

Pregled priporočil za genetsko in preventivno obravnavo pacientov s sindromom Li-Fraumeni

An overview of recommendations for genetic and preventive management of patients with Li-Fraumeni syndrome

Smrdel Maša¹, Krajc Mateja², Blatnik Ana^{1,2}

¹Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

²Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: asist. dr. Ana Blatnik, dr. med.

E-mail: ablatnik@onko-i.si

Poslano / Received: 24. 3. 2026

Sprejeto / Accepted: 21. 4. 2026

doi: 10.25670/oi2026-006on

IZVLEČEK

Zarodne patogene različice v genu *TP53* povezujemo z dedno predispozicijo za razvoj raka. Najbolj penetrantne med njimi povezujemo s klinično sliko sindroma Li-Fraumeni (LFS). V pričujočem prispevku želimo predstaviti genetsko ozadje in klinične značilnosti sindroma ter priporočila za genetsko testiranje in preventivno spremljanje posameznikov z LFS. Gre za redek dedni sindrom, povezujemo pa ga s širokim naborom različnih rakov, ki se pojavljajo v vseh starostnih obdobjih – med njimi so najpogostejši: karcinom skorje nadledvične žleze, rak dojke, tumorji centralnega živčnega sistema, osteosarkom in sarkomi mehkih tkiv. Beljakovinski produkt gena *TP53* sodeluje v številnih celičnih procesih, med drugim pri popravljanju napak v DNK, nastalih med delitvijo celic, in pri programirani celični smrti.

Razumevanje sindroma in klinična obravnava ljudi z LFS je od njegove prve opredelitve do danes močno napredovala. Vzporedno s tem se z leti spreminjajo indikacije in metode genetskega testiranja. Preventivno spremljanje po potrditvi LFS je zelo intenzivno in vključuje letne preiskave celega telesa z magnetno resonanco. Namen spremljanja je z zgodnjim odkrivanjem malignih sprememb omogočiti čim uspešnejše zdravljenje, kar vodi do boljšega preživetja in kakovosti življenja ljudi z LFS. Pacienti z diagnozo LFS, ki so bili v letih 2015–2026 obravnavani na Onkološkem inštitutu Ljubljana, so se v veliki večini odločili za spremljanje v skladu s preventivnimi priporočili in priporočila tudi dolgoročno upoštevali.

Glavne besede: sindrom Li Fraumeni, zarodna patogena različica v *TP53*, genetsko testiranje, onkologija

ABSTRACT

Germline pathogenic variants in the *TP53* gene are associated with an increased risk of developing cancer. The most penetrant of these variants are associated with Li-Fraumeni syndrome (LFS), a rare hereditary cancer predisposition syndrome. In this overview, we aim to present the genetic causes and clinical characteristics of the syndrome, as well as recommendations for genetic testing and preventive surveillance in individuals with LFS. This predisposition has been linked to a wide variety of tumours, which occur in all age groups, the most common being adrenocortical carcinoma, breast cancer, central nervous system tumours, osteosarcoma, and soft tissue sarcoma. The protein product of the *TP53* gene is involved in many cellular processes, including the repair of replication errors accumulated during cell division and programmed cell death.

Our understanding of the syndrome and management of individuals with LFS has progressed greatly since it was first described. In parallel, indications and methods for performing genetic testing have also evolved over the years. Preventive surveillance after diagnosis of LFS is very intensive and includes yearly whole-body magnetic resonance imaging. Its aim is to enable better treatment through early detection of malignant tumours, which leads to improved survival and quality of life for individuals with LFS. The majority of patients with LFS seen at the Institute of Oncology Ljubljana in the years 2015–2026 opted for surveillance in accordance with the guidelines and managed to adhere to their preventive programmes.

Keywords: Li Fraumeni syndrome, germline mutation in *TP53* gene, genetic testing, oncology

OPREDELITEV SINDROMA LI-FRAUMENI

Sindrom Li-Fraumeni (LFS) prištevamo med dedne predispozicije za razvoj raka. Povezan je s širokim spektrom različnih rakov, ki se pojavljajo tudi pri otrocih in mladih odraslih (1). V pričujočem prispevku želimo predstaviti genetsko ozadje in značilnosti sindroma ter priporočila za genetsko testiranje in preventivno spremljanje posameznikov z LFS.

Sindrom sta leta 1969 prvič klinično opredelila Frederick Pei Li in Joseph F. Fraumeni Jr (2). Leta 1990 je David Malkin s sodelavci odkril edini znani vzrok LFS: zarodne patogene različice (PR) v genu *TP53* (3). Za LFS je najbolj značilnih pet vrst rakov (tumorji LFS spektra): karcinom skorje nadledvične žleze, rak dojk, tumor centralnega živčnega sistema (CŽS), osteosarkom in sarkom mehkih tkiv (1).

V več kot 50 letih od odkritja LFS se je razumevanje tega sindroma močno spremenilo, s tem pa se je povečalo tudi število rakov, ki jih z njim povezujemo. Mednje spadajo poleg zgoraj naštetih še: levkemija, rak debelega črevesa in danke, rak želodca, rak pljuč, melanom, pediatrični raki glave in vratu, rak trebušne slinavke in rak prostate; ti raki se pri pacientih vseeno pojavljajo manj pogosto kot najznačilnejših pet tumorjev LFS spektra (1).

