



# Genetische Krebsprädispositionssyndrome

Christina M. Dutzmann<sup>1</sup>, Kristian W. Pajtler<sup>2,3,4</sup>, Stefan M. Pfister<sup>2,3,4</sup>, Christian P. Kratz<sup>1</sup>, Beate B. Dörgeloh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover

<sup>2</sup> Hopp Kindertumorzentrum am NCT Heidelberg (KITZ)

<sup>3</sup> Abteilung Pädiatrische Neuroonkologie, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

<sup>4</sup> Klinik für Kinderheilkunde III, Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg

Genetische Krebsprädispositionssyndrome (KPS) gelangen zunehmend in den Fokus klinischen und wissenschaftlichen Interesses. Bei den KPS handelt es sich um eine heterogene Gruppe genetischer Erkrankungen, denen allen ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von Malignomen gemein ist. Während im Erwachsenenalter mutagene Noxen eine wesentliche Rolle in der Kanzerogenese zukommt, ist die häufigste bislang bekannte Ursache für Krebs im Kindesalter die genetische Prädisposition. In mindestens 8 % der an Krebs erkrankten Kinder werden Mutationen in KPS-Genen detektiert [1]. Von den jährlich 2.100 malignen Neuerkrankungen im Kindesalter in Deutschland entstehen mindestens 160 Krebserkrankungen auf dem Boden einer erblichen Veranlagung. Weit über 100 krebsdisponierende Gene, die ein definiertes KPS verursachen, sind heute bekannt und die Anzahl ist steigend [2]. Um der wachsenden klinischen Relevanz genetischer KPS Rechnung zu tragen, werden nachfolgend exemplarisch vier der bekanntesten KPS vorgestellt und Informationen zu Diagnose, klinischen Aspekten, Therapie und Tumorfrüherkennungsempfehlungen gegeben. Informationen zu weiteren KPS und zu unserem KPS-Register finden Sie unter [www.krebs-praedisposition.de](http://www.krebs-praedisposition.de).

## Li-Fraumeni-Syndrom

### Definition

Das Li-Fraumeni-Syndrom (LFS) ist ein hoch-aggressives und häufig bereits im Kindesalter zu Malignomen disponierendes KPS. Im Vordergrund stehen als sogenannte „Core Cancers“ die Knochen- und Weichteilsarkome (insbesondere das Osteosarkom), Hirntumore (Medulloblastom vom Sonic-Hedgehog-Subtyp, Choroid-Plexus-Karzinom, Gliome), das prämenopausale Mammakarzinom, das hochaggressive adrenokortikale Karzinom (ACC) und Leukämien (v. a. hypodiploide ALL) [3].

Ursächlich ist eine zumeist autosomal-dominant vererbte Keimbahnmutation in dem Gen, welches das Tumor Protein 53 kodiert (*TP53*) [4, 5]. *TP53* ist ein Tumorsuppressor, dessen Genprodukt (p53-Protein) als Transkriptionsfaktor agiert. Es wird durch zellulären Stress, beispielsweise DNA-Schäden, aktiviert

und durch multiple anti-Tumor-Signalwege reguliert. 7–25 % der LFS-Fälle entstehen auf dem Boden einer Neumutation [6]. Bei einer Prävalenz von > 1:5.000 Trägern einer *TP53*-Keimbahnmutation, würden alleine in Deutschland 16.000 Träger einer *TP53*-Keimbahnmutation leben. In einer brasilianischen Subpopulation mit der Foundermutation p.R337H erreicht das LFS sogar eine Inzidenz von etwa 1:375 [7]. Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist Gegenstand aktueller Studien. Genetische Modifier stehen derzeit im wissenschaftlichen Fokus, sie spielen in der Penetranz mutmaßlich eine wesentliche Rolle. Die kumulative Tumorzinzenz bei LFS beträgt bis zum 70. Lebensjahr nahezu 100 % (50 % für Frauen bis zum 31. Lebensjahr; 50 % für Männer bis zum 46. Lebensjahr) [8]. Im Angesicht der Komplexität der *TP53*-Mutation ist jedoch nach neuesten Studien eine breite Diversität phänoty-

pischer Präsentation anzunehmen. Bereits im ersten Lebensjahr entwickeln 4 % der Kinder mit LFS einen Tumor, bis zum 5. Lebensjahr sind es 22 % und bis zum 18. Lebensjahr haben bereits 41 % der Kinder einen Tumor entwickelt [9]. Nicht alle Patienten mit einer *TP53*-Mutation haben das klassische Vollbild des Syndroms, es ist jedoch noch nicht möglich, im Einzelfall zuverlässige Vorhersagen zum Krebsrisiko zu machen. Interessanterweise errechnet eine neue Studie, dass 1,5 % aller Kinder mit einer Krebserkrankung eine *TP53*-Keimbahnmutation aufweisen [10].

### Diagnose

Bei Bestehen der klassischen LFS-Diagnosekriterien [11] ist eine *TP53*-Keimbahnmutation in 70 % der Patienten zu detektieren [5]:

- Ein Patient mit Sarkom-Diagnose im Alter ≤ 45 Jahren UND





Kinder (Geburt bis 18 Jahre)	
<b>Allgemein</b>	KU alle 3–4 M inkl. Blutdruckmessung, Erhebung anthropometrischer Daten (Perzentilenknick?), cushingoides Aussehen?, Zeichen von Virilisierung?, neurologischer Status niedrigschwellige Arztkonsultation (Pädiater) bei medizinischen Bedenken
<b>ACC</b>	Sonographie Abdomen + Becken alle 3–4 M bei unzureichender sonographischer Verfügbarkeit oder Qualität: Labor (Blutentnahme <sup>1,2</sup> ) alle 3–4 M: Gesamt-Testosteron, DHEA und Androstendion
<b>ZNS-Tumor</b>	jährlich kraniale MRT (erste MRT mit KM, danach ohne KM bei vorherigem Normalbefund)
<b>Weichteil- und Osteosarkom</b>	jährliche Ganzkörper-MRT <sup>3</sup>
Erwachsene	
<b>Allgemein</b>	vollständige KU alle 6 M niedrigschwellige Arztkonsultation (Hausarzt, Internist) bei medizinischen Bedenken
<b>Brustkrebs</b>	Risikobewusstsein (ab 18 J) KU zweimal jährlich (ab 20 J) jährliches Brust-MRT-Screening (20–75 J) <sup>4</sup> risikominimierende bilaterale Mastektomie erwägen
<b>ZNS-Tumor</b>	jährlich kraniale MRT (erste MRT mit KM, danach ohne KM bei vorherigem Normalbefund (ab 18 J))
<b>Weichteil- und Osteosarkom</b>	jährliche Ganzkörper-MRT <sup>3</sup> Sonographie Abdomen + Becken alle 12 M
<b>Gastrointestinale Tumore</b>	ÖGD und Koloskopie alle 2–5 J (ab 25 J)
<b>Melanom</b>	jährliche dermatologische Untersuchung (ab 18 J)
Abkürzungen: KU: klinische Untersuchung, M: Monate, J: Jahre, DHEA: Dehydroepiandrosteronsulfat, MRT: Magnetresonanztomographie, KM: Kontrastmittel, ÖGD: Ösophagogastroduodenoskopie	
1 Serielle Blutentnahme, die zur selben Tageszeit gewonnen und im selben Laboratorium verarbeitet wurden	
2 Wirksamkeit der biochemischen Überwachung zum Nachweis von adrenokortikalen Karzinomen nicht nachgewiesen	
3 Brust-MRT/ Sonographie Abdomen + Becken mit jährlicher Ganzkörper-MRT abwechseln (mindestens ein Scan alle 6 M)	

