



VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos institutas, Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika

Monika Rimdeikaitė, VI kursas, 14 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Odos melanoma kaip Li-Fraumeni sindromo išraiška:

klinikinio atvejo aprašymas ir literatūros apžvalga

Li-Fraumeni Syndrome Presenting as Cutaneous Melanoma.

Case Report and Literature Review

Darbo vadovas

Jaun. asist. Domantas Stundys

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. dr. Ligita Jančorienė

Vilnius 2025.

monika.rimdeikaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRUMPOS.....	4
2. SANTRAUKA.....	4
3. SUMMARY.....	6
4. ĮVADAS.....	8
4.1 Li-Fraumeni sindromas ir su juo susijusios ligos	8
4.2 Klinikinio atvejo originalumas ir aktualumas	9
4.3 Tikslas ir uždaviniai:	9
5. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS.....	9
5.1 Ligos anamnezė.....	10
5.2 Gyvenimo anamnezė.....	12
5.3 Šeiminė anamnezė.....	14
5.4 Objektyvi apžiūra ir instrumentiniai tyrimai	14
6. LITERATŪROS APŽVALGA	17
6.1 Li-Fraumeni sindromo etiologija	17
6.2 Li-Fraumeni sindromo epidemiologija.....	18
6.3 Li-Fraumeni sindromo diagnostika	19
6.4 Onkologinių ligų spektras sergant Li-Fraumeni sindromu	20
6.5 Nacionalinio visapusio vėžio centro rekomendacijos	21
6.6 Toronto protokolas	22
6.7 Li-Fraumeni sindromo ir su juo susijusių būklių gydymo naujienos.....	23
7. DISKUSIJA.....	24
7.1 TP53 mutacija ir odos melanoma.....	24

7.2 Odos melanoma – diskutuotinas su Li-Fraumeni sindromu siejamų būklių komponentas	26
7.3 Daugybinės melanomos	29
7.4 Ką rodo atlikti tyrimai?	29
7.5 Odos melanomos gydymas pacientams, kuriems diagnozuotas Li-Fraumeni sindromas	31
8. IŠVADOS	32
9. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	32
10. LITERATŪROS SĄRAŠAS	34
11. PRIEDAI	41
11.1 Paveikslų sąrašas	41
11.2 Lentelių sąrašas	41
12. PADĖKA	42

1. SANTRUMPOS

BLK – bazinių ląstelių karcinoma

BRAF – (angl. V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1), pelių v-Raf sarkomos virusinio onkogeno homologas B1

CDK2 – Nuo ciklinų priklausoma kinazė 2

DNR – Deoksiribonukleorūgštis

EADO – (angl. European Association of Dermato-Oncology), Europos dermatoonkologijos asociacija

LFS – Li-Fraumeni sindromas

NCCN – (angl. National Comprehensive Cancer Network), nacionalinis visapusio vėžio centras

NGS – (angl. Next-generation sequencing), naujos kartos sekoskaita

MEK – (angl. Mitogen-activated protein kinase), mitogenų aktyvuota baltymo kinazė

PLK – plokščiųjų ląstelių karcinoma

SBLA – (angl. Sarcoma, Breast, Leukemia, and Adrenal Gland cancer), Sarkoma, krūties vėžys, leukemija ir antinksčių vėžys

TP53 – (angl. Tumour Protein p53), naviko baltymas p53

UV – ultravioletiniai spinduliai

VUL SK DVC – Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Dermatovenerologijos centras

2. SANTRAUKA

Darbo aktualumas

Li-Fraumeni sindromas (LFS) – reta genetinė būklė, susijusi su padidėjusia įvairių onkologinių ligų atsiradimo ir vystymosi predispozicija. Šį sindromą lemia naviko baltymo p53 geno (TP53) mutacijos. p53 baltymas yra sintetinas visose organizmo ląstelėse ir dėl to yra vadinamas „genomo saugotoju“ (angl. „guardian of the genome“). Jis yra svarbus ląstelės apoptozės reguliatorius, reikalingas aptikti įvairias DNR pažaidas ir, aptikus jas, sąlygoti ląstelės žūtį. Esant

mutacijoms TP53 gene, sutrinka p53 baltymo sintezė. Taip sutrikdomas natūralus ląstelės apoptozės ciklas, todėl mutavusios ląstelės nėra sunaikinamos.

Kadangi p53 baltymas yra sintetinamas visame organizme, LFS pasižymi plačiu onkologinių ligų spektru, galinčiu paveikti įvairias organizmo sistemas. Dažniausiai, pacientams, kuriems diagnozuotas LFS, nustatoma osteosarkoma, minkštųjų audinių sarkoma, premenopauzinės onkologinės krūtų ligos, galvos smegenų navikai bei antinksčių žievės (adrenokortikalinės) karcinomos.

