

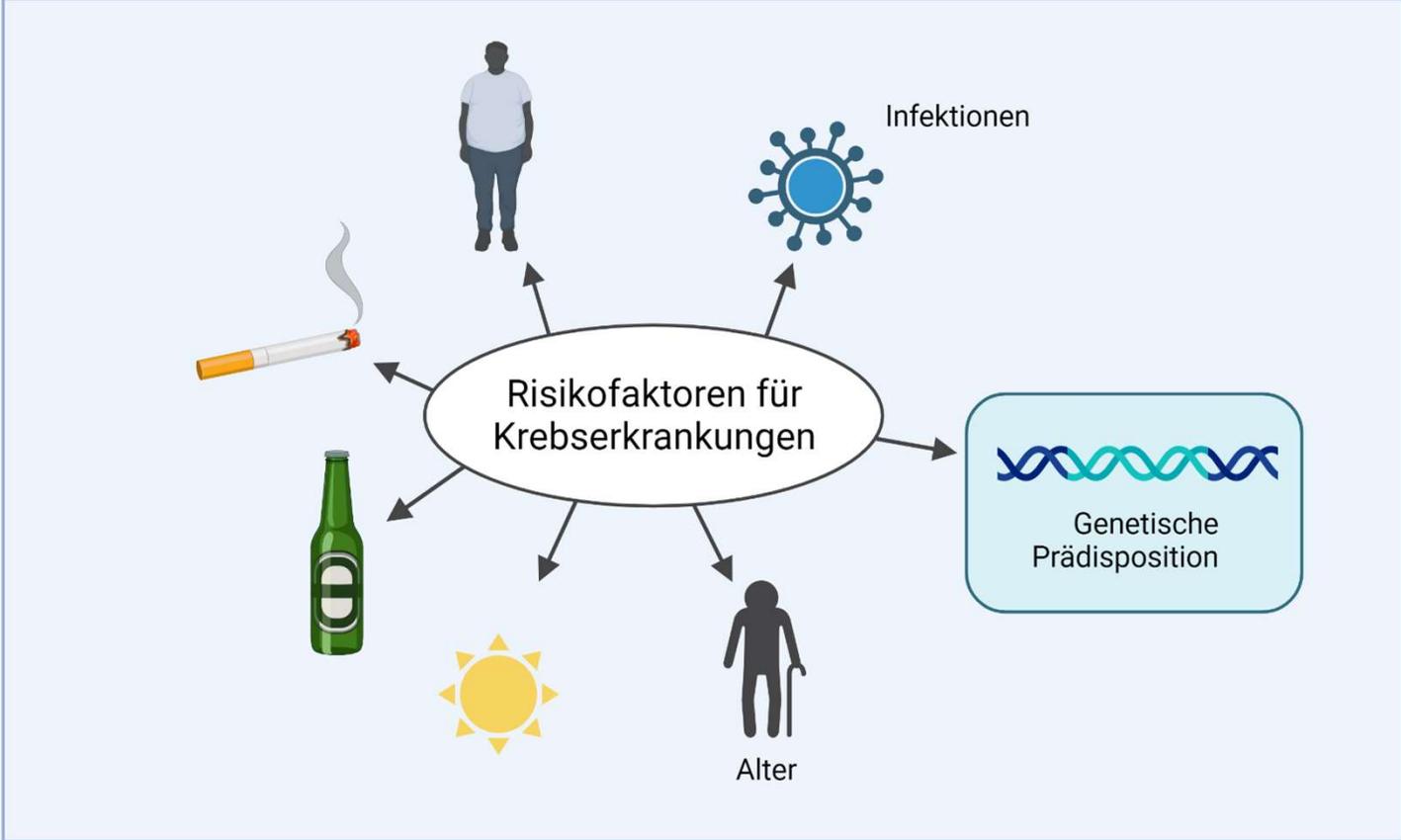


UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

