

# Übersicht über die klinischen Merkmale des Li-Fraumeni Syndroms und die aktuelle europäische Leitlinie des ERN GENTURIS

## Overview of the Clinical Features of Li-Fraumeni Syndrome and the Current European ERN GENTURIS Guideline



### Autoren

Christian Peter Kratz<sup>1</sup>, Verena Steinke-Lange<sup>2,3</sup>, Isabel Spier<sup>4</sup>, Stefan Aretz<sup>4</sup>, Evelin Schröck<sup>5</sup>, Elke Holinski-Feder<sup>2,3</sup>

### Institute

- 1 Klinik für Pädiatrische Hämatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
- 2 Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Campus Innenstadt, Klinikum der Universität München, München
- 3 MGZ Medizinisch Genetisches Zentrum, München
- 4 Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn, Bonn
- 5 Institut für Klinische Genetik, Technische Universität Dresden, Dresden

### Key words

Li-Fraumeni syndrome, TP53, tumour risk syndromes, cancer screening, guideline

### Schlüsselwörter

Li-Fraumeni Syndrom, TP53, Tumor-Risiko-Syndrome, Krebsfrüherkennung, Leitlinie

eingereicht 17. 3. 2021  
angenommen nach Revision 29. 6. 2021  
online publiziert 25. 10. 2021

### Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2022; 82: 42–49

DOI 10.1055/a-1541-7912

ISSN 0016-5751

© 2021. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Christian Kratz  
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
und Zentrum für Seltene Erkrankungen, Medizinische  
Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Deutschland  
kratz.christian@mh-hannover.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Patienten mit einem Tumor-Risiko-Syndrom haben ein deutlich erhöhtes Risiko, im Laufe des Lebens an Krebs zu erkranken. Hinweise auf ein Tumor-Risiko-Syndrom können eine positive Familienanamnese für Tumorerkrankungen oder ein ungewöhnlich frühes Erkrankungsalter geben. Die Diagnose eines Tumor-Risiko-Syndroms ermöglicht die Empfehlung eines risikoangepassten Tumor-Früherkennungs-Programms für den Patienten und die (asymptomatischen) Risikopersonen in der Familie. Hierdurch können mögliche Tumoren früh erkannt und somit fortgeschrittene Tumorerkrankungen häufig verhindert werden. Das Li-Fraumeni Syndrom geht mit einem deutlich erhöhten Risiko insbesondere für Sarkome und Brustkrebs einher, häufig wird es bei den Betroffenen jedoch klinisch nicht diagnostiziert. Dieser Artikel gibt einen Überblick über das klinische Bild, die genetischen Ursachen sowie die Besonderheiten in der Diagnostik und Versorgung der Patienten mit einem Li-Fraumeni Syndrom. Die Initiative resultiert aus dem europäischen Referenznetzwerk GENTURIS, das sich die Verbesserung der Erfassung und Versorgung von Patienten mit Tumor-Risiko-Syndromen zur Aufgabe gemacht hat. Ein erster Schritt ist die aktuelle Veröffentlichung einer europäischen Leitlinie für das Li-Fraumeni Syndrom, die hier zusammengefasst und im Kontext bestehender Empfehlungen diskutiert wird.

### ABSTRACT

Patients with a tumour-risk syndrome have a significantly increased risk of developing cancer during their lifetime. A positive family history of tumour disease or an unusually early age of onset may be indicative of a tumour risk syndrome. With the diagnosis of a tumour risk syndrome it is possible to recommend a risk-adapted tumour surveillance programme for the patient and (asymptomatic) family members at risk. This facilitates early detection of possible tumours and thus often prevents advanced tumour stages. Li-Fraumeni syndrome is associated with a significantly increased risk of sarcoma and breast cancer in particular, but it is often not diagnosed clinically in those affected. This article reviews the clinical picture, genetic cause and special aspects in the diagnosis and care of

patients with Li-Fraumeni syndrome. The initiative resulted from the European reference network GENTURIS, which has set itself the task of improving the identification and care of patients with tumour risk syndromes. A first step is the recent

publication of a European guideline for Li-Fraumeni syndrome, which is summarised here and discussed in the context of existing recommendations.

## Einleitung

Krebs ist nach wie vor eine lebensbedrohende Erkrankung, das gilt vor allem auch für Krebserkrankungen bei Patienten mit erblichen Tumor-Risiko-Syndromen (TRS). Seit März 2017 gibt es auf Initiative der Europäischen Kommission das Europäische Referenznetzwerk (ERN) für Genetische Tumor-Risiko-Syndrome – GENTURIS als eines von 24 ERNs. Der Auftrag ist die Verbesserung der Wissenslage und damit die Erfassung von Patienten mit TRS und die Entwicklung europaweit einheitlicher Versorgungskonzepte ([www.genturis.eu](http://www.genturis.eu)). Hierzu gehört die Erstellung von Leitlinien auf europäischer Ebene. Für Patienten mit TRS spielt die Krebsfrüherkennung eine wesentliche Rolle, für viele der seltenen TRS gibt es jedoch keine nationalen Leitlinien. Eine der ersten aus dem ERN GENTURIS hervorgegangenen EU-Leitlinien wurde für Patienten mit einem Li-Fraumeni Syndrom (LFS) bzw. TP53-assoziierten Tumor-Risiko-Syndromen geschrieben. Diese Syndrome, diagnostische und therapeutische Aspekte sowie die im letzten Jahr veröffentlichte Leitlinie werden hier dargestellt.

Unter einem erblichen TRS versteht man ein Krankheitsbild mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entstehung bestimmter Tumoren, das meist auf einer pathogenen Keimbahn-Variante in einem einzelnen Gen beruht. Es handelt sich somit in der Regel um klassische monogene Erbkrankheiten, die den Mendel'schen Gesetzen der Vererbung folgen. Vererbt wird dabei nicht der Tumor, sondern die Tumordisposition und damit das erhöhte Tumorrisiko.

