

# Familiäres papilläres Schilddrüsenkarzinom

Michael Speicher

Diagnostik- & Forschungs-  
Institut für Humangenetik

Diagnostik- und Forschungszentrum  
für Molekulare BioMedizin



Medizinische Universität Graz



**78 MitarbeiterInnen**

am

**Diagnostik & Forschungs- (D&F) Institut für Humangenetik**

Neue Stiftungtalstr. 2, Tel. Nr.: 0316-385-73800



GENETICS

# Fluent in DNA

*As genomics migrates to the clinic, job options are emerging for genetic counsellors to explain the meaning in mutations.*

Nature (2015) 526:151-152

# **Hereditäre Tumorerkrankungen**

---

## **Interdisziplinäre Sprechstunden**

### **Beteiligte:**

ärztliche KollegInnen

VertreterInnen der Psycho-Onkologie

Humangenetik

### **Vorgehen:**

- Humangenetische Beratung
- Einleitung einer molekulargenetischen Diagnostik (Humangenetik Graz)
- gemeinsame Befundbesprechung

## Tumorgenetische Sprechstunden

---

**Anmeldung: Tel: 0316-385-73800**

Institut für Humangenetik

---

### Onko-genetische Sprechstunde

**Anmeldung: Tel: 0316-385-13028**

Klinische Abteilung für Onkologie, LKH Graz

---

### Gynäkologische Genetikberatungsstelle I

**Anmeldung: Tel: 0316-385-83006**

Brustambulanz, Frauenklinik, LKH Graz

---

### Gynäkologische Genetikberatungsstelle II

**Anmeldung: Tel: 0316-7067-13102**

KH Barmherzige Brüder, Graz

# Tumorgenetische Sprechstunden

---

ferner:

## Gynäkologische Genetikberatungsstelle III

**Anmeldung: Tel: 05-7979-34869**

Gynäkologie KH Oberpullendorf

ab 2019:

## Gastroenterologische Beratungsstelle

**Anmeldung: Tel: 0316-385-?**

Klin. Abt. f. Gastroenterologie, LKH Graz

?

**Wann wird ein erbliches  
Tumorsyndrom vermutet?**

# „Tumor-Gene“

- ❖ treiben Entstehung und Progression von Tumoren voran
- ❖ sind ursächlich für maligne Entartung

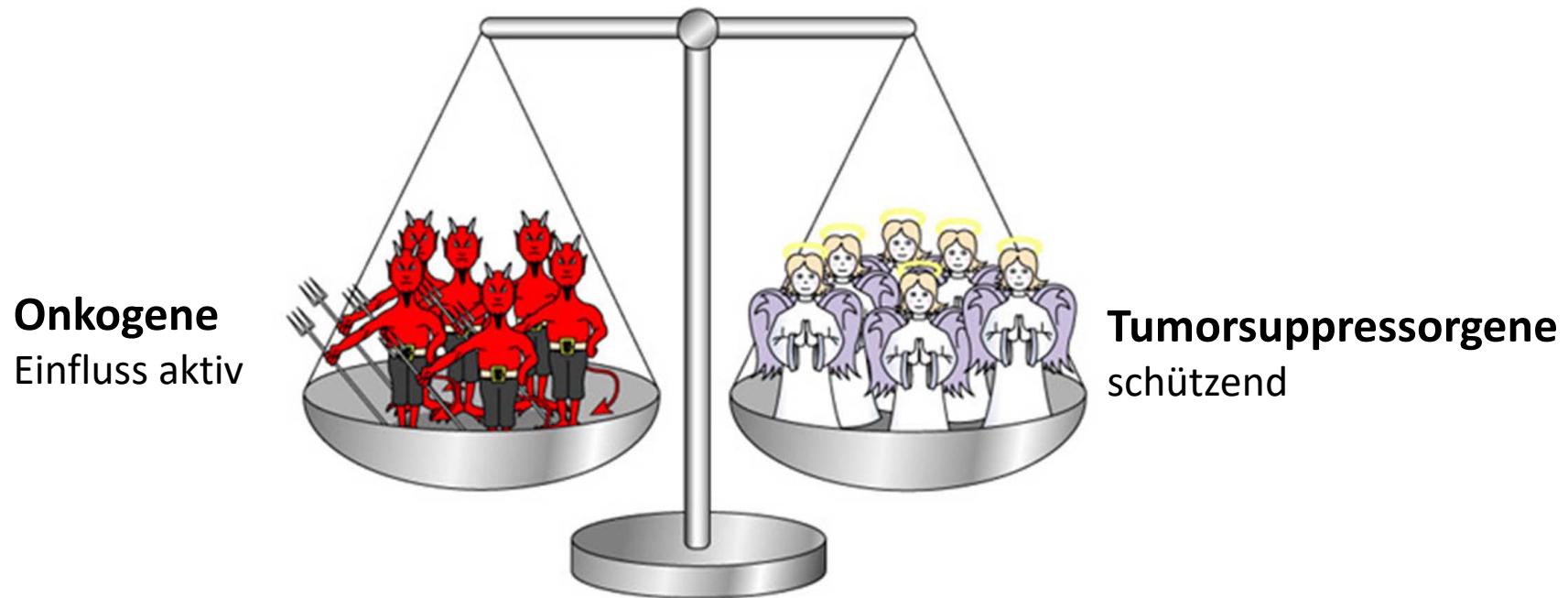
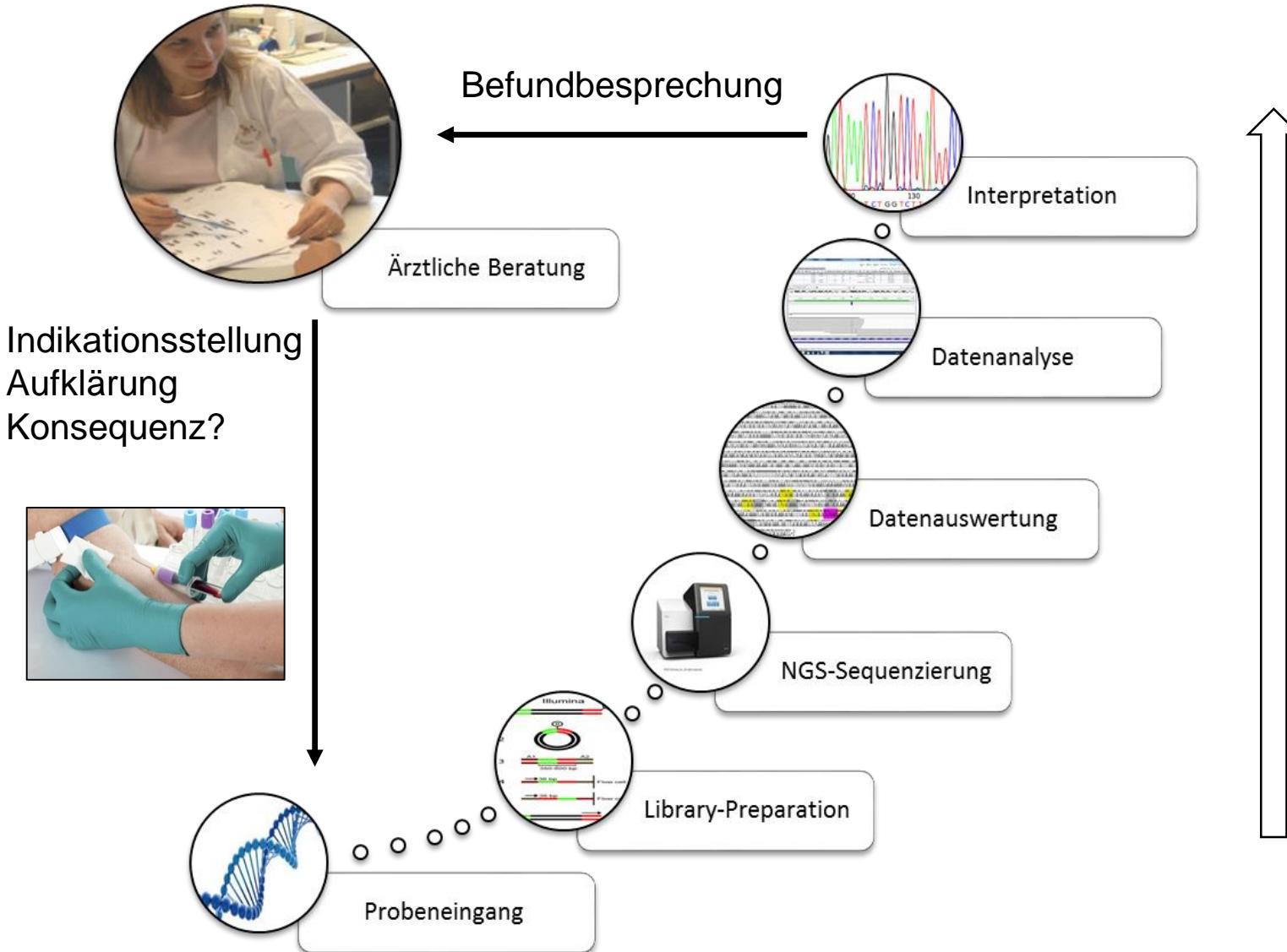


