

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するがんゲノム医療体制実装のための研究

リー・フラウメニ症候群の診療ガイドライン

2019 年度版

ver. 1.1

2020 年 2 月 25 日 ver. 1.0（パブリックコメント用）

2020 年 3 月 12 日 ver. 1.1

目次

要旨	1
はじめに	2
1. 基本的事項	2
1.1. LFS とは	2
1.2. 疫学	2
1.3. 診断	3
1.3.1. 遺伝学的診断と古典的LFS	3
1.3.2. Chompret (シヨンプル) の基準	3
1.3.3. 二次的所見	3
1.4. 臨床像	4
1.4.1. がん浸透率、LFS コア腫瘍	4
1.4.2. TP53病的バリエント遺伝子型と臨床像、および、臨床像に影響を及ぼす因子	5
1.5. 予防・治療	6
1.6. がんサーベイランス	6
1.6.1. がんサーベイランス・プロトコール	6
1.6.2. サーベイランスの有効性・不利益	7
1.6.3. サーベイランスで用いられる各種検査法の精度	8
1.7. 心理学的問題	9
2. LFS 診療ガイドライン	11
CQ1) LFS を疑い TP53 遺伝学的検査 ^注 を実施する基準として Chompret 基準は有用か?	11
CQ2) TP53 遺伝学的検査を実施する時期は?	11
CQ3) TP53 病的バリエント保持者に対する放射線被ばく・照射は回避すべきか?	12
CQ4) TP53 病的バリエント保持者にはがんサーベイランスを実行すべきか?	12
CQ5) がんサーベイランスの対象者は?	13
CQ6) TP53 病的バリエント保持者に対するがんサーベイランスの開始時期は?	13
考案	14
政策提言	15
本診療ガイドラインの作成方法	16
臨床的疑問 (クリニカル・クエスチョン, clinical question, CQ) の作成	16
システマティック・レビューとエビデンス・レポートの作成	16
推奨の作成	16

外部評価.....	16
資金源と班員の利益相反関係.....	16
改定.....	17
研究組織.....	18
ガイドライン作成委員会.....	18
文献レビュー委員会.....	18
ガイドライン作成協力者・合意投票者（一部を除く）.....	18
参考文献.....	20

要旨

- ・リー・フラウメニ症候群(Li-Fraumeni syndrome, LFS)は、がん抑制遺伝子である *TP53* の生殖細胞系列病的バリエントを保持する人 (*TP53* 病的バリエント保持者) に発症する、常染色体優性遺伝形式を呈する遺伝性腫瘍である。
- ・一般人口における *TP53* 病的バリエント保持者の頻度については、500-20,000 人に 1 人との報告がある。一方、小児がん患者では 1.6% (中央値、0-6.7%)、成人がん患者では 0.2% との報告がある。
- ・LFS は *TP53* 生殖細胞系列病的バリエントにより診断するが、*TP53* 病的バリエントを保持してなくても古典的 LFS 診断基準に合致する場合も LFS と診断する。LFS を疑ったら早々に *TP53* 遺伝学的検査を行うことが推奨されている。
- ・*TP53* 遺伝学的検査を受ける基準として Chompret の基準が広く用いられている。しかし、本基準に合致しない LFS も多いため、LFS が疑われる場合は本基準にとらわれることなく、*TP53* 遺伝学的検査を行う。
- ・*TP53* 病的バリエント保持者が生涯がんを発症する確率(浸透率)は男性で約 75%、女性でほぼ 100% である。LFS コア腫瘍(乳がん、骨肉腫、軟部肉腫、脳腫瘍、副腎皮質がん)を高頻度に発症するが、血液腫瘍、上皮性がん、神経芽腫などの小児がんなどあらゆる種類のがんを発症する。また約半数が同時/異時性に複数のがんを発症する。
- ・*TP53* 病的バリエントの種類や *TP53* の機能を修飾する因子が臨床像に影響することが示唆されているが、現時点では確実に言及できない。
- ・*TP53* 病的バリエント保持者に対するがん発症予防薬はない。リスク低減乳房切除術などの外科療法は今後の検討課題である。
- ・理論上、放射線への曝露が二次がん発症を誘導する可能性があり、可能な限り放射線を用いた検査や治療を回避することが推奨されている。
- ・LFS のフォローアップ法として、定期的な全身 MRI、脳 MRI、乳房 MRI、腹部超音波検査などからなるがんサーベイランスを、診断後早々に実施することが推奨されている。しかし、その有効性は未確定であり、高偽陽性率、過剰診断、画像検査時の鎮静に伴う有害事象、ネガティブな心理的影響など不利益も多い。
- ・がんサーベイランスによるがん検出率は極めて高い。早期がんとして検出され、低強度の治療が行われていることが多いため、少なくとも治療合併症の軽減、QOL の向上に寄与する可能性がある。
- ・ゲノム医療の普及に伴う LFS の診断は回避できない。LFS の包括的診療体制を構築する必要がある、そのためには、LFS レジストリや遺伝カウンセリング、がんサーベイランスからなるプログラムの実行可能性や有効性を検証する臨床研究を準備する必要がある。

はじめに

リー・フラウメニ症候群(Li-Fraumeni syndrome, LFS)は、生涯にわたり高率にがんを発症する遺伝性腫瘍(症)である。重複がんの発生頻度も高く、長年恐れられてきたが、一方で、がんはあらゆる年齢層に発症し、また、発症するがん種も多岐にわたるため、LFSが背景にあることに気づかれないことも多い。これまでLFSは、がんの既往歴や家族歴などから疑われ、TP53遺伝学的検査を経て診断されてきたが、がんゲノム医療が普及しつつある昨今では、がん遺伝子パネル検査の二次的所見として診断されるケースも増えてきている。しかし本邦におけるLFS診療体制は未整備であり、臨床現場は混乱している。

2016年、米国がん学会(American Association of Cancer Research, AACR)の分科会として開催されたChildhood Cancer Predisposition Workshopでは、LFSを含む遺伝性腫瘍のエキスパートが一堂に会し、Precision geneticsに基づく小児遺伝性腫瘍の至適なサーベイランスとケアの基準を策定し、2017年にClinical Cancer Research誌に17件の論文として報告した¹⁻¹⁷。本邦においてもこれを期に小児期・AYA世代に発症する遺伝性腫瘍の包括的診療体制を構築する必要があると考え、2017年、厚労科研「小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するがんゲノム医療体制実装のための研究」班を結成し、LFS診療ガイドラインの作成を研究目標の一つとした。

1. 基本的事項

1.1. LFSとは

LFSとは、がん抑制遺伝子であるTP53の生殖細胞系列病的バリエーションに起因する、生涯に渡り高率にがんを発症する遺伝性腫瘍である。LFSは1969年にFrederic LiとJoseph Fraumeniにより、横紋筋肉腫を発端者とする4家系に独特なスペクトラムを持つがん種が発症していることが観察されたことに基づいて報告され¹⁸、1988年に同氏らにより、若年発症のがんを常染色体優性遺伝形式で遺伝している24家系の解析から、古典的LFS診断基準として定義された(表1)¹⁹。さらに1990年にはDavid Malkinらにより、LFSの原因遺伝子がTP53の生殖細胞系列病的バリエーションであることが示された²⁰。

1.2. 疫学

一般人におけるTP53生殖細胞系列病的バリエーションを保持する人(以下、TP53病的バリエーション保持者)の頻度は、約5,000人、あるいは、約20,000人に1人との報告がある^{21,22}。最近では米国National Cancer Instituteにおいて3つのデータベースから約64,000人を無作為に抽出し調査した結果、131人(0.2%、約500人に1人)がTP53病的バリエーション保持者であったと報告している²³。本邦では、東北メディカル・メガバンクのデータベース(2KJPN)においてTP53病的バリエーション保持者は0.27%との報告がある²⁴。

がん患者におけるTP53病的バリエーション保持者の頻度について、小児がんについては2つの大規模研

表1. 古典的LFS診断基準とChompretの基準

古典的LFS診断基準
(以下の全てを満たす)
・発端者が45才未満で肉腫を発症
・第1度近親者が45才未満でがんを発症
・第1、第2度近親者が45才未満でがんを診断、あるいは、年齢を問わず肉腫を発症

ChompretのTP53スクリーニングの基準
【家族歴】
(以下の全てを満たす)
・発端者が46才未満でLFSコア腫瘍(乳がん、骨軟部肉腫、副腎皮質がん、脳腫瘍)に罹患
・第1度あるいは第2度近親者の少なくとも一人が56才未満でLFSコア腫瘍の既往を有する。
・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)に罹患し、そのうち2種類がLFSコア腫瘍で、46才未満で最初のLFSコア腫瘍を発症
【稀少がん】
・副腎皮質がん、脈絡叢がん、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

究^{25,26}と、4つのがんクリニカルシーケンス研究の報告があり²⁷⁻³⁰、これらからは約2%であることが示唆される。成人がん患者については米国 Memorial Sloan Kettering Cancer Center が行なったがんクリニカルシーケンスでは、1,566人中4人(0.2%)に *TP53* 生殖細胞系列病的バリエントが検出されている³¹。

1.3. 診断

1.3.1. 遺伝学的診断と古典的 LFS

LFS の唯一の原因遺伝子は *TP53* であり、*TP53* の生殖細胞系列病的バリエントの検出を持って LFS と診断する²⁰。また、*TP53* 病的バリエントを保持していなくとも古典的 LFS 診断基準を満たす人もあり、このような人も LFS と診断される¹⁹。

1.3.2. Chompret (シヨンプレ) の基準

LFS を疑い *TP53* の遺伝学的検査を受ける基準として Chompret 基準 (表 1) が広く用いられている。これは LFS の原因遺伝子が *TP53* であることが報告されてから、古典的 LFS 診断基準を満たさないが *TP53* 生殖細胞系列病的バリエントが検出されるがん患者が多数いることがわかり、LFS を見逃さないようにするために提唱されるようになった基準である。Chompret 基準は LFS の臨床データに基づいて、家族歴、多重がん、希少がん、若年乳がんの項目からなるが、2001年に提唱されて以降³²、2009年³³と2015年³⁴に改訂されており、今後も LFS の臨床像の解明とともに適宜改定されていくことになる。