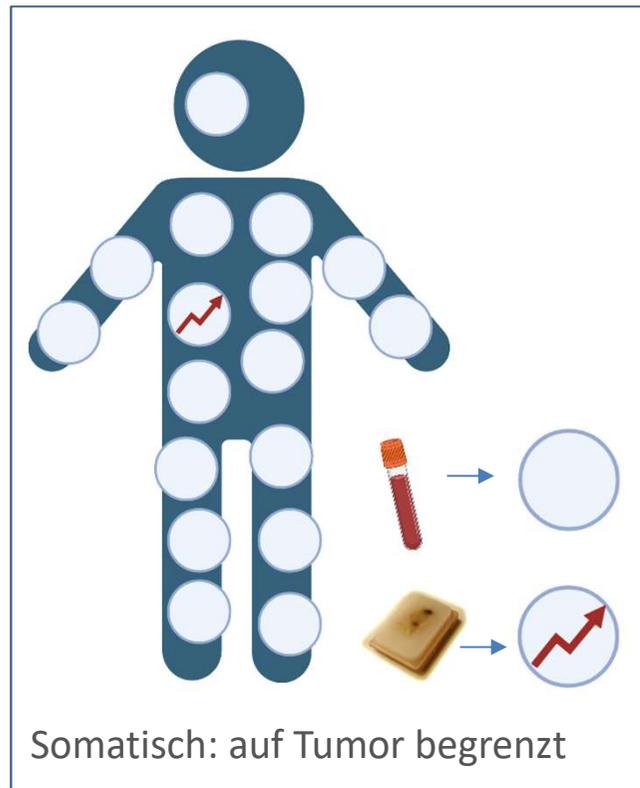
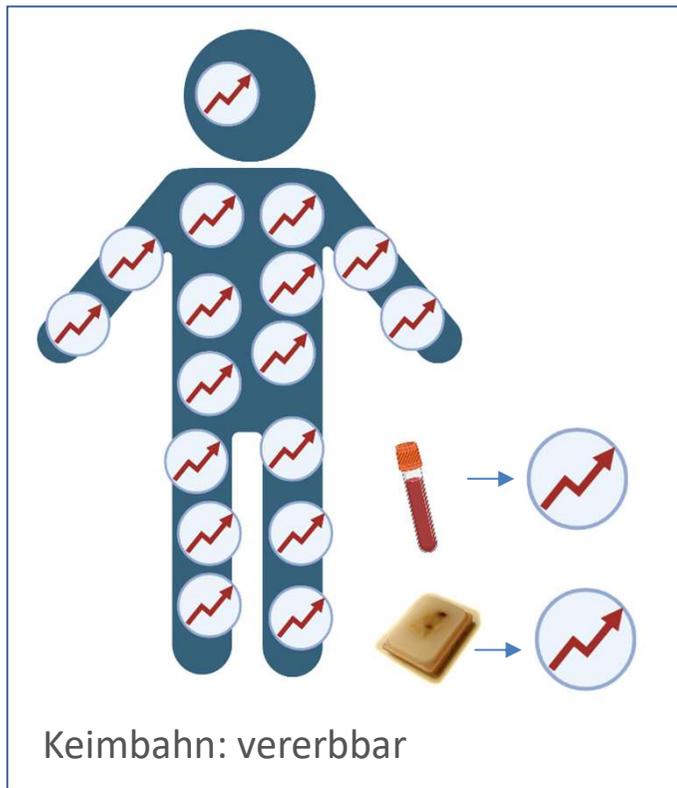
INFORM: Erbliche Tumordisposition in der Familie