Figure 4-13 Human Molecular Genetics, 3/e. (© Garland Science 2004)

# Fachärztliche humangenetische Beratung

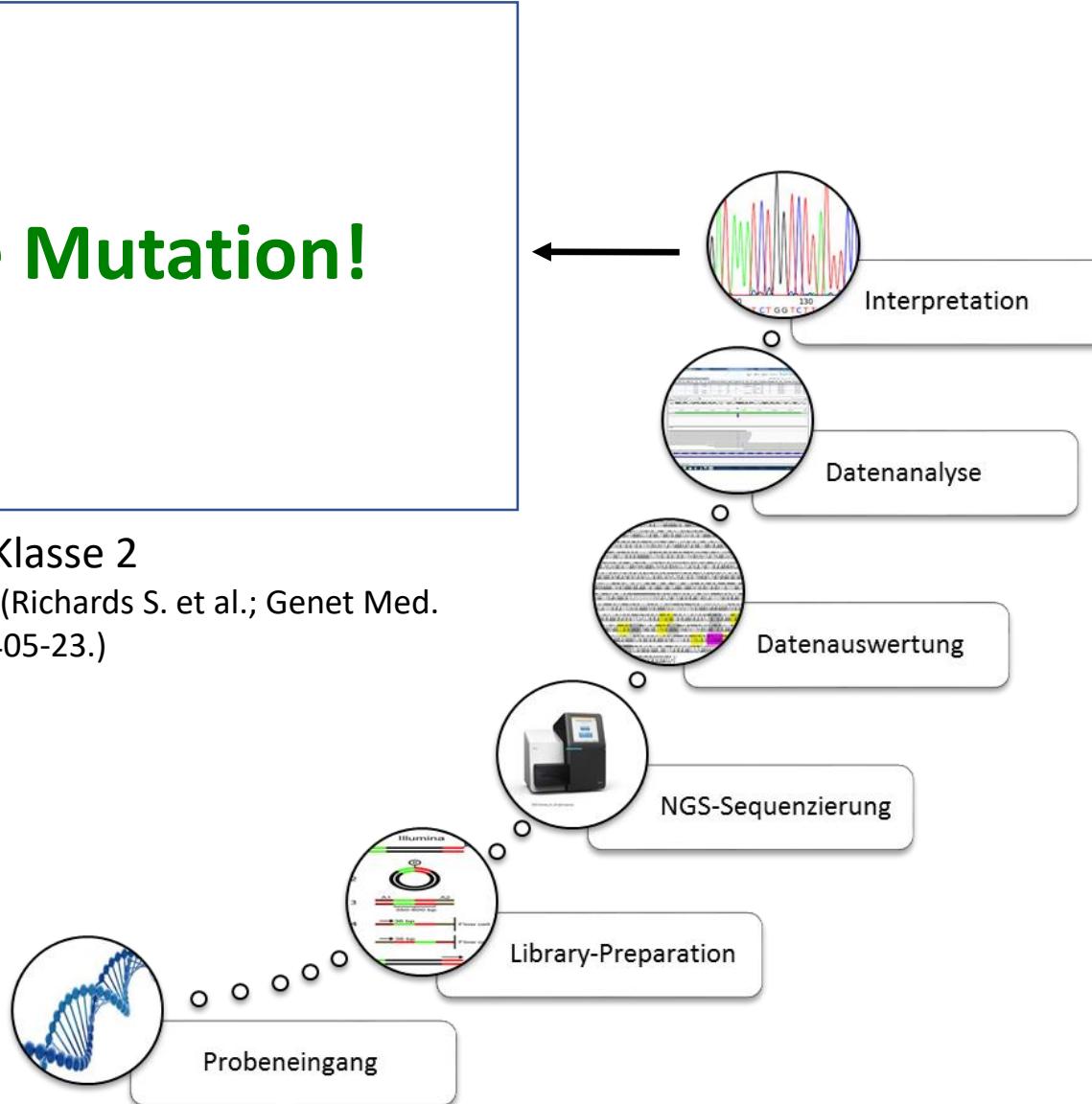


# Befundbesprechung

**Keine Mutation!**

Klasse 1 und Klasse 2

ACMG Standards (Richards S. et al.; Genet Med.  
2015 May;17(5):405-23.)

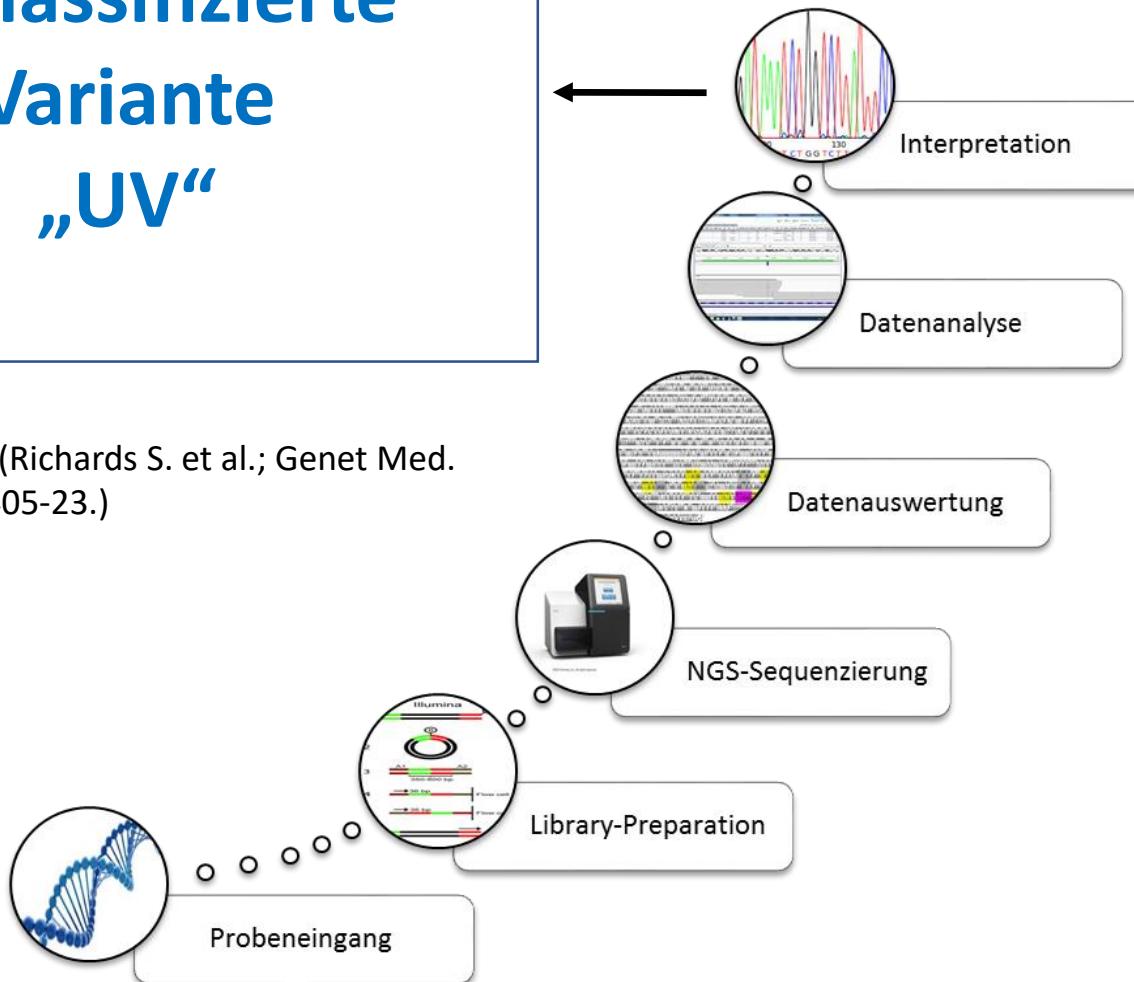


# Befundbesprechung

## Unklassifizierte Variante „UV“

Klasse 3

ACMG Standards (Richards S. et al.; Genet Med.  
2015 May;17(5):405-23.)

