

**Diplomarbeit**

**Klinische und molekulargenetische Charakterisierung des Li-Fraumeni-Syndroms unter besonderer Berücksichtigung posttherapeutischer Zweitneoplasien**

eingereicht von

**Julia Waltenstorfer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde (Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

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

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med. Jochen Bernd Geigl**

und

**Dr.<sup>in</sup> med. univ. Elisabeth Schreiner**

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 24. November 2023

Julia Waltenstorfer eh.

## **Danksagungen**

Besonderer Dank gilt meinem Hauptbetreuer Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med. Jochen Bernd Geigl, welcher mir von Beginn bis zum Abschluss meiner Arbeit stets mit Rat und Tat zur Seite stand, an welchen ich mich jederzeit wenden konnte und welcher auch stets an mich dachte, wenn ihm Literatur in die Arme fiel, welche im Zusammenhang mit meiner Diplomarbeit stand. Seine Vorlesungen im Rahmen des Speziellen Studienmoduls „Molekulare Humangenetik - Forschung und Diagnostik“ waren mitverantwortlich dafür, mich einem Thema aus diesem Fachbereich zu widmen, da er mein Interesse für die Onkologie sowie die Humangenetik angesprochen und erneut geweckt hatte.

Weiters möchte ich mich bei meiner Zweitbetreuerin Dr. med. univ. Elisabeth Schreiner bedanken, von welcher ich in meiner Praktikumszeit am Institut für Humangenetik vieles lernen und für meine weitere Laufbahn mitnehmen konnte.

Besonderer Dank gilt zudem meiner Familie, auf welche ich sowohl was seelische als auch finanzielle Unterstützung während meiner Ausbildungszeit betraf, immer zählen konnte. Des Weiteren danke ich meinem Freund für sein allzeit offenes Ohr sowie die tatkräftige Unterstützung meines Vorhabens. Zu guter Letzt möchte ich noch meinen Freund\*innen für die Bereicherung meines Studienalltags danken.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Bei dem Li-Fraumeni-Syndrom handelt es sich um ein seltenes autosomal-dominant vererbtes Tumorprädispositionssyndrom. Ursächlich hierfür ist eine Keimbahnmutation im Tumorsuppressorgen *TP53*, kodierend für das Protein p53, einem entscheidenden Regulator der Apoptose und DNA-Reparatur. Das Vorliegen einer pathogenen *TP53*-Keimbahnvariante begünstigt das frühzeitige Auftreten verschiedenster maligner Erkrankungen.

**Zielsetzung:** Zum einen widmet sich diese Arbeit der molekulargenetischen Interpretation von pathogenen *TP53*-Keimbahnvarianten, da sich jene hinsichtlich der Auswirkung auf das Tumorrisiko unterscheiden. Zum anderen ist bekannt, dass lokale und systemische Therapien beim Li-Fraumeni-Syndrom das Risiko für das Auftreten von Zweitumoren erhöhen. Ziel dieser Arbeit ist es nun, zu klären, bei welchen Patient\*innen eine Strahlentherapie beziehungsweise systemische Therapie vermieden oder angepasst werden sollte. Zusammenfassend soll diese Arbeit einen Leitfaden für das klinische Management von LFS-Patient\*innen darstellen.

**Material und Methoden:** Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt in erster Linie mittels umfangreicher Literaturrecherche. Neueste wissenschaftliche Publikationen dienen hierfür als Grundlage.

**Ergebnisse:** Es gilt, nicht-genotoxischen Therapiemethoden bei LFS-Patient\*innen mit malignen Erkrankungen Vorrang zu geben, solange diese ebenso erfolgversprechend sind. Insbesondere sollte die Radiotherapie vermieden werden. Fällt die Prognose bei Unterlassen der Bestrahlung allerdings ungünstig aus, könnte durch technische Anpassungen die Strahlenanfälligkeit reduziert werden. In multidisziplinären Teams soll die Therapieentscheidung individuell getroffen werden. Sie ist abhängig von dem Patient\*innen-Alter, der Aggressivität des Tumors, der Penetranz sowie der Beurteilung der *TP53*-Variante.

**Schlussfolgerung:** Bei Verdacht auf ein Li-Fraumeni-Syndrom sollte eine genetische Beratung mit anschließender Gentestung erfolgen. Bei hohem Risiko wird diese auch bei gesunden Kindern empfohlen. Als Konsequenz ergeben sich regelmäßige Maßnahmen zur Vorsorge und Früherkennung sowie diverse adaptierte therapeutische Möglichkeiten.

## Abstract

**Introduction:** Li-Fraumeni syndrome is a rare autosomal dominant tumor predisposition syndrome. It is caused by a germline mutation in the tumor suppressor gene *TP53* which encodes the protein p53, a crucial regulator of apoptosis and DNA repair. The presence of a pathogenic *TP53* germline variant promotes the early onset of a wide variety of malignant diseases.

**Objective:** On the one hand, this work is dedicated to the molecular genetic interpretation of pathogenic *TP53* germline variants, as they differ in terms of their impact on tumor risk. On the other hand, it is known that local and systemic therapies in Li-Fraumeni syndrome increase the risk of the occurrence of secondary tumors. The aim of this work is to clarify which patients should avoid or adapt radiation therapy or systemic therapy. In summary, this work is intended to provide a guideline for the clinical management of LFS patients.

**Material and methods:** The question was answered mainly through extensive literature research. The latest scientific publications served as a basis.

**Results:** Priority should be given to non-genotoxic therapy methods for LFS patients with malignant diseases, as long as they are equally promising. Radiotherapy in particular should be avoided. However, if the prognosis is unfavorable if radiation is omitted, the susceptibility to radiation could be reduced through technical adjustments. In multidisciplinary teams, the treatment decision must be weighed up individually based on the patient's age, aggressiveness of the tumor, penetrance and assessment of the *TP53* variant.

**Conclusion:** If Li-Fraumeni syndrome is suspected, it should lead to genetic counseling followed by genetic testing. If the risk is high, this is also recommended for presymptomatic children. The consequences are regular measures for prevention and early detection as well as various adapted therapeutic options.

# Inhaltsverzeichnis

Glossar und Abkürzungen .....	9
Abbildungsverzeichnis .....	12
Tabellenverzeichnis .....	13
1 Einleitung .....	14
2 Klinische Aspekte.....	16
2.1 Allgemeines .....	16
2.2 Geschichtliches .....	16
2.3 Epidemiologie.....	17
2.3.1 Tumorinzidenz und Erkrankungsalter .....	18
2.4 Klinische Charakteristika.....	18
2.4.1 Nebennierenrindenzkarzinom .....	19
2.4.2 Brustkrebs.....	19
2.4.3 Tumore des Zentralnervensystems (ZNS).....	19
2.4.4 Osteosarkom .....	20
2.4.5 Weichteilsarkome .....	20
2.4.6 Weitere maligne Erkrankungen .....	20
2.5 Diagnosefindung.....	21
2.5.1 Klassisches Li-Fraumeni-Syndrom .....	21
2.5.2 Chompret-Kriterien .....	22
2.5.3 Li-Fraumeni-Like-Syndrom (LFL).....	22
2.5.4 Ausschluss eines Li-Fraumeni-Syndroms .....	23
2.5.5 Sicherung der Diagnose.....	23
2.5.6 Das Li-Fraumeni-Spektrum.....	23
3 Molekulargenetik.....	26
3.1 Das Tumorsuppressorgen <i>TP53</i> .....	26
3.1.1 Die Struktur von p53 .....	26

3.1.2	Die Funktionsweise von p53 .....	27
3.1.3	p53 und seine Bedeutung für die Tumorentstehung .....	28
3.2	Der Zelltod .....	29
3.2.1	Apoptose .....	29
3.3	Ursache der Tumorentstehung – Mutationen .....	32
3.3.1	Punktmutationen .....	33
3.3.2	Deletion, Insertion, Duplikation, Amplifikation .....	34
3.3.3	Klinische Auswirkungen unterschiedlicher Mutationen .....	34
3.4	Differentialdiagnosen .....	37
3.4.1	<i>BRCA1</i> - und <i>BRCA2</i> -assoziierter erblicher Brust- und Eierstockkrebs .....	37
3.4.2	<i>CHEK2</i> -Mutation .....	38
3.4.3	Konstitutionelle Mismatch Repair-Defizienz .....	38
3.4.4	Pathogene <i>TP53</i> -Mosaikvarianten und CHIP .....	38
3.5	Genotyp – Phänotyp Korrelation .....	41
3.6	Molekulargenetische Diagnostik .....	44
3.6.1	Sanger Sequenzierung .....	44
3.6.2	Next Generation Sequencing (NGS) .....	44
3.6.3	Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification (MLPA) .....	45
3.6.4	Blood functional assay .....	45
3.7	Datenbanken .....	46
3.7.1	IARC <i>TP53</i> -Datenbank .....	46
3.7.2	Universal Mutation Database (UMD) <i>TP53</i> Mutation Database .....	46
3.7.3	Genome Aggregation Database (gnomAD) .....	46
3.8	Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs) und deren Auswirkungen auf <i>TP53</i> - assoziierte Tumore .....	47
3.8.1	SNP309 .....	47
3.8.2	<i>TP53</i> -SNP-Varianten .....	49

3.8.3	Verknüpfte SNPS .....	49
3.9	<i>In-vitro/In-vivo</i> Charakterisierung .....	49
3.10	In-Silico-Tools, <i>TP53_PROF</i> .....	50
4	Strahlen- und Chemotherapie induzierte Zweitneoplasien.....	52
4.1	Radio- und Chemotherapie induzierte Malignome in <i>TP53</i> -mutierten Mäusen...	52
4.2	Strahlentherapie assoziierte Neoplasien bei LFS-Patient*innen .....	52
4.2.1	Auftreten eines Lungen- und Colonkarzinoms nach Behandlung eines Mammakarzinoms .....	52
4.2.2	Auftreten von Malignomen nach Behandlung benigner Tumore .....	54
4.2.3	Nachweis einer „De-Novo“ <i>TP53</i> Mutation nach Auftreten von strahlungsassoziierten Zweitmalignomen.....	54
4.2.4	Strahleninduzierte Malignome bei Brustkrebs-Patientinnen nach adjuvanter Radiotherapie.....	55
4.2.5	Auftreten von Zweitmalignomen bei Patient*innen mit versus ohne Bestrahlung in der Therapiehistorie .....	58
5	Klinische Konsequenz .....	60
5.1	Diagnostische Empfehlungen .....	60
5.1.1	Diagnostische Empfehlungen bei präsymptomatischen Kindern .....	60
5.2	Diagnostischer Algorithmus .....	61
5.2.1	Die 5 Klassen der Genmutationen .....	62
5.3	Maßnahmen zur Vorsorge und Früherkennung .....	63
5.4	Therapie .....	67
5.4.1	Therapieempfehlungen für Erwachsene mit LFS .....	68
5.4.2	Therapieempfehlungen für Kinder mit LFS .....	70
5.4.3	Radiojodtherapie.....	71
6	Diskussion .....	72
	Literaturverzeichnis .....	75

## Glossar und Abkürzungen

17-OH-Progesteron	17-Hydroxy-Progesteron
3D-Strahlentherapie	3-dimensionale konformale Strahlentherapie
AML	Akute Myeloische Leukämie
APAF-1	Apoptotic Peptidase Activating Factor 1
ASXL1	Additional Sex Combs Like 1, Transkriptionsregulator
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
BAK	BCL2 Antagonist/Killer
BAX	BCL2 Associated X
BCL2	B-Cell Lymphoma 2
BRCA1	Breast Cancer 1
BRCA2	Breast Cancer 2
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CD95L	CD95 Ligand
CDK	Cyclin Dependent Kinase
cDNA	complementary DNA
CHASM	Cancer-specific High-throughput Annotation of Somatic Mutations
CHEK2	Checkpoint Kinase 2
CHIP	Klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNase	Desoxyribonuklease
DNE	Dominant-Negativer Effekt
DNMT3A	DNA Methyltransferase 3 Alpha
EDTA	Ethylendiamintetraazetat
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ER	Östrogenrezeptor
EVE	Evolutionary model of Variant Effect
FAK	Focal Adhesion Kinase
FOXO1	Forkhead Box O1
G	Guanin
gnomAD	Genome Aggregation Database
Gy	Gray
HER2	Humane Epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor 2

IARC	International Agency for Research on Cancer
ICAD	Inhibitor of Caspase-activated DNase
kg	Kilogramm
LDH	Lactatdehydrogenase
LFL	Li-Fraumeni-Like-Syndrom
LFS	Li-Fraumeni-Syndrom
LJ	Lebensjahr
LKH	Landeskrankenhaus
LOF	Loss-of-function
MDM-2	Mouse Double Minute 2
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
Meta-SNP	Meta-predictor of disease causing variants
mg	Milligramm
MLH1	MutL Homolog 1
MLPA	Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification
mRNA	messenger RNA
MRT	Magnetresonanztomographie
MSH2	MutS Homolog 2
MSH6	MutS Homolog 6
NCI	National Cancer Institute
NGS	Next Generation Sequencing
PAK2	P21 Activated Kinase 2
Pat.	Patient*innen
PAX3	Paired Box 3
PAX7	Paired Box 7
PCR	Polymerasekettenreaktion
PMAIP1	Phorbol-12-Myristate-13-Acetate-Induced Protein 1
PMS2	PMS1 Homolog 2
PR	Progesteronrezeptor
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
QMPSF	Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescent Fragments
R2	Resektion 2: makroskopische im Körper verbleibende Tumorreste
RB	Retinoblastoma-Associated Protein
REVEL	Rare Exome Variant Ensemble Learner

RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverse Transkriptase
SNPs	Single-Nukleotid-Polymorphismen
Sp1	Specificity Protein 1
S-Phase	Synthese-Phase
T	Thymin
TET2	Tet Methylcytosine Dioxygenase 2
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
TP53	Tumor Protein P53
TP53_PROF	TP53_ prediction of functionality
Trp53	p53-codierendes Gen in Mäusen
Trp53 wt/wt	Trp53 Wildtyp
Trp53 wt/ $\Delta$	Trp53 Wildtyp/Mutant
Trp53 $\Delta/\Delta$	Trp53 Mutant
UMD	Universal Mutation Database
USA	United States of America
UV-Strahlung	Ultraviolettstrahlung
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Alter bei erstmaligem Tumoraufreten bei 322 TP53-Keimbahnmutationsträger*innen (Bougeard et al. 2015).....	18
Abbildung 2: Das Li-Fraumeni-Spektrum (Kratz et al. 2021) .....	25
Abbildung 3: Der Zellzyklus (Horn 2020, S. 321) .....	27
Abbildung 4: Mögliche Auswirkungen der p53-Funktion (Wagener & Müller 2010, S. 261) .....	28
Abbildung 5: Die Apoptosephasen (Wagener & Müller 2010, S. 185) .....	32
Abbildung 6: Codesonne (Horn 2020, S. 79) .....	33
Abbildung 7: Stratifizierung der unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von Primärmalignomen anhand von Alter, Geschlecht und Mutationsvariante (Andrade et al. 2021).....	36
Abbildung 8: Stratifizierung der unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von Zweitmalignomen anhand der Dauer seit Auftreten des Primärmalignoms, dem Alter bei Diagnose des Zweitmalignoms sowie unter Berücksichtigung der Todesfälle (Andrade et al. 2021).....	37
Abbildung 9: Exemplarische schrittweise Progression in eine hämatologische Neoplasie (Heuser et al. 2016) .....	40
Abbildung 10: Klinische Vorgehensweise bei CHIP (Heuser et al. 2016) .....	41
Abbildung 11: Pathogene TP53 Varianten und statistisch signifikante Genotyp-Phänotyp-Korrelationen (Penkert et al. 2022) .....	42
Abbildung 12: Darstellung des Tumorspektrums bei Patient*innen mit LFS und attenuiertem LFS. Abgebildet sind alle Neoplasien, die bei den einzelnen Individuen aufgetreten sind (inkl. multipler Tumore) (Penkert et al. 2022). .....	43
Abbildung 13: Die Auswirkungen von MDM2 SNP309 auf Krebsprädisposition und Erkrankungsbeginn (Barnoud et al. 2019).....	48
Abbildung 14: Häufige TP53-SNP-Varianten und deren Konsequenzen (Barnoud et al. 2019).....	49
Abbildung 15: Vergleichsdarstellung der Patientinnen 1-8 betreffend Alter, Malignome, Therapie und Mutation (Heymann et al. 2010) .....	58
Abbildung 16: Diagnostischer Algorithmus des Diagnostik- und Forschungsinstitutes für Humangenetik in Graz (Heitzer) .....	62

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Gegenüberstellung der empfohlenen Maßnahmen zur Vorsorge und Früherkennung (vgl. Baumann-Durchschein et al. 2020; Frebourg et al. 2020; Schneider et al. 2019).....	64
--	----

# 1 Einleitung

Dem Li-Fraumeni-Syndrom, einem seltenen autosomal-dominant vererbten Tumorprädispositionssyndrom, liegt eine Keimbahnmutation im Tumorsuppressorgen *TP53* zugrunde (vgl. Orphanet 2022). Jenes Gen kodiert für das Protein p53, welches unter normalen Umständen nur in geringen Mengen in der Zelle vorliegt. DNA-Schäden lassen die Proteinkonzentration stark ansteigen. Primär bedingt dies das Anhalten des Zellzyklus. Bei ausbleibender Reparatur der Schäden führt der weitere Anstieg der p53-Konzentration zur Einleitung der Apoptose. Dieser Schutzmechanismus soll die Vermehrung mutierter Zellen weitestmöglich unterbinden (vgl. Horn 2020, S. 331).

Aufgrund eben genannter Mechanismen begünstigt das Vorliegen einer pathogenen *TP53*-Keimbahnvariante das frühzeitige Auftreten verschiedenster maligner Erkrankungen sowohl im Kindes- als auch Erwachsenenalter. Der Großteil entfällt hierbei auf folgende fünf Gruppen: Nebennierenrindenzarzinome, Brustkrebs, Tumore des zentralen Nervensystems, Osteo- und Weichteilsarkome (vgl. Schneider et al. 2019).

Da durch bisher vorliegende Definitionen das umfassende phänotypische Spektrum des Li-Fraumeni-Syndroms nur bedingt abgedeckt wurde, erarbeiteten Dr. Kratz und seine Kollegen\*innen den Begriff des Li-Fraumeni-Spektrums. Jenes setzt sich aus folgenden Bezeichnungen zusammen: dem phänotypischen Li-Fraumeni-Syndrom, dem Li-Fraumeni-Syndrom, dem\*r LFS-Träger\*in, dem attenuierten Li-Fraumeni-Syndrom, dem\*r Träger\*in des attenuierten LFSs und dem zufälligen Li-Fraumeni-Syndrom. Im Rahmen einer Kohortenstudie ließen sich signifikante Unterschiede zwischen Patient\*innen, welche die genetischen Testkriterien erfüllten, und jenen, welche sie nicht erfüllten, feststellen (vgl. Kratz et al. 2021). Zudem untersuchte eine Studie aus dem Jahr 2022 das Vorliegen einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation an Patient\*innen mit pathogenen *TP53*-Varianten. Die Resultate ließen eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation vermuten (vgl. Penkert et al. 2022).

Im Prozess der Diagnosefindung spielt neben dem Abgleich mit verschiedensten Diagnosekriterien vor allem die Humangenetik eine entscheidende Rolle (vgl. Schneider et al. 2019). Der Nachweis einer pathogenen *TP53*-Variante zieht regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen sowie gewisse Kontraindikationen im Rahmen der therapeutischen Möglichkeiten nach sich (vgl. Frebourg et al. 2020).

Allen voran sei hier die Strahlentherapie genannt, welche aufgrund ihrer genotoxischen Wirkung bei Patient\*innen mit dem LFS gemieden werden sollte. Es erweist sich allerdings als problematisch, dass oftmals keine ebenso erfolversprechenden Alternativen zur Verfügung stehen (vgl. Thariat et al. 2021). Experten\*innen nahmen dies als Anlass, sich der Thematik erneut zu widmen und die Auswirkungen von Bestrahlung auf LFS-Patient\*innen genauer zu untersuchen und kritisch zu hinterfragen.

Auf Basis jener Ergebnisse wurden adaptierte Therapieempfehlungen für die häufigsten malignen Erkrankungen im Rahmen des Li-Fraumeni-Syndroms herausgegeben. Unter anderem werden eben genannte Empfehlungen, untergliedert in Empfehlungen für Kinder und Erwachsene, in nachfolgender Arbeit zusammengefasst.

Kürzlich erhobene Ergebnisse dienen zudem als Grundlage für aktuelle Empfehlungen in Bezug auf Häufigkeit und Notwendigkeit diverser Vorsorge- und Früherkennungsuntersuchungen. So werden beispielsweise in neuesten Publikationen nicht alle Untersuchungen für alle LFS-Patient\*innen als gleichermaßen sinnvoll erachtet. Dies führt dazu, dass gewisse Vorsorgeuntersuchungen von Frebourg und seinen Kollegen\*innen aktuell nur noch für bestimmte Patient\*innengruppen empfohlen werden (vgl. Frebourg et al. 2020).

Eine weitere wichtige Thematik, welche in dieser Arbeit aufgegriffen wird, ist die genetische Testung bei präsymptomatischen Kindern, welche allerdings aufgrund einer erstgradigen Verwandtschaft mit einem\*r *TP53*-Mutationsträger\*in, ebenso betroffen sein könnten. Unter gewissen Bedingungen, wie beispielsweise dem Vorliegen einer dominant-negativen Missense-Variante, besteht erfahrungsgemäß ein erhöhtes Risiko, bereits im Kindesalter maligne Erkrankungen zu entwickeln. Anhand neuester Forschungsergebnisse wurden nun diverse Voraussetzungen erarbeitet, welche mit einem hohen Risiko für das Auftreten von Krebs im Kindesalter assoziiert sind. Beim Vorliegen eben dieser wird bereits im Kindesalter empfohlen, eine genetische Testung durchführen zu lassen (vgl. ebd.).

## 2 Klinische Aspekte

### 2.1 Allgemeines

Bei dem Li-Fraumeni-Syndrom (LFS) handelt es sich um ein seltenes autosomal-dominant vererbtes Tumorprädispositionssyndrom, welches durch das frühe Auftreten verschiedener primärer Tumore charakterisiert ist. Ursächlich hierfür ist eine Keimbahnmutation im Tumorsuppressorgen *TP53*, welches für das Tumorprotein p53 kodiert. Dieses Protein spielt eine zentrale Rolle in der Regulierung von Apoptose, Wachstumsstopp sowie der DNA-Reparatur (vgl. Orphanet 2022).

### 2.2 Geschichtliches

1969 berichten Dr. Frederick Li und Dr. Joseph Fraumeni erstmals über ein seltenes familiär auftretendes Syndrom, welches multiple Tumore wie Sarkome, Brustkrebs sowie einige weitere, bereits im Kindes- beziehungsweise jungen Erwachsenenalter auftretende Malignome, zur Folge hat (vgl. Li-Fraumeni Syndrome Association 2022). Jenes Syndrom beobachteten sie an vier Familien. Zu diesem Zeitpunkt befassen sich die Wissenschaftler des National Cancer Institute gerade mit pädiatrischen und familiären Krebserkrankungen (vgl. NORD - National Organization for Rare Disorders 2021).

Zehn Jahre später erfolgt die Entdeckung des Tumorsuppressorgens *TP53* durch Dr. David Lane und Dr. Arnold Levine. Mit den Jahren wird der Defekt dieses Gens mit der Entstehung einer immer größer werdenden Anzahl an Krebserkrankungen in Verbindung gebracht (vgl. Li-Fraumeni Syndrome Association 2022).

1982 erscheint erstmals eine Publikation, in welcher das Syndrom unter dem Namen „Li-Fraumeni-Syndrom“ veröffentlicht wird. Forscher des Vereinigten Königreichs berichten darin über zwei Familien mit multiplen, bereits in jungen Jahren aufgetretenen Krebserkrankungen (vgl. NORD - National Organization for Rare Disorders 2021).

1990 findet man heraus, dass die Hauptursache für das Li-Fraumeni-Syndrom in der Vererbung pathogener *TP53*-Genvarianten liegt (vgl. ebd.). Dr. Judy Garber, Dr. Li, Dr. Fraumeni und ihre Kollegen\*innen veröffentlichen eine Dokumentation über das erhöhte Krebsrisiko in 24 Familien mit LFS, betonen das besonders hohe Risiko für Brustkrebs bei jungen Frauen und präsentieren die erste Definition des Li-Fraumeni-Syndroms, basierend auf klinischen und familiären Kriterien. Dr. Louise Strong in Houston, Dr. Jillian Birch in Manchester und Dr. Ros Eeles in London geben wichtige Einblicke in die

Komponententumoren des LFS sowie in den Vererbungsmodus (vgl. Li-Fraumeni Syndrome Association 2022).

Diese im Jahre 1990 neu erworbenen Erkenntnisse führen zu zunehmender Forschung über das Tumorsuppressorgen *TP53* und geben Anlass für Gentests sowie klinische Interventionen, welche der Prävention, Früherkennung und Behandlung von Krebs bei Menschen mit dem LFS dienen sollen (vgl. NORD - National Organization for Rare Disorders 2021).

1992 entwickelt ein Team unter der Leitung von Dr. Alan Balmain und Dr. Larry Donehower in Houston die erste p53-defiziente Maus. Diese weist eine deutlich erhöhte Krebsinzidenz auf. Zudem kann gezeigt werden, dass bei strahlungsexponierten Mäusen der Krebs bereits früher in Erscheinung tritt als bei jenen, welche dies nicht waren (vgl. Li-Fraumeni Syndrome Association 2022).

1998 beschreibt ein Team unter der Leitung von Dr. Li und Dr. Fraumeni das erhöhte Risiko für nachfolgende Krebserkrankungen bei Patient\*innen mit dem LFS, welches auch außerhalb des Strahlungsfeldes des Primärtumors zum Tragen kommt (vgl. ebd.).

### **2.3 Epidemiologie**

Es erweist sich als schwierig, die Häufigkeit des Syndroms in der Bevölkerung zu ermitteln. Man schätzt, dass es sich weltweit um über 1.000 Mehrgenerationenfamilien handeln könnte (vgl. NORD - National Organization for Rare Disorders 2021). Die Prävalenz der Keimbahn-*TP53*-pathogenen Varianten in der Allgemeinbevölkerung liegt in etwa zwischen 1:3.555 und 1:5.476 (vgl. Schneider et al. 2019).

Bislang konnten keine Unterschiede hinsichtlich Ethnizität oder Geografie beim Auftreten des Li-Fraumeni-Syndroms festgestellt werden. Allerdings fiel im Süden und Südosten Brasiliens eine einzigartig hohe Prävalenz auf (vgl. NORD - National Organization for Rare Disorders 2021). Die dort vorherrschende *TP53*-Variante R337H (p.Arg337His) weist eine Prävalenz von 0,3% auf. Dies entspricht 1:375 Personen (vgl. Schneider et al. 2019).

