der häufigste maligne Tumor im ersten Lebensjahr. Die Inzidenz liegt bei etwa zehn Fällen pro

Million Kinder unter 15 Jahren [17, 18]. Die Tumoren entstehen aus Vorläuferzellen des sympathischen Nervensystems, die aus der Neuralleiste des sich entwickelnden Embryos hervorgehen. Meist sind Neuroblastome im Nebennierenmark lokalisiert, können aber auch in sympathischen Ganglien entstehen [19, 20]. Das mittlere Erkrankungsalter ist 19 Monate [21]. Neunzig Prozent aller Neuroblastome werden vor dem zehnten Lebensjahr diagnostiziert [22]. Neben klinischen Symptomen, die durch das Wachstum des Tumors bedingt sind, können Neuroblastome zu paraneoplastischen Syndromen führen [18] (zum Beispiel autoimmunbedingtes Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom mit Ataxie, schnellen Augenbewegungen und irregulären Muskelbewegungen [23] oder infolge von sezernierten Hormonen). Der klinische Verlauf einer Neuroblastomerkrankung ist heterogen. Er reicht von Erkrankungen mit spontaner Tumorregression bis hin zu aggressiven weit fortgeschrittenen Erkrankungen mit schlechter Prognose. Die klinische Heterogenität spiegelt sich in den Therapiekonzepten wider, die von „keiner Therapie“ bei zu erwartender Spontanremission bis hin zu multimodalen Behandlungsstrategien mit Tumorresektion, Radiochemotherapie inklusive autologer Stammzelltransplantation und Immuntherapie reichen [24]. Für die Risikostratifizierung entscheidend sind (i) das Alter bei Diagnosestellung, (ii) die Ausbreitung des Primärtumors und



**Abb. 1** ▲ Beckwith-Wiedemann-Syndrom kritische Region. **a** Unter dem Ideogramm von Chromosom 11 sind relevante Elemente des maternalen (*m*) und paternalen (*p*) Allels vereinfacht dargestellt. Die IC1-Methylierung des paternalen Allels verhindert die Entwicklung eines Insulator-Elements und erlaubt die Interaktion des Enhancer-Elements mit *IGF2*. Das wachstumsfördernde *IGF2*-Gen wird paternal exprimiert. Auf dem maternalen Allel unterbindet der Insulator die Interaktion von Enhancer und *IGF2* und es erfolgt die Bildung verschiedener nicht kodierender Transkripte vom *H19*-Lokus. Die IC2-Methylierung auf dem maternalen Allel verhindert die Expression der langen nicht kodierenden RNA *KCNQ1OT1*, deren Expression auf dem paternalen Allel zu einem allelspezifischen Imprinting in *cis* führt. **b** Schematische Darstellung der vier häufigsten Subgruppen sowie Veranschaulichung ihrer prozentualen Häufigkeit (*orange*) und Tumorraten (*blau*). \* Bei familiären Fällen Ursache bei bis zu 40 % der Fälle; **IC2-LoM** IC2 loss of methylation, **pUPD** paternale uniparentale Disomie, **IC1-GoM** IC1 gain of methylation, **CDKN1C<sup>mut</sup>** *CDKN1C*-Genmutation. Abbildung modifiziert nach [12]

möglicher Metastasen (zum Beispiel in Lymphknoten, Knochen, Knochenmark, Haut, Leber und andere), (iii) die Histologie sowie (iv) charakteristische somatische genetische Veränderungen. Diese Marker finden Berücksichtigung in dem „international neuroblastoma risk group pretreatment classification“ Schema und erlauben die Einteilung in 16 Risikogruppen, sodass der Behandlungsumfang dem Risiko entsprechend angepasst werden kann [25].

## Genetische Disposition

Etwa 1–2 % aller Neuroblastome treten familiär auf [19, 20]. Weitere Hinweise auf ein zugrunde liegendes TDS sind ein im Vergleich zum Durchschnitt jünge-

res Erkrankungsalter der Patienten sowie multifokale oder bilaterale Tumoren [20, 22, 26]. Familiäre Neuroblastome folgen meist einem autosomal-dominanten Erbgang und sind durch eine inkomplette Penetranz mit starker intrafamiliärer Variabilität gekennzeichnet [26]. Als genetische Ursache wurden heterozygote Keimbahnmutationen in Genen identifiziert, deren Proteinprodukte bei der Entwicklung des sympathischen Nervensystems von Bedeutung sind. Im Rahmen dieser Übersicht fokussieren wir auf konstitutionelle genetische Veränderungen der Gene *ALK* und *PHOX2B* [20, 26]. Daneben spielen aber auch andere Syndrome eine Rolle, zum Beispiel RASopathien (insbesondere Costello-Syndrom), das Li-Fraumeni-Syndrom, das BWS mit

Keimbahnmutationen im *CDKN1C*-Gen (siehe oben), das Sotos-Syndrom und das Weaver-Syndrom [4].

Das *PHOX2B*-Gen kodiert für einen Transkriptionsfaktor und gehört zur Familie der paired-type homeobox Gene. Das Genprodukt ist an regulatorischen Prozessen der neuronalen Differenzierung des sympathischen Nervensystems beteiligt. Konstitutionelle „loss-of-function“ Mutationen waren die erste beschriebene genetische Disposition für Neuroblastome. Als ursächliche Mutationen des *PHOX2B*-Gens sind sogenannte Polyalanin-Repeat-Expansionsmutationen (PARMs), nicht-PARMs sowie größere Deletionen beschrieben [27, 28]. Die Mehrzahl der Patienten weist zusätzliche Symptome wie eine

kongenitale zentrale Hypoventilation und/oder einen Morbus Hirschsprung auf [29]. *PHOX2B*-Mutationen sind für etwa 10 % der hereditären Neuroblastome verantwortlich [26].

