

KASUISTIKY LI-FRAUMENI SYNDROMU: DIAGNOSTICKÉ A PREVENTIVNÍ MOŽNOSTI

CASES OF LI-FRAUMENI SYNDROME: DIAGNOSTIC AND PREVENTIVE POSSIBILITIES

FORETOVÁ L.¹, NAVRÁTILOVÁ M.¹, PETRÁKOVÁ K.¹, PALÁCOVÁ M.¹, KALÁBOVÁ R.¹, PUCHMAJEROVÁ A.², NOVOTNÁ K.², SEDLÁČEK Z.²

¹MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

²ÚSTAV BIOLOGIE A LÉKAŘSKÉ GENETIKY 2 LF UK A FN MOTOL, PRAHA

Souhrn

Jedním z nejzávažnějších syndromů s hereditární dispozicí k nádorovým onemocněním je Li-Fraumeni syndrom. Asi 75 % pacientů mají detekovatelnou mutaci v genu *TP53*. Tento gen je důležitý pro regulaci buněčného cyklu a apoptózy a jeho mutace způsobují vysoké riziko leukémií, nádorů CNS, sarkomů, adrenokortikálních nádorů i časných nádorů prsu. Mohou se však objevit jakékoliv typy nádorů. Riziko nádorového onemocnění je 50% do věku 30 let, 90% do věku 70 let.

V našem souboru pacientů s potvrzeným syndromem jsou tři probandky, kde většina nádorových onemocnění se vyskytla v dospělém věku, bez podrobně odebrané rodinné anamnézy mohly připomínat jiné dědičné syndromy s výskytem nádorů prsu nebo kolorekta. Kasuistiky upozorňují na nutnost zhodnocení anamnestických údajů při řešení individuálních případů.

Klíčová slova: Li-Fraumeni syndrom, zárodečná mutace v genu *TP53*, hereditární predispozice k nádorům, genetické testování

Abstract

Li-Fraumeni syndrome is one of the most severe hereditary cancer syndromes. In about 75 % of patients a germline mutation in the *TP53* gene can be detected. This gene is important for the regulation of cell cycle and apoptosis. The germline mutation causes a high risk of leukaemia, brain tumours, sarcomas, adrenocortical tumours and also early-onset breast cancer. Any type of cancer may occur in this syndrome. The risk of neoplastic disease is 50% until 30 years, 90% until 70 years of age.

In our series of patients with this syndrome there are three women with the occurrence of a tumour in adult age. Their cases may resemble other cancer predisposing syndromes of breast and colorectal cancer. The evaluation of family history is very important for the diagnosis of individual cases.

Key words: Li-Fraumeni syndrome, germline mutation in *TP53* gene, hereditary predisposition to cancer, genetic testing of Li-Fraumeni syndrome

Úvod:

Li-Fraumeniho syndrom (LFS) byl klinicky popsán již v šedesátých letech (1). Jeho molekulární podstata, zárodečná mutace v genu *TP53* (17p13.1), byla popsána mnohem později. Tento gen je důležitým regulátorem 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. Dalším genem s možnou etiologickou souvislostí s LFS je *CHEK2* (22q12.1), kódující protein kinázu regulující buněčný cyklus. LFS je onemocněním geneticky heterogenní (2). Dosud bylo popsáno více jak dvě stě rodin s LFS a u asi dvou třetin byla nalezena zárodečná mutace v *TP53* genu (3).

Riziko nádorových onemocnění je vysoké, 50% nosičů mutace v genu *TP53* onemocní do 30 let věku, 90% do 70 let (4,5). Nádorová onemocnění se objevují často i u dětí. Nejčastějšími typy nádorů jsou sarkomy, leukémie, nádory CNS, adrenokortikální nádory a nádory prsu. Nosičství mutace v genu *TP53* však může znamenat riziko jakéhokoliv nádoru. Vzhledem ke spektru nádorů je preventivní sledování u LFS nesmírně komplikované.