Tab. 1: Untersuchungsempfehlungen nach den aktuellen AACR-Guidelines [22].

Differentialdiagnostisch müssen das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom aufgrund einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation sowie das CMMRD/Lynch-Syndrom bedacht werden.

Besonderheiten bei der Behandlung nach Standardprotokoll ergeben sich aus dem DNA-Reparaturdefekt: Sofern es unter Erhaltung eines kurativen Therapieansatzes möglich ist, sollte eine Strahlentherapie vermieden werden. Ebenso sollte, wenn das vertretbar ist, auf alkylierende Substanzen und andere genotoxische Substanzen verzichtet werden. Der primäre Behandlungserfolg bleibt jedoch den Sekundärfolgen übergeordnet. Alternative Therapien wie beispielsweise mutationspezifische Antikörper und Immunmodulatoren sind vielversprechende Optionen, aber derzeit noch nicht verfügbar.

### Früherkennungsempfehlungen

Die Ergebnisse einer Studie, welche den Nutzen der bereits im „Toronto-Protokoll“ formulierten Empfehlungen zur Tumorfrüherkennung untersucht hat, bestätigten einen Überlebensvorteil durch Tumor-Surveillance [21].

Die Empfehlungen zur Tumorfrüherkennung für Patienten mit LFS beginnen mit der klinischen und genetischen Diagnosestellung und gelten lebenslang. Die nachfolgenden Untersuchungsempfehlungen orientieren sich an den aktuellen AACR Guidelines (► Tab. 1) [22].

### CMMRD

Das konstitutionelle Mismatch-Repair-Defizienz-Syndrom (Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome, CMMRD) resultiert aus biallelischen Keimbahnmutationen in einem Mismatch-Reparatur-Gen

(*MSH2*, *MSH6*, *MLH1* oder *PMS2*) und ist ein seltenes, hochaggressives, ebenfalls bereits im Kindesalter zu malignen Erkrankungen führendes Krebsprädispositionssyndrom, welches für Leukämien und Lymphome, Hirntumore, Lynch-Syndrom-assoziierte Tumore und andere Neoplasien prädisponiert. Phänotypisch zeigt sich häufig das Bild einer Neurofibromatose Typ 1 [23–25].

Daneben können auch Keimbahn-deletionen im *EPCAM*-Gen (upstream des *MSH2*-Gens) zur Hypermethylierung des *MSH2*-Promotors und folglich zum Fehlen von *MSH2* führen und damit ein CMMRD auslösen [26].

Das CMMRD folgt einem autosomal-rezessiven Erbgang, weshalb die Prävalenz in Regionen mit hoher Konsanguinitätsrate erhöht ist. Durch das frühe und aggressive Auftreten maligner Neoplasien erreichen die meisten Kinder nicht das Erwachsenenalter.

### Diagnostik

Die Diagnose CMMRD sollte in Betracht gezogen werden bei Krebspatienten, die gleichzeitig eines oder mehrere der folgenden Merkmale aufweisen [27]:

- Café-au-lait-Flecken, andere NF1-typische oder hypopigmentierte Hautveränderungen
- Konsanguine Eltern
- Positive Familienanamnese hinsichtlich LS-assoziiierter Tumore
- Zweite Krebserkrankung
- Geschwisterkind mit Krebserkrankung im Kindesalter

Das europäische Konsortium „Care for CMMRD (C4CMMRD)“ entwickelte parallel ein Diagnostik-Protokoll, nach dem der Verdacht auf das Vorliegen eines CMMRD bei drei oder mehr Punkten besteht (► Tab. 2).



Neben der klinischen Diagnostik kann eine Immunhistochemie der Mismatch-Reparaturproteine im Tumormaterial oder bei hämatologischen Krebserkrankungen bzw. gesunden Personen mit Verdacht auf CMMRD aus einer Hautbiopsie richtungsweisend sein [28].

Die Diagnose sollte durch eine Mutationsanalyse der vier *MMR*-Gene verifiziert werden. Dadurch können sowohl homozygote als auch heterozygote Träger der Mutation identifiziert werden.

**Klinische Präsentation**

Charakteristisch für das CMMRD ist das frühe Auftreten von Krebserkrankungen (► Tab. 3) im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter, wobei das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation bei 7,5 Jahren liegt [28]. Das mittlere Überleben nach Diagnosestellung der ersten malignen Neoplasie liegt bei weniger als 30 Monaten [29].

Biallelische Keimbahnmutationen der *MMR*-Gene zeigen häufig das phänotypische Bild einer Neurofibromatose Typ 1, verbunden mit verschiedenen, bereits im Kindesalter auftretenden Krebserkrankungen. Mutationen in *MSH6* und *PMS2* sind deutlich häufiger und präsentieren ein anderes klinisches Bild als Mutationen in *MLH1* und *MSH2*. Letztere führen häufiger zu hämatologischen Krebserkrankungen und das durchschnittliche Alter bei der ersten malignen Manifestation ist geringer als bei Trägern biallelischer Mutationen in *MSH6* oder *PMS2*. Patienten mit Mutationen in *MSH6* oder *PMS2* neigen v. a. zu Lynch-Syndrom (LS)-assoziierten Krebserkrankungen sowie Hirntumoren und entwickeln nach überlebter erster Krebserkrankung meist eine weitere [27].

