

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.12.008

论著 · 临床研究

## 诊断横纹肌肉瘤的一个 Li-Fraumeni 综合征 家系报道并文献复习

谢瑶 赵卫红 华瑛 孙青 吴鹏辉

(北京大学第一医院科儿科, 北京 100034)

**[摘要]** Li-Fraumeni 综合征 (LFS) 为一种遗传易感肿瘤综合征, 肿瘤发病年龄早, 个体肿瘤发生率高。先证者为 2 岁 6 个月男童, 病理诊断为左颌下胚胎型横纹肌肉瘤; 其哥哥因横纹肌肉瘤去世, 外祖母患乳腺癌。对患儿及部分家庭成员进行 TP53 基因突变检测, 发现患儿存在 EXON 8 的错义突变: c.844C>T(p.Arg282Trp) (杂合), 患儿母亲、姐姐均检测出该突变。符合 LFS 诊断标准。TP53 基因是比较明确的 LFS 致病基因。儿童患者 LFS 疾病谱系中最常见的依次为骨肉瘤、肾上腺皮质癌、中枢神经系统肿瘤及软组织肿瘤, 其它可能相关的包括白血病、淋巴瘤等。LFS 患者有较大的几率患二次甚至多次肿瘤。因此对于儿童肿瘤患者, 尤其是某些具有遗传易感性的肿瘤, 有必要进行遗传学评估, 如果存在 TP53 基因突变, 治疗上则应当更为积极, 并对 LFS 家系进行系统监测管理。 [中国当代儿科杂志, 2017, 19(12): 1263-1266]

**[关键词]** 肿瘤; 遗传; TP53 基因; Li-Fraumeni 综合征; 儿童

### A rhabdomyosarcoma patient from a Li-Fraumeni syndrome family: a case report and literature review

XIE Yao, ZHAO Wei-Hong, HUA Ying, SUN Qing, WU Peng-Hui. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Zhao W-H, Email: zhaowh3212@126.com)

**Abstract:** Li-Fraumeni syndrome (LFS) is a hereditary cancer predisposition syndrome, with the characteristics of early onset of cancer and high cancer incidence. TP53 is widely accepted as a pathogenic gene of LFS. A 2 years and 6 months old boy is reported in this article, who was diagnosed with embryonal rhabdomyosarcoma (RMS) in the left submandibular region. His brother died of RMS, and his grandmother was diagnosed with breast cancer. TP53 gene mutation detection was performed in this patient and some family members, indicating a missense mutation in exon 8 of the patient: c.844C>T (p.Arg282Trp, heterozygous). TP53 mutation was also found in his mother and sister. The boy met the diagnostic criteria for LFS. Among pediatric patients, the most common LFS diseases include osteosarcoma, adrenocortical cancer, central nervous system tumor, and soft tissue tumor. Additionally, leukemia and lymphoma are also involved. LFS patients have a high risk to suffer secondary or even multiple cancers. Therefore, it is necessary to perform genetic detection for pediatric cancer patients, especially those with hereditary predisposition cancers. TP53 mutation often indicates poor prognosis, so it is important to take active treatment and systematic monitoring for LFS family. [Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(12): 1263-1266]

**Key words:** Cancer; Genetics; TP53 gene; Li-Fraumeni syndrome; Child

Li-Fraumeni 综合征 (Li-Fraumeni syndrome, LFS) 于 1969 年首次报道, 是一种典型的遗传易感肿瘤综合征, 呈常染色体显性遗传, 又被称为 SBLA (sarcoma, breast, leukemia, and adrenal

gland cancer) 综合征, 与其最为相关的疾病为肉瘤、乳腺癌、肾上腺皮质癌, 也可为白血病、淋巴瘤、肾母细胞瘤等<sup>[1]</sup>。LFS 发病与基因遗传学改变密切相关, 关于 LFS 的致病基因, 尽管有

[收稿日期] 2017-08-04; [接受日期] 2017-09-26  
[基金项目] 北京大学第一医院青年基金 (2017QN03)。  
[作者简介] 谢瑶, 女, 博士, 医师。  
[通信作者] 赵卫红, 女, 主任医师。

CHEK2、BRCA1 基因与 Li-Fraumeni 综合征发病关系的报道，但目前认为 TP53 基因是比较明确的 LFS 致病基因，大约 70% 的患者存在 TP53 基因<sup>[2-4]</sup>。