Diagnostika nádoru LFS by měla být opřena o podrobnou rodinnou anamnézu. Při kombinaci typických nádorových onemocnění je evidentní syndrom při prvním zhodnocení. Ke genetickému vyšetření by měly být odeslány všechny rodiny, kde jsou splněna následující **klasická kritéria pro diagnostiku LFS** (6):

- V rodině se vyskytl proband se sarkomem diagnostikovaným do 45 let a
- Příbuzný 1. nebo 2. stupně s nádorovým onemocněním ve věku pod 45 let a
- Další příbuzný 1. nebo 2. stupně s jakýmkoliv nádorovým onemocněním před 45 rokem věku nebo sarkomem v jakémkoliv věku.

Indikační kritéria podle Chompretové (7) jsou volnější, v jednotlivých kategoriích se snižuje pravděpodobnost zachytu mutace *TP53*:

1. Proband s typickým nádorem pro LFS do věku 36 let (kromě leukémie) a nejméně jeden příbuzný 1. nebo 2. stupně s nádorem typickým do věku 46 let (kromě leukémie a kromě ca prsu, pokud proband měl ca prsu) nebo

2. Proband s několika primárními nádory z nichž alespoň dva jsou typické pro LFS (kromě leukémie) a s diagnózou prvního nádoru pod 36 let nebo

3. Proband s adrenokortikálním nádorem

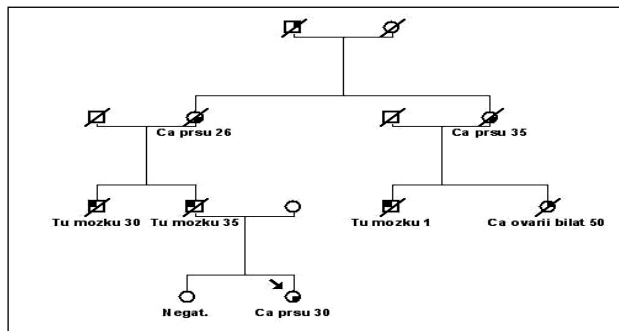
Genetické testování se u pacientů provádí v jakémkoliv věku a patří mezi rutinní vyšetření. Prediktivní testování zdravých příbuzných se provádí až od 18 let v plnoletosti. Jedná se o odborný konsensus z toho důvodu, že přestože se nádorová onemocnění mohou objevovat již v dětském věku, je velmi problematické zajistit dětem adekvátní prevenci a včasnou diagnostiku. Dále by testování mohlo vést i ke změnám postojů rodičů k potomkům ať již v pozitivním nebo negativním smyslu na základě znalosti výsledků prediktivního testování. V případě, že však rodiče vehementně a opakovaně vyžadují testování dětí, je možné se pro něj individuálně rozhodnout po podrobných konzultacích.

Představujeme tři pacientky, dvě s nádorem prsu a jednu s nádorem kolorekta v mladém věku, které dle rodinné anamnézy splňovaly kritéria k testování *TP53* genu, a u kterých bylo genetické testování provedeno.

Kasuistika 1.

Pacientka A.B. narozená v roce 1971 si v 29 letech nahmatala bulku v pravé axile, půl roku byla sledována mamologem, potom byla provedena extirpace v místě bydlíště a zjištěna malignita. Již při telefonickém objednání ke genetickému vyšetření nám sdělila údaje rodinné anamnézy, které jednoznačně ukazovaly na možnost LFS. Otec probandky onemocněl ve věku 36 let nádorem CNS, glioblastoma multiforme, zemřel v 36 letech, jeho bratr zemřel ve 30 letech na astrocytom. Jejich matka zemřela v 26 letech na nádor prsu a její sestra zemřela v 35 letech také na nádor prsu. Syn této sestry zemřel na nádor mozku. Probandka byla objednána na genetické vyšetření a zároveň na podrobné klinické vyšetření, které odhalilo karcinom prsu vpravo, multicentrický. Byla nasazena neoadjuvantní chemoterapie, dále provedena mastektomie a pokračováno v adjuvantní chemoterapii. Histologickým vyšetřením byla potvrzena diagnóza multicentrického invazivního ductálního karcinomu, grade 3, SR negativní, T2,N1,M0. Byla testována na zárodečné mutace v genu *TP53* a Li-Fraumeni syndrom byl potvrzen. Byla zjištěna mutace v exonu 8, kodon 275 substituce TGT→TTT, měnící aminokyselinu cystein za fenylalanin. Sestra probandky byla prediktivně testována a není nosičkou mutace v *TP53* genu. Její riziko nádorů je stejné jako má ostatní populace a nemusí podstupovat speciální prevenci. U dcery probandky bylo doporučeno preventivní sledování na specializovaném pracovišti, přesto došlo k úmrtí v 7 letech na malignitu. V tomto případě byla evidentní rodinná anamnéza pro Li-Fraumeni syndrom a diagnóza i léčba nádoru mohla být úspěšena. Přínosem genetického testování byla skutečnost, že je klinikům známa genetická etiologie. Pacientka je dále sledována všemi dostupnými metodami, které by umožnily včasnější diagnostiku možných následných malignit. Další výhodou je zjištění, že sestra probandky nemá LFS a vysoké riziko nádorů, ani její děti jej nemohou zdědit.