解説: Chompret 基準の項目「希少がん」について、副腎皮質がん、および、脈絡叢がん患者における *TP53* 病的バリエント保持率は高いが、胎児型退形成亜型横紋筋肉腫における *TP53* 病的バリエント保持率については再現性が確認されていない。副腎皮質がん患者における *TP53* 病的バリエント保持者の割合は 18 才未満で 50–100% (中央値 75%)、18 才以上で 4–33% (中央値 13%) であり^{21,25,26,35-41}、年齢によらず副腎皮質がんは LFS を疑う腫瘍と言える。脈絡叢がん患者における *TP53* 病的バリエント保持者の割合は 25–100% (中央値 45%) で、全患者が 18 才未満であった^{21,25,42-45}。胎児型退形成亜型横紋筋肉腫は 15 例中 11 例 (73%) が *TP53* 病的バリエント保持者であったが⁴⁶、報告が 1 件のみであり今後の検討課題である。

Chompret 基準の項目「若年乳がん」について、一般の乳がん患者、閉経前発症の乳がん患者、および、乳がんの家族歴がある乳がん患者の *TP53* 病的バリエント保持率は、それぞれ、0–1.0%⁴⁷⁻⁵²、0–3.8%^{50,53-57}、1.0–2.9%^{58,59} で、後二者で有意に高い。一方、31 才未満、31–40 才、41–50 才、および、51 才以上の乳がん患者の *TP53* 保持率は、それぞれ、0–3.8%、0–2.6%、0–0.8%、0–0.2% で、前 2 者に有意差は認められない。以上から閉経前発症、あるいは、乳がんの家族歴がある乳がん患者の場合、一般の乳がん患者と比較して *TP53* 保持率は高いが、年齢を下げて 31 才をカットオフ値とする証拠は明白ではない。

1.3.3. 二次的所見

ゲノム医療の普及により、遺伝子パネル検査の二次的所見として *TP53* 生殖細胞系列病的バリエントが検出される場合があるが、体細胞系列のみの解析で *TP53* の病的バリエントが検出されたときに、そうした病的バリエントの多くは後天的な変化で生殖細胞系列には存在しないが、一部、生殖細胞系列にも存在することがあり、生殖細胞系列での検査を追加することが望ましい場合がある。生殖

細胞系列にも体細胞系列の解析で見つかったものと同じ病的バリエーションがみつかる可能性がどの程度あるか、本人の病的や家族歴から慎重に判断した上で、必要に応じて生殖細胞系列の解析を行って確認する。

がん遺伝子パネル検査の二次的所見の解釈については「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言-その1：癌遺伝子パネル検査を中心に（改訂第2版）」AMED ゲノム創薬推進研究事業（研究代表者：小杉真司、<https://www.amed.go.jp/content/000056785.pdf>）を参照されたい。

1.4. 臨床像

1.4.1. がん浸透率、LFS コア腫瘍

*TP53*病的バリエーション保持者が生涯がんを発症する確率（浸透率）は著明に高く、男性で約75%、女性でほぼ100%であることが知られている^{34,60}。がんの若年発症や、一人のLFS患者が同時に、あるいは、何度も異なるがん種のがんを発症する多重がんもまたLFSの特徴の一つである。乳がん、骨肉腫、軟部肉腫、脳腫瘍、副腎皮質がんをLFS コアがんと呼び、LFSではこれらのがんを高率に発症することが知られている。乳がんは上述のように閉経前の発症も多く、軟部肉腫は小児では横紋筋肉腫、成人では平滑筋肉腫が多い。脳腫瘍は乳児期から小児期早期に発症する脈絡叢がんの他、髄芽腫、神経膠腫が多い。一方、LFSでは胃がん・大腸がんなどの上皮性癌、白血病・リンパ腫などの血液悪性腫瘍、神経芽腫などの小児がんなど、あらゆる種類のがんを発症することが報告されている。

Chompret 基準にもあるが、副腎皮質がん、脈絡叢がん、退形成亜型横紋筋肉腫は高率に *TP53*病的バリエーションを保持する。最近ではSHH (sonic hedgehog)型髄芽腫や低二倍体急性リンパ性白血病もまたLFSである可能性が高いことが示唆されている。

解説：がん浸透率：*TP53*病的バリエーション保持者のがん浸透率は、平均経過観察期間約28年で、73.8%であった⁶⁰。一般集団との比較では、SIR=41.1 (95%CI: 29.9-55.0)⁶¹、RR=4.0 (95%CI: 3.3-4.8)⁶²と *TP53*病的バリエーション保持者でがん発症のリスクが有意に高い。同一家系内においても *TP53*病的バリエーション保持者のがん発症のリスクは高く、女性、男性のRRはそれぞれ、43.8 (95%CI: 18.5-103.5)、18.5 (95%CI: 8.3-41.3)⁶³、多変量解析でもORはそれぞれ、1,075 (95%CI: 358-3,299)、151 (95%CI: 60-380)⁶⁴であった。

*TP53*病的バリエーション保持者におけるLFS コア腫瘍の浸透率、一般集団との比較を表2に示す。骨軟部肉腫を統一して解析した場合、一般集団と比較してOR=1.69 (95%CI: 1.01-2.80)⁶⁵、家系内でもHR=15.7 ($P < 0.0001$)⁶⁶と *TP53*病的バリエーション保持者では骨軟部肉腫の浸透率が有意に高かった。また、ブラジル南東部には *TP53* p.R337H を保持するLFSが集積しているが、この地域における副腎

表2. LFSのがん浸透率、一般人との比較

	浸透率(%)	一般人との比較	
		SIR (95%CI)	RR (95%CI)
全がん	73.8	41.1 (29.9-55.0)	4.0 (3.3-4.8)
コアがん			
乳がん	25.0-59.6	105.1 (55.9-179.8)	6.4 (4.3-9.3)
骨肉腫	6.3-15.5	289.0 (93.1-674.4)	107 (49-203)
軟部肉腫	14.3-26.7	302.8 (130.4-596.8)	61 (33-102)
脳腫瘍	5.4-13.0	45.0 (9.0-131.5)	35 (19-60)
副腎皮質がん	1.7-13.0		2047(455-9212)*

* *TP53* p.R337Hが対象、SIR standardized incidence ratio, 標準化罹患比, RR relative risk, 相対危険度

皮膚がんの発症リスクは、一般集団と比較して、RR = 2047 (95%CI: 455-9212)との報告がある⁶⁷。また、副腎皮質がんの発症予測精度については、感度 84.6% (95%CI: 54.6-98.1)、特異度 99.7% (95%CI: 99.7-99.8%)と報告されている。

LFS コアがん以外の腫瘍については、消化管がん、泌尿生殖器がん、血液腫瘍、肺がん、皮膚悪性腫瘍など *TP53* 病的バリエント保持者が発症するがん種は多彩であるが、一般集団と比較してそれぞれのがん浸透率が高いという証拠は限られている^{34,60-62,68}。

解説：がん発症年齢：フランスの LFS の 214 家系における *TP53* 病的バリエント保持者 415 人の解析では、0 才児のがん浸透率が 4%、5 才、18 才までの浸透率はそれぞれ 22%、41%であった³⁴。また米国 National Cancer Institute による LFS の 107 家系 *TP53* 病的バリエント保持者 286 人の解析では、50%ががん累積発症年齢は男性で 46 才、女性で 31 才であった。米国 MD Anderson Cancer Center (MDACC) による 10 家系 *TP53* 病的バリエント保持者 145 人の解析においても、発端者・両親・祖母を相対リスクが最大になるように若年・高齢者に分割した場合、若年 *TP53* 病的バリエント保持者のがん発症リスクは一般集団と比較して、男性で 133 倍、女性で 165 倍のリスク増があった (高齢 *TP53* 病的バリエント保持者では男性 15 倍、女性 26 倍)⁶⁶。

1.4.2. *TP53* 病的バリエント遺伝子型と臨床像、および、臨床像に影響を及ぼす因子

これまでに 250 種類以上の *TP53* 生殖細胞系列病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic variant) が報告されているが、*TP53* 遺伝子のバリエントには、ミスセンス・バリエントが多く、病的意義の解釈が必ずしも容易ではないことが少なくない。したがって、病的意義の解釈は専門家により慎重に行われる必要がある。また、医療者や施設によって病的意義の解釈が異ならないように、米国 ACMG などの病的意義の解釈の標準化指針ののっとり解釈を行っている検査機関を利用し、また *TP53* 遺伝子の病的バリエントの解釈に詳しい専門家のコンサルテーションも利用することが望ましい。

TP53 病的バリエントの約 7 割はミスセンスバリエントである^{35,69}。スプライシングの異常、遺伝子内欠失、フレームシフト、ナンセンスバリエント、インフレーム挿入・欠失、イントロン欠失も報告されている³⁵。*TP53* 病的バリエントには 6 つのホットスポット (p.R175H, p.G245S, p.R248Q, p.R248W, p.R273H, および p.R282W) があり、LFS 家系の約 2 割がいずれかのホットスポットの生殖細胞系列病的バリエントを保持する³⁵。生殖細胞系列病的バリエントの種類は、*TP53* 病的バリエント非保持者に発症するがんの体細胞系列病的バリエントのそれと似通っているが、同一部位の異常であっても発症する、あるいは、発症したがん種は大きく異なる⁷⁰。*TP53* の DNA 結合部位のミスセンスバリエント保持者が比較的悪性度の高いがん種に、DNA 非結合部位のミスセンスバリエント保持者が低悪性度のがん種に罹患する傾向にあるが^{34,71}、現時点では遺伝子型から臨床像を予測することはできない。一方、*TP53* の機能を修飾する因子ががん種、がんの発症年齢に影響を及ぼす可能性が示唆されている。