Aufgrund der geringen monoallelen Penetranz von *PMS2* und *MSH6*

haben erkrankte Kinder nicht selten unbeeinträchtigte Eltern, obwohl diese Träger des defekten Gens sind.

**Therapie**

Für die Behandlung von CMMRD-Patienten gibt es bislang keine standardisierten Empfehlungen. Anders

<b>Krebserkrankungen/vorherige Krebserkrankungen:</b> eine ist obligatorisch; falls bei dem Patienten mehr als eine Krebserkrankung vorliegt, müssen entsprechende Punkte addiert werden	
LS-assoziierte Tumore im Alter < 25 Jahre	3 Pkt.
Multiple Adenome des Darms im Alter < 25 Jahre ohne APC/MUTYH-Mutation(en) oder einzelnes Adenom mit high-grade Dysplasie im Alter < 25 Jahre	3 Pkt.
Gliom WHO-Grad III oder IV im Alter < 25 Jahre	2 Pkt.
NHL der T-Linie oder sPNET	2 Pkt.
Jede Krebserkrankung im Alter < 18 Jahre	1 Pkt.
Zusätzliche Merkmale: optional; falls mehr als eines der folgenden vorliegt, müssen entsprechende Punkte addiert werden	
Klinische Zeichen einer NF1 und/oder ≥ 2 hyperpigmentierte und/oder hypopigmentierte Hautveränderungen Ø > 1 cm am Patienten	2 Pkt.
Vorliegen eines LS bei einem erst- oder zweitgradig Verwandten	2 Pkt.
Krebserkrankung aus dem LS-Spektrum* im Alter < 60 Jahre bei einem erst-, zweit- oder drittgradig Verwandten	1 Pkt.
Geschwisterkind mit Krebserkrankung aus dem LS-Spektrum*, high-grade Gliom, sPNET oder NHL	2 Pkt.
Geschwisterkind mit jeder Art von Krebserkrankung im Kindesalter	1 Pkt.
Multiple Pilomatrixome am Patienten	2 Pkt.
Ein Pilomatrixom am Patienten	1 Pkt.
Corpus-callosum-Agenesie oder nicht-Therapie-induziertes Kavernom am Patienten	1 Pkt.
Konsanguine Eltern des Patienten	1 Pkt.
Fehlen/verminderte Spiegel von Ig2/4 und/oder IgA	1 Pkt.
Abkürzungen: LS: Lynch-Syndrom, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom, sPNET: supratentorieller primitiver neuroektodermaler Tumor, NF1: Neurofibromatose Typ 1	
*Kolorektales Karzinom, Endometrium-, Dünndarm-, Ureter-, Nierenbecken-, Gallengangs-, Magen-, Blasenkarzinom	

Tab. 2. Diagnostik-Protokoll für das Vorliegen eines CMMRD (nach [28]).

<b>Hämatologische Krebserkrankungen (Durchschnittsalter bei Erstdiagnose 6,6 Jahre)</b>
NHL, v.a. T-lymphoblastisches NHL, und andere Lymphome
Akute lymphoblastische Leukämie (ALL), v. a. T-Zell-ALL
Akute myeloische Leukämie (AML)
Atypische chronisch myeloische Leukämie
Akute Leukämie
<b>Hirntumore (Durchschnittsalter bei Erstdiagnose 10,3 Jahre)</b>
Glioblastom und andere astrozytische Tumore
Supratentorieller primitiver neuroektodermaler Tumor
Medulloblastom
<b>Lynch-Syndrom-assoziierte Krebserkrankungen</b>
Kolorektales Karzinom
Dünndarmkarzinome
Endometrium-/Ovarialkarzinom
Ureter-/Nierenbeckenkarzinom
<b>Andere</b>
Sarkome (Osteosarkom, Rhabdomyosarkom)
Neuroblastom
Wilms-Tumor
Infantile Myofibromatose
Mammakarzinom
Primitiv neuroektodermaler Tumor des Ovars

Tab. 3: Das Auftreten früher Krebserkrankungen im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter ist charakteristisch für das CMMRD (nach [27–29]).



als bei anderen DNA-Reparatur-Defekten wurde beim CMMRD bislang keine erhöhte Zytotoxizität als Folge einer Radio- oder Chemotherapie beobachtet [30]. Zu beachten ist dagegen die bestehende Therapieresistenz bei der Verwendung von Zytostatika wie Mercaptopurin und Temozolomid, die ein adäquates Mismatch-Reparatur-System nutzen, um ihre Wirkung zu entfalten. Alkylierende Substanzen oder Anthrazykline haben dagegen keine eingeschränkte Wirksamkeit und können für die Behandlung von Patienten mit CMMRD in Betracht gezogen werden [31–33]. Des Weiteren konnten in Einzelfällen signifikante Effekte bei der Therapie rezidivierender Glioblastome unter Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren erreicht werden [34].

#### Früherkennung

Das EU-Konsortium C4CMMRD und das internationale BMMRD haben auf Grundlage aktuell verfügbarer Daten zu Krebserkrankungen bei CMMRD und jeweiligem Krankheitsbeginn ein Protokoll zu Früherkennungsuntersuchungen von CMMRD-Patienten entwickelt (► Tab. 4) [30, 35, 36].

## Beckwith-Wiedemann-Syndrom

### Definition

Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS) ist eine (epi)genetisch bedingte Multisystemerkrankung aus der Gruppe der molekularen Imprinting-Defekte. Der klinisch sehr heterogene Phänotyp des BWS umfasst Bauchwanddefekte (Omphalozele), Makroglossie, Organomegalie, Großwuchs (Gigantismus), der auch lateralisiert sein kann, neonatale Hypoglykämien und eine Prädisposition zur Entwicklung embryonaler Tumore (überwiegend Nephroblastome und Hepatoblastome).

Das BWS entsteht durch genetische und epigenetische Veränderungen der chromosomalen Region 11p15.5 auf Chromosom 11, wo fetales Wachstum u. a. über Wachstumsfaktoren (wie IGF2) und Zellzyklusinhibitoren (CDKN1C) reguliert wird. Diese Veränderungen führen aufgrund vielfältiger Mosaikkonstellationen zu einer molekularen Heterogenität, die sich in multiplen variablen Phänotypen widerspiegelt. Das „klassische“ BWS, der isolierte einseitige Großwuchs und das „atypische“ BWS werden aufgrund der gemeinsamen molekularen Pathomechanismen un-

ter dem Begriff „Beckwith-Wiedemann-Syndrom-Spektrum“ (BWSp) zusammengefasst. Dabei geht das atypische BWS mit molekularen Veränderungen in der bekannten Imprinting-Region einher, jedoch ist es trotz eines überlappenden Phänotyps nicht sicher einem der beiden vorgenannten Gruppen zuzuordnen.