Nepaisant to, kad odos melanoma nepriklauso tipiniam, su LFS siejamų ligų spektrui, literatūroje aprašoma vis daugiau atvejų, kuomet LFS sergantiems pacientams yra nustatoma odos melanoma. Šiame darbe aprašomas klinikinis atvejis, kai LFS sergančiam pacientui, kartu su klasikinėmis LFS apibrėžiančiomis ligomis, jauname amžiuje du kartus buvo nustatyta odos melanoma.

Uždaviniai

Išanalizuoti klinikinį atvejį ir aptarti jo originalumą. Apžvelgti LFS, su juo susijusias būkles bei literatūroje aprašomus panašius klinikinius atvejus.

Naudoti tyrimo metodai

Klinikinio atvejo aprašymas ir literatūros apžvalga.

Išvados

Analizuojant literatūroje aprašytus tyrimus bei klinikinius atvejus, stebima, kad LFS sergantys asmenys pasižymi didesne odos melanomos išsivystymo rizika bei polinkiu sirgti ja jaunesniame amžiuje. Mokslinėje literatūroje publikuoti papildomi klinikinių atvejų aprašymai gali padėti pagrįsti ryšį tarp šių dviejų patologijų. Tai gali sudaryti galimybes ateityje rengiant pažangesnius, dar labiau pacientams pritaikytus diagnostikos ir gydymo algoritmus.

Raktažodžiai

Li-Fraumeni sindromas, TP53 mutacija, odos melanoma, onkologinių pacientų sveikatos priežiūra, odos darinių patikra.

3. SUMMARY

Abbreviations

LFS – Li-Fraumeni syndrome

TP53 – Tumour Protein p53

Relevance

Li-Fraumeni syndrome (LFS) is a rare inherited cancer predisposition disorder characterized by a germline mutation in the TP53 tumour-suppressor gene, which plays a crucial role in regulating cell division and preventing tumour formation. Individuals with LFS are at elevated risk of developing a wide range of malignancies, often at younger ages than the general population. The classical tumour spectrum associated with LFS includes osteosarcoma, soft tissue sarcoma, premenopausal breast cancer, brain tumours, and adrenocortical carcinoma.

While cutaneous melanoma is not traditionally classified within the core tumour types of LFS, sporadic cases have been documented in medical literature. This article presents the case of a patient diagnosed with multiple occurrences of melanoma in conjunction with more commonly observed LFS-associated cancers. The presence of melanoma in this individual suggests a possible, though less frequently recognized, association between LFS and skin malignancies. This highlights the variable expression of cancer types in individuals carrying TP53 mutations.

Given the broad cancer susceptibility observed in LFS patients, including rare tumours like melanoma, comprehensive and multidisciplinary surveillance strategies are essential. Incorporating annual full-body dermatological examinations into routine screening, even though skin cancers are not part of the classical LFS profile, may aid early detection and improve clinical outcomes. This case report does not aim to alter current surveillance guidelines, but rather to contribute to the growing body of evidence supporting the need for further investigation into the association between LFS and melanoma.

Aim

To highlight the occurrence of melanoma in a patient with LFS and emphasize the importance of dermatological screening in standard LFS surveillance protocols.

Methods

Case report and literature review.

Conclusion

This case highlights the variable cancer spectrum in LFS and adds to growing evidence suggesting a potential association between TP53 mutations and melanoma. Incorporating regular dermatological screening in LFS surveillance protocols could support earlier detection and improved outcomes in this high-risk population.

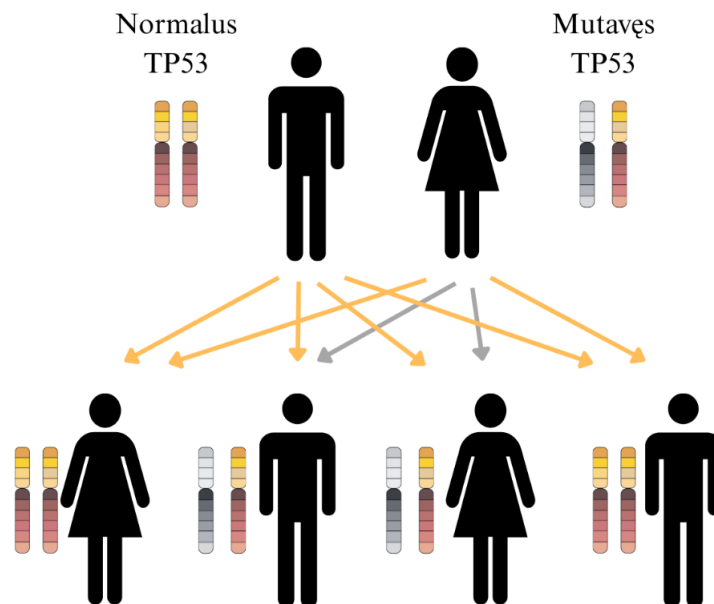
Keywords

Li-Fraumeni syndrome, TP53 mutation, Cutaneous melanoma, Cancer Surveillance, Dermatological screening.