Dr. med. Nicola Dikow

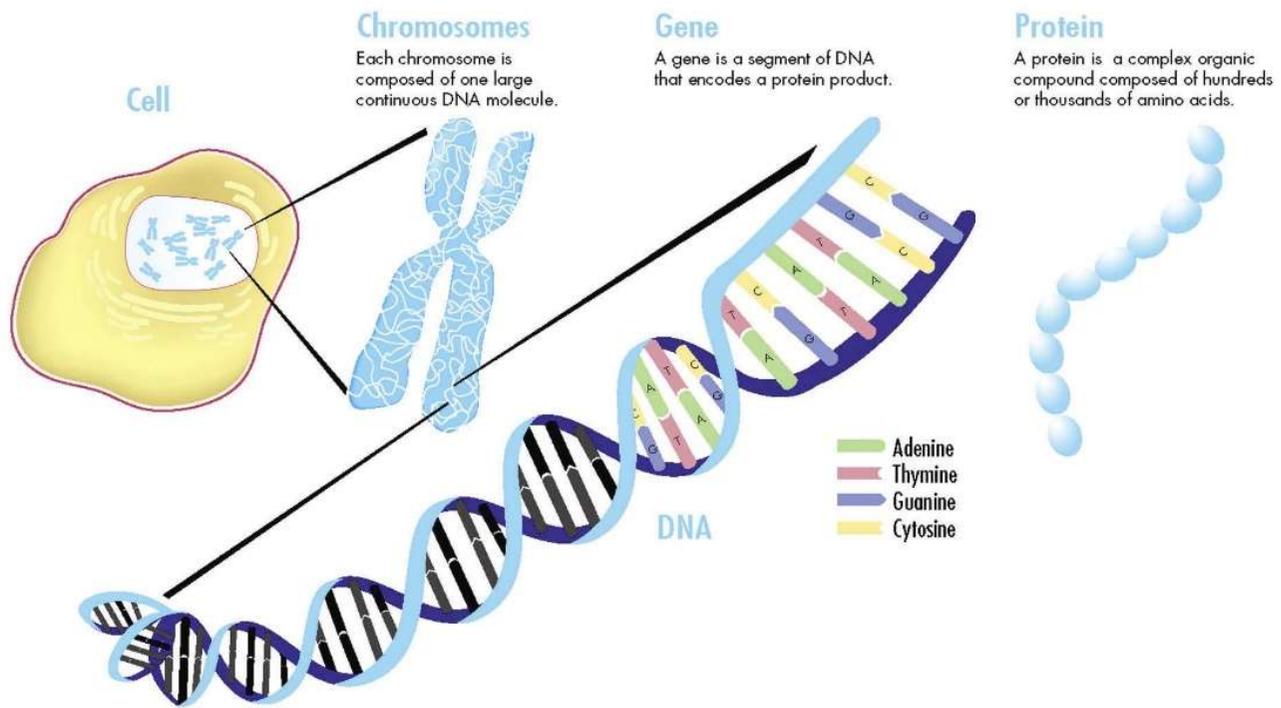
Institut für Humangenetik, Heidelberg



Tumorgenetik: Variante Keimbahn oder somatisch?



Chromosome to Gene to Protein



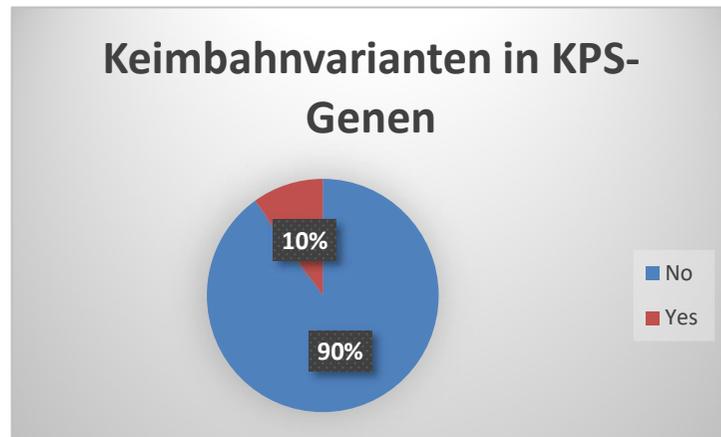
Keimbahnanalyse in INFORM

- Exomsequenzierung an Normalgewebe (Blut)
- Low-Coverage Genomsequenzierung
- Analyse von ca. 200 Genen, die mit KPS assoziiert sind

