

Paper of the Quarter – QIV/2021 – [ADDress](#)

Analysis of the Li-Fraumeni Spectrum Based on an International Germline TP53 Variant Data Set: An International Agency for Research on Cancer TP53 Database Analysis

JAMA Oncol. 2021; 7(12):1800-1805 (2021 Dec 1, Epub 2021 Oct 28) >>[PubMed-Link](#)<<

Kratz CP, Freycon C, Maxwell KN, Nichols KE, Schiffman JD, Evans DG, Achatz MI, Savage SA, Weitzel JN, Garber JE, Hainaut P, Malkin D.

Das Li-Fraumeni-Syndrom ist ein Krebsprädispositionssyndrom, das mit einem hohen, lebenslangen Risiko für ein breites Spektrum von Krebsarten verbunden ist. Ursache für die Erkrankung ist eine erbliche Veränderung im TP53-Gen, welches die Tumorentstehung unterdrückt. Vorhersagemöglichkeiten zum Krankheitsverlauf und eine Klassifizierung, die das breite Erkrankungsspektrum berücksichtigt fehlten bislang. Im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Forschungsverbunds *ADDress, ein Netzwerk für Erkrankungen mit gestörter DNA-Reparatur*, wurde eine neue Li-Fraumeni-Spektrum-Klassifikation definiert, die das komplette klinische Bild der Erkrankung berücksichtigt. Anschließend analysierte das Team mithilfe der TP53-Datenbank der International Agency for Research on Cancer Daten von 3.034 Personen aus 1.282 Familien, bei denen Veränderungen im TP53-Gen vorlagen.

Die Tumorspektren zeigten signifikante Unterschiede: Patient*innen, die die genetischen Li-Fraumeni-Syndrom-Testkriterien erfüllten, erkrankten häufiger an frühen Nebennieren-, Hirn-, Bindegewebs- und Knochentumoren; Patienten, die den genetischen Testkriterien für das Li-Fraumeni-Syndrom nicht entsprachen, hatten mehr Brustkrebs und andere Krebsarten, von denen 45 % nach dem Alter von 45 Jahren auftraten. Die Analysen zeigten außerdem signifikante Unterschiede des TP53-Variantenspektrums zwischen Patienten mit schweren und milden Erkrankungsverläufen.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass diese neue Li-Fraumeni-Spektrum-Klassifikation das Verständnis darüber verbessert, welche Faktoren zu den phänotypischen Unterschieden führen. Außerdem könnten die Ergebnisse nicht nur die individuelle Beratung betroffener Familien deutlich verbessern, sondern auch als Modell für die Charakterisierung anderer Krebsprädispositionssyndrome dienen.

Kontakt: Kratz.Christian@mh-hannover.de

Paper of the Quarter – QIV/2021 – [ADDress](#)

Analysis of the Li-Fraumeni Spectrum Based on an International Germline TP53 Variant Data Set: An International Agency for Research on Cancer TP53 Database Analysis

JAMA Oncol. 2021; 7(12):1800-1805 (2021 Dec 1, Epub 2021 Oct 28) [>>PubMed-Link<<](#)

Kratz CP, Freycon C, Maxwell KN, Nichols KE, Schiffman JD, Evans DG, Achatz MI, Savage SA, Weitzel JN, Garber JE, Hainaut P, Malkin D.

Li-Fraumeni syndrome is a cancer predisposition syndrome associated with a high, lifelong risk of a wide spectrum of cancers. The cause of the disease is a hereditary alteration in the TP53 tumor suppressor gene. Predictive methods for the course of the disease and a classification that takes into account the broad spectrum of the disease have been lacking until now. Within the framework of the research network *Translational Research for Persons with Abnormal DNA Damage Response (ADDress)*, funded by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF), a new Li-Fraumeni spectrum classification was defined that takes into account the complete clinical picture of the disease. Using the International Agency for Research on Cancer TP53 database, the team analyzed data from 3,034 persons belonging to 1,282 families who had alterations in the TP53 gene.

The tumor spectra showed significant differences: patients who met the Li-Fraumeni syndrome genetic testing criteria were more likely to have early adrenal, brain, connective tissue, and bone tumors; patients who did not meet the Li-Fraumeni syndrome genetic testing criteria had more breast cancer and other cancers, 45% of which occurred after the age of 45. The analyses also showed significant differences in TP53 variant spectrum between patients with severe and mild disease courses.

The results suggest that this new Li-Fraumeni spectrum classification improves understanding of what factors lead to the phenotypic differences. Furthermore, the results could not only significantly improve individual counseling of affected families, but also serve as a model for characterization of other cancer predisposition syndromes.

Contact: Kratz.Christian@mh-hannover.de