Durch Nachforschungen wurde festgestellt, dass es sich hierbei wohl um eine Gründermutation handeln musste, welche auf eine\*n gemeinsame\*n Vorfahren\*in zurückgeführt werden konnte. Dieser war zuvor aus Portugal eingewandert. Es stellte sich heraus, dass Betroffene der p.(Arg337His)-Variante durch ein Lebenszeitrisiko für Krebserkrankungen von ungefähr 60% günstigere Prognosen aufweisen als Personen, bei

welchen davon abweichende Mutationsvarianten vorliegen (vgl. NORD - National Organization for Rare Disorders 2021). Hier wird das Lebenszeitrisko auf  $\geq 70\%$  bei Männern und  $\geq 90\%$  bei Frauen geschätzt (vgl. Schneider et al. 2019).

### 2.3.1 Tumorinzidenz und Erkrankungsalter

In einer Studie wurden zwischen 1993 und 2013 in Frankreich 1730 Personen, bei welchen klinisch der Verdacht auf ein LFS bestand, hinsichtlich einer *TP53*-Mutation untersucht. Im Rahmen dieser wurden insgesamt 415 Mutationsträger\*innen in 214 Familien mit 133 unterschiedlichen *TP53*-Veränderungen identifiziert. 322 (78%) der 415 Mutationsträger\*innen entwickelten zumindest eine maligne Erkrankung, bei

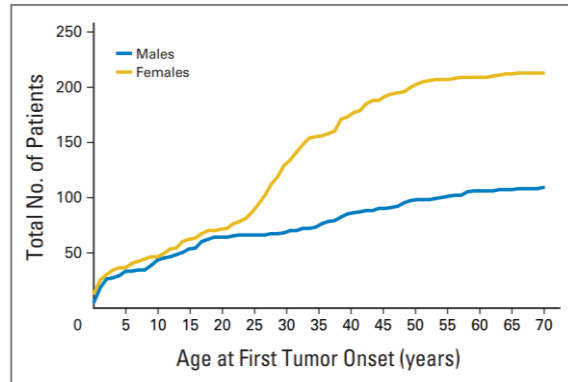


Abbildung 1: Alter bei erstmaligem Tumoraufreten bei 322 *TP53*-Keimbahnmutationsträger\*innen (Bougeard et al. 2015)

43% traten multiple Tumore auf. Unter den Erkrankten waren 83% (213) der Frauen und 69% (109) der Männer. Dokumentiert wurden 18 Fälle von Tumoren, welche bereits innerhalb des ersten Lebensjahres auftraten. Im Alter von fünf Jahren hatten 22% der Mutationsträger\*innen und im Alter von 18 Jahren 41% ein Malignom entwickelt. Das mittlere Alter beim erstmaligen Auftreten einer malignen Erkrankung lag bei 24,9 Jahren (w: 25,9 Jahre; m: 22,7 Jahre). Das mediane Alter hierfür belief sich auf 27,0 Jahre. Auffallend war hierbei ein Unterschied von elf Jahren zwischen Frauen (28,0 Jahre) und Männern (17,0 Jahre) (vgl. Abb. 1). Während bei erwachsenen Mutationsträgerinnen vorwiegend Mammakarzinome diagnostiziert wurden, erkrankte im Untersuchungszeitraum keiner der Mutationsträger an Brustkrebs. Nachdem man alle Fälle von Mammakarzinomen bei Mutationsträgerinnen exkludiert hatte, lag das mediane Alter des Tumorbeginns für Frauen bei 13 Jahren. Das mediane Alter des Tumorbeginns bei Männern blieb hierdurch unverändert (17 Jahre). (vgl. Bougeard et al. 2015).

### 2.4 Klinische Charakteristika

Das Li-Fraumeni Syndrom geht mit einem deutlich erhöhten Risiko für verschiedenste maligne Erkrankungen sowohl im Kindes- als auch Erwachsenenalter einher. Festgestellt wurde, dass der Großteil der hierbei auftretenden Malignome auf folgende fünf Gruppen entfällt: Nebennierenrindenzinome, Brustkrebs, Tumore des zentralen Nervensystems, Osteosarkome und Weichteilsarkome (vgl. Schneider et al. 2019).

### **2.4.1 Nebennierenrindenzarzinom**

Das Risiko für das Auftreten eines Nebennierenrindenzarzinoms bei Personen mit LFS liegt bei 6% bis 13%. Die Diagnose wird meist bereits vor dem fünften Lebensjahr gestellt. Tritt jenes Malignom erst im Erwachsenenalter auf, geschieht dies typischerweise vor dem 40. Lebensjahr. Die südbrasilianische *TP53*-Gründermutation geht mit einem besonders hohen Risiko für Nebennierenrindenzarzinome – insbesondere im Kindesalter – einher. Im Rahmen einer Untersuchungsreihe, welche Personen mit der pathogenen Variante p.(Arg337His) betraf, fand man in 55% der Krebserkrankungen im Kindesalter und 23% der Krebserkrankungen im Erwachsenenalter ein Nebennierenrindenzarzinom. Die Penetranz des Nebennierenrindenzarzinoms im Kindesalter liegt bei Betroffenen der soeben genannten Variante bei 1 zu 30-40 (vgl. ebd.).

### **2.4.2 Brustkrebs**

Mit 27% bis 31% aller malignen Erkrankungen, welche bei LFS-Patientinnen auftreten, stellt Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung bei Frauen dar. Die kumulative Inzidenz von Brustkrebs bei Frauen im Alter von 70 Jahren liegt bei 54%. LFS-assoziiierter Brustkrebs tritt in aller Regel bereits prämenopausal mit einem medianen Erkrankungsalter von 33 Jahren in Erscheinung. Im Gegensatz zu dem nicht LFS-assoziierten Mammakarzinom, findet sich häufiger ein duktales Erscheinungsbild. Zudem ist es öfter Östrogen- und Progesteron-Rezeptor sowie auch *HER2*-positiv. Maligne Phylloidentumore der Brust lassen sich ebenso mit dem LFS assoziieren. Im Rahmen von zwei Untersuchungsserien von Familien mit LFS wurden keine Fälle von Brustkrebs bei Männern beobachtet (vgl. ebd.).

### **2.4.3 Tumore des Zentralnervensystems (ZNS)**

9% bis 14% aller LFS-assoziierten Tumore stellen Tumore des zentralen Nervensystems dar. Die kumulative Inzidenz für Gehirntumore im Alter von 70 Jahren liegt bei 6% für Frauen und 19% für Männer. Das Erkrankungsalter weist sowohl einen Peak im Kindes- als auch im Erwachsenenalter (meist vor dem 40. Lebensjahr) auf. Die häufigsten LFS-assoziierten ZNS-Tumore stellen Glioblastome und Astrozytome dar. Einige weitere, wie beispielsweise Ependymome, Karzinome des Plexus choroideus und auch supratentoriell auftretende primitive neuroektodermale Tumore, werden ebenso mit dem LFS in Verbindung gebracht. Medulloblastome, welche im Rahmen des Li-Fraumeni Syndroms auftreten, gehören häufiger dem Sonic Hedgehog Subtyp an und weisen häufiger eine Chromothripsis auf (vgl. ebd.).

Bei Chromothripsis handelt es sich um eine komplexe chromosomale Umlagerung, welche durch (bis zu) tausende Chromosomenumlagerungen gekennzeichnet ist. Jene treten gleichzeitig auf und finden in begrenzten Regionen des Genoms in einem oder mehreren Chromosomen statt. Dieses Mutationsphänomen wurde 2011 erstmals beschrieben. Inzwischen weiß man um die weite Verbreitung von Chromothripsis bei malignen Erkrankungen (vgl. Shorokhova et al. 2021).

#### **2.4.4 Osteosarkom**

Bei 3% bis 16% aller LFS-assoziierten Tumore handelt es sich um ein Osteosarkom. Das mediane Erkrankungsalter ist das 14. Lebensjahr. Typischerweise wird das Malignom bei LFS-Patient\*innen bereits vor dem 30. Lebensjahr diagnostiziert. Die kumulative Inzidenz des Osteosarkoms im Alter von 70 Jahren beträgt 5% für Frauen und 11% für Männer (vgl. Schneider et al. 2019).

#### **2.4.5 Weichteilsarkome**

Rhabdomyosarkome und andere Weichteilsarkome stellen 17% bis 27% aller malignen Erkrankungen bei LFS-Betroffenen dar. Die kumulative Inzidenz von Weichteilsarkomen liegt bei 15% für Frauen und 22% für Männer. Rhabdomyosarkome sowie Weichteilsarkome sind die häufigsten LFS-assoziierten Malignome im Kindesalter. Rhabdomyosarkome treten gehäuft vor dem fünften Lebensjahr auf. Meist handelt es sich hierbei um nicht-alveoläre Tumoren mit diffuser Anaplasie (vgl. ebd.).

#### **2.4.6 Weitere maligne Erkrankungen**

Neben diesen fünf Hauptentitäten gibt es noch einige weitere maligne Erkrankungen, welche mit dem LFS in Verbindung gebracht werden:

##### **2.4.6.1 Leukämie und Lymphome**

Die Leukämien, sowohl primär als auch sekundär auftretend, machen 2% bis 4% der LFS-assoziierten malignen Erkrankungen aus. Besonders hervorzuheben sind hierbei die akute lymphatische Leukämie, die akute myeloische Leukämie sowie das myelodysplastische Syndrom. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei zwölf Jahren. Zu erwähnen ist, dass die akute lymphatische Leukämie häufig einen niedrigen hypodiploiden Zustand mit 32-39 Chromosomen zeigt (vgl. ebd.).

Zirka 2% der LFS-bedingten Krebserkrankungen entfallen auf Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome. Schätzungen, die das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung von Leukämie und Lymphomen betreffen, existieren bisher noch keine (vgl. ebd.).

#### **2.4.6.2 Gastrointestinale Tumore**

3% aller Krebsarten, welche bei Patient\*innen mit dem LFS diagnostiziert werden, entfallen auf kolorektale Tumore (vgl. Schneider et al. 2019). Im Rahmen einer Studie aus dem Jahr 2018 wurde bei 31 LFS-Patient\*innen eine Koloskopie durchgeführt. Bei 16 Personen (52%) fiel der Befund unauffällig aus. Insgesamt 42 abnorme Läsionen konnten allerdings bei den übrigen 15 Patient\*innen (48%) gefunden werden. Vorherrschend hierbei waren tubuläre Adenome, gefolgt von hyperplastischen Polypen, kolorektalen Karzinomen/hochgradigen Dysplasien sowie sessil serratierten Polypen (vgl. Rengifo-Cam et al. 2018).

Weitere gastrointestinale Malignome, wie das Magenkarzinom, konnten ebenso mit dem LFS assoziiert werden. Jenes weist eine höhere Inzidenz bei Betroffenen vor dem 40. Lebensjahr mit asiatischen Wurzeln auf. Über Schätzungen, das Lebenszeitrisiko betreffend, kann auch bei gastrointestinalen Tumoren noch keine Aussage getroffen werden (vgl. Schneider et al. 2019).

#### **2.4.6.3 Andere Krebsarten**

Deutlich seltener, allerdings ebenso im Rahmen des LFS vorkommend, sind Tumore des/r Kopfes/Halses, Niere, Larynx, Lunge, Haut, Ovarien, Pankreas, Prostata, Hoden sowie der Schilddrüse (vgl. ebd.).

#### **2.4.6.4 Schwangerschafts-Chorionkarzinom**

Kommt es zur Vererbung einer pathogenen *TP53*-Variante durch den Vater auf das ungeborene Kind ist der Genotyp des Fötus heterozygot (vorausgesetzt die Mutter weist diese pathogene *TP53*-Variante nicht auf). Dieses Geschehen erhöht das Risiko für die Mutter, an einem Chorionkarzinom oder einer anderen trophoblastischen Schwangerschaftskomplikation zu erkranken (vgl. ebd.).

### **2.5 Diagnosefindung**

Diagnostische Kriterien für das Li-Fraumeni-Syndrom, das Li-Fraumeni-like Syndrom sowie Kriterien für *TP53*-Gentests:

#### **2.5.1 Klassisches Li-Fraumeni-Syndrom**

Ein\*e Betroffene\*r mit

- einem Sarkom – diagnostiziert vor dem 45. Lebensjahr und
- einem\*r Verwandten ersten Grades mit Krebs – diagnostiziert vor dem 45. Lebensjahr und

- einem\*r Verwandten ersten oder zweiten Grades mit Krebs – diagnostiziert vor dem 45. Lebensjahr oder einem Sarkom in jedem Alter (vgl. Mai et al. 2012)

### 2.5.2 Chompret-Kriterien

Etwa 30% der Betroffenen mit *TP53*-Mutationen erfüllen die überarbeiteten Chompret-Kriterien.

Kategorie A: Ein\*e Betroffene\*r mit

- einem Tumor, welcher dem LFS-Tumorspektrum angehört (Weichteilsarkom, Osteosarkom, prämenopausaler Brustkrebs, Hirntumor, Nebennierenrindenzarzinom, Leukämie oder bronchoalveolärer Lungenkrebs) – diagnostiziert vor dem 46. Lebensjahr und mindestens einem\*r Verwandten ersten oder zweiten Grades mit einem LFS-Tumor (ausgenommen Brustkrebs, falls der\*die Betroffene selbst Brustkrebs hat) – diagnostiziert vor dem 56. Lebensjahr oder mit mehreren Tumoren
- multiplen Tumoren (mit Ausnahme von multiplen Brusttumoren), von denen zwei zum LFS-Tumorspektrum gehören und der erste vor dem 46. Lebensjahr aufgetreten ist (vgl. Mai et al. 2012; Kratz et al. 2021).

oder

Kategorie B: Ein\*e Betroffene\*r,

- bei der\*m unabhängig von der Familienanamnese ein Nebennierenrindenzarzinom, ein Tumor des Plexus choroideus, ein anaplastisches Rhabdomyosarkom, Brustkrebs vor dem 31. Lebensjahr, ein Osteosarkom, hypodiploide akute lymphoblastische Leukämie im Kindesalter oder ein Sonic-Hedgehog-Medulloblastom aufgetreten ist (vgl. ebd.)

### 2.5.3 Li-Fraumeni-Like-Syndrom (LFL)

Für betroffene Familien, welche die klassischen Kriterien nicht erfüllen, wurden zwei weitere Definitionen erarbeitet. Werden folgende Kriterien erfüllt, spricht man vom Li-Fraumeni-Like-Syndrom (vgl. NORD - National Organization for Rare Disorders 2021):

#### 2.5.3.1 Birke Definition

Ein\*e Betroffene\*r

- mit Krebs - aufgetreten bereits im Kindesalter oder einem Sarkom, Hirntumor oder Nebennierenrindenzarzinom – diagnostiziert vor dem 45. Lebensjahr und
- einem\*r Verwandten ersten oder zweiten Grades mit einem typischen LFS-Krebs (Sarkom, Brustkrebs, Hirntumor, Nebennierenrindenzarzinom oder Leukämie) in jedem Alter und
- einem\*r Verwandten ersten oder zweiten Grades mit Krebs – diagnostiziert vor dem 60. Lebensjahr (vgl. ebd.)

#### **2.5.3.2 Eeles-Definition**

Zwei Verwandte ersten oder zweiten Grades mit LFS-bedingten malignen Erkrankungen (Sarkom, Brustkrebs, Hirntumor, Nebennierenrindenzarzinom, Leukämie) in jedem Alter. (vgl. ebd.)

#### **2.5.4 Ausschluss eines Li-Fraumeni-Syndroms**

Abgesehen von den oben genannten Kriterien gibt es noch weitere Punkte, welche an ein LFS denken lassen sollten:

- Frauen mit Brustkrebs – diagnostiziert vor dem 30. Lebensjahr – nach Ausschluss einer pathogenen Veränderung in *BRCA1* und *BRCA2*
- Patient\*innen mit adrenokortikalem Karzinom unabhängig von deren Familienanamnese
- Patient\*innen mit Choroidplexus-Karzinom unabhängig von deren Familienanamnese

In solch einem Fall sollte ein LFS differentialdiagnostisch und molekulargenetisch ausgeschlossen werden (vgl. Schaaf & Zschocke 2018, S. 438).

#### **2.5.5 Sicherung der Diagnose**

Die Diagnose gilt als gesichert, sobald ein\*e Betroffene\*r alle drei klassischen LFS-Kriterien erfüllt und/oder eine pathogene Keimbahn-*TP53*-Variante aufweist, welche durch molekulargenetische Tests nachgewiesen werden konnten (vgl. Schneider et al. 2019).

#### **2.5.6 Das Li-Fraumeni-Spektrum**

Betrachtet man nun oben genannte Definitionen, fällt auf, dass eine Definition, welche das breite phänotypische Spektrum der *TP53*-Varianten widerspiegelt, fehlt. Ebenso sind die Mechanismen, die eben diese phänotypischen Unterschiede bedingen, noch größtenteils ungeklärt. Anhand der Auswertung einer Kohorte aus der Datenbank der Internationalen

Agentur für Krebsforschung – bestehend aus 3034 Personen aus 1282 Familien in Hinblick auf *TP53*-Varianten – erarbeiteten Dr. Kratz und seine Kollegen\*innen den Begriff des Li-Fraumeni-Spektrums (vgl. Abb. 2) (vgl. Kratz et al. 2021).

Der Begriff des Li-Fraumeni-Spektrums setzt sich aus folgenden Definitionen zusammen:

- Dem phänotypischen Li-Fraumeni-Syndrom, definiert durch das Fehlen einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen *TP53*-Variante (oder Mosaikkeimbahnvariante) sowie einer anderen genetischen Erklärung. Die klassischen Kriterien des Li-Fraumeni-Syndroms oder die Chompret-Kriterien der Kategorie A müssen erfüllt sein.
- Dem Li-Fraumeni-Syndrom, definiert durch das Vorhandensein einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen *TP53*-Variante (oder Mosaikkeimbahnvariante) bei Personen, welche die Testkriterien für das Li-Fraumeni-Syndrom erfüllen und/oder bei welchen eine Krebserkrankung vor dem 18. Lebensjahr aufgetreten ist.
- Dem\*r LFS-Träger\*in, definiert durch das Vorhandensein einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen *TP53*-Variante (oder Mosaikkeimbahnvariante) bei Personen ohne Krebs (in der Vergangenheit) sowie durch Vorliegen eines LFSs in der Familie.
- Dem attenuierten Li-Fraumeni-Syndrom, definiert durch das Vorhandensein einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen *TP53*-Variante (oder Mosaikkeimbahnvariante) bei Personen mit Krebs (in der Vergangenheit), welche die Testkriterien für das Li-Fraumeni-Syndrom nicht erfüllen und bei denen vor dem 18. Lebensjahr keine Krebserkrankung aufgetreten ist.
- Dem\*r Träger\*in eines attenuierten LFSs, definiert durch das Vorhandensein einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen *TP53*-Variante (oder Mosaikkeimbahnvariante) bei Personen ohne Krebs (in der Vergangenheit) sowie durch Vorliegen eines attenuierten Li-Fraumeni-Syndroms in der Familie.
- Dem zufälligen Li-Fraumeni-Syndrom, definiert durch das Vorhandensein einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen *TP53*-Variante (oder Mosaikkeimbahnvariante) bei Personen ohne Krebs (in der Vergangenheit) sowie durch Fehlen eines Li-Fraumeni-Syndroms oder attenuierten Li-Fraumeni-Syndroms in der Familie (vgl. ebd.).

Die Ergebnisse der Kohortenstudie wiesen signifikante Unterschiede zwischen Patient\*innen, welche die genetischen Testkriterien erfüllten, und jenen, die es nicht taten, auf. So traten bei ersteren frühere Nebennieren-, Gehirn-, Bindegewebe- und Knochentumore auf. Träger\*innen, welche die genetischen Testkriterien für das Li-Fraumeni-Syndrom nicht erfüllten, fielen durch gehäuftes Auftreten von Brustkrebs und andere Krebsarten auf (vgl. ebd.).

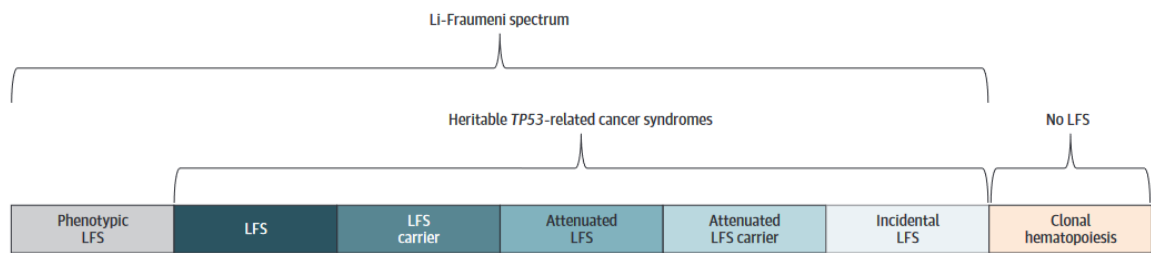


Abbildung 2: Das Li-Fraumeni-Spektrum (Kratz et al. 2021)

## 3 Molekulargenetik

### 3.1 Das Tumorsuppressorgen *TP53*

Das Tumorsuppressorgen *TP53* codiert für das Phosphoprotein p53, welches im Zellkern lokalisiert und aus 393 Aminosäuren aufgebaut ist (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 157). Unter normalen Umständen ist das Protein nur in geringer Konzentration in der Zelle vorhanden. Die Halbwertszeit liegt bei maximal 20 Minuten. Kommt es zum Auftreten von DNA-Schäden, steigt die Proteinkonzentration stark an, was primär das Anhalten des Zellzyklus zur Folge hat. Ist es der Zelle nun nicht möglich, mittels Reparaturmechanismen die aufgetretenen Schäden zu beheben, kommt es zu einem weiteren Anstieg der Proteinkonzentration, wodurch die Apoptose eingeleitet wird. Dieser Schutzmechanismus verhindert normalerweise, dass sich mutierte Zellen weiter vermehren (vgl. Horn 2020, S. 331).

#### 3.1.1 Die Struktur von p53

Das Protein p53 ist aus mindestens drei funktionellen Domänen aufgebaut: N-terminal befindet sich die Transaktivierungsdomäne, welche mit Proteinen des Transkriptionsapparates interagiert. Charakterisieren lässt sich diese durch eine hohe Dichte saurer Aminosäuren und einige potenzielle Serinphosphorylierungsstellen. Mittig liegt eine spezifische DNA-Bindungsdomäne. Weiter C-terminal findet sich eine aus überwiegend basischen Aminosäuren bestehende Sequenz. Jene Aminosäuren bilden eine amphipathische Struktur und ermöglichen so die Oligomerisierung von p53-Monomeren. C-terminal sind die Signalsequenzen für die Zellkernlokalisierung aufzufinden. Ohne Präferenz für spezifische Sequenzen bindet der C-Terminus an die DNA und assoziiert beispielsweise mit DNA-Doppelstrangbrüchen oder Einzelstranglücken. Die C-terminale Domäne ist für die Vermittlung der Dimerisierung mit einem anderen p53-Monomer verantwortlich. Je zwei Dimere lagern sich wiederum zu Tetrameren zusammen. Die Oligomerisierung von p53 ist sowohl für die spezifische DNA-Bindung als auch die Tumorsuppressorfunktion ausschlaggebend (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 157).

Mutationen, welche sich in Tumoren beim Menschen finden, liegen nahezu ausschließlich im Bereich der DNA-Bindungsdomäne. Je nachdem, in welcher Position die Mutation der Aminosäuren in p53 vorliegt, sind die Auswirkungen verschieden: So verhindern einige Mutationen direkt den Kontakt mit der DNA, während andere die Proteinkonformation verändern, wodurch keine DNA-Bindung mehr stattfinden kann. So haben beispielsweise

Aminosäuren in Position 248 und 273 direkten Kontakt mit der DNA, während Aminosäuren in Position 249 und 175 für die Gesamtstruktur der Bindungsdomäne essenziell sind. Die Oligomerisierungsdomäne hingegen ist nicht von Mutationen betroffen, was dazu führt, dass mutierte p53-Proteine sowohl untereinander als auch mit nicht mutierten-p53-Proteinen Oligomere bilden können. Infolgedessen ist die Konformation des Wildtyp-p53 auch in Oligomeren, bestehend aus mutierten und nicht mutierten p53-Proteinen, verändert. Die Interaktion eines solchen Oligomers mit der DNA ist dann gestört. Daraus ergibt sich, dass bereits die monoallelische Mutation zum vollständigen Verlust der Funktion von p53 führt. Bezeichnet wird dies als dominant-negativer Effekt (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 157).

Der Abbau von p53 geschieht – vermittelt durch das Protein MDM-2 – in Proteasomen im Zytosol. Treten nun DNA-Schäden auf, kommt es zum Anstieg der ATM-Kinasen in der Zelle, durch welche p53 phosphoryliert wird. Dies führt dazu, dass MDM-2 nicht mehr binden kann. Infolgedessen kann p53 nicht abgebaut werden und seine Konzentration steigt. p53 steigert die Expression seines eigenen Hemmstoffes MDM-2. Zusammenfassend lässt sich damit sagen, dass die Funktion von p53 über Konzentration und Phosphorylierungsgrad gesteuert wird (vgl. Horn 2020, S. 332 f.).

### 3.1.2 Die Funktionsweise von p53

Das p53-Protein wirkt vor allem als Transkriptionsfaktor, indem es als Tetramer an die DNA bindet und dadurch bestimmte Gene aktiviert. Es nimmt Einfluss auf fast 100 verschiedene Gene. Das Anhalten des Zellzyklus geschieht durch Induktion des Gens, welches für das Protein p21 codiert, das Einleiten der Apoptose durch Induktion des *BAX*-Gens (vgl. Horn 2020, S. 333).

Die Schäden am Genom können entweder durch direkte DNA-Schädigung mittels UV- oder  $\gamma$ -Strahlen oder genotoxische Stoffe wie beispielsweise Zytostatika verursacht werden oder indirekt, wenn es zur außerplanmäßigen, isolierten Aktivierung eines einzelnen Gens kommt, wodurch das Zellwachstum gefördert wird. Abhängig davon, zu welchem Zeitpunkt die Schäden in der Zelle detektiert werden, kann über p53 zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den Prozess eingegriffen werden. Der

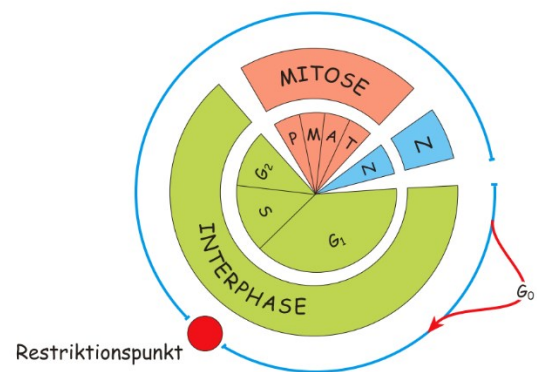


Abbildung 3: Der Zellzyklus (Horn 2020, S. 321)

Phasen der Mitose: Prophase (P), Metaphase (M), Anaphase (A), Telophase (T)

Zytokinese (Z)

sogenannte G1-Block erfolgt vor dem Restriktionspunkt (vgl. ebd.). Das ist jener Zeitpunkt, an welchem die Entscheidung fällt, ob die Zelle im Zyklus weiter fortschreiten und in die Synthese (S)-Phase eintreten darf (vgl. Abb. 3). Ist dies der Fall, kommt es zur Replikation (vgl. Horn 2020, S. 321). Arretiert die Zelle hingegen vor dem Kontrollpunkt, wird dies durch p53 über eine vermehrte Expression von p21 ausgelöst. p21 bewirkt darauffolgend eine Hemmung des D-Cyclin/CDK4/6-Komplexes sowie des E-Cyclin/CDK2-Komplexes, welche für den Übergang in die S-Phase essentiell sind. Der Zellzyklus stoppt (vgl. Horn 2020, S. 328, 333).

