

LI-FRAUMENI SÜNDROOM

ORPHA: 524 OMIM: # 151623

Esinemissagedus 1:3555 kuni 1:5476

Ülevaade

Li-Fraumeni sündroom (LFS) on vähktõve eelsoodumuse sündroom, mille puhul on suur risk erinevate lapsepõlve ja täiskasvanuea pahaloomuliste kasvajate tekkeks. Eluaegne vähirisk LFS-iga inimestel on $\geq 70\%$ meestel ja $\geq 90\%$ naistel.

Peamised LFS-kasvajad on: neerupealiste koore kartsinoom, rinnavähk, kesknärvisüsteemi kasvajak, osteosarkoom ja pehmete kudede sarkoomid.

Lisaks on LFS seotud kõrge riskiga mitmete täiendavate vähivormide, sealhulgas leukeemia, lümfoomi, seedetrakti-, pea- ja kaelavähi, neeru-, kõri-, kopsu-, naha- (nt melanoom), munasarja, kõhunäärme-, eesnäärme-, munandi- ja kilpnäärmevähi tekkeks.

LFS-iga inimestel on 40–49% risk teise vähi tekkeks (keskmine haigestumise aeg ca 10 aastat pärast esimest vähidiagnoosi).

Tekkepõhjused

Li-Fraumeni sündroom on põhjustatud kaasasündinud geenimutatsioonist TP53 geenis. TP53 geen toodab p53 valku, mida on nimetatud genoomi valvuriks ja millel on palju väga olulisi funktsioone raku elu korraldamises ja kontrollimises. p53 valk otsustab mutatsiooniga raku staatuse, kas käivitatakse DNA parandamise mehhanismid või suunatakse rakk surma. Kui DNA-d ei parandata, siis p53 takistab rakke jagunemast. Geenimutatsiooni korral ei suuda valk p53 vigu ära tunda, kontrollida ja parandada ning seetõttu saavad areneda kasvajak.

Esinemissagedus

Iduliini TP53 patogeensete variantide esinemissagedus üldpopulatsioonis ei ole täpselt teada, hinnanguliselt on levimuse 1:3555 kuni 1:5476.

Peamised Li-Fraumeni sündroomi 5 sagedasemat kasvajat

Adrenokortikaalne kartsinoom ehk neerupealise koore kartsinoom areneb ca 6–13%-l LFS-iga isikutest. Enamasti diagnoositakse kasvaja enne 5ndat eluaastat, kuid see võib areneda ka LFS-iga täiskasvanutel, tavaliselt enne 40ndat eluaastat.

Rinnavähk on LFS-ga naistel sagedasem vähk. Iseloomulik on haigestumine noores eas, haigestunute mediaanvanus on 33 aastat.

Kesknärvisüsteemi kasvajak moodustavad 9–14% LFS-vähkidest. Ajuvähi kumulatiivne esinemissagedus 70ndaks eluaastaks on naistel 6% ja meestel 19%. Ajukasvajaid diagnoositakse nii lastel kui ka täiskasvanutel, tavaliselt enne 40ndat eluaastat (mediaanvanus 16a).

Osteosarkoomid moodustavad 3–16% LFS-i vähijuhtudest ja esinevad tavaliselt enne 30ndat eluaastat (mediaanvanus 14a).

Pehmete kudede sarkoomid Rabdomüosarkoomid ja muud pehmete kudede sarkoomid on kõige levinumad LFS-vähid lastel ja moodustavad 17–27% kõigist LFS-iga patsientidel esinevatest vähijuhtudest. Kumulatiivne esinemissagedus naistel 15% ja meestel 22%. Rabdomüosarkoomid arenevad sageli enne 5ndat eluaastat.

Li-Fraumeni sündroomiga seotud täiendavad kasvajakasvaja

Leukeemid ja lümfoomid

Primaarne ja sekundaarne leukeemia, eriti äge lümfotsüüt leukeemia, äge müeloidleukeemia ja müelodüsplastiline sündroom moodustavad umbes 2–4% LFS-i vähijuhtudest. Enamasti esineb leukeemiat vanuses 2–35 aastat (mediaanvanus 12a). Hodgkini ja mitte-Hodgkini lümfoomid moodustavad ligikaudu 2% LFS-iga patsientide vähijuhtudest.

Seedetrakti vähid

Kolorektaalsed vähid moodustavad ligikaudu 3% LFS-iga inimestel diagnoositud vähkidest. Uuemad uuringud on leidnud, et 8,6% LFS-iga patsientidel diagnoositi kolorektaalne vähk või kõrge astme düsplaasiaga polüüp.

Ravi ja jälgimine

Praegu puuduvad ravimid, mis vähendaks vähiriski LFS-iga patsientidel.

Vähiravi

Pahaloomuliste kasvajakasvajate puhul on soovitatav tavapärane onkoloogiline ravi. Oluline on tähele panna, et rinnavähi puhul on kordusriski vähendamiseks eelistatav kahepoolne mastektoomia (täielik rinna eemaldus).

Kiiritusravi kasu ja riske tuleb hoolikalt kaaluda, sest kiiritus võib indutseerida sekundaarse primaarse kasvaja.