Die Prävalenz wird mit etwa 1 : 10.000 angegeben. Der Erbgang variiert in Abhängigkeit der molekulargenetischen Veränderung. Etwa 10–15 % der Mutationen sind familiären Ursprungs, wobei ein autosomal-dominanter Erbgang vom elterlichen Geschlecht des Mutationsträgers abhängig erscheint. Die Mehrzahl der genetischen Veränderungen entsteht jedoch als de novo Mutation mit einem niedrigen Wiederholungsrisiko. Bei dem klassischen BWS findet sich eine enge Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp. Das Risiko für eine maligne Erkrankung unterscheidet sich nach individueller Mutation deutlich und rangiert zwischen 2,6–28 % [37, 38].

Krebsrisiko bis zur Vollendung des 7. Lebensjahres:

- IC2-Hypomethylierung 2,6 % (v. a. Hepatoblastome)
- IC1-Hypermethylierung 28,1 % (v. a. Nephroblastome)
- Uniparentale Disomie 16 % (v. a. Nephroblastome)
- *CDKN1C*-Mutation 6,9 % (v. a. Neuroblastome)

### Diagnose

Zum BWSp gehören [37, 38]:

- Patienten mit klinisch diagnostiziertem BWS und Nachweis einer molekulargenetischen Veränderung in 11p15.
- Patienten mit klinisch diagnostiziertem BWS ( $\geq 4$  Punkte der Diagnosekriterien) ohne nachgewie-

Kinder (Geburt bis 18 Jahre)	
Hirntumore	kraniale MRT (nicht durch GK-MRT zu ersetzen) ab Diagnose CMMRD alle 6 M und bei klinischem Verdacht Sonographie durch die offene Fontanelle ist kein adäquater Ersatz für MRT
Diverse Tumore	GK-MRT ab 6 J (oder sobald ohne Anästhesie durchführbar) einmal jährlich (kann kraniale MRT nicht ersetzen)
Leukämien	großes Blutbild ab 1 J alle 6 M
Lymphome	Sonographie Abdomen ab 1 J alle 6 M (kann im Wechsel mit GK-MRT erfolgen)
Gastrointestinale Tumore	Koloskopie ab 6 J einmal jährlich ab dem Auftreten von Polypen alle 6 M ÖGD sowie Kapselendoskopie ab 8 J einmal jährlich präventive Kolektomie abhängig von der Zahl der Polypen und deren Grad der Dysplasie
Erwachsene	
Allgemein	Fortsetzen der Maßnahmen des Kindes- und Jugendalters und zusätzlich:
Tumore des Genitaltraktes und der Harnwege	Gynäkologische Untersuchung, transvaginale Sonographie, Endometriumbiopsie (Pipelle-Methode) Urinzytologie, Urin-Stix einmal jährlich (siehe LS-Leitlinien)

Abkürzungen: MRT: Magnetresonanztomographie, GK-MRT: Ganzkörper-MRT, M: Monate, J: Jahre, ÖGD: Ösophagogastroduodenoskopie

Tab. 4: Protokoll zu Früherkennungsuntersuchungen von CMMRD-Patienten [30, 35, 36].



- sene molekulargenetische Veränderungen.
- Patienten mit atypischen klinischen Symptomen und bekannter molekulargenetischer Veränderung in 11p15.
  - Patienten mit einseitigem Großwuchs (lateralized overgrowth = LO), wenn sie ebenfalls eine bekannte molekulargenetische Veränderung in 11p15 aufweisen.

#### Hauptkriterien:

(2 Punkte pro Symptom)

- Makroglossie
- Omphalozele
- Lateralisierter Großwuchs
- Multifokale/bilaterale Wilms-Tumore oder Nephroblastomatose
- Hyperinsulinismus (wenn postnatale Hypoglykämie länger als eine Woche andauert und/oder intensiver Behandlung bedarf)
- Pathologische Befunde: Adrenokortikale Zytomegalie, plazentale mesenchymale Dysplasie, Pankreasadenomatose

#### Nebenkriterien:

(1 Punkt pro Symptom)

- Geburtsgewicht > +2SD
- Fazialer Nävus flammeus
- Polyhydramnion/Plazentomegalie
- Ohrfalten/Ohrgrübchen
- Transiente Hypoglykämie/Hyperinsulinismus
- Typische BWS-Tumore (Neuroblastom, Rhabdomyosarkom, unilateraler Wilmstumor, Hepatoblastom, Adrenokortikales Karzinom, Phäochromozytom)
- Nephromegalie/Hepatomegalie
- Nabelhernie/Rektusdiastase

Bei  $\geq 2$  Punkten empfiehlt sich eine molekulargenetische Testung. Bei 80 % der Patienten sind bekannte Veränderungen auf Chromosom 11 nachweisbar [37, 38]:

- Nachweis von Hypomethylierung der maternalen IC2 in 50 % der Fälle

- Hypermethylierung der maternalen IC1 in 5–10 % der Fälle
- paternale uniparentale Disomie in 20 % der Fälle
- Punktmutationen in *CDKN1C* in 5 % der Fälle
- chromosomale Veränderungen in < 5 % der Fälle

#### Klinische Präsentation

Das BWS präsentiert sich im Kindesalter mit variablem Phänotyp der oben genannten klinischen Charakteristika.

Eine Makroglossie (bei 85 % vorhanden) und schwer korrigierbare Hypoglykämien mit hohem Glukose-Substitutionsbedarf (bei ca. 50 % vorhanden) legen die klinische Diagnose oftmals bereits in der Neonatalperiode nahe. Die Makroglossie kann erheblich sein und durch Fütterungsschwierigkeiten, Atemwegsobstruktion und persistierende Hypersalivation problematisch werden. Etwa 40 % der Kinder benötigen eine operative Zungenverkleinerung. Trotz BWS-assoziiertes Frühgeburtlichkeit, Bauchwanddefekten und Hyperinsulinismus entwickeln sich die meisten Neugeborenen regelrecht. Eine neurokognitive Entwicklungsverzögerung kann nach schweren neonatalen Hypoglykämien oder bei chromosomalem Rearrangement auftreten. Die Organomegalie bereitet klinisch kaum Beschwerden. Der lateralisierte Großwuchs sollte konservativ überwacht und eine Beinlängendifferenz ggf. korrigiert werden.