Wurde das Genom in der S-Phase nun unvollständig oder fehlerhaft repliziert oder treten im Anschluss an die S-Phase Schäden am Genom auf, erfolgt ein sogenannter G2-Block. P53 verhindert die Aktivierung des B-Cyclin/CDK1-Komplexes und damit den Eintritt der Zelle in die Mitosephase (vgl. Horn 2020, S. 333).

Neben dem Anhalten des Zellzyklus und der Apoptose gibt es noch eine Alternative: die vorzeitige Zellalterung (Seneszenz), ein irreversibler Teilungsstopp, ausgelöst durch einen p53-Konzentrationsanstieg. Infolgedessen kommt es zum Ansteigen von p21 und p16, wodurch wiederum verschiedene Cyclin/CDK-Komplexe gehemmt werden (vgl. Abb. 4) (vgl. ebd.).

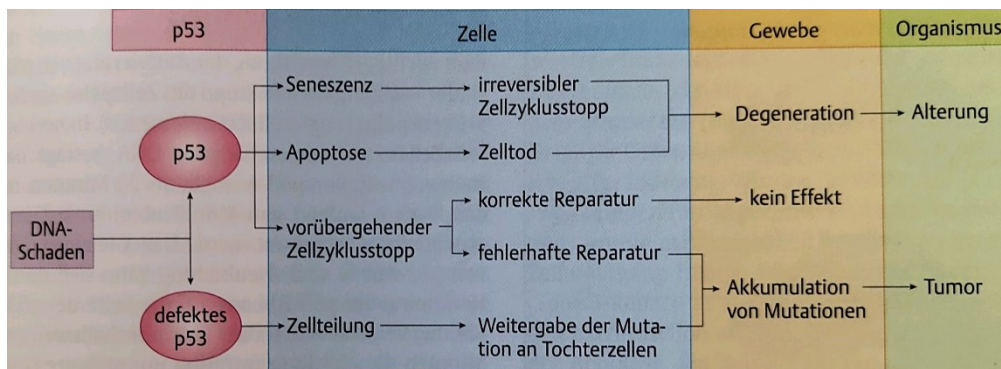


Abbildung 4: Mögliche Auswirkungen der p53-Funktion (Wagener & Müller 2010, S. 261)

### 3.1.3 p53 und seine Bedeutung für die Tumorentstehung

p53 wurde hinsichtlich seiner Bedeutung für die Embryonalentwicklung sowie die Tumorentstehung in Mäusen untersucht. Die *Trp53*- Allele, die dem p53-codierenden Gen in Mäusen entsprechen, wurden bereits in der Keimbahn inaktiviert. In einigen wenigen weiblichen Mäusen ohne funktionierende *Trp53*-Allele konnte ein Neuralrohrdefekt nachgewiesen werden. Der Großteil der Mäuse zeigte allerdings keine Auffälligkeiten in der Embryonalentwicklung. Nach der Geburt traten jedoch bei den homozygoten Knock-out

Mäusen sehr rasch Tumore auf, vor allem Lymphome und Weichteilsarkome. Auch die heterozygoten *Trp53*<sup>-/+</sup> -Mäuse entwickelten frühzeitig Tumore. Hier fand man Lymphome, Weichteilsarkome und Osteosarkome ungefähr zu gleichen Anteilen. Daraus lässt sich schließen, dass p53 zwar nicht unbedingt essenziell für die embryonale und frühe postnatale Entwicklung ist, sehr wohl allerdings bei Funktionsverlust mit einer ausgeprägten Tumorprädisposition einhergeht (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 258).

Betrachtet man nun Elefanten, würde man davon ausgehen, dass sie aufgrund der deutlich höheren Anzahl an Zellteilungen, welche sie aufgrund ihrer Größe im Laufe ihres Lebens durchmachen, auch einem deutlich höheren Risiko, Tumore zu entwickeln, ausgesetzt sind. Dem ist aber nicht so, da sie im Laufe der Evolution rund 20 *TP53*-Genkopien durch mehrere Genduplikationen sowie den Erhalt der Duplikate erworben haben (vgl. Horn 2020, S. 332).

### **3.2 Der Zelltod**

Der Zelltod kann durch drei verschiedene Mechanismen herbeigeführt werden: Von der Apoptose gilt es, Autophagie und Nekrose abzugrenzen. Bei der Autophagie kommt es zum regulierten Abbau von Organellen und intrazellulären Proteinen. Dieser Mechanismus kann bis zur vollständigen Selbstverdauung der Zelle führen. Ist die Zelle bereits so stark geschädigt, dass die Einleitung einer Apoptose nicht mehr möglich ist, kommt es zur Nekrose, dem ungeplanten Zelltod. Diese ist unabhängig vom Energie- und Proteinstoffwechsel. Hierbei schwillt die Zelle an und die Kern- und Zellmembran beginnen sich aufzulösen, wodurch der gesamte Zellinhalt unkontrolliert in die Umgebung freigesetzt wird. Die Folge ist meist eine starke Entzündungsreaktion (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 182 f.).

#### **3.2.1 Apoptose**

Die Apoptose kann von der Zelle selbst induziert werden, was als programmierter Zelltod oder „Selbstmord“ bezeichnet wird, oder von einer anderen Zelle aus der Umgebung verursacht werden, wobei man dann von einem induzierten „Brudermord“ spricht. Im Unterschied zur Nekrose löst die Apoptose einer einzelnen Zelle keine Entzündungsreaktion der Umgebung aus. Sie ist abhängig von Energie, Transkription und Proteinsynthese. Zu Beginn schrumpft die Zelle und es kommt zum Einbrechen von Teilen der Zellmembran, um kleine intrazelluläre Blasen zu bilden. Der Zellkern wird pyknotisch und die DNA in kleinere Abschnitte zerlegt. Im Anschluss zerfällt die Zelle in sogenannte *apoptotic bodies*,

in welchen Zellmembran und -stoffwechsel solange aufrechterhalten werden, bis sie von Makrophagen aufgenommen werden (vgl. ebd.).

Apoptose spielt eine entscheidende Rolle für die Zell- und Organentwicklung. Ein Beispiel hierfür ist die Apoptose der Zwischenfingerhäute in der Embryonalentwicklung. Apoptose stellt sozusagen den Gegenspieler der Zellproliferation dar, woraus sich schließen lässt, dass in einem gesunden Erwachsenen genauso viele Zelle sterben wie auch neu gebildet werden müssen (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 183 f.).

Tumore weisen grundsätzlich eine verringerte Apoptoserate auf. Die Ausnahme stellen größere Tumore mit sauerstoff- beziehungsweise nährstoffarmen Regionen dar. In jenen lässt sich eine vermehrte Apoptosetätigkeit feststellen. Tumorzellen sind im Stande, die endogen induzierte Apoptose beispielsweise durch Überaktivierung von Signalwegen zu umgehen. Die exogen induzierte Apoptose lässt sich durch Inhibition der angreifenden T-Zellen oder eine unzureichende Expression von Antigenen verhindern (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 184).

### **3.2.1.1 Ablauf der Apoptose**

Die Apoptose lässt sich in vier Phasen untergliedern: Initiation, Exekution, Phagozytose und Degradation (vgl. Abb. 5). Der Prozess wird durch extra- oder intrazelluläre Auslöser sowie den Entzug von Vitalitätsfaktoren angestoßen. Dementsprechend lassen sich ein intrinsischer und extrinsischer Initiationsweg unterscheiden. Diese beiden sind allerdings nicht völlig unabhängig voneinander (vgl. ebd.)

#### **3.2.1.1.1 Initiation**

Der extrinsische Weg der Initiation kann vor allem auf zwei unterschiedliche Arten ins Rollen gebracht werden:

1. Granzym B, eine Protease, heftet sich durch zytotoxische T-Zellen oder natürliche Killerzellen an die Membranaußenseite. Nach Aufnahme dieser durch die Zelle spaltet die Protease direkt die Exekutionscaspase Caspase-3.
2. Extrazelluläre Liganden wie TNF-alpha oder CD95L führen zur Aktivierung der Death-Rezeptoren (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 185 f.).

Zellinterne Signale, wie beispielsweise DNA-Schäden, aktivieren durch Erhöhung der Permeabilität der äußeren Mitochondrienmembran den intrinsischen Initiationsweg. Ist dieser Schritt einmal vollzogen, führt kein Weg mehr an der Apoptose vorbei. Dies geschieht

dann entweder durch die Freisetzung von Molekülen aus dem Intermembranraum (zwischen innerer und äußerer Mitochondrienmembran), welche zur Aktivierung der Exekutionscaspasen führen, oder durch den Verlust essenzieller Mitochondrien (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 187).

DNA-Schäden ziehen die Aktivierung des p53-Proteins nach sich, welches wiederum die *BCL2*-Expression hemmt und die Expression der *PMAIP1*- und *BAX*-Gene aktiviert. *BCL2* kodiert für das gleichnamige Anti-Apoptose-Protein. Infolgedessen bilden sich BAX/BAX- und BAK/BAK-Dimere, welche Porenkomplexe in der äußeren Mitochondrienmembran bilden. Die Permeabilität der äußeren Mitochondrienmembran nimmt zu, Cytochrom c, Protonen und Calcium<sup>2+</sup>-Ionen treten aus dem Intermembranraum ins Zytosol aus und der Protonengradient über der inneren Mitochondrienmembran bricht zusammen. Aus Cytochrom c und dem Protein APAF-1 formiert sich nun ein Komplex. Hierdurch kommt es zur Aktivierung einer Domäne in APAF-1, welche nun an die Pro-Caspase-9 bindet. Mittels autokatalytischer Spaltung entsteht die Caspase-9, welche nun die Pro-Caspase-3 sowie weitere Exekutionscaspasen spaltet und aktiviert (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 187 f.).

#### **3.2.1.1.2 Exekution**

Die Aktivierung der Exekutionscaspasen Caspase 3 und 6 leitet diese Phase ein. Jene führt zur Spaltung von über 300 Proteinen, darunter Zellzyklusregulatoren, Zytoskelettproteine und DNA-Reparaturproteine. Die Spaltung der ICAD (Inhibitor of Caspase-activated DNase) im Zellkern bewirkt die Aktivierung der DNasen mit folgendem DNA-Abbau. Durch den Abbau der Zytoskelettproteine Aktin und Vimentin geht die Zellstruktur verloren und es bilden sich sogenannte *apoptotic blebs*. Der Abbau der Proteine FAK, PAK2 und Gelsolin bedingt den Verlust der Zelladhäsion, die Bildung der *apoptotic bodies* sowie die Umverteilung der Membranproteine und Phospholipide. Weiters kommt es zur Umlagerung von Phosphatidylserin von der Membrannen- auf die Membranaußenseite, wodurch die Erkennung durch Makrophagen gewährleistet wird (vgl. ebd.).

#### **3.2.1.1.3 Phagozytose und Degradation**

Benachbarte Zellen sowie Makrophagen sind nun für die Phagozytose der im vorherigen Schritt entstandenen *apoptotic bodies* verantwortlich. Die hierbei verbliebenen Zellreste werden nun von verschiedenen Proteinasen und Endonukleasen abgebaut (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 188 f.).

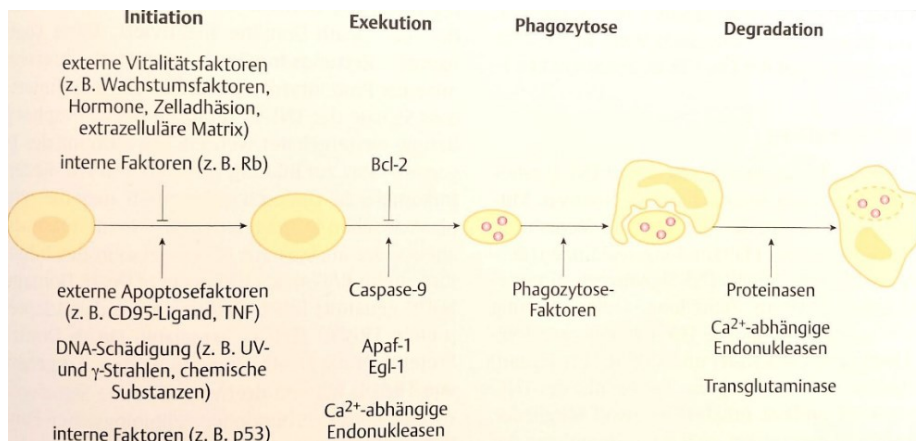


Abbildung 5: Die Apoptosephasen (Wagener & Müller 2010, S. 185)

### 3.3 Ursache der Tumorentstehung – Mutationen

Ursächlich dafür, dass Tumore überhaupt entstehen können, sind Mutationen. Es handelt sich hierbei um bleibende Veränderungen der Nukleotidsequenz, -reihenfolge oder -zusammensetzung der DNA. Die verschiedenen Mutationen lassen sich nach unterschiedlichen Kriterien einteilen (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 61 f.).

Anhand von Ort und Ausmaß lassen sich folgende Mutationen klassifizieren:

- Genommutationen
- Chromosomenmutationen
- Mutationen in repetitiven DNA-Sequenzen
- Gen- oder Sequenzmutationen

Bei Genommutationen kommt es zu einer Veränderung der Chromosomenzahl, während bei Chromosomenmutationen Veränderungen der Chromosomenstruktur auftreten (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 62).

Zudem wird zwischen Keimbahnmutationen, welche bereits in Keimzellen und folgedessen auch in der befruchteten Eizelle bestehen, und somatischen Mutationen unterschieden. Letztere treten erst nach dem Zygotenstadium auf und machen nahezu 80% der mutationsbedingten Veränderungen von Tumorgenen aus (vgl. ebd.).

Eine weitere Einteilung lässt sich anhand der Auswirkungen auf die Genexpression treffen:

- Neomorphe Mutation (Veränderung des Expressionsmusters)
- Hypomorphe Mutation (Hemmung der Expression mit Abnahme des Genprodukts)
- Hypermorphe Mutation (Aktivierung der Expression mit Zunahme des Genprodukts)

Eben genannte betreffen häufig regulatorischen Sequenzen, wie beispielsweise die Promotorbereiche von Genen. (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 63)

Anhand der möglichen Konsequenzen von Mutationen lässt sich folgende weitere Einteilung treffen:

- Gain of function (Funktionsgewinn)
- Loss of function (Funktionsverlust)
- Neutrale Mutation (phänotypische Veränderung ohne funktionelle Auswirkungen)
- Stille Mutation (ohne phänotypische Veränderung) (vgl. ebd.)

### 3.3.1 Punktmutationen

Punktmutationen sind als Austausch einer gegen eine andere Base definiert. Von einer Transition spricht man, wenn eine Purinbase gegen eine andere Purinbase oder eine Pyrimidinbase gegen eine andere Pyrimidinbase ersetzt wird. Transversionen hingegen bezeichnen den Austausch einer Purin- gegen eine Pyrimidinbase oder umgekehrt. Die in unserem Erbgut vorkommenden

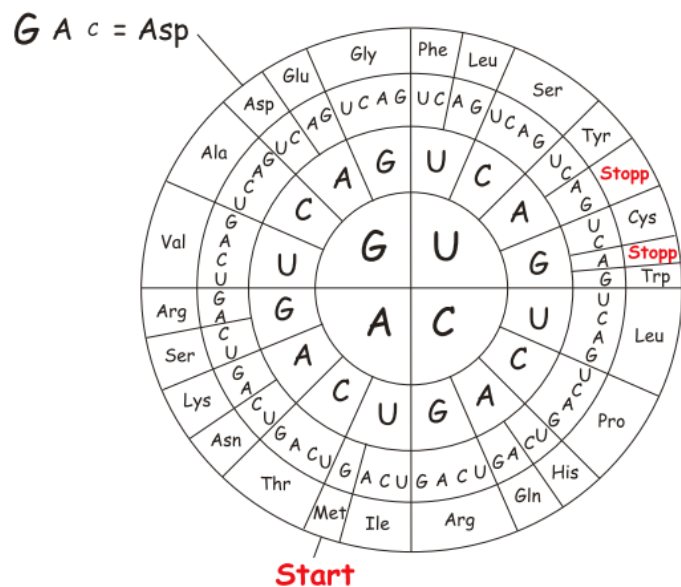


Abbildung 6: Codesonne (Horn 2020, S. 79)

Purinbasen sind Adenin und Guanin. Bei Cytosin, Uracil und Thymin handelt es sich um Pyrimidinbasen. Cytosin findet sich sowohl in RNA als auch in der DNA, während Thymin ausschließlich in der DNA und Uracil nur in der RNA vorkommt (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 63; Horn 2020, S. 74 f.).

Punktmutationen außerhalb der kodierenden Sequenz können Transkription, Struktur und Stabilität der mRNA sowie auch die Translation beeinflussen. Beim Auftreten einer Punktmutation im kodierenden Bereich sind unterschiedliche Ausgänge möglich:

- Silent Mutation (kein Aminosäureaustausch)
- Missense Mutation (Aminosäureaustausch)

- Nonsense Mutation (vorzeitiger Translationsstopp durch ein Stopp-Codon) (vgl. Abb. 6) (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 64)

### 3.3.2 Deletion, Insertion, Duplikation, Amplifikation

Als Deletion bezeichnet man den Verlust einer oder mehrerer Basen, als Insertion den zusätzlichen Einbau. Sowohl eine Deletion als auch eine Insertion können zu einer Leserasterverschiebung, einer sogenannten Frameshift-Mutation, führen. Ursächlich hierfür ist eine Deletion oder Insertion in einer kodierenden Sequenz um weniger oder mehr als drei Basen (ausgenommen Insertionen oder Deletionen um Vielfache von drei). Treten Mutationen in Tumorsuppressorgenen auf, handelt es sich häufig um Frameshift-Mutationen, welche meist in einem Translationsstopp resultieren (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 63 ff.).

Die Duplikation präsentiert sich als Verdopplung eines Gens oder der kodierenden Sequenz eines Gens. Sind multiple Genkopien hintereinander geschaltet, spricht man von einer Amplifikation (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 63).

### 3.3.3 Klinische Auswirkungen unterschiedlicher Mutationen

Die Penetranz pathogener *TP53*-Varianten in der Keimbahn variiert in Abhängigkeit von der Variante selbst. Die p53-Proteine, welche Missense-Mutationen tragen, und in der Lage sind, die Transkriptionsaktivität des Wildtyp-p53-Proteins zu komplexieren und reduzieren, was in weiterer Folge Fehlfunktionen oder nicht funktionale p53-Tetramere bedingt, werden als dominant-negativ klassifiziert. Jene Varianten sind meistens äußerst penetrant und finden sich häufig in Familien, in welchen bereits Kinder an Krebs erkranken. Eine deutlich geringere Penetranz findet sich im Vergleich hierzu bei Frameshift- oder Nonsense-Varianten, Splicing-Varianten, großen genomischen Umlagerungen sowie nicht-dominant-negativen Missense-Varianten. Treten in Familien Krebserkrankungen vorwiegend erst im Erwachsenenalter auf, handelt es sich höchstwahrscheinlich um eine der eben genannten Varianten. Ein Beispiel wäre die Gründermutationsvariante p.(Arg337His). Auch hierbei handelt es sich um eine nur gering penetrante nicht-dominant-negative Missense-Mutation (vgl. Frebourg et al. 2020).

Zudem sprechen phänotypische Variabilitäten innerhalb von Familien dafür, dass die phänotypische Ausprägung bei Träger\*innen pathogener *TP53*-Varianten auch von Umweltfaktoren abhängt. Die Existenz genetisch modifizierender Faktoren zeigt sich vor

allem in Familien mit Kindern, welche an Krebs erkranken, und Eltern mit derselben pathogenen Variante, welche allerdings bis ins Erwachsenenalter gesund waren (vgl. ebd.).

In einer 2021 veröffentlichten Kohortenstudie mit insgesamt 480 Träger\*innen pathogener oder wahrscheinlich pathogener *TP53*-Keimbahn-Varianten kategorisierte man jene Teilnehmer\*innen anhand eines Funktionsverlusts (LOF) sowie eines dominant-negativen Effekts (DNE). Hieraus ergaben sich folgende vier Gruppen: DNE\_LOF, notDNE\_LOF, notDNE\_notLOF und DNE\_notLOF. Zudem wurde eine fünfte Gruppe „Not included“ kreiert. Sie enthielt jene Varianten, welche im ursprünglichen Assay nicht untersucht wurden wie beispielsweise Insertionen und Deletionen, Frameshifts oder auch Mutationen, die Splicingstellen betreffen. Patient\*innen der Studie, welche DNE\_LOF- und notDNE\_LOF-Varianten aufwiesen, entwickelten bereits in jüngeren Jahren Erst- sowie Zweitmalignomen verglichen mit Trägern\*innen folgender Varianten: notDNE\_notLOF und DNE\_notLOF. Zudem zeigten sich umso kürzere Intervalle zwischen dem Auftreten des ersten und zweiten Malignoms, je höher das Lebensalter, in welchem das Primärmalignom aufgetreten ist (vgl. Abb. 7 und 8) (vgl. Andrade et al. 2021).

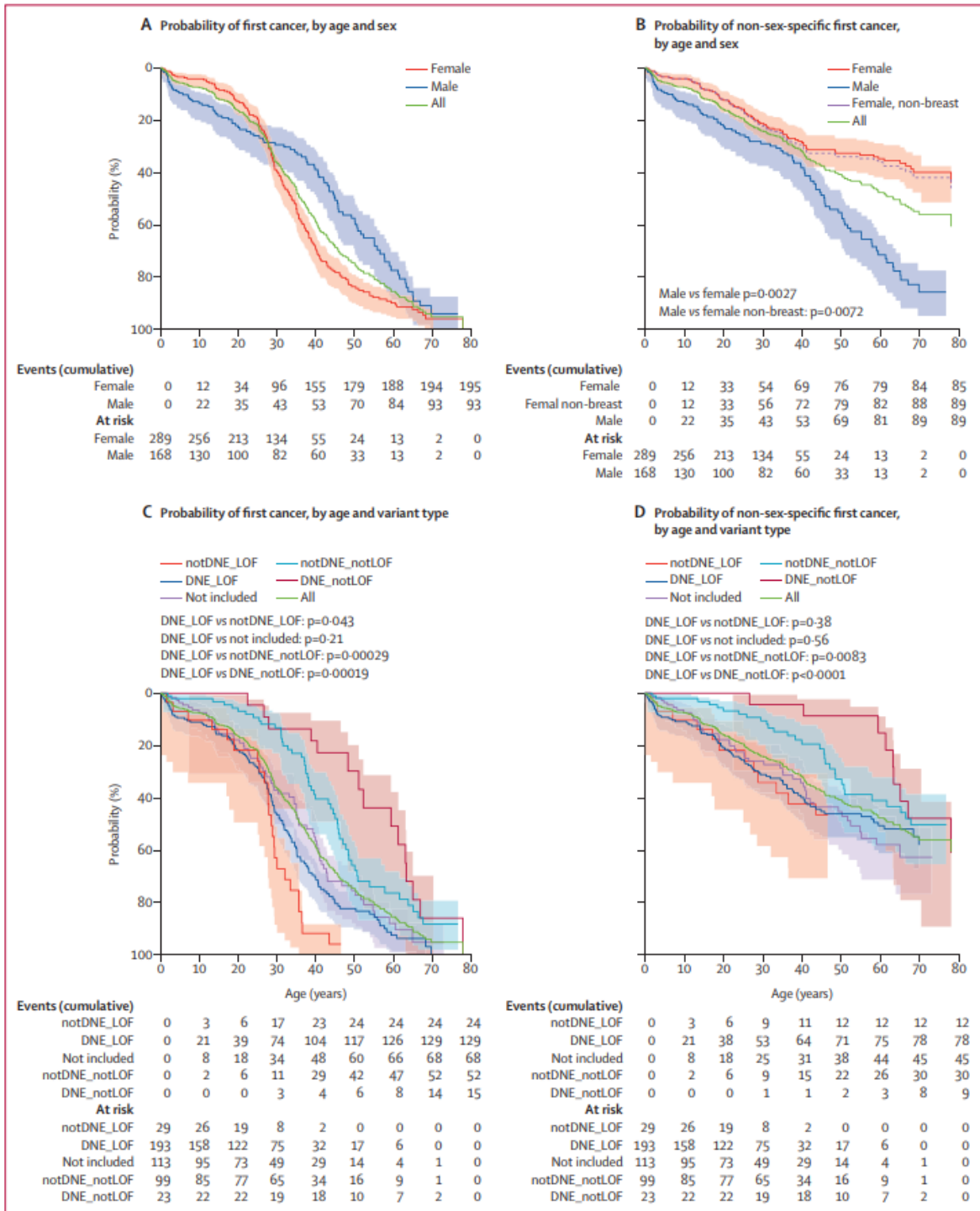


Abbildung 7: Stratifizierung der unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von Primärmalignomen anhand von Alter, Geschlecht und Mutationsvariante (Andrade et al. 2021)

Die Schattierung repräsentiert ein 95%iges Konfidenzintervall.

