

Li-Fraumeni syndrom – návrh komplexní preventivní péče o nosiče *TP53* mutace s použitím celotělové magnetické rezonance

Li-Fraumeni Syndrome – a Proposal of Complex Prevention Care for Carriers of *TP53* Mutation with Total-Body MRI

Foretová L.¹, Štěrbá J.⁴, Opletal P.³, Mach V.⁵, Lisý J.⁸, Petráková K.², Palácová M.², Navrátilová M.¹, Gaillyová R.⁶, Puchmajerová A.⁷, Křepelová A.⁷, Macháčková E.¹

¹ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Oddělení radiologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Klinika dětské onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵ Klinika dětské radiologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁶ Oddělení lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Brno

⁷ Ústav biologie a lékařské genetiky, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁸ Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Souhrn

Li-Fraumeni syndrom (LFS) je jedním z nejzávažnějších dědičných nádorových syndromů s vysokým rizikem onemocnění již v dětském věku. Nejčastěji se u dětí vyskytují karcinomy nadledvin, nádory mozku, leukemie, lymfomy a sarkomy. V dospělém věku se objevují jakékoli solidní nádory, nejčastěji nádory prsu, nádory mozku, sarkomy, ale i kožní nádory, nádory zažívacího traktu, plic, gynekologické, hematologické a další. Prediktivní testování zárodečné mutace v rodinách s prokázaným LFS se nabízí v současné době od 18 let věku. Důvody jsou především nemožnost zajistit účinnou prevenci nádorových onemocnění v dětském věku a dále riziko možného poškození dítěte a jeho rodiny diagnózou tak závažného syndromu. Rozvoj diagnostických metod, především celotělové magnetické rezonance, umožňuje navrhnout preventivní péči pro časnější diagnostiku různých nádorových onemocnění, jak pro dospělé, tak pro děti. Navrhované schéma biochemických testů, ultrazvuku a magnetické rezonance by mohlo přispět ke zlepšení přežívání těchto vysoce rizikových osob a umožnit prediktivní testování dětí v motivovaných rodinách.

Klíčová slova

gen *TP53* – Li-Fraumeni syndrom – magnetická rezonance – MR – prevence – nádory

Summary

Li-Fraumeni syndrome (LFS) is one of the most serious hereditary cancer syndromes with high risk of malignancy already in childhood. Adrenocortical carcinoma, brain tumor, leukemia, sarcoma are the most frequent malignancies in children. Early breast cancer, brain tumor, sarcoma, skin cancer, gastrointestinal, lung, gynecological, hematological and other malignancies can be seen in adults. Predictive testing in families with detected LFS and *TP53* mutation is offered from the age of 18 for various reasons. One of the most important reasons is a very limited effectiveness of prevention especially in children, also the possible risk of psychological harm to the child and his family caused by the diagnosis of this syndrome. Progress in diagnostic methods, especially total body MRI, enables to propose preventive care for early cancer diagnoses for children and adults. Biochemical tests, ultrasound, MRI may improve survival of these high risk individuals and support the possibility of predictive testing in children.

Key words

TP53 gene – Li-Fraumeni syndrome – magnetic resonance imaging – MRI – prevention – tumors

Práce byla podpořena Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem České republiky (OP VaVPI-RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

This study was supported by grants of the European Regional Development Fund and grants of the Czech republic's national budget.

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 zasláné do biomedicínských časopisů.

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



doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: foretova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 5. 2012

Přijato/Accepted: 25. 6. 2012

Li-Fraumeni syndrom (LFS; MIM 151623) je vzácný autozomálně dominantně dědičný syndrom s vysokou predispozicí k časným mnohočetným nádorům, který je způsoben zárodečnou mutací v tumor supresorovém genu *TP53* (17p13.1). LFS byl klinicky popsán již v 60. letech minulého století a je asociován se sarkomy kostí i měkkých tkání, karcinomy nadledvin, nádory mozku, časnými nádory prsu, leukemiemi a lymfomy [1–4].