Pacientka je nyní po profylaktické mastektomii druhého prsu a rekonstrukci obou prsů.



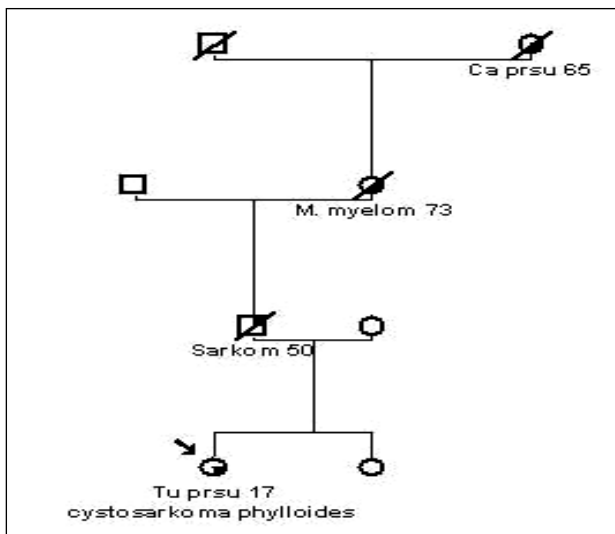
Obrázek 1.: Kasuistika 1. Rodokmen pacientky A.B. (1971) diagnostikované nádorem prsu ve 30 letech.

Kasuistika 2:

Probandka C.D. narozená 1977 byla diagnostikována nádorem prsu v 17 letech, histologicky se jednalo o objemný cys-tosarkoma phylloides malignum. Byla odeslána ke genetickému vyšetření, neboť její otec zemřel na sarkom pobřišnice v 51 letech, otec otce zemřel na maligní myelom v 73 letech a jeho matka zemřela na nádor prsu v 55 letech. Pro podezření na LFS proběhlo testování a byla prokázána mutace v genu *TP53*, exon 7, kodon 248, substituce CGG→TGG, která vede k záměně aminokyseliny argininu za tryptofan.

Její sestra dosud nebyla prediktivně testována, nyní je jí 18 let. Pacientka je v pořádku a je preventivně sledována v rizikové ambulanci. Byla informována o prediktivním testování od 18 let, u dětí o možnosti prenatalní diagnostiky, pokud by chtěla volit zdravý plod. V graviditě byla probandka odeslána svým gynekologem k prenatalní diagnostice. Probandka nás informovala o tomto úmyslu vzhledem k tomu, že potřebovala všechny informace o pracovišti, kde bude testování plodu probíhat. V každém případě však dítě chtěla a neuvažovala o přerušení gravidity. Proto jsme celou situaci opakovaně konzultovali a probandce bylo navrženo, že bude dítě testováno po narození a nikoliv během gravidity, kdy by mohlo dojít k ohrožení těhotenství. Zdravě narozený syn je v nynější době testován.

