

Basler Studie über familiäre Tumorkrankheiten

Projekt genehmigt von der Ethikkommission beider Basel, EK: 258/05

Ausgangslage

Seit 1979 werden durch die Medizinische Genetik des Universitätsspitals Basel Personen im Hinblick auf eine Veranlagung für Tumorkrankheiten systematisch abgeklärt und beraten. Gentests für hereditäre Tumorkrankheiten werden nur mit dem schriftlichen Einverständnis („informed consent“) der Betroffenen durchgeführt. Im Vordergrund stehen dabei Veranlagungen für Tumorbildungen im Magendarmtrakt, den Brustdrüsen und den Eierstöcken. Systematische Vergleiche zwischen MutationsträgerInnen sowie die Charakterisierung der genetischen Veränderungen im Tumorgewebe liefern dabei wichtige Hinweise auf genetische und umweltbedingte Faktoren, die die Ausprägung der Veranlagung beeinflussen. Die anhand der klinischen und genetischen Daten erzielten Erkenntnisse sind deshalb von praktischer Bedeutung für die Festlegung optimaler Vorsorgemassnahmen und die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze.

Ziele der Studie

Die Studie hat zum Ziel, die Ursache(n) des gehäuften Auftretens von Tumorkrankheiten in Familien zu identifizieren und verlässliche Grundlagen zur Verbesserung der genetischen Beratung und Betreuung von Personen mit einem nachgewiesenen/vermuteten erhöhten genetischen Risiko für Tumorkrankheiten in den nachgenannten Bereichen zu erarbeiten:

1. Genetische Abklärung einer klinisch und/oder aufgrund des Stammbaums vermuteten Tumorveranlagung und Erfassung von Umwelt- und genetisch bedingten Einflüssen (konstitutionell und an Tumorgewebe).
2. Überprüfung von früher gestellten Risikoprognosen für Patienten und deren gesunde Angehörige im Hinblick auf das Auftreten und den Verlauf von erblichen Tumorkrankheiten.
3. Evaluation der eigentlichen Beratung der betroffenen Personen im Hinblick auf Risikowahrnehmung und Risikokommunikation.

Vertraulichkeit

Die Patientendaten werden ausschliesslich in verschlüsselter Form verwendet („one way“-Anonymisierung mittels Nummern-Vergabe [Schlüssel im Besitz des Studienleiter/der Studienleiterin]).

Kosten

Die im Studienrahmen durchgeführten Abklärungen und Untersuchungen sind kostenlos und werden über Drittmittel finanziert.

Studiendauer

Unbegrenzt.

Widerrufungsrecht

Den Patientinnen und Patienten steht das Recht zu, jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Verwendung ihrer Daten und/oder des Probenmaterials für Forschungszwecke zu untersagen (sog. Vetorecht; s.a. Einverständnis-erklärung der Medizinischen Genetik).

Kontakt / Ansprechpartner

Gerne stehen wir Ihnen für weitere Auskünfte und Fragen zur Verfügung.

Prof. Dr. med., Dr. phil. II Karl Heinimann, Stv. Ärztlicher Leiter Medizinische Genetik,
Universitätsspital Basel, Schönbeinstrasse 40, 4031 Basel.

Tel: +41 61 265 36 20, Fax: +41 61 265 36 21, E-Mail: karl.heinimann@usb.ch

PD Dr. med. Nicole Bürki, Spezialärztin Frauenklinik, Gynäkologische Onkologie, Universitätsspital
Basel, Spitalstrasse 21, 4031 Basel.

Tel: +41 61 265 93 33, Fax: +41 61 265 91 85, E-Mail: nicole.buerki@usb.ch

Ausgewählte, im Rahmen der Studie publizierte Fachartikel

Gass M, Seebauer B, Thommen A, Fischler A, Heinimann K. Genotype-phenotype correlations in carriers of the PMS2 founder variant c.1831dup. *Mol Genet Genomic Med.* 2024 Jan;12(1):e2360.

Dominguez-Valentin M, Haupt S, Seppälä TT, Sampson JR et al. Mortality by age, gene and gender in carriers of pathogenic mismatch repair gene variants receiving surveillance for early cancer diagnosis and treatment: a report from the prospective Lynch syndrome database. *EClinical Medicine.* 2023 Mar 20;58:101909. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101909.

