

Classical LFS

Soft-Tissue Sarcomas, Breast Cancer, and Other Neoplasms
Li, FP, Fraumeni, JF. Ann Int Med. 1969

A Cancer Family Syndrome in Twenty-four Kindreds

Li, FP, Fraumeni, JF. Cancer Res. 1988

Germ Line p53 Mutations in a Familial Syndrome of Breast Cancer, Sarcomas, and Other Neoplasms

Marlin, D. Science 1990

■ Classical LFSの定義

以下の①から③の全てを満たす

- ① 発端者が45歳未満で肉腫を発症
- ② 第1度近親者(親、兄弟、子)が45歳未満でがんと診断
- ③ 第1、第2近親者(祖父母、叔父、叔母、甥、姪、孫)が45歳未満でがんと診断、あるいは、年齢を問わず肉腫を発症

Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome

Review Work

国立がん研究センター

小児腫瘍科

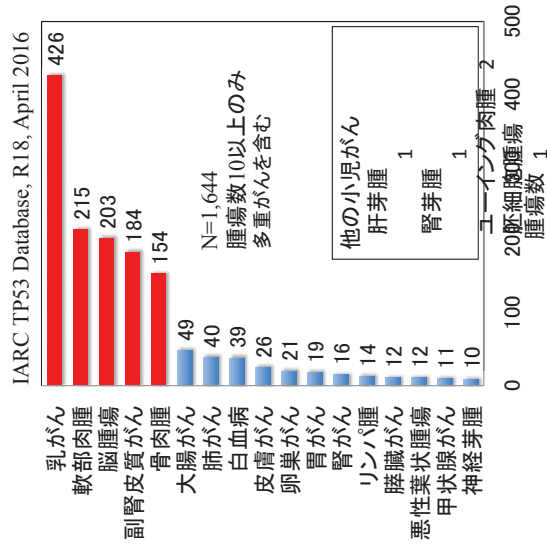
熊本忠史

ChompretのTP53変異スクリーニングの基準 (2015)

- 家族歴
 - 発端者が46才未満のLFSコア腫瘍を持ち、
 - 第一度あるいは第二度近親者の少なくとも一人が56才未満でLFSコア腫瘍を持つもの、または多重がんをもつこと。
 - 発端者が乳がんの場合は乳がんを発症した近親者を除外する。
- 多重がん
 - 発端者が多重がん(両側乳がんを除く)をもち、そのうち2種類がLFSコア腫瘍で、46才未満で最初のLFS腫瘍を発症。
- 希少がん
 - 副腎皮質がん、脈絡叢がん、胎児型退形成亜型横紋筋肉腫の患者。
 - 家族歴は問わない。
- 若年乳がん
 - 31才以下の乳がん患者

Bougeard G. J Clin Oncol2015;33:2345

LFSのコア腫瘍



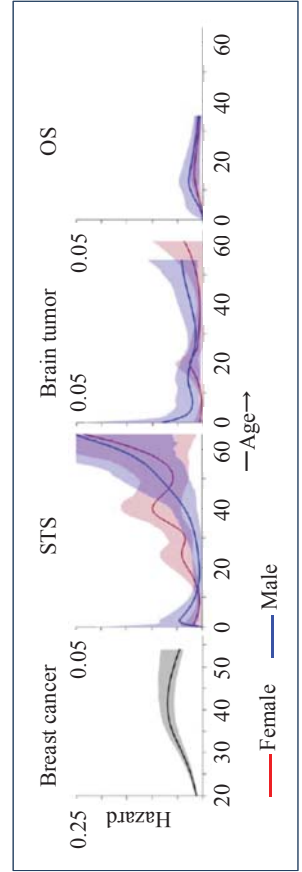
小児がんにおけるTP53 Germline mutationの頻度

Neoplasms	TP53 germline mutation (%)
Rhabdomyosarcoma with diffuse anaplasia	80%
Adreno-cortical carcinoma	50%
Choroid plexus carcinoma	40%
Low-hypodiploid acute lymphoblastic leukemia	40%
SHH medulloblastoma	10%~
Osteosarcoma	~10%
Relapsed ALL	1~2%
Neuroblastoma	rare