Das *ALK*-Gen trägt die genetischen Informationen für eine Rezeptortyrosinkinase. Der Rezeptor wird in Vorläuferzellen des sympathischen Nervensystems exprimiert und ist in sich entwickelnden Zellen des Gehirns und spezifischen Nervenzellen für die Balance zwischen Proliferation und Differenzierung mitverantwortlich [20, 29]. Aktivierende Mutationen des *ALK*-Gens, die zur konstitutiven Phosphorylierung und Aktivierung führen, sind die häufigste Ursache hereditärer Neuroblastome und finden sich in etwa 80 % der Fälle [26, 30]. Unter den bekannten „hot spot“ Mutationen stellt NM\_004304.4:c.3824G>A p.(Arg1275Gln) (rs113994087) die häufigste Keimbahnveränderung dar und zeigt eine nahezu vollständige Penetranz [26]. Diese Mutation ist für etwa 45 % der hereditären Fälle verantwortlich [29]. Das Codon 1275 betreffende Mutationen finden sich auch als häufige somatische Mutation (etwa 3 % aller Tumoren bzw. 43 % der Tumoren mit *ALK*-Mutation) [31].

Die Identifikation ursächlicher genetischer Veränderungen bei familiären Neuroblastomen, die Ergebnisse genomweiter Assoziationsstudien sowie die Charakterisierung rekurrenter somatischer Mutationen bei Neuroblastomen tragen zu einem besseren molekularen Verständnis dieser Tumorentität bei. Sie bilden die Grundlage verbesserter Risikoklassifikationen sowie neuer Therapiestrategien [20, 24, 25].

### Genetische Untersuchung, Früherkennung

Eine genetische Keimbahndiagnostik des *ALK*- und *PHOX2B*-Gens sollte bei Patienten mit positiver Familienanamnese sowie bei bilateralen adrenalen Tumoren erfolgen [17]. Zudem sollten Symptome, die auf eine syndromale Neuroblastomdisposition hinweisen können, bzw. der Nachweis einer pathogenen *ALK*-Mutation im Tumorgewebe, zu einer Keimbahn-

diagnostik der assoziierten Gene bzw. des *ALK*-Gens führen.

Aktuelle Empfehlungen zur Früherkennung von Risikopersonen, zum Beispiel Kindern mit einer pathogenen *ALK*- oder *PHOX2B*-Mutation, mit oder ohne vorausgegangener Neuroblastomerkrankung, beinhalten abdominelle Ultraschalluntersuchungen, Röntgen des Thorax und Untersuchungen der renalen Ausscheidung von Katecholaminen, dreimonatlich bis zum sechsten Lebensjahr, danach sechsmonatlich bis zum zehnten Lebensjahr. Diese Früherkennungsrichtlinie basiert auf einer aktuellen Empfehlung einer Arbeitsgruppe der AACR [32].

## Medulloblastome

### Klinische Charakteristika

Das Medulloblastom ist der häufigste maligne Hirntumor im Kindesalter und zählt zu den embryonalen Tumoren des zentralen Nervensystems. Neben den klassischen histologischen Kategorien führte die molekulargenetische Charakterisierung von Medulloblastomen zur Definition von vier distinkten Subgruppen [33, 34], die in Zukunft weitere Differenzierungen erfahren werden [35–37]. Ziel dieser Klassifizierungen ist die Verbesserung der risikoadaptierten Therapie, das heißt die Steigerung der Heilungsrate bei Minimierung unerwünschter therapieassoziiierter Langzeitfolgen (zum Beispiel intellektuelle und neuroendokrine Beeinträchtigungen) sowie die Identifikation aberranter Signaltransduktionswege als Angriffspunkt zielgerichteter Therapieansätze [33]. Nach der neuesten WHO-Klassifikation werden die folgenden vier genetisch definierten Medulloblastom-Subgruppen unterschieden und der klassischen histologischen Einteilung gegenübergestellt [33, 34]: (i) WNT-aktiviert, (ii) SHH-aktiviert mit *TP53*-Mutation, (iii) SHH-aktiviert ohne *TP53*-Mutation und (iv) nicht WNT- und nicht SHH-aktiviert (Gruppe 3 und Gruppe 4) [33, 34].

## Genetische Disposition

Zu den praktisch relevanten TDS mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein Medulloblastom zählen das Gorlin-Syndrom, das Li-Fraumeni-Syndrom und die familiäre adenomatöse Polyposis.

Das *Gorlin-Syndrom* (Basalzellenävi-Syndrom, Gorlin-Goltz-Syndrom, nävoïdes Basalzellkarzinom-Syndrom) ist durch multiple Basalzellkarzinome vor dem 30. Lebensjahr, odontogene Keratozysten des Kieferknochens, Rippen-/Wirbelkörperfehlbildungen, Kalzifizierungen der *Falx cerebri* vor dem 20. Lebensjahr und palmoplantare „pits“ (grübchenförmige Defekte der Hornschicht) gekennzeichnet. Etwa 60 % der Patienten zeigen eine charakteristische Fazies (Makrozephalie mit frontoparietaler Betonung („frontal bossing“), grobe Gesichtszüge, Hypertelorismus, Augenfehlbildungen, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte). Die klinische Diagnose des Syndroms basiert auf Major- und Minorkriterien [38, 39]. Ursächliche genetische Keimbahnmutationen, die zu einer Entthemmung des SHH-Signalweges führen, wurden im *PTCH1*-Gen und seltener im *SUFU*-Gen identifiziert. In einer Familie wurde eine pathogene Variante im *PTCH2*-Gen beschrieben [40].

Etwa 5 % der Personen mit Gorlin-Syndrom entwickeln ein Medulloblastom und etwa 10 % der Medulloblastompatienten mit Erstdiagnose vor dem zweiten Lebensjahr sind Anlageträger für ein Gorlin-Syndrom, wobei das Medulloblastom der einzige phänotypische Hinweis auf die zugrunde liegende genetische Disposition sein kann [41, 42]. Das Medulloblastomrisiko ist bei Trägern einer pathogenen *SUFU*-Mutation höher als bei *PTCH1*-assoziierten Erkrankungen (~30 % versus <2 %) [39, 41]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei zwei Jahren [41]. Es handelt sich um Medulloblastome des SHH-aktivierten Subtyps [33]. Darüber hinaus ist ein weites Spektrum seltener auftretender Tumoren beschrieben. Mädchen und Frauen haben ein erhöhtes Risiko für Fibrome an Herz und Ovarien [39, 41]. De-novo-Mutationen finden sich bei 25 % der Fälle [39]. Bei einer sehr varia-

Hier steht eine Anzeige.



blen klinischen Expressivität geht man bei *PTCH1*-assoziierten Erkrankungen von einer vollständigen und bei *SUFU*-assoziierten Erkrankungen von einer verminderten Penetranz aus [39]. Kieferzysten sind im Kontext *SUFU*-assoziiertes Gorlin-Syndrom nicht berichtet. Aufgrund der bestehenden Strahlensensibilität sollten Sonnenexposition sowie diagnostische und therapeutische Strahlenexpositionen nach Möglichkeit vermieden werden [39].