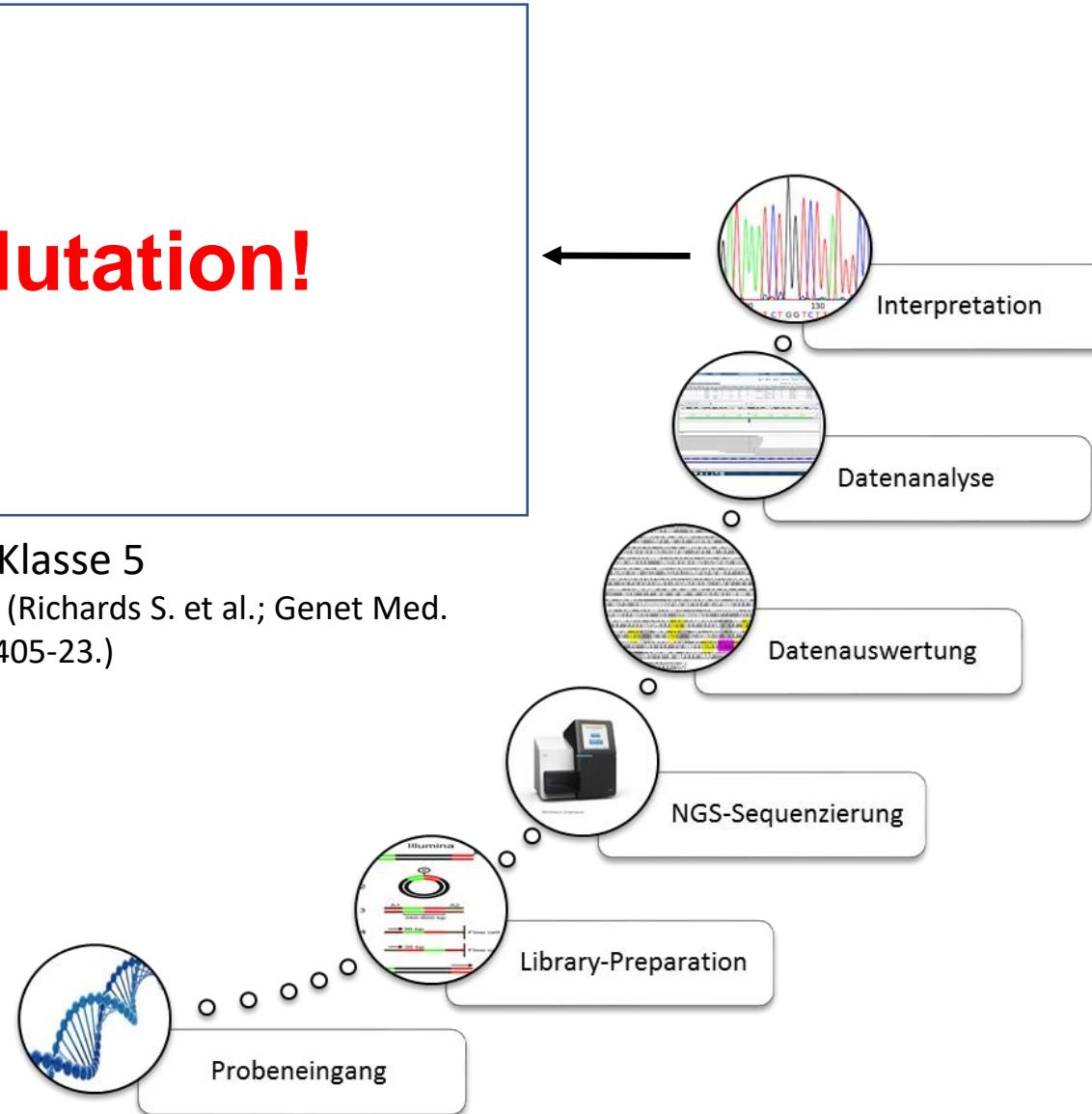


# Befundbesprechung

Mutation!

Klasse 4 und Klasse 5

ACMG Standards (Richards S. et al.; Genet Med. 2015 May;17(5):405-23.)



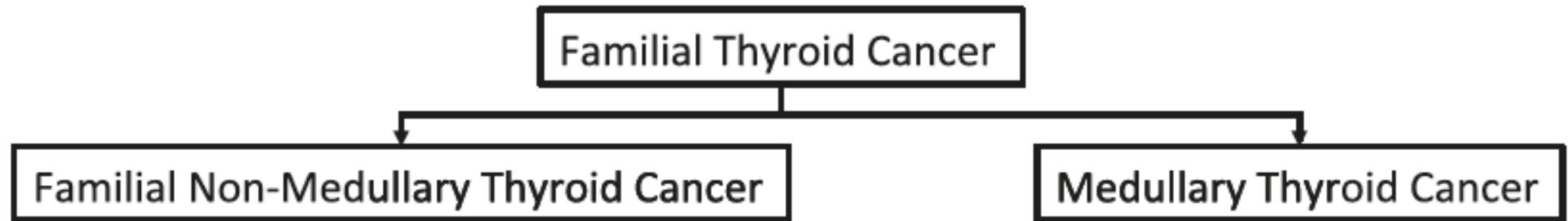
## **Indexpatient - Zuweisung BHB Eggenberg**

- ED 46 Jahre medulläres SDCa (OP und Radiotherapie)
- 2 x Rezidiv mit 46 und 55 Jahren (OP und Chemotherapie)
- Lungen- und Lebermetastasen mit 60 bzw. 72 Jahren

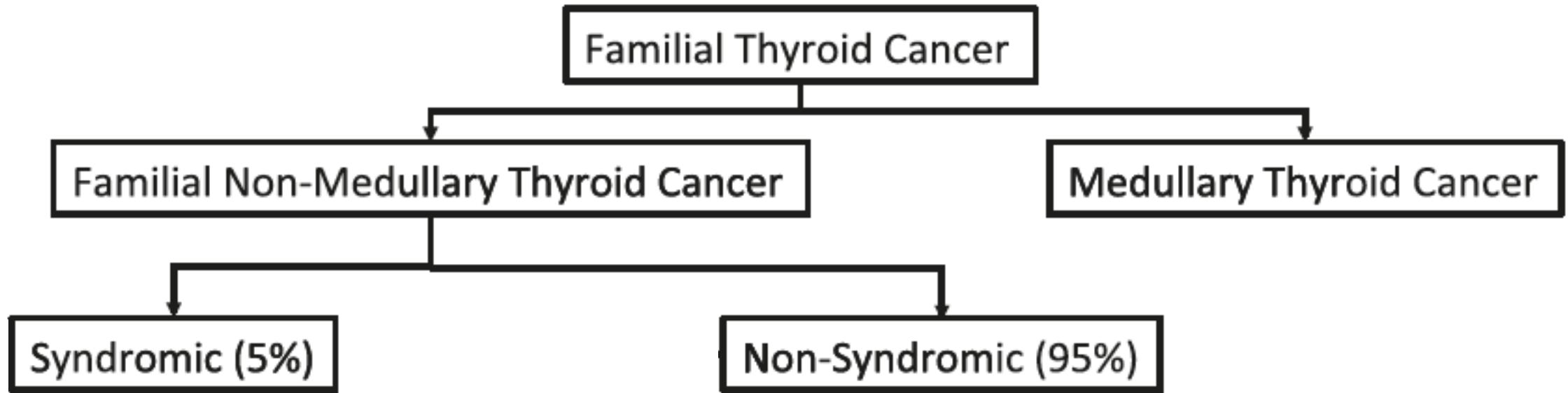
Diagnostik: Keimbahnmutation RET-Gen!