Pri pacientih z LFS se v različnih življenjskih obdobjih pojavljajo različne vrste rakov. V otroškem obdobju (0–15 let) prevladujejo karcinomi skorje nadledvične žleze, karcinomi horoidnega pleteža, rabdomiosarkomi in meduloblastomi, v zgodnjem odraslem in odraslem obdobju (16–50 let) prevladujejo osteosarkomi, levkemije in gliomi, raki dojk, raki prebavil, raki pljuč in astrocitomi, v pozni odrasli dobi (51–80 let) pa predvsem rak želodca in trebušne slinavke (4).

Zaradi raznolikih kliničnih slik, povezanih z zarodno PR gena *TP53*, so bila predlagana poimenovanja tega sindroma, ki odražajo to raznolikost, med drugim Li Fraumeni spekter in s *TP53* povezan dedni sindrom raka (heritable *TP53*-related cancer (hTP53rc) syndrome) (5, 6).

Ljudje z LFS so bolj ogroženi za razvoj raka kot splošna populacija. Do 70. leta je tveganje za razvoj raka pri klasičnem LFS ocenjeno na 80 %; 22 % rakov pri posameznikih z LFS se pojavi v starosti 0–15 let, v starosti 16–50 let je diagnosticiranih 51 % rakov in v starosti 51–80 let 27 % (4). Tveganje za razvoj raka je pri moških (73 %) nekoliko manjše kot pri ženskah (93 %), predvsem na račun razlike v pojavnosti raka dojk, ki je mnogo pogostejši pri ženskah že v splošni populaciji. Če torej izključimo rake, specifične za spol, je pogostost razvoja raka pri obeh spolih enaka. Prav tako je za oba spola enaka povprečna starost ob diagnozi prvega tumorja (7, 8). Približno polovica nosilcev PR gena *TP53* v življenju razvije več primarnih rakov (9).

OPIS POGOSTEJŠIH RAKOV, POVEZANIH S SINDROMOM LI-FRAUMENI

V tabeli 1 so predstavljeni pogostejši tumorji, ki se pojavljajo v sklopu LFS, in njihove značilnosti.

GEN TP53

LFS se deduje avtosomno dominantno, kar pomeni, da za večjo ogroženost za razvoj raka zadostuje prisotnost PR v eni od dveh kopij gena *TP53* (1). *TP53* se nahaja v kromosomski regiji 17p13 in kodira pretežno jedrni fosfoprotein p53 (16). Gre za tumorski supresorski protein, katerega izražanje je konstitutivno zavrt, sicer pa se lahko izraža v skoraj vseh tkivih. Do aktivacije p53 pride ob številnih signalih (poškodbe DNK, stres ...), kar vodi v njegovo kopičenje in posttranslacijske modifikacije (17). Po aktivaciji igra p53 pomembno vlogo pri mnogih celičnih procesih, kot so uravnavanje celičnega cikla, popraviljanje poškodb DNK, apoptoza, diferenciacija, angiogeneza. Nanje vpliva preko regulacije transkripcije in uravnavanja aktivnosti drugih proteinov, na katere se veže (18). Ključna vloga, ki jo p53 igra v procesu popraviljanja DNK, razloži, zakaj je ob disfunkciji tega proteina v celicah povečana dovzetnost za škodljive učinke kancerogenih dejavnikov, kot je npr. ionizirajoče sevanje (1).

Tabela 1: Predstavitev pogostejših rakov, ki se pojavljajo pri LFS.

Vrsta raka	Pojavnost/ogroženost	Posebnosti
Karcinom skorje nadledvične žleze	6–13 % posameznikov z LFS	Običajno se pojavlja v otroški dobi (10). Specifična PR v <i>TP53</i> (c.1010G>A/p.(R337H), značilna za Brazilijo (v južnem in jugovzhodnem delu države jo nosi 1 na 375 prebivalcev), je verjetno povezana z 10- do 15-krat večjo incidenco (11, 12).
Rak dojk	80–90 % za posameznice z LFS	Večinoma zbolijo ženske pred menopavzo (10), raki so pogosteje duktalni in izražajo estrogenske in progesteronske receptorje ter receptor 2 za epidermalni rastni dejavnik (13). Moški z LFS ne kažejo povečanega tveganja za razvoj raka dojk (9).
Tumorji centralnega živčnega sistema	9–14% LFS rakov	Pojavnost v dveh obdobjih: otroštvo in odrasla doba, pogosto pred 40. letom starosti (10, 14). Značilni so predvsem tumorji horoidnega pleteža, meduloblastomi in glioblastomi, manj pogosto tudi ependimomi, meningeomi in gliomi nizkega gradusa (4, 8, 14).
Osteosarkomi	Do 16 % LFS rakov	Najpogosteje se pojavljajo v otroški/najstniški dobi (10). Zarodna PR v <i>TP53</i> je povezana z nižjo starostjo ob diagnozi, aksialno lokacijo tumorja in slabim preživetjem (15).
Sarkomi mehkih tkiv	17–27 % LFS rakov	Najpogostejši je rabdomiosarkom, predvsem anaplastični podtip. Pojavlja se do 15. leta starosti, lahko pa tudi v odrasli dobi (10).