Patienten mit *Li-Fraumeni-Syndrom* (LFS) infolge einer heterozygoten pathogenen Keimbahnmutation im *TP53*-Gen haben ein erhöhtes Risiko für SHH-aktivierte Medulloblastome. Für eine ausführliche Darstellung des LFS verweisen wir auf den gesonderten Artikel im vorliegenden Themenheft (siehe Kap. 2 Syndrome mit breitem Tumorspektrum). Bemerkenswert erscheint die Assoziation von LFS-assoziierten, SHH-aktivierten Medulloblastomen mit Chromothripsis und ihre Anreicherung in der für SHH-aktivierte Medulloblastome eher untypischen Altersgruppe von 8–14 Jahren [33] bzw. der aktuell definierten Subgruppe SHH-aktivierter Medulloblastome mit Erkrankungsalter > 4,3 Jahre ( $MB_{SHH-Child}$ ) [35].

Darüber hinaus gehört das Medulloblastom zum Tumorspektrum der auf *APC*-Keimbahnmutationen beruhenden *familiären adenomatösen Polyposis* (FAP). *APC*-Keimbahnmutationen sind mit WNT-aktivierten Medulloblastomen assoziiert [43]. Auch wenn das Risiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht ist, beträgt das absolute Erkrankungsrisiko bei der FAP nur etwa 1 %. Allerdings kann es sich beim Medulloblastom um die Erstmanifestation der Erkrankung handeln [44], sodass die differentialdiagnostische Berücksichtigung wichtig ist, um bei Bestätigung der Verdachtsdiagnose bei den Patienten rechtzeitig mit der intensivierten koloskopischen Vorsorge beginnen zu können.

Darüber hinaus gibt es Berichte über Medulloblastom-Assoziationen bei Patienten mit pathogenen Keimbahnmutationen in den Genen *CREBBP* und *EP300* (Rubinstein-Taybi-Syndrom) sowie biallelen Mutationen im *NBN-Gen* (Nijme-

gen-Breakage-Syndrom), den Mismatch-Reparaturgenen (konstitutionelle Mismatch-Reparatur-Defizienz) und dem *BRCA2*- und *PALB2-Gen* (Fanconi-Anämie) [4, 33].

## Genetische Untersuchung, Früherkennung

Neben den klinischen Kriterien für die Diagnose/Verdachtsdiagnose der FAP, des Gorlin-Syndroms oder des LFS sollten hinsichtlich des assoziierten Medulloblastomrisikos klinische, histologische und molekulargenetische Merkmale, die hinweisend auf eines der Syndrome sein könnten, als Indikation zur genetischen Untersuchung der Gene *APC*, *PTCH1*, *SUFU* und *TP53* dienen. Aufgrund der weitreichenden klinischen Konsequenzen hinsichtlich Therapietoxizität und Früherkennung ist die Identifikation einer prädisponierenden Erkrankung von großer klinischer Relevanz. Letztlich ist – unabhängig von zusätzlichen Hinweisen auf eine syndromale Erkrankung – bei allen Kindern mit einem SHH-aktivierten Medulloblastom eine genetische Untersuchung der Gene *SUFU*, *PTCH1* und *TP53* indiziert. Chromothripsis ist ein weiterer starker Hinweis auf das Vorliegen eines LFS. Für die empfohlenen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen bei FAP, Gorlin-Syndrom sowie LFS verweisen wir auf die aktuellen Stellungnahmen der Arbeitsgruppe der AACR [41, 43, 45].

## Konstitutionelle Mismatch-Reparatur-Defizienz

Die konstitutionelle Mismatch-Reparatur-Defizienz (constitutional mismatch repair deficiency, CMMRD) zählt zu den seltenen pleiotropen TDS und ist mit einem sehr hohen Krebsrisiko im Kindesalter assoziiert [46].

## Genetische Grundlagen

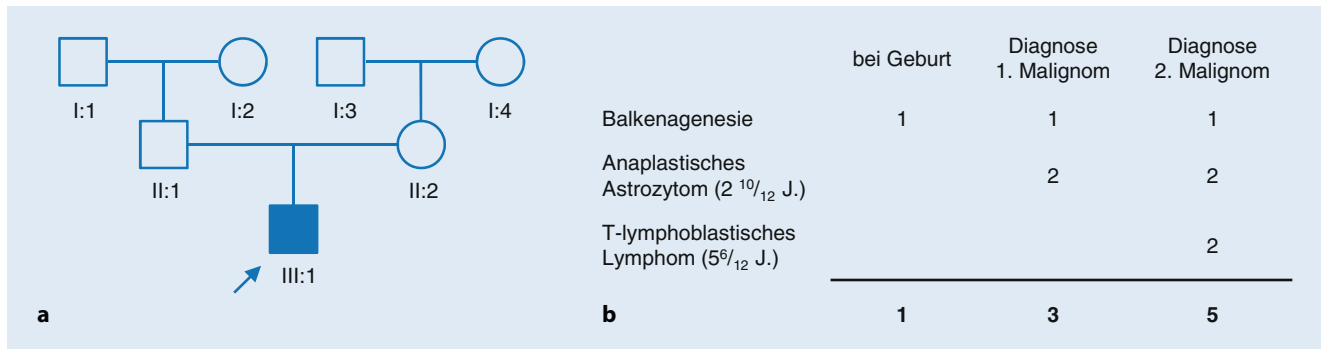
Die Erkrankung wird durch biallele Keimbahnmutationen in einem der DNA-Reparaturgene (Mismatch-Repair [MMR]-Gene) *PMS2*, *MSH6*, *MSH2* oder *MLH1* verursacht. Die Erkrankung

folgt dem autosomal-rezessiven Erbgang. Heterozygote Anlageträger sind formal vom autosomal-dominant vererbten Lynch-Syndrom bzw. erblichen kolorektalen Karzinom ohne Polyposis (HNPCC) betroffen. Im Gegensatz zum Lynch-Syndrom ist die CMMRD überwiegend (~80 %) durch Mutationen im *PMS2*- und *MSH6-Gen* bedingt [47].