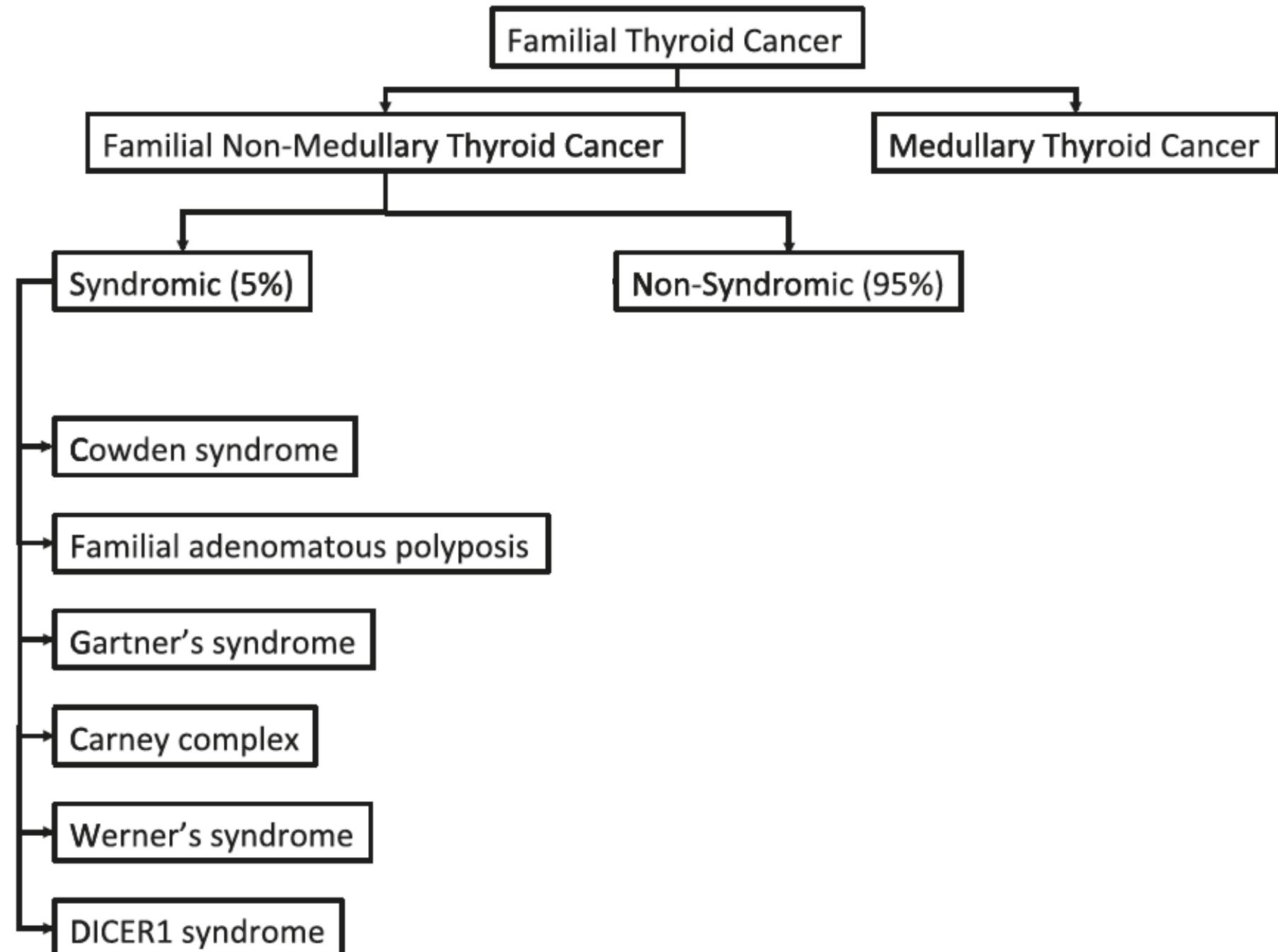
## **Humangenetische Beratung und prädiktive familiäre Testung**

- Mutation bei einem Sohn bestätigt
- Vorsorge BHB Eggenberg: Mikrokarzinom nachweisbar!



- Papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC) (80-90%)
- Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (10- 15%)
- Schlecht differenziertes Schilddrüsenkarzinom und anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (~2%)
- (3-5%)





**Table 1.** Syndromic and non-syndromic familial non-medullary thyroid carcinoma associated with thyroid disorders and malignancies

Syndrome	Inheritance	Gene location	Gene	Incidence of thyroid cancer (%)	Histological findings
Familial adenomatous polyposis	Autosomal dominant	5q21	<i>APC</i>	2–12	PTC-CMV
Cowden syndrome	Autosomal dominant	10q23.3	<i>PTEN, SDH, PIK3CA, AKT1, KLLN, SEC23B</i>	35	PTC (follicular variant), FTC, adenomatous nodules, C-cell hyperplasia
Carney complex	Autosomal dominant	2p16, 17q24	<i>PRKAR1α</i>	15	PTC, FTC, follicular adenomas, adenomatous nodules
Werner syndrome	Autosomal recessive	8p11–p12	<i>WRN</i>	18	PTC, FTC, ATC
McCune–Albright syndrome		20q13.2–q13.3	<i>GNAS</i>		PTC, FTC, follicular adenomas with papillary growth
DICER1 syndrome	Autosomal dominant	14q32.13	<i>DICER1</i>	Rare	Nodular hyperplasia

ATC, anaplastic thyroid carcinoma; FTC, follicular thyroid carcinoma; PTC, papillary thyroid carcinoma; PTC-CMV, papillary thyroid carcinoma cribriform–morular variant.

# Familiäre adenomatöse Polypose (FAP)

---

- ca. 1% aller Kolorektal Ca's
- Häufigkeit 1:8.000-10.000
- autosomal-dominant, Penetranz fast 100%
- multiple kolorektale Adenome (>100) ab 15. LJ, obligate Präkanzerose
- **Keimbahnmutation des APC-Gens**
  - **klassischer Tu-Suppressor**
  - Regulation des Zellskeletts, Migration, Adhäsion
  - moduliert intrazellulären β-Catenin Level

# FAP OMIM 175100

---

- Mutationen im APC-Gen:

95% Deletionen, Insertionen (frameshift mit Stop-Codon)

Punktmutationen ohne „hotspot“

verkürztes Protein mit abnormaler Funktion

Deletion in Codon 1061 (9%) und Codon 1309

(20%; c.3927\_3931delAAAGA) häufig

- Beispiel für Genotyp-Phänotyp Korrelation

schwere Verlaufsform (Codon 1250-1464)

attenuierte Verlaufsform (Codon 1-177; part./ganze APC-Deletionen)

Retinaveränderungen CHRPE (Codon 457-1444, Deletion APC-Gen)

**Desmoide:** häufiger Codon 1444-1580, auch familiäre Desmoide

- bei 10% der Betroffenen, Bauchdeckenmuskulatur, intraabdominell, Frauen (Schwangerschaft, hormonelle Kontrazeption)

?

Wie wird ein erbliches  
Tumorsyndrom molekulargenetisch gesichert?

**Medizinische Universität Graz**

**Untersuchungsauftrag**

**Tumorgenetik**

Zuweisende Ärztin / Zuweisender Arzt: Bitte Stempel o. Druckschrift

Name: \_\_\_\_\_  
Klinik: \_\_\_\_\_  
Straße/Ort: \_\_\_\_\_  
Telefon: \_\_\_\_\_  
Email-Adresse: \_\_\_\_\_  
Krankenkasse: \_\_\_\_\_

Kostenübernahme:  
 Überweisungsschein liegt bei  
 Rechnung an Krankenhaus  
 Privatrechnung an PatientIn

Angaben über die Patientin / den Patienten (Etikett): \_\_\_\_\_

Nachname: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_  
Geb. Datum: \_\_\_\_\_  männlich  weiblich  
Adresse: \_\_\_\_\_

Folgende Informationen sind für die Einleitung einer Diagnostik unbedingt erforderlich:

Zuweisungsdiagnose: \_\_\_\_\_  
PatientIn ist:  Index-PatientIn  nicht Index PatientIn → Name des Index PatientIn/In: \_\_\_\_\_  
Klinische Informationen:  liegen bei (Arztbrief, Befunde, etc.)  nicht vorhanden  werden nachgereicht  
Familienstammbaum:  liegt bei  nicht relevant vorhanden  bitte im Zuge einer genetischen Beratung am Institut für Humangenetik erheben

Liegen Tumorerkrankungen in der Familie vor? Wenn ja, welche: \_\_\_\_\_

Untersuchungsmaterial: \_\_\_\_\_ Datum der Probenabnahme: \_\_\_\_\_  
(mind. 4 ml EDTA-Blaut / 1 ml EDTA-Blaut im 1. Lebensjahr bzw. siehe Probenmaterial unter <https://humangenetik.medunigraz.at>)

