

СИНДРОМ ЛИ-ФРАУМЕНИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Л.Н. Любченко¹, Н.И. Поспехова², А.В. Семьянихина¹, А.В. Карпухин², Р.Г. Фу¹,
Е.В. Прозоренко¹, А.В. Волобуев¹, В.А. Соколовский¹

¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

² МГНЦ РАМН, г. Москва

Ключевые слова: синдром Ли-Фраумени, первично-множественные злокачественные новообразования, ген *TP53*, саркома

Приводится собственное клиническое наблюдение синдрома Ли-Фраумени (Sarcoma Family Syndrome, OMIM 151623) из практики РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Оставаясь малоизученным и редко диагностируемым в нашей стране, синдром Ли-Фраумени (ЛФС) является одним из значимых среди наследственной онкологической патологии. Нередко пациенты с ЛФС не получают должной медико-генетической помощи. В мировой практике четко определены критерии постановки диагноза и дан ряд определенных рекомендаций по ведению пациентов с ЛФС, оказанию им и их семьям лечебной и консультативной помощи. Клинические данные пациентов с ЛФС обосновывают необходимость мультидисциплинарного подхода при ведении пациентов с саркомами.

Введение

Вклад генетических факторов в развитие злокачественных новообразований многократно подтвержден методами молекулярной диагностики. Нет сомнений в том, что в основе злокачественной трансформации клеток лежат повреждения генома, а в зависимости от того, где эти повреждения произошли — в герминальной (половой) или соматической клетках, — мы говорим о наследственных или спорадических формах рака.

На долю наследственных форм злокачественных новообразований, которые встречаются практически при всех локализациях опухолей, приходится 1–10% всех случаев малигнизаций [2]. Наиболее изученными на сегодняшний день являются эмбриональные опухоли у детей, колоректальный рак, рак молочной железы и яичников, медуллярный рак щитовидной железы, почечно-клеточный рак и др. в составе наследственной синдромальной патологии.

Менее изученными и, соответственно, реже диагностируемыми являются такие редкие наследственные заболевания, как синдром Ли-Фраумени и др. Актуальность изучения этого тяжелого наследственного заболевания объясняется его клини-

ческой и генетической гетерогенностью, высокой экспрессивностью и пенетрантностью в течение жизни, а также вопросами медико-генетического консультирования не только самих больных, но и членов их семей с целью оценки прогноза здоровья, планирования семьи и деторождения, пренатальной и преимплантационной диагностики.

Учитывая возможности таргетной терапии, одним из важнейших вопросов является верификация генетического диагноза на молекулярном уровне, которая обосновывает выбор лечебной тактики. У пациентов с синдромом Ли-Фраумени в роли «мишени» выступают консервативные герминальные структурно-функциональные нарушения, которые могут быть восполнены применением генно-инженерных технологий с целью достижения длительной ремиссии заболевания.

В нашей стране опыта ведения пациентов с ЛФС недостаточно. Это объясняется редкостью данного синдрома в популяции, потребностью в высокотехнологичных методах диагностики, отсутствием достаточных знаний у специалистов-онкологов. Однако, учитывая темпы роста злокачественных новообразований и, соответственно, доли наследственно-обусловленных неоплазий и первично-множественных злокачественных новообразований, успехи молекулярной генетики и онкологии, необходимо акцентировать внимание специалистов-онкологов и генетиков на проблему наследственной синдромальной патологии с учетом накопленного мирового опыта.

Адрес для корреспонденции

Любченко Л.Н.

E-mail: clingen@mail.ru

Синдром Ли-Фраумени

Синдром Ли-Фраумени (ЛФС) (Li-Fraumeni syndrome (LFS), sarcoma family syndrome, OMIM 151623) — редкий клинически и генетически гетерогенный наследственный синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующийся возникновением и накоплением в семье мягкотканых и остеогенных сарком, опухолей головного мозга, аденокортикального рака, одно- и двухстороннего рака молочной железы, гемобластозов [10–13]. Впервые ЛФС был описан в 1969 г. американскими докторами Фредериком Пей Ли и Джозефом Ф. Фраумени-младшим.

Классический СЛФ включает:

- остеогенную и/или мягкотканную саркому, диагностированную в возрасте до 45 лет;
- злокачественную опухоль любой локализации, возникшую в возрасте до 45 лет у родственников I и II степени родства [14].