LFS 在国内研究较少。以 Li-Fraumeni 综合征为关键词检索万方数据库，共检索出中文期刊文献 10 篇，其中仅 1 篇报道 3 例乳腺癌患者检出 TP53 基因改变<sup>[5]</sup>，其余 9 篇为综述国外的研究进展；中国知网检索出相关中文期刊文献 12 篇，除去重复文献及国外文献翻译或文摘，仅 1 篇相关综述。而 PubMed 关于 LFS 的报道中仅 1 篇为 LFS 在中国大陆人群的家系报道<sup>[6]</sup>，该家系 6 名成员被诊断不同肿瘤，包括乳腺癌、成神经管细胞瘤、肾上腺嗜铬细胞瘤、脉络丛乳头状癌。因此，为了提高对 LFS 的认识和有效的监测、管理，本文对一个存在遗传因素的横纹肌肉瘤家系进行报道和文献复习，探讨 Li-Fraumeni 综合征的临床特点。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

先证者，男，2 岁 6 个月，发现左颌下肿物 1 月余。患儿 2 岁 2 个月出现打鼾，2 岁 5 个月发现左颌下无痛性肿物，并进行性增大，患儿逐渐出现发音障碍、日间张口呼吸及夜间憋醒。面颊部 CT 提示左侧咽旁间隙占位性病变。全麻下行“左口底、咽旁肿块切取活检术+气管切开术”，病理提示胚胎型横纹肌肉瘤。术后未予特殊治疗，左下颌肿物较前增大，1 个月后复查头颈部 CT 提示左颌下横纹肌肉瘤伴囊变坏死，口底、舌根、腺样体及左侧颌下腺、咽鼓管圆枕受侵可能性大。诊断：左颌下胚胎型横纹肌肉瘤（T2bNxM0，TNM3 期），病理分期 III 期，临床中危。VAC（长春新碱+放线菌素 D+环磷酰胺）化疗 2 疗程后行病灶部位 I-125 放射性粒子植入术，术后交替予 VAC、VI（长春新碱+伊利替康）方案化疗，目前仍在治疗中。

患儿父母非近亲结婚，患儿哥哥 3 岁时经病理确诊为多形型横纹肌肉瘤，治疗无效死亡；姐姐及弟弟体健。患儿外祖母于 43 岁时确诊乳腺癌，乳腺癌术后同年被诊断出结肠癌症。

### 1.2 TP53 基因突变检测

征得患儿家长知情同意，采集患儿及其父母、姐姐的外周血标本，用 Sanger 基因测序方法进行 TP53 基因突变检测。

## 2 结果

患儿及其母亲、姐姐均存在 TP53 基因 EXON 8 的错义突变：c.844C>T(p.Arg282Trp)（杂合），患儿父亲及弟弟未检出该变异，见图 1。

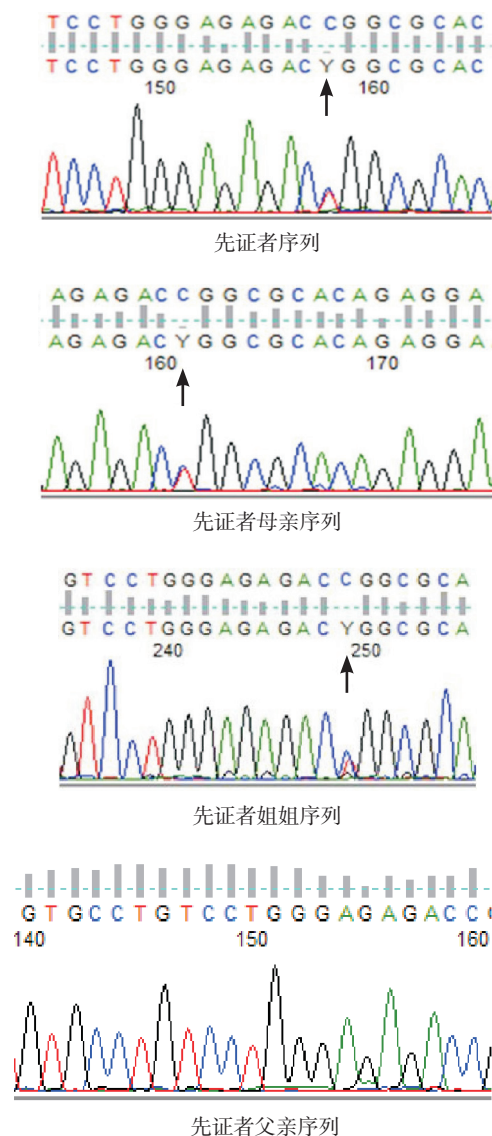


图 1 先证者及其父母、姐姐的 TP53 基因测序结果  
患儿及其母亲、姐姐的 TP53 基因均检出 c.844C>T(p.Arg282Trp) 杂合突变（突变位点如箭头所示），患儿父亲未检出该变异。