Gen *TP53* kóduje důležitý regulátor buněčného cyklu a apoptózy. Protein p53 je transkripčním faktorem, který kontroluje přechod z G1 do S fáze cyklu. Gen *TP53* je somaticky mutován také ve velkém procentu sporadických nádorů [5]. Dalším genem s možnou etiologickou souvislostí s LFS je *CHEK2* (22q12.1) kódující protein kinázu regulující buněčný cyklus [6]. Existují i další možné genetické změny, které mohou přispívat ke vzniku LFS [7–10]. De novo mutace v *TP53* genu mohou být příčinou časných nádorových onemocnění bez rodinné anamnézy [11,12].

Klinicky je možné rozlišovat klasickou formu Li-Fraumeni syndromu s výskytem typických nádorů pro LFS u více členů rodiny v mladém věku a dále Li-Fraumeni-like syndrom, kdy se v rodině vyskytují pouze dva z typických nádorů u příbuzných prvního nebo druhého stupně.

Indikační kritéria k testování byla publikována jako klasická kritéria (pravděpodobnost záchytu mutace 70–83%), kritéria Chompretové (20–35%), Birchova (20–25%) a Eeles kritéria (5–8%) pro Li-Fraumeni like syndrom [13–15]. Genetické testování by mělo být prováděno u všech dětí s karcinomem nadledviny, kdy pravděpodobnost nalezení *TP53* mutace je až 80% a dále u dětí s nádory choroidálního plexu. Doporučují se i testování u rhabdomyosarkomů a osteosarkomů v dětském věku [11,12].

Klasická kritéria pro diagnostiku LFS [16]:

- v rodině se vyskytl proband se sarkomem diagnostikovaným do 45 let,
- příbuzný 1. nebo 2. stupně s nádorovým onemocněním ve věku pod 45 let,
- další příbuzný 1. nebo 2. stupně s jakýmkoli nádorovým onemocněním před 45. rokem věku nebo sarkomem v jakémkoli věku.

Indikační kritéria podle Chompretové [17] jsou volnější, v jednotlivých kategoriích se snižuje pravděpodobnost záchytu mutace *TP53*:

- proband s typickým nádorem pro LFS do věku 36 let (kromě leukemie) a nejméně jeden příbuzný 1. nebo 2. stupně s nádorem typickým pro LFS do věku 46 let (kromě leukemie a kromě ca prsu, pokud proband měl ca prsu) NEBO
- proband s několika primárními nádory, z nichž alespoň dva jsou typické pro LFS (kromě leukemie) a s diagnózou prvního nádoru pod 36 let NEBO
- proband s adrenokortikálním nádorem.

Modifikovaná kritéria Chompretové [14]. Tato kritéria zohledňují potřebu testování i u sporadického nádoru choroidálního plexu:

- proband s nádorem patřícím do spektra LFS (sarkomy měkkých tkání, osteosarkomy, nádory mozku, premenopauzální nádory prsu, karcinomy nadledviny, leukemie, bronchoalveolární nádory plic) diagnostikované před 46. rokem věku a alespoň jeden příbuzný prvního/druhého stupně s nádorem typickým pro LFS do věku 56 let nebo s mnohočetným nádorem NEBO
- proband s mnohočetným nádorem (kromě nádorů prsu), alespoň dva patří mezi spektrum nádorů u LFS a první se objevil před 46. rokem věku NEBO
- pacient s adrenokortikálním karcinomem nebo nádorem choroidálního plexu, bez ohledu na rodinnou anamnézu.

Celoživotní rizika nádorových onemocnění dosahují až 73% u nosičů *TP53* mutace, až 93% nosiček *TP53* mutace. Existuje velká variabilita rizika onemocnění i v rámci jedné rodiny. Zárodečné mutace v *TP53* genu mohou zodpovídat za 2–10% nádorů mozku v dětském věku, 50–100% karcinomů nadledvin v dětství, 2–3% osteosarkomů, 9% rhabdomyosarkomů, za 7–20% vícečetných nádorů v časně dospělosti [13,18].

Genetické testování

Genetické testování pacientů s podezřením na LFS probíhá v ČR již mnoho let. Gen *TP53* je sekvenován v rozsahu exonů

2–12 a sestřihových oblastí a dále je prováděno i testování pomocí MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification) na velké přestavby genu (delece, nebo inserce celých exonů, chybění celého genu).