## Tumorspektrum

Das klinische Spektrum ist im Kindesalter vor allem durch maligne Hirntumoren (insbesondere Glioblastome und andere „high-grade“ Gliome) sowie maligne hämatologische Neoplasien (vor allem mediastinale T-Zell Non-Hodgkin-Lymphome) gekennzeichnet [47, 48]. Ab der zweiten und dritten Lebensdekade treten zudem Lynch-Syndrom assoziierte Karzinome, meist kolorektale Karzinome, auf [47]. Nahezu alle Patienten entwickeln in der zweiten bis dritten Lebensdekade auch einzelne bis zahlreiche adenomatöse Polypen in Dick- und Dünndarm, die gegebenenfalls differentialdiagnostisch von einer FAP abgegrenzt werden müssen [49]. Eine Fülle anderer Krebserkrankungen (zum Beispiel embryonale Tumoren, Sarkome und andere) wurde im CMMRD-Kontext beschrieben [47, 50]. Multiple Pilomatrixome können auf eine CMMRD-Erkrankung hinweisen, treten aber auch im Kontext anderer TDS auf [47, 51]. Neben dem charakteristischen Tumorspektrum zeigen viele Betroffene auch charakteristische nicht-neoplastische Veränderungen, insbesondere Neurofibromatose Typ 1 (NF1)-typische oder auch NF1-untypische (unscharf begrenzte und uneinheitlich gefärbte) Café-au-lait-Flecken, aber auch Hypopigmentierungen der Haut, eine Agenesie des Corpus callosum oder milde Immunglobulin-class-switch-Defekte [47]. Diese sind häufig für die Diagnosestellung von wegweisender Bedeutung. Trotz der in der Regel vorliegenden heterozygoten Anlageträgerschaft der Eltern, was gleichbedeutend mit der molekulargenetischen Diagnose eines Lynch-Syndroms ist, erfüllen die Familien selten die klinischen Verdachtskriterien für ein Lynch-Syndrom (Amsterdam- bzw. revidierte





**Abb. 2** ▲ CMMRD-Patient mit verzögerter Diagnosestellung. **a** Stammbaum. **b** C4CMMRD-Score Indexpatient III:1. Bei dem erstgeborenen Sohn (III:1) eines gesunden, nicht-blutsverwandten Elternpaares (II:1, II:2) ohne eigene Krebserkrankung oder Lynch-Syndrom-assoziierte Tumoren in der Familienanamnese wurde pränatal eine Hirnfehlbildung diagnostiziert. Nach der Geburt wurde diese als Balkenagenesie (1 Punkt) bestätigt. Zudem zeigten sich zwei kapillare Hämangiome. Im Alter von 2<sup>10/12</sup> Jahren wurde ein anaplastisches Astrozytom im Spinalkanal diagnostiziert (2 Punkte). Mit 5<sup>6/12</sup> Jahren entwickelte der Junge ein T-lymphoblastisches Lymphom (2 Punkte). Zu diesem Zeitpunkt wurde der CMMRD-Verdacht geäußert. Immunhistochemisch wurde bei der Untersuchung des Astrozytoms ein Ausfall von PMS2 im neoplastischen und nicht-neoplastischen Gewebe nachgewiesen. Das neoplastische Gewebe zeigte zudem einen Ausfall von MLH1. Die genetische Untersuchung identifizierte die compound heterozygoten Keimbahnmutationen PMS2:c.(538-?\_803+?del)+(1121dupA)p.(Glu180HisfsTer30)+(Gln375AlafsTer7). Dieser Befund bestätigte die Verdachtsdiagnose einer CMMRD bei dem Indexpatienten (III:1; C4CMMRD-Score in **b**). Unter Berücksichtigung des Dreipunktesystems des C4CMMRD-Konsortiums hätte bereits bei Diagnose des anaplastisches Astrozytoms der Verdacht auf eine CMMRD gestellt werden können. (Erstbeschreibung in [70])

Bethesda-Kriterien), was vor allem auf die niedrigere Penetranz von *PMS2*- und *MSH6*-Mutationen zurückzuführen ist [47].

### Genetische Untersuchung, Früherkennung

Basierend auf den neoplastischen und nicht-neoplastischen Charakteristika der CMMRD wurde durch das europäische „Care for CMMRD“ (C4CMMRD)-Konsortium ein Dreipunktesystem entwickelt, mit dessen Hilfe Patienten identifiziert werden können, bei denen der Verdacht auf CMMRD abgeklärt werden sollte (▣ **Abb. 2**; [47]). Klinisch relevant ist die phänotypische Überlappung mit der NF1 [52, 53] und der FAP [54]. Bei bestehendem Verdacht auf eine CMMRD sollte die immunhistochemische Expression der MMR-Proteine PMS2, MSH6, MSH2 und MLH1 sowie eine Untersuchung auf Mikrosatelliteninstabilität (MSI) im Tumorgewebe erfolgen. Dabei ist zu beachten, dass der Expressionsverlust im Gegensatz zum Lynch-Syndrom in neoplastischen und nicht-neoplastischen Gewebeanteilen nachweisbar ist. Des Weiteren zeigt die für das Lynch-Syndrom entwickelte Mikrosatellitenanalyse bei CMMRD-assoziierten Ge-

hirntumoren häufig keine klare MSI an. Ergänzend oder alternativ kann daher auch eine Untersuchung auf „germline MSI“ (gMSI) erfolgen, die eine MSI in DNA aus Lymphozyten des peripheren Blutes nachweist. Hierbei ist zu beachten, dass diese Untersuchung bei *MSH6*-assoziiierter CMMRD nicht aussagekräftig ist [55]. Bei der Analyse von *PMS2* ergeben sich besondere Herausforderungen aus dem Vorliegen des Pseudogens *PMS2CL* sowie einer Vielzahl komplexer Genvarianten. Mit spezifischen Mutationsnachweismethoden kann diesen aber effektiv begegnet werden [56, 57]. Bei fehlendem Nachweis einer sicher oder wahrscheinlich pathogenen Mutation kann eine ergänzende funktionelle Analyse von EBV-immortalisierten lymphoblastoiden Zelllinien aufschlussreich sein [58]. Zur von Expertengruppen empfohlenen Früherkennung verweisen wir auf die aktuellen Empfehlungen des europäischen C4CMMRD-Konsortiums [59] und der AACR-Arbeitsgruppe [60]. Die Indikation zur Krebsfrüherkennung sollte nach ausführlicher interdisziplinärer Beratung der Betroffenen bzw. der Eltern von betroffenen Kindern erwogen werden.