### 3 讨论

LFS 是一种遗传易感性肿瘤综合征，肿瘤发病年龄早，个体肿瘤发生率高<sup>[7]</sup>。最早于1988年由 Li 和 Fraumeni 发表的 LFS 诊断标准<sup>[8]</sup>需要同时符合以下2个条件：（1）先证者45岁前确诊肉瘤；（2）一名一级或二级亲属在45岁前确诊任何类型的癌症或者任何年龄确诊肉瘤。2009年更新的 Chompret 诊断标准<sup>[9]</sup>进一步扩大了疾病范围，其诊断符合以下标准中的任意一条即可：（1）先证者在46岁以前诊断为 LFS 疾病谱系（包括软组织肉瘤、骨肉瘤、绝经前乳腺癌、脑肿瘤、肾上腺皮脂瘤、白血病或者肺细支气管肺泡癌）中的任何疾病，并且至少有1名一级或二级亲属在56岁前确诊 LFS 谱系疾病（如果先证者患乳腺癌则家系患病中不包括乳腺癌）；（2）先证者患多种肿瘤（多种乳腺肿瘤除外）且其中2种属于 LFS 谱系肿瘤，最早发现的肿瘤于46岁以前发病；（3）先证者如果为肾上腺皮质癌或者脉络丛肿瘤，则无论家系是否患病。2015年 Bougeard 等<sup>[10]</sup>发表的一篇法国人群大样本研究纳入1730例 LFS 患者，首次肿瘤发生的平均年龄为24.9岁，41%的患者在18岁以前即确诊肿瘤；在儿童患者中，LFS 疾病谱系中最常见的依次为骨肉瘤、肾上腺皮质癌、中枢神经系统肿瘤及软组织肿瘤，发病率分别为30%、27%、26%及23%；而成人发病率最高的为乳腺癌（79%）及软组织肿瘤（27%）。本文先证者于2岁被诊断为横纹肌肉瘤，其哥哥在3岁被诊断为横纹肌肉瘤，其外祖母于43岁被诊断为乳腺癌，符合 LFS 诊断标准，也符合儿童 LFS 患者疾病谱系的特点。

TP53 基因是比较明确的 LFS 致病基因，位于17p13.1，作为一种抑癌基因，它可以转录产生 P53 蛋白，该蛋白可以延迟细胞周期进程，为细胞修复提供机会。TP53 变异的情况下，细胞内损伤的 DNA 得不到修复，进而引起细胞癌变，也是这类患者对于抗肿瘤药物反应不良及预后不佳的原因；而且存在 TP53 基因突变的 LFS 患者患二次肿瘤的几率明显高于该基因正常的患者<sup>[10-11]</sup>。目前已经发现20余种 TP53 基因的变异，以缺失突变最为常见。6个热点突变可见于20%的 TP53 突变患者，包括 p.R175H、p.G245S、p.R248Q、p.R248W、

p.R273H 及 p.R282W<sup>[12-13]</sup>。本文所报道家系中的 TP53 基因改变就属于6个常见热点突变之一。

LFS 患者有较大的几率患二次甚至多次肿瘤。1998年 Hisada 等<sup>[14]</sup>发现，200例 LFS 患者中15%罹患二次肿瘤，4%罹患三次肿瘤，2%的患者罹患四次肿瘤；而2007年日本报告1例患者共出现9次不同部位的原发性肿瘤<sup>[15]</sup>。因此，应对 LFS 家系的患者进行系统监测管理：定期体格检查、血液学检查及影像学检查，以早期发现二次肿瘤<sup>[16]</sup>。2016年加拿大学者研究发现，予以定期监测 TP53 突变的 LFS 患者5年生存率从59.6%提高到88.8%<sup>[17-18]</sup>。2017年3月 Alderfer 等<sup>[19]</sup>发表一项针对 LFS 患者家庭成员的调查，12名12~25岁的被调查者均认为需要向 LFS 患者的家庭成员提供基因及肿瘤相关检查，然而最终是否接受检查则取决于个人意愿；同时该研究发现，在最终实际接受检查的人群中，上述检查并未对其后续生活带来负面影响。NCCN（美国国立癌症网络）甚至发表了基因相关的乳腺癌及卵巢癌的风险评估相关指南，并且在2017年进行了更新<sup>[20-21]</sup>。一旦确诊患有 LFS，即对患者家庭成员进行筛查，乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、肺癌、前列腺癌及黑色素瘤等肿瘤可能在无症状时即被发现；而对 LFS 患者家庭成员中 TP53 突变基因携带者自幼进行早期疾病监测，可早期诊断的疾病更加广泛，包括乳腺癌、软组织肉瘤、脑部肿瘤、骨肉瘤、肾上腺皮质癌、膀胱癌、结肠直肠癌、胃癌、肾母细胞瘤、肝癌、肺癌、黑色素瘤及胰腺癌<sup>[22]</sup>。因此，本文先证者及其母亲、姐姐都应定期系统监测。LFS 家系中儿童（0~18岁）的肿瘤筛查方案（Toronto 方案）见表1<sup>[16]</sup>。需要着重强调的是，儿童肿瘤的危险因素目前仍难以全面评估，强烈推荐对存在 TP53 基因改变或者已有明确肿瘤（符合 LFS 诊断）的儿童进行终生随访及肿瘤检测。