U této probandky bychom chtěli upozornit na onemocnění cys-tosarkoma phylloides, které bylo v tomto případě jedním z příznaků Li-Fraumeni syndromu, a kde rodinná anamnéza byla pro diagnostiku velice důležitá. Probandka je nyní sledována s ohledem na další možná rizika. Další testování v rodině bude probíhat.



Obrázek 2.: Kasuistika 2. Rodokmen pacientky C.D. (1977) v 17 letech diagnostikované nádorem prsu, cys-tosarkoma phylloides malignum.

Kasuistika 3:

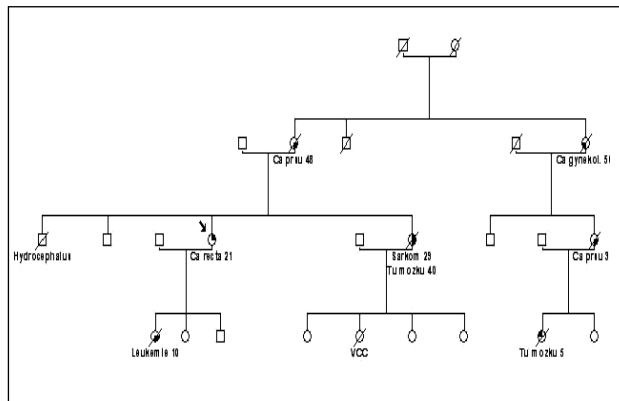
Pacientka E.F. narozená v roce 1959 byla v 21 letech operována pro karcinom konečníku. Podle rodinné anamnézy se však spíše mohlo jednat o Li-Fraumeni syndrom než o Lynchův syndrom. Dcera probandky zemřela v 11 letech na leukémii. Sestra probandky se v 29 letech léčila pro smíšený liposarkom. Matka probandky zemřela v 50 letech na nádor prsu, její sestra se léčila s gynekologickou malignitou, dcera této matčiny sestry se léčila v 33 letech na nádor prsu a zemřela na leukémii a její dcera zemřela na nádor mozku v 5 letech.

U probandky bylo provedeno genetické testování a byla zjištěna mutace v *TP53* genu, exon 7, 245GGC→AGC. Tato mutace byla také diagnostikována u její sestry léčené s liposarkomem a dále i u nevlastní sestry (společná matka), která je ročník 1951, je dosud zdravá a je po provedené hysterektomii s adne-xectomií s benigním nálezem.

Dětem probandky bylo doporučeno preventivní sledování na specializovaném pracovišti. Sestra léčená s liposarkomem zemřela ve věku 41 na pilocytický astrocytom. Testování některých zdravých dospělých příbuzných v riziku nebylo zatím provedeno pro jejich nezájem (bratr probandky, děti zdravé nevlastní sestry).

U této rodiny je jedna nosička mutace ve věku 52 let bez prokázané malignity. Její děti testování zatím odmítají.

Díky odhalení LFS v rodině bylo možno zaměřit preventivní sledování u probandky i jejích příbuzných jiným způsobem než při podezření na Lynchův syndrom. Přesto se však nepodařilo zabránit úmrtí sestry na nádor mozku.



Obrázek 3.: Kasuistika 3. Rodokmen pacientky E.F. (1959) v 21 letech diagnostikované nádorem konečníku.

Diskuse

Diagnóza Li-Fraumeni syndromu je závažným zjištěním, které ovlivňuje život mnoha příbuzných v rodině. Jelikož nádorová onemocnění ohrožují již v dětském věku a jelikož prevence některých typů nádorů je velmi problematická, je i přes diagnostiku tohoto syndromu a preventivní sledování na odborných pracovištích takřka nemožné některé typy nádorů odhalit včas.

Genetické poradenství probíhá i po ukončení testování a genetik vysvětluje rizika onemocnění testovaným osobám, předává jim i podrobnou zprávu s doporučením preventivních opatření.

U dětí je doporučováno sledování výšky a váhy, krevního tlaku, krevního obrazu s diferencíálem, biochemické a cytologické vyšetření moče, sledování hrudníku, plic, UZ břicha a kompletní neurologické vyšetření ročně.

