

## 5. Li-Fraumeni Syndroom (LFS)

Expert opinion

### **Diagnostische criteria**

- Vaststelling van een mutatie in het *TP53*-gen
- Op klinische gronden kan de diagnose als volgt worden gesteld:

#### Klassiek Li-Fraumeni syndroom (LFS)

- Sarcoom <45 jaar **plus**
- Kanker <45 jaar bij een eerstegraads verwant **plus**
- Kanker <45 jaar of een sarcoom bij een eerste- of tweedegraads verwant in dezelfde tak van de familie

#### Li-Fraumeni-like syndroom (LFL)

- Kanker op de kinderleeftijd of sarcoom, hersentumor of bijnierschorscarcinoom <45 jaar **plus**
- Sarcoom, mammacarcinoom, hersentumor, leukemie of bijnierschorscarcinoom bij een eerste- of tweedegraads verwant **plus**
- Kanker <60 jaar bij een eerste- of tweedegraads verwant in dezelfde tak van de familie

### **Kenmerken**

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant
- 'De novo' mutaties zijn beschreven (7-24%)

Prevalentie:

- Zeldzaam, anno 2015 in Nederland 30-35 families bekend met een *TP53*-mutatie

Kliniek:

- Hoog risico op uiteenlopende typen maligne tumoren op de kinderleeftijd en
- jong-volwassen leeftijd; de meest voorkomende tumoren zijn mammacarcinoom, sarcoom, hersentumor en bijnierschorscarcinoom
- Kankerrisico's:  
Lifetime risico (alle mutatiedragers): 78%

Tot 5 jaar: 22%

Tot 20 jaar: 41%

- Er is een verhoogd risico op multiple primaire tumoren (treedt op bij 40% van de mutatiedragers)
- Radiotherapie kan schadelijk zijn (tweede primaire tumor/multiple primaire tumoren). Om die reden is er een relative contra-indicatie voor radiotherapie

Genetische basis:

- *TP53*-gen

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie bij LFS 75%, bij LFL 40% en bij Chompret-criteria (zie verder) 29-35%

## Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Een *TP53*-mutatie in de familie
- Patiënten die voldoen aan de in 2015 gereviseerde Chompret-criteria:
  - Tumor uit LFS-spectrum (sarcoom, mammacarcinoom, hersentumor of bijnierschorscarcinoom) <46 jaar **plus** tumor uit LFS-spectrum (behalve mammacarcinoom als bij proband mammacarcinoom werd geconstateerd) < 56 jaar of multiple primaire tumoren bij een eerste- of tweedegraads verwant

### OF

- Multiple primaire tumoren, waarvan er twee een sarcoom, hersentumor, mammacarcinoom of bijnierschorscarcinoom zijn, de eerste <46 jaar

### OF

- Bijnierschorscarcinoom of choroid plexus carcinoom ongeacht de leeftijd

### OF

- Rhabdomyosarcoom van embryonaal anaplastisch subtype op de kinderleeftijd

### OF

- Mammacarcinoom <31 jaar (mutatiedetectiekans 3-8%)

Gezien de beperkte mogelijkheden van vroege opsporing en behandeling van tumoren bij *TP53*-mutatiedragers dient diagnostisch en presymptomatisch DNA-onderzoek zorgvuldig afgewogen te worden.

Periodiek onderzoek:

- Er zijn voor de meeste componenten van LFS (sarcoom, hersentumor) geen bewezen effectieve preventieve maatregelen. In Nederland wordt, naast de jaarlijkse algemene controle, in studieverband in het Antoni van Leeuwenhoek (poli interne geneeskunde) jaarlijks een total body MRI aangeboden aan *TP53*-mutatiedragers
- Gezien de mogelijkheid van vroege opsporing van mammacarcinoom wordt periodiek onderzoek, conform *BRCA1/2*-mutatiedragers, aanbevolen vanaf 20-25 jaar. Er is geen consensus over het verrichten van mammografie in combinatie met MRI of alleen MRI
- Voor kinderen die drager zijn of 50% kans hebben op dragerschap wordt geadviseerd jaarlijks een kinderoncoloog (met ervaring op het gebied van erfelijke tumoren) te bezoeken voor algemeen lichamelijk onderzoek en eventueel gericht aanvullend onderzoek. Een richtlijn is in voorbereiding en zal op de SKION website geplaatst worden wanneer deze definitief is ([www.skion.nl](http://www.skion.nl))

Algemeen:

- Besluitvorming t.a.v. beleid en follow-up bij voorkeur in multidisciplinair verband (afdeling Klinische Genetica/Polikliniek Familiaire Tumoren)

### Website

- [www.li-fraumeni.nl](http://www.li-fraumeni.nl)

## Literatuur

1. Bougeard G, Sesboue R, Baert-Desurmont S et al. Molecular basis of the Li- Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet* 2008; 45: 535-538
2. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with *p53* germline mutations. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1250-1256
3. Preston DL, Mattsson A, Holmberg E et al. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002; 158: 220-235
4. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li-Fraumeni syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27: e108-e109
5. McCuaig JM, Armel SR, Novokmet A et al. Routine *TP53* testing for breast cancer under age 30: ready for prime time? *Fam Cancer* 2012; 11: 607-613
6. 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): 559-67
7. Kamihara J, Rana HQ, Garber JE. Germline *TP53* mutations and the changing landscape of Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat.* 2014;35(6): 654-62
8. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from *TP53* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015;33(21):2345-52