В ряде случаев семьи с клиническими чертами ЛФС не удовлетворяют критериям классического синдрома Ли-Фраумени, в таких случаях речь идет о так называемом Ли-Фраумени-подобном синдроме (ЛФПС) [4], который включает:

- наличие пробанда с любым злокачественным новообразованием (саркомой, опухолью головного мозга, аденокортикальным раком и др.), диагностированным в детском возрасте;
- наличие родственников I–II степени родства, страдающих злокачественным новообразованием из спектра ЛФС;
- дополнительно: присутствие в семейном анамнезе случаев онкологического заболевания любой локализации у родственников I–II степени родства, диагностированными до 60-летнего возраста [4].

Генетическую основу 70–80% всех случаев ЛФС и 25–40% ЛФПС составляют наследуемые молекулярные дефекты в гене *TP53*, впервые описанные Malkin и соавт. в 1990 г. [9]. В определенной части семей с СЛФ — около 10% — с неизменным *TP53*-генотипом идентифицированы герминальные мутации гена *CHEK2* (22q11) [16]. Третий локус, связанный с ЛФС, локализован на хромосоме 1q23 [18]. В 2008 году была показана ассоциация мутаций в гене *BRCA2* с ЛФПС [7].

Ген *TP53* (17q13.1 OMIM 191170) (рис. 2) — многофункциональный опухолевый супрессор — кодирует белок, вовлеченный в различные процессы клеточной регуляции: контролирует пролиферацию, гомеостаз, апоптоз и ДНК-репарацию. Мутации в гене *TP53* выключают или ослабляют все важнейшие опухоль-супрессорные функции.

На сегодняшний день в международной базе данных IARC/TP53 Database описано более 500 герминальных мутаций и 85 одонуклеотидных полиморфных вариантов (IARC/TP53 Database) [5, 15].

Прослеживается высокая гомология наследуемых и соматических мутаций.

Пенетрантность гена достаточно высока: к 50 годам женщины — носители мутаций имеют высокий относительный риск развития злокачественного новообразования, составляющий 93%, который достигает в дальнейшем 100%, у мужчин относительный риск развития заболевания составляет 68%. Средний возраст манифестации злокачественного новообразования у мужчин около 40 лет, тогда как у женщин заболевание возникает в более молодом возрасте — 29 лет (OMIM 151623). Относительный риск развития первично-множественных новообразований также значительно превышает общепопуляционный, зависит от возраста и составляет [8]:

- 83%, если первичная опухоль возникла до 19 лет;
- 57% в течение 30 лет после постановки первичного диагноза;
- 9,7% при манифестации первой опухоли в возрасте от 20 до 44 лет;
- 1,5% при выявлении первичной злокачественной опухоли после 44 лет.

Клинический случай

Примером из нашей практики может служить клиническое наблюдение пациента с диагностированными первично-множественными злокачественными новообразованиями из спектра синдрома Ли-Фраумени, ассоциированные с герминальной мутацией в гене *TP53*.

Пациент Б., 20 л. (1991 г. р.), впервые был госпитализирован в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в ноябре 2006 г. в 15-летнем возрасте с диагнозом «остеосаркома нижней трети левой бедренной кости». Диагноз верифицирован путем открытой биопсии. Проведено комбинированное лечение, которое на первом этапе включало четыре курса неoadъювантной полихимиотерапии по схеме: доксорубицин + цисплатин (с 30.11.2006 по 17.02.2007), на втором — оперативное пособие в объеме резекции дистального отдела левой бедренной кости с замещением дефекта эндопротезом коленного сустава (13.03.2007). При гистологическом исследовании удаленной опухоли отмечены признаки лечебного патоморфоза III степени, в краях резекции элементов опухоли не найдено. В адъювантном режиме с 27.03.2007 г. больной получил с чередованием по три курса полихимиотерапии по схеме: доксорубицин + циклофосфан + цисплатин и по схеме: ифосфамид с эквивалентным количеством уромитексана + этопозид.