Bis zur Vollendung des 7. Lebensjahres haben Kinder mit BWSp abhängig vom Genotyp ein vielfach erhöhtes Krebsrisiko, so dass engmaschige Früherkennungsuntersuchungen empfohlen werden. Vor der Pubertät gleicht sich das Krebsrisiko dem der Normalbevölkerung an. Im Erwachsenenalter sind die klinischen Symptome häufig nur

noch sehr diskret oder nicht mehr erkennbar [37, 38].

*Tumor-Surveillance* für BWS-assoziierte embryonale Tumoren (abhängig vom Genotyp) [37, 38]:

- Abdomen-Sonografie alle 3 Monate bis zur Vollendung des 7. Lebensjahres für alle Kinder mit BWS, außer für Kinder mit IC2-Hypomethylierung.
- Für Kinder mit IC2-Hypomethylierung wird keine Früherkennung empfohlen.
- Kein routinemäßiges Screening des  $\alpha$ -Fetoproteins.
- Kein routinemäßiges Screening der Urin-Katecholamine.
- Bei klinischen Symptomen, die tumorassoziiert sein könnten oder bei elterlicher Sorge, wird eine frühzeitige, niedrigschwellige Diagnostik empfohlen.
- Die onkologische Therapie bei BWSp kann vom Standard-Regime abweichen und sollte mit den jeweiligen Studienleitungen abgestimmt werden.

#### DICER1-Syndrom

Das DICER1-Syndrom ist ein genetisches KPS, das auf Keimbahnmutationen im *DICER1*-Gen beruht und für das pleuropulmonale Blastom (PPB), zystische Nephrom, Keimstrangtumoren des Ovars, Tumoren der Schilddrüse und zahlreiche weitere benigne sowie maligne Neoplasien prädisponiert.

Die zugrunde liegende Mutation führt zu Defekten in der Endonuklease DICER1 und somit zu einer fehlerhaften Spaltung von Vorläufer-Doppelstrang microRNA in reife microRNA [39]. 20 % der Fälle liegt eine *de novo* Mutation zugrunde, wohingegen 80 % autosomal-dominant mit inkompletter Penetranz vererbt werden; während in einer Familie selten mehr als eine Person mit PPB diagnostiziert wird, ist die Penetranz bei anderen Manifesta-



tionen wie der nodulären Hyperplasie der Schilddrüse oder benignen Lungenzysten deutlich höher [40].

### Diagnostik

Eine genetische Beratung und Testung hinsichtlich des Vorliegens eines DICER1-Syndroms sollte bei Auftreten folgender Tumore angeboten werden [41]:

- Pleuropulmonales Blastom (PPB)
- Lungenzyste(n) im Kindesalter, v. a. wenn multi-septiert, multipel oder bilateral
- Thorakales embryonales Rhabdomyosarkom (ERMS)
- Zystisches Nephrom
- Keimstrangtumore des Ovars (Sertoli-Leydig-Zelltumor, juveniler Granulosazelltumor, Gynandroblastom)
- Embryonales Rhabdomyosarkom (ERMS) der Zervix (Sarcoma botryoides)
- Struma multinodosa oder Schilddrüsenkarzinom bei  $\geq 2$  erstgradig Verwandten oder bei einem Indexpatienten mit positiver Familienanamnese für DICER1
- Struma multinodosa oder differenziertes Schilddrüsenkarzinom im Kindesalter
- Medulloepitheliom des Ziliarkörpers (CBME)

- Nasales chondromesenchymales Hamartom (NCMH)
- Hypophysenblastom
- Pineoblastom

Um die Diagnose zu sichern, ist der Nachweis einer heterozygoten Keimbahnmutation im *DICER1*-Gen erforderlich [42]. Sollte die dafür angewandte Sequenzanalyse keine pathogene Variante zeigen, so sollte im Anschluss eine Deletions-/Duplikationsanalyse durchgeführt werden.

### Klinische Präsentation

In ► Tabelle 5 sind die am häufigsten auftretenden Manifestationen zusammengefasst, welche im Rahmen eines DICER1-Syndroms in Kombination mit dem Alter der betroffenen Patienten sowie dem Durchschnittsalter bei Erstdiagnose der entsprechenden Manifestation auftreten können.

*Weitere Erkrankungen*, die in Verbindung mit Keimbahnvarianten im *DICER1*-Gen beschrieben wurden:

- Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (5–40 Jahre [10–20 Jahre]), Wilms-Tumor (3–13 Jahre), Juvenile hamartöse intestinale Poly-

pen (0–4 Jahre), Anaplastisches Sarkom der Niere (2–20 Jahre), Medulloblastom, Embryonales Rhabdomyosarkom der Blase (< 5 Jahre), Embryonales Rhabdomyosarkom des Ovars, Neuroblastom (< 5 Jahre), Kongenitale Phthisis bulbi (Geburt), Primitiv neuroektodermaler Tumor der Zervix.

### Therapie

Die Behandlung des DICER1-Syndroms muss sich stets nach der bei dem Patienten vorliegenden Tumorerkrankung richten. Darüber hinaus ist bei einigen Tumoren das Alter des Patienten relevant für die Art der Therapie. Häufig besteht diese aus einer initialen operativen Therapie gefolgt von einer Radio- und/oder Chemotherapie. Therapieresistenzen oder eine erhöhte Zytotoxizität sind dabei nicht bekannt.

PPB werden zunächst möglichst vollständig operativ reseziert. Darauf folgt eine Chemotherapie, deren Intensität abhängig ist vom Typ des PPB. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei der Typ I PPB bei 89 %, bei Typ II bei 74 % und bei Typ III bei 53 %. Dagegen ist bei Typ I<sub>r</sub> PPB eine 5-Jahres-Überlebensrate von 100 % zu verzeichnen [43].

Bei Keimstrangtumoren des Ovars wird je nach Stadium der Erkrankung eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie durchgeführt [44]. Die Prognose für Patientinnen mit diesen Tumoren ist insgesamt gut.

Zystische Nephrome müssen meist operativ behandelt werden. Liegt eine polyzystische Niere vor, kann eine vollständige unilaterale Nephrektomie notwendig sein [40].