Legenda: LFS – Li-Fraumeni sindrom, PR – patogena različica

Pri PR v *TP53* najpogosteje ne pride do izgube proteina, pač pa do kopičenja mutiranega p53. To je posledica večje stabilnosti mutiranega p53 kot normalne oblike wt-p53 (*angl. wild type p53*, »divji tip«) (19). Mutiran p53 bi lahko imel določen pro-onkogen učinek, kar ga spremeni iz tumor supresorja v neke vrste onkogen (*angl. dominant negative effect*) (20).

Večina posameznikov PR gena *TP53* podeduje od enega od staršev, v nekaterih primerih pa lahko pride tudi do *de novo* mutacije (1). V študijah je bila pogostost *de novo* PR ocenjena na do 24 % (7, 8). Ti podatki kažejo, da negativna družinska anamneza ne izključuje možnosti zarodne PR *TP53* (21).

GENETSKO TESTIRANJE

Ob sumu na LFS lahko opravimo testiranje samo za spremembe v genu *TP53* – s sekvenciranjem gena lahko zaznavamo drugač-nopomenske (*angl. missense*) in skrajševalne (*angl. truncating*) različice, različice, ki vplivajo na izrezovanje intronov (*angl. splice site*), ter manjše insercije in delecije. Večje delecije ali duplikacije so v področju gena *TP53* načeloma redke. Pogosto ob sumu na dedno predispozicijo za razvoj raka pri pacientu analiziramo več genov hkrati, npr. ob uporabi večgenskih panelov ali t. i. eksomskem oz. genomskem sekvenciranju. Geni, ki so vključeni v večgenske panele, se razlikujejo od laboratorija do laboratorija, pri testiranju pa so praviloma v uporabi metode sekvenciranja druge generacije (1).

Ocenjena prevalenca PR gena *TP53* v splošni populaciji je med 1 : 3000 in 1 : 10000 (22). Kljub redkosti LFS pa je *TP53* pogosto vključen med gene, ki jih analiziramo z različnimi večgenskimi paneli, tudi kadar indikacija za testiranje ni sum na LFS, zaradi širokega spektra tumorjev, s katerimi ga povezujemo, visokega tveganja za nastanek raka in možnosti spremljanja in ukrepanja pri nosilcih PR (23). V preteklosti so gen *TP53* praviloma analizirali le pri pacientih, ki so izpolnjevali klinična merila za testiranje (3). Ob testiranju z večgenskimi paneli, ki vključujejo *TP53*, tudi ko ni suma na LFS, vedno pogosteje zaznavajo PR pri pacientih brez pričakovanega fenotipa, kar lahko predstavlja težave pri interpretaciji rezultatov (24).

Interpretacijo rezultatov nam lahko dodatno otežuje pojav, ko pride do nastanka PR v *TP53* spontano v hematopotetski matični celici in se ta s klonsko ekspanzijo namnoži do zaznavnih ravni

– govorimo o t. i. klonalni hematopoezi. Wong in sod. predpostavljajo, da približno 44 % posameznikov v starosti 50 let v eni izmed svojih hematopoetskih/krvotvornih matičnih celic razvije takšno PR, verjetnost pa s starostjo še narašča (25). Študije so pokazale, da so za razločevanje med konstitutivno PR v *TP53* in PR, ki je prisotna le v krvi, pri pacientih brez klinične slike LFS uporabni laboratorijsko gojeni fibroblasti iz tkiva (26).

Ob genetskem testiranju lahko odkrivamo PR v *TP53* v mozaični obliki. Pri somatskem mozaicizmu za PR v *TP53* pride do nastanka spremembe v genu med embriogenezo ali pozneje v razvoju. Ta je lahko prisotna v eni ali več zarodnih plasti, slednje pa poveča tveganje za nastanek raka pri posamezniku (27). Mozaične različice so lahko za razliko od različic, povezanih s klonalno hematopoezo, prisotne tudi v zarodnih celicah in se lahko prenesejo na potomce (28).

Ob genetskem testiranju PR v *TP53* pogosto zaznajo v tumorskih vzorcih; v veliki večini primerov gre za pridobljene, t. i. somatske različice, ki niso povezane z LFS. Glede na literaturo je pogostost zarodne PR v *TP53* pri posameznikih z zaznano PR v tumorju približno 1 % (29).

MERILA ZA GENETSKO TESTIRANJE IN/ALI KLINIČNO DIAGNOZO

Prva merila, ki so pozneje postala definicija »klasičnega Li-Fraumeni sindroma«, sta leta 1988 postavila Li in Fraumeni (tabela 2).

Z odkritjem vloge zarodnih PR v genu *TP53* pa se je definicija sindroma iz klinične spremenila v molekularno (3, 30). Merila so se v zadnjih 25 letih razvijala in dopolnjevala, saj so klasična merila sicer zelo specifična, a slabo senzitivna.