Penetrance

NCI
LFS家系 107
LFS carrier 286人

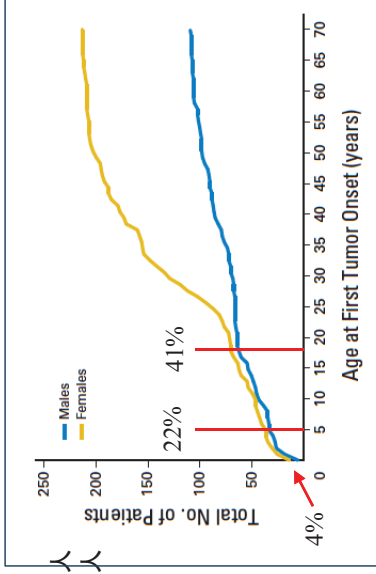
- がん累積罹患率: 100%
- がん累積罹患率50%: 男性46才、女性31才
- 女性: Breast cancer (54%), STS (15%), Brain tumor (6%), OS (5%)
- 男性: STS (22%), Brain tumor (19%), OS (11%)
- Second cancer: 10年以内に50%



Mai, P.L. Cancer. 2016;122:3673

Penetrance

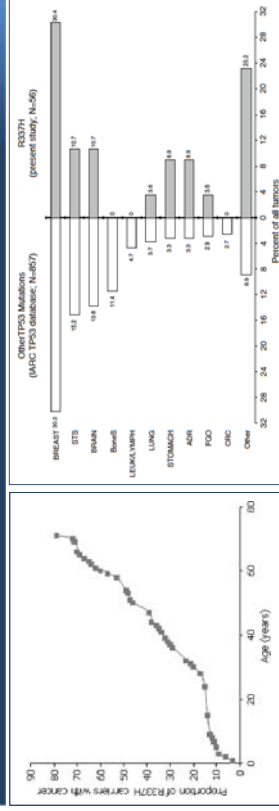
France
LFS家系 214
LFS carrier 415人
がん発症 322人



- 小児/青年: OS (30%), ACC (27%), Brain tumor (25%), STS (23%)
- 成人: Breast cancer (79% in female), STS (23%)
- Second cancer: 40%

Bougeard, GJ. Clin Oncol. 2015;33:2345

Brazilian Founder Mutation



- p.R337H, c.1010G>A
- 南/南東ブラジル人の0.3% (30万人)
- 発症するがん種は他のTP53 germline mutationと類似
- 30才未満のがん浸透率が低い (15-20% vs 50%)
- ACCの発症率が高い (8% vs 4%)
- 若年成人の甲状腺乳頭がん、腎がん、肺腺がんの発症率が高い
- 成人腫瘍の発症年齢が遅い: 乳がん (40才 vs 32才)

Garrotano, S. Human Mutation. 2010;31:143, Achatz, MIW. Cancer Letters. 2007;245:96

Cancer Screening/Surveillance Protocol

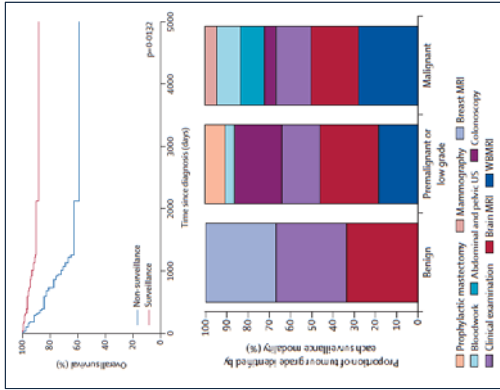
Table 1. Reported spectrum and frequency of tumours associated with germline TP53 mutations, and screening availability

