

Syndrom Li-Fraumeni

Li-Fraumeni Syndrome

Plevová P.¹, Krutílková V.², Petráková K.³, Palácová M.³, Foretová L.³, Novotný J.⁴

¹ Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava; Ústav patologie & Laboratoř molekulární patologie LF UP Olomouc

² Centrum lékařské genetiky a reprodukční medicíny, Gennet, s.r.o., Praha

³ Klinika komplexní onkologické péče, Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Institut onkologie a rehabilitace Na Pleši s.r.o., Nová Ves pod Pleší

Recenze: Bartoš J., Benešová L., Bendlová B., Bendová M., Brančíková D., Bravencová Z., Cahová S., Eckschlager T., Ganevová M., Hajdúch M., Halámková J., Hořínová V., Hrabětová P., Holubec L., Kalábová R., Kiss I., Kleibl Z., Kohoutová M., Koudová M., Křepelová A., Kubecová M., Melichar B., Minárik M., Musilová D., Mrázová I., Obermannová R., Ostřížková L., Pohlreich P., Puchmajerová A., Putzová M., Slavíček L., Šachlová M., Štekrová J., Štěpánková V., Vaňásek J., Vítek P., Zikán M., Zimovjanová M.

Zodpovědné geny: *TP53* (17p13.1)

Typ dědičnosti: autozomálně dominantní
Genetické testování indikuje klinický genetik

Pracoviště poskytující analýzu genu v ČR (pracovník odpovědný za analýzu genu):

1. ÚBLG, FN Praha-Motol, V Úvalu 84, 150 00 (MUDr. Anna Křepelová, CSc., anna.krepelova@fnmotol.cz) – mutační analýza genu *TP53*
2. MOÚ, Žlutý kopec 7, Brno 656 53 (RNDr. Eva Macháčková Ph.D., emachack@mou.cz) – mutační analýza genu *TP53*

Charakteristika syndromu

Syndrom Li Fraumeni (LFS) je vzácný autozomálně dominantní syndrom dědičné predispozice k nádorům, kdy 50 % jedinců s LFS onemocní nádorem do 40 let věku a 90 % pak do 60 let věku. 77 % všech malignit u osob s LFS je těchto šesti typů: karcinom prsu, sarkomy měkkých tkání, osteosarkom, mozkové nádory, nádory kůry nadledvinek, leukemie.

Se zvýšenou četností než v běžné populaci se vyskytují také další malignity: maligní melanom, karcinom žaludku, karcinom kolorektální, karcinom pankreatu, germinální nádory i jiné.

Jsou rozlišovány dvě formy syndromu Li-Fraumeni, a to klasická forma syn-

dromu a syndrom Li-Fraumeni-like (viz níže).

Mutace v genu *TP53* jsou zodpovědné za 2–10 % dětských nádorů mozku; 50–100 % karcinomů kůry nadledvin v dětství; 2–3 % všech osteosarkomů; 9 % rhabdomyosarkomů; 7–20 % primárně vícečetných nádorů, které se objeví do časně dospělosti.

Zárodečné mutace genu *CHEK2* byly popsány v některých rodinách se syndromem Li-Fraumeni nebo Li-Fraumeni-like, ale úloha *CHEK2* genu v etiologii LFS není příliš jasná.

Indikace k vyšetření genu *TP53*

Kritéria pro diagnózu syndromu Li-Fraumeni [9]

- proband se sarkomem diagnostikovaným ve věku pod 45 let a současně
- příbuzný prvního stupně s jakýmkoli nádorem ve věku pod 45 let a současně
- příbuzný 1. nebo 2. stupně s jakýmkoli nádorem ve věku pod 45 let nebo sarkomem v jakémkoli věku

Kritéria podle Chompretové pro diagnózu syndromu Li-Fraumeni [5–6]

Rodiny splňující alespoň jedno z následujících kritérií.

- proband se sarkomem, mozkovým nádorem, karcinomem prsu nebo adrenokortikálním karcinomem ve věku pod 36 let s: a) alespoň jedním příbuzným

Podpořeno MSM 6198959216, MZO MOU 2005.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Pavlína Plevová, Ph.D.