При очередном контрольном обследовании в апреле 2009 г. выявлено объемное образование в правом надпочечнике, после выполнения пункции первично расцененное как метастаз остеосаркомы. В связи с чем больному было проведено три курса

полихимиотерапии по схеме: ифосфамид с эквивалентным количеством уромитексана + этопозид + карбоплатин (с 06.2009 по 08.2009), на фоне которой появились признаки хронической почечной недостаточности. 23.09.2009 г. пациенту проведено хирургическое лечение: лапароскопическая адrenaлэктомия справа. По результатам планового гистологического исследования диагностирован аденокортикальный рак.

В марте 2010 г. у пациента появляются жалобы на головную боль, тошноту, рвоту и шаткость при ходьбе. При выполнении МРТ головного мозга с контрастированием визуализировано объемное образование округлой формы с нечеткими контурами, размерами 3,0×2,9 см, кистозно-солидной структуры в области червя мозжечка с вентральным распространением в IV желудочек, на фоне окклюзионной гидроцефалии, вновь предварительно расцененный как метастаз остеосаркомы. 31.03.2010 г. больному выполнено оперативное вмешательство в объеме удаления опухоли червя мозжечка с наружным вентрикулярным дренированием переднего рога бокового желудочка. При плановом морфологическом исследовании операционного материала — разрастание медуллобластомы GIV преимущественно «классического» варианта строения. На следующем этапе (с 05.05.2010 по 10.06.2010) была проведена лучевая терапия на головной и спинной мозг СОД 34 Гр + локально на область задней черепной ямки РОД 2 Гр, СОД 54 Гр. Химиотерапия больному не проводилась ввиду наличия почечной недостаточности.

При контрольном комплексном обследовании больного в октябре 2010 г. данных о прогрессировании заболевания не получено. Ухудшение состояния пациента произошло в январе 2011 г., когда появились грубый нижний парапарез и нарушение функции тазовых органов. При МРТ головного и спинного мозга с контрастированием обнаружено метастатическое поражение продолговатого мозга, спинного мозга,

мозговых оболочек. Пациент умер 27.02.2011 г. от прогрессирования основного заболевания.

Семейный анамнез пациента (рис. 1), за исключением деда по отцовской линии, погибшего от рака

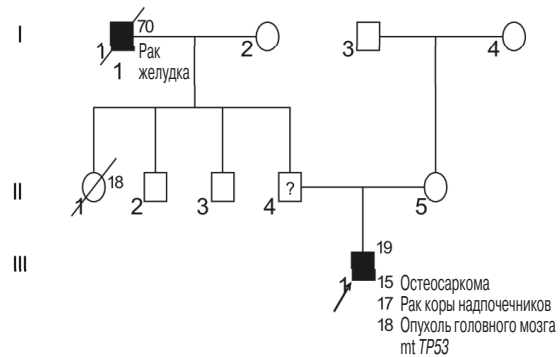


Рис. 1. Родословная пациента Б.

желудка в возрасте 70 лет, неотягощен. Учитывая «классический» вариант развития первично-множественных злокачественных опухолей, характерных для синдрома Ли-Фраумени, пациенту было проведено молекулярно-генетическое исследование в объеме определения первичной структуры кодирующей части гена *TP53* с целью исключения/подтверждения наследственной этиологии заболевания с использованием методов: ПЦР, конформационно-чувствительного электрофореза, секвенирования. При исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, обнаружены наследуемые: герминальная мутация G245S в 7-м экзоне гена *TP53* в гетерозиготном состоянии (см. рис. 2) и полиморфные варианты R72P (4-й экзон) и Int3dup16 (3-й интрон) в гетерозиготном состоянии гена *TP53*. Выявленные структурные перестройки зарегистрированы в международной базе данных IARC.