Aderhautmelanom (APC)  
 Basalzell-Nävus-Syndrom (CLDN, PTCH1, SUFU)  
 Cowden-Syndrom (PTEN)  
 DICER1-Syndrom (DICER1)  
 Gastruloseptales Stromatumore (GIST) (KIT, PDGFRA, BRAF, BRAF, SDH, SDHD)  
 Lynch-Syndrom (HNPCC) (EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)

Juvenile Polypose (SMAD4)  
 Li-Fraumeni Syndrom (TP53)  
 Multiple endokrine Karzinome (Hereditär Diffuse Endokrine Karzinose) (CDKN2A)

Melanom (BAP1, CDKN2A, CDKN2B)  
 Medulläres Schilddrüsenkarzinom (RET-Proteinkinase (nur die mutigenen Varianten)) (RET)

Neurofibromatose Typ 1 / Typ 2 (NF1, NF2)  
 Multiple endokrine Neoplasien (MEN1, MEN2) (CDKN2A, MEN1, RET)

Paragangliome & Pheochromozytome (AR, RET, CHD2, SDHB, SDHD, VHL)  
 Peutz-Jeghers-Syndrom (STK11)  
 Polypöse Darmerkrankungen (APC, BMPR1A, MUTYH, PTEN, SMAD4, STK11)  
 Retinoblastom (RB1)  
 Schwartze Makrozysten (TSHZ1, TSHZ2)

Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL)

Vor Einleitung der Untersuchungen erfolgt die Auswahl des geeigneten diagnostischen Vorgehens (anger. Sequenzierung, NGS (Next-Generation-Sequencing), MLPA-Analyse), dabei kann sich eine Änderung des gewählten Genpanels ergeben. Ferner umfasst die geplante molekulargenetische Analyse in erster Linie hochprioritäre Gene, welche bestrengend auf die eigenen und familiären anamnestischen Angaben des/des Patienten/Patientin abgestimmt werden. Codierende Bereiche hochprioritärer Gene werden zu 100 % abgedeckt. Weitere Auswertungen im Bereich der Gen-Panels-Diagnostik sind auf Anfrage untersuchungsbezogen.

Das schriftliche Einverständnis der/des Patientin/en ist erforderlich!  
Separates Formular Abrufbar unter <http://humangenetik.medunigraz.at> (Formular, Einverständnisformular)

Hiermit wird bestätigt, dass mir (einsendende/r Ärztin/Arzt) das schriftliche Einverständnis der/des Patientin/Patienten zur Durchführung der oben gewählten humangenetischen Untersuchung vorliegt und eine Beratung entsprechend dem Österreichischen Gentechnikgesetz erfolgte.

Ort, Datum \_\_\_\_\_ Vorname / Nachname einsendende/r Ärztin/Arzt \_\_\_\_\_ Unterschrift einsendende/r Ärztin/Arzt  
(Druckschrift)

Seite 1 von 1 Alle Untersuchungsaufträge sind als PDF unter <https://humangenetik.medunigraz.at> (Formular, Untersuchungsaufträge) abrufbar. Version 06/09/2017

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002, Information: Mitgliedheit der Universität und [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at), OJ-R-Nr. 210/9494  
UID: ATU 575 11179, Bankverbindung: Bank Austria Oberösterreich BAN AT93100050094840004 BIC BKAUATWW, Raiffeisen Landesbank Rechnung IBAN AT443800000000049510 BIC RZSTAT20