Genetické testování *CHEK2* genu je prováděno u rizikových rodin, nicméně jeho klinický význam je zatím v etiologii LFS nejasný jako u většiny středně rizikových genů.

Výsledky genetického testování na MOÚ

V molekulárně genetické laboratoři MOÚ bylo dosud testováno 115 rodin s podezřením na Li-Fraumeni nebo Li-Fraumeni-like syndrom, u devíti probandů byla zachycena patogenní mutace v genu *TP53*, 7× missense mutace, 1× sestřihová mutace a 1× velká delece celé jedné alely genu *TP53*. V těchto rodinách bylo testováno pozitivně devět příbuzných. U sedmi probandů byla nalezena mutace v genu *CHEK2*, 3× delece dvou exonů v centrální oblasti genu, 4× missense mutace.

Ve FN Motol byla prokázána mutace genu *TP53* u 13 probandů z 10 rodin, u 14 osob byla mutace prokázána při prediktivním testování.

Prediktivní testování zdravých je prováděno od 18 let.

Dosavadní preventivní péče

Návrh preventivní péče o děti i dospělé nosiče *TP53* mutace byl publikován v roce 2009 v Supplementu Klinické onkologie [13]. U dospělých osob tento návrh uváděl možnost provádění celotělového vyšetření pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) s využitím MR pro detekci nádorů prsu a mozku. U dětí doporučoval kombinaci fyzikálního vyšetření, laboratorních vyšetření, UZ břicha, MR mozku včetně neurologických kontrol.

Výsledky aplikace preventivního schématu pro děti i dospělé [19]

V roce 2011 byl v Lancet Oncology [19] publikován přehledný článek, který navrhuje komplexní preventivní péči o děti i dospělé, nosiče *TP53* mutace, včetně celotělové magnetické rezonance (rapid total body MRI) se zaměřením na sar-

komy měkkých částí i kostí. Shrnuje výsledky prospektivní studie preventivního sledování u vysoce rizikových osob ve srovnání se skupinou nesledovaných.

Preventivní protokol byl implementován v osmi rodinách z různých genetických a onkologických center USA. Všechny rodiny podstoupily genetické poradenství před testováním a po něm s návrhem účasti v preventivním protokolu, byly jim vysvětleny možnosti a rizika jednotlivých vyšetření. Podle svých rozhodnutí byli jedinci rozděleni do skupiny sledovaných dle protokolu a skupiny nesledovaných. Testování TP53 mutací bylo provedeno sekvenováním exonů 2–11 včetně sestřihových oblastí a pomocí MLPA. Diagnózy byly potvrzeny z lékařských záznamů a patologických zpráv. Léčba onkologických onemocnění probíhala dle standardních protokolů.

Informovaný souhlas byl podepsán všemi dospělými osobami a dětmi podle určení zákonného věku. U mladších dětí byl informovaný souhlas podepsán rodiči.

Protokol preventivní péče pro nosiče TP53 mutace ve studii [19]

Panel 1: Pro jedince s TP53 mutací

Děti

Karcinom nadledviny

UZ břišních orgánů a pánve po 3–4 měsících.

Kompletní analýza moči po 3–4 měsících.

Krevní testy každé čtyři měsíce: β HCG, alfa-fetoprotein, 17-OH-progesteron, testosteron, dehydroepiandrosteron sulfát, androstendion.

Nádory mozku

MR mozku ročně.

Sarkomy měkkých tkání a kostí

Celotělové (rapid) MR ročně.

Leukemie a lymfomy

Krevní testy po čtyřech měsících – kompletní krevní obraz, sedimentace erytrocytů, LDH.

Dospělí

Nádory prsu

Měsíčně samovyšetřování prsů od 18 let.

Klinické vyšetření prsů dvakrát ročně počínaje 20.–25. rokem nebo 5–10 let před nejčasnějším výskytem nádoru prsu v rodině.

Mamografie a magnetická rezonance od 20–25 let ročně nebo dříve při časnějším výskytu karcinomu prsu v rodině.