Mindestens 3–5% aller (soliden) Krebserkrankungen – je nach Tumortyp und Patientenalter ggf. auch deutlich mehr – entstehen auf dem Boden eines TRS, in Deutschland sind das bei knapp 500 000 Krebserkrankungen [1] jährlich mindestens 15 000–25 000. Typische allgemeine Verdachtskriterien für das Vorliegen eines TRS sind:

- für den Tumor ungewöhnlich frühes Erkrankungsalter
- multiple Primärtumoren in der Eigenanamnese
- familiäre Häufung von Tumoren
- typisches Spektrum der Tumoren in der Eigen-/Familienanamnese
- seltene Tumoren
- spezifische molekulare Tumorbefunde

Der Verdacht auf ein TRS ergibt bei der Erhebung der Eigen- und Familiengeschichte und ist sowohl für den Patienten als auch für die Familienmitglieder von präventiver und ggfs. therapeutischer Bedeutung und damit von hoher klinischer Relevanz. Ist die genetische Ursache eines TRS geklärt, sind für die einzelnen TRS Informationen zu den Tumorrisiken, den entsprechend präventiven Maßnahmen und ggfs. vorhandenen individuellen Therapiemaßnahmen verfügbar.

## Definition und Klinik des Li-Fraumeni Syndroms

Das LFS ist ein autosomal-dominantes TRS mit einer Prävalenz von ca. 1 : 5000, verursacht durch pathogene Keimbahn-Varianten im *TP53*-Tumorsuppressor-Gen auf Chromosom 17p13. Die durch die Inaktivierung des p53-Proteins bedingten primären Neoplasien treten lebenslang, d. h. vom frühen Kindesalter bis ins höhere Erwachsenenalter auf. Das tumorfreie Überleben bis zum 30., 45., und 60. Lebensjahr wird für Frauen auf 55%, 15% und 5% geschätzt, für Männer auf 65%, 50% und 12% [2, 3]. Das Spektrum der Tumorerkrankungen ist insgesamt breit und unterscheidet sich bei Kindern und Erwachsenen. Abhängig vom Patientenalter stehen die folgenden Tumoren im Vordergrund:

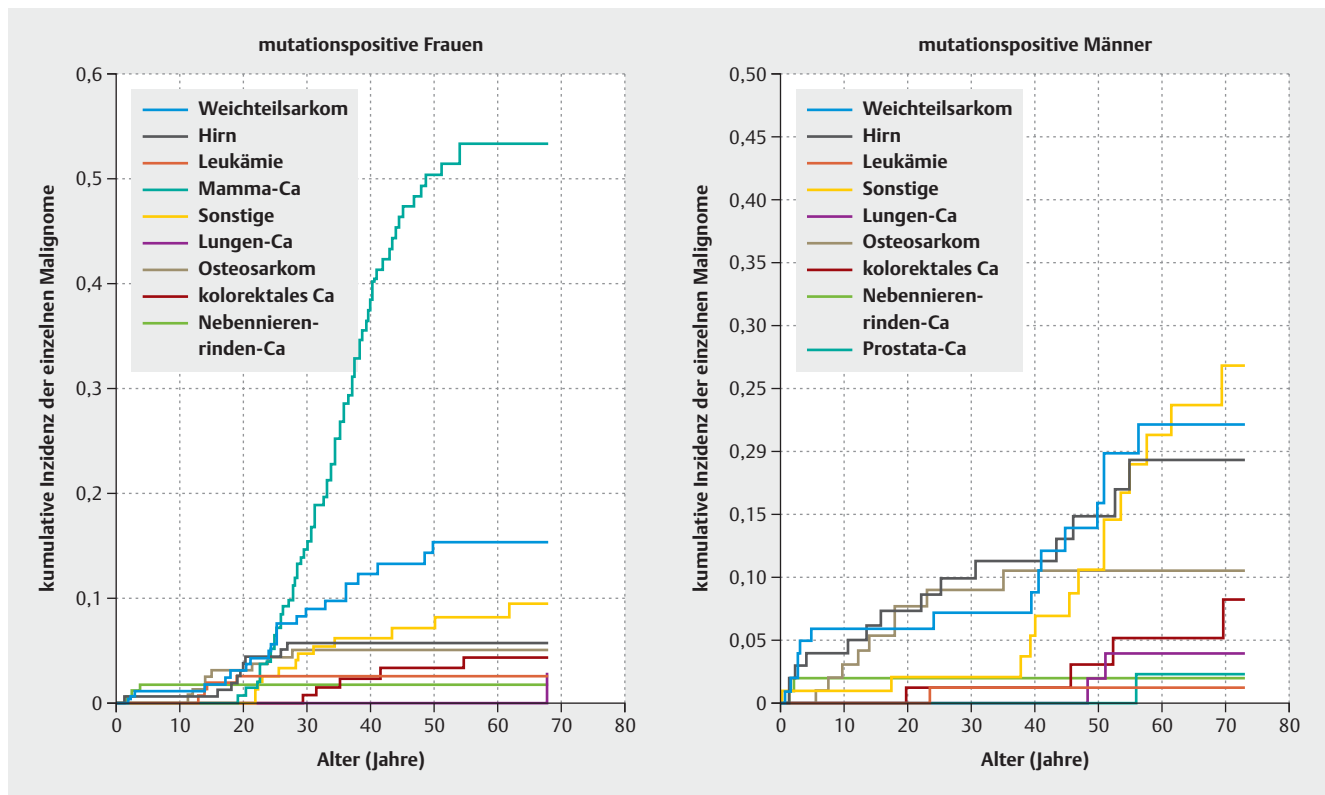
- Kindesalter: Nebennierenrindenzarzinom, Choroid-Plexus-Tumor, Rhabdomyosarkom, Medulloblastom
- Jugendalter bzw. frühes Erwachsenenalter: Osteosarkom, Mammakarzinom, Leukämie, Gliom, Weichteilsarkom (malignes fibröses Histiocytom, Liposarkom, Leiomyosarkom)
- spätes Erwachsenenalter: Pankreaskarzinom, Prostatakarzinom