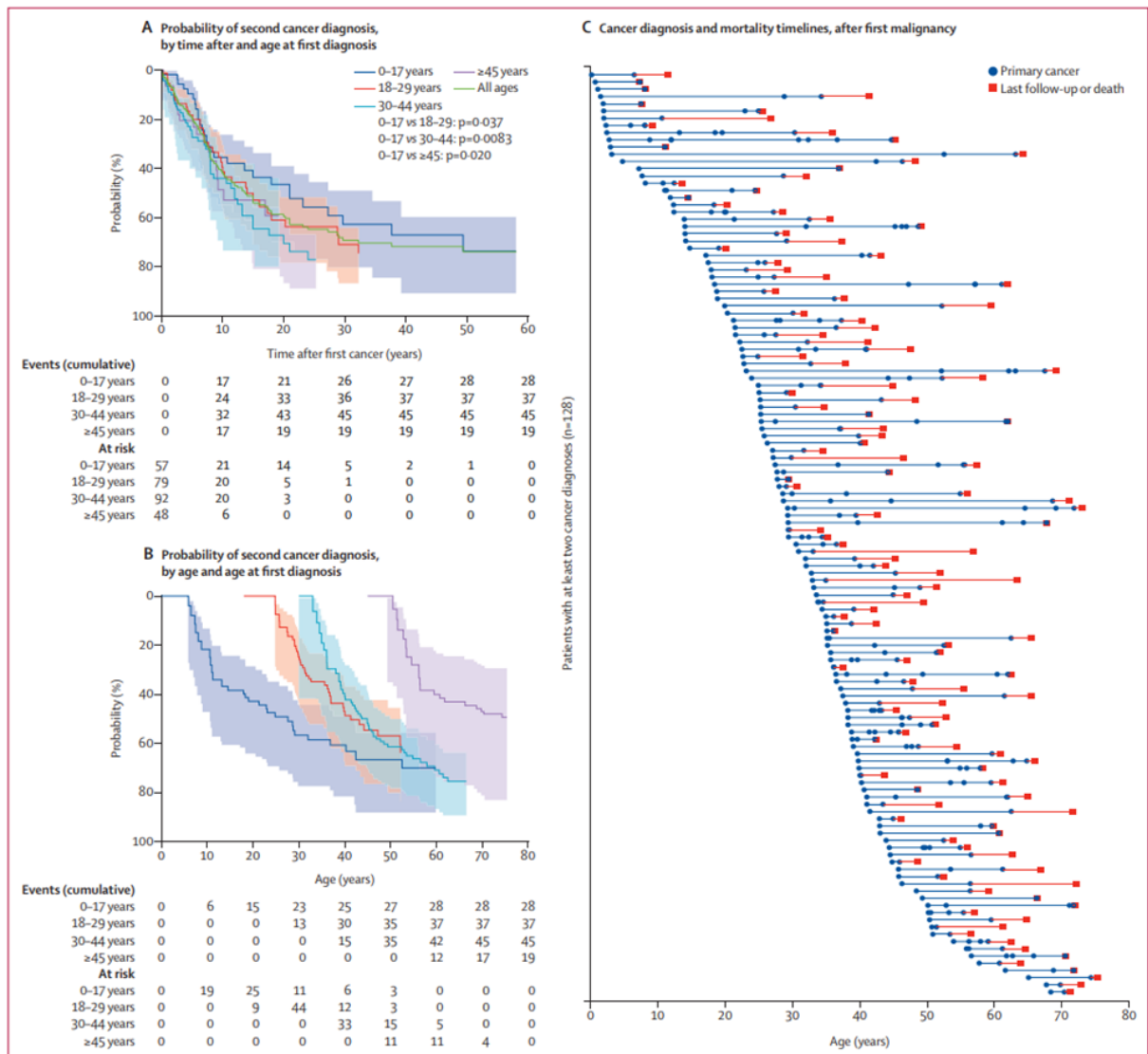


Abbildung 8: Stratifizierung der unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von Zweitmalignomen anhand der Dauer seit Auftreten des Primärmalignoms, dem Alter bei Diagnose des Zweitmalignoms sowie unter Berücksichtigung der Todesfälle (Andrade et al. 2021)

### 3.4 Differentialdiagnosen

#### 3.4.1 *BRCA1*- und *BRCA2*-assoziierter erblicher Brust- und Eierstockkrebs

Pathogene Mutationsvarianten in *BRCA1* und *BRCA2* werden autosomal dominant vererbt und führen typischerweise im Erwachsenenalter zu gehäuftem Auftreten von Brust- und Eierstockkrebs, Prostata-, Pankreaskarzinom sowie Melanomen (vgl. Schneider et al. 2019).

Eine pathogene Mutationsvariante im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen ist naheliegend bei Patient\*innen mit:

- prämenopausalem Mammakarzinom (insbesondere bei ER/PR/HER2-negativen Tumoren)
- eigener oder familiärer Anamnese von Ovarial-, Pankreaskarzinom sowie Prostata- oder Mammakarzinom beim Mann
- aschkenasisch jüdischer Abstammung
- fehlender Familienanamnese von Nebennierenrindenzellkarzinomen, ZNS-Tumoren, Osteosarkomen oder Weichteilsarkomen (vgl. ebd.)

### 3.4.2 *CHEK2*-Mutation

Auch hierbei handelt es sich um einen autosomal dominanten Erbgang. Pathogene Mutationsvarianten, welche im *CHEK2*-Gen auftreten, bedingen vor allem das Auftreten von Brust- und Prostatakrebs sowie kolorektalen Karzinomen. Typischerweise manifestieren sich die Malignome erst im Erwachsenenalter. Gehäuftes Auftreten eigener oder familiärer Mamma-, Prostata-, Kolorektalkarzinome oder anderer Neoplasien im Erwachsenenalter sollte daher an das Vorliegen pathogener *CHEK2*-Varianten denken lassen (vgl. ebd.).

### 3.4.3 Konstitutionelle Mismatch Repair-Defizienz

Hierbei handelt es sich um eine Variante des Lynch-Syndroms, bei der beide Genkopien betroffen sind. Folgende Gene können von pathogenen Mutationsvarianten betroffen sein: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*. Häufig treten Malignome im Gehirn, Dünndarm sowie kolorektal auf. Auch hämatologische Erkrankungen spielen eine große Rolle als Folge der autosomal-rezessiv vererbten Prädisposition. Diagnosen sind bereits im frühen Kindesalter zu erwarten. Daher ist es wichtig, bei Kindern mit Magen-Darm-Krebs oder -Polypen, einem malignen Hirntumor, hämatologischen Krebserkrankungen sowie Café-au-lait-Flecken eine konstitutionelle Mismatch Repair-Defizienz diagnostisch in Betracht zu ziehen (vgl. ebd.).

### 3.4.4 Pathogene *TP53*-Mosaikvarianten und CHIP

Treten bei Patient\*innen Krebserkrankungen auf, welche auf das Vorliegen einer pathogenen *TP53*-Variante hindeuten, wie beispielsweise ein Nebennierenrindenzellkarzinom im Kindesalter, so wird versucht, jene krankheitsverursachende Variante mittels Next Generation Sequencing (NGS) aus der DNA einer Blutprobe nachzuweisen. Das Fehlen einer solchen Variante ist allerdings kein Ausschluss der Verdachtsdiagnose, sondern sollte an eine Mosaikveränderung denken lassen. Eine solche wäre dann auf andere Gewebe als Blut beschränkt und ebenso nicht nachweisbar. Essenziell wäre daher ein vollständiges

Screening auf pathogene *TP53*-Varianten mittels Analyse von Tumorgewebe bei typischem LFS-Erscheinungsbild. Jenes wird momentan allerdings noch nicht routinemäßig durchgeführt (vgl. Frebourg et al. 2020).

Im Gegensatz dazu bedeutet der Nachweis pathogener Veränderungen im *TP53*-Gen mittels NGS einer Blutprobe in nur geringem Ausmaß nicht automatisch, dass eine Mosaikvariante vorliegt. So könnte es sich zum einen um zirkulierende Tumor-DNA bei Patient\*innen mit einem bereits metastasierenden Malignom handeln, wie beispielsweise einem metastasierten serösen high-grade Ovarialkarzinom. Lassen sich hier *TP53*-Varianten im Blut nachweisen, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um zirkulierende Tumor-DNA, da über 95% eben genannter Neoplasien mit somatischen *TP53*-Veränderungen vergesellschaftet sind. Zum anderen sollte an das Vorliegen klonaler Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial (CHIP) gedacht werden. Differentialdiagnostisch ist es relevant, LFS-Patient\*innen von Personen mit CHIP abzugrenzen, da bei CHIP-Betroffenen im Gegensatz zu LFS-Patient\*innen kein routinemäßiges Screening auf LFS-assoziierte Malignome empfohlen wird (vgl. Frebourg et al. 2020; Schneider et al. 2019).

Schlussfolgernd sollte man beim Nachweis eines geringen Anteils einer pathogenen *TP53*-Variante im Blut das klinische Erscheinungsbild, die Krankengeschichte hinsichtlich Therapien und Metastasen sowie das Auftreten jener Variante im Tumorgewebe berücksichtigen, bevor man die Diagnose einer *TP53*-Mosaikvariante stellt. Zudem besteht die Möglichkeit, bei Verdacht auf zirkulierende Tumor-DNA im Rahmen einer bereits metastasierenden Tumorerkrankung Proben aus einem nicht betroffenen Gewebe (ohne Lymphozytengehalt) zu entnehmen. Hierfür bieten sich Haare, Haut sowie Nägel an (vgl. Frebourg et al. 2020).

#### **3.4.4.1 Klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial (CHIP)**

CHIP hat sich nun als neue Entität etabliert, definiert als potenzielle Vorstufe zu myeloischen Erkrankungen, mit dem Ziel, Fehldiagnosen eines myelodysplastischen Syndroms vorzubeugen (vgl. Heuser et al. 2016). CHIP lässt sich in Leukozyten Betroffener nachweisen. Es kommt hierbei zum Auftreten somatischer Veränderungen in *TP53* in hämatopoetischen Stammzellen, welche mit einem Wachstumsvorteil einhergehen. CHIP lässt sich bereits ab dem 30. Lebensjahr nachweisen und wird zunehmend häufiger mit zunehmendem Alter, Tabakkonsum sowie anamnestischer Chemo- oder Strahlentherapie (vgl. Frebourg et al. 2020). CHIP-Betroffene weisen auffallend häufig Mutationen in folgenden Genen auf: *DNMT3A*, *TET2* und *ASXL1*. Abbildung 9 veranschaulicht

exemplarisch die Progression von polyklonaler zu klonaler Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial (CHIP), einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) bis hin zur akuten myeloischen Leukämie (AML). Betroffen sein können die verschiedensten Gene in unterschiedlicher Reihenfolge (vgl. Heuser et al. 2016).

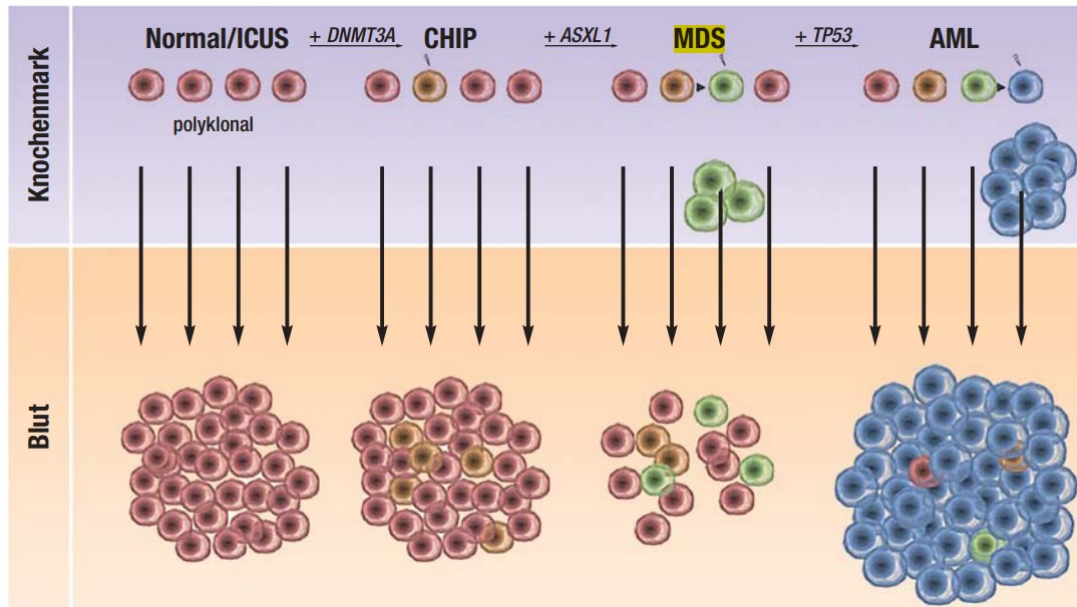


Abbildung 9: Exemplarische schrittweise Progression in eine hämatologische Neoplasie (Heuser et al. 2016)

Die Definition setzt sich aus folgenden Charakteristiken zusammen:

- Fehlender Nachweis von Dysplasien und Blastenvermehrung beziehungsweise anderer morphologischer Kriterien einer hämatologischen Neoplasie als Differentialdiagnose zum MDS sowie zur AML
- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz und monoklonale B-Lymphozytose wurden ausgeschlossen
- Vorliegen einer mit hämatologischen Neoplasien assoziierten somatischen Mutation, welche eine Allelfrequenz von zumindest 2% aufweist, als Klonalitätsnachweis
- Zytopenien des peripheren Blutes können, müssen aber nicht vorhanden sein
- Pro Jahr entwickeln 0,5 bis 1% der CHIP-Patient\*innen eine hämatologische Neoplasie (vgl. Steensma et al. 2015).

Nachfolgende Abbildung (vgl. Abb. 10) erläutert das klinische Vorgehen beim Nachweis einer klonalen Hämatopoese von unbestimmtem Potential:

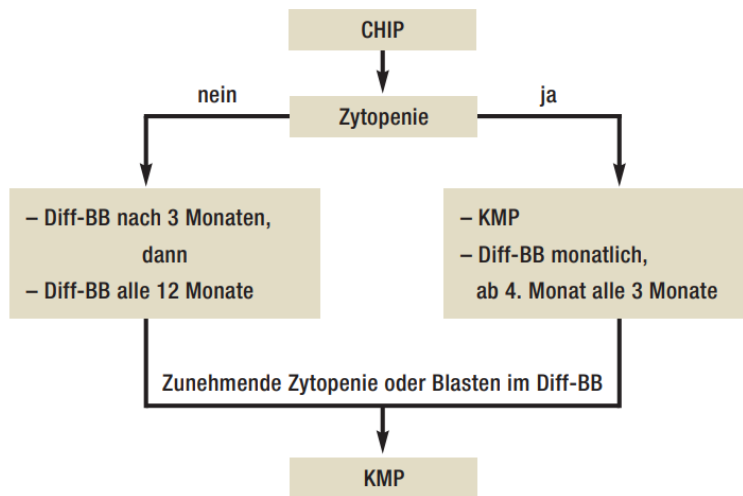


Abbildung 10: Klinische Vorgehensweise bei CHIP (Heuser et al. 2016)

Zytopenie: Hämoglobin <10 g/dL, Thrombozyten < 100 000/ $\mu$ L, Neutrophile < 1000/ $\mu$ L

Diff-BB: Differenzialblutbild; KMP: Knochenmarkspunktion

### 3.5 Genotyp – Phänotyp Korrelation

Mit dem Ziel, die Genotyp-Phänotyp-Korrelation zu untersuchen, wurden in einer Studie aus dem Jahr 2022 114 Individuen aus 94 Familien, welche pathogene *TP53*-Varianten aufwiesen und im deutschen Krebsprädispositionssyndrom-Register erfasst waren, verglichen (vgl. Abb. 11). Darunter waren 21 Familien mit attenuiertem LFS und 73 Familien, welche die Kriterien des LFSs erfüllten. In 44% der Familien mit LFS und in 9,5% der Familien mit abgeschwächtem LFS sind NULL-Varianten aufgetreten (vgl. Penkert et al. 2022). Hierbei handelt es sich um Mutationen, welche zu einem vollständigen Funktionsverlust des Gens beziehungsweise des von diesem Gen kodierten Proteins führen (vgl. Aretz et al. 2014, S. 57). Bei 19% der Familien, in welchen keine malignen Erkrankungen im Kindesalter auftraten (mit Ausnahme vom Nebennierenrindenzinom), fand man teilweise funktionsfähige Varianten nach Kato (vgl. Kato et al. 2003; Penkert et al. 2022). Dahingegen wurden diese Varianten bei keiner der 41 Familien, in welchen Krebsfälle (mit Ausnahme von Nebennierenrindenzinomen beziehungsweise nicht als alleinige Krebserkrankung) bereits in der Kindheit auftraten, nachgewiesen. Anhand der Resultate dieser Studie lässt sich eine Genotyp-Phänotyp Korrelation vermuten (vgl. Penkert et al. 2022).

Gemäß der Klassifikation anhand des Li-Fraumeni-Spektrums umfasste die Kohorte 79 Personen mit LFS, 33 LFS-Träger\*innen sowie 14 Personen mit attenuiertem LFS und 15 Träger\*innen des attenuierten LFSs. 35,1% der Familien erfüllten keine der etablierten LFS-Kriterien. 30,4% der Patient\*innen mit LFS wiesen mehrere (zwei bis fünf) Malignome auf, während nur bei 20,7% der Patient\*innen mit attenuiertem LFS mehr als ein Malignom (bis maximal vier) dokumentiert wurde. Demnach traten insgesamt 134 Neoplasien bei 79 Patient\*innen mit LFS und 26 Neoplasien bei 14 Patient\*innen mit attenuiertem LFS auf (vgl. ebd.).

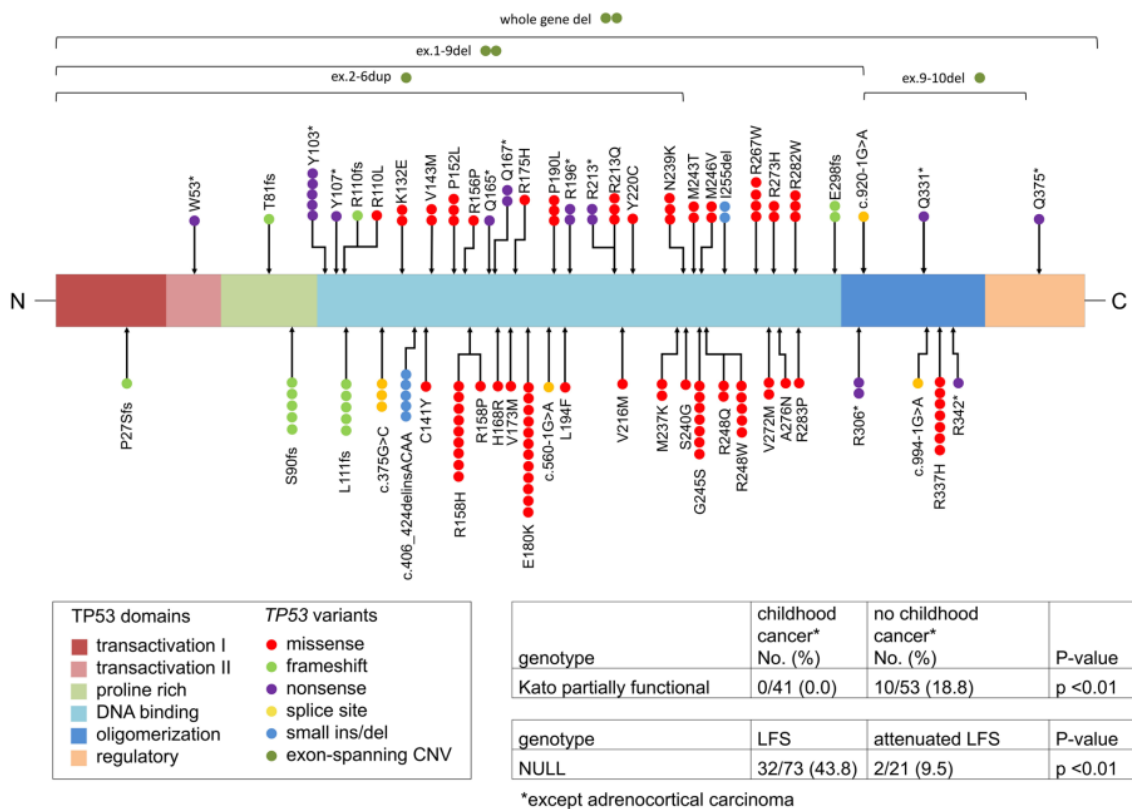


Abbildung 11: Pathogene TP53 Varianten und statistisch signifikante Genotyp-Phänotyp-Korrelationen (Penkert et al. 2022)

Die unterschiedlich gefärbten Kreise repräsentieren verschiedene Patient\*innen mit den entsprechenden Varianten. Y103\* basiert auf zwei verschiedenen Nukleotidsubstitutionen; Copy number variation (CNV)

Bei 73 von 134 Patient\*innen mit LFS wurden Mammakarzinome bis zum 30. Lebensjahr, Osteosarkome, Rhabdomyosarkome, Nicht-Rhabdomyosarkom-Weichteilsarkome, Nebennierenrindenzinome und Tumore des zentralen Nervensystems nachgewiesen. In der Gruppe der Patient\*innen, welche von attenuiertem LFS betroffen waren, machten Mammakarzinome, welche nach dem 30. Lebensjahr in Erscheinung traten, über 50% der diagnostizierten Neoplasien aus (vgl. Abb. 12). Der Anteil der Malignome, welche nur

wenig beziehungsweise gar nicht mit pathogenen *TP53*-Keimbahnvarianten in Verbindung gebracht wird, lag bei Patient\*innen mit attenuiertem LFS bei 34,6% und bei 17,9% bei Patient\*innen mit LFS (vgl. ebd.).

Zu den typischen LFS-assoziierten Krebserkrankungen im Kindesalter zählen: Rhabdomyosarkom, Osteosarkom, Choroidplexuskarzinom, Medulloblastom und andere Gehirntumore sowie Leukämie. Eben genannte traten ausschließlich bei Kindern mit NULL-Varianten oder nicht-funktionellen Missense-Varianten auf. In über 50% der Familien, in welchen diese Varianten vorhanden waren, wurde bereits im Kindesalter Krebs nachgewiesen. Dahingegen war in Familien mit teilweise funktionellen Varianten das Nebennierenrindenzkarzinom das einzig beobachtete Malignom im Kindesalter. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand zwischen NULL-Varianten und dem LFS, während dieser Variantentyp bei Personen mit attenuiertem LFS selten war. Bei den anderen Varianten ließ sich keine signifikante Assoziation nachweisen (vgl. ebd.).

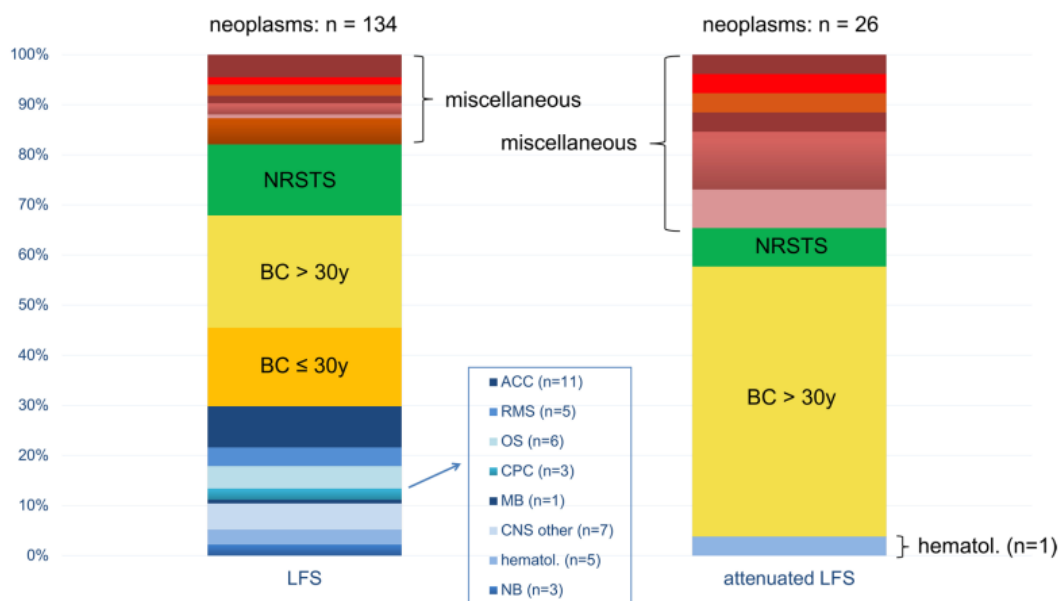


Abbildung 12: Darstellung des Tumorspektrums bei Patient\*innen mit LFS und attenuiertem LFS. Abgebildet sind alle Neoplasien, die bei den einzelnen Individuen aufgetreten sind (inkl. multipler Tumore) (Penkert et al. 2022).

Verschiedene Neubildungen (miscellaneous): Magen-Darm-, Nieren-, Lungen-, Eierstock-/Eileiter-, Melanom-, Prostata- und einzelne andere (Lymphom-, Zervix-, Parotis-, Basaliom-, Kehlkopf-) Neoplasien.

Nicht-Rhabdomyosarkom-Weichteilsarkom (NRSTS); Brustkrebs (BC)

Nebennierenrindenzkarzinom (ACC), Rhabdomyosarkom (RMS), Osteosarkom (OS), Plexus choroideus Karzinom (CPC), Medulloblastom (MB), Zentralnervensystem (CNS), Chronische myeloische Leukämie (CML), Hämatologische Erkrankungen (hematol.), Neuroblastom (NB)

### **3.6 Molekulargenetische Diagnostik**

Beim Vorliegen erblicher Tumorsyndrome in der Familie (wie beispielsweise dem Li-Fraumeni-Syndrom) sollte primär immer bei einer bereits erkrankten Person mit der Mutationssuche begonnen werden, wenn dies möglich ist. Wurde die ursächliche Mutation identifiziert, können nun prädiktiv diagnostische Untersuchungen bei gesunden Risikopersonen vorgenommen werden. Hierdurch lässt sich ein sicherer Nachweis oder Ausschluss der Prädisposition erzielen (vgl. Universitätsklinikum Bonn, Institut für Humangenetik).

Besteht der Verdacht auf eine erblich bedingte Mutation im *TP53*-Gen wird eine Sequenzierung und eine Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification (MLPA) mit EDTA-Blut vorgenommen. Voraussetzung hierfür ist ausreichend DNA. Hierfür verwendet man die Polymerasekettenreaktion (PCR), womit sich bereits geringste DNA- und RNA-Mengen exponentiell vervielfältigen lassen. Hierbei wird die Replikation des DNA-Fragments zyklischen Wiederholungen unterzogen (vgl. Universitätsklinikum Bonn, Institut für Humangenetik; Wagener & Müller 2010, S. 51)

#### **3.6.1 Sanger Sequenzierung**

Sanger Sequenzierung ermöglicht die Ermittlung der Basenabfolge eines DNA-Fragments mittels enzymatischer *in-vitro* Replikation. Durch Zugabe modifizierter Nukleotide, sogenannter Didesoxynukleotide, in geringer Konzentration wird die Synthese gestoppt, sobald ein solches Nukleotid eingebaut wird. Jene Didesoxynukleotide sind mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markiert. Dies hat zur Folge, dass, wenn nun beispielsweise die modifizierten Thyminnukleotide die Farbe Rot tragen, alle rot markierten Fragmente mit Thymin enden. Ermöglicht wird hierdurch ein Rückschluss auf Größe und Sequenz der Fragmente nach gelelektrophoretischer Auftrennung der Syntheseprodukte sowie deren spektroskopischer Farbanalyse (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 39).

#### **3.6.2 Next Generation Sequencing (NGS)**

NGS stellt die Weiterentwicklung der Sanger-Sequenzierung dar und ermöglicht die gleichzeitige Sequenzierung zahlreicher DNA-Abschnitte bis hin zum gesamten Genom. Diagnostisch lassen sich hiermit Sequenzveränderungen in der DNA nachweisen. Liegt bereits eine bestimmte Verdachtsdiagnose nahe, lässt sich die Untersuchung auf jene mit der Erkrankung assoziierten Gene beschränken. Bei unspezifischen Krankheitsbildern besteht

die Möglichkeit, die Exons in ihrer Gesamtheit analysieren zu lassen (vgl. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein 2023).

### **3.6.3 Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification (MLPA)**

Bei der MLPA handelt es sich um eine molekulargenetische Untersuchungsmethode, mit welcher sich Pathologien, deren Ursache in einer Variation der Genkopienzahl liegt, nachweisen lassen. Darüber hinaus lassen sich neben Pathologien aufgrund von Deletionen oder Duplikationen spezifischer Gene auch jene genetischen Erkrankungen diagnostizieren, welchen eine abnorme DNA-Methylierung zugrunde liegt (vgl. Stuppia et al. 2012).