4. ĮVADAS

4.1 Li-Fraumeni sindromas ir su juo susijusios ligos

Li-Fraumeni sindromas (LFS) – reta, genetinė, autosominiu dominantiniu keliu paveldima būklė, susijusi su padidėjusia įvairių onkologinių ligų vystymosi rizika (1). Šis sindromas dar yra žinomas pavadinimu „sarkoma, krūties vėžys, leukemija ir antinksčių vėžys“ (angl. Sarcoma, Breast, Leukemia, Adrenal Gland cancer – SBLA). Jį 1969 metais pirmieji aprašė gydytojai Frederick P. Li ir Joseph F. Fraumeni (2, 3). Genetinis sindromo perdavimo kelias pavaizduotas 1 pav.



1 pav. Autosominiu dominantiniu būdu paveldimas Li-Fraumeni sindromas. Pilka spalva pažymėtas mutavęs naviko baltymo p53 (TP53) geno alelis. Jis, šiuo atveju, iš mamos perduodamas dviem palikuonims. Kiti du palikuonys – sveiki.

LFS yra siejamas su TP53 geno, esančio 17 chromosomos trumpajame petyje, mutacija (4). Genas TP53 koduoja transkripcijos faktorių p53 (5). Kadangi baltymas p53 yra visose organizmo ląstelėse, LFS pasižymi plačiu spektru onkologinių ligų, galinčių paveikti įvairias organizmo sistemas ir pasireiškiančių jauname amžiuje (6). Dažniausiai LFS pacientams nustatoma osteosarkoma, minkštųjų audinių sarkoma, premenopauzinės krūtų onkologinės ligos, galvos smegenų navikai bei antinksčių žievės (adrenokortikalinės) karcinomos (7, 8). Taip pat, kartu su LFS, dažniau nustatomi plaučių vėžio, leukemijos, limfomos ir kitų navikų atvejai (9).

Nepaisant to, kad odos melanoma nepriklauso klasikiniam su LFS siejamų ligų spektrui, literatūroje aprašoma vis daugiau atvejų, kuomet LFS sergantiems pacientams yra nustatoma odos melanomos diagnozė. Pastaruoju metu diskutuojama, ar odos melanoma galėtų būti įtraukta į su LFS susijusių būklių sąrašą (10).

4.2 Klinikinio atvejo originalumas ir aktualumas

Šiame darbe aprašomas klinikinis atvejis originalus tuo, kad pacientui, sergančiam LFS, be klasikinių, su sindromu siejamų patologijų, jauname amžiuje buvo nustatytos ir daugybinės odos melanomos. Tai – pastaruoju metu plačiai mokslo bendruomenėje diskutuojama sąsaja (10-16). Mokslinėje literatūroje aprašyti LFS sergančių pacientų odos melanomos klinikiniai atvejai gali padėti pagrįsti ryšį tarp šių dviejų patologijų.

4.3 Tikslas ir uždaviniai

Išanalizuoti klinikinį atvejį, aptarti jo originalumą, apžvelgti LFS, su juo susijusias būkles bei literatūroje aprašomus panašius klinikinius atvejus.

5. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

30 metų pacientas kreipėsi į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Dermatovenerologijos centro (VUL SK DVC) Konsultacijų skyrių gydytojo dermatovenerologo konsultacijai dėl atipinio, palaipsniui didėjančio apgamo viršutinėje nugaros srityje. Pacientas gydymo įstaigoje lankosi ne pirmą kartą – yra periodiškai konsultuojamas dėl praeityje du kartus diagnozuotos odos melanomos.

5.1 Ligos anamnezė

2011 metais, 19 metų amžiaus pacientas kreipėsi į savo šeimos gydytoją dėl atipinio, palaipsniui didėjančio apgamo nugaros srityje. Šeimos gydytojas, apžiūrėjęs odos darinį, rekomendavo kreiptis į gydytoją dermatovenerologą. Odos ir venerinių ligų gydytojo konsultacijos metu stebėtas asimetriškas, netolygios pigmentacijos apgamas netaisyklingais kraštais. Fotodokumentacija neišlikusi. Atsižvelgiant į apgamo atipiškumą, nuspręsta atlikti darinio ekscizinę biopsiją ir histologinį ištyrimą. Histologiškai diagnozuota nugaros srities odos desmoplastinė melanoma, pT2a (naviko storis 1,9 mm, IV invazijos lygis pagal Clark, BRAF+, MELAN A/HMB45(-/+); S100+). Odos navikas pašalintas radikaliai. Detalesnė chirurginio gydymo dokumentacija taip pat neišlikusi. Taip pat, neaišku, ar pacientui buvo atlikta plati naviko reekscizija bei sarginio limfmazgio biopsija.