Fakultní nemocnice Ostrava
Oddělení lékařské genetiky

17. listopadu 1790

708 52 Ostrava-Poruba

e-mail: pavlina.plevova@fnspo.cz

1. nebo 2. stupně s nádorem typickým pro LFS kromě leukemie (jiným než karcinomem prsu v případě, že karcinomem prsu onemocněla probandka) ve věku pod 46 let nebo s: b) příbuzným s mnohočetnými primárními nádory v jakémkoli věku

- proband s mnohočetnými primárními nádory, z nichž alespoň dva jsou typické nádory pro LFS (kromě leukemie), tj. sarkom, nádor mozku, karcinom prsu a/nebo adrenokortikální karcinom, přičemž první z nich se vyskytl ve věku

pod 36 let, bez ohledu na rodinnou anamnézu

- proband s adrenokortikálním karcinomem bez ohledu na věk a rodinnou anamnézu

Modifikovaná kritéria

Chompretové (2008)

1. proband s nádorem, který náleží do spektra nádorů sdružených s LFS (sarkom měkkých tkání, osteosarkom, tumor mozku, premenopauzální karcinom prsu, adrenokortikální karcinom, leukemie, bronchoalveolární karcinom plic) ve věku pod 46 let a současně alespoň jeden příbuzný prvního nebo druhého stupně s nádorem typickým pro LFS (kromě karcinomu prsu, pokud proband onemocněl karcinomem prsu) ve věku pod 56 let nebo s mnohočetnými nádory nebo
2. proband s mnohočetnými nádory, z nichž dva patří do užšího spektra pro LFS typických nádorů a první z nich vznikl ve věku pod 46 let nebo
3. pacient s adrenokortikálním karcinomem nebo pacientka s karcinomem prsu ve věku pod 36 let bez mutace v genech *BRCA1* nebo *BRCA2*, bez ohledu na rodinnou anamnézu.

Birchova kritéria pro diagnózu syndromu Li-Fraumeni-like [1]

- proband s jakýmkoli nádorem dětského věku nebo sarkomem, tumorem mozku nebo adrenálním kortikálním nádorem diagnostikovaným ve věku pod 45 let a současně
- příbuzný 1. nebo 2. stupně s nádorem typickým pro syndrom Li-Fraumeni (sarkom, karcinom prsu, mozkové nádory, adrenální kortikální nádory nebo leukemie) v jakémkoli věku a současně
- příbuzný 1. nebo 2. stupně s jakýmkoli nádorem ve věku pod 60 let

Eeles kritéria pro diagnózu syndromu Li-Fraumeni-like [2]

- 2 příbuzní 1. nebo 2. stupně s nádorem typickým pro syndrom Li-Fraumeni v jakémkoli věku

Pravděpodobnost záchytu mutace je přibližně 50% v rodinách splňující kritéria pro syndrom Li-Fraumeni, 20% v rodinách splňujících kritéria Chompretové,

22% v rodinách splňujících Birchova kritéria pro syndrom Li-Fraumeni-like a 8% v splňujících Eeles kritéria pro diagnózu syndromu Li-Fraumeni-like [10,15,17]. Rodinám by mělo být nabídnuto genetické poradenství a informace o genetickém testování.

Prediktivní testování zdravých se doporučuje od 18 let. Do té doby se doporučuje preventivní sledování všech dětí v riziku. Vzhledem k výskytu dětských nádorů je nutné hodnotit individuálně situaci v rodině a vhodnost prediktivního testování u dětí.

V případě znalosti patogenní zárodečné mutace v rodině je možno nabídnout prenatální diagnostiku onemocnění.

Preimplantační diagnostika je možná v závažných případech ve vybraných pracovištích po konzultaci s klinickým genetikem.

Doporučení ke sledování

U dětí jsou indikována 1krát ročně následující vyšetření

- celkové fyzikální vyšetření (2krát ročně), výška, váha, TK, vyšetření genitálu u chlapců
- KO, moč chem. + sed.
- UZ břicha se zaměřením na ledviny, nadledviny, játra, pankreas
- neurologické vyšetření, v případě neurologické symptomatologie vyšetření CNS pomocí NMR
- oční vyšetření (k vyloučení nitrolebni hypertenze)
- další vyšetření specificky v závislosti na manifestaci v konkrétní rodině (např. v rodinách s výskytem nádorů mozku v dětském věku screening CNS pomocí NMR)

U dospělých jsou indikována následující vyšetření

- fyzikální vyšetření 1krát ročně
- kožní vyšetření 1krát ročně
- KO, moč chem. + sed. 1krát ročně
- UZ břicha 1krát ročně
- koloskopické vyšetření 1krát za 2–3 roky od 30 let (od 20 let test na okultní krvácení do stolice ročně)
- gastrokopické vyšetření 1krát za 3 roky od 35 let
- v případě bolestí břicha či jiné GIT symptomatologie ihned koloskopické a gastrokopické vyšetření, zvážení dalších vyšetření jako CT event. NMR