KPS: Krebsprädispositions-Syndrom

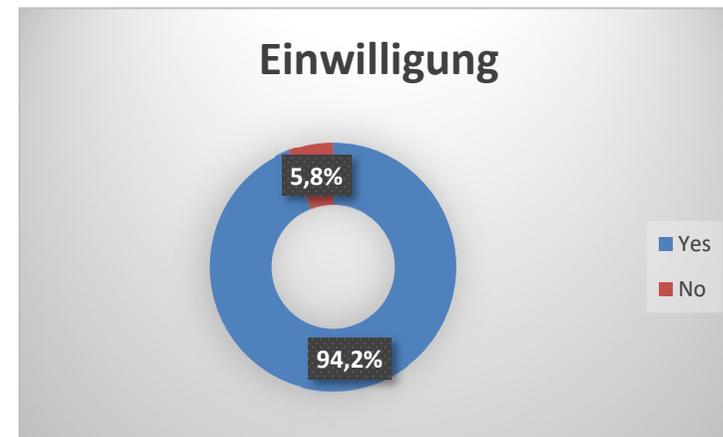


Mitteilung von Keimbahnbefunden

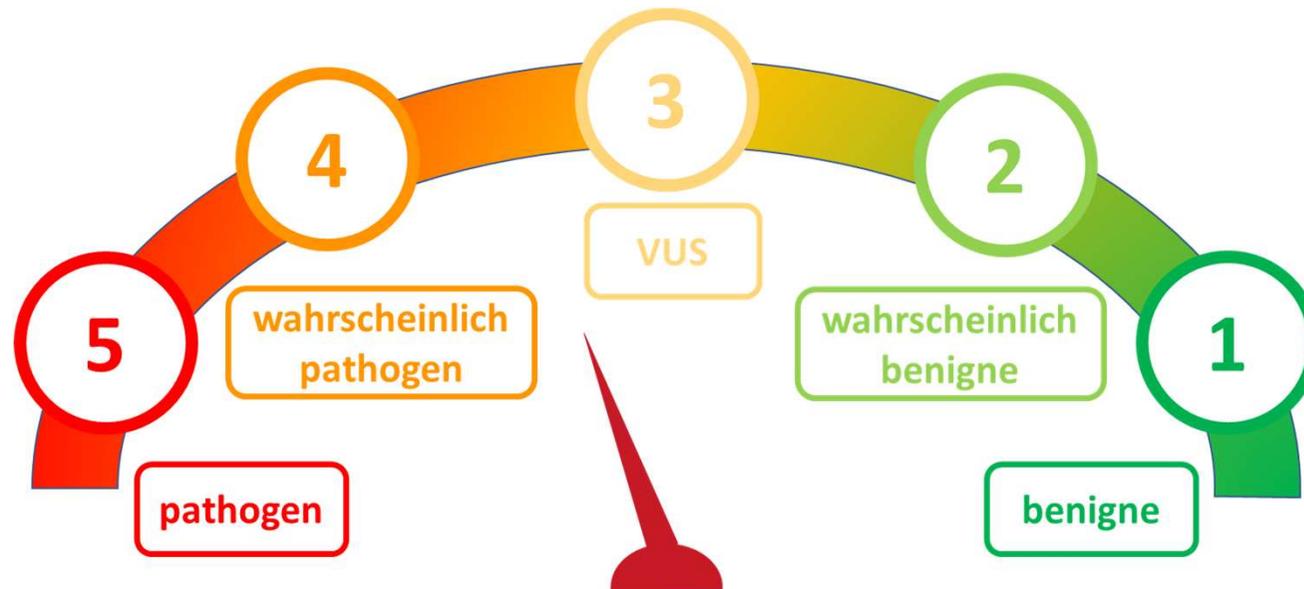


„Erkrankungen (...) nicht mit einer Tumorerkrankung in Zusammenhang stehen, werden wir (...) nicht mitteilen.“

„Wir wollen über klinisch zum aktuellen Zeitpunkt nutzbare, die Tumorerkrankung unseres Kindes betreffende Ergebnisse informiert werden (...)“



Klassifikation von Varianten



Keimbahnvarianten: was teilen wir mit?

1. Pathogene Variante in einem Gen, das zum Tumorspektrum passt : ✓

I133_024
m, *2008, Paraganglioma
SDHB:ENST00000375499.3
c.G725A:p.R242H
→ Class 5



Keimbahnvarianten: was teilen wir *nicht* mit?

1. Gene unklarer klinischer Relevanz: ✘
2. Varianten unklarer Signifikanz: ✘
3. Anlageträgerschaft: ✘
4. Pathogene Variante in einem Gen, das nicht zum Tumorspektrum passt: ✓ ✘ ?