解説：*TP53* DNA 結合部位のミスセンスバリエント保持者が横紋筋肉腫、骨肉腫を高頻度に発症すること⁶⁵、*TP53* codon 337 または 344 などの 4 量体形成ドメイン上に変化がある場合に平滑筋肉腫を高頻度に発症すること⁶⁵などで有意差が認められているが、再現性は確認されていない。一方、ブラジル南東部に集積が見られる *TP53* p.R337H の保持者には副腎皮質がんが多いことが報告されている。がん発症年齢については、ミスセンスバリエント、特に DNA 結合部位におけるミスセンスバリエント保持者のがん発症早期化が見られるが、やはり再現性は確認されていない³⁴。

p53 の分解を調節する *MDM2* の SNP (single nucleotide polymorphism, rs2279744, SNP309) が、軟部肉腫、乳がんの若年発症や、多重がん発症に関与していることについては複数の報告がある⁷²。また、

TP53病的バリエーション保持者において TP53 codon 72 が Arg アリルを有する場合に、同部位が Pro をホモで有する場合に比べて有意にがん発症年齢が低く、特に MDM2SNP309 G アリルと TP53 codon 72 Arg アリルを有する場合は MDM2SNP309 T をホモで有しかつ TP53 codon 72 Pro がホモである場合よりも明らかに発症年齢が低いとする報告がある⁷³。一方、TP53 intron 3 の polymorphism (PIN3)ががん若年発症を惹起すること^{74,75}、がん発症者のテロメア長は短く、また、TP53病的バリエーション保持者のテロメア短縮速度が速いこと⁷⁶、miR-34A の高メチル化が生存率を低下させることなどの報告⁷⁷⁻⁷⁹があるが、再現性は確認されていない。TP53の機能を修飾する因子がLFSの臨床像と関連していることが示唆されており、多遺伝子解析など基礎医学的研究が必要である。

1.5. 予防・治療

TP53病的バリエーション保持者に対するがん発症予防薬としてメトホルミンなどの化学予防の臨床研究が進められているが、有効性が確認された薬剤はない。したがって、禁酒、禁煙、紫外線・放射線・発がん性物質への曝露からの回避など、通常のがん発症予防策のもと、乳房などLFS標的臓器のリスク低減外科療法やがんサーベイランスによるがん早期発見・早期治療が主体となる。一方、発症したがんに対する治療は、TP53やTP53 pathwayを標的とした分子標的薬などの臨床研究が進行中であるが、現時点で有効性は証明されていない。Bリンパ芽球性急性リンパ性白血病においてTP53の生殖細胞系列病的バリエーションが予後不良因子になるとの報告はあるが⁸⁰、LFSに発症するがんが治療抵抗性を示すといった明確な証拠は乏しく、各々のがんに対する標準的治療を優先する。二次がんの発生を回避するため、可能な限り放射線被ばく・照射やアルキル化剤を避けることが推奨されているが、横紋筋肉腫など治療上不可欠と判断される場合はこれらを使用する⁶。また、LFSの特徴の一つが多重がんであり、病期が低い段階に外科療法のみで治療することが、度重なる治療後遺症を避けることにつながる。この意味でもがんサーベイランスによるがん早期発見が重要となる。

1.6. がんサーベイランス

1.6.1. がんサーベイランス・プロトコール

TP53病的バリエーション保持者に対するがんサーベイランスは、カナダ、米国で実施された「トロント・プロトコール」に始まる^{81,82}。LFSに発症するがん種が多彩かつ全身を侵すことから、全身

表3. LFSの推奨サーベイランス

小児（出生時から18才）
<p>【全身評価】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 かかりつけ医との連携 <p>【副腎皮質がん】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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^{a,b} 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 <p>【脳腫瘍】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>【骨軟部腫瘍】</p> <ul style="list-style-type: none"> 全身MRI^c 毎年
成人
<p>【全身評価】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>【乳がん】</p> <ul style="list-style-type: none"> 乳房に留意: 18才から 乳房診察 年2回: 20才から 乳房MRI^d 毎年: 20～75才 リスク低減乳房切除を考慮 <p>【脳腫瘍】</p> <ul style="list-style-type: none"> 脳MRI^e 毎年 最初は造影MRI、以後、前のMRIで正常の場合は造影は不要 <p>【骨軟部腫瘍】 18才から</p> <ul style="list-style-type: none"> 全身MRI^d 毎年 腹部骨盤エコー 12か月毎 <p>【消化管がん】 25才から</p> <ul style="list-style-type: none"> 上部及び下部消化管内視鏡 2～5年毎 <p>【悪性黒色腫】 18才から</p> <ul style="list-style-type: none"> 皮膚科的診察 毎年

a 常に1日の同じ時間に採血し、同じラボで検査する。b 副腎皮質がん発見のための生化学的検査の有用性は定まっていない。c 全身MRIは頭部から足先まで、四肢を含める。d 乳房MRIと腹部骨盤エコーは、全身MRIと交互に行う（少なくとも6か月に1回検査）。

MRI を中心に脳 MRI、乳房 MRI（成人女性のみ）、超音波検査、内視鏡検査（成人のみ）などを密なスケジュールで行っている。トロント・プロトコルの成果は 2011 年と 2016 年に報告され、サーベイランスにより *TP53* 病的バリエント保持者の生存率が改善するとの示唆は、生涯にわたって高確率にがんを発症する *TP53* 病的バリエント保持者に大きな希望を与えた。その後各国でがんサーベイランス・プログラムが開始されることとなり、現在、6 カ国で 12 のがんサーベイランスプログラムが進行中であり⁸³、米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインにおいても、同様のがんサーベイランスを行うことが記載されている (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Ver 1. 2020 – December 4, 2019 (NCCN のサイトからダウンロード可能)。LFS はがん浸透率が高く、また多重がんを呈することも多いため、サーベイランスによるがん検出率は高く、また、観察期間に比例して増加する。

2016 年、AACR の分科会 Childhood Cancer Predisposition Workshop では、世界各国、多職種のエキスパートたちが一同に会し、小児期に発症する遺伝性腫瘍の至適なサーベイランスとケアの基準を策定した。これらは 17 件の論文として 2017 年に Clinical Cancer Research 誌に掲載された。LFS もこれに含まれており⁶、推奨がんサーベイランス法はトロント・プロトコルを基本骨格として策定されており、今後のサーベイランス・プロトコルの雛形となる (表 3)。

1.6.2. サーベイランスの有効性・不利益

サーベイランスの有効性を示す絶対的指標は「がん死亡率の低下」、「進行がん罹患率の低下」、相対的指標は「感度と特異度」であるが、これまでにこれらの有効性を証明するには至っていない。一方、不利益として偽陽性、過剰診断、検査時鎮静に伴う有害事象、心理的影響があげられる。

解説：サーベイランスの有効性について、最も観察期間が長いトロント・プロトコルでは、対象者である *TP53* 病的バリエント保持者をサーベイランス群 40 人と非サーベイランス群 49 人に分けて観察されている⁸²。報告では非サーベイランス群からサーベイランス群への移行が許容されているが、intention to treat analysis によると、がん検出率はサーベイランス群で著明に低率と算出される (17.5% vs 87.8%、相対リスク 0.30, 95%CI: 0.17-0.56)。このため、サーベイランス群のがん死亡の相対リスクが 0.11 (95%CI: 0.03-0.45) となっており、サーベイランスの有効性を支持するには至っていない。

英国では遺伝性乳がんについては *BRCA1/2*、*TP53* 病的バリエント保持者などハイリスク者を対象に、乳がんサーベイランスを行なっている⁸⁴。本法は有効性の代替指標である感度と特異度を短期的に評価したのちに、国家プログラムとして行われている。標的臓器と対象年齢、性別（女性のみ）を限定することにより不利益を出来るだけ抑えたサーベイランス法として確立されつつある。

解説：以下にサーベイランスの不利益について記載する。

偽陽性：正確な数値の算出は困難であったが、代替指標である陽性率は、全身 MRI において概ね 20-30% である (表 4)^{82,85-89}。後述の全身 MRI メタアナリシス研究では陽性者の 78.7% が異常なし、あるいは、良性腫瘍であった⁸³。サーベイランス法として MRI、超音波検査など複数の検査を行っている 4 研究^{81,82,85-87} をまとめると、全身 MRI で全体の 59.4%、これに脳 MRI、乳房 MRI、腹部超音波を加えることにより約 90% のがんの検出が可能となるが、検査項目と比例して偽陽性者も増加する。

過剰診断：上述の 4 研究の解析から、検出されたがんのうち、低悪性度病変の占める割合は 40.6% であり、小児で高い。小児の場合低悪性度であっても治療は高悪性度に準じる場合があり、一概に過剰診断とは断定できないが、成人の場合には甲状腺がんや非浸潤性乳管がんなどが検出される。サーベイランスにより過剰診断例が増加するものと予測される。

検査時鎮静に伴う有害事象：呼吸器・循環器系の有害事象が予測されるが、TP53病的バリエント保持者を対象とした研究報告はなく、今後の検討課題である。

心理的影響：1.7 に記載

1.6.3. サーベイランスで用いられる各種検査法の精度

LFS はがん浸透率が高く、多重がんを呈することも多いため、各種検査法によるがん検出率は高い。概ね初回検査におけるがん検出率が高く、2回目以降も初回検査よりは減少するが一定の高さのがん検出率を維持するものと予測される。一方、偽陽性率も高いが、それまでの画像との比較、画像診断医の慣れにより、検査回数を重ねるごとに減少していくものと予測される。

解説：TP53やBRCA1/2病的バリエント保持者など乳がん高リスクの人を対象として乳がんサーベイランスを実施したオランダの多施設研究（MRISC, Dutch MRI Screening）⁹⁰では、初回と2回目の乳房MRIのがん検出率はそれぞれ9.6%、12.1%と高く、3回目以降も6.7%、3.4%、4.1%と高率を維持している。一方、偽陽性率の代替指標である陽性率（要精査率）は、初回から3回目までの12%前後であったが、4回目以降は9.3%、6.9%と漸減している。LFSに対するがんサーベイランスにおいても同様の傾向を呈することが示唆され、一定のがん検出率を維持しつつ、サーベイランスの不利益の一つである偽陽性は検査回数を重ねるに従い減少していくことが予測される。以下に各種検査法の精度について記載する。