Uvažovat o profylaktické mastektomii s redukcí rizika nádorů prsu.

Nádory mozku

MR mozku ročně.

Sarkomy měkkých tkání a kostí

Celotělová MR 1× ročně.

UZ břicha a pánve po šesti měsících.

Nádory kolorekta

Kolonoskopie každé dva roky, počínaje od 40 let nebo 10 let před nejčasnějším výskytem nádoru kolorekta v rodině.

Melanomy

Roční dermatologické kontroly.

Leukemie a lymfomy

Krevní testy po čtyřech měsících – kompletní krevní obraz, sedimentace erytrocytů, LDH.

Výsledek studie [19]

Protokol byl používán od roku 2004. Nosičství mutace bylo zjištěno u 33 osob, 18 z nich se rozhodlo pro sledování v rámci protokolu, 16 z nich se rozhodlo nebýt sledováno. Všichni sledovaní přesně dodržovali protokol.

V rámci protokolu bylo nalezeno 10 malignit u 7 osob z 18 sledovaných, u všech ve stadiu asymptomatického v době detekce – z 5 maligních tumorů byly 2× tumor choroidálního plexu, 2× karcinom nadledviny, 1× maligní fibrózní histiocytom. Dále bylo detekováno 5 lezí s nízkým gradingem nebo premaligních lezí – 3× gliom s nízkým grade, adenom thyreoidei a myelodysplastický syndrom. Všechny solidní nádory byly kompletně resekovány a pacienti jsou v kompletní remisi. U pacienta s MDS se rozhoduje o možnosti alogenní transplantace kostní dřeně. Všichni jsou naživu po průměrné délce sledování 24 měsíců (100 %).

Ve skupině příbuzných nosičů TP53 mutace, kteří nepodstupovali prevence dle protokolu, se vyskytl nádor u 10 z 16 osob, u všech byly nádory symptomatické, 2× nádory choroidálního plexu, 2× medulloblastom, 1× rhabdomyosarkom, 1× osteosarkom, 1× anaplastický astrocytom, 1× neuroblastom, 1× AML, 1× maligní meningiom, 1× nádor plic a 1× nádor prsu.

Pouze 2 z 10 pacientů (20 %) přežili do konce sledování.

Uvedené sledování významně zvýšilo přežití nosičů TP53 mutace ($p < 0,0001$). Průměrný věk prvního nádoru ve sledované skupině byl 16,6 let, v nesledované skupině 12,9 let.

Návrh preventivní péče o nosiče mutací v genu TP53 v ČR

Prediktivní testování TP53 mutací je dosud nabízeno pouze u osob starších 18 let především vzhledem k tomu, že nebylo možné nabídnout rizikovým osobám v dětském věku účinnou prevenci. Vzhledem k novým možnostem preventivní péče pomocí celotělové magnetické rezonance je vhodné nabídnout rodinám účast v komplexní preventivní péči včetně prediktivního testování TP53 mutace v centrech, která se touto problematikou zabývají.

Genetické poradenství a testování by mělo probíhat v erudovaných genetických centrech – FN Motol, FN Brno, MOU a event. v dalších specializovaných genetických centrech. Preventivní péče o dětské rizikové osoby by měla probíhat ve FN Motol, FN Brno, kde jsou dětská onkologická centra, péče o dospělé rizikové osoby by měla probíhat dle protokolu v MOU v Brně a dalších komplexních onkologických centrech ČR, které se do tohoto programu aktivně zapojují.

Návrh ČR protokolu prediktivního testování a preventivního sledování dětí a dospělých v rodinách s mutací v genu TP53

Genetické poradenství a testování

Rodina, u které již byl Li-Fraumeni syndrom diagnostikován a potvrzen genetickým testováním, bude pozvána na další konzultaci s klinickým genetikem a budou jí znovu vysvětleny základní informace o Li-Fraumeni syndromu, o možnosti prediktivního testování v současné době, o možnosti testování i zdravých dětí. Bude jim vysvětleno, jaké preventivní postupy by v případě pozitivního výsledku testování byly navrhovány a v jakém časovém harmonogramu. Důležité je zdůraznit možnost zvýšit pomocí těchto screeningových vyšetření pravděpodobnost časněho

záchytu nádorového onemocnění u dítěte i dospělého a zlepšit úspěšnost protinádorové léčby a dlouhodobé přežití. Genetické poradenství musí být poskytnuto před testováním i po něm. Vždy musí být podepsán informovaný souhlas s molekulárně-genetickým vyšetřením pacientem a konzultujícím klinickým genetikem.