I008-014
m, *2007,
pheochromocytoma
LZTR1:NM_006767.4
c.320+1G>C p.(?)
→ Class 4

✘

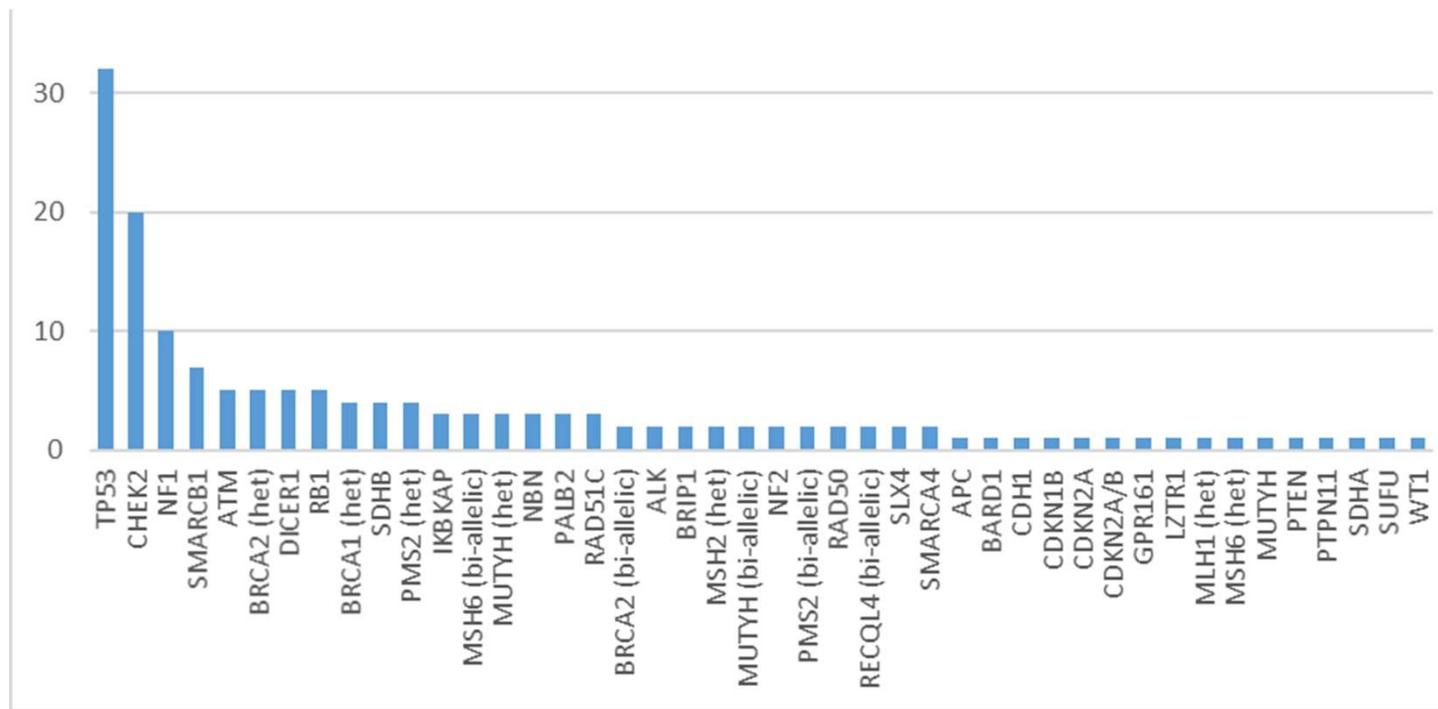
„Wir wollen über klinisch zum aktuellen Zeitpunkt nutzbare, die Tumorerkrankung unseres Kindes betreffende Ergebnisse informiert werden (...)“

Keimbahnvarianten: was teilen wir mit?