总之，越来越多的学者认为 LFS 在儿童肿瘤的发病中占有重要地位<sup>[16]</sup>。对于儿童肿瘤患者，尤其是某些具有遗传易感性的肿瘤，在明确诊断的同时有必要进行遗传学评估，尤其是进行 TP53 基因检测。如果存在 TP53 基因突变，治疗上则应当更为积极，并采取适当措施优化患儿及家庭成员管理。

表 1 Li-Fraumeni 综合征家系的肿瘤早期监测方案

评估类别	检查项目
总体评估	(1) 系统体检, 包括血压、生长曲线、库欣样貌、雄性体征及全面的神经系统评估, 每 3~4 个月 1 次, 重点关注快速的体重及身高增长 (2) 及时评估任何异常改变, 由初级医疗单位完成
肾上腺皮质癌	(1) 腹部及盆腔超声检查, 每 3~4 个月 1 次 (2) 血液检查, 包括睾酮、雄烯二酮、硫酸脱氢表雄酮的检测, 每 3~4 个月 1 次
脑肿瘤	每年一次头颅 MRI 检查, 第一次推荐增强 MRI, 恢复正常后行 MRI 平扫, 直到发现新的异常
软组织及骨肉瘤	每年一次全身 MRI 检查

[参 考 文 献]

- [1] Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome[J]. *Ann Intern Med*, 1969, 71(4): 747-752.
- [2] 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]. *J Med Genet*, 2010, 47(6): 421-428.
- [3] Evans DG, Birch JM, Narod SA. Is CHEK2 a cause of the Li-Fraumeni syndrome?[J]. *J Med Genet*, 2008, 45(1): 63-64.
- [4] Pennington KP, Walsh T, Lee M, et al. BRCA1, TP53, and CHEK2 germline mutations in uterine serous carcinoma[J]. *Cancer*, 2013, 119(2): 332-338.
- [5] 杨晓晨, 胡震, 吴灵, 等. 中国乳腺癌高风险人群中 TP53 基因胚系突变的研究 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2015, 32(6): 761-765.
- [6] Hu H, Liu J, Liao X, et al. Genetic and functional analysis of a Li Fraumeni syndrome family in China[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20221.
- [7] Garber JE, Goldstein AM, Kantor AF, et al. Follow-up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome[J]. *Cancer Res*, 1991, 51(22): 6094-6097.
- [8] Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds[J]. *Cancer Res*, 1988, 48(18): 5358-5362.
- [9] Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li-Fraumeni syndrome[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(26): e108-109.
- [10] Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(21): 2345-2352.
- [11] Hof J, Krentz S, van Schewick C, et al. Mutations and deletions of the TP53 gene predict nonresponse to treatment and poor outcome in first relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(23): 3185-3193.
- [12] Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(20): 6643-6650.
- [13] 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]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 602-609.
- [14] Hisada M, Garber JE, Fung CY, et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90(8): 606-611.
- [15] Izawa N, Matsumoto S, Manabe J, et al. A Japanese patient with Li-Fraumeni syndrome who had nine primary malignancies associated with a germline mutation of the p53 tumor-suppressor gene[J]. *Int J Clin Oncol*, 2008, 13(1): 78-82.
- [16] Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, et al. Cancer Screening Recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(11): e38-e45.
- [17] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9): 1295-1305.
- [18] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(6): 559-567.
- [19] Alderfer MA, Lindell RB, Viadro CI, et al. Should Genetic Testing be Offered for Children? The perspectives of adolescents and emerging adults in families with Li-Fraumeni Syndrome[J]. *J Genet Couns*, 2017, 26(5): 1106-1115.
- [20] Ballinger ML, Mitchell G, Thomas DM. Surveillance recommendations for patients with germline TP53 mutations[J]. *Curr Opin Oncol*, 2015, 27(4): 332-337.
- [21] Daly MB, Pilarski R, Berry M, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(1): 9-20.
- [22] McBride KA, Ballinger ML, Killick E, et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(5): 260-271.

( 本文编辑: 俞燕 )