Preventivní sledování je nutné poskytnout i v případě, že se rodiče nerozhodnou pro testování dětí, ale souhlasí s preventivním sledováním.

Návrh protokolu preventivní péče pro nosiče TP53 mutace v ČR

Modifikace protokolu Lancet Oncology 2011 a suplementa č. 2 Klinické onkologie 2009 [19,13]

Děti (sledování na dětské onkologii)

U chlapců doporučení: samovyšetřování varlat každý měsíc.

U děvčat doporučení: samovyšetřování prsů 1× měsíčně od 16 let.

Celkové fyzikální vyšetření po šesti měsících, výška, váha, TK, vyšetření genitálu u chlapců, u děvčat klinické vyšetření prsů při každé prohlídce, od 16 let UZ prsů po půl roce.

Karcinom nadledviny

UZ břišních orgánů a pánve po šesti měsících (zaměření i na ledviny, játra a pankreas).

Kompletní analýza moči po šesti měsících (moč a sed.).

Krevní testy po šesti měsících: β HCG, alfa-fetoprotein, 17-OH-progesteron, testosteron, dehydroepiandrosteron sulfát, androstendion.

Nádory mozku

MR mozku ročně.

Oční vyšetření ročně (k vyloučení nitrolební hypertenze).

Sarkomy měkkých tkání a kostí

Celotělové MR (rapid) ročně.

Leukemie a lymfomy

Krevní testy po šesti měsících – kompletní krevní obraz, sedimentace erytrocytů, LDH.

Dospělí (sledování na onkologii a dalšími specialisty)

Fyzikální vyšetření po šesti měsících, TK, moč a sed.

Nádory mozku

MR mozku 1× ročně.

Sarkomy měkkých tkání a kostí

Celotělové MR 1× ročně.

UZ břicha a pánve po šesti měsících.

Nádory kolorekta

Kolonoskopie každé dva roky, počínaje od 30 let nebo 10 let před nejčasnějším výskytem nádoru kolorekta v rodině, od 20 let test na okultní krvácení do stolice ročně.

Nádory žaludku

Gastroskopické vyšetření po třech letech od 35 let.

Melanomy

Roční dermatologické kontroly.

Leukemie a lymfomy

Krevní testy po šesti měsících – kompletní krevní obraz, sedimentace erytrocytů, LDH.

U žen:

Nádory prsu

Měsíčně samovyšetřování prsů.

Klinické vyšetření prsů dvakrát ročně.

Magnetická rezonance prsů po roce od 20 let nebo dříve při časnějším výskytu v rodině.

UZ prsou po šesti měsících, mamografie jako doplňující diagnostické vyšetření.

Uvažovat o možné profylaktické mastektomii.

Gynekologické kontroly po půl roce od 18 let, včetně transvaginálního ultrazvuku, CA125.

U mužů:

Samovyšetřování varlat po měsíci.

Vyšetření varlat onkologem ročně.

Vyšetření prostaty urologem a antigenu PSA ročně od 40 let.

Další vyšetření je nutno navrhnout specificky v závislosti na manifestaci v konkrétní rodině.

Je nutné dávat přednost vyšetřovacím metodám jiným než na bázi ionizujícího záření vzhledem k radiosenzitivitě osob se zárodečnou mutací v genu TP53.

Je nutné informovat sledované osoby a rodinu o tom, jakých příznaků si všimnout, a ihned přijít k lékaři-onkologovi – četné modřiny, bledost, nechutenství, zvracení, déle trávající bolesti hlavy a jiné bolesti bez infekční příčiny, přetrvávající teploty, bulky, krvácení ve stolici nebo moči, poruchy vidění, závratě, déletrávající kašel, u dětí špatný růst a neprospívání.