### Früherkennung

Ein standardisiertes Vorgehen zur frühzeitigen Erkennung von Krebs-

Kinder (Geburt bis 18 Jahre)	Betroffene (Durchschnittsalter bei Erstdiagnose)
<b>PPB</b>	
Typ I PPB (zystisch)	0–24 Monate (8 Monate)
Typ II PPB (zystisch/solide)	12–60 Monate (31 Monate)
Typ III PPB (solide)	18–72 Monate (44 Monate)
Typ I <sub>r</sub> PPB (zystisch)	jedes Alter
<b>Keimstrangtumore des Ovars</b>	
Sertoli-Leydig-Zelltumor	2–45 Jahre (10–25 Jahre)
Juveniler Granulosazelltumor	sehr junge Mädchen oder > 10 Jahre
Gynandroblastom	selten Jugendliche, meist Erwachsene
Zystisches Nephrom	0–48 Monate
Struma multinodosa	5–40 Jahre (10–20 Jahre)
CBME	3–10 Jahre
ERMS der Zervix	4–45 Jahre (10–20 Jahre)
NCMH	6–18 Jahre
Hypophysenblastom	0–24 Monate
Pineoblastom	2–25 Jahre
Abkürzungen: PPB: Pleuropulmonales Blastom, CBME: Medulloepitheliom des Ziliarkörpers, ERMS: embryonales Rhabdomyosarkom, NCMH: nasales chondromesenchymales Hamartom	

Tab. 5: Häufig auftretende Manifestationen im Rahmen eines DICER1-Syndroms [39].

erkrankungen bei *DICER1*-Mutationen ist bisher nicht verfügbar, jedoch empfiehlt das International PPB Registry für Patienten mit diagnostizierter *DICER1*-Mutation:

- jährliche klinische Untersuchungen,
- bildgebende bzw. laborchemische Diagnostik je nach Art des Tumors, Patientenalter und klinischem Befund.

Die Empfehlungen der International PPB Registry hinsichtlich der verschiedenen malignen Neoplasien, die im Rahmen eines *DICER1*-Syndroms auftreten können, sind in ► Tabelle 6 dargestellt.

### Zusammenfassung

Die Auswirkungen einer genetischen Krebsprädisposition sind enorm. Vom Standard abweichende Therapieempfehlungen und alternative Behandlungsansätze sind aufgrund einer oftmals erhöhten Toxizität oder eingeschränkten Wirksamkeit mit konsekutiv schlechtem Therapieansprechen zu bedenken. Gleichzeitig ist eine erhöhte Mutagenität beim Einsatz gängiger Therapie-schemata zu beachten. Diese besteht beispielsweise aufgrund gestörter DNA-Reparaturmechanismen und a-priori genetisch-bedingt erhöhtem Risiko für die Entwicklung multipler Tumorerkrankungen bei Personen mit KPS. Tumorfrüherkennungsmaßnahmen begleiten die Patienten lebenslang. Eine genetische Beratung und Testung muss vor dem Hintergrund einer erblichen Keimbahnmutation weiteren Familienmitgliedern angeboten werden.

### Fazit für die Praxis

Eine Familienanamnese mit auffällig häufigen Krebserkrankungen, bilaterale, multifokale oder multiple Tumore, seltene Tumorentitäten und ein untypisches Präsentationsalter bei Tumordiagnose außerhalb der bekannten Prädisposition

<b>PPB</b>
KU: Atemnot, Brustschmerz, Fieber, Gewichtsverlust? CT Thorax zwischen 3 und 6 M, bei unauffälligem Befund nächste CT Thorax mit 2,5 bis 3 J Röntgen Thorax alle 6 M (0–8 J), danach jährlich (8–12 J)
<b>Tumore der Schilddrüse</b>
Sonographie Schilddrüse ab 8 J; bei unauffälligem Befund erneut nach 3 J bei neu aufgetretenen Asymmetrien und/oder Knoten der Schilddrüse vor oder nach Chemotherapie Funktionstests bei klinischen Hinweisen auf Hypo- oder Hyperthyreose
<b>Zystisches Nephrom</b>
KU: Bauchschmerzen, Schwellungen, Hämaturie? Sonographie Abdomen alle 6 M (0–8 J), danach jährlich
<b>Keimstrangtumore</b>
KU: Pubertas praecox, Amenorrhoe, Virilisierung, Raumforderungen? bei auffälligen Befunden entsprechend bildgebende/laborchemische Diagnostik Sonographie Becken alle 6–12 M von Geburt an bis ins Erwachsenenalter
<b>ERMS der Zervix</b>
KU: Hämaturie, unnormale vaginale Blutung? Blasenspiegelung bzw. Untersuchung der Zervix bei Auffälligkeiten
<b>CBME</b>
KU: Auffälligkeiten an Auge oder Orbita? Augenärztliche Untersuchung ab Kleinkindalter inkl. Messung der Sehschärfe
<b>NCMH</b>
KU von Säuglings- bis Erwachsenenalter Nasale Endoskopie bei ophthalmologischen Zeichen einer Orbitabeteiligung
<b>Hypophysenblastom</b>
Kraniale MRT bei Anzeichen eines Kortisol-Überschusses
<b>Pineoblastom</b>
KU: neurologische Auffälligkeiten, Cushing Syndrom, Diabetes insipidus? Kraniale MRT bei Hirndrucksymptomatik oder anderen neurologischen Auffälligkeiten Abkürzungen: KU: klinische Untersuchung, M: Monate, J: Jahre, CT: Computertomographie, PPB: Pleuropulmonales Blastom, CBME: Medulloepitheliom des Ziliarkörpers, ERMS: embryonales Rhabdomyosarkom, NCMH: nasales chondromesenchymales Hamartom

Tab. 6. Empfehlungen der International PPB Registry hinsichtlich verschiedener maligner Neoplasien, die im Rahmen eines *DICER1*-Syndroms auftreten können [41].

sporadischer Tumore gleicher Entität sollten an das Vorliegen eines KPS denken lassen [45] und legen eine genetische Abklärung nahe (► Abb. 2: Bogen) [2, 46].

Malignome, die auf dem Boden einer genetischen Krebsprädisposition entstanden sind, können sich in ihren genetischen Signaturen unterscheiden. Dieses Wissen kann bei der Diagnosestellung eines KPS genutzt werden, denn der klinische Phänotyp-Genotyp-Rückschluss ist nicht immer möglich.