2017 metais, būdamas 25 metų amžiaus, pacientas pakartotinai kreipėsi į VUL SK DVC gydytojo dermatovenerologo konsultacijai – viso kūno odos darinių patikrai. Apžiūros metu stebėtas asimetriškas pigmentinis apgamas galvos odos plaukuotoje dalyje, virš dešinės ausies (2 pav.). Atlikus skaitmeninę dermatoskopiją, smilkininėje srityje stebėta apie 1 cm skersmens pigmentinė plokštelė netaisyklingais kraštais, netolygia pigmentacija, turinti atipinių struktūrų (3 pav.). Atsižvelgiant į apgamo atipiškumą ir paciento odos melanomos anamnezę, nuspręsta atlikti darinio chirurginę eksciziją bei histologinį tyrimą. Pašalinus darinį, diagnozuota odos paviršiumi plintanti melanoma, pT2a (naviko storis 1,4 mm, IV invazijos lygis pagal Clark, BRAF-). Pacientas nukreiptas skubiai gydytojo onkologo konsultacijai. Kadangi pacientas kreipėsi į kitą gydymo įstaigą, išsami medicininė dokumentacija neišlikusi.



2 pav. Atipinis apgamas skalpo odoje. Pacientui, būnant 25 metų amžiaus, stebėtas atipinis apie 1 cm diametro apgamas plaukuotoje galvos dalyje, smilkininėje srityje (pažymėtas numeriu 09). Skaitmeninė dermatoskopija atlikta FotoFinder.Universe, versija 3.2.7.0, makroskopinis vaizdas.



3 pav. Atipinis apgamas galvos plaukuotoje dalyje. Skaitmeninės dermatoskopijos metu stebimi netaisyklingi darinio kraštai, netolygi pigmentacija. Skaitmeninė dermatoskopija atlikta FotoFinder.Universe, versija 3.2.7.0, *dynamic micro* vaizdas, padidintas 20 kartų.

5.2 Gyvenimo anamnezė

Paciento gyvenimo anamnezės duomenys, gauti apklausos metu, nėra itin nuoseklūs. Kadangi pacientas dėl daugybinių patologijų lankėsi įvairiose gydymo įstaigose, dalies gydymo epizodų dokumentacijos išsaugoti nepavyko. Pasak paciento, 2004 metais, jam, būnant 12 metų amžiaus, diagnozuota kairiojo šėvikaulio sarkoma. Ji buvo šalinta chirurginiu būdu, po operacijos taikyta chemoterapija. Vėliau, 15 metų amžiaus, stebėtas kairiojo šėvikaulio sarkomos recidyvas, lėmęs kairiosios blauzdos amputaciją iki kelio sąnario lygmens. Po operacijos pakartotinai taikyta chemoterapija. 26 metų amžiaus nustatyta dešiniojo dilbio, o 29-erių – kairiojo žasto lejomiosarkoma (G3), taikytas chirurginis gydymas. Tais pačiais metais diagnozuotos lejomiosarkomos (G3) metastazės dešiniojo kelio srityje. Nuspręsta skirti I-os eilės chemoterapinį

gydymą gemcitabinu ir docetakseliu (3 ciklai), po jų – naviką šalinti chirurgiškai. Paciento anamnezės santrauka pateikiama 1 lentelėje.

1 lentelė. Paciento anamnezė bei taikytas gydymas chronologine tvarka.