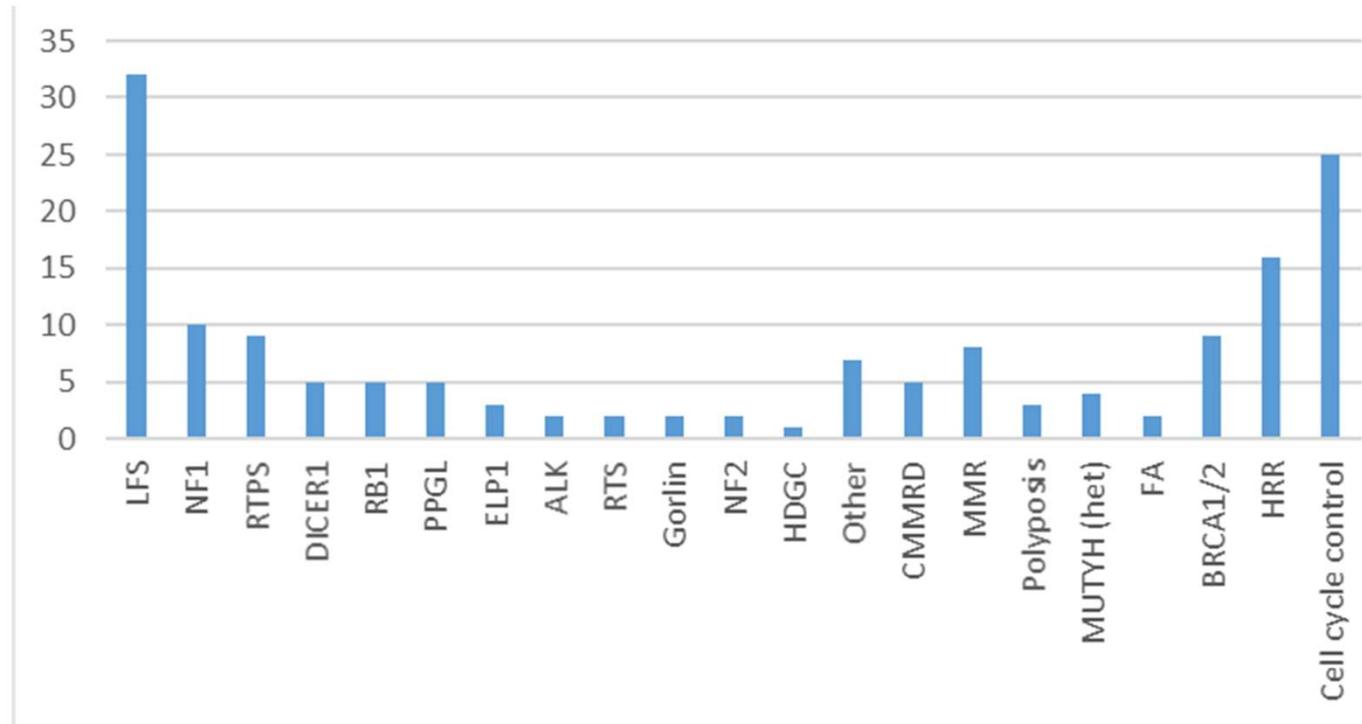
In INFORM

- werden keine unklaren Keimbahnbefunde mitgeteilt
 - werden nur Keimbahnbefunde mit klinischer Relevanz mitgeteilt
 - werden nur Keimbahnbefunde mit Tumorassoziation mitgeteilt
- Unnötige zusätzliche Belastung der Familien wird damit vermieden.
- Andere Diagnosen sind damit nicht ausgeschlossen.
- Bei konkretem klinischen Verdacht daher diagnostische genetische Untersuchung empfehlen.

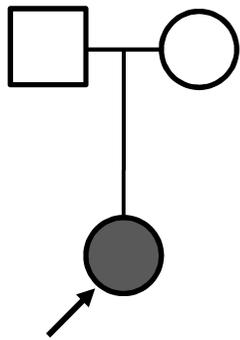
1206 INFORM-Patienten: KPS-Gene mit Keimbahnvarianten



1206 INFORM-Patienten: KPS-Diagnosen



Warum KPS erkennen? Beispiel: Li-Fraumeni Syndrom (LFS)

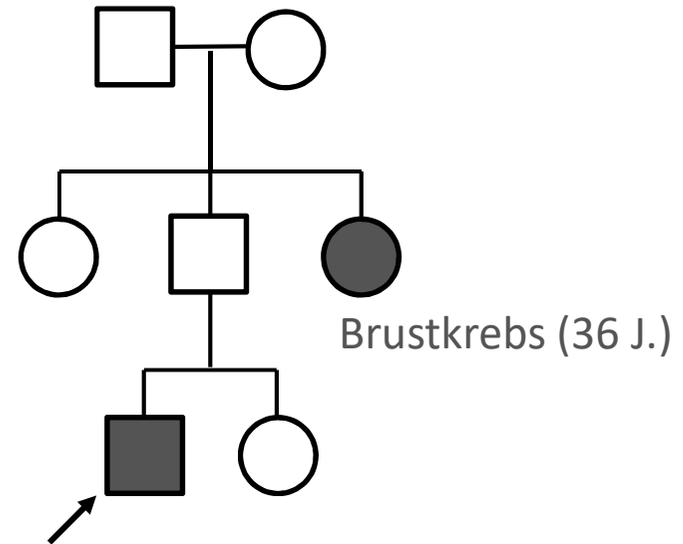


Osteosarkom (15 J.)

TP53 (NM_000546.5) c.818G>A (HGVS) p.(Arg273His)

→ Pathogene Variante

→ *De novo*



Adrenocortikales Karzinom (2J.)

TP53 (NM_00546.5): c.1010G>A (p.Arg337His)

→ Pathogene Variante

→ Familiär

Maßnahmen zur Früherkennung von Krebserkrankungen

Für alle Personen mit LFS, beginnend ab klinischer oder genetischer Diagnosestellung, lebenslang
 (Clin Cancer Res; 23(11); e38-45)