Для молекулярно-генетического анализа опухолевого материала были доступны только

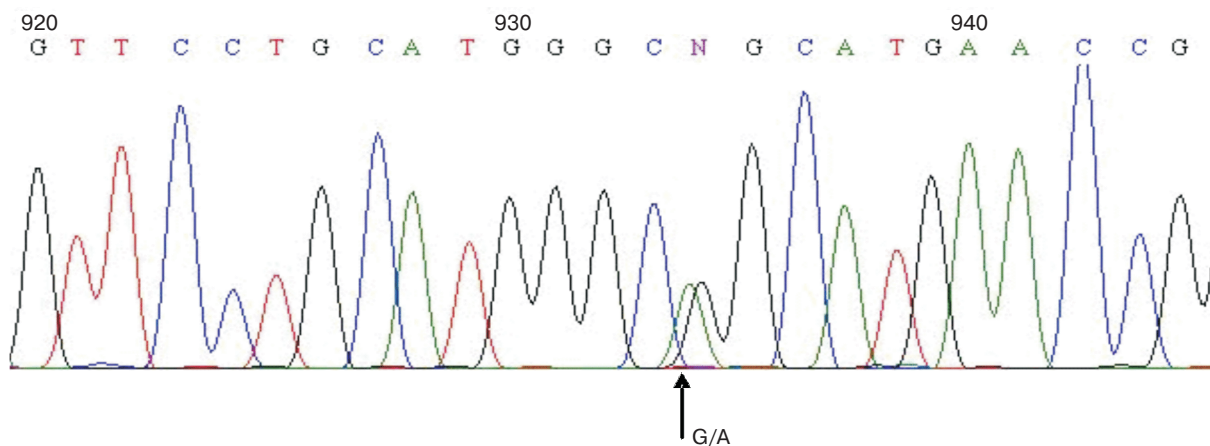


Рис. 2. Сиквенс 7-го экзона гена *TP53*

образцы операционного материала медуллобластомы. При исследовании ДНК, выделенной из срезов с парафиновых блоков опухоли с использованием метода прямого секвенирования, был выявлен аллельный дисбаланс (потеря гетерозиготности) в локусе 7-го экзона гена *TP53* с потерей аллеля дикого типа, что приводит к полной инактивации функций гена *TP53*, подтверждая развитие опухоли по классическому механизму наследственного канцерогенеза.

Клинический диагноз после клинко-генетического обследования: синдром Ли-Фраумени, *TP53*-ассоциированные ПМЗН: 1) остеосаркома левой бедренной кости T2N0M0, состояние после комбинированного лечения в 2006–2007 гг.; 2) рак правого надпочечника T2N0M0, состояние после хирургического лечения в 2009 г.; 3) медуллобластома червя мозжечка, состояние после хирургического лечения и краниоспинальной лучевой терапии в 2010 г.

Обсуждение

Тактика ведения пациентов с ПМЗН, которые имеют онкологически отягощенный семейный анамнез, представляет трудную задачу в плане постановки генетического диагноза, проведения клинко-молекулярной дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения с учетом факта фено-генотипической гетерогенности.

Если к основному спектру опухолей, наблюдающихся при ЛФС, относятся остеогенные и мягкотканые саркомы, опухоли головного мозга, аденокортикальный рак, рак молочной железы и гемобластозы, то возможными вариантами злокачественных новообразований могут быть опухоли почти любой локализации: рак легких, меланома кожи, рак желудка и поджелудочной железы, колоректальный рак, опухоли предстательной железы, герминогенные опухоли яичка, рак яичников и их сочетание [17]. Такая полиорганность объясняется фактом многофункциональности белка p53 как универсального «стража» противоопухолевой защиты.

Вовлеченность в этиологию ЛФС не только гена *TP53*, но и генов *CHEK2* и *BRCA2* отражает генетическую гетерогенность ЛФС. В 25–30% случаев ЛФС не удается выявить причинного молекулярно-генетического фактора, и диагноз ЛФС устанавливается только по клиническим критериям. При этом следует учитывать, что отсутствие онкологически отягощенного анамнеза не исключает высокую вероятность возникновения мутаций *de novo* в гене *TP53*, составляющую от 10 до 30% [7].

У больного Б., кроме выявленной мутации, были найдены 2 полиморфных варианта в структуре гена *TP53*. Отмечено, что такое сочетание генети-

ческих структурно-функциональных перестроек (мутация+полиморфные варианты) ассоциировано с повышением экспрессивности фенотипических признаков болезни [1].

В плане медико-генетического консультирования семей с синдромом Ли-Фраумени рекомендована ДНК-диагностика родственников I–II степени родства. Учитывая высокие риски развития неоплазий других локализаций пациентам с герминальными мутациями в гене *TP53* рекомендовано динамическое наблюдение в условиях онкодиспансера с привлечением специалистов-онкологов разного профиля.