Die MLPA verfügt über mehrere Teilschritte: Intital erfolgen DNA-Denaturierung und Hybridisierung der MLPA-Sonden. Bei dieser Methode werden die Primer für die Zielsequenz im Gegensatz zur PCR zweigeteilt. Der erste Teil geht nun eine Bindung mit einer definierten Sequenz ein, während der zweite auch die Möglichkeit hat, an einen angrenzenden Bereich mit variabler Sequenz zu binden. Haben beide Primer an angrenzende Bereiche gebunden, kommt es zur Ligation. Im Anschluss werden noch eine PCR und eine Kapillarelektrophorese durchlaufen. Jene Amplifikationsprodukte gilt es nun mit den entsprechenden Kontrollen zu vergleichen (vgl. Pschyrembel 2020).

In der Onkologie spielen folgenden Anwendungsgebiete eine große Rolle:

- Diagnostik erblicher Tumorprädispositionssyndrome basierend auf Keimbahndeletionen oder -duplikationen
- Analyse somatischer Deletionen/Duplikationen in Genen, welche Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung sowie Therapieansprechen nehmen
- Nachweis der Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen bedingt durch DNA-Methylierung (vgl. Stuppia et al. 2012)

### **3.6.4 Blood functional assay**

Um LFS-Patient\*innen die bestmögliche Therapie zukommen lassen zu können, ist die Interpretation der jeweiligen Keimbahn-*TP53*-Varianten ausschlaggebend. Jene gestaltet sich allerdings durchaus herausfordernd, was Anlass gab, dies zu vereinfachen. Es gelang, einen funktionellen Assay zu entwickeln, welcher direkt am Patient\*innenblut durchgeführt wird. Hierfür begann man mit der Kultivierung peripherer mononukleärer Blutzellen sowie deren Aktivierung. Im Anschluss daran wurden sie Doxorubicin ausgesetzt und es erfolgte die Quantifizierung der p53-vermittelten Transkriptionsantwort mittels RT-MLPA (Reverse Transkriptase MLPA) und RT-QMPSF (Reverse Transkriptase - quantitative Multiplex PCR

of Short Fluorescent Fragments). Inkludiert waren zudem zehn p53-Targets (aus der Transkriptomanalyse ausgewählt) sowie zwei Amplikons, welche der Messung der p53-mRNA-Spiegels dienen. Diese neue Methode soll so eine rasche klinische Klassifizierung von Keimbahn-*TP53*-Varianten sowie den Nachweis von nicht-kodierenden funktionellen Varianten ermöglichen (vgl. Raad et al. 2020).

### **3.7 Datenbanken**

#### **3.7.1 IARC *TP53*-Datenbank**

Die *TP53*-Datenbank der International Agency for Research on Cancer (IARC) der WHO wurde an das National Cancer Institute (NCI) übergeben und wird nun von diesem verwaltet. Die darin enthaltenen Daten stehen kostenlos zur Verfügung (vgl. National Cancer Institute (NCI) 2022). Die Datenbank enthält eine Zusammenstellung aller bisher identifizierten *TP53*-Genvariationen, welche im Menschen sowie in Tumorproben nachgewiesen wurden. Zudem inkludiert sind die dazugehörigen Patient\*innenmerkmale sowie Informationen zur Tumorpathologie. Sie finden in folgenden Fragestellungen eine breitgefächerte Anwendung:

- Klinische Auswirkungen unterschiedlicher Mutationen
- Zusammenhänge zwischen Expositionen und Mutationsmustern
- Genotyp-Phänotyp-Beziehungen
- Untersuchung der verschiedenen strukturellen und funktionellen Aspekte des p53-Proteins (vgl. International Agency for Research on Cancer 2019).

#### **3.7.2 Universal Mutation Database (UMD) *TP53* Mutation Database**

Von jener Datenbank stehen zwei unterschiedliche Ausgaben zur Verfügung. Zum einen die UMD *TP53*-Mutationsdatenbank, welche den *TP53*-Status von über 80.400 Tumoren, Personen mit Keimbahnmutationen sowie Zelllinien umfasst. Zum anderen die UMD *TP53*-Variantendatenbank, welche eine umfassende Beschreibung aller 6.870 *TP53*-Varianten, die sich in der Datenbank finden lassen, enthält (vgl. Soussi 2017).

#### **3.7.3 Genome Aggregation Database (gnomAD)**

Forscher haben diese Datenbank aus Exom- und Genomsequenzierungsdaten aus zahlreichen Sequenzierungsprojekten aggregiert – mit dem Ziel, sie für wissenschaftliche Zwecke frei zugänglich zu machen. Der v2.1.1-Datensatz (GRCh37/hg19) beinhaltet 125.748 Exomsequenzen und 15.708 Gesamtgenomsequenzen nicht verwandter Personen. Der v3.1.2-Datensatz (GRCh38) inkludiert 76.156 Genome verschiedener Vorfahren (vgl. Genome Aggregation Database (gnomAD)).

### **3.8 Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs) und deren Auswirkungen auf *TP53*-assoziierte Tumore**

DNA-Polymorphismen bezeichnen das Vorkommen verschiedener Basensequenzen auf homologen Genloci. Sie treten deutlich häufiger auf, als es Mutationen erwarten ließen. Die einfachsten und mit über 90% aller genetischen Variationen im menschlichen Genom am weitesten verbreiteten DNA-Polymorphismen stellen SNPs da. Sie charakterisieren sich durch zwei alternative Nukleotide an einer definierten Position der beiden Allele (vgl. Wagener & Müller 2010, S. 31).

Die codierende Region von *TP53* enthält über 20 unterschiedliche SNPs und auch *MDM2*, als essentieller Negativ-Regulator des Tumorsuppressors p53, welcher in zahlreichen Tumoren überexprimiert wird, besteht aus solchen. Im Gegensatz zu anderen krebsassoziierten Genen, sind bereits einige der *TP53*- und *MDM2*-SNPs dafür bekannt, dass sie dazu im Stande sind, den zugehörigen Signalweg (in diesem Fall den p53-Signalweg) abzuändern. Jene anderen häufig bei Krebs mutierten Gene wie beispielsweise *RB* haben in den codierenden Regionen keine nicht-synonymen SNPs, welche ihre Funktion bei Krebs verändern. Es gilt nun, herauszufinden, welche jener SNPs im kodierenden Bereich des *TP53*-Gens sich mäßig oder stark pathogen auswirken und inwieweit sie Einfluss auf Risiko sowie Therapie nehmen (vgl. Barnoud et al. 2019).

#### **3.8.1 SNP309**

SNP309, ein krebsassoziiertes SNP, bewirkt eine T-zu-G-Umwandlung in der Promoter Region von *MDM2*. Durch die homozygote Expression des G-Allels (G/G) wird die Bindungsaffinität des Sp1-Transkriptionsfaktors im *MDM2*-Promotor gesteigert. Dies bedingt wiederum eine 4-fache Zunahme des *MDM2*-Proteins sowie ein reduziertes Ansprechen (von p53) auf DNA-schädigende Mittel wie Etoposid. Die vermehrte *MDM2*-Expression ruft eine verminderte p53-Stabilität und p53-Aktivität als Reaktion auf DNA-Schäden sowie das raschere Auftreten von Malignomen bei LFS-Patient\*innen mit einer *TP53*-Keimbahnmutation hervor. Die untenstehende Tabelle (vgl. Abb. 13) legt zahlreiche Studienergebnisse der letzten Jahre zu SNP309 differenziert nach Tumortypen da (vgl. ebd.).

Tumor type	Consequence to cancer	References
Sporadic soft tissue sarcoma	Average age of onset: 57 years (T/T); 45 years (G/G). Median age of onset: 59 years (T/T); 38 years (G/G).	Bond et al. (2004)
Colorectal cancer	Average age of onset in women: 70 years (T/T); 61 years (G/G + T/G). No significant difference in men.	Bond et al. (2006b)
Renal cell carcinoma	The G/G genotype of SNP309 is associated with increased risk of RCC (OR: 1.80). The G/G genotype is also associated with poor prognosis.	Hirata et al. (2007)
Gastric cancer	The G/G genotype of SNP309 is associated with increased risk of gastric cancer (G/G vs. T/T; OR: 1.54).	Ma et al. (2013)
Lung cancer	The G/G genotype of SNP309 is associated with increased risk of non-small cell lung cancer (OR: 1.62).	Lind et al. (2006)
Endometrial cancer	Several reports show that the G/G genotype of SNP309 is associated with increased risk of endometrial cancer.	Li et al. (2011); Walsh et al. (2007)
Bladder cancer	The G/G genotype of SNP309 is associated with increased risk of bladder cancer (G/G vs. T/T + T/G; OR: 2.68).	Onat et al. (2006)
Breast cancer	The G/G genotype of SNP309 is associated with high grade tumors (OR: 1.64) and greater nodal involvement (OR: 2.51).	Paulin et al. (2008)
Melanoma	Median age of diagnosis among women: 59 years (T/T + T/G); 46 years (G/G).	Firoz et al. (2009)
Neuroblastoma	The G allele of SNP309 is associated with increased risk of neuroblastoma (G/G + T/G vs. T/T; OR: 1.69).	Cattelani et al. (2008)
Glioblastoma	Average age of onset in glioblastoma patients with WT p53: 73.3 years (T/T); 56.3 years (G/G).	Khatri et al. (2008)
Esophageal squamous cell carcinoma	The G/G genotype of SNP309 is associated with increased risk of ESCC (G/G vs. T/T; OR: 1.49).	Hong et al. (2005)
Nasopharyngeal carcinoma	The G allele of SNP309 is associated with increased risk of NPC (G/G + T/G vs. T/T; OR: 1.45).	Zhou et al. (2007)
Hepatocellular carcinoma	Several reports show that the G/G genotype of SNP309 is associated with increased risk of HCC.	Dharel et al. (2006); Ezzikouri et al. (2009)
Pancreatic cancer	The G/G and T/G genotypes of SNP309 are associated with increased risk of pancreatic cancer (G/G vs. T/T; OR: 2.07) (T/G vs. T/T; OR: 1.89).	Asomaning et al. (2008)

Abbildung 13: Die Auswirkungen von MDM2 SNP309 auf Krebsprädisposition und Erkrankungsbeginn (Barnoud et al. 2019)

Während allerdings Aspekte wie Umwelt, Geschlecht und ethnische Faktoren zu widersprüchlichen Daten hinsichtlich der Bedeutung von SNP309G bei der Krebsentstehung beim Menschen geführt haben könnten, erschien eine Assoziation mit entsprechenden Mausmodellen von SNP309G recht eindeutig. So wurde ein Mausmodell mit humanisierten *Mdm2*<sup>SNP309</sup>-Allelen generiert. Es zeigte sich, dass sich bei jenen Mäusen mit homozygotem G/G-Phänotyp eine erhöhte *Mdm2*-mRNA in den verschiedenen Geweben nachweisen ließ. Zudem beobachtete man eine reduzierte p53-Antwort auf DNA-Schädigung im Wildtyp und Mutanten, woraus sich eine signifikante Abnahme des Gesamtüberlebens jener G/G-Mäuse gegenüber der homozygoten T/T-Mäuse ergab (vgl. Barnoud et al. 2019; Post et al. 2010).

### 3.8.2 TP53-SNP-Varianten

Anbei die tabellarische Auflistung jener Kernaussagen, welche sich im Rahmen zahlreicher Studien zu den häufigsten TP53-Varianten ergab (vgl. Abb. 14).

TP53 SNP	Consequence to p53 function and cancer risk	References
p53 PAS (rs78378222)	Frequency: ~2% in European populations. Impact on p53: results in impaired 3'-end processing and reduced p53 mRNA. Cancer risk: significant association with risk for cutaneous basal cell carcinoma (OR: 2.36), prostate cancer (OR: 1.44), glioma (OR: 2.35), and colorectal adenoma (OR: 1.39).	Stacey et al. (2011); Li et al. (2013); Egan et al. (2012); Enciso-Mora et al. (2013)
p53 P47S (rs1800371)	Frequency: ~1% in African Americans; higher frequencies in regions of Sub-Saharan Africa. Impact on p53: defective in ferroptosis and impaired response to genotoxic stress. Cancer risk: increased association with breast cancer risk in pre-menopausal African-American women (OR: 1.72).	Jennis et al. (2016); Murphy et al. (2017); Leu et al. (2019)
p53 P72R (rs1042522)	Frequency: common SNP; frequency of the R72 variant increases in a linear manner with latitude. Impact on p53: R72 predisposes to higher body mass index (BMI) and metabolic dysfunction; R72 is more efficiently targeted for degradation by the E6 protein of HPV16. Cancer risk: R72 enhances the metastatic potential of mutant p53.	Kung et al. (2016); Storey et al. (1998); Basu et al. (2018)

Abbildung 14: Häufige TP53-SNP-Varianten und deren Konsequenzen (Barnoud et al. 2019)

### 3.8.3 Verknüpfte SNPS

Neben zahlreichen Assoziationen, welche sich durch Studien zu diesem Thema ergaben, fanden sich zunehmend auch Widersprüche hinsichtlich Relevanz und Auswirkungen der SNPs auf die unterschiedlichen Krebsrisiken. Allerdings fand man heraus, dass die allermeisten dieser Widersprüche sich durch Nichtberücksichtigung verknüpfter SNPs erklären ließen. Beispielsweise liegt MDM2 SNP285 nur 24 Nukleotide entfernt von SNP309 und ist für die Elimination einer Sp1-Bindungsstelle im MDM2-Enhancer/Promotor verantwortlich. Daher vermutet man, dass bei jenen Kaukasiern, welche beide SNPs tragen, SNP285 die MDM2-steigernde Wirkung von SNP309 hemmt (vgl. Barnoud et al. 2019).

### 3.9 In-vitro/In-vivo Charakterisierung

In-vitro Studien spielen sich im Gegensatz zu in-vivo Studien außerhalb eines lebenden Organismus ab. Die weitreichende Bedeutung der in-vivo-Studien wird in folgender Studie deutlich:

Lungenkrebs als häufigster zum Tode führender Krebs beim Menschen geht oftmals mit TP53-Mutationen einher. Um Fortschritte in der Therapie jener Malignome zu machen, versuchte man realistische Mausmodelle hinsichtlich der Komplexität menschlicher Malignität sowie Immunkontextur innerhalb der Tumormikroumgebung zu entwickeln. Hierfür verwendete man Mäuse vom FVB/N-Stamm, welche ein mutiertes menschliches TP53-273H lungenspezifisch aufweisen sollten. Um nun zu eruieren, ob die menschliche TP53-Mutation ein vergleichbares onkogenes Potential besitzt, wenn sie in einem anderen Mausstamm exprimiert wird, kreuzten Forscher die FVB/N-SPC-TP53-273H-Mäuse mit

dem A/J-Stamm, einem Mausstamm, welcher Karzinogenen gegenüber recht sensibel ist. Die daraus entstandenen transgenen Mäuse (A/J-SPC-TP53-273H) konnten nun hinsichtlich der Lungentumorbildung mit FVB/N-SPC-TP53-273H Mäusen verglichen werden (vgl. Ramelow et al. 2020).

Das mutierte *TP53-273H-Gen* wies in beiden Mausstämmen ein ähnliches onkogenes Potential auf. Die Mäuse beider Stämme überlebten über 18 Monate und erkrankten altersbedingt an Adenokarzinomen in der Lunge. Forscher\*innen erkannten, dass die FVB-SPC-TP53-273H-Mäuse nach Erstdiagnose des Malignoms noch über 8 Wochen lebten. Dies stellt einen geeigneten Zeitraum für die Einschätzung neuer Krebstherapeutika wie beispielsweise Immun-Checkpoint-Inhibitoren dar (vgl. ebd.).

Betrachtet man die letzten Jahre, so zeigt sich, dass Mausmodelle einen erheblichen Beitrag zum Verständnis von Funktion und Wirkungsweise von p53 und dessen Rolle in der Tumorbiologie gespielt haben. So ließen sich mit *in-vivo*-Studien zahlreiche auf *in-vitro*-Studien basierende Theorien bestätigen oder widerlegen. Beispielsweise bewies man so den Erwerb von Gain-of-Function-Eigenschaften in mutiertem p53, welcher auf Grundlage von *in-vitro* Experimenten angenommen wurde mittels *in-vivo* Studien und zeigte dessen Beitrag zu Tumorprogression auf. Gegensätzlich hierzu gaben *in-vivo* Studien auch Anlass zur Überarbeitung bestimmter Modelle wie zum Beispiel die Auswirkungen bestimmter posttranslationaler Modifikationen auf die p53-Funktion. Zudem erkannten Forscher\*innen, die Notwendigkeit der Analyse verschiedener Zelltypen in p53-Mausmodellen, da sich zeigte, dass die p53-Funktion ausgesprochen zelltyp- und gewebespezifisch ist (vgl. Kenzelmann Brož & Attardi 2010).

### **3.10 In-Silico-Tools, TP53\_PROF**

Trotz der nur geringen Größe der codierenden Sequenz von *TP53* gestaltet sich die Varianten-Klassifizierung schwierig. Der Grund hierfür liegt in der Tatsache, dass sich Missense-Varianten an nahezu allen *TP53*-Codons finden lassen und die Unterscheidung der ursächlichen Mutationsvariante von Sequenzierungsartefakten, Passenger-Mutationen sowie gutartigen Polymorphismen eine Herausforderung darstellt (vgl. Ben-Cohen et al. 2022).

Im Rahmen umfangreicher Studien wurde gezeigt, dass Patient\*innen einzigartige Mutationsprofile aufweisen, welche teils medikamentös behandelbar sind. Diesen Ansatz der sogenannten personalisierten Medizin fing man an, in der Therapie zu verfolgen und

verzeichnete Erfolge, wie beispielsweise bei der gezielten Therapie von Lungenkarzinomen mit *EGFR*-Mutationen. Hierbei stellt die korrekte Identifikation der treibenden Mutation eine besondere Schwierigkeit dar. Zudem galt die Forschung bisher überwiegend den häufigen Mutationsvarianten, während mittel- und niederfrequente Varianten häufig außen vor gelassen wurden. Aus diesem Anlass heraus entwickelten Forscher *TP53\_PROF* (prediction of functionality), ein genspezifisches maschinelles Lernmodell, welches in der Lage ist, die funktionellen Konsequenzen jeder möglichen Missense-Mutation in *TP53* vorherzusagen. Integriert werden hierbei die Ergebnisse menschlicher zellbasierter und hefebasierter funktioneller Assays kombiniert mit Computerergebnissen. Die Genauigkeit lag im Rahmen der Studienergebnisse mit 96,5% sehr hoch. Dieser Ansatz, welcher momentan noch auf *TP53* beschränkt ist, könnte in Zukunft auch bei anderen krebsassoziierten Genen Anwendung finden (vgl. ebd.).

In einer 2021 in der medizinischen Fachzeitschrift „Genetics in Medicine“ erschienenen Studie, wurden 44 In-Silico-Tools hinsichtlich ihrer Vorhersageleistung verglichen. Zwar wies der Großteil dieser Tools eine hohe Empfindlichkeit auf, allerdings neigten einige auch dazu, die Pathogenität zu überschätzen, woraus sich bei über zwei Drittel der Tools nur eine Spezifität von unter 50% in den gemessenen Datensätzen nachweisen ließ. REVEL und Meta-SNP schnitten hierbei am besten ab (vgl. Ben-Cohen et al. 2022; vgl. Cubuk et al. 2021). In einer weiteren Studie fand man beim Vergleich 33 unterschiedlicher Tools heraus, dass krebspezifische Algorithmen wie CHASM grundsätzlich deutlich genauer sind als allgemeine. Im Vergleich zu den In-Silico-Tools sollten funktionelle Assays, die sich speziell auf den Phänotyp der Krankheit beziehen, genauer sein, aber sie sind nur für eine kleine Anzahl von Genen verfügbar. Man schloss aus dieser Erkenntnis, dass eine Vereinfachung der Vorhersageaufgabe zu genaueren Ergebnissen führen sollte und ging daher davon aus, dass funktionelle Assays, welche sich speziell auf den Phänotyp einer Erkrankung beziehen, bessere Ergebnisse liefern sollten als In-Silico-Tools. Im direkten Vergleich schnitt *TP53\_PROF* gegenüber REVEL, CHASM sowie EVE, einem erst kürzlich erschienenen tief generativen Modell evolutionärer Daten, am besten ab (vgl. Ben-Cohen et al. 2022; Chen et al. 2020).

## **4 Strahlen- und Chemotherapie induzierte Zweitneoplasien**

### **4.1 Radio- und Chemotherapie induzierte Malignome in *TP53*-mutierten Mäusen**

Um die Konsequenzen von Strahlentherapie, genotoxischer sowie nicht-genotoxischer Chemotherapeutika auf LFS-Patient\*innen besser abschätzen zu können, entwickelten Edwige Kasper und ihre Kollegen\*innen ein Mausmodell. Jenes inkludierte 208 Mäuse folgender Konstellationen: *Trp53*  $\Delta/\Delta$  (Mutant), *Trp53* wt/ $\Delta$  und *Trp53* wt/wt (Wildtyp). Zunächst untersuchte man die Genotoxizität herkömmlicher Chemotherapeutika. Es stellte sich heraus, dass mit Ausnahme der Spindelgifte (Paclitaxel, Docetaxel, Vindesine, Vincristine und Eribulin) konventionelle Chemotherapeutika als genotoxisch einzustufen sind. Ebenso wurden Röntgenstrahlen als genotoxisch klassifiziert (vgl. Kasper et al. 2018).

Man zog *Trp53*  $\Delta/\Delta$  und wt/ $\Delta$  -Mäuse heran, um die Auswirkungen von Röntgenstrahlen, dem Topoisomerasehemmer Etoposid (als Vertreter genotoxischer Chemotherapeutika), sowie Docetaxel, einem nicht-genotoxischen Chemotherapeutikum, zu untersuchen. Um einen Vergleich herauszuarbeiten, bestrahlte man die Mäuse entweder dreimal am ganzen Körper mit 1 Gy (insgesamt 3 Gy) oder verabreichte ihnen dreimal täglich Etoposid (15 mg/kg) oder Docetaxel (15 mg/kg). Es zeigte sich, dass *Trp53*  $\Delta/\Delta$  - und wt/ $\Delta$  -Mäuse, welche Röntgenstrahlen oder Etoposid exponiert waren, ein erheblich höheres Risiko hatten, Tumore zu entwickeln, als jene, welche Docetaxel erhielten. Die vorherrschend auftretenden Tumore waren sowohl bei den *Trp53*  $\Delta/\Delta$ - als auch den wt/ $\Delta$ -Kontrollmäusen Lymphome. Unter der Therapie mit Etoposid traten hingegen zunehmend weitere Malignome wie Osteo- und Weichteilsarkome, Karzinome und undifferenzierte Tumore vermehrt auf. Auch wenn jenes Tumorspektrum für den Menschen nicht allzu repräsentativ ist, legt es die Vermutung nahe, dass Radio- und Chemotherapie nicht nur die Tumorzinzidenz erhöht, sondern auch zu einer Veränderung des Tumorspektrums führen könnte (vgl. ebd.).

### **4.2 Strahlentherapie assoziierte Neoplasien bei LFS-Patient\*innen**

#### **4.2.1 Auftreten eines Lungen- und Colonkarzinoms nach Behandlung eines Mammakarzinoms**

Anfang der 2000er erregt ein ungewöhnlicher Fall die Aufmerksamkeit der Wissenschaftler\*innen. Eine 25-jährige Frau mit bestätigtem LFS erkrankt an Brustkrebs und entwickelt im Anschluss an die Radiotherapie nicht einmal zehn Jahre später ein kleinzelliges Lungen- sowie Colonkarzinom. Auch wenn jene Tumorentitäten sehr wohl

beim LFS beschrieben werden, gehören sie doch nicht dem klassischen LFS-Spektrum an. Die der Strahlentherapie folgenden Tumore lagen exakt im Bestrahlungsfeld. Die hinzukommende Tatsache, dass strahleninduzierte Tumore allgemein als selten gelten, lassen eine außergewöhnliche Empfindlichkeit von Patient\*innen mit Mutationen im Tumorsuppressorgen *TP53* gegenüber Radiotherapie vermuten (vgl. Limacher et al. 2001).

Zur genauen Identifikation der Mutation wurde allen voran ein Funktionstest an der cDNA der peripheren Blutlymphozyten durchgeführt (vgl. ebd.). Bei c (complementary) DNA handelt es sich um eine Abschrift der RNA, welche das Enzym „reverse Transkriptase“ herstellt. Da cDNA in ihrer Sequenz der mRNA entspricht, beinhaltet sie im Gegensatz zu genomischer DNA keine Introns mehr, sondern ausschließlich kodierende Sequenzen (vgl. National Human Genome Research Institute 2023). Die Ergebnisse des Funktionstests deuteten auf eine heterozygote p53-inaktivierende Mutation hin. Mittels Sequenzierung der cDNA konnte eine Missense-Mutation am Codon 273 festgestellt werden. Jene Mutation ist ursächlich für eine Arginin-zu-Cystein-Substitution. Die Sequenzierung der PCR-Produkte aus Proben der Malignome zeigte eine Persistenz des mutierten Allels im Mammakarzinom. Die Befunde aus Lungen- und Dickdarmkrebs hingegen ergaben den Verlust des Wildtyp-Allels (vgl. Limacher et al. 2001).

Die junge Frau, welche im Alter von 25 Jahren aufgrund des Mammakarzinoms vorstellig wurde, unterzog sich initial einer Mastektomie der rechten Brust sowie einer Dissektion der ipsilateralen axillären Lymphknoten. Im Anschluss erhielt sie adjuvant sechs Chemotherapiezyklen, bestehend aus Adriamycin, Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil, sowie eine lokoregionale Radiotherapie (46 Gy) in den betreffenden Arealen und eine Hormontherapie (Tamoxifen und Depot-Goserelin) (vgl. ebd.).

Vier Jahre nach der Erstdiagnose fand man supraklavikulär rechts ein Rezidiv in einem der Lymphknoten. Es wurde durch chirurgische Entfernung und adjuvante supraklavikuläre Radiotherapie (30 Gy) behandelt. Zudem adaptierte man die Hormontherapie – während Tamoxifen beibehalten wurde, setzte man Goserelin wieder ab. Darüber hinaus bestrahlte man die Ovarien mit einer Dosis von 20 Gray (vgl. ebd.).

Weitere vier Jahre später entdeckten die Ärzt\*innen im Areal der Strahlentherapie eine Raumforderung, welche sich als kleinzelliges Lungenkarzinom herausstellte und durch Therapie mit Cisplatin und Etoposid wieder vollständig in Remission ging. Sechs Monate später hatte das Lungenkarzinom bereits wieder rezidiert. Zudem fand man einen malignen

Peritonealguss, für welchen ein infiltrierendes Adenokarzinom im Bereich des Colon sigmoideums ursächlich zu sein schien. Jenes befand sich direkt im Bestrahlungsfeld des Beckens. Die Therapie erfolgte mit 5-Fluorouracil und Folinsäure. Allerdings erlag die junge Frau nur vier Monate später ihren Erkrankungen (vgl. ebd.).