Syn- und metachrone Tumorerkrankungen sind möglich. Die altersabhängige Inzidenz ist in ► **Abb. 1** dargestellt. Ein typischer Stammbaum und klinischer Verlauf sind in ► **Abb. 2 a** und **b** gezeigt. Die klinische Variabilität des LFS wird zum einen durch die unterschiedliche Restaktivität des p53-Proteins bestimmt, da nicht alle pathogenen Varianten in *TP53* zu einem völligen Funktionsverlust führen. Zum anderen gibt es bislang nur teilweise bekannte modifizierende genetische Faktoren, gleiches gilt für Lebensstil und Umweltfaktoren.

## Molekulargenetische *TP53*-Diagnostik

Die Indikationskriterien für eine molekulargenetische Analyse von *TP53* sind in ► **Tab. 1** dargestellt. Ein LFS ist mit dem Nachweis einer krankheitsursächlichen Keimbahn-Variante in *TP53* molekulargenetisch gesichert. Entgegen einer initialen Annahme sind Varianten in *CHEK2* nicht mit dem LFS assoziiert.

*TP53* weist eine komplexere Struktur auf als initial bekannt, sodass in zurückliegenden Analysen nicht immer alle Bereiche des Gens erfasst wurden. So kodiert *TP53* für mindestens 8 verschiedene mRNA-Isoformen, die durch alternatives Spleißen bzw. durch eine unterschiedliche Promotoraktivität gebildet werden [4, 5], sodass bis zu 12 verschiedene Protein-Isoformen erzeugt werden. Neuere Daten zeigen auch, dass Intron 9 2 alternative Exons (9β und 9γ) kodiert [6]; ebenso konnte gezeigt werden, dass Intron 1 einen Hotspot für genomische Rearrangements darstellt. Länger zurückliegende Analysen von *TP53* mit unauffälligem Befund sollten daher ggf. wiederholt werden.



► **Abb. 1** Tumorinzidenzen bei LFS für Frauen und Männer, adaptiert nach Mai et al. [2].

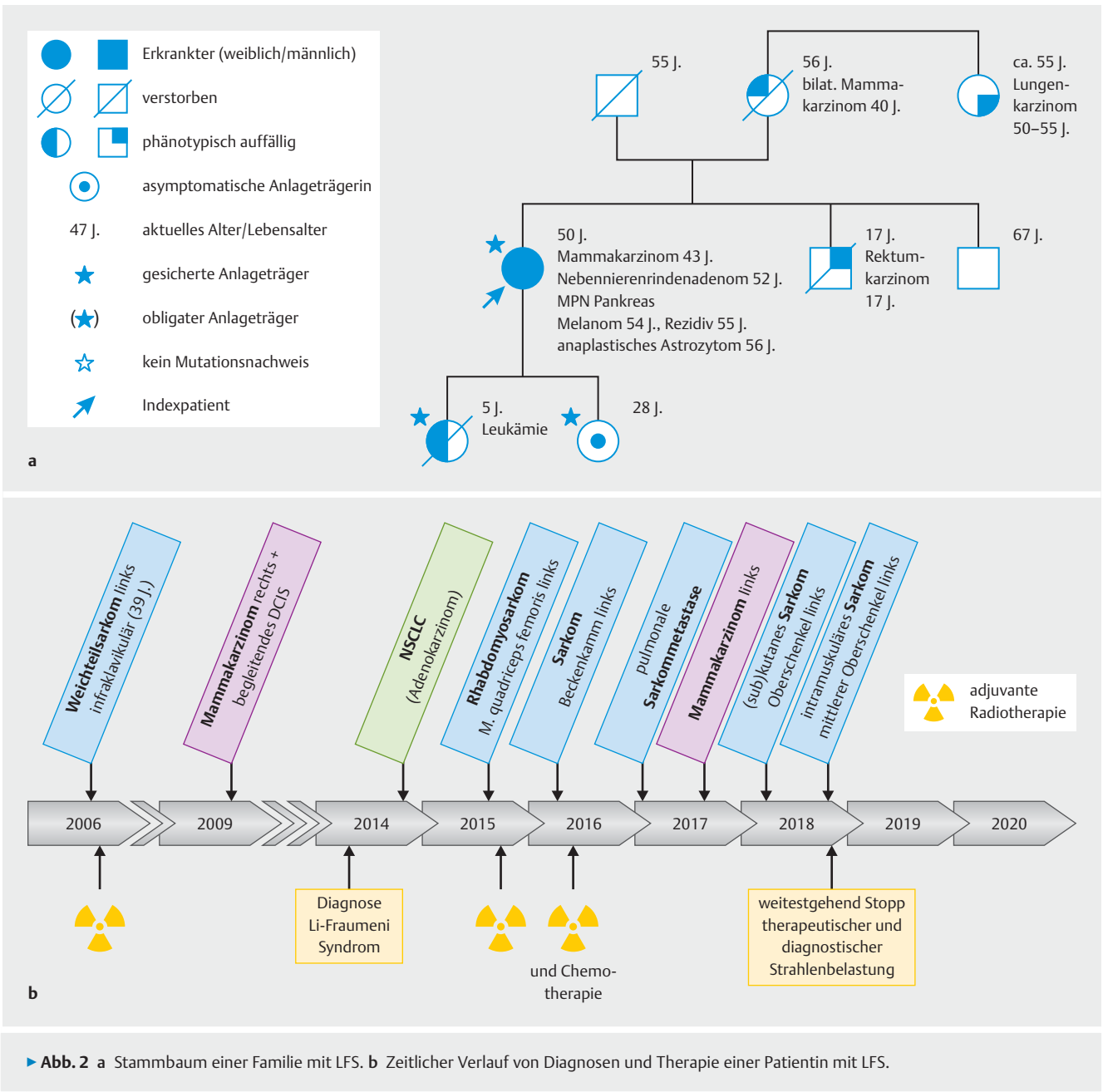
Da *TP53* gegenwärtig meist mittels NGS-Multi-Gen-Analysen (NGS, Next-Generation-Sequencing) untersucht wird, werden zwangsläufig auch *TP53*-Varianten bei Patienten mit Krebserkrankungen gefunden, bei denen keine etablierten klinischen Kriterien zur *TP53*-Testung (► **Tab. 1**) erfüllt sind. Dies kann einerseits die Interpretation von *TP53*-Varianten erschweren; andererseits können so aber auch LFS-Patienten mit einer neu entstandenen („de novo“) pathogenen Variante identifiziert werden, die aufgrund der unauffälligen Familienanamnese nicht über klinische Kriterien erfasst werden. Die Häufigkeit der De-novo-Entstehung von *TP53*-Varianten wird auf bis zu 30% geschätzt [7], was im Vergleich zur De-novo-Variantehäufigkeit in anderen Tumorsuppressorgenen wie *BRCA1* und *BRCA2* (geschätzt weniger als 5% [8]) häufig ist. Zum anderen wird das bekannte phänotypische Spektrum des LFS hin zu mildereren Verläufen erweitert.