- PET vyšetření – jeho použití u zdravých nosičů je nyní zkoumáno ve studii DFCl v USA, v případě doporučení by mohlo nahradit některá z uvedených vyšetření, z dosavadních zkušeností na MOÚ jej doporučujeme jednou ročně
- neurologické vyšetření a NMR mozku – jednou ročně

u žen dále

- samovyšetřování prsou 1krát měsíčně od 16 let
- klinické vyšetření prsů 2krát ročně od 16 let
- ultrazvukové vyšetření prsů 2krát ročně od 16 let
- NMR prsů 1krát ročně od 20
- gynekologické vyšetření 2krát ročně včetně transvaginálního ultrazvuku od 18 let

u mužů dále

- samovyšetřování varlat pravidelně po měsíci
- vyšetření varlat 1krát ročně onkologem od 18 let
- u mužů vyšetření prostaty urologem a antigenu PSA 1krát ročně od 40 let
- další vyšetření specificky v závislosti na manifestaci v konkrétní rodině

Obecně dávat přednost vyšetřovacím metodám jiným než na bázi ionizujícího záření vzhledem k radiosenzitivitě osob se zárodečnými mutacemi genu *TP53*, je-li to možné.

Rodina by měla být dobře informována o tom, jakých příznaků si všimnout a ihned navštívit lékaře (četné modřiny, bledost, nechutenství, zvracení, déle trvající bolesti hlavy a jiné bolesti bez infekční příčiny, přetrvávající teploty, bulky, krvácení ve stolici nebo v moči, poruchy vidění, závratě, déletrvající kašel, u dětí špatný růst a neprospívání aj.).

Provádění preventivních kontrol u dětí s předpokládaným rizikem LFS by bylo vhodné:

- informovaným pediatrem, vzhledem k dobré dostupnosti lékaře, znalosti celé rodiny, známosti prostředí. Pediatr by měl být instruován genetikem o diagnóze a dále by měl mít přímý kontakt na dětského onkologa v příslušném onkologickém centru.
- informovaným onkologem, což znamená většinou delší dojíždění, méně

známé a mnohdy stresující prostředí pro rodinu a děti, riziko střídání lékařů atd.

Genetik by měl každý případ individuálně konzultovat s rodinou, domluvit se s rodinou na jejich možnostech a představách a vždy danou problematiku řešit přímo s dětským lékařem nebo s onkologem, který by přejímal dítě do péče.

U dospělých by měla být prevence v rukou onkologů a dalších informovaných specialistů.

Literatura

1. Birch JM, Hartley AL, Ticker KJ, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res* 1994; 54(4): 1298–1304.
2. Bougeard G, Sesboué R, Baert-Desurmont S et al. French LFS working group. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet* 2008; 45(8): 535–538.
3. Eeles RA. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surv* 1995; 25: 101–124.
4. Franková V, Židovská J, Krutilková V et al. Psychosociální faktory spojené s genetickým testováním, některých dědičně podmíněných nádorových onemocnění. *Časopis lékařů českých* 2003; 142(10): 599–602.
5. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet* 2001; 38(1): 43–47.
6. Chompret A, Brugieres L, Ronsin M et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer* 2000; 82(12): 1932–1937.
7. Krutilkova V, Trkova M, Fleitz J et al. Identification of five new families strengthens the link between childhood choroid plexus carcinoma and germline TP53 mutation. *Eur J Cancer* 2005; 41(11): 1597–1603.
8. Krutilková V, Trková M, Kodet R et al. Syndrom Li-Fraumeni. *Čs pediatrie* 2003; 58(8): 552–555.
9. Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969; 71(4): 747–752.
10. Nichols KE, Malkin D, Garber JE et al. Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(2): 83–87.
11. Goetz P, Krutilková V. Kancerogeneze. *Postgrad Med* 2002; 5(4): 544–551.
12. Trkova M, Prochazkova K, Krutilkova V et al. Telomere length in peripheral blood cells of germline TP53 mutation carriers is shorter than that of normal individuals of corresponding age. *Cancer* 2007; 110(3): 694–702.
13. Krutilková V, Havlovicová M, Goetz P. Specializované genetické poradenství u dětských a dospělých onkologických pacientů. *Čas Lék Čes* 2002; 141(1): 23–27.
14. Varley JM, Evans DG, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome – a molecular and clinical review. *Br J Cancer* 1997; 76(1): 1–14.
15. www.emedicine.com
16. www.genetests.org