**□ Polypöse Darmerkrankungen**  
**APC, BMPR1A, MUTYH, PTEN,  
SMAD4, STK11**

**□ Lynch-Syndrom (HNPCC)**  
**EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6,  
PMS2**

# Next-Generation Sequencing Geräte, Bsp. Fa. Illumina

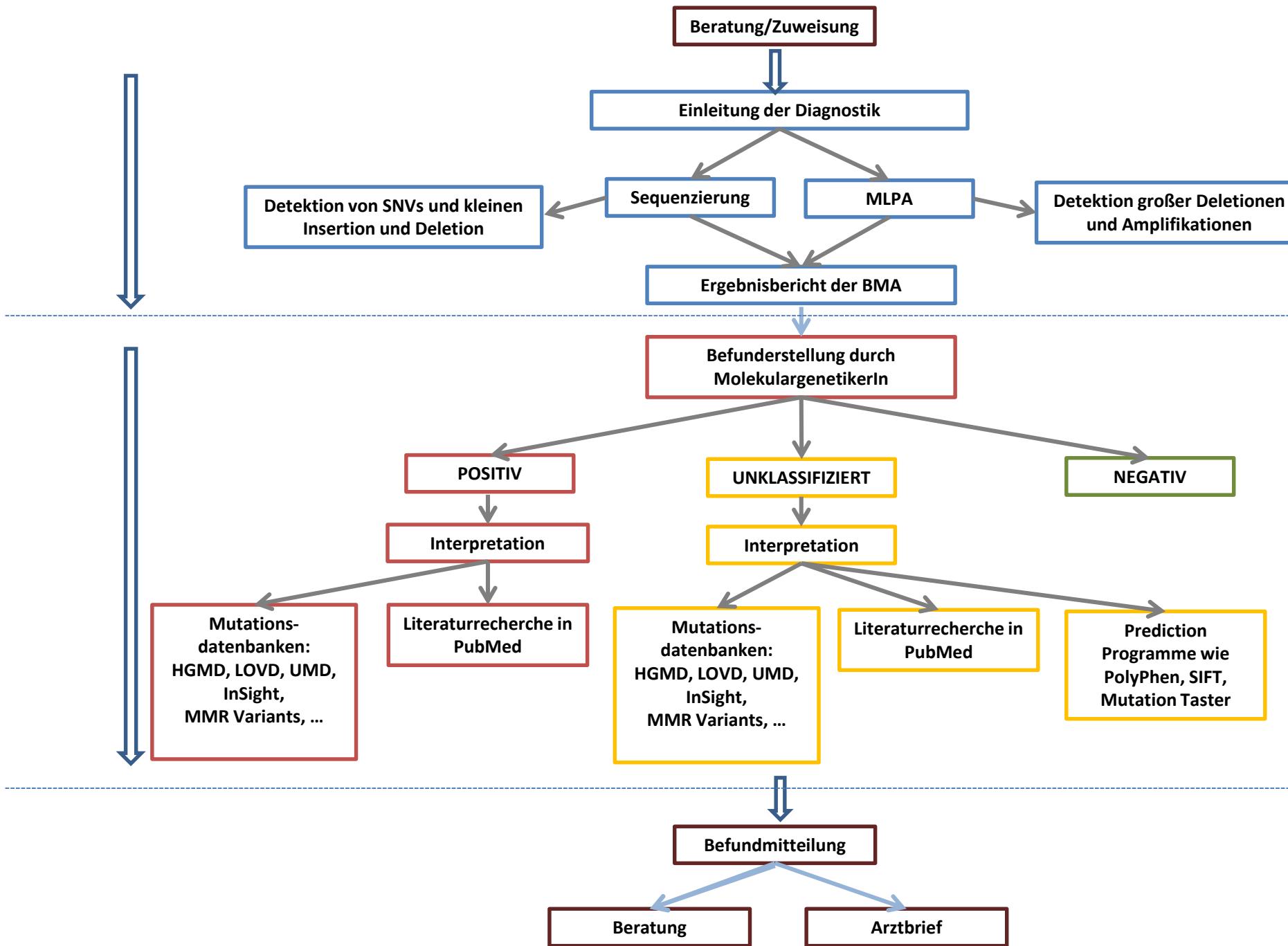
---



NextSeq

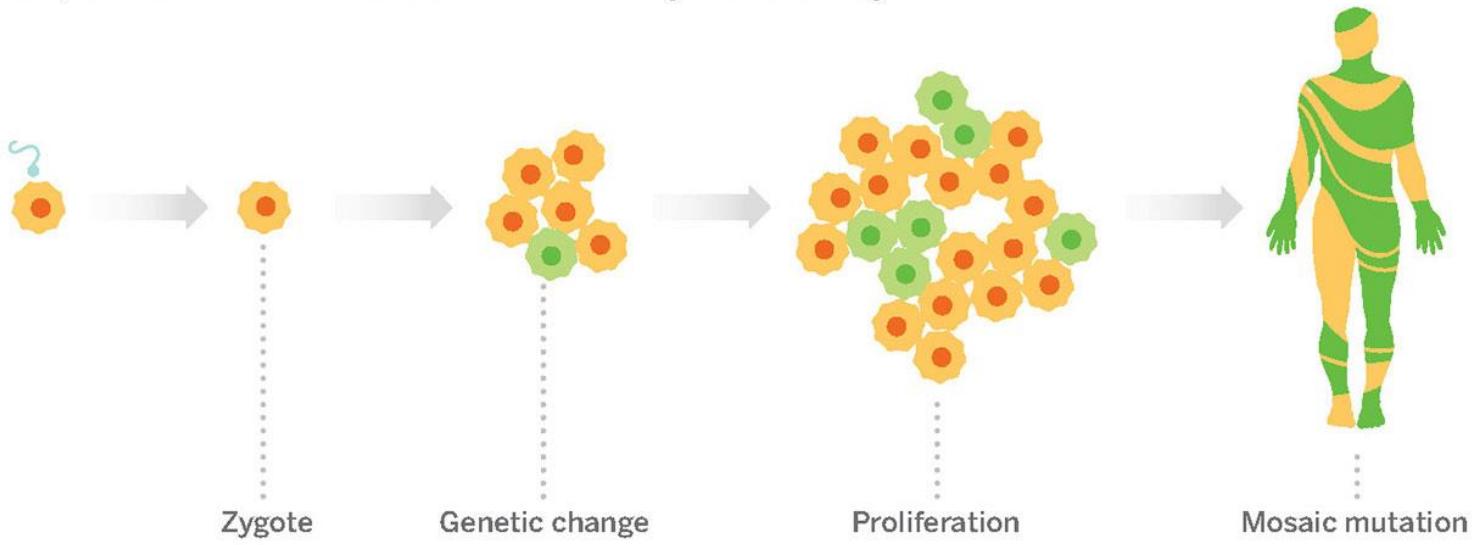


MiSeq



## **Building a human mosaic**

Depending on when and where in embryonic development a mutation occurs, a subset of adult cells will harbor the genetic change.



## **Vererbungsrisiko für Nachkommen?**



Ratsuchende

[Ärzte/innen - Zuweisende](#)

Die Genetische Beratung  
Interdisziplinäre Arbeits-  
gruppe für erbliche Tumor-  
syndrome

Leistungskatalog

Formulare / Untersuchungs-  
aufträge

Probenmaterial

Teams

Qualitätsmanagement

## Interdisziplinäre Arbeitsgruppe für erbliche Tumorsyndrome am LKH Universitätsklinikum Graz

### Informationen zur Arbeitsgruppe

Unsere Arbeitsgruppe besteht aus Expertinnen und Experten unterschiedlicher Fachdisziplinen des Universitätsklinikums Graz, die sich mit der Diagnostik und klinischen Betreuung erblicher Tumorsyndrome befasst. Das Ziel der Arbeitsgruppe ist es praxisrelevante Empfehlungen zu erstellen, welche die wichtigsten Vorsorge- und Früherkennungsmaßnahmen für diese Patientengruppe fachübergreifend zusammenfasst.

Die hier abrufbaren Dokumente zu den Früherkennungsuntersuchungen (Checklisten) basieren auf unterschiedlichen internationalen Empfehlungen und wurden für die praktische Umsetzung erstellt. Diese Checklisten sollen eine Hilfestellung für den klinischen Alltag bei der Betreuung von Betroffenen mit einer erblichen Tumorprädisposition bieten. Die Dokumente erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit, im Einzelfall sind weitere individuelle Vorsorge- bzw. Früherkennungsmaßnahmen zu erwägen. Da sich dieses Fachgebiet konstant wissenschaftlich weiterentwickelt, werden die Checklisten im Verlauf aktualisiert.



Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Christoph Högenauer

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

E-Mail: [christoph.hoegenauer\(at\)medunigraz.at](mailto:christoph.hoegenauer(at)medunigraz.at)

Tel.:

### Vorsorge- und Früherkennungsempfehlungen

Attenuierte familiäre adenomatöse Polypose (AFAP)

[Checkliste\\_AFAP](#)

Erbliches Brust- und Eierstockkrebsyndrom

[Checkliste\\_BRCA](#)



**Familiäre adenomatöse Polypose (FAP)**

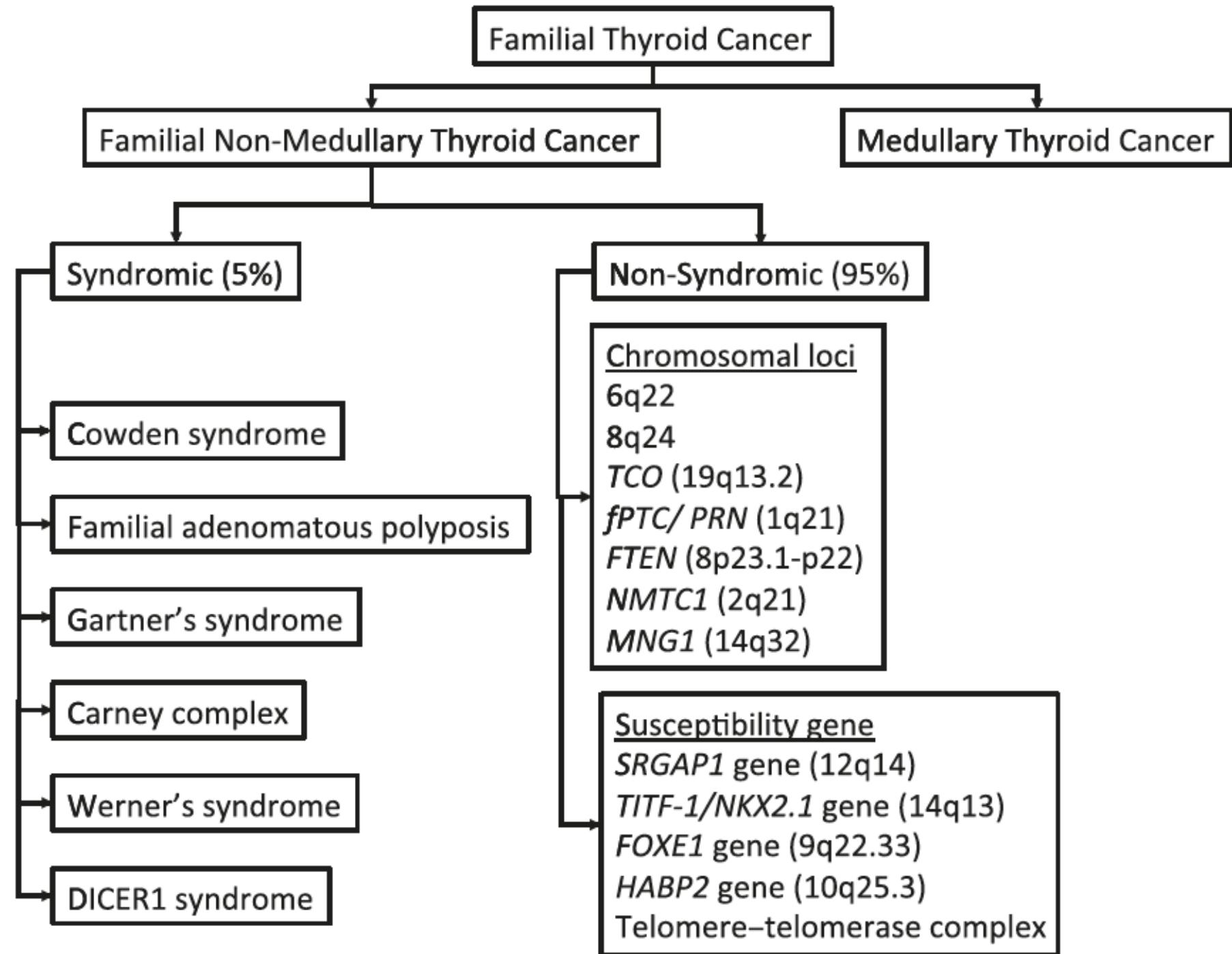


Datum:

PatientenInnen-Etikett

**Empfohlene Vorsorge und Früherkennung**

Alter	Untersuchung	Intervall	Zuletzt durchgeführt		
ab Diagnose zumindest bis zum 7. LJ	Leber (Abdomen-Sonographie +AFP)	halbjährlich			
ab 10. LJ	Darmspiegelung	jährlich			
ab 15. LJ	Schildrüsensonographie	jährlich			
ab 25. LJ	Magenspiegelung	III Abhängigkeit Spigelman-Klassifikation			
	Spigelman-Klassifikation:	Intervalle:			
	0	alle 4 Jahre			
	I	alle 2 Jahre			
	II	alle 1 Jahre			
	III	alle 6 Monate			
IV	alle 3 Monate/ Intervention				
bei V.a. Desmoidtumor	Ultraschall bzw. weiterführende Diagnostik				



**Table 3** Non-syndromic familial non-medullary thyroid cancers.

Chromosomal loci	Gene	Type of thyroid cancer	Study details	Reference
9q22.33	<i>FOXE1</i> gene	PTC	Targeted DNA sequencing of germline <i>FOXE1</i> gene of 60 FNMTC families	Pereira et al. (2015)
		PTC and FTC	Genotyping of 23 SNP at 11 candidate loci in 133 FMNTC pedigrees (SNPs near <i>FOXE1</i> gene are associated with NMTC risk, using family-based association test, modified quasi-likelihood score, and logistic-normal model)	Bonora et al. (2014)
10q25.3	<i>HABP2</i> gene	PTC FA	Whole exome sequencing of FNMTC kindred with 7 affected members	Gara et al. (2015)
TCO (19q13.2)	Not known	PTC with cell oxyphilia (Hurte cell changes) MNG	Linkage analysis using STRP- 1 kindred of 7 families with 2 PTC and 6 MNG (maximum LOD +3.01)  Linkage analysis using STRP- 1 family with 6 PTC and 3 MNG but without cell oxyphilia (LOD score +1.54) Linkage analysis using STRP- 10 families with PTC and MNG, out of which 9 had cell oxyphilia, and 1 without cell oxyphilia (LOD score +1.56) LOH study- 8 out of 14 families had LOH (57%)	Canzian et al. (1998)  Bevan et al. (2001), McKay et al. (2004) Prazeres et al. (2008)
fPTC/ PRN (1q21)	Not known	PTC	Linkage analysis using STRP- 1 family with 5 PTC (and 2 papillary renal neoplasm) (maximum LOD score +3.58)  Linkage analysis using SNP- 38 families with PTC but no papillary renal neoplasm (LOD score +3.04)	Malchoff et al. (2000)  Suh et al. (2009)
<i>FTEN</i> (8p23.1-p22)	Not known	PTC MNG	Linkage analysis using SNP- 1 family with 11 affected members (maximum LOD score +4.41)	Cavaco et al. (2008b)
<i>NMTC1</i> (2q21)	Not known	PTC (classical and follicular variant)	Linkage analysis using STRP- 1 kindred, 80 pedigrees (multi-point heterogeneity LOD score +3.07; if select for pedigrees with at least 1 case of fvPTC, heterogeneity LOD score +4.17)  Linkage analysis using STRP- 10 families with PTC and MNG (LOD score +2.85)	McKay et al. (2001)  McKay et al. (2004)
<i>MNG1</i> (14q32)	Not known	PTC MNG	LOH study- 2 out of 14 families had LOH (14%)  Linkage analysis using STRP- 1 kindred (multi-point LOD score +4.88)	Prazeres et al. (2008)  Bignell et al. (1997)
6q22	Not known	PTC	Linkage analysis using SNP- 38 families with PTC (LOD score +3.3)	Suh et al. (2009)
8q24	Not known	PTC	Linkage analysis using SNP- 26 patients with maximum LOD score of 1.3	He et al. (2009)
12q14	<i>SRGAP1</i> gene	PTC	Linkage analysis using SNP- 21 families (PPL score 0.3 implying a 30% probability of linkage)	He et al. (2013a)
14q13	<i>TITF-1/ NKX2.1</i> gene	PTC MNG	Targeted DNA sequencing of germline <i>TITF-1/NKX2.1</i> gene of 20 PTC patients with history of MNG	Ngan et al. (2009)

FA, follicular adenoma; LOD score, log 10 of odds score; MNG, multinodular goiter; PPL, posterior probability of linkage; PTC, papillary thyroid cancer; SNP, single nucleotide polymorphism; STRP, short tandem repeat polymorphisms.

# Non-syndromic familial non-medullary thyroid cancer

**FOXE1** gene variant might be a low-penetrant susceptibility gene for FNMTC. Literature supporting this association is not entirely consistent, and further validation studies are required before *FOXE1* gene screening can be advocated in FNMTC cases.

**HABP2** G534 variant frequency seems to vary with different ancestries, being of low-to-moderate frequency in European ancestry and low frequency in Asian and Middle Eastern ancestry. Its role in the pathogenesis of FNMTC remains to be validated in larger FNMTC studies.

**Telomere–telomerase complex:** In summary, some studies have demonstrated that FNMTC cases have shorter germline and somatic tumoral telomere length suggesting the role of telomere shortening in the development of FNMTC. However, there is inconsistent literature on the differential value of telomere length in distinguishing FNMTC from sporadic PTC cases, and further studies are required before clinical application is considered.

# Non-syndromic familial non-medullary thyroid cancer

The **MNG1 locus** had only been associated with FNMTc in 1 kindred of 2 PTC cases and 18 MNG cases. It may rarely account for FNMTc associated with MNG, or it may harbor a gene for MNG alone, and not FNMTc.

A minority of FNMTc cases might arise due to **a susceptibility gene at the TCO locus (19q13.2)** though only some of these tumors demonstrated tumor cell oxyphilia. It is an uncommon type of FNMTc and in some sporadic tumors with this phenotype, the TCO locus had been associated.

In summary, these findings support that the **fPTC/ PRN locus** might harbor a candidate gene for FNMTc that may or may not be associated with PRN. The phenotype where PTC is associated with PRN is extremely rare and had only been observed in 1 kindred to date.

# **Non-syndromic familial non-medullary thyroid cancer**

- Non-syndromic FNMTc appears to be a heterogenous genetic entity.
- The putative candidate genes described seem to account for only a minority of FNMTc.
- Efforts to identify candidate cancer predisposition genes in non-syndromic FNMTc have yielded mainly low-to-moderate penetrance genes.
- Further studies to characterize their penetrance and function are required.
- Routine genetic testing for these genes is not recommended.

## **Was bringt „Genetik“ in der klinischen Praxis?**



**Medizinische Universität Graz**

**Untersuchungsauftrag**

**Tumorgenetik**

Zuweisende Ärztin / Zuweisender Arzt Bitte Stempel o. Druckschrift Kostenübernahme  
Name:  Überweisungsschein liegt bei  
Klinik:  Rechnung an Krankenhaus  
Strasse/Ort:  Privatrechnung an Patientin  
Telefon:  Krankenkasse  
Email-Adresse:  Krankenkasse

**Angaben über die Patientin / den Patienten (Etikett)**

Nachname: ..... Vorname: .....  
Geb. Datum: .....  männlich  weiblich  
Adresse: .....

Folgende Informationen sind für die Einleitung einer Diagnostik unbedingt erforderlich!

Zuweisungsdiagnose: .....  
PatientIn ist:  Index-PatientIn  nicht Index PatientIn → Name des Index PatientIn: .....  
Klinische Informationen:  liegen bei (Arztdokument, Befunde, etc.)  nicht vorhanden  werden nachgesucht  
Familienstammbaum:  liegt bei  nicht relevant/vorhanden  bitte im Zuge einer genetischen Beratung am Institut für Humangenetik erheben  
Liegen Tumorerkrankungen in der Familie vor? Wenn ja, welche: .....

Untersuchungsmaterial:  
(mindestens 4 ml EDTA-Blaut / 1 ml EDTA-Blaut im 1. Lebensjahr bzw. siehe Probenmaterial unter <http://humangenetik.medunigraz.at>)

Datum der Probenabnahme: .....