### *TP53*-Mosaikvarianten

Eine von einem Elternteil vererbte krankheitsursächliche genetische Variante liegt bei einer Person meist in allen Körperzellen sowie auch in den Keimzellen (Ei-, Samenzellen) heterozygot vor. Daraus resultiert ein 50%iges Wiederholungsrisiko für Nachkommen. *TP53*-Varianten treten allerdings nicht selten als genetische Mosaik auf, einem Nebeneinander von Zellen mit und ohne die ursächliche genetische Variante [9]. Grundsätzlich sind hierbei 2 Konstellationen zu unterscheiden:

1. Eine Variante kann isoliert nur in den Keimzellen eines Individuums vorliegen. Diese Person selbst ist klinisch gesund, kann aber Nachkommen mit einem LFS bekommen. Sind mehrere Keimzellen betroffen, spricht man von einem Keimzellmosaik, also ein Nebeneinander von Keimzellen mit und ohne Variante.
2. Eine Variante kann in der frühen Embryonalentwicklung auftreten, sie liegt dann in mehreren, nicht aber in allen Körpergewebe vor, was den klinischen Phänotyp beeinflussen kann. Dies bezeichnet man als somatisches oder postzygotisches Mosaik. Je nachdem, wann diese De-novo-Variante während der Embryonalentwicklung aufgetreten ist, sind mehr oder weniger Gewebeanteile bzw. Gewebe betroffen. Das Vorhandensein von *TP53*-Veränderungen als somatisches oder postzygotisches Mosaik sollte bei Patienten mit scheinbar sporadischen Tumorerkrankungen, die stark auf eine krankheitsverursachende *TP53*-Variante hinweisen, berücksichtigt werden (z. B. frühes Nebennierenrindenzinom, Choroid-Plexus-Karzinom und Brustkrebs vor dem 31. Lebensjahr, multiple typische Primärtumoren) [10]. Das Vorliegen solcher Mosaik kann zu unauffälligen molekulargenetischen Analysen in einer Blutprobe führen. Für Geschwister ergibt sich keine Risikoerhöhung, da die Eltern diese Variante nicht in den Keimzellen tragen.

Von den vorgenannten Mosaikkonstellationen abzugrenzen sind Varianten, die nur im Tumorgewebe (somatische Mutationen) vorliegen. *TP53*-Varianten im Tumor gehören zu den häufigsten genetischen Veränderungen in Malignomen und bedeuten nicht,



dass ein LFS vorliegt, es handelt sich meistens um sporadische Tumoren.

Der Nachweis einer TP53-Variante in einer Blutanalyse sichert die klinische Diagnose eines LFS daher nicht, denn eine hohe Fraktion an zirkulierender Tumor-DNA bei einer vorliegenden Tumorerkrankung mit somatischer TP53-Variante kann das Vorliegen einer Keimbahn-Variante vortäuschen.

Ebenso kann das Phänomen der klonalen Hämatopoese das Vorliegen eines LFS simulieren [11, 12], hierbei handelt es sich um somatische TP53-Varianten in einer klonalen Population hämatopoetischer Stammzellen. Solche Veränderungen sind ab dem ca. 30. Lebensjahr zunehmend häufiger nachweisbar, insbesondere bei Nikotinabusus und nach einer Chemotherapie oder Radiatio [13, 14].

Daher ist insbesondere bei einer geringen Allelfrequenz einer TP53-Variante die Analyse unterschiedlicher Gewebe für die Diagnosesicherung notwendig.

### Interpretation von TP53-Varianten

Die Beurteilung von Varianten mit Funktionsverlust, sog. „loss-of-function“-Varianten (Frameshift- oder Nonsense-Varianten, Spleißvarianten, Deletionen einzelner oder mehrerer Exons) ist oft eindeutig. Die Interpretation der häufigeren Missense-Varianten ist dagegen deutlich anspruchsvoller. Hier ist zwischen „loss-of-function“ und dominant-negativen Varianten zu unterscheiden, die durch Tetramerbildung mit p53-Wildtyp-Proteinen zu einer Inaktivierung des normalen Proteins führen [15]. Die domi-

nant-negativen *TP53*-Varianten weisen eine höhere Penetranz, insbesondere in der Kindheit, auf als „loss-of-function“ Varianten.