U dospělých je vhodné doplnění i kožních kontrol, vyšetření per rektum, vyšetření stolice na okultní krvácení ročně. U žen je nutné preventivní sledování prsů od 20 let po půl ročních intervalech, vhodné je použití ultrazvuku a magnetické rezonance, gynekologické kontroly včetně transvaginálního ultra-

zvuku, u mužů vyšetřování varlat urologem jednou ročně. Každou rodinu a každého jedince je však nutné posuzovat individuálně s ohledem na onemocnění v rodině.

Je také důležité vysvětlit nosičům mutace, na jaké příznaky se zaměřit a v případě jejich objevení upozornit svého odborného lékaře, který je o syndromu plně informován. Je potřebné, aby si všímali bolestí hlavy, břicha i jiných bolestí, informovat o zvracení, poruchách vidění, objevení krve ve stolici nebo v moči, teploty bez přítomné infekce, dlouhotrvajícího kašle, nevolnosti a nechutenství, únavy, objevení bulek i nebolestivých. Je důležité upozornit na nutnost primární prevence, kterou mohou riziko malignity snížit, zakázat kouření, alkohol v omezeném množství, snížit obsah uzenin a tučných jídel ve stravě, omezit spotřebu tmavého masa, zvýšit obsah ovoce a zeleniny ve stravě na více jak 4 dávky denně, prevence nadměrného slunění. Je vhodné fyzicky nepřetěžovat, dostatek spánku a vitamínů. Adekvátní fyzická aktivita je však vhodná.

U dětí v riziku je vhodné zabezpečit preventivní péči na dětské onkologii nebo pediatrem plně informovaným o syndromu. Prediktivní testování dětí se nyní rutinně neprovádí, nicméně za určitých okolností je možná individuální domluva, pokud na tom rodiče velmi trvají. U dospělých je potřebné sledování v rizikových ambulancích onkologických center. Vzhledem k velké psychické zátěži je potřebné konzultovat při pravidelných kontrolách všechny problémy jak zdravotní tak sociální a pomoci rodinám je řešit, jak pomoci psychologů tak dalších odborníků.

Na uvedených příkladech rodin chceme upozornit na to, že analýza rodinné anamnézy může včas upozornit na možnost malignity u mladých jedinců a vést k urychlení diagnostiky nádoru a včasnéjší léčbě. U cystosarkoma phylloides je hodnocení rodinné anamnézy důležité, neboť tento nádor byl u naší 17 leté pacientky součástí Li-Fraumeni syndromu. Kolorektální karcinom, který není typickou malignitou pro LFS, může být mylně diagnostikován a testován pro suspektní Lynchův syndrom, pokud nebude brán ohled na podrobnou anamnézu nádorů v rodině.

Závěr

Jestliže přichází mladý pacient s nádorovým onemocněním, je důležité vždy myslet i na vzácný Li-Fraumeni syndrom. Předpokládáme, že jeho existence je v naší republice podhodnocena. I když je prevence leukémií, sarkomů i nádorů CNS problematická, myslíme si, že zavedení komplexní prevence s využitím nejnovějších metod (magnetická rezonance, PET) by mohlo přispět k včasnéjšímu nálezu nádorů a lepší možnosti léčby u nosičů mutace v genu *TP53*.

Práce podporována grantem MZ ČR MZO 00209805 a MZO 00064203.

Literatura:

1. Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: a familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969; 71: 747-752
2. Krutílková V, Trková M, Kodet R et al. Syndrom Li-Fraumeni. *Čes.-slov. Pediat*. 2003;58:552-555
3. Sedláček Z, Kodet R, Poustka A, Goetz P. A database of germline p53 mutations in cancer-prone families. *Nucleic Acid Res*. 1998; 26:214-215

4. Varley JM, Evans DRG, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome-a molecular and clinical review. *Br J Cancer*. 1977; 76: 1-14
5. Chompret A. The Li-Fraumeni syndrome. *Biochimie*. 2002; 84: 75-82
6. Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res*. 1988; 48: 5358-5362
7. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet*. 2001; 38:43-47