Tumour type	Number of tumours reported (% of total tumours)				Known screening	Benefit of early detection	Proven prevention/prophylaxis
	Blich et al. 2001 ^a	Nichol et al. 2003 ^b	Corzales et al. 2009 ^c	Ruijs et al. 2013 ^d			
Breast	38 (25.7)	151 (30.6)	189 (25.6)	44 (32.6)	28 (26.4)	413 (27.8)	Mastectomy/SERM/ oophorectomy ^{e,f,g}
Soft-tissue sarcoma	19 (12.8)	88 (17.8)	124 (16.8)	38 (28.1)	14 (13.2)	205 (13.8)	NO
Brain	14 (9.5)	69 (14.0)	115 (15.6)	13 (9.6)	13 (12.3)	192 (12.9)	NO
Osteosarcoma	10 (6.8)	66 (13.4)	89 (12.1)	1 (0.7)	9 (9.5)	129 (8.6)	NO
Adrenocortical	7 (4.7)	32 (6.5)	32 (4.3)	14 (10.3)	2 (1.5)	162 (10.7)	NO
Bladder	1 (0.7)	NA**	3 (0.4)	0	1 (0.9)	1 (0.07)	NO
Colorectal ^h	3 (2.0)	8 (1.6)	19 (2.6)	4 (3.0)	6 (5.6)	43 (2.9)	Collectomy/oophorectomy/NSAIDs ^{i,j,k,l,m}
Gastric ⁿ	7 (4.7)	12 (2.4)	23 ^o (3.1)	NA**	3 (2.8)	19 (1.3)	NO
Haematological	10 (6.8)	15 (3.0)	36 (4.7)	6 (4.4)	3 (2.8)	56 (3.8)	NO
Kidney/Wilms	7 (4.7)	0	3 (0.4)	0	3 (2.8)	16 (1.1)	NO
Liver	0	NA**	2 (0.3)	NA**	2 (1.9)	4 (0.3)	NO
Lung	10 (6.8)	17 (3.4)	29 (3.9)	4 (3.0)	6 (5.7)	34 (2.3)	NO
Malignant phylodes	2 (1.4)	NA**	0	2 (1.5)	0	NS ^p	Mastectomy ^q
Melanoma	2 (1.4)	6 (1.2)	6 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.9)	40 (2.9)	NO
Oesophagus	3 (2.0)	0	3 (0.4)	NA**	0	NS ^p	NO
Ovary	1 (0.7)	7 (1.4)	16 (2.2)	4 (3.0)	1 (0.9)	26 (1.8)	Oophorectomy ^{r,s,t,u}
Pancreas	6 (4.1)	NA**	3 (0.4)	1 (0.7)	4 (3.8)	NS ^p	NO
Prostate	1 (0.7)	NA**	7 (0.9)	1 (0.7)	1 (0.9)	4 (0.3)	NO
Testis	1 (0.7)	0	1 (0.3)	NA**	0	7 (0.5)	NO
Thyroid	0	NA**	5 (0.7)	2 (1.5)	0	NS ^p	NO
Other	6 (4.1)	23 (4.7)	34 (4.6)	NA**	9 (8.5)	129 (8.7)	NA
Total	148	484	738	135	106	1,485	NA