### Literatur:

1. Zhang J, Nichols K, Downing J. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med* 2016; 374(14):1391–1391
2. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G, et al. Childhood cancer predisposition

syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A* 2017 Apr; 173(4):1017–1037

3. Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988; 48(18):5358–5362
4. Malkin D, Friend SH, Li FP, Strong LC. Germ-line mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1997; 336(10):734–734
5. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF, Nelson CE, Kim DH, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990; 250(4985):1233–1238
6. Chompret A, Brugières L, Ronsin M, Gardes M, Dessarps Freichey F, Abel A, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer* 2000; 82(12):1932–1937





Deutsche Übersetzung des Supplementary File aus Ripperger et al., AJMG (2017)

## Krebserkrankung im Kindesalter: Genetische Beratung indiziert?

adaptiert nach Jongmans et al. Eur J Med Genet 59 (2016) 116-125

*Ist mindestens ein Kriterium erfüllt, könnte die Familie von einer genetischen Beratung profitieren*

### 1. Familienanamnese (Stammbaum über 3 Generationen erfragen)

- ≥2 Krebsdiagnosen vor dem 18. Lebensjahr innerhalb der Familie, einschließlich Indexpatient
- Ein Elternteil oder ein Geschwisterkind des an Krebs erkrankten Kindes hat oder hatte eine Krebserkrankung vor dem 45. Lebensjahr
- ≥2 erst- oder zweitgradig Verwandte einer Elternseite mit Krebs vor dem 45. Lebensjahr
- Die Eltern des an Krebs erkrankten Kindes sind konsanguin

### 2. Bei dem erkrankten Kind wurde eine der folgenden Diagnosen gestellt (Indikator Tumore):

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Adrenokortikales Karzinom / Adenom                                | <input type="checkbox"/> Medulloblastom (SHH aktiviert)  |
| <input type="checkbox"/> ALL (Robertson'sche Translokation 15;21)                          | <input type="checkbox"/> Medulloblastom (WNT aktiviert, <i>CTNNB1</i> Wildtyp)   |
| <input type="checkbox"/> ALL (Ringchromosom 21)  | <input type="checkbox"/> Medulloepitheliom   |
| <input type="checkbox"/> ALL (niedrig hypodiploid)   | <input type="checkbox"/> Melanom   |
| <input type="checkbox"/> ALL Rezidiv ( <i>TP53</i> mutiert)                                | <input type="checkbox"/> Meningeom   |
| <input type="checkbox"/> AML (Monosomie 7)   | <input type="checkbox"/> Myelodysplastisches Syndrom   |
| <input type="checkbox"/> Basalzellkarzinom   | <input type="checkbox"/> Myeloproliferative Neoplasie (Ausnahme: CML)  |
| <input type="checkbox"/> Botryoides Rhabdomyosarkom des Urogenitaltrakts (Fusions-negativ) | <input type="checkbox"/> Myxom   |
| <input type="checkbox"/> Chondromesenchymales Hamartom                                     | <input type="checkbox"/> Nebenschilddrüsenkarzinom / -adenom   |
| <input type="checkbox"/> Choroid-Plexus-Karzinom / Tumor                                   | <input type="checkbox"/> Neuroendokriner Tumor   |
| <input type="checkbox"/> Endolymphatischer-Sack-Tumor                                      | <input type="checkbox"/> Nierenzellkarzinom  |
| <input type="checkbox"/> Fötales Rhabdomyom  | <input type="checkbox"/> Paragangliom / Phäochromozytom  |
| <input type="checkbox"/> Gastrointestinaler Stromatumor                                    | <input type="checkbox"/> Pineoblastom  |
| <input type="checkbox"/> Gonadoblastom   | <input type="checkbox"/> Plattenepithelkarzinom  |
| <input type="checkbox"/> Großzelliger kalzifizierender Sertoli-Zell-Tumor                  | <input type="checkbox"/> Pleuropulmonales Blastom  |
| <input type="checkbox"/> Hämangioblastom   | <input type="checkbox"/> Retinoblastom   |
| <input type="checkbox"/> Hepatoblastom ( <i>CTNNB1</i> Wildtyp)                            | <input type="checkbox"/> Rhabdoid-Tumor  |
| <input type="checkbox"/> Hepatozelluläres Karzinom   | <input type="checkbox"/> Rhabdomyosarkom mit diffuser Anaplasie  |
| <input type="checkbox"/> Hypophysäres Blastom  | <input type="checkbox"/> Schilddrüsenkarzinom (nicht-medullär)   |
| <input type="checkbox"/> Hypophysenadenom / -tumor   | <input type="checkbox"/> Schwannom   |
| <input type="checkbox"/> Infantile Myofibromatose  | <input type="checkbox"/> Schwannomatose  |
| <input type="checkbox"/> Juvenile myelomonozytäre Leukämie                                 | <input type="checkbox"/> Sehbahn gliom (mit klinischen NF1-Zeichen)  |
| <input type="checkbox"/> Juvenile polyposis  | <input type="checkbox"/> Sertoli-Leydig-Zell-Tumor   |
| <input type="checkbox"/> Keratozytisch odontogener Tumor                                   | <input type="checkbox"/> Subependymales Riesenzellaströzytom   |
| <input type="checkbox"/> Keimstrang-Stroma-Tumor mit anulären Tubuli                       | <input type="checkbox"/> Transiente myeloproliferative Erkrankung  |
| <input type="checkbox"/> Kleinzelliges hyperkalzämisches Ovarialkarzinom                   | <input type="checkbox"/> Zystisches Nephrom  |
| <input type="checkbox"/> Kolorektales Karzinom   | <b><input type="checkbox"/> Andere bei Kindern seltene Entitäten oder eher bei Erwachsenen typische Tumore bzw. ungewöhnlich frühes Erkrankungsalter</b> |
| <input type="checkbox"/> Maligner peripherer Nervenscheidentumor                           |  |
| <input type="checkbox"/> Medulläres Schilddrüsenkarzinom                                   |  |
| <input type="checkbox"/> Medulläres Nierenzellkarzinom                                     |  |