Ein ursächliches Berufsrisiko konnte ausgeschlossen werden. Ausschließen kann man jedoch nicht, dass das Rauchverhalten der Patientin mit rund 10 Zigaretten täglich über nahezu 10 Jahre ebenfalls Einfluss auf die Erkrankung genommen hat (vgl. ebd.).

#### **4.2.2 Auftreten von Malignomen nach Behandlung benigner Tumore**

Strahlung kommt inzwischen schon längst nicht mehr nur zur Behandlung maligner Tumore zum Einsatz. Stereotaktische Bestrahlung findet auch bei benignen Tumoren, besonders im Bereich des zentralen Nervensystems, Anwendung. Als besonders effizient hat sich jene Behandlungsmethode bei folgenden Tumoren erwiesen: Vestibularisschwannom, Meningeom, Hypophysenadenom und Hämangioblastom. Trotz der Tatsache, dass diese Methode bei Patient\*innen mit isolierten Tumoren sicher zu sein scheint, ist jedoch besondere Vorsicht im Kindesalter sowie bei Tumorprädispositionssyndromen wie dem LFS geboten. Das Auftreten von fünf Malignomen im Bestrahlungsareal der Nebennierenrindentumore von drei Kindern sowie einige weitere Berichte über strahlungsassoziierte Neoplasien in jungen Jahren führen zu dieser Annahme. Zudem konnten im Rahmen der Studie mit LFS-Patient\*innen mindestens neun der in weiterer Folge aufgetretenen malignen Erkrankungen mit der Strahlentherapie in Verbindung gebracht werden. Darunter fanden sich drei Fallberichte über die Radiotherapie eines Hämangioms, einer strahleninduzierten Menopause bei einer Patientin mit Mammakarzinom sowie der Bestrahlung eines duktales Carcinoma in situ. Jenen folgte ein Fibrosarkom, ein Leiomyosarkom im Bereich des Beckens sowie ein infiltrierendes duktales Karzinom III. Grades (vgl. Evans et al. 2005).

#### **4.2.3 Nachweis einer „De-Novo“ TP53 Mutation nach Auftreten von strahlungsassoziierten Zweitmalignomen**

Eine 27-jährige Frau wurde mit beidseitigem Brustkrebs vorstellig. Linksseitig handelte es sich um ein invasiv duktales Karzinom dritten Grades im Stadium II und rechtsseitig um ein invasiv duktales Karzinom dritten Grades im Stadium I, wobei beide als Östrogenrezeptorpositiv klassifiziert wurden. Nach erfolgter Mastektomie links und Lumpektomie rechts erhielt die Patientin adjuvant hochdosiertes Doxorubicin, gefolgt von Cyclophosphamid

zusammen mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren. Im Anschluss wurde eine Bestrahlung (50 Gy) der rechten Brust, der Axilla sowie der supraklavikulären Lymphknoten vorgenommen. Zudem unterstützte man die Therapie durch Tamoxifen und ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analogon zur Einleitung der Wechseljahre (vgl. Salmon et al. 2007).

Etwas über drei Jahre nach Beendigung der Radiotherapie wurde ein atypisches medulläres Karzinom der rechten Brust im Stadium II bei der Patientin festgestellt. Es erfolgte daraufhin eine Mastektomie der rechten Brust sowie eine adjuvante Therapie mit Paclitaxel. Nur wenig später diagnostizierte man ein malignes fibröses Histiozytom der rechten Clavicula, welches vollständig chirurgisch entfernt werden konnte. Eineinhalb Jahre später fand man Metastasen im Bereich der Lunge und der Gesäßmuskeln, worauf folgend eine Therapie mit Ifosfamid begonnen wurde. Ein Jahr später verstarb die Patientin an den Folgen der Erkrankung (vgl. ebd.).

Nach negativer molekularer Analyse auf eine *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation untersuchte man die Patientin und ihre Familie auf eine Mutation im Bereich des Tumorsuppressorgens *TP53*. Hierbei konnte eine Missense-Substitution (c.841G>A) nachgewiesen werden, welche dazu führt, dass die Aminosäure Aspartat durch Asparagin ersetzt wird (p.(Asp281Asn)). Jene fehlte allerdings bei beiden Elternteilen. Man geht daher davon aus, dass es sich hierbei um eine „de-novo“ Mutation handeln müsste, jedoch kann auch ein elterlicher Mosaizismus nicht ausgeschlossen werden (vgl. ebd.).

#### **4.2.4 Strahleninduzierte Malignome bei Brustkrebs-Patientinnen nach adjuvanter Radiotherapie**

Unter den 8 LFS-Patientinnen, welche von 1997 bis 2007 am Institut Gustave Roussy mit Brustkrebs als erstauftretendem Tumor in Behandlung waren, erhielten drei Patientinnen eine konservative Brustoperation mit nachfolgender Radiotherapie. Die verbleibenden 5 Patientinnen wurden mastektomiert, wobei sich wiederum drei von ihnen einer adjuvanten Bestrahlung unterzogen. Unter den Primärtumoren fanden sich insgesamt 3 intraduktale Karzinome in situ, 4 invasiv duktales Karzinome sowie ein Phylloides-Tumor. In einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren wurden folgende Neoplasien bei den 6 Patientinnen, welche mit adjuvanter Radiotherapie behandelt wurden, beobachtet: 3 ipsilaterale Rezidive, 3 Malignome der kontralateralen Brust, 2 strahlungsassoziierte Neoplasien sowie 3 neue Primärtumore. Hingegen wurde bei den beiden Patientinnen,

welche ausschließlich mastektomiert wurden, nur ein Ereignis (kontralateraler Brustkrebs) dokumentiert (vgl. Abb. 15) (vgl. Heymann et al. 2010).

Patientin 1: Das bei der 27-jährigen Patientin aufgetretene duktales Carcinoma in situ wurde mittels einer radikalen Mastektomie sowie einer Axilladisektion behandelt. Im Beobachtungszeitraum fand man keine Anhaltspunkte für ein Rezidiv oder neu aufgetretene Primärtumore bei der Patientin (vgl. ebd.).

Patientin 2: Das bei der 32-jährigen Patientin aufgetretene invasiv duktales Karzinom ersten Grades wurde mittels radikaler Mastektomie und Tamoxifen therapiert. Ein Jahr später fand man bei der Patientin kontralateral ein duktales Carcinoma in situ, woraufhin man auch hier eine radikale Mastektomie durchführte (vgl. ebd.).

Patientin 3: Der radikalen Mastektomie und Axilladisektion der 22-jährigen Patientin mit invasiv duktalem Karzinom gingen eine Chemotherapie sowie eine Therapie mit Trastuzumab voraus. Im Anschluss an die Operation führte man noch eine lokoregionale Radiotherapie der Brustwand, der inneren Brust sowie der supraklavikulären Lymphknoten durch, verordnete der Patientin eine endokrine Therapie und entschied sich zudem für eine prophylaktische kontralaterale Mastektomie (vgl. ebd.).

Patientin 4: Die Therapie der 32-jährigen Patientin mit invasiv duktalem Karzinom erfolgte durch radikale Mastektomie, Trastuzumab-Gaben, lokoregionale Radiotherapie sowie Tamoxifen. 8 Monate nach Beendigung der Strahlentherapie war bei der Patientin bereits kontralateral ein weiteres Malignom aufgetreten. Es wurde brusterhaltend entfernt. Zudem biopsierte man den Sentinel-Lymphknoten und führte die Trastuzumab-Behandlung weiter fort. Da man die bei der Patientin vorliegende p53-Mutation erst im Laufe der Behandlung entdeckte, entschied man sich in diesem Fall zum Abbruch der postoperativen Radiotherapie und führte stattdessen eine Mastektomie durch (vgl. ebd.).

Patientin 5: Die 22-jährige Patientin, welche mit einem Phylloides-Tumor vorstellig wurde, unterzog sich einer konservativen Brustoperation sowie einer postoperativen Radiotherapie der gesamten Brust. 4 Jahre später erschien die Patientin mit einem Liposarkom im Bereich des Gesäßes, 7 Jahre später mit Krebs der kontralateralen Brust. Die Therapie stellte eine konservative Operation sowie eine erneute postoperative Radiotherapie dar. 11 Jahre nach der Erstdiagnose trat ipsilateral erneut Brustkrebs auf, welcher durch eine radikale Mastektomie sowie Trastuzumab therapiert wurde. 2 Jahre später fand man ipsilateral ein

Angiosarkom im Bereich der Brustwand. Jenes begann man mit Chemotherapie zu behandeln (vgl. ebd.).

Patientin 6: Die 29-jährige Patientin mit invasiv duktalem Karzinom unterzog sich primär einer Tumorektomie und wurde adjuvant mit Chemo- und Strahlentherapie behandelt. 10 Jahre später entdeckte man bei der Frau ein ipsilaterales Rezidiv in Form eines erneuten invasiven duktales Karzinoms, welches mittels radikaler Mastektomie und endokriner Therapie behandelt wurde. 2 Jahre später beobachtete man kontralateral axillär ein erneutes Rezidiv, das mit Chemotherapie therapiert wurde (vgl. ebd.).

Patientin 7: Die 48-jährige Patientin wurde mit einem invasiv duktalem Karzinom mit Beteiligung der axillären Lymphknoten sowie multipler Gefäßbeteiligung und einem malignen fibrösen Histiocytom im Bereich des Oberschenkels vorgestellt. Sie erhielt fünf Zyklen Adriamycin und Ifosfamid sowie neun Zyklen Paclitaxel, unterzog sich einer Mastektomie mit axillärer Clearance und Radiotherapie der Brustwand, der inneren Brustdrüse und der supraklavikulären Lymphknoten und erhielt eine endokrine Therapie. Zudem wurde das Malignom im Bereich des Oberschenkels chirurgisch entfernt. 2 Jahre nach der Erstdiagnose wurde die Patientin erneut vorgestellt. Man diagnostizierte ein papilläres Karzinom mit Lymphknoten- und Gefäßbeteiligung, weshalb sie sich einer Thyreoidektomie inklusive bilateraler Hals- und oberer mediastinaler Lymphknotendissektion unterzog. Zudem erhielt die Patientin radioaktives Jod. Ein Jahr später entdeckte man eine Metastase im Bereich der Leber bei der Patientin, woraufhin sie mit drei Therapielinien in Form von Chemotherapie behandelt wurde. Im weiteren Verlauf schritt die Erkrankung zunehmend fort (vgl. ebd.).

Patientin 8: Eine 39-jährige Frau mit duktalem Karzinom in situ wurde brusterhaltend operiert. Adjuvant erhielt sie Radiotherapie und Tamoxifen. Nur kurze Zeit später kam es zu einem Rezidiv, woraufhin man eine Mastektomie und Axilladissektion bei der Patientin vornahm. Die Ärzt\*innen therapierten die Patientin nach der Entdeckung eines Histiocytofibrosarkoms zweiten Grades sowie eines invasivem Duktalkarzinom mit Lymphknotenbeteiligung zudem mit Chemo- und Radiotherapie. Des Weiteren erhielt die Patientin eine endokrine Therapie. 2 Jahre nach dem entdeckten Rezidiv diagnostizierte man ein Leiomyosarkom zweiten Grades im Bereich des Siebbeins, welches unverzüglich mittels Operation und Radiotherapie behandelt wurde. Noch im selben Jahr fand man Metastasen des duktales Karzinoms im Bereich der linken Gelenkkapsel, woraufhin erneut mit

Chemotherapie begonnen wurde. Ein Jahr später folgten Hirn- und 3 Monate später Pleurametastasen. Die Erkrankung führte letztendlich ein Jahr später zum Tod (vgl. ebd.).

	1	2	3	4	5	6	7	8
Age	27	32	22	32	22	29	48	39
Histology	DCIS	IDC and DCIS	IDC	IDC	Phyllodes sarcoma	IDC	IDC	DCIS
Grade	NA	1	NA	2	NA	2	3	NA
Hormonal receptor	UN	pos	pos	pos	NA	pos	pos	pos
HER2 overexpression	NA	neg	pos	pos	NA	neg	neg	NA
TNM	TisNOM0	T1NOM0	T2N1M0	T1N1M0	TxNOM0	T1N1M0	T4N1M0	TisNOM0
Adjuvant Radiotherapy	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Local relapse	No	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes
Contralateral breast cancer	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No
Radio induced tumors	No	No	No	No	Yes	No	*	Yes
New primary outside RT field	No	No	No	No	Yes	No	No	Yes
Codon Mutation	c.375G>C exon 4 splice site	c.844C>T exon 8 missense	c.742C>T exon 7 missense	c.467G>A exon 5 missense	c.724T>C exon 7 missense	c.542G>A exon 5 missense	c.524G>A exon 5 missense	c.673-2A>G intron 6 splice site

DCIS: ductal carcinoma in situ; IDC: invasive ductal carcinoma; UN unknown; NA: non applicable; \* in field tumor with atypical histology

Abbildung 15: Vergleichsdarstellung der Patientinnen 1-8 betreffend Alter, Malignome, Therapie und Mutation (Heymann et al. 2010)

Eine Studie aus dem Jahr 2020 untersuchte ebenso das Auftreten strahlenassoziierter Zweitmalignome bei Brustkrebs-Patientinnen mit dem LFS. Von 51 Frauen unterzogen sich 20 einer adjuvanten Strahlentherapie – 18 im kurativen, 2 im palliativen Setting. In einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 12,5 Jahren diagnostizierte man bei zwei der 18 Patientinnen strahlungsassozierte Malignome – zum einen fand man Schilddrüsenkrebs (10 Jahre nach Beendigung der Radiotherapie) und zum anderen ein Sarkom (4 Jahre nach Beendigung der Radiotherapie) im Bereich des Strahlenfeldes. Das Sarkom konnte erfolgreich reseziert werden und die Patientin ist nun auch 12 Jahre später noch rezidivfrei. Im Gegensatz zu oben genannter Studie (vgl. Heymann et al. 2010), wo es bei 33% der Patientinnen zum Auftreten eines strahlenassozierten Sarkoms kam, wurde das Risiko für das Auftreten in dieser Studie mit nur 6% (1/18 Patientinnen) angegeben. Auch wenn jenes das Risiko zur Vergleichsgruppe ohne LFS immer noch übersteigt, erscheint es dennoch deutlich geringer als initial angenommen (vgl. Le et al. 2020).

#### 4.2.5 Auftreten von Zweitmalignomen bei Patient\*innen mit versus ohne Bestrahlung in der Therapiehistorie

2020 befasste sich eine weitere Studie mit dem Auftreten strahlungsassoziierter Zweitneoplasien. Hierfür inkludierte man 40 LFS-Patient\*innen, wovon bei 24 die Krebstherapie ohne Bestrahlung und bei 16 mit Bestrahlung - davon bei 14 im kurativen

Setting - erfolgte. Unter den Primärtumoren der Radiotherapie-Gruppe fanden sich fünf Weichteilsarkome, je drei Tumore der Brust sowie des Zentralnervensystems, je zwei Tumore des Knochens und Darms, sowie einer der Nebennierenrinde. Folgende Mutationen des Tumorsuppressor-Gens *TP53* wurden in eben genannter Patient\*innen-Gruppe nachgewiesen: 10 Missense-Mutationen, darunter 8 der DNA-Bindungsdomäne und zwei der Tetramerisierungsdomäne, eine Nonsense-, eine Frameshift-, eine Splicing- sowie eine unbekannte Mutation, ebenso wie zwei große Deletionen des Exons 1 (vgl. Hendrickson et al. 2020).

Mit einer medianen Latenzzeit von 3,3 Jahren fand man bei der Hälfte der Patient\*innen, welche eine kurative Bestrahlungstherapie erhalten hatten, nachfolgend Neoplasien. Bei jenen Patient\*innen, welche sich keiner Bestrahlung unterzogen hatten, traten bei 46% Neoplasien im Anschluss an die Therapie auf. Hierbei belief sich die mediane Latenzzeit auf 5 Jahre. Bei 5 der 7 Patient\*innen, welche adjuvant bestrahlt wurden und bei denen sich nachfolgend eine maligne Erkrankung entwickelte, fand man den Zweittumor im vorausgegangenen Bestrahlungsfeld. Hierbei handelte es sich um vier Sarkome und ein Astrozytom, welche histologisch allerdings mit dem Primärtumor übereinstimmten. Infolgedessen geht man davon aus, dass es sich hierbei sehr wahrscheinlich um Lokalrezidive und nicht um strahlungsinduzierte Malignome gehandelt haben dürfte. Jene neuen primären Krebserkrankungen (zwei Sarkome und eine akute lymphoblastische B-Zell-Leukämie), welche man in der Gruppe der bestrahlten Patient\*innen fand, waren alle außerhalb des Bestrahlungsfeldes lokalisiert (vgl. ebd.).

Schlussfolgernd konnten in jener Studie keine strahlungsassoziierten Malignome nachgewiesen werden. Wenn auch die Nachbeobachtungszeit median mit 4,5 Jahren eventuell als zu kurz eingestuft werden könnte, wurden in dieser Studie die Folgeerkrankungen im Bestrahlungsareal erstmals klar untersucht und definiert. Denn aus vergangenen Studien geht zumeist nicht klar hervor, ob die im Anschluss an die Bestrahlung aufgetretenen malignen Erkrankungen möglicherweise Lokalrezidive der Grunderkrankungen dargestellt haben könnten (vgl. ebd.).

## 5 Klinische Konsequenz

### 5.1 Diagnostische Empfehlungen

1. Patient\*innen, welche die überarbeiteten Chompret-Kriterien (vgl. 1.5.2) erfüllen oder einen zweiten Primärtumor im Areal der Bestrahlung eines ersten *TP53*-Tumors des Kernspektrums (vgl. 1.4) entwickeln, welcher wiederum vor dem 46. Lebensjahr in Erscheinung getreten ist, sollten auf pathogene *TP53*-Varianten getestet werden.
2. Brustkrebspatientinnen, welche das 46. Lebensjahr bereits überschritten haben und weder persönlich noch familiär die Chompret-Kriterien erfüllen, sollten nicht auf pathogene *TP53*-Varianten getestet werden.
3. Patientinnen mit isoliertem Brustkrebs und nachgewiesen pathogener *TP53*-Mutation, welche die Chompret-Kriterien nicht erfüllen, sollten zur Diskussion an ein multidisziplinäres Expert\*innenteam überwiesen werden.
4. An Krebs erkrankte Kinder, welche aus Familien aus dem Süden beziehungsweise Südosten Brasiliens kommen, sollten auf die brasilianischen *TP53*-Gründermutationsvariante (vgl. 2.3.3) getestet werden.
5. Personen, welche erwachsen und mit Patient\*innen mit nachgewiesener *TP53*-Mutation erstgradig verwandt sind, sollten auf pathogene *TP53*-Varianten getestet werden (vgl. Frebourg et al. 2020).

#### 5.1.1 Diagnostische Empfehlungen bei präsymptomatischen Kindern

Besteht ein hohes Risiko, dass ein Kind, welches erstgradig mit einem\*r *TP53*-Mutationsträger\*in verwandt ist, bereits im Kindesalter eine maligne Erkrankung entwickeln könnte, sollte eine Testung auf die krankheitsverursachende Variante angeboten werden. Bei Vorliegen mindestens einer der folgenden vier Situationen ist von einem hohen Risiko auszugehen:

- Bei dem Indexfall trat die Krebserkrankung bereits im Kindesalter auf.
- Im Kindesalter diagnostizierte Krebserkrankungen kamen in der Familie bereits vor.
- Dieselbe Variante wurde in anderen Familien, welche von Krebserkrankungen im Kindesalter betroffenen sind/waren, nachgewiesen.
- Es handelt sich um eine dominant-negative Missense-Variante.

Können alle eben genannten Punkte verneint werden, ist von einer *TP53*-Variante mit nur geringem Risiko einer malignen Erkrankung im Kindesalter auszugehen. In diesem Fall wird eine Testung nicht vor Eintritt ins Erwachsenenalter empfohlen (vgl. ebd.).

Wurden in der Familie bereits vor dem 31. Lebensjahr Krebserkrankungen nachgewiesen oder ist es nicht möglich, mittels Datenbanken und Registern eine ausreichende Evidenz zur Bestimmung des Krebsrisikos im Kindesalter zu erlangen, ist eine Testung zu erwägen und mit den Eltern das Für und Wider zu besprechen. In die Überlegungen sollten neben der mit der Testung einhergehenden Belastungen auch die zum Teil noch ungewissen Vorteile der bereits im Kindesalter beginnenden Vorsorgemaßnahmen miteinfließen (vgl. ebd.).

## 5.2 Diagnostischer Algorithmus

Besteht der Verdacht auf ein Tumorprädispositionssyndrom wie das Li-Fraumeni-Syndrom erfolgt eingangs ein humangenetisches Beratungsgespräch. Im Rahmen dessen erstellen Humangenetiker\*innen zusammen mit dem\*r Patient\*in einen Stammbaum. Jene Darstellung gibt Aufschluss über das Auftreten maligner Erkrankungen in der Familie. Zudem klärt der\*die Humangenetiker\*in über die Verdachtsdiagnose, die Untersuchung sowie die Konsequenzen auf. Willigt der\*die Patient\*in in die Untersuchung ein, erfolgt eine Blutentnahme (EDTA-Blut). Mittels Sequenzierung wird anhand jener Blutprobe nun auf pathogene Mutationen getestet – im Falle des LFS im Bereich des Tumorsuppressorgens *TP53* (vgl. Rainer et al. 2020; Heitzer). Verwendet wird hierfür das sogenannte *TruSight Hereditary Cancer-Panel*. Dieses beinhaltet 113, mit Krebserkrankungen assoziierte, Gene (vgl. Universität Würzburg 2023). Die Untersuchung kann nun entweder als Screening oder spezifischem Mutationsnachweis bei einer familiär bekannten Variante angelegt werden (vgl. Diagnostik- & Forschungsinstitut für Humangenetik | Med Uni Graz 2023).

Aufgrund der Komplexität jener Untersuchungsmethoden dauert es einige Wochen, bis die Ergebnisse vorliegen. Jene können entweder negativ, positiv oder unklassifiziert ausfallen. Nun erfolgt die Interpretation durch den\*die Molekulargenetiker\*in. Mittels verschiedenster Datenbanken sowie Vorhersageprogrammen wird nun eingeschätzt, welche Bedeutung die Mutation hat. Im Anschluss erfolgt die Befundmitteilung – unabhängig vom Ergebnis – stets durch den\*die behandelnde\*n Arzt\*Ärztin persönlich oder telefonisch. Der\*die Patient\*in hat zu jeder Zeit das Recht, seine Meinung über die Mitteilung der Resultate zu ändern, falls er\*sie sich im Laufe der Untersuchung doch für Nichtwissen entscheiden sollte (vgl. Abb. 16) (vgl. Heitzer).

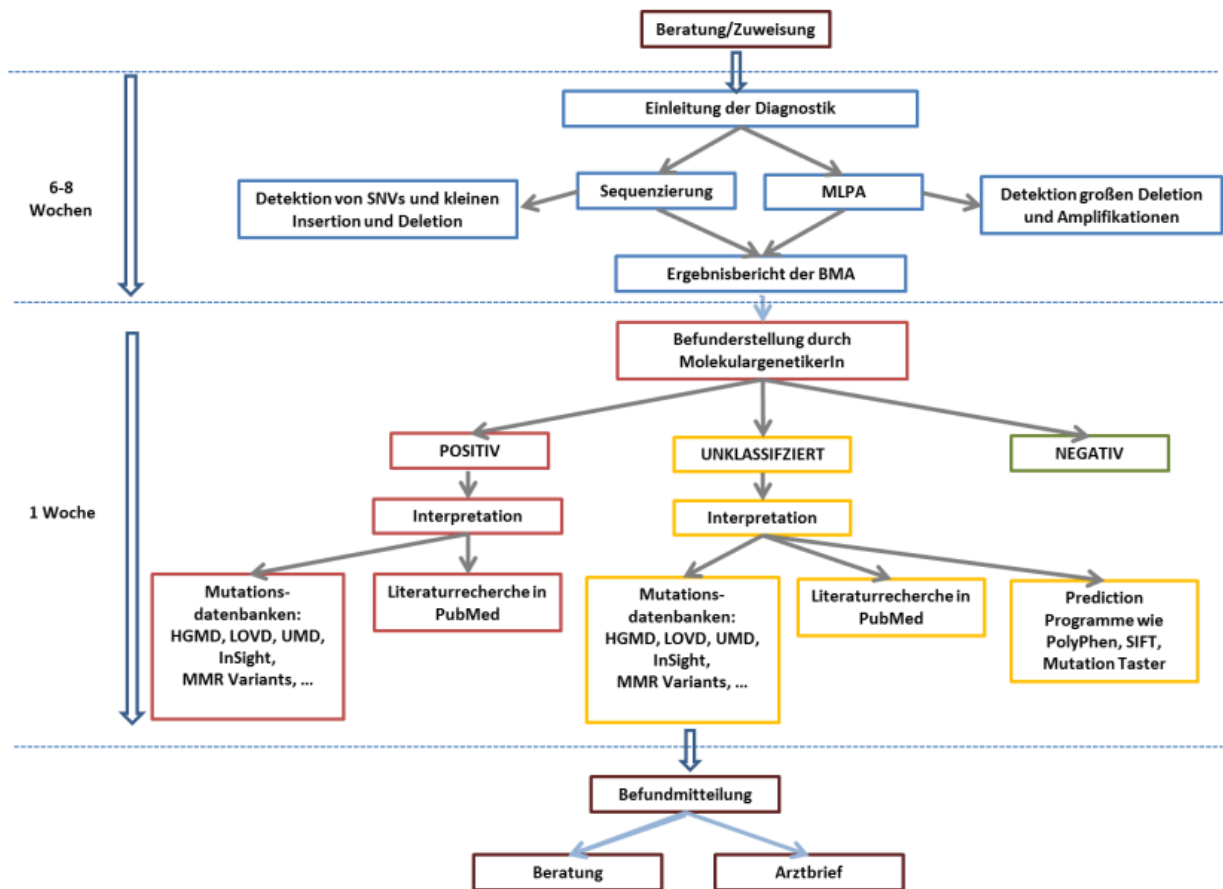


Abbildung 16: Diagnostischer Algorithmus des Diagnostik- und Forschungsinstitutes für Humangenetik in Graz (Heitzer)

### 5.2.1 Die 5 Klassen der Genmutationen

Die Sequenzveränderungen, welche im Rahmen der Untersuchungen festgestellt werden, lassen sich anhand ihrer Pathogenität folgenden fünf Gruppen zuordnen:

- Klasse 5: definitiv pathogen
- Klasse 4: wahrscheinlich pathogen
- Klasse 3: unsicher pathogen
- Klasse 2: wahrscheinlich nicht pathogen
- Klasse 1: nicht pathogen (vgl. Rainer et al. 2020)