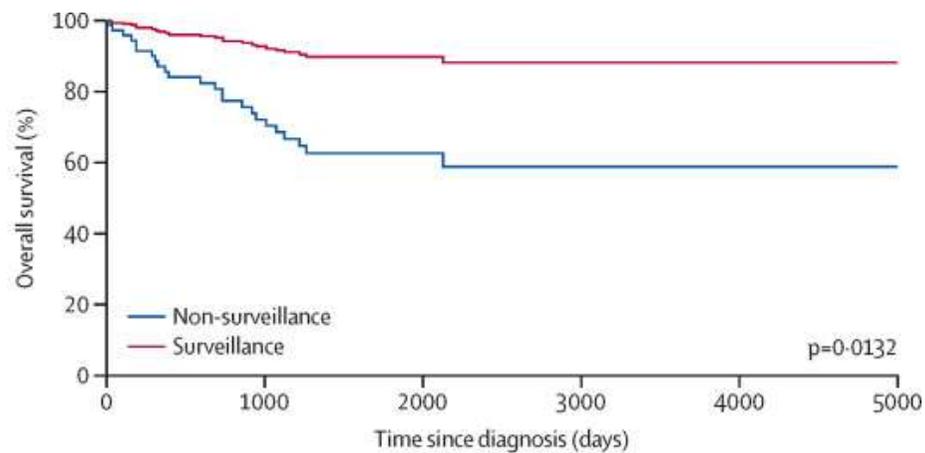
Kinder (Geburt bis 18 Jahre)	Erwachsene
<ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung alle 3-4 Monate • Zeitnahe ärztliche Untersuchung bei medizinischen Problemen • Ultraschall Bauch und Becken alle 3-4 Monate • Falls Ultraschall Bildqualität unzuverlässig: Tumormarker im Blut • Jährlich MRT vom Kopf • Jährlich Ganzkörper MRT 	<ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung alle 6 Monate • Zeitnahe ärztliche Untersuchung bei medizinischen Problemen • Jährlich MRT vom Kopf • Jährlich Ganzkörper MRT¹ • Jährlich Ultraschall Bauch und Becken • Untersuchung des Magendarmtraktes alle 2-5 Jahre ab 25. Lebensjahr • Jährlich hautärztliche Untersuchung <p><i>Zusätzlich für Frauen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Risikobewusstsein für Brustkrebs für Frauen • Klinische Brustuntersuchung zweimal jährlich ab 20. Lebensjahr • Jährliches Brust-MRT-Screening (von 20-75 Jahre)¹ <p>¹Die Brust-MRT sowie Ultraschalluntersuchung der Bauchorgane und des Beckens sollte sich mit der jährlichen Ganzkörper MRT abwechseln (mindestens ein Scan alle 6 Monate)</p>

Früherkennungsempfehlungen

Für alle Personen mit LFS, beginnend ab klinischer oder genetischer Diagnosestellung, lebenslang
 (Clin Cancer Res; 23(11); e38-45; Details: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/23/11/e38>)

Kinder (Geburt bis 18 Jahre)	Erwachsene
<ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung alle 3-4 Monate, einschließlich Blutdruckmessung, Wachstumskurve und neurologischer Status • Sofortige Abklärung neuer Symptome • US Abdomen+Becken alle 3-4 Monate • Im Falle unzureichender US Qualität: Alle 3-4 Monate: Blutentnahme (Gesamt-Testosteron, Dehydroepiandrosteronsulfat und Androstendion) • Jährlich MRT-Schädel (zunächst mit Kontrast, danach ohne Kontrast, wenn vorherige MRT normal und keine neuen Aspekte) • Jährlich Ganzkörper MRT 	<ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung alle 6 Monate • Sofortige Abklärung neuer Symptome • Ganzkörper-MRT¹: Kopf bis Fuß, einschließlich Extremitäten • Jährlich MRT-Schädel (zunächst mit Kontrast, danach ohne Kontrast, wenn vorherige MRT normal und keine neuen Aspekte) • US Abdomen+Becken alle 12 Monate¹ • Obere Endoskopie und Koloskopie alle 2-5 Jahre (ab 25 Jahre) • Jährliche dermatologische Untersuchung <p><i>Zusätzlich für Frauen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brustkrebs-Risikobewusstsein • Klinische Brustuntersuchung zweimal jährlich (ab 20 Jahre) • Jährliches Brust-MRT (20-75 Jahre)¹ • Risikominimierende bilaterale Mastektomie erwägen <p>¹Brust MRT/ US Abdomen+Becken mit jährlicher Ganzkörper MRT abwechseln (mindestens ein Scan alle 6 Monate)</p>