Leta 2001 so Chompret in sod. izvedli študijo, v okviru katere so razširili merila za genetsko testiranje. Ta so želeli določiti tako, da bi spregledali čim manj PR in testirali čim manj ljudi, ki niso nosilci PR (31). Leta 2008 so Bougeard in sod. izvedli klinično študijo, v kateri so potrdili klinično uporabnost Chompret meril (senzitivnost 82 %, specifičnost 52 %) in predlagali njihovo razširitev (32). Leto pozneje so do podobnih zaključkov prišli tudi Gonzales in sod. (8). Leta 2015 so bila Chompret merila ponovno in nazadnje posodobljena; ta merila veljajo še danes (tabela 3).

Tabela 2: Povzetek prvih meril, ki sta jih postavila Li in Fraumeni.

Merilo 1	Preiskovanec z diagnozo sarkoma pred 45. letom IN
Merilo 2	Sorodnik v prvem kolenu z rakom pred 45. letom IN
Merilo 3	Bližnji sorodnik (prvo ali drugo koleno) z rakom pred 45. letom ali sarkomom pri kateri koli starosti

Povzeto po Li, Fraumeni in sod. (2)

Tabela 3: Povzetek Chompret meril za testiranje za PR v *TP53*.

Merilo 1	Preiskovanec s tumorjem LFS spektra, diagnosticiranim pred 46. letom, in vsaj en sorodnik iz prvega ali drugega kolena s tumorjem LFS spektra pred 56. letom ali z več tumorji ALI
Merilo 2	Preiskovanec z več tumorji, od katerih vsaj dva pripadata LFS spektru in pri katerem je bil prvi diagnosticiran pred 46. letom, ALI
Merilo 3	Pacient z adenokortikalnim karcinomom, tumorjem horoidnega pleteža ali embrionalnim anaplastičnim podtipom rabdomiosarkoma, ne glede na družinsko anamnezo, ALI
Merilo 4	Rak dojke pred 31. letom starosti

Prirejeno po Bougeard in sod. (10)

Legenda: LFS – Li-Fraumeni sindrom, tumorji LFS spektra (karcinom skorje nadledvične žleze, rak dojke, tumorji centralnega živčnega sistema, osteosarkomi in sarkomi mehkih tkiv)

Večina testiranih ustreza klasičnim LFS in/ali Chompret merilom. Za družine, ki ne ustrezajo klasičnim LFS ali Chompret merilom, pa obstajata še bolj ohlapni klasifikacijski shemi Birch in Eeles. Ti uporabljata pojem LFS-L sindrom (Li Fraumeni-like syndrome) (33).

Poleg zgoraj naštetih meril na LFS lahko posumimo tudi ob: HER-2 pozitivnem raku dojke pred 40. letom, pediatrični nizko hipodiploidni akutni limfoblastni levkemiji, SHH (aktivirana signalna pot Sonic Hedgehog) podtipu meduloblastoma ali osteosarkomu čeljusti, ki ni pojasnjen z drugo dedno predispozicijo za razvoj raka, pojavu drugega primarnega tumorja znotraj območja obsevanja po zdravljenju tumorja LFS spektra, diagnosticiranega pred 46. letom starosti, in ob PR v *TP53* v tumorskem tkivu odraslega s pozitivno družinsko anamnezo ali otroka ne glede na družinsko anamnezo (6, 13, 33–36, 38, 39).

LFS zajema širok spekter tumorjev. Pri postavljanju diagnoze je treba posumiti tudi na druge sindrome dedne predispozicije, ki so povezani s podobnimi raki kot LFS (tabela 4):

POVEZAVA MED GENOTIPOM IN FENOTIPOM

Pri nosilcih zarodne PR *TP53* sta penetranca in ekspresija zelo različni od primera do primera. To je lahko posledica različnih vrst PR. Različice, ki povzročijo popolno izgubo funkcije (*angl. loss of function; LOF*) ali imajo dominantno negativen učinek (njihov rezultat so proteini, ki tvorijo komplekse z wt-p53 in zmanjšujejo njegovo transkripcijsko aktivnost), so pogostejše pri družinah z višjo pojavnostjo rakov v otroški dobi (pri družinah s težjo klinično sliko), za razliko od tistih, ki povzročajo delno izgubo funkcije p53 (10, 40–42).

Težja klinična slika je povezana z zgodnjo pojavnostjo prvega raka ter večjo pojavnostjo raka dojke in drugih rakov. Prav tako so PR, ki povzročajo LOF, povezane s povečano pojavnostjo sarkomov in pogosteje izpolnjujejo klasična LFS merila in Chompret merila (40).

V južni in jugovzhodni Braziliji zarodno PR c.1010G>A p.(Arg337His) zaznajo pri skoraj 80 % otrok z diagnozo

Tabela 4: Nekateri drugi sindromi z ogroženostjo za rake LFS spektra.