Bei der Klassifizierung von Sequenzvarianten gelten die Richtlinien des „American College of Medical Genetics and Genomics“ (ACMG) und der „Association for Molecular Pathology“ (AMP) [16]. Diese sogenannten ACMG-AMP Guidelines basieren auf 28 verschiedenen Kriterien aus unterschiedlichen Kategorien. Unter anderem fließen phänotypische und familienanamnestische Daten in die Klassifizierung ein (► **Tab. 1**). Weitere Aspekte sind u. a. die Häufigkeit der Variante in Populationsdatenbanken (z. B. gnomAD), bioinformatische Vorhersagen der Auswirkungen der Variante auf das Spleißen bzw. physikalisch-chemische Veränderungen sowie funktionelle Analysen. Um dieser Komplexität Rechnung zu tragen, wurde unter dem Schirm des ClinGen-Konsortiums (<https://www.clinicalgenome.org>) ein *TP53*-spezifisches „Variant Curation Expert Panel“ (VCEP) gegründet, um *TP53*-spezifische ACMG-AMP-Kriterien weiterzuentwickeln. Da ausschließlich Varianten der ACMG-AMP-Klassen 5 (pathogen) und 4 (wahrscheinlich pathogen) eine klinische Relevanz besitzen, werden nur Varianten dieser beiden Klassen in der aktuellen ERN-Leitlinie als „krankheitsverursachend“ bezeichnet [17]. Die Unterscheidung von Varianten der Klassen 1–3 (benigne, wahrscheinlich benigne und unklar) und Varianten der Klassen 4 und 5 hat aus diesem Grund eine hohe klinische Relevanz und sollte nur von entsprechend qualifizierten Experten durchgeführt werden.

## Vorsorge und Prävention entsprechend der aktuellen ERN-Leitlinie zur Krebsfrüherkennung beim LFS

Die Leitlinien der ERN sind als komplementär zu den in manchen europäischen Ländern bereits vorhandenen nationalen Leitlinien zu betrachten. Sie repräsentieren die aus Sicht der europäischen Experten notwendige Mindestversorgung von Patienten mit LFS, diese kann durch die Vorgaben aus den jeweiligen nationalen Leitlinien ergänzt werden. Abweichend von den Leitlinien kann in speziellen Einzelfällen die Expertenmeinung die klinische Versorgung eines Patienten definieren.

Die Leitlinien des ERN GENTURIS zum LFS basieren auf einer Studie, die zeigt, dass sich das Gesamtüberleben von Patienten mit LFS 5 Jahre nach Diagnose mit einem intensivierten Krebsfrüherkennungsprogramm um über 20% steigern ließ [18].

Die ERN GENTURIS-Leitlinie empfiehlt das in ► **Tab. 2** aufgeführte engmaschige Krebsfrüherkennungsprogramm [17]. In der Tabelle werden den ERN-Empfehlungen diejenigen einer internationalen Expertengruppe [19] gegenübergestellt. Nennenswerte Unterschiede sind, dass im Kindesalter die körperliche Untersuchung und ein Ultraschall von Abdomen und Becken (sowie ggf. eine Blutuntersuchung) alle 3–4 Monate statt halbjährlich durchgeführt werden. Zudem werden eine obere Endoskopie und eine Koloskopie unabhängig von der Eigen- und Familienanamnese empfohlen. Zusätzlich wird eine jährliche dermatologische Untersuchung sowie für Frauen ab 20 Jahren eine halbjährliche klinische Brustuntersuchung empfohlen. In den internationalen Empfehlungen wird der Beginn der Untersuchungen immer

► **Tab. 1** Klinische Kriterien [21] für eine *TP53*-Testung und Chompret-Kriterien [22–24].

### Klinische Kriterien für das klassische LFS

Ein Proband mit

- einem Sarkom diagnostiziert vor dem 45. Lebensjahr, UND
- einem erstgradig Verwandten mit Krebs vor dem 45. Lebensjahr UND
- einem erst- oder zweitgradig Verwandten mit Krebs vor dem 45. Lebensjahr oder einem Sarkom unabhängig vom Alter.

### Chompret-Kriterien

Ein Proband mit

- einem Tumor des LFS-Spektrums (Weichteilsarkom, Osteosarkom, prämenopausaler Brustkrebs, Hirntumor, Nebennierenrindenzinon, Leukämie oder bronchoalveolärer Lungenkrebs) vor dem 45. Lebensjahr UND
- mindestens einen erst- oder zweitgradig Verwandten mit einem Tumor des LFS-Spektrums (außer Brustkrebs, wenn der Proband Brustkrebs hat) vor dem 56. Lebensjahr oder mit multiplen Tumoren.

ODER

- Ein Proband mit multiplen Tumoren (außer multiple Brusttumoren), von denen 2 zum LFS-Spektrum gehören und von denen der erste vor dem 46. Lebensjahr auftrat.

ODER

- Ein Proband mit Nebennierenrindenzinon oder Choroidplexus-Tumor oder anaplastischem Rhabdomyosarkom, unabhängig von der Familienanamnese.

ODER

Brustkrebs vor dem 31. Lebensjahr

ab Geburt bzw. ab Diagnosestellung empfohlen, unabhängig davon, ob es sich um eine (wahrscheinlich) pathogene Variante im *TP53*-Gen mit einem hohen Krebsrisiko im Kindesalter handelt, da das Krebsrisiko nicht ausschließlich durch die Variante definiert wird. Zudem gibt es bis auf das Brust-MRT (20–75 Jahre) keine Altersbeschränkung „nach oben“ (betrifft insbesondere das Schädel-MRT). Neben diesen nicht invasiven Verfahren sollte aufgrund des hohen Mammakarzinomrisikos die Möglichkeit einer prophylaktischen bilateralen Mastektomie besprochen werden.