全身MRI：撮像時間を短縮した全身MRIが行われている。画像解像度は低いですが、他の検査法と比較してがん検出率が高い。初回全身MRI検査に限定するとがん検出率は3.6-13.6%であった^{82,85-89}。一方全身MRIは多くの良性病変を検出する。英国SIGNIFY研究では、TP53病的バリエント保持者の対照として健常者をおいているが、初回全身MRI検査においてこの健常者44人中7人（15.9%）に良性病変が検出されている⁸⁹。全身MRIの感度・特異度について、SIGNIFY研究と米国MDACCの研究⁸⁵から、特異度の判定は困難であったが、感度は約70%と算出された。

全身MRIについては12研究の初回全身MRIの結果を収集しメタアナリシスを行った報告がある⁸³。TP53病的バリエント保持者573人のうち、173人が要精査（陽性率29.9%）と判定され、34人から35の限局性の新たながんが検出され（がん検出率5.9%、陽性的中率19.7%）、全て治癒的治療がなされている。偽陽性者の内訳は、異常なし119人（68.8%）、良性腫瘍19人（9.8%）、既発症がんの再発・転移7人（4.0%）であった。偽陰性者についての記載がなく、感度・特異度は算出されていない。な

表4. 海外のサーベイランスの陽性率とがん検出率

	Toronto	NCI	MDACC	DFCI	SIGNIFY	Brazil	Meta-analysis
N	59	116	53/35	20	44	59	578
検査項目	WB-MRIを含む 複数検査	WB-MRIを含む 複数検査	WB-MRI/ BrainMRI	WB-MRIと 臨床検査	WB-MRI	WB-MRI	WM-MRI
追跡期間	中央値32月 (12-87月)	中央値3.8年 (6月-54年)	中央値16月 (5.5-24.5月)	中央値3年 (1月-4年)	不明	最大55月	-
陽性率							
WB-MRI	不明	初回27.5%	初回58.5%	累積37.8%	初回36.4%	初回: 11.8% 2回目: 6.7%	初回29.9%
その他	不明	不明	初回Brain MRI: 28.6%	臨床検査: 0%	-	-	-
がん検出率							
	累積13.6%	初回4.3%	初回WB-MRI: 15.1% 初回Brain MRI: 8.6%	累積2.2%	初回9.1%	初回: 3.4% 2回目: 1.7%	初回6.7%

NCI National Cancer Institute, MDA MD Anderson Cancer Center, DFCI Dana-Faber Cancer Institute, WB Whole body

お、陽性率は高いが、上述のように前回画像との比較により、また、放射線診断医の「慣れ」により、サーベイランスの回数を重ねるごとに低下していくものと予測される⁹⁰。

脳MRI：脳腫瘍の検出は全身MRIでは代用できないとされている。3研究の報告があるが^{82,85,86}、1件はトロント・プロトコールで脳MRIによる累積がん検出率は13.6%（観察期間中央値32ヶ月、12-87ヶ月）であった。初回脳MRIに限定すると、陽性率は4.3%（5/116人）、22.9%（10/35人）、がん検出率は1.7%（2/116人）、8.6%（3/35人）であった。MDACCの報告からは、感度約60%、特異度約80%と算出された。

乳房MRI：3研究の報告があり、このうちトロント・プロトコールでは乳がんは検出されていない（観察期間中央値32ヶ月、12-87ヶ月）⁸²。米国National Cancer Institute (NCI)からの報告では、初回乳房MRIのがん検出率は9.1%（2/22人）であった⁸⁶。英国ではBRCA1/2保持者やTP53病的バリエーション保持者など乳がんハイリスク者を対象とした乳がんサーベイランス（MARIBS study）が行われており、初回乳房MRIのがん検出率は5.6%、累積がん検出率は11.1%（観察期間52-120ヶ月）であった⁸⁴。陽性率は特定できなかったが、良性病変も検出されている。感度・特異度の報告もなく、今後の研究課題である。

腹部超音波検査：TP53病的バリエーション保持者の頻度が高いブラジル南東部において、約18万人の新生児およびその近親者に対してTP53遺伝学的検査が行われ、TP53病的バリエーション保持者をサーベイランス群346人、非サーベイランス群391人に分け、前者には定期的に腹部超音波検査が行われている⁶⁷。サーベイランス群から7人、非サーベイランス群から8人の副腎皮質がんが検出され、相対リスクは0.989（95%CI:0.362-2.699）で有意差はなかった。サーベイランスの先取り効果のため、サーベイランス群で発見された副腎皮質がん全例がstage Iで、外科的摘出術のみで治療が可能であった。一方、非サーベイランス群では進行がん例が多く、外科的治療に加え化学療法を要し、死亡例が1例あった。サーベイランス群では神経芽腫などの腫瘍も検出されており、長期追跡により腹部進行がんの発症率や死亡率の低下が期待できるかも知れない。

PET/CT：TP53病的バリエーション保持者に対する放射線照射は二次がんを誘発する可能性が否定できないため推奨されていないが、2件の報告がある^{91,92}。陽性率はそれぞれ20.0%（6/30人）、33.3%（5/15人）、がん検出率は10%（3/30人）、20%（3/15人）であった。

1.7. 心理学的問題

LFSを疑う状況における話し合い、TP53遺伝学的検査、LFSと診断がついた後の治療や予防のためのサーベイランスなどをめぐって、患者・家族には様々な思いや気持ちが生じる。遺伝学的検査結果が陰性であることやサーベイランスで問題がないことを期待する気持ちもあれば、悪い結果が出たらという不安もある。悪いことでもはっきりさせたい、状況を知って予防に役立てたい、家族の役に立ちたいといった前向きな気持ちもあれば、絶望や恐怖、血縁者と話すことの心理的負担、その他様々な気持ちが語られることが多い。また、こうした心理的な状況は、その人が既にがんを発症しているか否か、自身や家族のがんの種類や治療状況、がんの診断がついたばかりなのか長年闘病しているのかといったことによっても異なるし、年齢や性別、その人の性格、あるいは検査を受けるのが自身なのか子どもなのかといったことによっても異なっている。さらには、こうした思いや気持ちを修飾する因子として、医学的状況に加えて、費用負担、生命保険の加入に影響するかもしれない懸念、経済的な状況、学校や仕事の状況、結婚や育児、家族との同居などの状況もからんでくる。

個人個人の複雑に絡み合った思いや気持ちを他人が理解することは容易ではないが、医療者が適宜機

会をもうけてこうした人々の様々な思いや気持ちを傾聴し、共感的理解を示すことは、心理支援上有意義である。健康上重大な状況に直面した人々が不安、心配、悲嘆、怒り、絶望、苦悩などを抱くのは自然なことだと理解し、否定せずに認めることが重要である。多くの人は、時間の経過とともに自ら事実に向き合い気持ちを整理していく力をもっているが、状況に心理的に適応するには時間がかかるため、医療者は、人々の不安や心痛の軽減や解消を早急に目指すのではなく、人々の心理的適応過程を理解し、人々の気持ちを否定せずに聴き、落ち着いて見守ることが肝要である。

また、LFS に関連した正確で、最新、十分な情報をわかりやすく何度でも被検者やその家族に伝え、人々の疑問に丁寧に答えていくことは、心理的な落ち着きにつながり、大きな支援になる。

2. LFS 診療ガイドライン

CQ1) LFS を疑い TP53 遺伝学的検査²⁾を実施する基準として Chompret 基準は有用か？

推奨: Chompret 基準により多くの TP53 病的バリエーション保持者を検出することが可能であり有用であるが、本基準を満たさない LFS 患者も少なくはないため、LFS を疑う基準として本基準のみにとらわれる必要はない。(合意率 96%, 22/23)。

解説: 最新の Chompret 基準 (2015 年度版) についての報告は 1 件あり⁹³⁾、感度 (TP53 病的バリエーション保持者を見逃さない確率) は 75% であった。特異度 (TP53 病的バリエーション保持者ではないことを正しく診断する確率) は 64.5% と高くはないが、LFS の診断に際しては TP53 病的バリエーション保持者を見逃さないことが重要であり、この意味では Chompret 基準は TP53 病的バリエーション保持者を拾い上げる基準として有用であると言える。

一方、Chompret 基準を満たさない TP53 病的バリエーション保持者も少なくはない (偽陰性率 25%)。小児がん患者では、近親者もまた若年のためがん未発症であるなど、家族歴が不明瞭である場合も想定される。de novo の LFS も 25% ほどいることが報告されている。従って若年発症がんの既往・家族歴、あるいは、多重がんなどから LFS を疑った際には、TP53 遺伝学的検査を実施する。なお、古典的 LFS 基準の特異度は 91.0-98.1% と高いが、感度は約 25.0-40.0% と低い^{21,62,93)}。

注: TP53 遺伝学的検査は保険適用にないが、検査会社で自費診療で実施することができる。

CQ2) TP53 遺伝学的検査を実施する時期は？

推奨: TP53 遺伝学的検査は LFS を疑ったら速やかにこれを実施する。ただし、LFS 患者を取り巻く環境には様々な倫理的・法的・社会的課題 (Ethical, legal, and social issues, ELSI) があり、被検者やその家族とよく話し合った上で実施することが望ましい (合意率 96%, 22/23)。

解説: TP53 遺伝学的検査をいつ実施すべきかについて、AACR では LFS を疑ったら速やかに実施することを推奨しているが⁶⁾、検査を行うにあたり、遺伝カウンセリングを行い、LFS と診断する (される) ことにより、その影響が近親者にも及ぶこと、遺伝学的検査やその後のがんサーベイランスは保険適用にないことなど、様々な ELSI