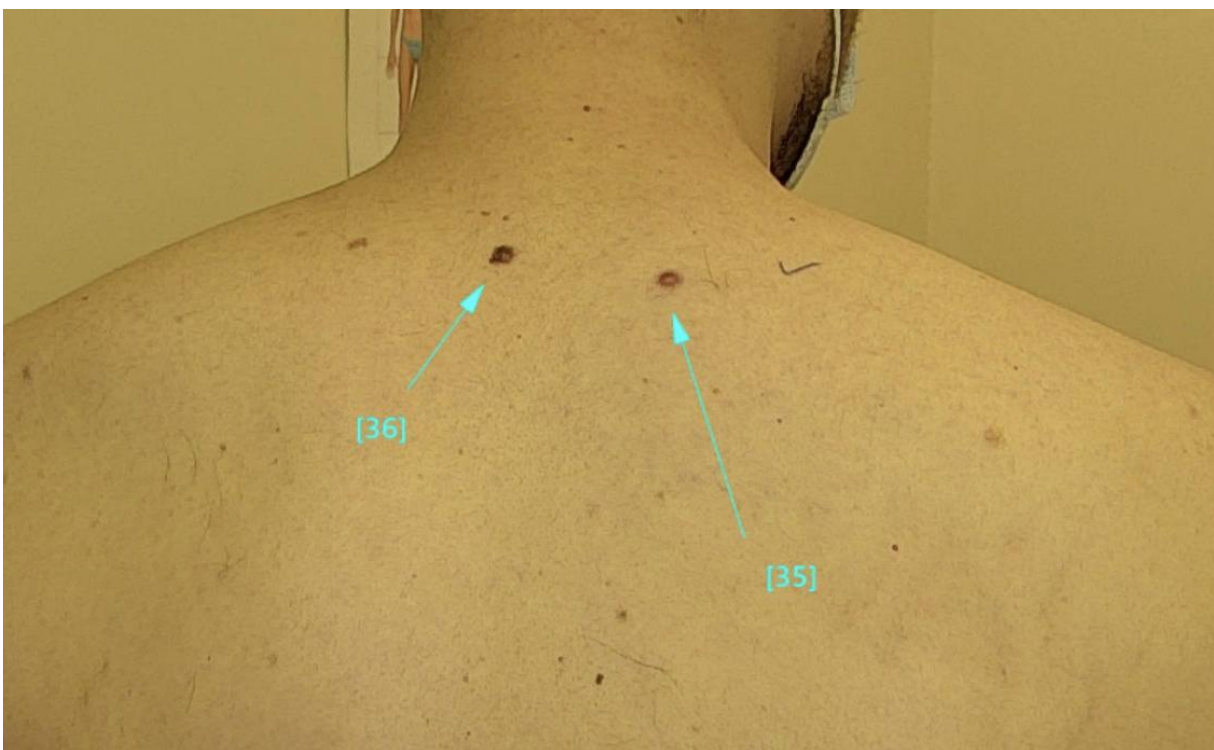
Metai	Paciento amžius diagnozės nustatymo metu	Diagnozė	Paveikta zona	Taikytas gydymo būdas
2004	12	Osteosarkoma	Kairysis šėivikaulis	Chirurginis gydymas, chemoterapija
2008	15	Osteosarkoma (recidyvas)	Kairysis šėivikaulis	Chirurginis gydymas (amputacija), chemoterapija
2011	19	Odos melanoma	Nugaros sritis	Chirurginis gydymas
2017	25	Odos melanoma	Galvos plaukuotoji sritis	Chirurginis gydymas
2018	26	Lejomiosarkoma (G3)	Dešinysis dilbis	Chirurginis gydymas
2021	29	Lejomiosarkoma (G3)	Kairysis žastas	Chirurginis gydymas
2021	29	Lejomiosarkoma (G3)	Dešinysis kelis	Chirurginis gydymas, chemoterapija
2022	30	Genetiškai patvirtinamas Li-Fraumeni sindromas		
2022	30	Atipinis Spitz apgamas	Viršutinė nugaros sritis	Chirurginis gydymas