Sindrom družinske preobremenjenosti	Raki, povezani s sindromom
Sindrom dednega raka dojke in/ali jajčnikov (najpogosteje zarodna PR v <i>BRCA1</i> ali <i>BRCA2</i>)	Rak dojke, jajčnikov, prostate in rak trebušne slinavke
(Bialelna) zarodna PR v <i>CHEK2</i>	Rak dojke, rak debelega črevesa in danke, rak prostate
Sindrom Lynch in CMMRD (zarodna PR v <i>MHL1</i>, <i>MSH2</i>, <i>MSH6</i>, <i>PMS2</i>)	Rak debelega črevesa in danke, rak tankega črevesja, hematološki raki in možganski tumorji
Zarodna PR <i>POT1</i>	Melanom, kronična limfocitna levkemija, gliom in angiosarkom

Prilagojeno po Schneider in sod. (1)

Legenda: PR – patogena različica, CMMRD – Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome

Tabela 5: Minimalni priporočeni program spremljanja ljudi s PR v *TP53* (44).

Metoda	Pogostost	Začetek	Konec	Posebnosti
Klinični pregled (pri otrocih pozornost na znake zgodnje virilizacije ali pubertete, merjenje krvnega tlaka)	Vsakih 6 mesecev	Rojstvo	17 let	
Klinični pregled (pri pacientih po predhodni radioterapiji pozornost na BCC v območju obsevanja)	Letno	18 let	/	
WBMRI brez kontrasta	Letno	Rojstvo	/	PR v <i>TP53</i> z visokim tveganjem, predhodno zdravljen z obsevanjem
		18 let	/	
MR dojke	Letno	20 let	65 let	
MR možganov	Letno	Rojstvo	18 let	PR v <i>TP53</i> z visokim tveganjem; izmenjaje z WBMRI (tako so možgani slikani vsakih 6 mesecev)
		18 let	50 let	
UZ abdomna	Vsakih 6 mesecev	Rojstvo	18 let	
Steroidi v urinu	Vsakih 6 mesecev	Rojstvo	18 let	Če z UZ abdomna ne moremo dovolj dobro prikazati nadledvičnih žlez
Kolonoskopija	Vsakih 5 let	18 let	/	Ob predhodnem zdravljenju z radioterapijo abdomna ali pri pozitivni družinski anamnezi (povečana ogroženost)

Prilagojeno po ERN GENTURIS (44)

Legenda: BCC – bazalno celični karcinom, UZ – ultrazvok, MR – magnetna resonanca, WBMRI – MR celotnega telesa (*angl. whole body MRI*)

karcinoma skorje nadledvične žleze. Fenotip nosilcev je zelo raznolik – od asimptomatskih primerov do nosilcev s tumorji LFS spektra. Zaradi mnogo večje pojavnosti te različice v južnem in jugovzhodnem delu Brazilije so tam uvedli presejalni program za novorojenčke, ki omogoča zgodnje odkrivanje in diagnosticiranje karcinoma skorje nadledvične žleze (43).

SPREMLJANJE PACIENTOV S SINDROMOM LI-FRAUMENI

Smernice za spremljanje posameznikov z LFS so nastale na podlagi t. i. Toronto protokola. Tega je razvila in prvič uporabila ekipa pod vodstvom Malkina in sod. (1, 3).

V smernicah za spremljanje evropske referenčne mreže za dedne tumorje – ERN GENTURIS so objavljena minimalna priporočila za spremljanje z zmernimi do močnimi dokazi (tabela 5). Pri spremljanju posameznikov z LFS je smiselno upoštevati njihovo družinsko anamnezo in ustrezno prilagoditi spremljanje (44).

Smernice ERN GENTURIS posameznicam z LFS priporočajo tudi pogovor o možnosti preventivne odstranitve tkiva dojke – obojestranske mastektomije. Sicer lahko v skladu z nekaterimi objavljenimi smernicami oz. priporočili pacientom ponudimo dodatne preglede/preiskave, ki pa niso podprte s tako močnimi dokazi. Tako so možni letni nevrološki pregledi, hemogrami z diferencialno krvno sliko vsakih tri do šest mesecev (po predhodnem zdravljenju s citostatiki in obsevanjem) ter letni dermatološki pregledi in pri moških letno določanje PSA. Za otroke z LFS nekateri strokovnjaki priporočajo, da se z namenom odkrivanja karcinoma nadledvičnice UZ abdomna opravlja vsake tri do štiri mesece ter ob tem tudi določanje celokupnega testosterona, dihidroepiandrosteron sulfata in androstendiona (45).

Leta 2016 so Villani in sodelavci objavili študijo, v kateri so primerjali dve skupini preiskovancev s potrjenim LFS: skupino, ki se je spremljala, in skupino, ki je spremljanje odklonila. Po petih letih je bila razlika v preživetju med skupinama statistično pomembna; boljše preživetje so imeli preiskovanci, ki so se spremljali (88,8 %), v primerjavi s tistimi, ki se niso spremljali (59,6 %). Vsi preiskovanci, ki so umrli in se niso spremljali, so umrli za rakom. Za spremljanje je bilo uporabljenih več različnih preiskav za odkrivanje širokega spektra tumorjev. Redno opravljanje preiskav z MR (magnetna resonanca) celega telesa (WBMRI) se je izkazalo za pomembno, a je zaznalo le 20 % vseh tumorjev (46). Čeprav je WBMRI pomembna komponenta spremljanja, je preiskavo treba uporabljati v kombinaciji z ostalimi metodami Toronto protokola (predstavljeno v tabeli 2) (47).