表5. 倫理的・法的・心理的課題

遺伝情報の性質に由来する問題
<ul style="list-style-type: none"> ゲノム研究と人権保護: 個人の遺伝的特質を許可なく調べることは基本的人権に反する。 発病前の遺伝情報: 知る権利と知らないでいる権利 遺伝情報へのアクセス権: プライバシー権と守秘義務 血縁者との遺伝情報の共有: <ol style="list-style-type: none"> 血縁者への検査の強要 (coercion) を避け自律性を尊重すること 検査陽性者の不安に加えて陰性者の survivor's guilt に配慮すること 血縁者に遺伝することを警告 (warning of risk to others) する 必要性と遺伝情報をクライアントに許可なく開示する要件 (守秘義務解除要件) 子どもに遺伝することに由来する倫理問題: <ol style="list-style-type: none"> reproductive decision making パートナーへの開示 出生前診断, 着床前診断の技術的・倫理的問題
子どもや同意能力がない者への検査
<ul style="list-style-type: none"> 早期診断の必要性の判断: 小児期の発病, 意義が確立している検査 子ども本人への説明の必要性和子どもへの支援 保護者としての責任を持たせることと家族全体への支援 代議で行われた子どもの検査結果には, 同意可能な年齢になれば子ども自身がアクセスする権利があることの明示
遺伝病へ偏見・差別
<ul style="list-style-type: none"> 社会的差別: 結婚, 就職 自己イメージの低下, 親の過保護 (fragile child syndrome) によるスポイル
DNA, 遺伝情報の保存と利用
<ul style="list-style-type: none"> 病歴, 家系の登録, 遺伝子バンクの追跡調査のあり方と共同利用のあり方 第三者のアクセスとデータの保護 材料の ownership と他の研究利用のあり方 検査の結果と自然史の記録の蓄積
検査の有効性と安全性の倫理
<ul style="list-style-type: none"> 検査の精度・特異度 検査結果, 特にバリエーションの標準的記載⁵⁾ 検査結果に対応した予防, 治療とサーベイランスの有効性の限界 検査・治療・サーベイランスの費用の負担 発症リスクアセスメントの不確実性と複雑性による心理的不安 検査結果の漏洩による差別: 雇用, 保険加入
健康政策提言へ向けて
<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子関連検査を実施する検査施設の質保証制度の検討 がんの二次予防のリスク分け: 遺伝的ハイリスク者のがん検診を一般集団と分けて実施することによる検診費用の削減効果の研究 遺伝的ハイリスク者の一次予防研究: 生活習慣改善の指導, 化学予防による一次予防の臨床試験 長期にわたる心理・社会的な調査が及ぼす諸問題 将来的な住民レベルの全ゲノム検査の方向性と倫理的課題の検討

(表5)があることを被検者に説明することが必須である。また、*TP53*生殖細胞系列バリエントにはミスセンスバリエントが多く、病的意義の解釈が困難な場合があることを合わせて説明する。LFSでは放射線療法やアルキル化剤などDNAを損傷しうる治療により、二次がん発症のリスクが高くなることが示唆されている。このため、がん患者などにおいて、LFSが疑われた場合に*TP53*生殖細胞系列病的バリエント保持の有無を確認する意義は大きいと考えられている⁶。LFSでは乳児期に副腎皮質がんや脈絡叢がんの発症のピークがある^{35,94}。特に脳腫瘍である後者は診断の遅れにより重大な後遺症をもたらす。従って、*TP53*病的バリエント保持者あるいはその配偶者が出産する場合は、出生後速やかに遺伝学的検査を実施し、LFSであることを知ることが、これら乳児期に発症するがんへの対策につながりうる。

CQ3) *TP53*病的バリエント保持者に対する放射線被ばく・照射は回避すべきか？

推奨：*TP53*病的バリエント保持者に対する放射線被ばく・照射により二次がんが増加するという疫学上の報告は限定的である。しかし、理論上がん発症を誘発する可能性があり、他に選択肢がある場合は放射線照射を回避することが望ましい(合意率91%, 21/23)。

解説：*TP53*はDNA損傷をもたらす細胞ストレスなどに反応して誘導される。*TP53*は「ゲノムの守護神」と呼ばれ、DNA修復、細胞分化・増殖の停止、細胞の老化、細胞死などを誘導する経路の中心に位置する⁹⁵。従って、理論上*TP53*の活性が減弱・消失した細胞ではこれらの経路が不全状態に陥入り、細胞のがん化を誘導するものと示唆されている。*TP53*病的バリエント保持者に対する放射線被ばく・照射が二次がんを誘発するといった報告は限られているが、CT、PET-CTなど画像検査で用いる放射線被ばくや、治療のための放射線照射は、可能な限り回避することが推奨されている⁶。しかし、日常診療においては、他に選択肢がないことも多く、リスク・ベネフィットバランスについて検討した上で照射が行われることは許容される。

脈絡叢がんを発症した*TP53*病的バリエント保持者において、放射線療法を受けた11人中3人が別のがんを発症した一方で、放射線療法を受けなかった17人のうちがんを発症したのは1人であった⁹⁶。放射線療法後に発症したがんには血液腫瘍や照射部位以外の固形腫瘍が認められたとの報告がある。米国St. Jude Children's Hospitalでは、初発がんから5年以上経過し全ゲノム検査を受けた3,006人について解析した⁹⁷。*TP53*を含む60種類のがん易罹患性遺伝子のいずれかの生殖細胞系列病的バリエントを保持する遺伝性腫瘍患者は、非保持者と比較して、放射線療法により有意に乳がん、および、肉腫発症のリスクが高かった(乳がん RR13.9;95%CI: 6.0-32.2、肉腫 RR10.6;95%CI: 4.3-26.3)。しかし、この報告において175人が遺伝性腫瘍と診断されているが、*TP53*病的バリエント保持者はこのうち10人であり、*TP53*病的バリエント保持者に対する放射線療法の影響を分類して解析されてはいない。

CQ4) *TP53*病的バリエント保持者にはがんサーベイランスを実行すべきか？

推奨：がんサーベイランスを推奨する。ただし、がんサーベイランスの有効性については未だ研究段階にあり、選択肢の一つとして対象者に提示すべきである(合意率96%, 22/23)。

解説：海外で進行中のがんサーベイランスプログラムのほとんどは観察期間が短く、また、LFSは希少疾患であり被検者数も少ないことから、がんサーベイランスの有効性(死亡率の低下、進行がん罹患率の低下)を証明するには至っていない^{67,82,83,85-89}。しかし、がんサーベイランスにより検出されるがんのほとんどが限局性で治療的治療がなされており⁸³、治療強度の低減により治療合併症の軽減、QOLの改善につながる可能性は高い。一方、がんサーベイランスで主に用いられている全身MRI検査は国内

では実施可能な施設は限られている。MRI 検査の偽陽性率は高く、過剰診断も少なくはない。また、幼小児では鎮静に伴う有害事象⁹⁸⁻¹¹²など、不利益も多い（「1.6.2. サーベイランスの有効性・不利益」、
「1.6.3. サーベイランスで用いられる各種検査法の制度」参照）。がんサーベイランスが被験者に及ぼす心理的影響はポジティブなものばかりではない（「1.7. 心理学的問題」参照）^{82,88,113-116}。以上から、患者やその家族の希望に応じ、選択肢の一つとしてがんサーベイランスを提示し、実行することを推奨する。その際には、可能な限り臨床研究として実施し、今後国内における標準的なサーベイランスプログラムの確立に向けて全国的な情報の集約を行うことが望ましい。

CQ5) がんサーベイランスの対象者は？

推奨：TP53 生殖細胞系列病的バリエーション保持者、および、古典的 LFS 診断基準を満たす人を対象とする（合意率 100%, 23/23）。

解説：トロント・プロトコールではがん発症の有無を問わず全ての TP53 病的バリエーション保持者としていますが^{81,82}、AACR の推奨プロトコール（AACR プロトコール）ではがん未発症の TP53 病的バリエーション保持者、および、TP53 病的バリエーションを保持していなくても古典的 LFS 診断基準を満たす場合は対象者としている⁶。後者の血縁者もまた、TP53 遺伝学的検査を受けた上で、対象者となる。未発症者に加え、がん治療後一定期間寛解を維持している人を対象者としているプロトコールも多い⁸⁵⁻⁸⁹。これは既発症のがんの再発や転移を検出することが、がんサーベイランスの効果判定に影響するためである。しかし、LFS では次のがんの約半数が 5 年以内に発症することが示唆されているため³⁴、がん治療中、あるいは、治療直後であってもサーベイランスを行うことの妥当性は否定できない。臨床研究ではこれらを分類して解析する必要がある。

CQ6) TP53 病的バリエーション保持者に対するがんサーベイランスの開始時期は？

推奨：LFS と診断したら速やかにがんサーベイランスを開始する。ただし、鎮静を要する小児の検査には呼吸・循環抑制などの有害事象への十分な

配慮が必要である。副腎皮質がんのサーベイランスは小児期から、乳がん、消化管がんは、成人期からサーベイランスを開始する（合意率 100%, 23/23）。

解説：AACR プロトコールでは、がんサーベイ

ランスの開始時期を診断後すぐに開始することを推奨しているが⁶、海外のサーベイランスプログラムには鎮静が不要となってから開始しているものもあり、鎮静が困難な場合は鎮静が不要となるまでは診察や他の検査でサーベイランスの代替とすることを考慮して良い。特に幼少期に発症することが多い副腎皮質がんや脳腫瘍、軟部肉腫を念頭に置いて密に観察する必要があるが、診察や血液検査のみのサーベイランスには限界があることも周知しておく。鎮静にあたっては、呼吸・循環抑制など有害事象について家族と十分に話し合い、厳密な管理のもとで行われるべきである。

AACR プロトコールでは、副腎皮質がんは小児期に浸透率が高いことから 18 才以下の小児に頻回に腹部超音波検査を行い、乳がん、消化管がんのサーベイランスはそれぞれ 18 才（女性）、25 才からサーベイランスを開始する⁶。一方で、他の LFS コア腫瘍である骨肉腫、軟部肉腫、脳腫瘍（特に神経膠腫）は好発年齢や好発部位を特定するには至っていないので、LFS と診断したら速やかにサーベイランスを開始し、生涯に渡って継続する。