5.3 Šeiminė anamnezė

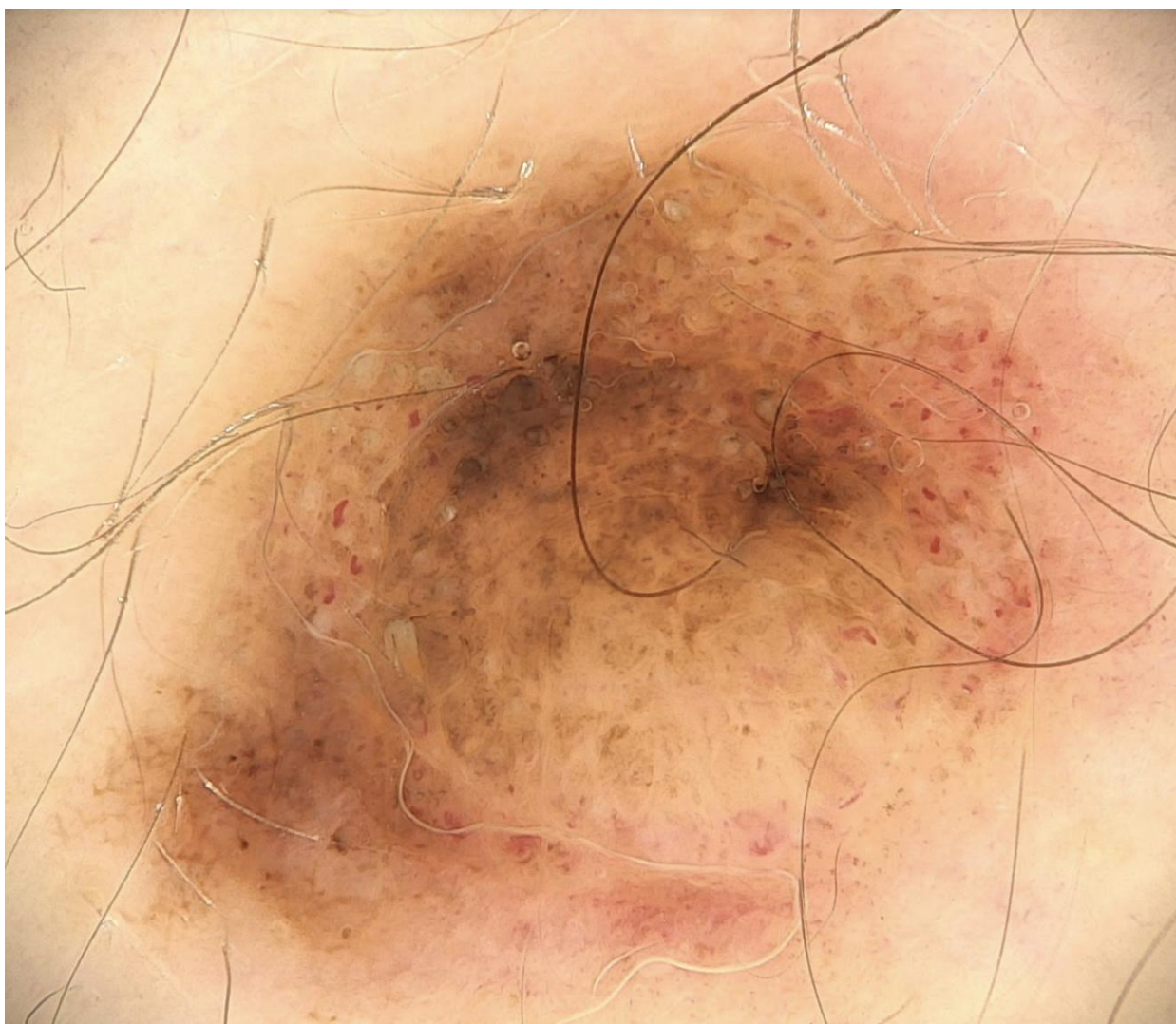
Tiriant paciento šeiminę anamnezę išsiaiškinta, kad paciento mamai, būnant 34-erių, diagnozuotas piktybinis galvos smegenų navikas. Atsižvelgiant į tai, kad pacientui iki 45 metų amžiaus buvo diagnozuota sarkoma ir kad jo pirmos eilės giminaičiui (mamai) iki 45 metų amžiaus buvo diagnozuotas galvos smegenų navikas, rekomenduota gydytojo genetiko konsultacija. Molekuliniiais genetinėmis tyrimo metodais (NGS sekoskaita) nustatyta TP53 geno (NM_000546.5) patologinė c.357delC (p.Lys120Serfs*3) mutacija 4-ame egzone, heterozigotinėje būklėje. Vadovaujantis šiais tyrimo radiniais, pacientui sulaukus 30 metų amžiaus, patvirtinta LFS diagnozė.

5.4 Objektyvi apžiūra ir instrumentiniai tyrimai

Atliekant gydytojo dermatovenerologo apžiūrą, nugaros viršutinės dalies odoje aptikta 6,14 x 7,28 mm tamsiai ruda, neaiškių ribų ir netolygios pigmentacijos papulė (4 pav.). Skaitmeninės dermatoskopijos metu stebėta tamsiai ruda homogeniška zona, tamsiai rudos globulės, atipijos požymiai, eritema (5 pav.).



4 pav. Tamsiai ruda papulė nelygiais kraštais viršutinėje nugaros dalyje. Skaitmeninė dermatoskopija atlikta FotoFinder.Universe, versija 3.2.7.0, makroskopinis vaizdas, darinys nuotraukoje pažymėtas 36 numeriu.



5 pav. Neaiškių ribų papulė, padidintas vaizdas. Skaitmeninė dermatoskopija: stebima tamsiai ruda homogeniška zona, tamsiai rudos globulės, atipijos požymiai, aplinkinė eritema. Skaitmeninė dermatoskopija atlikta FotoFinder.Universe, versija 3.2.7.0, *dynamic micro* vaizdas, padidintas 20 kartų.

5.5 Taikytas gydymas

Vertinant genetinę paciento diagnozę bei anamnezėje nustatytus du odos melanomos atvejus, atipinį darinį nuspręsta šalinti chirurgiškai. Vietinėje nejautroje atlikta darinio ekscizija, pašalintas 2,1 x 0,9 x 1 cm odos ir poodžio fragmentas. Vadovaujantis EADO ir NCCN gairėmis, šalinant darinį išlaikytas 0,2 cm atstumas nuo artimiausio odos rezekcijos krašto iki papulės (17, 18). Histologiškai nustatytas Spitz (ištęstų ir epitelioidinių ląstelių) nevus su citologinės atipijos

požymiais (atipinis Spitz navikas), piktybiškumo kriterijai neišpildyti. Šiuo atveju, pacientui tolesnis gydymas nebuvo indikuotinas.

5.6 Tęstinis paciento stebėjimas ir gydymas

Intervaluose tarp kiekvienos diagnozės nustatymo, paciento būklė buvo periodiškai tiriama jo šeimos gydytojo bei specialistų, gydžiusių prieš tai diagnozuotas onkologines ligas. Pacientui buvo taikoma reguliari išsami bendrinė klinikinė apžiūra, kasmet atliekamas bendras fizinis ir hematologinis ištyrimas, neurologinė ir dermatologinė apžiūra, o kas pusę metų – viso kūno branduolių magnetinio rezonanso tyrimas. Taip pat taikytas kasmetinis pilvo organų ultragarsinis ištyrimas.