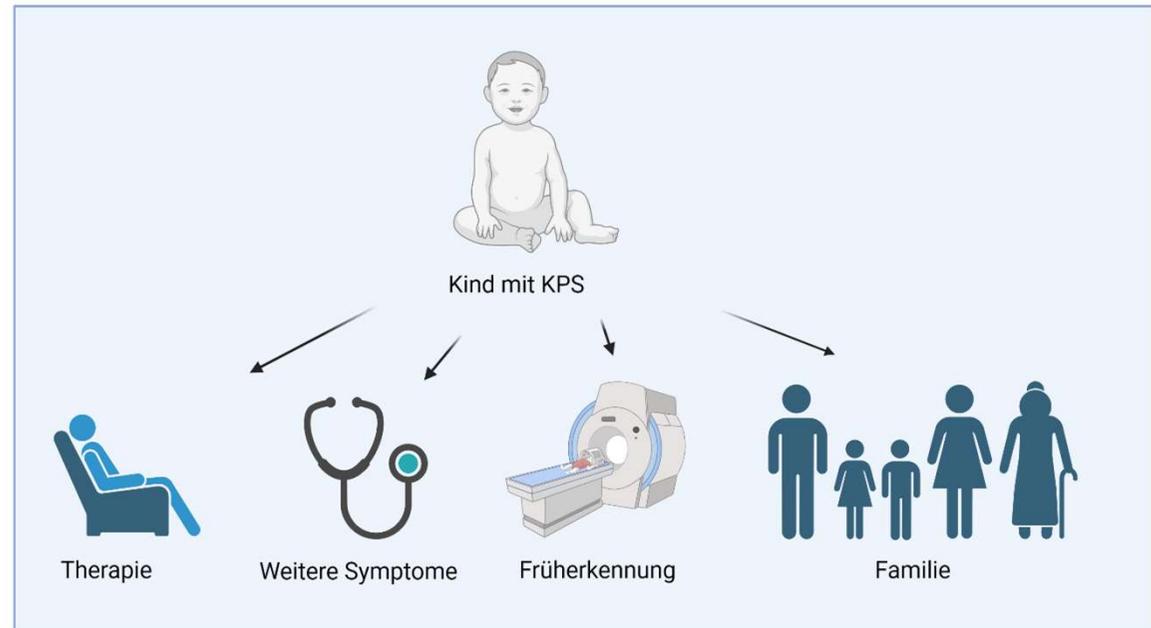
Auswirkungen von Früherkennung



Verbessertes Überleben bei Personen mit LFS durch Früherkennung

Warum KPS erkennen?

- Diagnose
- Therapieplanung/Behandlung (z.B. Toxizität; Bestrahlung vermeiden)
- Früherkennung/Vorsorge
- Familie
 - Früherkennung
 - Entlastung
 - Familienplanung



KPS: oft in den Familien nicht vorbekannt

Jahn et al., 2022 (MASTER):

- 75% nicht bekannt

Van Tilburg et al., 2021 (INFORM)

- 50% nicht bekannt

„... current criteria for germline testing are too restrictive and about half of the patients with (...) PGVs remain undiagnosed.“

Jahn et al., 2022

Erbliche Tumordisposition und INFORM

- Eine erbliche Tumordisposition ist bei jedem 10. Kind mit Krebs nachweisbar.
- Eine erbliche Tumordisposition zu erkennen ist wichtig für das betroffene Kind und für seine Familie.
- KPS ist oft nicht bekannt in Familien: Präzisionsonkologie als Chance
- Manche KPS: Wirkungsvolle Vorsorge verfügbar. Programme ausbauen!
- KPS sind im Einzelnen selten: oft noch unzureichende Datenlage bezüglich Vorsorge.
 - Begleitende Forschung/Register erforderlich zur Verbesserung der Patientenversorgung

Team INFORM - www.kitz-heidelberg.de/inform/

Principal Investigators:

Uta Dirksen
David Jones
Peter Lichter
Stefan Pfister
Olaf Witt

Trial Office:

Maximilia Eggle
Kristian Pajtler
Cornelis van Tilburg
Ruth Witt
Cecilia Zuliani

Data Interpretation/MTB:

Mirjam Blattner-Johnson
Barbara Jones
David Jones
Corinne Rossi
Kathrin Schramm

Incoming & Sample Processing

Lab/Target Verification:

Corinna Becki
Petra Fiesel
Maria Proksch
David Reuss
Felix Sahn
Andreas von Deimling

Human Genetics:

Nicola Dikow
Kerstin Grund
Steffen Hirsch
Katrín Hinderhofer
Christian Schaaf
Christian Sutter

Bioinformatics:

Robert Autry
Gnana Prakash Balasubramanian
Luisa Becker
Rolf Kabbe
Christopher Previti

Omics & Data Management:

Stefan Borufka
Ivo Buchhalter
Gregor Warsow
Lena Weiser
& the ODCF Team

NGC Core Facility:

Carsten Maus
Angela Schulz
Simone Stahinger
Andrea Waxmann
Andrea Weber
Stephan Wolf
& the NGS CF Team

Microarray Core Facility:

Melanie Bewerunge-Hudler
Roger Fischer
Matthias Schick
& the Microarray CF Team

Drug Sensitivity Profiling:

Aileen Friedenauer
Xenia Gerloff
Sonja Herter
Anette Hugo
Nora Jamaladdin
Till Milde
Ina Oehme
Heike Peterziel
Alexandra Stroh-Dege
Marko Weidmann

Proteomics (TUM)

Cecilia Jensen
Bernhard Kuster
Annika Schneider
Stephanie Wilhelm
Julia Woortman

Immune Profiling

Niels Halama



The Scheu Family



Thank you to the GPOH study groups, international coordinators and treating centers
With thanks to the patients and their families