考案

小児がん患者において、その 1-2%が *TP53* 病的バリエーション保持者と推定される²⁵⁻³⁰。本邦では年間約 2,000 人が小児がんを発症するので、このうち 20-40 人が LFS として毎年がんを発症することになる。一方、本研究班のアンケート調査では、2017 年の 1 年間に小児がん診療施設で診療を受けていた LFS はわずか 36 名であり¹¹⁷、相当数の LFS が見逃されている可能性がある。あるいは、*TP53* 病的バリエーション保持者のほとんど全てが生涯に 1 度はがんになるとされているが、実際の生涯がん発症率はもう少し低いのかもかもしれない。この様に LFS の臨床像は未だ解明されているとは言えない。LFS の臨床像（発症するがん種など）には遺伝子型など分子生物学的影響が示唆されているが、一方で人種差があることもまた示唆されており、本邦における LFS の臨床像を明らかにすることが、LFS 患者自身の健康管理やがんサーベイランスの簡略化・個別化にもつながる。レジストリなど *TP53* 病的バリエーション保持者の登録・追跡システムを構築し、適切なフォローアップ・ケアを提供することを前提に、情報を収集・更新し、登録者へ還元、さらには、世界へ情報発信していくことが重要である。

LFS 患者を取り巻く環境には様々な倫理的・法的・社会的課題（Ethical, legal, and social issues, ELSI）があり（表 5）¹¹⁸、LFS をあえて診断すべきではないとの意見も少なくはない。しかし、ゲノム医療の時代となりつつある現代において LFS の診断はもはや回避できない。ゲノム医療の有用性は明らかであり、LFS の診断が不利益となつてはならない。LFS の心理的影響はネガティブなものばかりではない^{82,88,113-116}。自身の遺伝学的背景を知ること、自身やその子供・親族の健康を守り、また、将来設計に繋げる意欲をもつことができる。我々はこのような LFS 患者の「受け皿」を準備しておかなければならない。海外では遺伝学的検査の正確性を担保した上で、放射線照射やアルキル化剤からの回避、がんサーベイランスなど、がん予防・治療、がん早期発見につながる対処法や、遺伝カウンセリングでの情報更新、心のケアなど、LFS の包括的診療法が着々と策定・構築されつつある⁶。この様な海外動向の下、LFS を診断しない、また、LFS であることを告知しないという選択肢は倫理的にも問題であり、早急に診療体制を整備し、対処しなければならない。

本研究班が実施したシステマティック・レビューでは、がんサーベイランスを実施することにより *TP53* 病的バリエーション保持者の生命予後が改善するといった証拠は得られなかったが、がんサーベイランスのがん検出率は高く、また、検出されるがんに移転を伴わないものが多いことがわかった。早期がんを発見すること、イコール、がん死亡の減少ではないが、少なくともがんが周囲組織に浸潤する前に、あるいは、転移する前に発見することにより、放射線療法や化学療法などの治療軽減が図られ、治療合併症の軽減、QOL の向上、二次がんの発症予防につながることを示唆される。LFS コア腫瘍である横紋筋肉腫や骨肉腫などの肉腫は発症時の病期が明確に予後を左右することから、がんサーベイランスが生命予後の改善につながりうることを示唆される。がんサーベイランスには偽陽性、過剰診断、鎮静時の有害事象など不利益も多いが、画像診断装置の性能は AI 技術の導入などにより飛躍的に向上しつつあり、近未来にはより短時間で、より正確な診断が可能となろう。また、昨今の Next-generation sequencing (NGS) 技術の発展は、リキッド・バイオプシーなど分子生物学的検査の精密性を押し上げ、画像検査の補助的検査、あるいは、代替検査として、より簡便に、正確に、早期にがんを発見することにつながりうる。このような将来性を見据え、現時点でできることは、LFS 患者が選択することができる診療の一つとして、がんサーベイランスが実行できる診療体制を構築しておくことである。しかし、遺伝学的検査やサーベイランスに要する被検者の経済的負担は膨大であり、公的補助の下で臨床研究を行い、この結果に基づいて LFS 患者、ひいては、遺伝性腫瘍患者の包括的診療体制構築の礎とすべきである。

政策提言

ゲノム医療の時代において LFS をはじめとする遺伝性腫瘍の診断は回避できない。遺伝性腫瘍診断の影響は発端者のみならず近親者へも波及する。がん発症の有無に関わらず、遺伝性腫瘍と診断された人がいつでも受けることができる臨床研究を準備し、この結果に基づいて包括的診療体制を整備していく。臨床研究を実施するために、以下を政策提言する。

- 1) 遺伝性腫瘍レジストリの構築
- 2) 遺伝性腫瘍を専門とする遺伝カウンセラーの育成
- 3) *TP53*をはじめとするがん易罹患性遺伝子の遺伝学的検査、がんサーベイランスに要する費用に対する公的補助

本診療ガイドラインの作成方法

臨床的疑問（クリニカル・クエスチョン, clinical question, CQ）の作成

研究班内に、遺伝性腫瘍を専門とする医師・遺伝カウンセラーおよび倫理学者からなる「ガイドライン作成委員会」を結成し、LFSの診断、予防・治療、フォローアップからなる診療行為とCQからなるアナリティック・フレームワークを作成した。LFSの臨床像についてはアナリティック・フレームワーク外にCQを作成した。CQはPICO（P: patients, problem, population, I: interventions, C: comparisons, controls, comparators, O: outcomes）に基づいて原案を作成し、全体会議での議論を経て、同委員会がCQを決定した。

システマティック・レビューとエビデンス・レポートの作成

研究班内に、ガイドライン作成委員会とは独立した遺伝性腫瘍を専門としない医師からなる「文献レビュー委員会」を結成した。PubMed、Embase、医中誌 Web を用いて文献を検索し、約 10,000 件の文献をCQごとに分類し、抄録レビュー、さらに全文レビューを行い、評価論文を決定した。さらに、評価論文からエビデンスを抽出・統合し、エビデンス・レポートを作成した。

推奨の作成

研究開始当初エビデンス・レポートに基づいて、ガイドライン作成委員会が、利益・不利益などを評価しCQに対する推奨を作成する予定であったが、エビデンス・レポートの作成過程において、LFSが希少疾患であることから多数例を対象とした報告が少なく、また、研究方法の標準化や再現性の確認がなされている報告も限られており、エビデンスの統合、さらには、利益・不利益の判定が困難なCQが多いことがわかった。このため本診療ガイドラインでは、エビデンス・レポートに極力基づきつつ、随所にエキスパート・オピニオンを採用し推奨とした。推奨への合意の可否は、遺伝性腫瘍を専門とする医師・遺伝カウンセラー、専門ではない医師（小児科医、小児外科医、放射線診断医、整形外科医など）、倫理学者、患者会代表者など多職種からなる研究班員（研究分担者および研究協力者）26名による投票により判定した。投票数は23であった。なお、ガイドライン作成委員会、および、文献レビュー委員会の委員は投票者から除外した。推奨の度合いについてはエキスパートオピニオンを採用したことからこれを特定せず、投票から算出した合意率を記載することとした。

外部評価

本ガイドラインは以下の評価を受けた。

日本小児血液・がん学会のパブリック・コメント

日本遺伝性腫瘍学会のパブリック・コメント

なお、本ガイドラインはエキスパート・オピニオンを随所に採用したため、AGREE IIによる評価は困難と判断した。

資金源と班員の利益相反関係

本ガイドラインの資金源は、厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）「小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するゲノム医療体制実装のための研究」（研究代表者、熊本忠史）による。

利益相反については、本研究班の研究分担者より自己申告を集め、その作成と利益相反に問題のないことを確認した。

改定

3年ごとの改定を行う予定である（次回2022年度内の予定）。

研究組織

ガイドライン作成委員会

熊本 忠史	国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍科 日本遺伝性腫瘍学会 LFS 部会
恒松 由記子	順天堂大学医学部 小児科学講座 日本遺伝性腫瘍学会 LFS 部会
中野 嘉子	大阪市立大学大学院医学系研究科 医学部ゲノム免疫学
服部 浩佳	名古屋医療センター 臨床研究センター
田村 智英子	FMC 東京クリニック 医療情報遺伝カウンセリング部 日本遺伝性腫瘍学会 LFS 部会
田代 志門	東北大学大学院文学研究科 社会学研究室

文献レビュー委員会

濱島 ちさと	帝京大学 医療技術学部看護学科
寺澤 晃彦	藤田医科大学医学部 救急総合内科
山崎 文登	慶應義塾大学医学部 小児科
片山 貴文	兵庫県立大学 看護学部統計・情報科

ガイドライン作成協力者・合意投票者（一部を除く）

中川原 章	佐賀国際重粒子線がん治療財団
金子 安比古	埼玉県立がんセンター 血液内科
鈴木 茂伸	国立がん研究センター 中央病院眼腫瘍科
川井 章	国立がん研究センター 骨軟部腫瘍科
田尻 達郎	京都府立医科大学医学（系）研究科（研究院）
真部 淳	北海道大学医学部 小児科
高木 正稔	東京医科歯科大学大学院医歯薬総合研究科 発生発達病態学講座
宮坂 実木子	国立成育医療研究センター 小児放射線診断科
野崎 太希	聖路加国際大学 聖路加国際病院 放射線診断科
滝田 順子	京都大学大学院医学研究科 発達小児科学
船戸 道徳	長良医療センター 第二小児科・再生医療研究室
伊藤 道哉	東北医科薬科大学医学部 医療管理学教室
掛江 直子	国立成育医療研究センター 臨床研究センター生命倫理研究室・小児慢性特定 疾病情報室
菱木 知郎	千葉大学大学院医学研究院 小児外科学
平林 真介	北海道大学医学部 小児科
森 智章	国立がん研究センター 中央病院骨軟部腫瘍科
櫻井 晃洋	札幌医科大学 遺伝医学
藤井 克則	千葉大学大学院医学研究院 小児病態学
矢形 寛（故人）	埼玉医科大学 総合医療センター プレストケア科
嶋田 明	岡山大学大学院医歯薬総合研究科 小児医科学