6. LITERATŪROS APŽVALGA

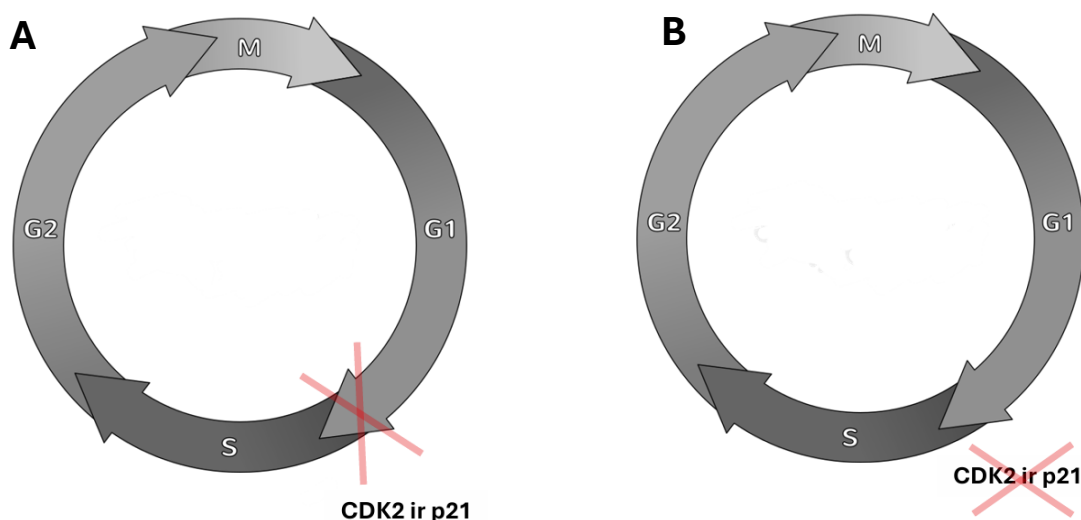
6.1 Li-Fraumeni sindromo etiologija

LFS yra siejamas su TP53 geno, esančio 17 chromosomos trumpajame petyje, mutacija (2). Genas TP53 koduoja transkripcijos faktorių p53 (19). Baltymas p53 yra svarbus ląstelės apoptozės reguliatorius, reikalingas aptikti įvairias ląstelės DNR pažeidas ir, aptikus jas, sąlygoti ląstelės žūtį bei stabdyti mutavusios ląstelės dalijimąsi (20). Jis yra sintetinamas visose organizmo ląstelėse ir dėl to yra vadinamas „genomo saugotoju“ (angl. „guardian of the genome“) (1). Dėl šios priežasties, esant pažeidai p53 sintezėje, paveikiamos įvairios organizmo sistemos.

Sveikame organizme baltymas p53 jungiasi prie DNR ir sąlygoja baltymo p21 gamybą (21). Baltymas p21, jungdamasis su nuo ciklinų priklausoma kinaze 2 (CDK2), stabdo ląstelės ciklo keitimąsi iš G1 į S (6 pav.) (22). G1 stadijos metu vyksta ląstelės augimas, o S stadijoje – naujos DNR grandinės susidarymas, todėl p21 nulemtas ciklo stabdymas nutraukia tolesnę DNR sintezę ir ląstelės dalijimąsi. Esant mutacijoms TP53 gene, sutrinka p53 baltymo sintezė, jis negali prisijungti prie DNR, nėra sintetinamas baltymas p21 (23). Tai reiškia, kad mutavusi ląstelė negauna ciklą stabdančio signalo – ji gali toliau dalytis ir taip sukelti navikinius pakitimus (24). Visi šie ląstelėje vykstantys procesai sukelia didesnę onkologinių ligų sergamumo kumuliacinę riziką TP53 mutaciją turintiems pacientams, kuriems nustatytas LFS (10).

LFS atveju, TP53 mutacija yra paveldima autosominiu dominantiniu būdu (25). Tai reiškia, kad sindromas pasireiškia tada, kai mutacija yra tik viename iš dviejų TP53 alelių (26). Šiame darbe ir

nagrinėtoje mokslinėje literatūroje daugiausia aprašomi atvejai, kuomet LFS pacientai turi vieną sveiką, o kitą mutavusią, iš LFS sergančio tėvo ar motinos paveldėtą geno kopiją. Nors galvota, jog bialelinės TP53 mutacijos nėra suderinamos su gyvybe, neseniai mokslinėje literatūroje aprašytas atvejis, kuomet pacientai turėjo du mutavusius TP53 alelius (27). Taip pat aprašoma iki 7-20 proc. atvejų, kuomet TP53 geno mutacija yra ne paveldėta iš tėvų, o atsiranda *de novo* (8, 28). LFS pacientai, turintys tiek paveldėtas, tiek *de novo* atsiradusias geno mutacijas, turi 50 proc. tikimybę perduoti mutavusį TP53 geną savo palikuonims (29). Abi, tiek tėvų, tiek palikuonių lytys, turi vienodą tikimybę perduoti ar paveldėti mutaciją turintį alelį.