### 5.3 Maßnahmen zur Vorsorge und Früherkennung

	<b>LKH- Universitätsklinikum Graz</b> (vgl. Baumann- Durchschein et al. 2020)	<b>United States – GeneReviews</b> (vgl. Schneider et al. 2019)	<b>European Journal of Human Genetics</b> (vgl. Frebourg et al. 2020)
<b>Klinische Untersuchung</b>	Alle 3-4 Monate ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung	Alle 3-4 Monate vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum 18. LJ; alle 6 Monate ab dem 18. LJ	Alle 6 Monate vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum 18. LJ; jährlich ab dem 18. LJ
<b>Abdomen-/ Becken- Sonographie</b>	Alle 3-4 Monate ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung	Alle 3-4 Monate vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum 18. LJ; jährlich ab dem 18. LJ	Alle 6 Monate vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum 18. LJ
<b>Schädel-MRT</b>	Jährlich ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung	Jährlich ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung	Jährlich vom 18. LJ bzw. vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bei <i>TP53</i> -Hochrisiko- Varianten bis zum 50. LJ
<b>Ganzkörper-MRT</b>	Jährlich ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung	Jährlich ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung	Jährlich ab dem 18. LJ bzw. dem Zeitpunkt der Diagnosestellung bei <i>TP53</i> -Hochrisiko- Varianten oder anamnestischer Chemo- oder Radiotherapie
<b>Labor</b> (Zwischenscreenings alle 3-4 Monate)	Blutbild, Laktat- Dehydrogenase: ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung	Blutbild, BSG, LDH: sollten bei erhöhtem MDS- oder Leukämie-Risiko in Betracht gezogen werden	
<b>Hormonstatus</b> (in Abhängigkeit von der Interpretierbarkeit der Nebennierenultraschall- sonographie)	Alle 6 Monate vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum 50. LJ	Bei unzureichender Darstellung der Nebennieren im Ultraschall	Alle 6 Monate vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum 18. LJ
<b>Dermatologische Untersuchung</b>	Jährlich ab dem 18. LJ	Jährlich ab dem 18. LJ	
<b>Ärztliche Tastuntersuchung der Brust</b>	Alle 6 Monate ab dem 20. LJ (oder 5 Jahre vor Erstmanifestation in der Familie)	Alle 6-12 Monate ab dem 20- 25. LJ	
<b>Selbstuntersuchung der Brust</b>	Monatlich ab dem 18. LJ		
<b>MRT der Brust</b>	Jährlich ab 20. LJ (oder 5 Jahre vor Erstmanifestation in der Familie)	Jährlich ab dem 20-30. LJ	Jährlich vom 20. LJ bis zum 65. LJ
<b>Mammographie</b>	Jährlich ab dem 30. LJ	Jährlich vom 30. LJ bis zum 75. LJ	
<b>Sonographie der Brust</b>	Bei Bedarf ab dem 20. LJ (oder 10 Jahre vor Erstmanifestation in der Familie)		
<b>Koloskopie</b>	Alle 2 Jahre ab dem 25. LJ (oder 10 Jahre vor Erstmanifestation in der Familie)	Alle 2-5 Jahre ab dem 25. LJ (oder 5 Jahre vor Erstmanifestation in der Familie)	Alle 5 Jahre ab dem 18. LJ (nur empfohlen bei Pat. nach abdomineller Radiotherapie oder mit kolorektalen Tumoren in der Familienanamnese)

<b>Gastroskopie</b>	Alle 2 Jahre ab dem 25. LJ (oder 10 Jahre vor Erstmanifestation in der Familie)	Alle 2-5 Jahre ab dem 25. LJ	
<b>Beidseitige (Nippel-sparing) Mastektomie</b>	Vorbeugende Operation ab dem 18. LJ	Stellt eine Option dar	Kann im Einzelfall diskutiert werden

*Tabelle 1: Gegenüberstellung der empfohlenen Maßnahmen zur Vorsorge und Früherkennung (vgl. Baumann-Durchschein et al. 2020; Frebourg et al. 2020; Schneider et al. 2019)*

Da mit der klinischen Untersuchung als Vorsorgemaßnahme bereits nach gestellter Diagnose begonnen wird, hat man es hier häufig noch mit Kindern zu tun. Daher ist es wichtig, neben der Messung des Blutdrucks, dem Achten auf Gewichtsveränderung und der neurologischen Untersuchung, auch das Wachstum sowie den Pubertätsfortschritt zu berücksichtigen. Besonderes Augenmerk ist auf cushingoide Erscheinungsbilder, sowie Anzeichen einer Virilisierung zu legen (vgl. Baumann-Durchschein et al. 2020; Frebourg et al. 2020; Schneider et al. 2019). Das cushingoide Erscheinungsbild, bedingt durch Hyperkortisolismus, kennzeichnet sich durch Vollmondgesicht, Büffelnacken und Stammfettsucht (vgl. Horn 2020, S. 462 f.). Die klinische Untersuchung wird am LKH-Universitätsklinikum in Graz alle 3-4 Monate empfohlen. Während in den USA das Intervall hierfür ab dem 18. Lebensjahr auf 6 Monate ausgedehnt wird, erachten Frebourg und seine Kollegen\*innen alle 6 Monate im Kindesalter und einmal jährlich im Erwachsenenalter als ebenso ausreichend (vgl. Baumann-Durchschein et al. 2020; Frebourg et al. 2020; Schneider et al. 2019). Im European Journal of Human Genetics wird zudem darauf hingewiesen, bei Patient\*innen, welche bereits bestrahlt wurden, besonders in jenem Areal auf Anzeichen eines Basalzellkarzinoms zu achten. Dafür wird hier auf die Empfehlung einer jährlichen dermatologischen Untersuchung ab dem 18. Lebensjahr verzichtet (vgl. Frebourg et al. 2020).

Die Sonographie des Abdomens und Beckens, in welcher besonderes Augenmerk auf Anzeichen eines adrenokortikalen Karzinoms liegt, wird in Graz alle 3-4 Monate empfohlen. Während die Vereinigten Staaten das Intervall ab dem Erwachsenenalter wieder etwas ausweiten, betrachten Frebourg und seine Kollegen\*innen diese Vorsorgemaßnahme ab dem 18. Lebensjahr als nicht mehr notwendig. In Abhängigkeit von der Interpretierbarkeit der Nebennieren wird in regelmäßigen Abständen ein Hormonstatus empfohlen. Erlaubt die Sonographie keine aussagekräftige Darstellung, werden 17-OH-Progesteron, Testosteron, Dehydroepiandrosteronsulfat und Androstendion bestimmt (vgl. Baumann-Durchschein et al. 2020; Frebourg et al. 2020; Schneider et al. 2019).

GeneReviews weist darauf hin, die Sonographie nicht beim gleichen Termin wie das Ganzkörper-MRT vorzunehmen. Jenes wird ebenso wie das Schädel-MRT vom Grazer Universitätsklinikum und GeneReviews jährlich ab Sicherstellung der Diagnose empfohlen (vgl. Baumann-Durchschein et al. 2020; Schneider et al. 2019). Das European Journal of Human Genetics befürwortet jene Untersuchungen vor dem 18. Lebensjahr nur beim Vorliegen von *TP53*-Hochrisiko-Varianten (vgl. 4.1.1) beziehungsweise nach bereits erfolgter Chemo- oder Radiotherapie. Gadolinium-haltiges Kontrastmittel sollte hierfür nicht verwendet werden. Im Gegensatz dazu empfehlen Frebourg und seine Kollegen\*innen zumindest die erste MRT-Untersuchung des Gehirns mit Gadolinium durchzuführen. Zu beachten gilt, dass Ganzkörper- und Schädel-MRT alle 6 Monate alternierend zueinander stattfinden sollten (vgl. Frebourg et al. 2020).

Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe für erbliche Tumorsyndrome aus Graz empfiehlt auch zwischen den jährlichen Vorsorgeuntersuchungen alle 3-4 Monate Blutuntersuchungen durchzuführen, GeneReviews hingegen nur dann, wenn aufgrund einer vorausgegangenen Krebstherapie bereits ein erhöhtes MDS- oder Leukämie-Risiko vorliegt (vgl. Baumann-Durchschein et al. 2020; Schneider et al. 2019). Der Nutzen jener Untersuchung wurde nun in einer Studie genauer untersucht. Durchgeführt wurden zwischen den jährlich stattfindenden Vorsorgeuntersuchungen zwei Blutuntersuchungen, eine im 4. und eine weitere im 8. Monat. Jene inkludierten ein großes Blutbild, die Blutsenkungsreaktion sowie die Laktatdehydrogenase. 225 (35%) Zwischenscreenings wiesen abnorme Ergebnisse auf. Allerdings ließ sich kein Zusammenhang zwischen Krebsdiagnosen und jenen Auffälligkeiten nachweisen. Unter den 132 LFS-Patient\*innen, welche an dieser Studie teilnahmen, wurde lediglich bei einer Patientin eine maligne Erkrankung aufgrund eines auffälligen Zwischenscreenings entdeckt. Hierbei handelte es sich um ein kolorektales Adenokarzinom, an dessen Folgen die Patientin zwei Jahre später verstarb. Aufgrund jener Ergebnisse ziehen Experten\*innen nun einen Verzicht auf jene Zwischenscreenings in Betracht. Neben dem Wegfallen der mit dem Screening verbundenen Angst würde sich dies auch als kosteneffizienter erweisen (vgl. Oba et al. 2022).

Zur Brustkrebs-Früherkennung empfiehlt die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe für erbliche Tumorsyndrome aus Graz mit einer selbstständigen monatlichen Tastuntersuchung ab dem 18. Lebensjahr zu beginnen. Die Tastuntersuchung durch ärztliches Fachpersonal wird halbjährlich ab dem 20. Lebensjahr beziehungsweise 5 Jahre vor Erstmanifestation in der jeweiligen Familie angeraten. In diesem Alter sollte auch mit der jährlichen MRT-

Untersuchung der Brust (in 6-monatigem Abstand zum Ganzkörper-MRT) sowie der bei Bedarf durchgeführten Sonographie der Brust begonnen werden. Hinzu kommt 10 Jahre später die Mammographie, welche zusätzlich ebenso jährlich empfohlen wird (vgl. Baumann-Durchschein et al. 2020). Die GeneReviews Empfehlung zur Brustkrebsvorsorge inkludiert zwar nicht explizit die Selbstuntersuchung der Brust durch die Frau sowie die bei Bedarf durchgeführte Sonographie, stimmt in den verbleibenden Untersuchungsempfehlungen allerdings größtenteils mit den Grazer Empfehlungen überein (vgl. Schneider et al. 2019). Frebourg und seine Kollegen\*innen empfehlen diesbezüglich ausschließlich eine jährliche Magnetresonanztomographie der Brust, welcher sich Frauen vom 20. bis zum 65. Lebensjahr unterziehen sollen (vgl. Frebourg et al. 2020). Für die Autor\*innen aller drei Empfehlungsrichtlinien stellt zudem die beidseitige (Nippel-sparing) Mastektomie als vorbeugende Operation eine Option dar (vgl. Baumann-Durchschein et al. 2020; Frebourg et al. 2020; Schneider et al. 2019).

Während sich die Experten\*innen aus Graz und den Vereinigten Staaten hinsichtlich der Empfehlung zu Gastro- und Koloskopie, welche alle 2-5 Jahre ab dem 25. Lebensjahr beziehungsweise in Abhängigkeit von der Erstmanifestation in der Familie empfohlen werden, größtenteils einig sind, vertreten Frebourg und seine Kollegen\*innen hier eine andere Meinung (vgl. Baumann-Durchschein et al. 2020; Frebourg et al. 2020; Schneider et al. 2019). Die Koloskopie wird vom European Journal of Human Genetics ab dem 18. Lebensjahr mit einem Intervall von 5 Jahren empfohlen, allerdings nur bei Patient\*innen, welche abdominell bereits bestrahlt wurden oder durch eine positive Familienanamnese für kolorektale Tumore einem erhöhten Risiko unterliegen (vgl. Frebourg et al. 2020).

Frebourg und seine Kollegen\*innen stützen sich hierbei unter anderem auf eine Studie aus dem Jahr 2019, in welcher die Daten von 93 Patient\*innen aus Aufzeichnungen des Children's Hospital of Philadelphia und der University of Pennsylvania sowie 1990 Patient\*innen aus IARC-Datensätzen genauestens analysiert wurden. Verglichen wurde hierbei der Zeitpunkt des Auftretens kolorektaler Karzinome oder adenomatöser Polypen mit hochgradiger Dysplasie bei Patient\*innen mit einem LFS. Bei 8 (8,6%) der 93 Patient\*innen der Aufzeichnungen des Children's Hospital of Philadelphia und der University of Pennsylvania konnte eine der beiden Pathologien nachgewiesen werden. 3 (3,2%) der Patient\*innen erhielten die Darmkrebsdiagnose vor dem 25. Lebensjahr. Hierunter befand sich auch ein\*e Patient\*in, welche\*r zuvor bereits abdominal bestrahlt worden war. Von den 1990 Patient\*innen aus den IARC-Datensätzen erhielten insgesamt 70

(3,5%) Personen die Diagnose eines kolorektalen Karzinoms. 11 (0,6%) der 70 erkrankten bereits vor dem 25. Lebensjahr (vgl. MacFarland et al. 2019).

## 5.4 Therapie

Die häufig zur Krebsbekämpfung eingesetzte Radiotherapie stellt eine genotoxische Behandlungsmethode dar. Dies gestaltet die Krebstherapie bei LFS-Patient\*innen äußerst komplex. So sollte Bestrahlung bei eben genannten Patient\*innen eigentlich tunlichst vermieden werden, um das Risiko für Zweitmalignome möglichst gering zu halten. Oft haben Krebspatient\*innen ohne adäquate Strahlentherapie allerdings eine deutlich schlechtere Gesamtprognose (vgl. Thariat et al. 2021).

Aktuellen Empfehlungen zufolge sollten sich LFS-Patient\*innen mit malignen Erkrankungen, bei welchen *TP53*-Keimbahnmutationen der Klassen 3-5 (vgl. 4.2.1) nachgewiesen wurden, keiner Bestrahlung unterziehen, solange alternative nicht-genotoxische Therapiemethoden zur Verfügung stehen, wie beispielsweise die operative Entfernung, welche ebenso erfolgsversprechend sind. Ist eine Radiotherapie unumgänglich, sollte das Volumen des gesunden Gewebes, welches der Strahlung ausgesetzt ist, weitestmöglich reduziert werden. Ansätze hierfür wären eine Verbesserung der räumlichen Ausrichtung auf die Neoplasie sowie die Begrenzung niedriger, nicht zielgerichteter Dosen aus bildgesteuerter Bestrahlung und Streustrahlung. Die Strahlendosis, welche direkt auf den Krebs wirkt, sollte hingegen weiterhin unverändert dem Standardwert entsprechen. Experten\*innen stellten fest, dass die Strahlenresistenz bei LFS-Patient\*innen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ähnlich oder schlechter, die Strahlenempfindlichkeit aber ähnlich sein dürfte (vgl. ebd.).

Vielversprechende Forschungen befassen sich momentan mit dem Einsatz von Hadronentherapie zu gegebenen Zwecken. Verwendet werden hierfür keine Photonen wie bei herkömmlicher Strahlentherapie, sondern Protonen, Helium- oder Kohlenstoffionen. Durch reduzierte Bestrahlung von gesundem Gewebe lässt sich mehr Präzision erzielen (vgl. ebd.).

Es gilt solche Fragestellungen immer in multidisziplinären Teams abzuwägen. Diese sollten in jedem Fall eine\*n Radioonkologen\*in sowie eine\*n onkogenetische\*n Experten\*in inkludieren. In die Entscheidung sollten neben Patient\*innen-Alter und Aggressivität des Tumors auch Penetranz und die Beurteilung der *TP53*-Variante einfließen. Eine auf dem Variantentyp basierende Empfehlung liegt momentan noch nicht vor. Erschwerend gestalten

sich die deutlichen Penetranzschwankungen, welche in Abhängigkeit von verschiedensten Co-Faktoren auch innerhalb von Familien anzutreffen sind. Fällt die Prognose bei Unterlassen der Radiotherapie ungünstig aus, könnte durch technische Anpassungen der Strahlentherapie, die Strahlenanfälligkeit reduziert werden. Zudem gilt es, nicht-ionisierende Bildgebungsverfahren systematischer zum Einsatz zu bringen (vgl. ebd.).

## **5.4.1 Therapieempfehlungen für Erwachsene mit LFS**

### **5.4.1.1 Brustkrebs**

Befindet sich der Krebs noch im in-situ Stadium, sollte eine Mastektomie mit unmittelbarer Rekonstruktion erfolgen. Während bei der Allgemeinbevölkerung bei invasivem Brustkrebs eine Tumorektomie mit externer Radiotherapie inklusive der Lymphknoten bei Befall empfohlen wird, gibt es hierfür für Personen mit dem LFS keine stark evidenzbasierte Alternative. Befindet sich der Tumor in einem noch frühen Stadium ohne Lymphknoteninvasion, stellt die intraoperative Strahlentherapie eine Option dar. Auch die Hadronentherapie, vor allem mit Protonen, könnte durch vermehrte Präzision einen Vorteil gegenüber herkömmlicher Strahlentherapie verschaffen (vgl. ebd.).

### **5.4.1.2 Prostatakrebs**

Liegt Prostatakrebs mit noch geringem Risiko vor, empfiehlt sich eine aktive Überwachung anhand des PSA-Werts sowie nicht-ionisierender Bildgebung. Alternativ besteht auch die Möglichkeit einer Operation. Eine ausdrückliche Empfehlung für die operative Entfernung besteht bei Prostatakrebs mit mittelgradigem sowie hochgradigem Risiko. Bei Letzterem sollte zudem eine langfristige Hormontherapie erfolgen (vgl. ebd.).

### **5.4.1.3 Lungenkrebs**

Befindet sich der Lungenkrebs in Stadium I–II, sollte, falls operabel, eine chirurgische Resektion erfolgen. Ist dies nicht möglich, sollte nicht-ionisierenden Optionen wie beispielsweise der Hochfrequenztherapie Vorrang gegeben werden. Handelt es sich um ein lokal fortgeschrittenes Stadium III, empfiehlt es sich, einen chirurgischen Eingriff mit oder ohne Chemotherapie vorzunehmen. Bei Notwendigkeit einer adjuvanten Radiotherapie könnte zudem Hadronentherapie bevorzugt gegenüber konventioneller Strahlentherapie eingesetzt werden. Bei Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen Tumors im Stadium IV sollte systemische, nicht-genotoxische Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie zur Anwendung kommen (vgl. ebd.).

#### **5.4.1.4 Kopf-Hals-Tumore**

In frühen Stadien ohne Lymphknotenbefall ist die Operation die Therapie der Wahl und ebenso bei lokal fortgeschrittenen operablen Tumoren. Optional können zudem externe Radiotherapie oder Chemotherapie adjuvant bei letzteren Anwendung finden. Ob die Hadronentherapie mit Protonen in diesem Kontext eine zu bevorzugende Alternative zur konventionellen Bestrahlung darstellt, wird momentan noch genauer untersucht. Die Entscheidung für die adjuvante Chemotherapie wird in Abhängigkeit von Prognosefaktoren zum Beispiel anhand der Resektionsränder gefällt. Diskutiert werden soll zudem eine nicht-genotoxische adjuvante Behandlung mit beispielweise Chemo- oder Immuntherapie. Bei inoperablen, lokal fortgeschrittenen Tumoren gilt eine klare Empfehlung zur Radiochemotherapie, wobei auch hier Alternativen wie die Hadronentherapie oder nicht-genotoxische systemische Behandlungen noch in Diskussion sind (vgl. ebd.).

#### **5.4.1.5 Tumore des Zentralnervensystems**

Bei Tumoren des zentralen Nervensystems empfiehlt sich die Operation oder externe Strahlentherapie in Form der 3D-Strahlentherapie oder Hadronentherapie. Adjuvant besteht zudem die Möglichkeit einer nicht-genotoxischen systemischen Therapie (vgl. ebd.).

#### **5.4.1.6 Benigne Tumore**

Bei gutartigen Tumoren sollte in erster Instanz eine aktive Überwachung mit nicht-ionisierenden Bildgebungsverfahren oder eine Operation erfolgen. Beim Auftreten schwerwiegender Beeinträchtigungen, welchen Tumorprogression oder -lokalisation zugrunde liegen, sollte nicht-ionisierenden Therapiemöglichkeiten Vorrang gegeben werden. Bei Unumgänglichkeit einer Bestrahlung sollte eine hochselektive externe Strahlentherapie (eventuell Hadronentherapie) gewählt werden (vgl. ebd.).

#### **5.4.1.7 Tumoren mit Oligometastasierung**

Bei Tumoren mit nachgewiesener Oligometastasierung werden nicht-genotoxische systemische Therapien mit oder ohne nicht-ionisierenden lokale Behandlungsverfahren wie der Operation oder Hochfrequenzablation empfohlen (vgl. ebd.).

#### **5.4.1.8 Metastasierende Tumore**

Bei metastasierenden Tumoren sollten, wenn möglich, nicht-genotoxische systemische Therapien zusammen mit anderen palliativen Behandlungen zum Einsatz kommen. In diesem Kontext sollte auch externe Strahlentherapie in Abhängigkeit von ihrem Nutzen hinsichtlich Lebenserwartung und Symptomlinderung in Erwägung gezogen werden. Zudem

stellt Best Supportive Care einen wichtigen Beitrag zur Aufrechterhaltung der Lebensqualität dar (vgl. ebd.).

## **5.4.2 Therapieempfehlungen für Kinder mit LFS**

### **5.4.2.1 Nebennierenrindenzarzinome**

Beim Auftreten eines Nebennierenrindenzarzinoms im Kindesalter sollte eine Bestrahlung nur bei folgenden Tumoren zur Diskussion stehen: Bei einem inoperablem oder nur unvollständig resezierbarem (R2) Stadium III-Tumor, bei Stadium IV- oder immer wieder rezidivierenden Tumoren (vgl. ebd.).

### **5.4.2.2 Tumore des Plexus choroideus**

Beim Auftreten eines Tumors im Bereich des Plexus choroideus sollte insbesondere vor dem 3. Lebensjahr die Reduktion oder gar Vermeidung einer Radiotherapie diskutiert werden. Alternativ können hochdosierte oder intrathekale Chemotherapie-Gaben in Betracht gezogen werden (vgl. ebd.).

### **5.4.2.3 Hochmaligne Gliome**

Hinsichtlich der Therapie bei hochmalignen Gliomen gibt es aufgrund der äußerst ungünstigen Prognose bislang keine aktualisierten Empfehlungen (vgl. ebd.).

### **5.4.2.4 Leukämie**

Die Radiotherapie wird hier als nicht indiziert betrachtet und es ist keine spezifische routinemäßige Therapieanpassung erfolgt. An die Möglichkeit einer Immuntherapie sollte gedacht werden (vgl. ebd.).

### **5.4.2.5 Osteosarkome**

Beim Auftreten eines Osteosarkoms bei Kindern mit einer Mutation im Tumorsuppressorgen *TP53* besteht keine Indikation für eine Radiotherapie. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer adjuvanten Therapie mit Topoisomerase-Inhibitoren oder anderen genotoxischen Medikamenten sollte abgewogen und eine Reduktion oder ein Verzicht in Erwägung gezogen werden (vgl. ebd.).

### **5.4.2.6 Rhabdomyosarkome**

Ein Verzicht auf Radiotherapie sollte unter folgenden Umständen in Betracht gezogen werden: Bei vollständiger Resektion, dem Fehlen von Metastasen oder der Abwesenheit der Translokation, welche beim alveolären Rhabdomyosarkom *FOXO1* mit *PAX3* oder *PAX7* fusioniert. Bei Tumoren mittleren Risikos sollte, wenn möglich, eine Reduktion genotoxischer Therapeutika erfolgen (vgl. ebd.).

#### **5.4.2.7 Undifferenzierte Sarkome**

Auch bei undifferenzierten Sarkomen sollte der Verzicht auf Bestrahlung unter gewissen Umständen in Betracht gezogen werden: Der Tumor misst weniger als 5 Zentimeter, es konnte bereits eine vollständige Resektion erzielt werden und es liegen keine Hinweise auf eine Metastasierung vor. Die Reduktion genotoxischer Präparate im Rahmen (neo)adjuvanter Therapien sollte angestrebt werden (vgl. ebd.).

#### **5.4.3 Radiojodtherapie**

Neben konventioneller Bestrahlung kann auch eine Radiojodtherapie, welche beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom sowie benignen Schilddrüsenerkrankungen Anwendung findet, zum Auftreten von Sekundärmalignomen führen. Nachgewiesen werden konnte dies bereits im Rahmen groß angelegter Studien, welche ein erhöhtes Risiko in der Allgemeinbevölkerung nach Therapie eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms mit Radiojodtherapie feststellen konnten. Zu bedenken gilt, dass hierbei im Vergleich zu benignen Schilddrüsenerkrankungen meist höhere Dosierungen zum Einsatz kommen. Zudem ist oft eine wiederholte Anwendung im Rahmen der Radiojoddiagnostik in der Nachsorge oder bei Persistenz der malignen Erkrankung erforderlich. Die Anwendung von Radiojodtherapie bei Patient\*innen mit pathogenen *TP53*-Varianten wurde bisher nicht systematisch untersucht. Allgemein gilt die Empfehlung Für und Wider in der Entscheidungsfindung individuell abzuwägen (vgl. Kreißl et al. 2020).

## 6 Diskussion

Nach umfangreicher Recherche der verschiedensten Fallberichte der letzten Jahre zeigt sich, dass vor allem ältere Studien von zahlreichen strahlungsassoziierten Malignomen berichten, während sich in neueren Untersuchungen deutlich geringere bis ausbleibende Fallzahlen abzeichnen (vgl. Limacher et al. 2001; Evans et al. 2005; Salmon et al. 2007; Heymann et al. 2010; Hendrickson et al. 2020). Da die Mutation im Tumorsuppressorgen *TP53* grundsätzlich als Bestrahlungskontraindikation gilt, ist die Datenlage über das Auftreten von Zweitmalignomen bei LFS-Patient\*innen gering. Dem geschuldet erweist sich das Treffen einer validen Aussage als problematisch.

Da die Mutation nicht bei jedem\*r zu Beginn der Therapie bereits nachgewiesen ist, unterziehen sich gelegentlich Patient\*innen trotz vorliegender Kontraindikation der Bestrahlung beziehungsweise anderen genotoxischen Therapien. In diesem Zusammenhang sei auf die Bedeutung der Humangenetik hingewiesen. Nur mittels humangenetischer Untersuchung lassen sich *TP53*-Mutationen bestätigen beziehungsweise ausschließen (vgl. Heitzer). Doch wann ist die Indikation für eine solche Untersuchung ausreichend gestellt und ab welchem Alter ist eine solche Untersuchung unter welchen Umständen zu rechtfertigen? Während die Empfehlungen für Erwachsene recht klar sind, sollten sich präsymptomatische Kinder, welche erstgradig mit einem\*r *TP53*-Mutationsträger\*in verwandt sind, nur bei hohem Risiko Testungen unterziehen. Das Risiko für das Auftreten maligner Erkrankungen im Kindesalter gilt als hoch, wenn beim Indexfall selbst bereits im Kindesalter eine Krebserkrankung auftrat, Krebserkrankungen im Kindesalter in der Familie bereits vorkamen, es sich um eine dominant-negative Missense-Variante handelt oder dieselbe Variante bereits in anderen Familien, welche von Krebserkrankungen im Kindesalter betroffenen sind/waren, nachgewiesen wurde (vgl. Frebourg et al. 2020).