Poleg rednega spremljanja velja za posameznike z LFS priporočilo, da se izogibajo znanim kancerogenom, med katere spadajo ionizirajoče sevanje, nezaščiten izpostavitve soncu, uporaba tobaka in alkohola itd. (1). Po izpostavitvi ionizirajočemu sevanju pride do sprememb v DNK, v njihovo popravljanje pa je vključen protein wt-p53 (prepis *TP53*). Študije kažejo, da pride ob predhodni izpostavitvi ionizirajočemu sevanju do razvoja sekundarnih tumorjev oz. metastaz s slabšo prognozo in preživetjem, kot če do izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju ne bi prišlo (48, 49). Po postavitvi diagnoze LFS in dokazani PR v *TP53* je priporočljivo testiranje sorodnikov. Tumorji LFS spektra se lahko razvijejo v kateri koli starosti, zato je smiselno testiranje opraviti že ob rojstvu ali kmalu po rojstvu. Tudi v družinah, ki ne želijo testirati majhnih otrok, je priporočljivo preventivno spremljanje (1).

NOVOSTI

V zvezi z LFS potekajo raziskave, ki bi lahko v prihodnosti omogočile nove možnosti spremljanja in zdravljenja malignih obolenj pri posameznikih z LFS. Raziskuje se možnost zgodnjega odkrivanja malignih obolenj pri posameznikih z LFS s pomočjo proste tumorske DNK, ki jo pridobijo s tekočinsko biopsijo. Gre za

lažje dostopne vzorce in bolj senzitivno metodo, ki bi lahko v prihodnosti dopolnjevala trenutne metode kliničnega spremljanja (50).

Prav tako raziskujejo zdravila, ki bi lahko potencialno zmanjšala tveganje za razvoj raka pri posameznikih z LFS. Trenutno se zdi obetavno anti-diabetično zdravilo metformin. Pilotna študija je pokazala, da preiskovanci z LFS metformin v standardnem odmerjanju dobro prenašajo. Trenutno potekajo randomizirane klinične študije, ki bodo ocenjevale njegovo učinkovitost v tej populaciji bolnikov (51, 52).

PACIENTI S SINDROMOM LI-FRAUMENI NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU LJUBLJANA

Na Oddelku na onkološko klinično genetiko Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL) smo med letoma 2015 in 2026 obravnavali 30 pacientov, pri katerih je bila ob genetskem testiranju zaznana verjetno patogena ali patogena različica v genu *TP53*. V 19 primerih (19/30; 63,3 %) je bila ta prisotna v heterozigotni obliki, v 11 primerih (11/30; 36,7 %) pa je bil postavljen sum na mozaicizem. Od teh 11 pacientov smo po genetskem testiranju dodatnih tkivnih vzorcev pri štirih (4/11; 36,4 %) ugotovili, da je somatski mozaicizem zelo malo verjeten, pri preostalih pa smo somatski mozaicizem potrdili ali ga vsaj nismo mogli izključiti. Tako je bilo skupno 26 pacientov kandidatov za preventivno obravnavo v skladu z modificiranim Toronto protokolom ter ob upoštevanju priporočil ERN GENTURIS. Sedem (7/26; 26,9 %) jih je bilo zdravih, pri preostalih pa je bila v preteklosti postavljena vsaj ena diagnoza raka.

Zaradi napredovale maligne bolezni se pri dveh pacientih za preventivno obravnavo, tudi ob upoštevanju njunih želja, nismo odločili. Od preostalih 24 so ponujeno spremljanje sprejeli vsi. Od 21 pacientov, ki so s preventivnim programom do leta 2026 že pričeli, jih je živelih še 18 – od teh je zaradi napredovanja maligne bolezni en pacient preventivne preglede vsaj začasno opustil, vsi preostali pa z njimi nadaljujejo (17/21; 70,8 %).

ZAKLJUČEK

LFS je redek sindrom dedne nagnjenosti k razvoju raka, ki se lahko pri pacientih od primera do primera različno izrazi. Zaradi tako raznolike klinične slike je še vedno velik izziv postaviti merila za testiranje, ki bi zaznala čim več posameznikov z LFS, ne da bi ob tem po nepotrebnem testirali posameznike, ki LFS nimajo, in poročali o najdbah, ki jih danes še ne znamo razložiti. Postavitev diagnoze LFS s sabo prinese obsežno in kompleksno spremljanje, ki ga je treba prilagajati zmožnostim in potrebam bolnika.