Magnetická rezonance – celotělové vyšetření

Technický pokrok přibližně od počátku 21. století umožnil díky rozvoji nových rychlých sekvencí a možnosti posunu vyšetřovacího stolu vyšetření celého těla pomocí magnetické rezonance (WBMRI – Whole Body Magnetic Resonance Imaging), postupně i v přijatelném čase a s uspokojivým geometrickým rozlišením. Výhodou této metody je vynikající kontrastní rozlišení měkkých tkání při absenci vedlejších účinků, kterými je pacient zatížen při použití rentgenového záření či radioizotopů.

Nejprve byla WBMRI užívána k posouzení primárního poškození kostní dřevě a skeletu u nemocných s mnohočetným myelomem a dále k celotělové MR angiografii při systémových chorobách a zánětech. V současné době se indikace WBMRI rozšiřují, a tak se stává mimo jiné součástí protokolů preventivního vyšetřování klientů s vysokou genetickou zátěží.

Zobrazovaná oblast zájmu na MR je vždy omezená technickými možnostmi přístroje a její maximální velikost činí zhruba 50 × 50 cm. Celotělové zobrazení se tudíž musí skládat z více (cca 5–6) na sebe navazujících kroků, jejichž obrazy mohou být následně v rámci počítačového zpracování spojeny dohromady, a vzniká tak zobrazení celého těla.

Tento postup je však časově náročný a celotělový protokol oproti cílenému vyšetření jedné oblasti musí být nutně omezen na vybrané základní sekvence a ani jejich geometrické rozlišení nedosahuje většinou obdobně vysokých hodnot (malé léze).

Aplikace kontrastní látky se u celotělového MR provádí pouze přísně výběrově pro časovou náročnost a možnost postkontrastního vyšetření pouze jednoho úseku zejména při dynamické studii (játra, ledviny, mammy aj.).

Také výměna vyšetřovacích cívek, např. spinální × mammární, s následným polohováním pacienta, je časově náročná, a tedy v našich podmínkách prakticky neumožňuje vyšetřit tyto orgány současně.

Magnetická rezonance – Klinika dětské radiologie FN Brno, Klinika zobrazovacích metod FN Motol

Na Klinice dětské radiologie ve FN Brno je v současné době k dispozici „Otevřený“ MR přístroj Philips Panorama HFO o síle magnetického pole 1,0 Tesla, který umožňuje řadu specializovaných vyšetření se zaměřením na onkologickou problematiku. S použitím nových moderních sekvencí poskytuje možnost lepší detekce primárních tumorózních lézí, vč. jejich metastatické diseminace. Mezi tyto moderní sekvence patří sekvence DWIBS (Diffusion Weighted Whole Body Imaging with Background Body Signal Suppression), někdy nazývána MR ekvivalent PETu. Jedná se o EPI sekvenci se saturací tuku a následným 3D zpracováním. Bylo prokázáno, že restrikcí difuze vykazují lymfatické uzliny postižené metastatickou infiltrací, tumorózní léze i abnormality kostní dřene. Tato sekvence je velmi vhodná pro celotělová screeningová vyšetření dětských i dospělých pacientů.

Doba vyšetření je závislá na rozsahu vyšetřované oblasti a pohybuje se od 20 min do cca 1,5 hod při celotělovém vyšetření pacientů v celkové anestezii. MR pracoviště Kliniky dětské radiologie FN Brno, jako jedno ze dvou pracovišť v ČR, je vybaveno unikátním systémem AMBIENT, který umožňuje redukci počtu vyšetření v celkové anestezii u nespoupracujících pacientů. Navíc MR vyšetření v otevřeném systému je lépe snášena pacienty trpícími klaustrofobií.

Díky úzké spolupráci s Klinikou dětské onkologie FN Brno, která je jedním ze dvou center pro diagnostiku a léčbu solidních nádorů v ČR, mají lékaři Kliniky dětské radiologie bohaté zkušenosti s primární diagnostikou nádorových lézí i jejich následného sledování v průběhu léčebného procesu.