### 3. Tumoranalysen zeigen genetische Alteration, die auf Prädisposition hindeutet

### 4. Ein Kind mit ≥2 Primär-Neoplasien (z.B. sekundär, bilateral, multifokal, metachron)

### 5. Bei dem an Krebs erkrankten Kind bestehen kongenitale oder andere Auffälligkeiten

Zeichen	Denke an
<input type="checkbox"/> Kongenitale Anomalien	Organfehlbildungen, Skelettanomalien, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Zahnanomalien, urogenital Anomalien, Hör-/Sehstörungen etc.
<input type="checkbox"/> Auffällige Fazies	
<input type="checkbox"/> Herabgesetzte intellektuelle Fähigkeiten / Entwicklungsretardierung	Lernstörungen, Verhaltensauffälligkeiten
<input type="checkbox"/> Wachstumsauffälligkeiten	Größe, Kopfumfang, Geburtsgewicht, Asymmetrie, Wachstumskurve
<input type="checkbox"/> Hautauffälligkeiten	Auffällige Pigmentierung, z.B. ≥2 Café-au-lait Flecken, vaskuläre Läsionen, Überempfindlichkeit gegenüber Sonne, mehrere gutartige Hauttumore
<input type="checkbox"/> Hämatologische Auffälligkeiten (nicht durch aktuelle Krebserkrankung erklärt)	Panzytopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Makrozytose der Erythrozyten
<input type="checkbox"/> Immundefizienz	Häufigkeit von Infektionen, Lymphopenie
<input type="checkbox"/> Endokrine Auffälligkeiten	z.B. primärer Hyperparathyreoidismus, vorzeitige Pubertät, Gigantismus/Akromegalie, Cushing Syndrom

### 6. Es besteht bei dem krebserkrankten Kind im Verlauf der Therapie eine exzessive Toxizität

Abb. 2: Krebserkrankung im Kindesalter: Genetische Beratung indiziert? [2]



7. Achatz M, Zambetti G. The Inherited p53 Mutation in the Brazilian Population. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6(12)
8. Mai P, Best A, Peters J, DeCastro R, Khincha P, Loud J, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer* 2016; 122(23):3673–3681
9. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman J, Charbonnier C, Fermey P, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *JCO* 2015 07/20; 2017/08; 33(21):2345–2352
10. Grobner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, Buchhalter I, Kleinheinz K, Rudneva VA, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature* 2018 Mar 15; 555(7696):321–327
11. Li FP, Fraumeni JF. Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1969; 43(6):1365–1373
12. Chompret A, Abel A, Stoppa Lyonnet D, Brugières L, Pagés S, Feunteun J, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet* 2001; 38(1):43–47
13. Tinat J, Bougeard G, Baert Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E, et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009; 27(26): e108-9; author reply e110
14. Rausch T, Jones DT, Zapatka M, Stutz AM, Zichner T, Weischenfeldt J, et al. Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations. *Cell* 2012 Jan 20; 148(1-2): 59–71
15. Waszak SM et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol*. 2018 May 9. pii: S1470–2045(18)30242-0. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30242-0. [Epub ahead of print]
16. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013 Mar; 45(3):242–252
17. Kool M, Jones DT, Jager N, Northcott PA, Pugh TJ, et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothened inhibition. *Cancer Cell* 2014 Mar 17; 25(3):393–405
18. Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, Pfaff E, Shih DJ, Martin DC, et al. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2013 Aug 10; 31(23):2927–2935
19. Mirabello L, Yeager M, Mai PL, Gastier-Foster JM, Gorlick R, Khanna C, et al. Germline TP53 variants and susceptibility to osteosarcoma. *J Natl Cancer Inst* 2015 Apr 20; 107(7):10.1093/jnci/djv101. Print 2015 Jul
20. Hof J, Krentz S, van Schewick C, Korner G, Shalapur S, Rhein P, et al. Mutations and deletions of the TP53 gene predict nonresponse to treatment and poor outcome in first relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011 Aug 10; 29(23):3185–3193
21. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *The Lancet Oncology* 2016 Sep; 17(9):1295–1305
22. Kratz C, Achatz M, Brugières L, Frebourg T, Garber J, Greer M, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res* 2017; 23(11):e38–e45
23. Ricciardone MD, Ozcelik T, Cevher B, Ozdag H, Tuncer M, Gurgey A, et al. Human MLH1 deficiency predisposes to hematological malignancy and neurofibromatosis type 1. *Cancer Res* 1999 Jan 15; 59(2):290–293
24. Wang Q, Lasset C, Desseigne F, Frappaz D, Bergeron C, Navarro C, et al. Neurofibromatosis and early onset of cancers in hMLH1-deficient children. *Cancer Res* 1999 Jan 15; 59(2):294–297
25. Ripperger T, Beger C, Rahner N, Sykora KW, Bockmeyer CL, Lehmann U, et al. Constitutional mismatch repair deficiency and childhood leukemia/lymphoma – report on a novel biallelic MSH6 mutation. *Haematologica* 2010 May; 95(5):841–844
26. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, Goossens M, Hebeda KM, Voorendt M, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009 Jan; 41(1):112–117
27. Wimmer K, Kratz CP. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. *Haematologica* 2010 May; 95(5):699–701
28. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HF, Caron O, Colas C, Entz-Werle N, et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Genet* 2014 Jun; 51(6):355–365
29. Lavoine N, Colas C, Muleris M, Bodo S, Duval A, Entz-Werle N, et al. Constitutional mismatch repair deficiency syndrome: clinical description in a French cohort. *J Med Genet* 2015 Nov; 52(11):770–778
30. Tabori U, Hansford JR, Achatz MI, Kratz CP, Plon SE, Frebourg T, et al. Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood. *Clin Cancer Res* 2017 Jun 1; 23(11):e32–e37
31. Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006 May; 7(5):335–346
32. Karran P, Attard N. Thiopurines in current medical practice: molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer. *Nat Rev Cancer* 2008 Jan; 8(1):24–36

Alle Literaturstellen online einsehen unter [medizin.mgo-fachverlage.de/onkologie](http://medizin.mgo-fachverlage.de/onkologie)

#### Korrespondenzadresse:

Christina M. Dutzmann  
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
Tel.: +49 (0)511–532 6711  
[dutzmann.christina@mh-hannover.de](mailto:dutzmann.christina@mh-hannover.de)

Dr. Beate B. Dörgeloh  
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
Tel.: +49 (0)511–532 6711  
[doergeloh.beate@mh-hannover.de](mailto:doergeloh.beate@mh-hannover.de)



Christina M. Dutzmann



Dr. Beate B. Dörgeloh

**Acknowledgements:** Deutsche Kinderkrebsstiftung (DKS 2107.02), Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.