Aderhautneoplasien  
*BAP1*, *SMAD4*  
 Basalzell-Nävus-Syndrom  
*CYL1*, *PCTGN1*, *SUFU*  
 Cowden-Syndrom  
*PTEN*  
 DICER1-Syndrom  
*DICER1*  
 Gastrointestinale Stromatumore (GIST)  
*KIT*, *PDGFRA1*, *SDHAF2*,  
*SDHA*, *SDHB*, *SDHD*  
 Lynch-Syndrom (HNPCC)  
*MLH3*, *MLH2*, *MSH2*,  
*MSH6*, *MLH1*, *SMAD4*  
 Medulläres Schilddrüsenkarzinom  
RET-Protoonkogen (nur die häufigsten Varianten)  
 Morbus Oster  
*ACVR1L1*, *ENDO*, *SMAD4*

Juvenile Polypose  
*SMAD4*  
 Li-Fraumeni Syndrom  
*TP53*  
 Miltäres Endokrin-Karzinom (Hereditär)  
*CDKN2A*  
 Melanom  
*BAP1*, *CDKN2A*, *CDKN2B*  
 Neurofibromatose Typ I (NF1)  
*NF1*, *NF2*  
 Multiple endokrine Neoplasien  
*MEN1*, *MEN2A*, *MEN2B*, *RET*  
 Paragangliome & Phäochromozytome  
*MCYR*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*,  
*SDHD*, *VHL*  
 Peutz-Jeghers-Syndrom  
*STK11*  
 Polyptische Darmmerkrankungen  
*APC*, *AMPK1A*, *MUTYH*, *PTEN*,  
*SMAD4*, *STK11*  
 Pankreaskarzinom  
*BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A*,  
*CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*,  
*PALB2*, *PTEN*, *STK11*  
 Retinoblastom  
*RBL1*  
 Tuberous Sclerosis  
*TSC1*, *TSC2*  
 Von-Hippel-Lindau-Syndrom  
*VHL*

Vor Einleitung der Untersuchungen erfolgt die Auswahl des optimalen diagnostischen Vorgehens (Sanger-Sequenzierung, NGS (Next-Generation-Sequencing), MLPA-Analyse), dabei kann sich eine Änderung des gewählten Genpanels ergeben. Ferner umfasst die gesetzte bioformative und molekulargenetische Analyse in erster Linie hochpenetrante Gene, welche bezüglich ihrer auf die eigenen- und familiärmedizinischen Angaben des PatientenIn einzuordnen sind. Codierende Bereiche hochpenetranter Gene werden zu 100 % abgedeckt. Weitere Auswertungen im Bereich der Gen-Panels sind als Screeninguntersuchungen zu betrachten.

Das schriftliche Einverständnis der/des PatientenIn ist erforderlich!  
Separates Formular Abrufbar unter <http://humangenetik.medunigraz.at> (Formular: Einverständniserklärung)

Hiermit wird bestätigt, dass mir (einzelndenkt Ärztin/Arzt) das schriftliche Einverständnis der/des Patienten/Patienten zur Durchführung der oben gewählten humangenetischen Untersuchung vorliegt und eine Beratung entsprechend dem Österreichischen Gentechnikgesetz erfolgte.

Ort, Datum ..... Vorname / Nachname einsendende/r Ärztin/Arzt ..... Unterschrift einsendende/r Ärztin/Arzt  
(Druckschrift)

Seite 1 von 1 Alle Untersuchungsaufträge sind als PDF unter <http://humangenetik.medunigraz.at> (Formular: Untersuchungsauftrag) abrufbar.  
Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at) VL 08/04/2017

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002, Informations-Mitteilungsbuch der Universität und [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at), DI-R-Nr. 210 8494  
UID: ATU 575 11179, Bankverbindung: Bank Austria Ostendorf IBAN AT93 1200 0009484004 BIC BKAUATWW, Raiffeisen Landesbank Steiermark: IBAN AT44 3800 00000049510 BIC RZSTATZ

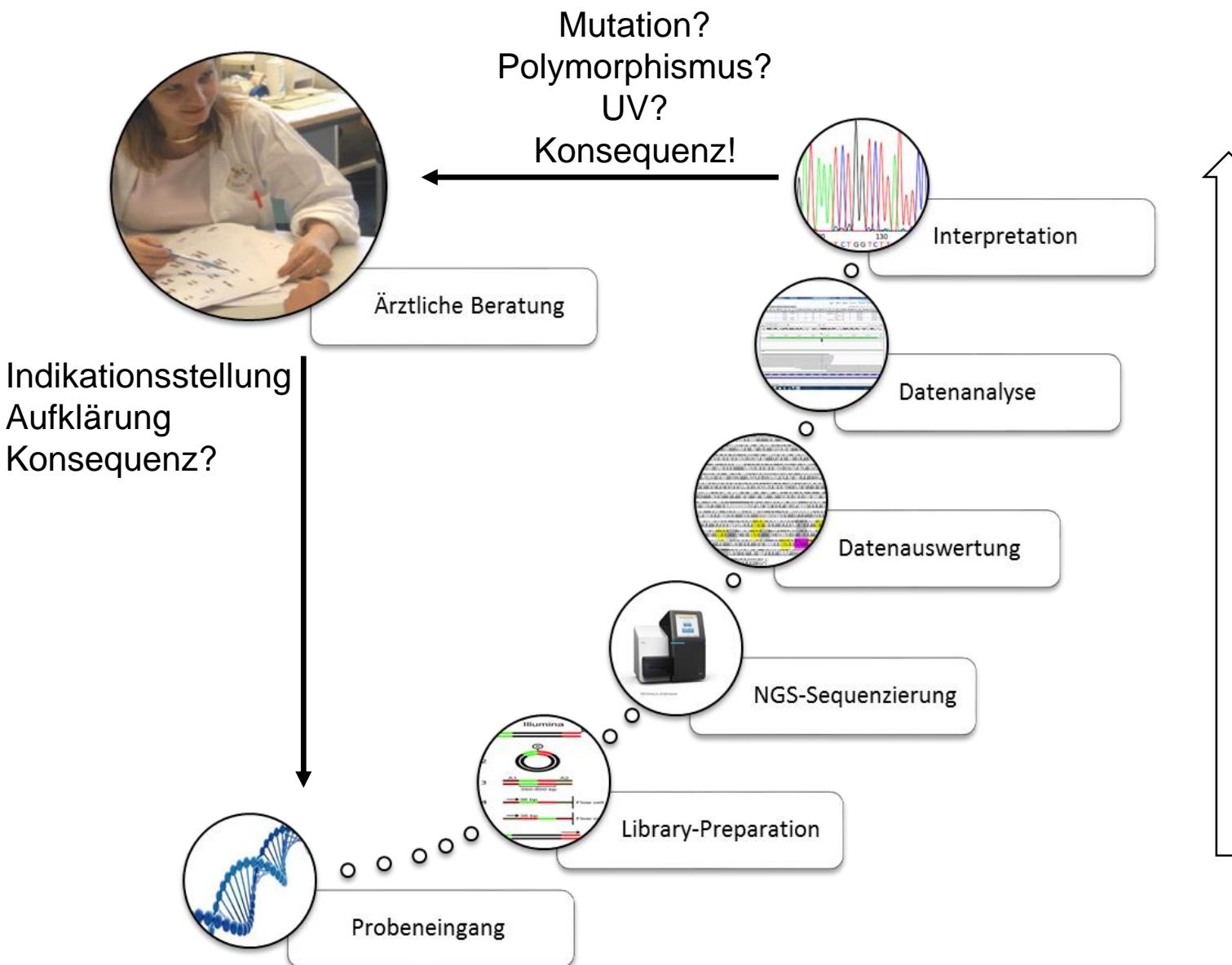
## Untersuchungsauftrag

**Medulläres Schilddrüsenkarzinom**  
*RET*-Protoonkogen (nur die häufigsten Varianten)

**Nieren-/Schilddrüsenkarzinom**  
*FH*, *FLCN*, *MET*, *PRKAR1A*, *RET*, *VHL*

**Diagnostik aktuell erweitert um Gene:**  
*APC*, *CHEK2*, *DICER1*, *MEN1*, *MUTYH*, *PTEN*, *SDHAF2*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *STK11*

# Fachärztliche humangenetische Beratung



# Forschung



a	Light microscope	G-banded karyotype	Microarray	Whole-exome sequence	Whole-genome sequence
Appearance					
Resolution	Entire chromosome	5–10 Mb	50–100 kb	1 bp	1 bp
Number of loci probed	N/A	~500	~0.05–2 million	~50 million	3 billion
Variants detected	Aneuploidy, polyploidy	Variants >5 Mb	Copy number variants	Coding regions	Majority of variants
Variants per person	0 or 1	0 or 1	10–100s	~20,000	4–5 million
Diagnostic yield	Low	→			
Incidental findings	Low	→			

from Wright et al. (2018) Nat Rev Genet 19:253-268