McBride, KA. 2014;11:260

Toronto Protocol

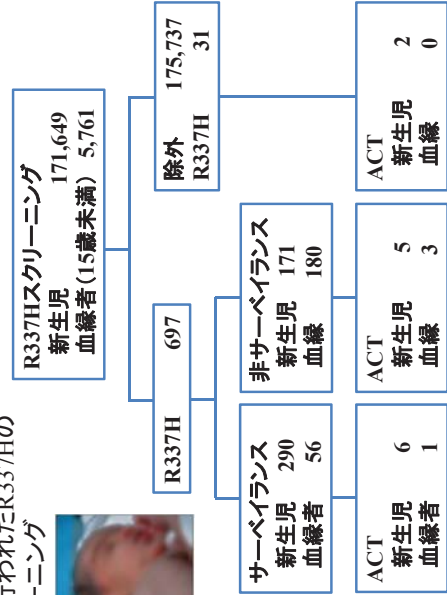
- LFSの家族を11年以上にわたって前方的に追跡
 - サーベイランス群のコンプライアンスは90%以上
 - 追跡期間中央値32ヶ月
 - サーベイランス群59人中19人に40腫瘍
 - 非サーベイランス群49人中43人に61腫瘍
 - サーベイランス群40腫瘍中25腫瘍は低グレードある
- いは前がん病変
- 5年生生存率はサーベイランス群88.8%、非サーベイランス群59.6%
 - 全身MRIで10腫瘍を発見、全体の20%、偽陽性、偽陰性がそれぞれ2件
 - 腹部エコーと血液検査でACC全3腫瘍中2腫瘍を発見
 - 脳MRIで脳腫瘍8腫瘍を発見
 - 身体診察で8腫瘍を発見
 - 大腸内視鏡検査で腺腫5腫瘍、直腸癌1腫瘍
 - 骨盤エコーではACCを除き腫瘍は発見されなかった



Villani, A. Lancet Oncol. 2016;17:1295

Screening/Surveillance of TP53 R337H in Brazil

南ブラジルで行われたR337Hの新生児スクリーニング



全体: 0.41% (697+31/171,649+5761) 新生児: 0.29% (290+171+31/171,649)

Custodio G. J Clin Oncol 2013;31:2619

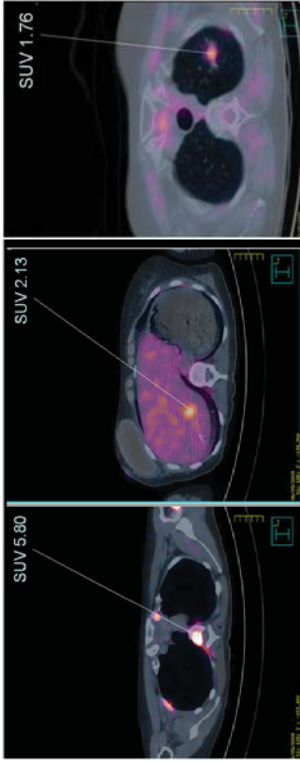
Screening/Surveillance of TP53 R337H in Brazil

特徴	サーベイランス群	非サーベイランス群	P
診断時年齢(才) 中央値(範囲)	1.91 (0.18 - 2.92)	1.27 (0.81 - 3.43)	.999
性別 男/女	1/6	2/6	.999
腫瘍重量(g) 中央値(範囲)	22.0 (0.52 - 45.0)	90.0 (40.0 - 780.0)	.003
腫瘍用量 (cm³) 中央値(範囲)	35.0 (0.6 - 52.0)	148.5 (46.0 - 828.0)	.007
病期(患者数) I / II / III	7 / 0 / 0	4 / 2 / 2	.077
初期治療(患者数) 手術のみ 手術+化学療法	7 0	4 4	.077

18F-FDG PET-CT for Surveillance

ブラジルの6家系30人の成人のサーベイランス

Patient number	Gender/age	Previous history of cancer (age)	Concentration area	TP53 mutation	SUV max	Histopathological or imaging diagnosis
04	F/87	Breast (61, 81), thyroid (62), skin (65)	Lung	p.R37H	1.7	Mixed acinar/bronchioalveolar carcinoma
11	F/62	No	Pelvis	p.T125T	5.1	Adenocarcinoma of the ovary
07	F/40	Breast (38)	Bones/liver	p.R37H	5.8	Metastases of breast cancer
01	F/28	No	Pelvis	p.R37H	2.02	Bertholin cyst
16	F/60	No	Mesenteric root	p.T125T	7.0	Lymph nodes; reactive hyperplasia
20	M/56	Thyroid (64)	Right axillary	p.R37H	2.0	Single lymph node; reactive hyperplasia