Таким образом, синдром Ли-Фраумени является редким наследственным заболеванием. Высокие пенетрантность и гетерогенность фенотипических проявлений обосновывают необходимость мультидисциплинарного врачебного подхода к диагностике, лечению и профилактике у пациентов с ЛФС в онкологической клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Денисов Е.В., Малиновская Е.А., Гарбуков Е.Ю. и соавт. Взаимосвязь соматических мутаций и полиморфизмов гена *TP53* у больных раком молочной железы. Сиб. онколог. журнал. 2007, Пр. 2, с. 39–40.
2. Allgayer H. et al. H. Rehder. Hereditary tumors: From genes to clinical consequence. Wiley-VCH. 2009.
3. Bachinski L.L., Olufemi S.E., Zhou X. et al. Genetic mapping of a third Li-Fraumeni syndrome predisposition locus to human chromosome 1q23. Cancer Res. 2005, v. 65, p. 427–431.
4. Birch J.M., Hartley A.L., Tricker et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. Cancer Res. 1994, v. 54, p. 298–1304.
5. DataBase TP53 IRCA.
6. Evans D.G., Wu C.L., Birch J.M. BRCA2: a cause of LiFraumeni-like syndrome. J. Med. Genet. 2008, v. 45, p. 62–63.
7. Gonzalez K.D., Buzin C.H., Noltner K.A. et al. High frequency of de novo mutations in LiFraumeni syndrome. J. Med. Genet. 2009, v. 46, p. 689–693.
8. Hisada M., Garber J.E., Fung C. Y. et al. Multiple primary cancers in families with LiFraumeni syndrome. J. Nat. Cancer Inst. 1998, v. 90, p. 606–611.
9. Malkin D., Li F.P., Strong L.C. et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. Science. 1990, v. 250, p. 1233–1238.
10. Li F.P., Fraumeni J.F. Rhabdomyosarcoma in children: an epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. J. Nat. Cancer Inst. 1969, v. 43, p. 1364–1373.
11. Li F.P., Fraumeni J.F., Jr. Prospective study of a family cancer syndrome. JAMA. 1982, v. 247, p. 2692–2694.
12. Li F.P., Fraumeni J.F., Jr. Familial breast cancer, soft-tissue sarcomas, and other neoplasms. Ann. Intern. Med. 1975, v. 83, p. 833–834.
13. Li F.P., Fraumeni J.F., Jr. Softtissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: a familial syndrome? Ann. Intern. Med. 1969, v. 71, p. 747–752.

14. Li F.P., Fraumeni J.R., Jr. Mulvihill J.J. et al. A cancer family syndrome in twenty four kindreds. *Cancer Res.* 1988, v. 48, p. 5358-5362.
15. Olivier M., Goldgar D.E., Sodha N. et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res.* 2003, v. 63, p. 6643-6650.
16. Vahteristo P., Tamminen A., Karvinen P. et al. p53, CHK2 and CHK1 genes in Finnish Families with LiFraumeni syndrome: further evidence of CHK2 in inherited cancer predisposition. *Cancer Res.* 2001, v. 61, p. 5718-5722.
17. Varley J.M. Germline TP53 mutations and LiFraumeni syndrome. *Hum. Mutat.* 2003, v. 21, p. 313-320.

Статья поступила 25.08.2011 г., принята к печати 20.10.2011 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Бояном

LIFRAUMENI SYNDROME (CASE REPORT)

**Lyubchenko L.N.¹, Pospekhova N.I.², Semyanikhina A.V.¹, Karpukhin A.V.², Fu R.G.¹,
Prozorenko E.V.¹, Volobuev A.V.¹, Sokolovsky V.A.¹**

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

² MGRC RAMS, Moscow

Key words: LiFraumeni syndrome, primary polytumors, *TP53* gene, sarcoma

The proper clinic observation of LFS (Sarcoma Family Syndrome, OMIM 151623) is considered in the present article, on the example of Russian Blokhin Cancer Research Center medical practice. LFS, though being heavily under researched and rarely diagnosed, is one of the most prominent syndromes among hereditary oncological pathologies. LFS — patients often don't receive necessary medical and genetic service in our country while there are accurately defined criteria of diagnostics and a series of definite recommendations on LFS — patients' management and giving medical treatment and consultation to them and their families in the world medical practice. Clinical data of LFS patients proves the necessity of multidisciplinary approaches in the management of sarcoma patients.