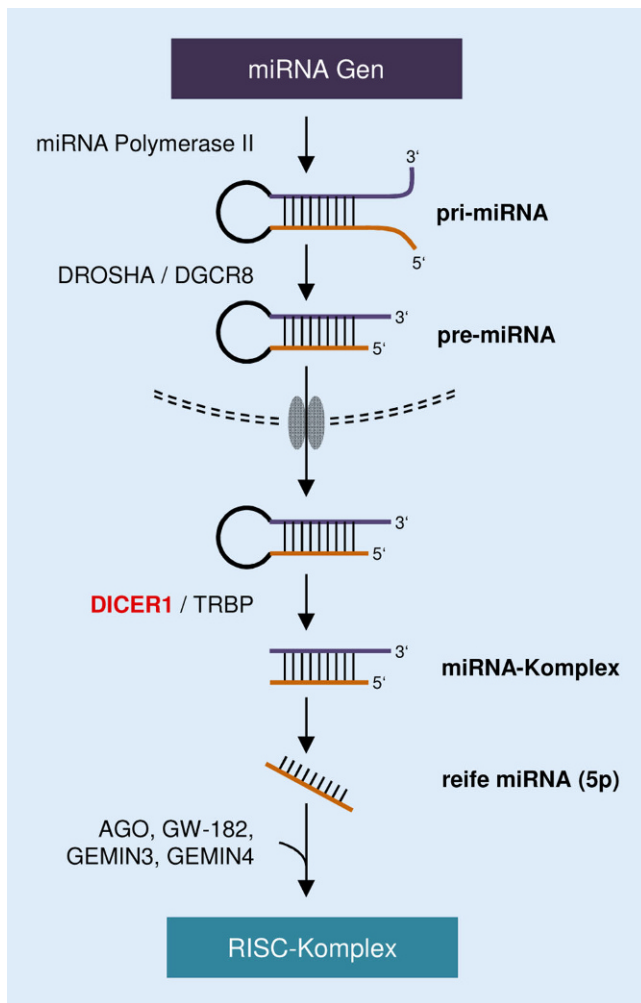
### DICER1-Syndrom

Das *DICER1*-assoziierte TDS zählt zu den pleiotropen Erkrankungen mit einem breiten Tumorspektrum. Initial wurde es aufgrund seiner Beschreibung im Kontext pleuropulmonaler Blastome und assoziierter Tumoren/Dysplasien [61] auch „pleuropulmonales Blastom, familiäres Tumor- und Dysplasie-Syndrom“ genannt.

### Genetische Grundlagen

*DICER1* kodiert für eine Ribonuklease (RNase) III Endonuklease, die an der Prozessierung von micro-RNA-Vorläufermolekülen (pre-miRNAs) zu reifen micro-RNAs (miRNAs) beteiligt ist (▣ **Abb. 3**). Zudem ist *DICER1* bei der Bildung des „RNA-induced silencing complex“ (RISC) und der Vermittlung von Protein-Protein-Interaktion von Bedeutung. miRNAs spielen eine entscheidende Rolle bei der posttranskriptionellen Regulation der Genexpression ihrer Zielgene, indem sie die Proteinexpression durch Translationsrepression sowie Deadenylierung und Abbau der mRNA hemmen [62, 63].

Das *DICER1*-Syndrom ist in der Regel die Folge von konstitutiven „loss-of



**Abb. 3** ▲ miRNA-Prozessierung. Der kanonische Weg der humanen miRNA-Prozessierung beginnt mit der Transkription eines Vorläufermoleküls, das als pri-miRNA bezeichnet wird. Die nukleäre Prozessierung des Transkripts am 5'- und 3'-Ende des Moleküls erfolgt durch einen DROSHA/DGCR8-Komplex. Das Produkt wird als pre-miRNA bezeichnet. Es wird aus dem Kern exportiert. Im Zytosol entsteht durch eine DICER1/TRBP-Komplex vermittelte Prozessierung ein miRNA-Komplex aus reifer 5p- und 3p-miRNA. Die reife miRNA kann dann mit anderen Faktoren den sogenannten „RNA-induced silencing complex“ (RISC) bilden. Dieser Komplex vermittelt die Hemmung der Proteinexpression von Zielgenen durch Translationsrepression sowie Deadenylierung und Abbau der mRNA. Abbildung modifiziert nach [63]

function“ Mutationen. In Kontrast zum klassischen Knudson-Modell des somatischen „second hit“, der zur biallelen Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen führt, handelt es sich bei den im Rahmen der Tumorentstehung erworbenen somatischen „second hit“ Mutationen in *DICER1* meist um Missensemutationen in einer der beiden RNase III Domänen. Diese Mutationen führen mutmaßlich zu einem veränderten 3p/5p-miRNA-Verhältnis, das die Tumorentstehung und Progression im Kontext anderer genetischer Ereignisse fördert [62]. Bemerkenswert ist

in diesem Zusammenhang der Bericht von als somatisches Mosaik vorliegenden *DICER1*-Mutationen der RNase IIIb Domäne, die zu einer syndromalen Erkrankung mit Entwicklungsverzögerung, Lungenzysten, Großwuchs und Wilms-Tumoren führen (GLOW-Syndrom: global development delay, lung cysts, overgrowth, Wilms tumor) [64].