Zusätzlich sollen allgemeine Anzeichen einer Tumorerkrankung sofort abgeklärt werden, diese sind Gewichtsverlust, Fieber, nächtliches Schwitzen, Abgeschlagenheit oder eine anfangs schmerzlose Schwellung im Muskel oder Bindegewebe als häufiges Symptom eines Sarkoms. Exogene Faktoren wie Rauchen, radioaktive Strahlung, übermäßige UV-Strahlung sollten – soweit möglich – vermieden werden.

## Tumorbiologie

p53 erfüllt zahlreiche Aufgaben, dazu gehören die Regulierung des Zellzyklus im Rahmen der DNA-Reparatur, des zellulären Alterns, des Zelltods, der Autophagie und des Stoffwechsels. Das physiologische p53-Tetramer bindet sequenz- oder strukturspezifisch an DNA, es erfolgen Interaktionen zwischen den 12 bereits genannten p53-Isoformen sowie den Proteinen p63 und p73. Veränderungen im *TP53*-Gen führen dazu, dass die Tumorsuppressorfunktion von p53 nicht ausreichend wirksam ist und dass z. B. auch die Funktion eines aktivierten Onkogens übernommen wer-

► **Tab. 2** Empfehlungen für Krebsfrüherkennungsuntersuchungen: Vergleich der ERN GENTURIS-Leitlinie [17] mit einer internationalen Leitlinie [19].

ERN-GENTURIS-Leitlinie		internationale Leitlinie	
Art der Untersuchung	Zeitpunkte	Art der Untersuchung	Zeitpunkte (wenn nicht anders angegeben ab Geburt bzw. Diagnosestellung)
<b>komplette körperliche Untersuchung</b> (im Kindesalter sollte v. a. auf eine Virilisierung oder verfrühte Pubertät geachtet sowie der Blutdruck gemessen werden; nach einer Radiotherapie sollte im Bestrahlungsfeld auf das Auftreten von Basalzellkarzinomen geachtet werden)	ab Geburt halbjährlich, ab 18 Jahren jährlich	<b>komplette körperliche Untersuchung</b> (einschließlich Blutdruck, Wachstumskurven, cushingoide Erscheinung, Anzeichen einer Virilisierung und vollständige neurologische Beurteilung)	im Kindesalter alle 3–4 Monate, im Erwachsenenalter halbjährlich
<b>Ganzkörper-MRT</b> (in Abhängigkeit der Befunde ohne Gadolinium)	jährlich, ab Geburt bei Vorliegen einer (wahrscheinlich) pathogenen Keimbahn-Variante im <i>TP53</i> -Gen, die mit einem hohen Krebsrisiko einhergehend eingeschätzt wird* oder nach vorheriger Chemo- oder Radiotherapie; sonst ab dem Alter von 18 Jahren	<b>Ganzkörper-MRT</b>	jährlich (halbjährlich wechselnd zu Brust-MRT und Ultraschall des Abdomens und Beckens)
<b>für Frauen: Brust-MRT</b>	jährlich, zwischen 20 und 65 Jahren	<b>für Frauen: Brust-MRT</b>	jährlich, zwischen 20 und 75 Jahren (halbjährlich wechselnd zu Ganzkörper-MRT)
–	–	<b>für Frauen: klinische Brustuntersuchung</b>	halbjährlich, ab 20 Jahren
<b>Schädel-MRT</b> (bei Erstuntersuchung mit Gadolinium, danach in Abhängigkeit der Befunde ohne Kontrastmittel)	jährlich, ab Geburt bei Vorliegen einer (wahrscheinlich) pathogenen Keimbahn-Variante im <i>TP53</i> -Gen, die mit einem hohen Krebsrisiko einhergehend eingeschätzt wird*; sonst ab dem Alter von 18 Jahren bis zum Alter von 50 Jahren, insbesondere im Kindesalter halbjährlich abwechselnd mit Ganzkörper-MRT	<b>Schädel-MRT</b> (bei Erstuntersuchung mit Kontrastmittel, danach ohne Kontrastmittel, wenn vorheriges MRT normal und keine neuen Auffälligkeiten)	jährlich
<b>Ultraschall des Abdomens</b>	halbjährlich ab Geburt bis zum Alter von 18 Jahren	<b>Ultraschall des Abdomens und Beckens</b>	im Kindesalter alle 3–4 Monate, im Erwachsenenalter jährlich (halbjährlich wechselnd zu Ganzkörper-MRT)
<b>Bestimmung Steroide im Urin</b> , wenn der Abdomen-Ultraschall keine ausreichende Darstellung der Nebenniere ermöglicht	halbjährlich ab Geburt bis zum Alter von 18 Jahren	bei unzureichender Ultraschallqualität <b>Blutuntersuchung</b> (Gesamt-Testosteron, Dehydroepiandrosteronsulfat und Androstendion)	im Kindesalter alle 3–4 Monate
<b>Koloskopie</b>	alle 5 Jahre ab dem Alter von 18 Jahren, wenn in einer Familie Darmkrebs aufgetreten ist oder eine Radiotherapie des Bauchraums aufgrund einer vorhergehenden Krebserkrankung erfolgt ist	<b>obere Endoskopie und Koloskopie</b>	alle 2–5 Jahre, ab 25 Jahren
–	–	<b>dermatologische Untersuchung</b>	jährlich, ab 18 Jahren

\* Das heißt, wenn in der Familie Krebserkrankungen im Kindesalter aufgetreten sind oder es sich um eine Variante handelt, bei der bereits in der Literatur oder in Datenbanken Tumorerkrankungen im Kindesalter beschrieben sind, oder es sich um eine sog. „dominant negative“ Missense-Variante handelt.

den kann. Die gleiche Variante kann unter verschiedenen Bedingungen, in gesundem Gewebe oder im Tumor zu unterschiedlichen funktionellen Auswirkungen führen. Häufig erfolgt im Tu-

mor die Inaktivierung des 2. Allels durch Deletion, Missense-Mutation oder uniparentale Disomie [20].