Nogueira, STS. Frontiers in Oncol. 2015;5:1

Psychosocial Impacts on Children and family members

- サーベイランスと平行して、心理社会的影響についての**前方視的**研究が必要。
- LFSの家族は死別や健康に対する恐れなど多くの**経験**から、顕著な**精神的重荷**を感じている。
- サーベイランスは、**コントロール感**を増強し、安心、活力を与える。
- サーベイランスの密なスケジュールはそれぞれ自身が重荷となり、すべてのLFSの人が受け入れるとは限らず、**不安を掻き立て**ることもある。
- 次世代シーケンサーパネル検査の普及に伴い、**家族歴のないLFSの人**が増加してきており、新たな心理社会的問題が生じている。
- 医師や看護師、精神科医、遺伝カウンセラーなどからなる**包括的ケアチーム**が、家族や患者の**代弁者**や**利害関係者**らとともに、探索し、解決していく問題である。

Screening/Surveillance - Recommendation

- 対象
 - ・TP53 germline mutationを有する人、および、古典的LFSに合致する人。
 - いつ開始し、いつ中止するか
 - ・遺伝子診断、臨床診断後すぐに開始し、生涯継続する。
 - ・家族にTP53 germline mutationを有する人がいる場合は、出生後すぐに遺伝子検査を受け、1ヶ月以内に開始する。
 - 途中で変更すべきか
 - ・性別や年齢により変更する(幼少期のACC、若年成人女性の乳がん)
 - 遺伝子型にあわせべきか
 - ・DNA-binding domainのdominant negativeな変異を有するLFSは高侵襲性かつ早期にがんを発症する。
 - ・これまでに蓄積されたデータからは、遺伝子型によりがん発症を予測することはまだ困難。

Screening/Surveillance - Recommendation

- 小児(出生~18才)
 - 全身評価
 - ・完全な身体診察 3~4か月毎 血圧、成長曲線(特に急速な身長体重の増加に留意)、クッシング様顔貌、男性化(恥毛、腋下の湿気、成人の体臭、男性型脱毛、陰核肥大、陰茎成長)と神経学的評価
 - ・いかなる医学的事象に対しても、かかりつけ医とともに迅速に評価
 - 副腎皮質がん
 - ・腹部骨盤エコー 3~4か月毎
 - ・エコーが不可の場合は血液検査3~4か月毎 総テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステジオン
 - 脳腫瘍
 - ・脳MRI 毎年 最初は造影MRI、以後、前のMRIで正常か、新たな異常を認めない場合は造影は不要
 - 骨軟部腫瘍
 - ・全身MRI毎年

成人

- 全身評価
 - ・完全な身体診察 6か月毎
 - ・いかなる医学的事象に対しても、かかりつけ医とともに迅速に評価
- 乳がん
 - ・乳房に留意: 18歳から
 - ・乳房診察 年2回: 20歳から
 - ・乳房MRI 毎年: 20~75歳
 - ・リスク低減乳房切除を考慮
- 脳腫瘍
 - ・脳MRI 毎年 最初は造影MRI、以後、前のMRIで正常の場合には造影は不要
- 骨軟部腫瘍: 18歳から
- ・全身MRI 毎年
- ・腹部骨盤エコー 12か月毎
- 消化管がん 25歳から
- ・上部及び下部消化管内視鏡 2~5年毎
- 悪性黒色腫: 18歳から
- ・皮膚科的診察 毎年

- 今後、必要な研究、開発など
- ・ サーベイランスの社会心理学的影響に関する研究
- ・ 種々のがんを早期に検出する新たな分子生物学的技術の開発
- ・ 日焼け防止、禁煙、放射線を用いた画像診断の極力回避など予防戦略
- ・ 遺伝子型にあわせたサーベイランス法の開発
- ・ 国際的な遺伝性腫瘍の登録システムとデータベースの構築