Sherwood K, Ward JC, Soriano I, Martin L, Campbell A, Rahbari R, Kafetzopoulos I, Sproul D, Green A, Sampson JR, Donaldson A, Ong KR, Heinimann K, Nielsen M, Thomas H, Latchford A, Palles C, Tomlinson I. Germline de novo mutations in families with Mendelian cancer syndromes caused by defects in DNA repair. *Nat Commun.* 2023 Jun 19;14(1):3636.

Sarki M, Ming C, Aceti M, Fink G, Aissaoui S, Bürki N, Graffeo R, Heinimann K, Caiata Zufferey M, Monnerat C, Rabaglio M, Zürcher-Härdi U, Chappuis PO, Katapodi MC, The Cascade Consortium. Relatives from Hereditary Breast and Ovarian Cancer and Lynch Syndrome Families Forgoing Genetic Testing: Findings from the Swiss CASCADE Cohort. *J Pers Med.* 2022 Oct 19;12(10):1740.

Salikhanov I, Heinimann K, Chappuis P, Buerki N, Graffeo R, Heinzelmann V, Rabaglio M, Taborelli M, Wieser S, Katapodi MC. Swiss cost-effectiveness analysis of universal screening for Lynch syndrome of patients with colorectal cancer followed by cascade genetic testing of relatives. *J Med Genet.* November 2021.

The International Mismatch Repair Consortium. Variation in the risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):1014-1022.

Blatter R, Tschupp B, Aretz S, Bernstein I, Colas C, et al. Disease expression in juvenile polyposis syndrome: a retrospective survey on a cohort of 221 European patients and comparison with a literature-derived cohort of 473 SMAD4/BMPR1A pathogenic variant carriers. *Genet Med.* 2020 Sep;22(9):1524-1532.

Zimmermann BM, Shaw D, Heinimann K, Knabben L, Elger B, Koné I. How the “control-fate continuum” helps explain the genetic testing decision-making process: a grounded theory study. *Eur J Hum Genet.* 2020 Aug;28(8):1010-1019.

Cross W, Kovac M, Mustonen V, Temko D, Davis H, Baker AM et al. The evolutionary landscape of colorectal tumorigenesis. *Nat Ecol Evol.* 2018 Oct;2(10):1661-72.

Fischer SB, Attenhofer M, Gultekin SH, Ross DA, Heinimann K. TRPS1 gene alterations in human subependymoma. *J Neurooncol.* 2017 May 20. doi: 10.1007/s11060-017-2496-7.

Zumstein V, Vinzens F, Zettl A, Heinimann K, Koeberle D, von Flüe M, Bolli M., Systematic immunohistochemical screening for Lynch syndrome in colorectal cancer: a single centre experience of 486 patients. *Swiss Med Wkly.* 2016. 6;146:w14315.

Blatter, R.H., Plasilova, M., Wenzel, F., Gokaslan, S.T., Terracciano, L., Ashfaq, R. and Heinimann, K., Somatic alterations in juvenile polyps from BMPR1A and SMAD4 mutation carriers. *Genes Chrom Cancer.* 2015. 54(9): p. 575-82.

Kishore, S., Piscuoglio, S., Kovac, M., Gylling, A., Wenzel, F., Trapani, F., Altermatt, H.J., Mele, V., Marra, G., Peltomäki, P., Terracciano, L., Zavalan, M. and Heinimann, K., 3'UTR poly(T/U) tract deletions and altered expression of EWSR1 are a hallmark of mismatch repair deficient cancers. *Cancer Res.* 2014. 74:224-234.

Buerki, N., Gautier, L., Kovac, M., Marra, G., Buser, M., Mueller, H., and Heinimann, K., Evidence for breast cancer as an integral part of Lynch syndrome. *Genes Chrom Cancer.* 2012. 51(1): p. 83-91.

Burger, B., Cattani, N., Trueb, S., De Lorenzo, R., Albertini, M., Bontognali, E., Itin, C., Schaub, N., Itin, P.H., and Heinimann, K., Prevalence of skin lesions in FAP: A marker for presymptomatic diagnosis? *Oncologist.* 2011. 16(12): p. 1698-705.

Kovac, M., Laczko, E., Haider, R., Jiricny, J., Mueller, H., Marra, G., and Heinimann, K., Familial colorectal cancer: eleven years of data from a registry program in Switzerland. *Fam Cancer.* 2011. 10(3):605-16.