Magnetická rezonance – Oddělení radiologie Masarykův onkologický ústav Brno

Z požadavků na preventivní celotělové vyšetřování u rizikových osob vyplynul „kompromisní“ MR protokol, jehož základní vyšetřovací sekvencí je T2 vážená inversion recovery sekvence rychlého spinového echa s potlačením signálu

tuku (T2-STIR) v koronární a případně transverzální rovině. Tato sekvence je doplňována T1 váženou sekvencí gradientního echa ve fázi opozice (T1 FLASH opposed phase) v rovině koronární a difuzně váženými sekvencemi (EPI DWI STIR) v rovině transverzální. Pro vyšetření mozku pak je přidávána T1 vážená sagitální a T2 vážená transverzální rovina. Pokud je ve vybraných případech doplňováno cílené postkontrastní vyšetření, pak je využito samozřejmě T1 TSE sekvence, s výhodou s potlačením tuku (FatSat, VIBE). Výsledný čas vyšetření se většinou pohybuje do 60 min.

Zkušenosti i výsledky dosavadních studií ukazují na dobrou senzitivitu této metody při nižší specifitě. Nelze však předpokládat zcela totožnou výtěžnost WBMRI jako u cíleného vyšetření jedné tělesné oblasti, a proto je vhodné u rizikových klientů neopomenout doplnit ostatní cílené vyšetření jako např. snímek plic (lowdose CT plic), ultrazvuk, mamografie, resp. cílené MR, CT vyšetření predilekčních lokalit.

Při WBMRI vyšetření se soustředíme zejména na oblasti, které jinými cílenými vyšetřeními nejsou pokryty, tedy v první řadě na měkkotkáňové nádory periferie (sarkomy).

Komplikací zatím zůstává omezená dostupnost této metody, pro vyšetřovaného nutnost vydržet bez pohnutí po celou dobu vyšetření a samozřejmě i známé kontraindikace.

Diskuze

Preventivní péče u Li-Fraumeni syndromu je problematická především kvůli skutečnosti, že nádorová onemocnění se objevují již v dětském věku a nejčastější typy nádorů, jako jsou leukemie, sarkomy, nádory mozku, je složité zachytit v časném stadiu. Použitím nového protokolu bylo ve studii [19] možné pomocí biochemických vyšetření a zobrazovacími metodami objevit nádorová onemocnění presymptomaticky.

U LFS jsou spektra nádorových rizik odlišná v dětství, dospívání i časně dospělosti. Průměrný věk diagnostikování nádorů u nosičů *TP53* mutace z Database of Germline p53 Mutations (ve srovnání s populačním výskytem v ČR) je: adrenokortikální karcinomy 3,7 let (54

let v populaci ČR), osteosarkomy 18,6 let (31 let), sarkomy měkkých tkání 17 let (55 let), rhabdomyosarkomy 4 roky (46 let), nádory mozku 24 let (52 let), nádory prsu 36 let (62 let) a hematologické nádory 18,7 let [20]. Dále se objevují u nosičů i nádory GIT, plic, gynekologické, urologického traktu a jiné [21].

V prospektivní studii publikované v Lancet Oncology [19] bylo během šestiletého období zachyceno u sedmi pacientů s *TP53* mutací 10 nádorových onemocnění. V mnoha případech časný záchyt umožnil definitivní lokální léčbu a zabránil nutnosti systémové a radiační léčby. Zavedení jednotného systému preventivní péče včetně celotělové magnetické rezonance významně zvýšilo pravděpodobnost časnější diagnózy nádorových onemocnění v presymptomatickém stadiu. Byly zachyceny maligní nádory choroidálního plexu, karcinomy nadledvin, maligní fibrózní histiocytom, premaligní gliomy, adenom štítnice, myelodysplastický syndrom. Všichni sledovaní přežívají při průměrné délce sledování 24 měsíců (100 %), zatímco ve druhé skupině nesledovaných přežívá pouze 20 %.