檜山 英三	広島大学大学院医系科学研究科 外科学
村松 秀城	名古屋大学医学部 小児科
矢尾 正祐	横浜市立大学大学院医学研究科 泌尿器科学
堤 正好	エスアールエル
川久保 尚徳	国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍外科
吉田輝彦	国立がん研究センター 中央病院遺伝診療部
中島 健	がん研有明病院 遺伝診療部
中山 佳子	信州大学医学部 小児医学教室
樋口 明子	がんの子どもを守る会
近藤 博子	がんの子どもを守る会
片山 麻子	がんの子どもを守る会

参考文献

1. Brodeur GM, Nichols KE, Plon SE, Schiffman JD, Malkin D. Pediatric Cancer Predisposition and Surveillance: An Overview, and a Tribute to Alfred G. Knudson Jr. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e1-e5.
2. Greer M-LC, Voss SD, States LJ. Pediatric Cancer Predisposition Imaging: Focus on Whole-Body MRI. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e6-e13.
3. Porter CC, Druley TE, Erez A, et al. Recommendations for Surveillance for Children with Leukemia-Predisposing Conditions. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e14-e22.
4. Walsh MF, Chang VY, Kohlmann WK, et al. Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e23-e31.
5. Tabori U, Hansford JR, Achatz MI, et al. Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e32-e7.
6. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e38-e45.
7. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e46-e53.
8. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 2 and Related Disorders. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e54-e61.
9. Foulkes WD, Kamihara J, Evans DGR, et al. Cancer Surveillance in Gorlin Syndrome and Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e62-e7.
10. Rednam SP, Erez A, Druker H, et al. Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e68-e75.
11. Schultz KAP, Rednam SP, Kamihara J, et al. PTEN, DICER1, FH, and Their Associated Tumor Susceptibility Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e76-e82.
12. Villani A, Greer MC, Kalish JM, et al. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e83-e90.
13. Druker H, Zelle K, McGee RB, et al. Genetic Counselor Recommendations for Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance in the Pediatric Oncology Patient. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e91-e7.
14. Kamihara J, Bourdeaut F, Foulkes WD, et al. Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e98-e106.
15. Achatz MI, Porter CC, Brugières L, et al. Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e107-e14.
16. Kalish JM, Doros L, Helman LJ, et al. Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma. *Clinical Cancer Research*

- 2017;23:e115-e22.
17. Wasserman JD, Tomlinson GE, Druker H, et al. Multiple Endocrine Neoplasia and Hyperparathyroid-Jaw Tumor Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e123-e32.
 18. Li FP, Fraumeni JF, Jr. Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1969;43:1365-73.
 19. Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988;48:5358-62.
 20. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990;250:1233-8.
 21. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol* 2009;27:1250-6.
 22. Laloo F, Varley J, Ellis D, et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. *The Lancet* 2003;361:1101-2.
 23. de Andrade KC, Mirabello L, Stewart DR, et al. Higher-than-expected population prevalence of potentially pathogenic germline *TP53* variants in individuals unselected for cancer history. *Human Mutation* 2017;38:1723-30.
 24. Yamaguchi-Kabata Y, Yasuda J, Tanabe O, et al. Evaluation of reported pathogenic variants and their frequencies in a Japanese population based on a whole-genome reference panel of 2049 individuals. *J Hum Genet* 2018;63:213-30.
 25. Zhang J, Walsh MF, Wu G, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2336-46.
 26. Grobner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature* 2018;555:321-7.
 27. Parsons DW, Roy A, Yang Y, et al. Diagnostic Yield of Clinical Tumor and Germline Whole-Exome Sequencing for Children With Solid Tumors. *JAMA Oncology* 2016;2:616 - 24.
 28. Harris MH, DuBois SG, Glade Bender JL, et al. Multicenter Feasibility Study of Tumor Molecular Profiling to Inform Therapeutic Decisions in Advanced Pediatric Solid Tumors: The Individualized Cancer Therapy (iCat) Study. *JAMA Oncol* 2016;2:608-15.
 29. Worst BC, van Tilburg CM, Balasubramanian GP, et al. Next-generation personalised medicine for high-risk paediatric cancer patients - The INFORM pilot study. *Eur J Cancer* 2016;65:91-101.
 30. Mody RJ, Wu YM, Lonigro RJ, et al. Integrative Clinical Sequencing in the Management of Refractory or Relapsed Cancer in Youth. *JAMA* 2015;314:913-25.
 31. Schrader KA, Cheng DT, Joseph V, et al. Germline Variants in Targeted Tumor Sequencing Using Matched Normal DNA. *JAMA Oncol* 2016;2:104-11.
 32. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet* 2001;38:43-7.
 33. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009;27:e108-9; author reply e10.
 34. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From *TP53*

- Mutation Carriers. *J Clin Oncol* 2015;33:2345-52.
35. Wasserman JD, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, et al. Prevalence and functional consequence of *TP53* mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2015;33:602-9.
 36. Raymond VM, Else T, Everett JN, Long JM, Gruber SB, Hammer GD. Prevalence of germline *TP53* mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E119-25.
 37. Sandrini F, Villani DP, Tucci S, Moreira AC, de Castro M, Elias LL. Inheritance of R337H p53 gene mutation in children with sporadic adrenocortical tumor. *Horm Metab Res* 2005;37:231-5.
 38. Pinto EM, Chen X, Easton J, et al. Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours. *Nat Commun* 2015;6:6302.
 39. Herrmann LJ, Heinze B, Fassnacht M, et al. *TP53* germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E476-85.
 40. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, et al. Are there low-penetrance *TP53* Alleles? evidence from childhood adrenocortical tumors. *Am J Hum Genet* 1999;65:995-1006.
 41. Mastellaro MJ, Seidinger AL, Kang G, et al. Contribution of the *TP53*R337H mutation to the cancer burden in southern Brazil: Insights from the study of 55 families of children with adrenocortical tumors. *Cancer* 2017;123:3150-8.
 42. Seidinger AL, Mastellaro MJ, Paschoal Fortes F, et al. Association of the highly prevalent *TP53*R337H mutation with pediatric choroid plexus carcinoma and osteosarcoma in southeast Brazil. *Cancer* 2011;117:2228-35.
 43. Custodio G, Taques GR, Figueiredo BC, et al. Increased incidence of choroid plexus carcinoma due to the germline *TP53*R337H mutation in southern Brazil. *PLoS One* 2011;6:e18015.
 44. Gozali AE, Britt B, Shane L, et al. Choroid plexus tumors; management, outcome, and association with the Li-Fraumeni syndrome: the Children's Hospital Los Angeles (CHLA) experience, 1991-2010. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:905-9.
 45. Tabori U, Shlien A, Baskin B, et al. *TP53* alterations determine clinical subgroups and survival of patients with choroid plexus tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:1995-2001.
 46. Hettmer S, Archer NM, Somers GR, et al. Anaplastic rhabdomyosarcoma in *TP53* germline mutation carriers. *Cancer* 2014;120:1068-75.
 47. Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. *Nat Commun* 2018;9:4083.
 48. Yang XR, Devi BCR, Sung H, et al. Prevalence and spectrum of germline rare variants in *BRCA1/2* and *PALB2* among breast cancer cases in Sarawak, Malaysia. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:687-97.
 49. Lolas Hamameh S, Renbaum P, Kamal L, et al. Genomic analysis of inherited breast cancer among Palestinian women: Genetic heterogeneity and a founder mutation in *TP53*. *Int J Cancer* 2017;141:750-6.
 50. Tung N, Lin NU, Kidd J, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1460-8.

51. Gomes MC, Kotsopoulos J, de Almeida GL, et al. The R337H mutation in *TP53* and breast cancer in Brazil. *Hered Cancer Clin Pract* 2012;10:3.
52. Sidransky D, Tokino T, Helzlsouer K, et al. Inherited p53 gene mutations in breast cancer. *Cancer Res* 1992;52:2984-6.
53. Rummel SK, Lovejoy L, Shriver CD, Ellsworth RE. Contribution of germline mutations in cancer predisposition genes to tumor etiology in young women diagnosed with invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017;164:593-601.
54. Giacomazzi J, Correia RL, Palmero EI, et al. The Brazilian founder mutation *TP53* p.R337H is uncommon in Portuguese women diagnosed with breast cancer. *Breast J* 2014;20:534-6.
55. Carraro DM, Koike Folgueda MA, Garcia Lisboa BC, et al. Comprehensive analysis of *BRCA1*, *BRCA2* and *TP53* germline mutation and tumor characterization: a portrait of early-onset breast cancer in Brazil. *PLoS One* 2013;8:e57581.
56. Mouchawar J, Korch C, Byers T, et al. Population-based estimate of the contribution of *TP53* mutations to subgroups of early-onset breast cancer: Australian Breast Cancer Family Study. *Cancer Res* 2010;70:4795-800.
57. Ginsburg OM, Akbari MR, Aziz Z, et al. The prevalence of germ-line *TP53* mutations in women diagnosed with breast cancer before age 30. *Fam Cancer* 2009;8:563-7.
58. Yang X, Wu J, Lu J, et al. Identification of a comprehensive spectrum of genetic factors for hereditary breast cancer in a Chinese population by next-generation sequencing. *PLoS One* 2015;10:e0125571.
59. Walsh T, Casadei S, Coats KH, et al. Spectrum of mutations in *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, and *TP53* in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006;295:1379-88.
60. Mai PL, Best AF, Peters JA, et al. Risks of first and subsequent cancers among *TP53* mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer* 2016;122:3673-81.
61. Hwang SJ, Lozano G, Amos CI, Strong LC. Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk. *Am J Hum Genet* 2003;72:975-83.
62. Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, et al. *TP53* germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *J Med Genet* 2010;47:421-8.
63. Wu CC, Krahe R, Lozano G, et al. Joint effects of germ-line *TP53* mutation, *MDM2* SNP309, and gender on cancer risk in family studies of Li-Fraumeni syndrome. *Hum Genet* 2011;129:663-73.
64. Wu CC, Shete S, Amos CI, Strong LC. Joint effects of germ-line p53 mutation and sex on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 2006;66:8287-92.
65. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in *TP53* germline mutation carriers: a review of the IARC *TP53* database. *Cancer* 2012;118:1387-96.
66. Brown BW, Costello TJ, Hwang SJ, Strong LC. Generation or birth cohort effect on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. *Hum Genet* 2005;118:489-98.
67. Custodio G, Parise GA, Kiesel Filho N, et al. Impact of neonatal screening and surveillance for the *TP53* R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. *J Clin Oncol* 2013;31:2619-26.
68. Renaux-Petel M, Sesboue R, Baert-Desurmont S, et al. The *MDM2* 285G-309G haplotype is