LITERATURA

1. Schneider K, Zelle K, Nichols KE, Schwartz Levine A, Garber J. Li-Fraumeni Syndrome. V: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, uredniki. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citirano 2. december 2025]. Dostopno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>.
2. Li FP, Fraumeni JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med.* oktober 1969;71(4):747–52. doi:10.7326/0003-4819-71-4-747.
3. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF, Nelson CE, Kim DH, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science.* 30. november 1990;250(4985):1233–8. doi:10.1126/science.1978757.
4. Amadou A, Achatz MIW, Hainaut P. Revisiting tumor patterns and penetrance in germline TP53 mutation carriers: temporal phases of Li-Fraumeni syndrome. *Curr Opin Oncol.* januar 2018;30(1):23–9. doi:10.1097/CCO.0000000000000423.
5. Kratz CP, Freycon C, Maxwell KN, Nichols KE, Schiffman JD, Evans DG, et al. 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.* 1. december 2021;7(12):1800–5. doi:10.1001/jamaoncol.2021.4398.
6. Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheimer R, Evans DG, European Reference Network GENTURIS. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet EJHG.* oktober 2020;28(10):1379–86. doi:10.1038/s41431-020-0638-4.
7. Chompret A, Brugières L, Ronsin M, Gardes M, Dessarps-Freichy F, Abel A, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer.* junij 2000;82(12):1932–7. doi:10.1054/bjoc.2000.1167.
8. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10. marec 2009;27(8):1250–6. doi:10.1200/JCO.2008.16.6959.
9. Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer.* 1. december 2016;122(23):3673–81. doi:10.1002/cncr.30248.
10. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20. julij 2015;33(21):2345–52. doi:10.1200/JCO.2014.59.5728.
11. Custódio G, Komechen H, Figueiredo FRO, Fachin ND, Pianovski MAD, Figueiredo BC. Molecular epidemiology of adrenocortical tumors in southern Brazil. *Mol Cell Endocrinol.* 31. marec 2012;351(1):44–51. doi:10.1016/j.mce.2011.10.019.
12. Achatz MI, Zambetti GP. The Inherited p53 Mutation in the Brazilian Population. *Cold Spring Harb Perspect Med.* december 2016;6(12):a026195. doi:10.1101/cshperspect.a026195.
13. Masciari S, Dillon DA, Rath M, Robson M, Weitzel JN, Balmana J, et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat.* junij 2012;133(3):1125–30. doi:10.1007/s10549-012-1993-9.
14. Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, Robinson GW, Sutter C, Groebner S, et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol.* junij 2018;19(6):785–98. doi:10.1016/S1470-2045(18)30242-0.
15. Mirabello L, Zhu B, Koster R, Karlins E, Dean M, Yeager M, et al. Frequency of Pathogenic Germline Variants in Cancer-Susceptibility Genes in Patients With Osteosarcoma. *JAMA Oncol.* 1. maj 2020;6(5):724–34. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0197.
16. McBride OW, Merry D, Givol D. The gene for human p53 cellular tumor antigen is located on chromosome 17 short arm (17p13). *Proc Natl Acad Sci U S A.* januar 1986;83(1):130–4. doi:10.1073/pnas.83.1.130.
17. Pluquet O, Hainaut P. Genotoxic and non-genotoxic pathways of p53 induction. *Cancer Lett.* 10. december 2001;174(1):1–15. doi:10.1016/s0304-3835(01)00698-x.
18. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature.* 16. november 2000;408(6810):307–10. doi:10.1038/35042675.
19. Gannon JV, Greaves R, Iggo R, Lane DP. Activating mutations in p53 produce a common conformational effect. A monoclonal antibody specific for the mutant form. *EMBO J.* maj 1990;9(5):1595–602. doi:10.1002/j.1460-2075.1990.tb08279.x.
20. Lane DP, Benichou S. p53: oncogene or anti-oncogene? *Genes Dev.* januar 1990;4(1):1–8. doi:10.1101/gad.4.1.1.
21. Kamihara J, Rana HQ, Garber JE. Germline TP53 mutations and the changing landscape of Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat.* junij 2014;35(6):654–62. doi:10.1002/humu.22559.
22. de Andrade KC, Strande NT, Kim J, Haley JS, Hatton JN, Frone MN, et al. Genome-first approach of the prevalence and cancer phenotypes of pathogenic or likely pathogenic germline TP53 variants. *HGG Adv.* 11. januar 2024;5(1):100242. doi:10.1016/j.xhgg.2023.100242.
23. Lalloo F, Varley J, Ellis D, Moran A, O'Dair L, Pharoah P, et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. *Lancet Lond Engl.* 29. marec 2003;361(9363):1101–2. doi:10.1016/S0140-6736(03)12856-5.
24. Kurian AW, Hare EE, Mills MA, Kingham KE, McPherson L, Whittemore AS, et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. julij 2014;32(19):2001–9. doi:10.1200/JCO.2013.53.6607.
25. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature.* 26. februar 2015;518(7540):552–5. doi:10.1038/nature13968.
26. Mester JL, Jackson SA, Postula K, Stettner A, Solomon S, Bissonnette J, et al. Apparently Heterozygous TP53 Pathogenic Variants May Be Blood Limited in Patients Undergoing Hereditary Cancer Panel Testing. *J Mol Diagn JMD.* marec 2020;22(3):396–404. doi:10.1016/j.jmoldx.2019.12.003.