## Chemo- und Strahlentherapie

Es ist zu beachten, dass die fehlende p53-Funktion dazu führen kann, dass der Einsatz von genotoxischen Chemotherapeutika und/oder Bestrahlung zum Auftreten von weiteren Neoplasien infolge iatrogener Zellschäden führen kann [19]. Etwa 30% der therapeutisch bestrahlten LFS-Patienten entwickeln im Bestrahlungsfeld eine Zweitneoplasie.

Potenziell risikobehaftete therapeutische oder auch diagnostische Maßnahmen sollten deshalb sehr zurückhaltend eingesetzt werden. Sie können zur Anwendung kommen, wenn es keine weniger genotoxischen Alternativen gibt und die Diagnostik und Therapie in einer aktuell vorliegenden Situation erforderlich ist.

## Datenbanken

Beim LFS bestehen diverse offene Fragen:

1. Wie hoch sind die Tumorrisiken in Abhängigkeit von der vorliegenden TP53-Variante?
2. Was sind risikomodifizierende genetische und nicht genetische Faktoren?
3. Wie können wir die Prävention und Früherkennung verbessern?
4. Wie können wir die psychosozialen Aspekte adressieren?
5. Wie können wir Krebserkrankungen bei Patienten mit LFS besser behandeln?

Zur Klärung dieser Fragen ist die Erhebung entsprechender Daten von LFS-Patienten und -Familien notwendig. Das LFS ist in folgenden Datenbanken berücksichtigt:

- In Deutschland wurde 2017 ein LFS-Register etabliert zur Sammlung von Blut- und Tumorproben sowie klinischer und genetischer Daten von LFS-Patienten. Die Patienten können sich selbst oder über ihre Ärzte registrieren. Das Register arbeitet international mit dem Li-Fraumeni Exploration (LiFE) Research Consortium, mit der sogenannten LiFT-UP-Studie und mit der internationalen LFS-Patientenorganisation, die auch einen deutschen Zweig hat, zusammen (<https://lfsa-deutschland.de>).
- Die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Forschungsverbünde „Research4Rare“ sollen die Diagnostik seltener Erkrankungen verbessern. Das o.g. LFS-Register ist Bestandteil eines dieser BMBF-Verbundprojekte, im Rahmen dessen u.a. eine klinische Ganzkörper-MRT-Studie erfolgt.
- Weitere Register des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs und des Deutschen Konsortium für Familiären Darmkrebs werden für alle beteiligten Standorte zentral geführt.
- Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. organisiert fachliche Arbeitskreise unter Beteiligung von Patientenvertretern, dazu gehört auch der Arbeitskreis „Erbliche Tumorerkrankungen“, mit mehr als 30 aktiven Standorten zum Aufbau und Betrieb von Datenbanken und Registern, u.a. für TRS einschließlich LFS.

Diese und weitere relevante Register, Akteure und Aktivitäten sind beispielhaft in ► **Tab. 3** aufgeführt.

► **Tab. 3** Beispielhafte Liste der Register und Datenbanken mit LFS-Patienten.

Nr.	Register/Datenbank	Zuständigkeit
1.	Li-Fraumeni Syndrom-Krebsprädispositionssyndrom-Register 01 <a href="http://www.krebs-praedisposition.de">www.krebs-praedisposition.de</a>	Arbeitsgemeinschaft Genetische Krebsprädisposition der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH)
2.	HerediCaRe Datenbank <a href="http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de">www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de</a>	Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
3.	Erblicher Darmkrebs <a href="http://www.hnpcc.de">www.hnpcc.de</a>	Deutsches Konsortium für Familiären Darmkrebs
4.	Register und Datenbank für Tumordispositionssyndrome <a href="http://www.gfhev.de">www.gfhev.de</a>	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.
5.	Register ERN GENTURIS <a href="http://www.genturis.eu">www.genturis.eu</a>	Europäisches Referenznetzwerk für Genetische Tumorrisikosyndrome (ERN-GENTURIS)
6.	Research4Rare <a href="http://www.research4rare.de/register-biobanken">www.research4rare.de/register-biobanken</a>	Forschungsverbünde für seltene Erkrankungen, Zentren für Seltene Erkrankungen in Deutschland
7.	Deutsches Genom-Phänom-Archiv (GHGA) <a href="http://www.ghga.de">www.ghga.de</a>	Deutsche Genom-Phänom-Archiv
8.	Infrastrukturplattform für Biobanken und Register <a href="http://www.tmf-ev.de">www.tmf-ev.de</a>	Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (TMF)
9.	Übergreifende Auswertung von Registern und Datenbanken <a href="http://www.medizininformatik-initiative.de">www.medizininformatik-initiative.de</a>	Medizin-Informatik-Initiative

Diese zahlreichen Aktivitäten sollen deutschlandweit durch alle Fachdisziplinen zur Verbesserung der Identifikation und Betreuung aller Patienten und Familien mit erblicher Tumordisposition einschließlich LFS genutzt werden können.

## Ausblick

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Erkennung und korrekte Einordnung monogener erblicher TRS wichtig ist, da Patienten und asymptotische Anlageträger eine spezielle und langfristige medizinische Betreuung benötigen. Einerseits besteht ein hohes Lebenszeitrisko für ein bestimmtes und oft breites Tumorspektrum sowie ein hohes Wiederholungsrisiko bei erstgradig verwandten Familienangehörigen. Andererseits ist durch TRS-spezifische intensivierete Vorsorge- und Früherkennungsuntersuchungen sowie chirurgische Maßnahmen eine effiziente Risikoreduktion möglich. Für einige TRS bestehen inzwischen auch spezifische medikamentöse Therapieansätze. Trotzdem ist davon auszuge-

hen, dass noch immer ein großer Teil der Familien nicht identifiziert und damit nicht adäquat betreut wird.