Die *DICER1*-assoziierte Krebsdisposition folgt dem autosomal-dominanten Erbgang und ist durch eine niedrige Penetranz und variable Expressivität gekennzeichnet. Die Penetranz wird aktuell mit etwa 15 % angegeben. Klinisch bleiben

etwa 80 % der männlichen und 50 % der weiblichen Mutationsträger asymptomatisch. Valide Angaben zur Penetranz sind allerdings erst nach Untersuchungen größerer Fallzahlen möglich [62]. Pathogene de novo Mutationen finden sich bei etwa 20 % der Betroffenen [65].

## Tumorspektrum

Das Spektrum assoziierter Tumoren des *DICER1*-Syndroms ist vielfältig und umfasst benigne und maligne Tumoren. Es wird zwischen häufigen, moderat häufigen, seltenen und sehr seltenen Tumoren unterschieden [62]. Ein charakteristischer und häufiger Tumor ist das pleuropulmonale Blastom. Die Untersuchung von familiären pleuropulmonalen Blastomen hatte zur Erstbeschreibung des *DICER1*-assoziierten TDS geführt [61]. Weitere häufige oder moderat häufig assoziierte Tumoren sind die multinoduläre Struma der Schilddrüse [66], der Androgen-produzierende Sertoli-Leydig-Zell-Tumor des Ovars (seltener auch andere Keimstrang-Stromatumoren „sex cord stromal tumors“), zystische Nephrome [67] und embryonale Rhabdomyosarkome (Botryoides-Sarkom) des Gebärmutterhalses [68]. Eine generelle Assoziation mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen besteht nicht [66], dennoch wird von einem erhöhten Risiko bei Anlageträgern ausgegangen [69]. Zu den selteneren und sehr seltenen Tumoren zählen zum Beispiel Wilms-Tumoren, juvenile hamartomatöse Polypen des Intestinums, Neuroblastome, Medulloblastome, Medulloepitheliome des Ziliarkörpers, nasale chondromesenchymale Hamartome und Pineoblastome [62]. Die Mehrzahl der Tumorerkrankungen tritt im Kindesalter auf, doch sind embryonale Rhabdomyosarkome der Cervix, Keimstrang-Stromatumoren des Ovars sowie die multinoduläre Struma der Schilddrüse bis ins Erwachsenenalter relevant [62].

## Genetische Untersuchung, Früherkennung

Generelle Kriterien, die eine Indikationsstellung für eine genetische Untersuchung des *DICER1*-Gens erlau-

---

ben, sind derzeit in Vorbereitung [69]. Wegweisend für eine *DICER1*-assoziierte Krebserkrankung oder Disposition sind das charakteristische Spektrum von Erkrankungen sowie die Diagnose charakteristischer Tumoren wie dem pleuropulmonalen Blastom. Hinsichtlich der hohen Prävalenz der multinodulären Struma der Schilddrüse verweisen wir auf die Indikationskriterien von Rio Frio et al.: (i)  $\geq 3$  Fälle mit multinodulärer Struma, (ii)  $\geq 2$  Fälle mit multinodulärer Struma und ein Fall mit einem Sertoli-Leydig-Zell-Tumor oder (iii) eine Frau mit multinodulärer Struma und Sertoli-Leydig-Zell-Tumor [66]. Das Tumorspektrum *DICER1*-assoziiierter Krebserkrankungen erfordert ein multimodales Früherkennungs-/Nachsorgekonzept. Evidenzbasierte Programme stehen wie bei vielen kürzlich beschriebenen TDS nicht zur Verfügung. Eine aktuelle Empfehlung zur Früherkennung mittels Computertomographie des Thorax und Ultraschalluntersuchungen von Schilddrüse, Abdomen und Becken wurde von der Arbeitsgruppe der AACR vorgelegt [69].

---

### Fazit für die Praxis

Die Identifikation von TDS ist klinisch relevant. Sie hat Einfluss auf die Prävention, Früherkennung, Therapie, Nachsorge, psychosoziale Betreuung und humangenetische Beratung von betroffenen Familien. Bei Verdacht auf ein TDS sollte eine interdisziplinäre Abklärung und Beratung erfolgen. Die Dringlichkeit der genetischen Beratung und Diagnostik ist abhängig von der klinischen Relevanz des TDS für die weitere medizinische Betreuung. Bei unauffälligem genetischen Befund und anhaltendem Verdacht auf ein TDS ist die Verlaufsbeobachtung und ggf. Abklärung von Differentialdiagnosen wichtig. In der humangenetischen Sprechstunde sollte bei TDS (i) die Bedeutung der Befunde für Betroffene und ihre Angehörigen, (ii) das Wiederholungsrisiko bei Nachkommen sowie (iii) die Indikation zu Krebsfrüherkennungsuntersuchungen besprochen werden. Die Früherkennung sollte in enger Absprache mit den klinisch verantwortlichen Ärzten erfol-

Hier steht eine Anzeige.



gen und muss das Erkrankungsrisiko, den klinischen Nutzen sowie potenziell negative Auswirkungen (z. B. Invasivität, Strahlenbelastung), die Kosten-Nutzen-Relation, aber auch die Bedürfnisse der Betroffenen/Familien berücksichtigen. Um Symptome, die auf eine Tumorerkrankung hinweisen können, möglichst früh zu erkennen und angemessen zu interpretieren, sollten Betroffene und klinisch betreuende Ärzte mit den Tumorspektren der TDS vertraut sein. Sofern verfügbar, sollte Kontakt zu Selbsthilfgruppen, spezialisierten Zentren und Registern hergestellt und eine psychologische Unterstützung angeboten werden. Bei aktuell erkrankten Kindern wird ein möglicherweise zugrunde liegendes TDS oft als zusätzliche Belastung wahrgenommen. Die Angst vor Stigmatisierung, insbesondere die Sorge vor zukünftigen Nachteilen im Berufsleben und beim Abschluss von Versicherungen, lässt einige Eltern bei der Einwilligung in eine genetische Untersuchung zögern. Hier bietet das Gendiagnostikgesetz (GenDG) aber klare rechtliche Rahmenbedingungen. Aufgrund des breiten, früh manifesten Tumorspektrums vieler TDS und nur eingeschränkter und nicht evidenzbasierter Früherkennungsmöglichkeiten sind der Umfang der Früherkennung und der Zeitpunkt einer prädiktiven genetischen Untersuchung von Angehörigen besonders sensible Punkte bei der Beratung und Langzeitbetreuung betroffener Familien. Forschung (z.B. im Rahmen von Registern für TDS) ist essenziell, um das Wissen zur optimalen Versorgung von Menschen mit TDS stetig zu verbessern.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. C. Kratz

Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland  
kratz.christian@mh-hannover.de

**Danksagung.** Christian Kratz wird unterstützt vom Verein für krebskranke Kinder Hannover e. V.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** T. Ripperger, K. Wimmer und C. Kratz 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

1. Kaatsch P, Grabow D, Spix C (2016) German childhood cancer registry, 2016. Aufl. Annual Report. Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University, Mainz, S1980–2015
2. Zhang J, Walsh MF, Wu G et al (2015) Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med* 373(24):2336–2346
3. Brodeur GM, Nichols KE, Plon SE et al (2017) Pediatric cancer predisposition and surveillance: an overview, and a tribute to Alfred G. Knudson Jr. *Clin Cancer Res* 23(11):e1–e5
4. Ripperger T, Bielsack 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(4):1017–1037
5. Davidoff AM (2012) Wilms tumor. *Adv Pediatr* 59(1):247–267
6. Dome JS, Huff V (2003, updated 2016) Wilms tumor predisposition. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al (Hrsg) *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2017. Verfügbar von: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1294/>
7. Dome JS, Perlman EJ, Graf N (2014) Risk stratification for wilms tumor: current approach and future directions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book/ASCO Meeting*:215–223. [https://doi.org/10.14694/EdBook\\_AM.2014.34.215](https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.215)
8. Dome JS, Graf N, Geller JI et al (2015) Advances in Wilms tumor treatment and biology: progress through international collaboration. *J Clin Oncol* 33(27):2999–3007
9. Little SE, Hanks SP, King-Underwood L et al (2004) Frequency and heritability of WT1 mutations in nonsyndromic Wilms' tumor patients: a UK Children's Cancer Study Group Study. *J Clin Oncol* 22(20):4140–4146
10. Shuman C, Beckwith JB, Weksberg R (2000, updated 2016) Beckwith-Wiedemann syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al (Hrsg) *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2017. Verfügbar von: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1394/>
11. Cohen MM Jr. (2005) Beckwith-Wiedemann syndrome: historical, clinicopathological, and etiopathogenetic perspectives. *Pediatr Dev Pathol* 8(3):287–304
12. Choufani S, Shuman C, Weksberg R (2013) Molecular findings in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 163C(2):131–140
13. Cooper WN, Luharia A, Evans GA et al (2005) Molecular subtypes and phenotypic expression of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 13(9):1025–1032
14. Mussa A, Molinatto C, Baldassarre G et al (2016) Cancer risk in Beckwith-Wiedemann syndrome: a systematic review and meta-analysis outlining a novel (Epi)genotype specific histotype targeted screening protocol. *J Pediatr* 176(e141):142–149
15. Maas SM, Vansenne F, Kadouch DJ et al (2016) Phenotype, cancer risk, and surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome depending on molecular genetic subgroups. *Am J Med Genet A* 170(9):2248–2260
16. Kalish JM, Doros L, Helman LJ et al (2017) Surveillance recommendations for children with overgrowth syndromes and predisposition to Wilms tumors and hepatoblastoma. *Clin Cancer Res* 23(13):e115–e122
17. Maris JM (2010) Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med* 362(23):2202–2211
18. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G et al (2016) Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2:16078
19. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R et al (2007) Neuroblastoma. *Lancet* 369(9579):2106–2120
20. Cheung NK, Dyer MA (2013) Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 13(6):397–411
21. London WB, Castleberry RP, Matthay KK et al (2005) Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 23(27):6459–6465
22. Knudson AG Jr., Strong LC (1972) Mutation and cancer: neuroblastoma and pheochromocytoma. *Am J Hum Genet* 24(5):514–532
23. Matthay KK, Blaes F, Hero B et al (2005) Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma: a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004. *Cancer Lett* 228(1–2):275–282
24. Bagatell R, Cohn SL (2016) Genetic discoveries and treatment advances in neuroblastoma. *Curr Opin Pediatr* 28(1):19–25
25. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL et al (2015) Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *J Clin Oncol* 33(27):3008–3017
26. Tolbert VP, Coggins GE, Maris JM (2017) Genetic susceptibility to neuroblastoma. *Curr Opin Genet Dev* 42:81–90
27. Mosse YP, Laudenslager M, Khazi D et al (2004) Germline PHOX2B mutation in hereditary neuroblastoma. *Am J Hum Genet* 75(4):727–730
28. Trochet D, Bourdeaut F, Janoueix-Lerosey I et al (2004) Germline mutations of the paired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene in neuroblastoma. *Am J Hum Genet* 74(4):761–764
29. Cao Y, Jin Y, Yu J et al (2017) Research progress of neuroblastoma related gene variations. *Oncotarget* 8(11):18444–18455
30. Mosse YP, Laudenslager M, Longo L et al (2008) Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 455(7215):930–935
31. Bresler SC, Weiser DA, Huwe PJ et al (2014) ALK mutations confer differential oncogenic activation and sensitivity to ALK inhibition therapy in neuroblastoma. *Cancer Cell* 26(5):682–694