Können alle eben genannten Punkte verneint werden, wird eine Testung nicht vor Eintritt ins Erwachsenenalter empfohlen. Grenzwertig wird diese Empfehlung allerdings beim Nachweis von Krebserkrankungen in der Familie vor dem 31. Lebensjahr oder unzureichender Evidenz bisher vorliegender Daten zum Krebsrisiko im Kindesalter. Es gilt, die Entscheidung für oder gegen eine Testung in jungen Jahren daher unter Berücksichtigung aller mit der Testung einhergehenden Belastungen sowie auch die zum Teil noch ungewissen Vorteile der bereits im Kindesalter beginnenden Vorsorgemaßnahmen miteinfließen zu lassen und die Entscheidung im Konsens mit den Eltern individuell zu treffen (vgl. ebd.).

Hinsichtlich der Vorsorge- und Früherkennungsprogramme gehen die Meinungen etwas auseinander. Während in Graz und den Vereinigten Staaten ein recht enges Überwachungsintervall empfohlen wird, fallen bei Frebourg und seinen Kollegen\*innen die Empfehlungen zu den Abständen zwischen den Untersuchungen zum Teil länger aus. Zudem erachtet der Franzose nicht alle Untersuchungen für alle LFS-Patient\*innen als gleichermaßen notwendig, wobei er sich auf neueste wissenschaftliche Erkenntnisse stützt (vgl. Baumann-Durchschein et al. 2020; Frebourg et al. 2020; Schneider et al. 2019). Abgesehen von der umstrittenen Notwendigkeit so enger Untersuchungsintervalle stehen Patient\*innen dieser Thematik ebenso zwiesgespalten gegenüber. Befragungen im Rahmen eines Ganzkörper-MRT-Screeningprogramms ergaben neben einer Verringerung der Angstzustände, zunehmender Hoffnung und einem gesteigerten Kontrollgefühl, nämlich auch eine erhöhte Belastung aufgrund vermehrter Ärzt\*innenbesuche, zusätzlicher Überwachung und Bedenken hinsichtlich falsch positiver Ergebnisse (vgl. Schneider et al. 2019).

Nach Rücksprache mit einer Expertin aus dem Fachbereich der Strahlentherapie ergab sich die Radiotherapie bei LFS-Patient\*innen als absolute Kontraindikation. Auch die Möglichkeit einer eventuellen Dosisreduktion stellt laut der Spezialistin keine Option dar.

Oft haben Krebspatient\*innen ohne adäquate Strahlentherapie allerdings eine deutlich schlechtere Gesamtprognose. Stehen keine ebenso vielversprechenden nicht-genotoxischen Alternativen, wie beispielsweise eine operative Entfernung, zur Verfügung, ist eine Radiotherapie oft unumgänglich. Wenn dem so ist, sollte darauf geachtet werden, das Volumen des gesunden Gewebes, welches der Strahlung ausgesetzt ist, weitmöglichst zu reduzieren. Ansätze hierfür sind die Verbesserung der räumlichen Ausrichtung auf die Neoplasie sowie die Begrenzung niedriger, nicht zielgerichteter Dosen aus bildgesteuerter Bestrahlung und Streustrahlung (vgl. Thariat et al. 2021).

Neben konventioneller Bestrahlung besteht auch bei der Anwendung von Radiojodtherapie zur Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ein erhöhtes Risiko, ein nachfolgendes Malignom zu entwickeln (vgl. Kreißl et al. 2020). Da die Auswirkungen bisher allerdings nur an der Allgemeinbevölkerung untersucht wurden, existieren keinerlei Empfehlungen im Zusammenhang mit dem LFS. Hierfür wären weitere Studien notwendig.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass Radiotherapie sowie andere genotoxische Therapien möglichst vermieden werden sollten, solange ebenso vielversprechende

alternative Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Ist dies nicht der Fall, könnte durch technische Anpassungen die Strahlenanfälligkeit reduziert werden. Für derartige Empfehlungen sind allerdings weitere Studien erforderlich. Solche Entscheidungen sind zudem nicht zu verallgemeinern, sondern sind in multidisziplinären Teams bestehend aus Onkolog\*innen, Humangenetiker\*innen, Strahlentherapeut\*in sowie gegebenenfalls Frauenärzt\*innen individuell anhand von Patient\*innen-Alter, Aggressivität des Tumors, Penetranz sowie Beurteilung der *TP53*-Variante abzuwägen (vgl. ebd.). Unter diesen Bedingungen wäre es eventuell denkbar, dass das LFS in einigen Jahren keine absolute, sondern lediglich eine relative Kontraindikation darstellen könnte.

## Literaturverzeichnis

Andrade, Kelvin César de/ Payal P. Khincha/Jessica N. Hatton/Megan N. Frone/Talia Wegman-Ostrosky/Phuong L.Mai/Ana F. Best/Sharon A. Savage (2021): Cancer incidence, patterns, and genotype–phenotype associations in individuals with pathogenic or likely pathogenic germline *TP53* variants: an observational cohort study, in: *The Lancet Oncology*, Bd.22, Nr.12, S. 1787-1798, [online] [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00580-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00580-5) [abgerufen am 24. Februar 2023].

Aretz, Stefan/Peter Bauer/Philipp Ehlermann/Gabriele Gillessen-Kaesbach/Karl Hackmann/Ute Hehr/Sabine Hoffjan/Johannes W. G. Janssen/Anna Jauch/Christine Jung/Wolfram Kress/Rainer König/Peter Miny/Ute Moog/Olfa Rieß/Andreas Tzschach/Johannes Zschocke (2014): *Medizinische Genetik für die Praxis*, Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG.

Barnoud, Thibaut/Joshua L. D. Parris/Maureen E. Murphy (2019): Common genetic variants in the *TP53* pathway and their impact on cancer, in: *Journal of Molecular Cell Biology*, Bd.11, Nr.7, S. 578-585, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6736421/> [abgerufen am 28. Februar 2023].

Baumann-Durchschein/Deinlein/Fickert/Geigl/Gerger/Hammer/Hauer/Höfler/Högenauer/Jahn/Petru/Pristauz-Telsnigg/Richtig/Seidel/Speicher/Verheyen (2020): Li-Fraumeni-Syndrom / *TP53*-assoziiertes Tumorsyndrom, Diagnostik- & Forschungsinstitut für Humangenetik | Med Uni Graz, [online] [https://humangenetik.medunigraz.at/frontend/user\\_upload/OEs/diagnostik-forschungszentrum/\\_humangenetik/pdf/Checklisten\\_Tumorsyndrome/Checkliste\\_Li\\_Fraumeni\\_TP53.pdf](https://humangenetik.medunigraz.at/frontend/user_upload/OEs/diagnostik-forschungszentrum/_humangenetik/pdf/Checklisten_Tumorsyndrome/Checkliste_Li_Fraumeni_TP53.pdf) [abgerufen am 31. Juli 2023].

Ben-Cohen, Gil/Flora Doffe/Michal Devir/ Bernard Leroy/Thierry Soussi/Shai Rosenberg (2022): *TP53*\_PROF: a machine learning model to predict impact of missense mutations in *TP53*, in: *Briefings in Bioinformatics*, Bd.23, Nr.2, [online] <https://academic.oup.com/bib/article/23/2/bbab524/6510957> [abgerufen am 01. März 2023].

Bougeard, Gaëlle/Mariette Renaux-Petel/ Jean-Michel Flaman/Camille Charbonnier/Pierre Ferme/Muriel Belotti/Marion Gauthier-Villars/Dominique Stoppa-Lyonnet/Emilie Consolino/Laurence Brugières/Oliver Caron/Patrick R. Benusiglio/Brigitte Bressac-de Paillerets/ Valérie Bonadona/ Catherine Bonaïti-Pellié/Julie Tinat/ Stéphanie Baert-Desurmont/Thierry Frebourg (2015): Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From *TP53* Mutation Carriers, in: *Journal of Clinical Oncology*, Bd.33, Nr.21, S. 2345-2352, [online] <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.59.5728> [abgerufen am 03. August 2022].

Chen, Hu/Jun Li/Yumeng Wang/Patrick Kwok-Shing Ng/Yiu Huen Tsang/Kenna R. Shaw/Gordon B. Mills/ Han Liang (2020): Comprehensive assessment of computational algorithms in predicting cancer driver mutations, in *Genome Biology*, Bd.21, Nr.1, [online] <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-020-01954-z> [abgerufen am 01. März 2023].

Cubuk, C./A. Garrett/S. Choi/L. King/C. Loveday/B. Torr/G. J. Burghel/M. Durkie/A. Callaway/R. Robinson/J. Drummond/I. Berry/A. Wallace/D. Eccles/M. Tischkowitz/N. Whiffin/J. S. Ware/H. Hanson/C. Turnbull (2021): Clinical likelihood ratios and balanced accuracy for 44 in silico tools against multiple large-scale functional assays of cancer susceptibility genes, in: *Genetics in Medicine*, Bd.23, Nr.11, S. 2096-2104, [online] <https://www.nature.com/articles/s41436-021-01265-z> [abgerufen am 01. März 2023].

Diagnostik- & Forschungsinstitut für Humangenetik | Med Uni Graz (2023): Untersuchungsauftrag Tumorgenetik, Diagnostik- & Forschungsinstitut für Humangenetik | Med Uni Graz, [online] [https://humangenetik.medunigraz.at/frontend/user\\_upload/OEs/diagnostik-forschungszentrum/\\_humangenetik/pdf/Untersuchungsauftr%C3%A4ge/UA\\_Tumorgenetik.pdf](https://humangenetik.medunigraz.at/frontend/user_upload/OEs/diagnostik-forschungszentrum/_humangenetik/pdf/Untersuchungsauftr%C3%A4ge/UA_Tumorgenetik.pdf) [abgerufen am 26. Juli 2023].

Evans, D. G./J.M. Birch/R. T. Ramsden/S. Sharif/M. E. Baser (2005): Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes, in: *Journal of Medical Genetics*, Bd.43, Nr.4, S. 289-294, [online] <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.2005.036319> [abgerufen am 19. Juni 2023].

Frebourg, Thierry/Svetlana Bajalica Lagercrantz/Carla Oliveira/Rita Magenheimer/D. Gareth Evans (2020): Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer, in:

*European Journal of Human Genetics*, Bd.28, Nr.10, S. 1379-1386, [online]  
<https://www.nature.com/articles/s41431-020-0638-4> [abgerufen am 21. Februar 2023].

Genome Aggregation Database (gnomAD) (o. D.): About gnomAD, Genome Aggregation Database (gnomAD), [online] <https://gnomad.broadinstitute.org/about> [abgerufen am 01. März 2023].

Heitzer, Ellen (o. D.): Methoden der DNA Diagnostik, Medizinische Universität Graz, [online]  
[https://vmc.medunigraz.at/moodle/pluginfile.php/121611/mod\\_resource/content/1/VO\\_DNA%20Diagnostik\\_WS20\\_Ellen%20Heitzer.pdf](https://vmc.medunigraz.at/moodle/pluginfile.php/121611/mod_resource/content/1/VO_DNA%20Diagnostik_WS20_Ellen%20Heitzer.pdf) [abgerufen am 26. Juli 2023].

Hendrickson, Peter G./Yukun Luo/ Yukun/Wendy Kohlmann/Josh Schiffman/Luke Maese/Andrew J. Bishop/Shane Lloyd/Kristine E. Kokeny/Ying J. Hitchcock/ Matthew M. Poppe/David K. Gaffney/Randa Tao (2020): Radiation therapy and secondary malignancy in Li-Fraumeni syndrome: A hereditary cancer registry study, in: *Cancer Medicine*, Bd.9, Nr.21, S. 7954-7963, [online] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cam4.3427> [abgerufen am 25. Juni 2023].

Heuser, Michael/Felicitas Thol/Arnold Ganser (2016): Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential, in: *Deutsches Ärzteblatt*, Bd.113, Nr.18, S. 317-322 [online] <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2016.0317> [abgerufen am 03. März 2023].

Heymann, Steve/Suzette Delalogue/Arslane Rahal/Oliver Caron/Thierry Frebourg/Lise Barreau/Corinne Pachat/ Marie-Christine Mathieu/Hugo Marsiglia/ Céline Bourcier (2010): Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome, in: *Radiation Oncology*, Bd.5, Nr.1, S. 104, [online] <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-5-104> [abgerufen am 21. Juni 2023].

Horn, Florian (2020): *Biochemie des Menschen*, 8. überarbeitete und erweiterte Auflage, Stuttgart, Deutschland: Thieme.

International Agency for Research on Cancer (IARC) (2019): New release of the IARC TP53 Database, International Agency for Research on Cancer (IARC) [online] <https://www.iarc.who.int/news-events/new-release-of-the-iarc-tp53-database-2019/> [abgerufen am 26. Februar 2023].

Kasper, Edwige/Emilie Angot/Elodie Colasse/Lionel Nicol/ Jean-Christophe Sabourin/Sahil Adriouch/Yann Lacoume/Camille Charbonnier/Sabine Raad/Thierry Frebourg/Jean-Michel Flaman/Gaëlle Bougeard (2018): Contribution of genotoxic anticancer treatments to the development of multiple primary tumours in the context of germline *TP53* mutations, in: *European Journal of Cancer*, Bd.101, S. 254-262, [online] <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804918309031> [abgerufen am 14. Juni 2023].

Kato, Shunsuke/Shuang-Yin Han/Wen Liu/Kazunori Otsuka/Hiroyuki Shibata/Ryunosuke Kanamaru/Chikashi Ishioka (2003): Understanding the function-structure and function-mutation relationships of p53 tumor suppressor protein by high-resolution missense mutation analysis, in: *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Bd.100, Nr.14, S. 8424-8429, [online] [https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1431692100?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1431692100?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) [abgerufen am 30. Jänner 2023].

Kenzelmann Brož, Daniela/Laura D. Attardi (2010): In vivo analysis of p53 tumor suppressor function using genetically engineered mouse models, in: *Carcinogenesis*, Bd.31, Nr.8, S. 1311-1318, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2915627/> [abgerufen am 02. Februar 2023].

Kerrigan, Kathleen/Jessica Chan/Jennie Vagher/Wendy Kohlmann/Anne Naumer/Jo Anson/Sara Low/Joshua Schiffman/Luke Maese (2021): Lung Cancer in Li-Fraumeni Syndrome, in: *JCO Precision Oncology*, Bd.5, S. 552-556, [online] <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/PO.20.00468> [abgerufen am 29. Juni 2023].

Kratz, Christian Peter/Claire Freycon/Kara N. Maxwell/Kim E. Nichols/Joshua D. Schiffman/D. Gareth Evans/Maria I. Achatz/Sharon A. Savage/Jeffrey N. Weitzel/Judy E. Garber/Pierre Hainaut/David Malkin (2021): Analysis of the Li-Fraumeni Spectrum Based on an International Germline *TP53* Variant Data Set, in: *JAMA Oncology*, Bd.7, Nr.12, S. 1800-1805, [online] <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2785678> [abgerufen am 11. Oktober 2022].

Kratz, Christian Peter/Verena Steinke-Lange/Isabel Spier/Stefan Aretz/Evelin Schröck/Elke Holinski-Feder (2021): Overview of the Clinical Features of Li-Fraumeni

Syndrome and the Current European ERN GENTURIS Guideline, in: *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, Bd.82, Nr.1, S. 42-49, [online]  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8747895/> [abgerufen am 29. Juni 2023].

Kreißl, Michael C./Maximilian Reinecke/Markus Luster (2020): Strahlenrisiken nach Radiojodtherapie, in: *Der Nuklearmediziner*, Bd.43, Nr.3, S. 213-217, [online]  
<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-1159-4392> [abgerufen am 27. August 2023].

Le, Anh N./Joanna Harton/Heena Desai/Jacquelyn Powers/Kristin Zelle/Angela R. Bradbury/Katherine L. Nathanson/Payal D. Shah/Abigail Doucette/Gary M. Freedman/Peter Gabriel/Susan M. Domchek/Suzanne P. MacFarland/Kara N. Maxwell (2020): Frequency of radiation-induced malignancies post-adjuvant radiotherapy for breast cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome, in: *Breast Cancer Research and Treatment*, Bd.181, Nr.1, S. 181-188, [online] <http://link.springer.com/10.1007/s10549-020-05612-7> [abgerufen am 23. Juni 2023].

Li-Fraumeni Syndrome Association (2022): History of Li-Fraumeni Syndrome (LFS) and the LFS Association, Li-Fraumeni Syndrome Association, [online]  
<https://www.lfsassociation.org/50-years-of-lfs/> [abgerufen am 04. Juli 2022].

Limacher, Jean-Marc/Thierry Frebourg/Shanti Natarajan-Ame/Jean-Pierre Bergerat (2001): Two Metachronous Tumors in the Radiotherapy, in: *International Journal of Cancer*, Bd.96, Nr.4, S. 238-242, [online]  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.1021> [abgerufen am 15. Juni 2023].

MacFarland, Suzanne P./Kristin Zelle/Jessica M. Long/Danielle McKenna/Petar Mamula/Susan M. Domchek/Katherine L. Nathanson/Garret M. Brodeur/Anil K. Rustgi/Bryson W. Katona/Kara N. Maxwell (2019): Earlier colorectal cancer screening may be necessary in patients with Li-Fraumeni Syndrome, in: *Gastroenterology*, Bd.156, Nr.1, S. 273-274. [online] <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508518350285> [abgerufen am 02. August 2023].

Mai, Phuong L./David Malkin,/Judy E. Garber/Joshua D. Schiffman/Jeffrey N. Weitzel/Louise C. Strong/Oliver Wyss/Luana Locke/Von Means/Maria Isabel Achatz/Pierre Hainaut/Thierry Frebourg/D. Gareth Evans/Eveline Bleiker/Andrea Patenaude/Katherine

Schneider/Benjamin Wilfond/June A. Peters/Paul M. Hwang/James Ford/Uri Tabori/Simona Ognjanovic/Phillip A. Dennis/Ingrid M. Wentzensen/Mark H. Greene/Joseph F. Jr. Fraumeni/Sharon A. Savage (2012): Li-Fraumeni syndrome: report of a clinical research workshop and creation of a research consortium, in: *Cancer Genetics*, Bd.205, Nr.10, S. 479-487, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3593717/> [abgerufen am 27. Juli 2022].

National Cancer Institute (NCI) (2022): About (The *TP53* Database), National Cancer Institute (NCI), [online] <https://tp53.isb-cgc.org/about#r20> [abgerufen am 26. Februar 2023].

NORD - National Organization for Rare Disorders (2021): Li-Fraumeni Syndrome, NORD - National Organization for Rare Disorders, [online] <https://rarediseases.org/rare-diseases/li-fraumeni-syndrome/> [abgerufen am 04. Juli 2022].

Oba, Leatrice/Ana F. Best/Phuong L. Mai/Maria Isabel Achatz/Paul S. Albert/Sharon A. Savage/Payal P. Khincha (2022): Utility of interim blood tests for cancer screening in Li Fraumeni syndrome, in: *Familial Cancer*, Bd.21, Nr.3, S. 333-336, [online] <https://link.springer.com/10.1007/s10689-021-00265-x> [abgerufen am 21. August 2023].

Orphanet (2022): Li-Fraumeni-Syndrom, Orphanet, [online] [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=DE&Expert=524#:~:text=Das%20Li%2DFraumeni%2DSyndrom%20\(%20und%20andere%20Krebsarten%20gekennzeichnet%20ist](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=524#:~:text=Das%20Li%2DFraumeni%2DSyndrom%20(%20und%20andere%20Krebsarten%20gekennzeichnet%20ist) [abgerufen am 04. Juli 2022].

Pschyrembel (2020): Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA), Pschyrembel [online] <https://www.pschyrembel.de/Multiplex%20Ligation-Dependent%20Probe%20Amplification/B1GTT> [abgerufen am 25. Februar 2023].

Penkert, Judith/Farina J. Strüwe/Christina M. Dutzmann/Beate B. Doergeloh/Emilie Montellier/Claire Freycon/Myriam Keymling/Heinz-Peter Schlemmer/Birte Sänger/Beatrice Hofmann/Tanja Gerasimov/Claudia Blattmann/Sebastian Fetscher/Michael Frühwald/Simone Hettmer/Uwe Kordes/Vita Ridola/Sabine Kroiss Benninger/Angela Mastronuzzi/Sarah Schott/Juliane Nees/Aram Prokop/Antje Redlich/Markus G. Seidel/Stefanie Zimmermann/Kristina W. Pajtler/Stefan M. Pfster, Pierre Hainaut/Christian P. Kratz (2022): Genotype–phenotype associations, in: *Journal of*

*Hematology & Oncology*, Bd.15, [online] <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01332-1> [abgerufen am 30. Jänner 2023].

Post, Sean M./Alfonso Quintás-Cardama/Vinod Pant/Tomoo Iwakuma/Amir Hamir/James G. Jackson/Daniela R. Maccio/Gareth L. Bond/David G. Johnson/Arnold J.

Levine/Guillermina Lozano (2010): A high-frequency regulatory polymorphism in the p53 pathway accelerates tumor development, in: *Cancer Cell*, Bd.18, Nr.3, S. 220-230, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2944041/> [abgerufen am 28. Jänner 2023].

Raad, Sabine/Marion Rolain/Sophie Coutant/ Céline Derambure/Raphael Lanos/Françoise Charbonnier/Jacqueline Bou/Emilie Bouvignies/Gwendoline Lienard/Stéphanie; Vasseur/Michael Farrell/Oliver Ingster/Stéphanie Baert Desurmont, Edwige Kasper/Gaëlle Bougeard/Thierry Frébourg/Isabelle Tournier, Isabelle (2020): Blood functional assay for rapid clinical interpretation, in: *Cancer Genetics*, Bd.58, Nr.12, S. 796-805, [online] <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmedgenet-2020-107059> [abgerufen am 26. Februar 2023].

Rainer, Petra/Julia Reisinger/Gunda Pristauz-Telsnigg/Jochen Bernd Geigl, Jochen Bernd (2020): Retrospektive Datenauswertung der Genetikambulanz der Univ. Frauenklinik in Kooperation mit dem Institut für Humangenetik der Med. Univ. Graz, [online] [https://forschung.medunigraz.at/fodok/suchen.publikationen\\_mug\\_autoren?sprache\\_in=de&menue\\_id\\_in=106&id\\_in=&publikation\\_id\\_in=183120](https://forschung.medunigraz.at/fodok/suchen.publikationen_mug_autoren?sprache_in=de&menue_id_in=106&id_in=&publikation_id_in=183120) [abgerufen am 26. Juli 2023].

Ramelow, Julian/Christopher D. Brooks/Li Gao/Abeer A. Almiman/Terence M. Williams/Miguel A. Villalona-Calero/Wenrui Duan (2020): The oncogenic potential of a mutant *TP53* gene explored in two spontaneous lung cancer mice models, in: *BMC Cancer*, Bd.20, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7414707/> [abgerufen am 02. März 2023].

Rengifo-Cam, William/Hailey M. Shepherd/Kory W. Jasperson/N. Jewel Samadder/Wade Samowitz/Sheryl R. Tripp/Joshua D. Schiffman/Wendy Kohlmann (2018): Colon Pathology Characteristics in Li–Fraumeni Syndrome, in: *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, Bd.16, Nr.1, S. 140-141 [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6071410/> [abgerufen am 06. Oktober 2022].

Salmon, A./D. Amikam/N. Sodha/S. Davidson/L. Basel-Vanagaite/R. A. Eeles/D. Abeliovich/T. Peretz (2007): Rapid Development of Post-radiotherapy Sarcoma and Breast Cancer in a Patient with a Novel Germline 'De-Novo' *TP53* Mutation, in: *Clinical Oncology*, Bd.19, Nr.7, S. 490-493, [online] <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0936655507006383> [abgerufen am 26. Juni 2023].

Schaaf, Christian P./Johannes Zschocke, Johannes (2018): *Basiswissen Humangenetik*, 3. Auflage, Berlin, Deutschland: Springer.

Schneider, Katherine/Kristin Zelle/Kim E. Nichols/Judy Garber (2019): Li-Fraumeni Syndrome, GeneReviews, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/> [abgerufen am 27. Juli 2022].

Shchelochkov, Oleg A. (2023): CDNA (COPY DNA), National Human Genome Research Institute, [online] <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Copy-DNA> [abgerufen am 11. Juli 2023].

Shorokhova, Mariia/Nikolay Nikolsky/Tatiana Grinchuk (2021): Chromothripsis - Explosion in Genetic Science, in: *Cells*, Bd.10, Nr.5, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8147837/> [abgerufen am 03. August 2022].

Sloan, Frank A./Hellen Gelband (2007): *Cancer Causes and Risk Factors and the Elements of Cancer Control*, National Academies Press (US), [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54025/> [abgerufen am 29. Juni 2023].

Soussi, Thierry (2017): UMD *TP53* Mutation Database, The *TP53* Web Site, [online] <https://p53.fr/tp53-database> [abgerufen am 01. März 2023].

Steensma, David P./Rafael Bejar/Siddhartha Jaiswal/R. Coleman Lindsley/Mikkael A. Sekeres/Robert P. Hasserjian/Benjamin L. Ebert (2015): Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes, in: *Blood*, Bd.126, Nr.1, S. 9-16, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4624443/> [abgerufen am 03. März 2023].

Stuppia, Liborio/Ivana Antonucci/ Giandomenico Palka/Valentina Gatta (2012): Use of the MLPA Assay in the Molecular Diagnosis of Gene Copy Number Alterations in Human

Genetic Diseases, in: *International Journal of Molecular Sciences*, Bd.13, Nr.3, S. 3245-3276, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317712/> [abgerufen am 25. Februar 2023].

Thariat, Juliette/ Francois Chevalier/Daniel Orbach/Luc Ollivier/ Pierre-Yves Marcy/ Nadege Corradini/Arnaud Beddok/Nicolas Foray/ Gaelle Bougeard (2021): Avoidance or adaptation of radiotherapy in patients with cancer with Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes, in: *The Lancet Oncology*, Bd.22, Nr.12, S. e562-e574, [online] <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204521004253> [abgerufen am 25. August 2023].

Universitätsklinikum Bonn, Institut für Humangenetik (o. D.): Li-Fraumeni-Syndrom (LFS), Universitätsklinikum Bonn, Institut für Humangenetik, [online] <https://www.humangenetics.uni-bonn.de/de/beratung/diagnostik/Molekulargenetische-Diagnostik/li-fraumeni-syndrom-lfs/li-fraumeni-syndrom-lfs> [abgerufen am 25. Juli 2023].

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (2023): Next Generation Sequencing (NGS), Universitätsklinikum Schleswig-Holstein [online] <https://www.uksh.de/humangenetik/Diagnostik/Molekulargenetik/Next+Generation+Sequencing+%28NGS%29.html> [abgerufen am 25. Februar 2023].

Universität Würzburg (2023): Erbliche Tumordispositionen NGS - Cancer-Panel-Analysen, Universität Würzburg [online] <https://www.biozentrum.uni-wuerzburg.de/humangenetik/patientenversorgung/diagnostikangebot/erbliche-tumordispositionen-ngs/> [abgerufen am 15. Oktober 2023].

Wagener, Christoph/Oliver Müller (2010): *Molekulare Onkologie - Entstehung, Progression und klinische Aspekte*, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage, Stuttgart, Deutschland: Thieme.