27. Behjati S, Maschietto M, Williams RD, Side L, Hubank M, West R, et al. A pathogenic mosaic TP53 mutation in two germ layers detected by next generation sequencing. *PloS One*. 2014;9(5):e96531. doi:10.1371/journal.pone.0096531.
28. Rofes P, Castillo-Manzano C, Menéndez M, Teulé Á, Iglesias S, Munté E, et al. TP53 germline testing and hereditary cancer: how somatic events and clinical criteria affect variant detection rate. *Genome Med*. 14. januar 2025;17(1):3. doi:10.1186/s13073-025-01429-5.
29. Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S, Bandlamudi C, Srinivasan P, Vivek M, et al. Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. avgust 2019;30(8):1221–31. doi:10.1093/annonc/mdz136.
30. Srivastava S, Zou ZQ, Pirolo K, Blattner W, Chang EH. Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature*. 20. december 1990;348(6303):747–9. doi:10.1038/348747a0.
31. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, Brugières L, Pagés S, Feunteun J, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet*. januar 2001;38(1):43–7. doi:10.1136/jmg.38.1.43.
32. Bougeard G, Sesboüé R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Tinat J, et al. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet*. avgust 2008;45(8):535–8. doi:10.1136/jmg.2008.057570
33. Eeles RA. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surv*. 1995;25:101–24.
34. Fortunato C, Mester J, Pesaran T, Weitzel JN, Dolinsky J, Yussuf A, et al. Suggested application of HER2+ breast tumor phenotype for germline TP53 variant classification within ACMG/AMP guidelines. *Hum Mutat*. september 2020;41(9):1555–62. doi:10.1002/humu.24060.
35. Lalloo F, Varley J, Moran A, Ellis D, O'dair L, Pharoah P, et al. BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. maj 2006;42(8):1143–50. doi:10.1016/j.ejca.2005.11.032.
36. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. marec 2013;45(3):242–52. doi:10.1038/ng.2532.
37. Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, Pfaff E, Shih DJH, Martin DC, et al. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. avgust 2013;31(23):2927–35. doi:10.1200/JCO.2012.48.5052.
38. MacFarland SP, Zelle K, Surrey LF, Gallo D, Luo M, Raman P, et al. Pediatric Somatic Tumor Sequencing Identifies Underlying Cancer Predisposition. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:PO.19.00062. doi:10.1200/po.19.00062.
39. Valdez JM, Nichols KE, Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *Br J Haematol*. februar 2017;176(4):539–52. doi:10.1111/bjh.14461.
40. Rana HQ, Clifford J, Hoang L, LaDuca H, Black MH, Li S, et al. Genotype-phenotype associations among panel-based TP53+ subjects. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. november 2019;21(11):2478–84. doi:10.1038/s41436-019-0541-y.
41. de Andrade KC, Khincha PP, Hatton JN, Frone MN, Wegman-Ostrosky T, Mai PL, et al. Cancer incidence, patterns, and genotype-phenotype associations in individuals with pathogenic or likely pathogenic germline TP53 variants: an observational cohort study. *Lancet Oncol*. december 2021;22(12):1787–98. doi:10.1016/S1470-2045(21)00580-5.
42. Penkert J, Strüwe FJ, Dutzmann CM, Doergeloh BB, Montellier E, Freycon C, et al. Genotype-phenotype associations within the Li-Fraumeni spectrum: a report from the German Registry. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 16. avgust 2022;15(1):107. doi:10.1186/s13045-022-01332-1.
43. Custódio G, Parise GA, Kiesel Filho N, Komechen H, Sabbaga CC, Rosati R, et al. Impact of neonatal screening and surveillance for the TP53 R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. julij 2013;31(20):2619–26. doi:10.1200/JCO.2012.46.3711.
44. The European Reference Network GENTURIS, Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheimer R, Evans DG. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet*. oktober 2020;28(10):1379–86. doi:10.1038/s41431-020-0638-4.
45. Daly MB, Pal T, AlHilli Z, Arun B, Cheng HH, Churpek J, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate. *NCCN Guid Version 22026*. 10. oktober 2025;2025:173.
46. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. september 2016;17(9):1295–305. doi:10.1016/S1470-2045(16)30249-2.
47. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, Garber JE, Greer MLC, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1. junij 2017;23(11):e38–45. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0408.
48. Mirzayans R, Andrais B, Scott A, Wang YW, Murray D. Ionizing Radiation-Induced Responses in Human Cells with Differing TP53 Status. *Int J Mol Sci*. 13. november 2013;14(11):22409–35. doi:10.3390/ijms141122409.
49. Hendrickson PG, Luo Y, Kohlmann W, Schiffman J, Maese L, Bishop AJ, et al. Radiation therapy and secondary malignancy in Li-Fraumeni syndrome: A hereditary cancer registry study. *Cancer Med*. 15. september 2020;9(21):7954–63. doi:10.1002/cam4.3427.
50. Wong D, Luo P, Oldfield LE, Gong H, Brunga L, Rabinowicz R, et al. Early Cancer Detection in Li-Fraumeni Syndrome with Cell-Free DNA. *Cancer Discov*. 12. januar 2024;14(1):104–19. doi:10.1158/2159-8290.CD-23-0456.
51. Vial G, Detaille D, Guigas B. Role of Mitochondria in the Mechanism(s) of Action of Metformin. *Front Endocrinol*. 2019;10:294. doi:10.3389/fendo.2019.00294.
52. Walcott FL, Wang PY, Bryla CM, Huffstutler RD, Singh N, Pollak MN, et al. Pilot Study Assessing Tolerability and Metabolic Effects of Metformin in Patients With Li-Fraumeni Syndrome. *JNCI Cancer Spectr*. december 2020;4(6):pkaa063. doi:10.1093/jncics/pkaa063.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>