32. Kamihara J, Bourdeaut F, Foulkes WD et al (2017) Retinoblastoma and neuroblastoma predisposition and surveillance. *Clin Cancer Res* 23(13):e98–e106
33. Northcott PA, Jones DT, Kool M et al (2012) Medulloblastomas: the end of the beginning. *Nat Rev Cancer* 12(12):818–834
34. Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al (2016) The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 131(6):803–820
35. Schwalbe EC, Lindsey JC, Nakjang S et al (2017) Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study. *Lancet Oncol* 18(7):958–971
36. Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L et al (2017) Intertumoral heterogeneity within medulloblastoma subgroups. *Cancer Cell* 31(6):737–754.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.05.005>
37. Northcott PA, Buchhalter I, Morrissy AS et al (2017) The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature* 547(7663):311–317
38. Jones EA, Sajid MI, Shenton A et al (2011) Basal cell carcinomas in Gorlin syndrome: a review of 202 patients. *J Skin Cancer* 2011:217378
39. Evans DG, Fardon PA (2015) Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al (Hrsg) *GeneReviews*. University of Washington, Seattle
40. Fan Z, Li J, Du J et al (2008) A missense mutation in PTCH2 underlies dominantly inherited NBCCS in a Chinese family. *J Med Genet* 45(5):303–308
41. Foulkes WD, Kamihara J, Evans DGR et al (2017) Cancer surveillance in Gorlin syndrome and Rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Clin Cancer Res* 23(12):e62–e67
42. Cowan R, Hoban P, Kelsey A et al (1997) The gene for the naevoid basal cell carcinoma syndrome acts as a tumour-suppressor gene in medulloblastoma. *Br J Cancer* 76(2):141–145
43. Achatz MI, Porter CC, Brugieres L et al (2017) Cancer screening recommendations and clinical management of inherited gastrointestinal cancer syndromes in childhood. *Clin Cancer Res* 23(13):e107–e114
44. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE et al (1995) The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 332(13):839–847
45. Kratz CP, Achatz MI, Brugieres L et al (2017) Cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Clin Cancer Res* 23(11):e38–e45
46. Wimmer K, Etzler J (2008) Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome: have we so far seen only the tip of an iceberg? *Hum Genet* 124(2):105–122
47. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HF et al (2014) Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Genet* 51(6):355–365
48. Ripperger T, Schlegelberger B (2016) Acute lymphoblastic leukemia and lymphoma in the context of constitutional mismatch repair deficiency syndrome. *Eur J Med Genet* 59(3):133–142
49. Durno CA, Sherman PM, Aronson M et al (2015) Phenotypic and genotypic characterisation of biallelic mismatch repair deficiency (BMMR-D) syndrome. *Eur J Cancer* 51(8):977–983
50. Lavoine N, Colas C, Muleris M et al (2015) Constitutional mismatch repair deficiency syndrome: clinical description in a French cohort. *J Med Genet* 52(11):770–778
51. Wimmer K, Beilken A, Nustede R et al (2017) A novel germline POLE mutation causes an early onset cancer prone syndrome mimicking constitutional mismatch repair deficiency. *Fam Cancer* 16(1):67–71
52. Suerink M, Potjer TP, Versluijs AB et al (2017) Constitutional mismatch repair deficiency in a healthy child: on the spot diagnosis? *Clin Genet*. <https://doi.org/10.1111/cge.13053>
53. Wimmer K, Rosenbaum T, Messiaen L (2017) Connections between constitutional mismatch repair deficiency syndrome and neurofibromatosis type 1. *Clin Genet* 91(4):507–519
54. Jaspersen KW, Samowitz WS, Burt RW (2011) Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome presenting as colonic adenomatous polyposis: clues from the skin. *Clin Genet* 80(4):394–397
55. Ingham D, Diggle CP, Berry I et al (2013) Simple detection of germline microsatellite instability for diagnosis of constitutional mismatch repair cancer syndrome. *Hum Mutat* 34(6):847–852
56. Wimmer K, Wernstedt A (2014) PMS2 gene mutational analysis: direct cDNA sequencing to circumvent pseudogene interference. *Methods Mol Biol* 1167:289–302
57. Vogt J, Wernstedt A, Ripperger T et al (2016) PMS2 inactivation by a complex rearrangement involving an HERV retroelement and the inverted 100-kb duplison on 7p22.1. *Eur J Hum Genet* 24(11):1598–1604
58. Bodo S, Colas C, Buhard O et al (2015) Diagnosis of constitutional mismatch repair-deficiency syndrome based on microsatellite instability and lymphocyte tolerance to methylating agents. *Gastroenterology* 149(4):1017–1029
59. Vasen HF, Ghorbanoghli Z, Bourdeaut F et al (2014) Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair-deficiency proposed by the European Consortium "Care for CMMR-D" (C4CMMR-D). *J Med Genet* 51(5):283–293
60. Tabori U, Hansford JR, Achatz MI et al (2017) Clinical management and tumor surveillance recommendations of inherited mismatch repair deficiency in childhood. *Clin Cancer Res* 23(11):e32–e37
61. Hill DA, Ivanovich J, Priest JR et al (2009) DICER1 mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science* 325(5943):965
62. Foulkes WD, Priest JR, Duchaine TF (2014) DICER1: mutations, microRNAs and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 14(10):662–672
63. Bahubeshi A, Tischkowitz M, Foulkes WD (2011) miRNA processing and human cancer: DICER1 cuts the mustard. *Sci Transl Med* 3(111):111–s146
64. Klein S, Lee H, Ghahremani S et al (2014) Expanding the phenotype of mutations in DICER1: mosaic missense mutations in the RNase IIIb domain of DICER1 cause GLOW syndrome. *J Med Genet* 51(5):294–302
65. Doros L, Schultz KA, Stewart DR et al (2014) DICER1-related disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al (Hrsg) *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2017. Verfügbar von: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK196157/>
66. Rio Frio T, Bahubeshi A, Kanellopoulou C et al (2011) DICER1 mutations in familial multinodular goiter with and without ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *JAMA* 305(1):68–77
67. Bahubeshi A, Bal N, Rio Frio T et al (2010) Germline DICER1 mutations and familial cystic nephroma. *J Med Genet* 47(12):863–866
68. Foulkes WD, Bahubeshi A, Hamel N et al (2011) Extending the phenotypes associated with DICER1 mutations. *Hum Mutat* 32(12):1381–1384
69. Schultz KAP, Rednam SP, Kamihara J et al (2017) PTEN, DICER1, FH, and their associated tumor susceptibility syndromes: clinical features, genetics, and surveillance recommendations in childhood. *Clin Cancer Res* 23(12):e76–e82
70. Baas AF, Gabbett M, Rimac M et al (2013) Agenesis of the corpus callosum and gray matter heterotopia in three patients with constitutional mismatch repair deficiency syndrome. *Eur J Hum Genet* 21(1):55–61