Kasvajate ennetamine

Iduliini TP53 patogeense ehk haigusseoselise muutusega naistele soovitatakse profülaktilist kahepoolne mastektoomiat (rindade eemaldamist) rinnavähi riski vähendamiseks. Soovitatav on minimeerida kokkupuudet nii diagnostilise kui terapeutilise kiirgusega; võimalusel vältida teadaolevaid kantserogeene, sealhulgas päikese käes viibimist, alkoholi tarbimist ja mitte suitsetada.

Väga oluline on terviseteadlikkus ning regulaarne arstlik jälgimine.

Jälgimisprotokoll Li-Fraumeni sündroomi korral

Piirkond/mure mida tahetakse jälgida	Hindamis viis	Sagedus
Kõik vähid	Täielik füüsiline läbivaatus	<ul style="list-style-type: none"> Iga 3-4 kuu järel, sünnist kuni 18 aastani Iga 6 kuu järel, alates 18.a
	Kogu keha MRT	Igal aastal, igas vanuses
Adrenokortikaalsed kartsinoom	Kõhu ja vaagna ultraheli	Iga 3-4 kuu järel, sünnist kuni 18. eluaastani (mitte samal visiidil kui kogu keha MRT)
	Vereanalüüs - seerumi üldtestosterooni, dehüdroepiandrosteroonsulfaadi ja androsteendiooni sisaldus	Kui ultraheli ei ole rahuldav
Rinnavähk	Rindade kliiniline uuring	Iga 6-12 kuu järel alates vanusest $\geq 20-25a$
	Rindade MRT kontrastainega ja ilma	Iga aasta, 20-30 a
Kesknärvisüsteemi kasvajak	Mammograafia + rindade MRT kontrastainega ja ilma	Iga aasta, 30-75 a
	Neuroloogiline läbivaatus	Igal aastal, igas vanuses
Seedetrakti vähid	Aju MRT	Igal aastal
	Endoskoopia ja kolonoskoopia	Iga 2-5 aasta järel, vanus $\geq 25 a$
Melanoom	Dermatoloogi läbivaatus	Iga-aastane vanus ≥ 18 aastat
Sarkoomid	Kogu keha MRT	Igal aastal, igas vanuses
	Kõhu ja vaagna ultraheli	Iga-aastane vanus ≥ 18 aastat

Raseduseaegne jälgimine

LFS-iga naine

LFS-iga rasedad võivad vajadusel jätkata kliinilisi rinnauuringuid ja/või rinnakuvamise uuringuid. Puuduvad erisoovitused loote skriinimiseks, kellel on tuvastatud iduliini TP53 haigusseoseline variant. Sünnijärgselt tuleb TP53 haigusseoselise muutuse kandjat jälgida vastavalt jälgimisjuhendile.

Kui lapse isal on LFS

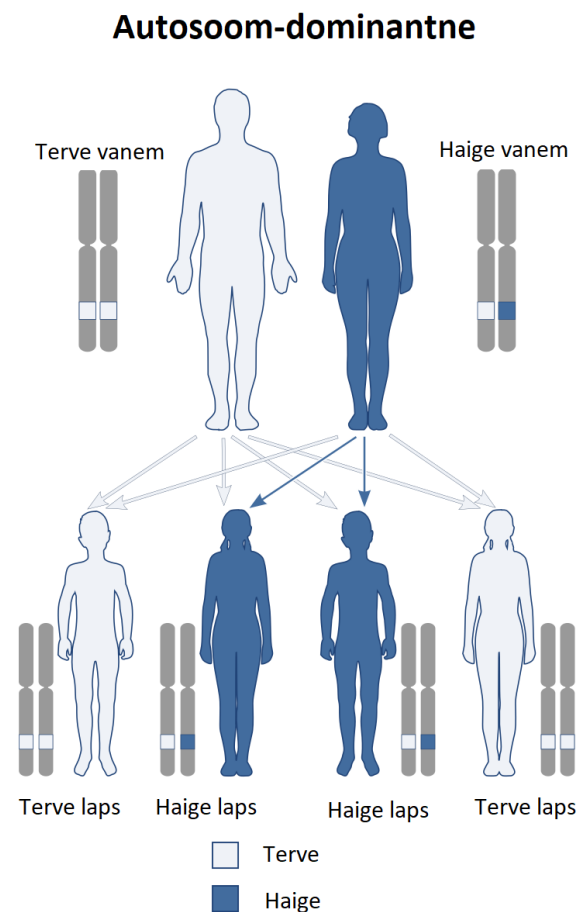
Isalt päritud TP53 patogeense variandiga loote rasedal emal on risk haigestuda kooriokartsinoomi või muusse gestatsiooni trofoblasti haigusse. Oluline on naise jälgimine nende kasvajate osas ka sünnitusjärgselt.

Pärandumine

Li-Fraumeni sündroom (LFS) pärandub autosoom dominantseel teel. Enamasti on LFS diagnoosiga patsient pärinud TP53 haigusseoselise muutuse ühelt oma vanemalt, kuid hinnanguliselt 7–20% patsientidel on geenimuutus tekkinud de novo ehk uustekkeliselt, st kumbki vanemaist ei kannu kõnealust muutust.

Autosoom-dominantne pärandumine tähendab, et geenimuutusega isiku järglastel on 50% risk pärida geenimuutus.

Kuna LFS-iga inimeste vähisõeluuringud algavad imikueas, on soovitatav riskirühma kuuluvatele lastele ja noorukitele molekulaarset geneetilist testimist.



Kasutatud kirjandus

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>

Joonis 1. Autosoom-dominantne pärandumine. Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2022