Tyto výsledky umožňují zavedení komplexního preventivního programu do systému péče o dospělé osoby i děti s Li-Fraumeni syndromem i v naší republice. Genetické poradenství a testování by mělo probíhat v MOÚ, FN Motol a FN Brno, event. v dalších specializovaných genetických centrech. Program komplexní preventivní péče pro dospělé by měl fungovat ve všech Komplexních onkologických centrech, která mají k dispozici celotělové MR, pro děti ve dvou onkologických centrech ve FN Brno a FN Motol. Všechny údaje o follow-up sledovaných osob by měly být zaznamenávány pro průběžné zhodnocení.

Úzkou spoluprací klinických a molekulárních genetiků, onkologů, pediatrů, radiodiagnostiků, dalších specialistů a zdravotních sester by mohla být zajištěna prevence rizikových osob na maximální úrovni.

Je důležité však zdůraznit, že uváděné screeningové programy mohou být náročné fyzicky i psychicky pro zúčastněné osoby, především pro děti, že MR v časném

dětském věku vyžaduje celkovou anestezii a že program musí věnovat zvýšenou pozornost potřebám sledovaných osob.

Závěr

Předkládáme návrh komplexního preventivního programu pro vysoce rizikové osoby s Li-Fraumeni syndromem dospělého i dětského věku. Tento program by měl zajistit časnou diagnostiku nádorových onemocnění různého typu, které se u tohoto syndromu vyskytují.

Použitím celotělové magnetické rezonance, MR mozku, dalších klinických a laboratorních vyšetření v pravidelných intervalech by mělo být zlepšeno přežívání osob s Li-Fraumeni syndromem.

Literatura

- Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: a familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969; 71(4): 747–752.
- Li FP, Garber JE, Friend SH et al. Recommendations on predictive testing for germ line p53 mutations among cancer-prone individuals. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(15): 1156–1160.
- Krutílková V, Trková M, Kodet R et al. Syndrom Li-Fraumeni. *Čes Slov Pediat* 2003; 58(8): 552–555.
- Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med* 2011; 13(7): 651–657.
- Sedláček Z, Kodet R, Poustka A et al. A database of germline p53 mutations in cancer-prone families. *Nucleic Acids Res* 1998; 26(1): 214–215.
- Ruijs MW, Broeks A, Menko FH et al. The contribution of CHEK2 to the TP53-negative Li-Fraumeni phenotype. *Hered Cancer Clin Pract* 2009; 7(1): 4.
- Palmero EI, Achatz MI, Ashton-Prolla P et al. Tumor protein 53 mutations and inherited cancer: beyond Li-Fraumeni syndrome. *Curr Opin Oncol* 2010; 22(1): 64–69.
- Trkova M, Prochazkova K, Krutílková 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.
- Wu CC, Krahe R, Lozano G et al. Joint effects of germline TP53 mutation, MDM2 SNP309 and gender on cancer risk in family studies of Li-Fraumeni syndrome. *Hum Genet* 2011; 129(6): 663–673.
- Marcel V, Palmero EI, Falagan-Lotsch P et al. TP53 PIN3 and MDM2 SNP309 polymorphisms as genetic modifiers in Li-Fraumeni syndrome: impact on age at first diagnosis. *J Med Genet* 2009; 46(11): 766–772.
- Gonzales KD, Buzin CH, Noltner KA et al. High frequency of de novo mutations in Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet* 2009; 46(10): 686–693.
- Krutílková V, Trková M, Fleitz J et al. Identification of five families strengthens the link between childhood cho-
- roid plexus carcinoma and germline TP53 mutation. *Eur J Cancer* 2005; 41(11): 1597–1603.
- Plevová P, Krutílková V, Petráková K et al. Li-Fraumeni syndrom. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S20–S22.
- Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li-Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009; 27(26): e108–e109.
- Chompret A, Brugières 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.
- Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988; 48(18): 5358–5362.
- 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.
- Hodgson SV, Foulkes WD, Eng C et al. A practical guide to human cancer genetics. Cambridge: University Press 2007.
- Villani A, Tabori U, Schiffman J et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2011; 12(6): 559–567.
- Trková M, Sedláček Z. Kdy má smysl hledat v rodinách onkologických pacientů zárodečné mutace v genu TP53? *Čas Lék Česk* 2003; 142(4): 220–225.
- Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA et al. TP53 mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *J Med Genet* 2010; 47(6): 421–428.