- associated with an earlier age of tumour onset in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Fam Cancer* 2014;13:127-30.
69. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and *TP53* genotype. *Cancer Res* 2003;63:6643-50.
 70. Zhou R, Xu A, Gingold J, Strong LC, Zhao R, Lee DF. Li-Fraumeni Syndrome Disease Model: A Platform to Develop Precision Cancer Therapy Targeting Oncogenic p53. *Trends Pharmacol Sci* 2017;38:908-27.
 71. Nichols KE, Malkin D. Genotype Versus Phenotype: The Yin and Yang of Germline *TP53* Mutations in Li-Fraumeni Syndrome. *J Clin Oncol* 2015;33:2331-3.
 72. Bond GL, Hu W, Bond EE, et al. A single nucleotide polymorphism in the *MDM2* promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in humans. *Cell* 2004;119:591-602.
 73. Bougeard G, Baert-Desurmont S, Tournier I, et al. Impact of the *MDM2*SNP309 and p53 Arg72Pro polymorphism on age of tumour onset in Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet* 2006;43:531-3.
 74. Sagne C, Marcel V, Bota M, et al. Age at cancer onset in germline *TP53* mutation carriers: association with polymorphisms in predicted G-quadruplex structures. *Carcinogenesis* 2014;35:807-15.
 75. Gemignani F, Moreno V, Landi S, et al. A *TP53* polymorphism is associated with increased risk of colorectal cancer and with reduced levels of *TP53* mRNA. *Oncogene* 2004;23:1954-6.
 76. Tabori U, Nanda S, Druker H, Lees J, Malkin D. Younger age of cancer initiation is associated with shorter telomere length in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 2007;67:1415-8.
 77. Id Said B, Kim H, Tran J, Novokmet A, Malkin D. Super-Transactivation *TP53* Variant in the Germline of a Family with Li-Fraumeni Syndrome. *Hum Mutat* 2016;37:889-92.
 78. Samuel N, Wilson G, Lemire M, et al. Genome-Wide DNA Methylation Analysis Reveals Epigenetic Dysregulation of MicroRNA-34A in *TP53*-Associated Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 2016.
 79. Samuel N, Wilson G, Id Said B, et al. Transcriptome-wide characterization of the endogenous miR-34A-p53 tumor suppressor network. *Oncotarget* 2016;7:49611-22.
 80. Qian M, Cao X, Devidas M, et al. *TP53* Germline Variations Influence the Predisposition and Prognosis of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *J Clin Oncol* 2018;36:591-9.
 81. 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;12:559-67.
 82. Villani A, Shore A, Wasserman JD, 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* 2016;17:1295-305.
 83. Ballinger ML, Best A, Mai PL, et al. Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3:1634-9.
 84. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005;365:1769-78.
 85. Bojadzieva J, Amini B, Day SF, et al. Whole body magnetic resonance imaging (WB-MRI) and brain

- MRI baseline surveillance in *TP53* germline mutation carriers: experience from the Li-Fraumeni Syndrome Education and Early Detection (LEAD) clinic. *Fam Cancer* 2018;17:287-94.
86. Mai PL, Khincha PP, Loud JT, et al. Prevalence of Cancer at Baseline Screening in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort. *JAMA Oncol* 2017.
 87. O'Neill AF, Voss SD, Jagannathan JP, et al. Screening with whole-body magnetic resonance imaging in pediatric subjects with Li-Fraumeni syndrome: A single institution pilot study. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65.
 88. Paixao D, Guimaraes MD, de Andrade KC, Nobrega AF, Chojniak R, Achatz MI. Whole-body magnetic resonance imaging of Li-Fraumeni syndrome patients: observations from a two rounds screening of Brazilian patients. *Cancer Imaging* 2018;18:27.
 89. Saya S, Killick E, Thomas S, et al. Baseline results from the UK SIGNIFY study: a whole-body MRI screening study in *TP53* mutation carriers and matched controls. *Fam Cancer* 2017;16:433-40.
 90. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Differences between first and subsequent rounds of the MRISC breast cancer screening program for women with a familial or genetic predisposition. *Cancer* 2006;106:2318-26.
 91. Nogueira ST, Lima EN, Nobrega AF, et al. (18)F-FDG PET-CT for Surveillance of Brazilian Patients with Li-Fraumeni Syndrome. *Front Oncol* 2015;5:38.
 92. Masciari S, Van den Abbeele AD, Diller LR, et al. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome. *JAMA* 2008;299:1315-9.
 93. Andrade RC, Dos Santos AC, de Aguirre Neto JC, Nevado J, Lapunzina P, Vargas FR. *TP53* and *CDKN1A* mutation analysis in families with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni like syndromes. *Fam Cancer* 2017;16:243-8.
 94. Orr BA, Clay MR, Pinto EM, Kesserwan C. An update on the central nervous system manifestations of Li-Fraumeni syndrome. *Acta Neuropathol* 2019.
 95. Aubrey BJ, Strasser A, Kelly GL. Tumor-Suppressor Functions of the *TP53* Pathway. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6.
 96. Bahar M, Kordes U, Tekautz T, Wolff J. Radiation therapy for choroid plexus carcinoma patients with Li-Fraumeni syndrome: advantageous or detrimental? *Anticancer Res* 2015;35:3013-7.
 97. Wang Z, Wilson CL, Easton J, et al. Genetic Risk for Subsequent Neoplasms Among Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2078-87.
 98. Bluemke DA, Breiter SN. Sedation procedures in MR imaging: safety, effectiveness, and nursing effect on examinations. *Radiology* 2000;216:645-52.
 99. Bracken J, Heaslip I, Ryan S. Chloral hydrate sedation in radiology: retrospective audit of reduced dose. *Pediatr Radiol* 2012;42:349-54.
 100. Delgado J, Toro R, Rascovsky S, et al. Chloral hydrate in pediatric magnetic resonance imaging: evaluation of a 10-year sedation experience administered by radiologists. *Pediatr Radiol* 2015;45:108-14.
 101. Glasier CM, Stark JE, Brown R, James CA, Allison JW. Rectal thiopental sodium for sedation of pediatric patients undergoing MR and other imaging studies. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:111-4.

102. Greenberg SB, Faerber EN, Aspinall CL, Adams RC. High-dose chloral hydrate sedation for children undergoing MR imaging: safety and efficacy in relation to age. *AJR American journal of roentgenology* 1993;161:639-41.
103. Hubbard AM, Markowitz RI, Kimmel B, Kroger M, Bartko MB. Sedation for pediatric patients undergoing CT and MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:3-6.
104. Kang R, Shin YH, Gil NS, Kim KY, Yeo H, Jeong JS. A comparison of the use of propofol alone and propofol with midazolam for pediatric magnetic resonance imaging sedation - a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol* 2017;17:138.
105. Lee YJ, Kim DK, Kwak YH, Kim HB, Park JH, Jung JH. Analysis of the appropriate age and weight for pediatric patient sedation for magnetic resonance imaging. *Am J Emerg Med* 2012;30:1189-95.
106. Malviya S, Voepel-Lewis T, Eldevik OP, Rockwell DT, Wong JH, Tait AR. Sedation and general anaesthesia in children undergoing MRI and CT: adverse events and outcomes. *Br J Anaesth* 2000;84:743-8.
107. Mason KP, Turner DP, Houle TT, Fontaine PJ, Lerman J. Hemodynamic response to fluid management in children undergoing dexmedetomidine sedation for MRI. *AJR American journal of roentgenology* 2014;202:W574-9.
108. Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski S, Prescilla R, Fontaine PJ, Dinardo JA. Incidence and predictors of hypertension during high-dose dexmedetomidine sedation for pediatric MRI. *Paediatr Anaesth* 2010;20:516-23.
109. Merola C, Albarracin C, Lebowitz P, Bienkowski RS, Barst SM. An audit of adverse events in children sedated with chloral hydrate or propofol during imaging studies. *Paediatr Anaesth* 1995;5:375-8.
110. Nguyen MT, Greenberg SB, Fitzhugh KR, Glasier CM. Pediatric imaging: sedation with an injection formulation modified for rectal administration. *Radiology* 2001;221:760-2.
111. Ronchera-Oms CL, Casillas C, Marti-Bonmati L, et al. Oral chloral hydrate provides effective and safe sedation in paediatric magnetic resonance imaging. *J Clin Pharm Ther* 1994;19:239-43.
112. Sanborn PA, Michna E, Zurakowski D, et al. Adverse cardiovascular and respiratory events during sedation of pediatric patients for imaging examinations. *Radiology* 2005;237:288-94.
113. Jhaveri AP, Bale A, Lovick N, et al. The benefit and burden of cancer screening in Li-Fraumeni syndrome: a case report. *Yale J Biol Med* 2015;88:181-5.
114. Lammens CR, Bleiker EM, Aaronson NK, et al. Regular surveillance for Li-Fraumeni Syndrome: advice, adherence and perceived benefits. *Fam Cancer* 2010;9:647-54.
115. McBride KA, Ballinger ML, Schlub TE, et al. Psychosocial morbidity in *TP53* mutation carriers: is whole-body cancer screening beneficial? *Fam Cancer* 2017;16:423-32.
116. Ross J, Bojadzieva J, Peterson S, et al. The psychosocial effects of the Li-Fraumeni Education and Early Detection (LEAD) program on individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med* 2017;19:1064-70.
117. Nakano Y, Tsunematsu Y, Yamazaki F, et al. Pediatric patients with cancer predisposition in Japan: Results of a questionnaire survey. *Pediatr Blood Cancer* 2019:e27937.
118. Tsunematsu Y. Ethical legal and social implication of familial tumor. *Nippon Rinsho* 2015;73:594-600.