TRS stehen somit paradigmatisch für ein äußerst erfolgreiches Konzept der präventiven Onkologie und individualisierten (personalisierten) Medizin. Sie begegnen praktisch jedem Arzt in jeder Altersgruppe und zeigen eine mitunter ausgeprägte klinische Variabilität, auch innerhalb einer Familie. Für die professionelle Betreuung der Patienten und ihrer Angehörigen ist in besonderem Maße eine multidisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Humangenetik, Pathologie und verschiedenen klinischen Disziplinen notwendig. Spezialisierte Zentren sollten in die Diagnostik, Koordination der Früherkennung und Behandlung eingebunden sein.

## Kernaussagen

Das LFS gehört zu den erblichen TRS des Kindes- und Erwachsenenalters, häufig wird es nicht erkannt.

Für das LFS wurde gerade eine EU-Leitlinie erarbeitet, die bestehende nationale und internationale Empfehlungen ergänzt.

Klinische Konsequenzen sollten nur bei (wahrscheinlich) pathogenen TP53-Keimbahn-Varianten, nicht jedoch bei Varianten unklarer Signifikanz, gezogen werden.

Bei der Diagnostik und Tumorthherapie von Patienten mit LFS sind Besonderheiten zu beachten, insbesondere die strenge Indikationsstellung für strahlenbelastende Maßnahmen.

Die Betreuung der Patienten sollte in einem interdisziplinären Team an spezialisierten Zentren erfolgen.

## Danksagung

Deutsche Kinderkrebsstiftung – DKS2019.13 [Kratz] BMBF (01GM1909A) [Kratz] ERN GENTURIS [Holinski-Feder].

## Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Robert Koch-Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2015/2016. Robert Koch-Institut 2019. doi:10.25646/5977.2
- [2] Mai PL, Best AF, Peters JA et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer* 2016; 122: 3673–3681. doi:10.1002/cncr.30248
- [3] Guha T, Malkin D. Inherited TP53 Mutations and the Li-Fraumeni Syndrome. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017. doi:10.1101/cshperspect.a026187
- [4] Bourdon J-C, Fernandes K, Murray-Zmijewski F et al. p53 isoforms can regulate p53 transcriptional activity. *Genes Dev* 2005; 19: 2122–2137. doi:10.1101/gad.1339905
- [5] Marcel V, Dichtel-Danjoy M-L, Sagne C et al. Biological functions of p53 isoforms through evolution: lessons from animal and cellular models. *Cell Death Differ* 2011; 18: 1815–1824. doi:10.1038/cdd.2011.120
- [6] Leroy B, Ballinger ML, Baran-Marszak F et al. Recommended Guidelines for Validation, Quality Control, and Reporting of TP53 Variants in Clinical Practice. *Cancer Res* 2017; 77: 1250–1260. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-2179
- [7] Gonzalez KD, Buzin CH, Noltner KA et al. High frequency of de novo mutations in Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet* 2009; 46: 689–693. doi:10.1136/jmg.2008.058958
- [8] Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, Amemiya A, Hrsg. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Online (Stand: 07.05.2021): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
- [9] Moog U, Felbor U, Has C et al. Disorders Caused by Genetic Mosaicism. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 116: 119–125. doi:10.3238/arztebl.2020.0119
- [10] Renaux-Petel M, Charbonnier F, Théry J-C et al. Contribution of de novo and mosaic TP53 mutations to Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet* 2018; 55: 173–180. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104976
- [11] Weber-Lassalle K, Harter P, Hauke J et al. Diagnosis of Li-Fraumeni Syndrome: Differentiating TP53 germline mutations from clonal hematopoiesis: Results of the observational AGO-TR1 trial. *Hum Mutat* 2018; 39: 2040–2046. doi:10.1002/humu.23653
- [12] Weitzel JN, Chao EC, Nehoray B et al. Somatic TP53 variants frequently confound germ-line testing results. *Genet Med* 2018; 20: 809–816. doi:10.1038/gim.2017.196
- [13] Coombs CC, Zehir A, Devlin SM et al. Therapy-Related Clonal Hematopoiesis in Patients with Non-hematologic Cancers Is Common and Associated with Adverse Clinical Outcomes. *Cell Stem Cell* 2017; 21: 374–382.e4. doi:10.1016/j.stem.2017.07.010
- [14] Chen S, Liu Y. p53 involvement in clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Curr Opin Hematol* 2019; 26: 235–240. doi:10.1097/MOH.0000000000000509
- [15] Evans DG, Woodward ER, Bajalica-Lagercrantz S et al. Germline TP53 Testing in Breast Cancers: Why, When and How? *Cancers* 2020; 12: 3762. doi:10.3390/cancers12123762
- [16] Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405–424. doi:10.1038/gim.2015.30
- [17] Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C et al. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet* 2020; 28: 1379–1386. doi:10.1038/s41431-020-0638-4
- [18] Villani A, Shore A, Wasserman JD et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1295–1305. doi:10.1016/S1470-2045(16)30249-2
- [19] Kratz CP, Achatz MI, Brugières L et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clinical Cancer Research* 2017; 23: e38–e45. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0408
- [20] Schlegelberger B, Kreipe H, Lehmann U et al. A child with Li-Fraumeni syndrome: Modes to inactivate the second allele of TP53 in three different malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 1481–1484. doi:10.1002/pbc.25486
- [21] Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988; 48: 5358–5362
- [22] Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet* 2001; 38: 43–47. doi:10.1136/jmg.38.1.43
- [23] Bougeard G, Sesboué R, Baert-Desurmont S et al. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet* 2008; 45: 535–538. doi:10.1136/jmg.2008.057570
- [24] Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009; 27: e108–e109; author reply e110. doi:10.1200/JCO.2009.22.7967