6 pav. Ląstelės ciklas LFS nesergančio (A) ir LFS sergančio (B) žmogaus organizme. Esant ląstelės pažeidimams, baltymas p53 prisijungia prie DNR ir skatina baltymo p21 sintezę. Jis jungiasi su CDK2 ir sustabdo ląstelės ciklą G1 fazėje. Sergant LFS, sutrinka p21 baltymo sintezė, jis nebegali jungtis su CDK2 ir mutavusios ląstelės ciklas nėra sustabdomas.

6.2 Li-Fraumeni sindromo epidemiologija

Literatūroje įprastai aprašomas nuo 1:5.000 iki 1:20.000 patogeninio TP53 varianto paplitimas skirtingose populiacijose (8, 30), tačiau duomenys varijuoja. Tiriant TP53 mutacijų paplitimą, 2017 metais atlikta JAV Nacionalinio vėžio instituto duomenų bazės atsitiktinių pacientų genomų analizė parodė dažnesnį paplitimą tirtoje populiacijoje – iki 1:500 (0,2 proc.) (31). Japonijoje atlikto

Tohoku Medical Megabank Project projekto duomenimis, analizuojant turimą duomenų bazę, nustatyta, kad 0,27 proc. pacientų turi patogeninį TP53 variantą (32).

Paties LFS dažnis nėra žinomas, tačiau literatūroje aprašyta apie 400 šeimų, turinčių šią diagnozę (33). Klinikinio tyrimo metu, tiriant šeimas, kurių nariams iki 20 metų amžiaus buvo diagnozuota osteosarkoma arba iki 16 metų amžiaus – minkštųjų audinių sarkoma, nustatytas 10 proc. TP53 geno mutacijų paplitimas (34).

6.3 Li-Fraumeni sindromo diagnostika

Yra išskiriami trys klasikiniai LFS diagnozės nustatymo kriterijai (35):

1. Sarkoma, diagnozuota iki 45 metų amžiaus.
2. Pirmos eilės giminaitis (t.y. tėvai, broliai, seserys, vaikai), sergantis bet kokio tipo onkologine liga, diagnozuota iki 45 metų amžiaus.
3. Pirmos ar antros eilės giminaitis (t.y. seneliai, tetos, dėdės, sūnėnai, dukterėčios, anūkai, įbroliai, įseserės), sergantis bet kokio tipo onkologine liga, diagnozuota iki 45 metų amžiaus, arba sarkoma, diagnozuota bet kuriame amžiuje.

Siekiant, kad pacientui būtų patvirtinta LFS diagnozė, jis turi atitikti visus aukščiau aprašytus LFS kriterijus (36). Visi pacientai, atitinkantys klasikinius LFS diagnostikos kriterijus, turėtų būti nukreipiami genetiniam ištyrimui. Galutinė LFS diagnozė remiasi genetiniu paciento ištyrimu – TP53 geno mutacijos nustatymu.

Pacientams, neatitinkantiems klasikinių LFS kriterijų, siūloma taikyti modifikuotą Chompret kriterijų sąrašą (37). Siekiant diagnozuoti LFS, pacientas turi atitikti bent vieną iš Chompret kriterijų (38).

Chompret kriterijai. Atnaujinta, 2015 metų versija (39):

1. Šeiminė onkologinių ligų anamnezė:
 - a. Pacientui nustatyta su LFS siejama onkologinė liga (premenopauzinis krūties piktybinis navikas, minkštųjų audinių sarkoma, osteosarkoma, antinksčių žievės karcinoma, CNS piktybinis navikas, leukemija, plaučių onkologija) iki 46 metų. **IR**
 - b. Bent vienas pirmos ar antros eilės giminaitis, kuriam nustatyta bent viena su LFS siejama onkologinė liga (išskyrus krūties vėžį, jei probandas serga krūties vėžiu) iki 56 metų. **ARBA**
2. Daugybiniai onkologiniai susirgimai:

a. Pacientui nustatytos kelios onkologinės ligos (išskyrus kelis krūtų piktybinius navikus), iš kurių bent du yra su LFS siejami susirgimai ir bent vienas buvo nustatytas iki 46 metų. **ARBA**

3. Reti piktybiniai navikai:

a. Pacientui su antinksčių žievės karcinoma, gyslainės rezginio naviku, anaplastine rabdomiosarkoma, nepriklausomai nuo šeiminės anamnezės. **ARBA**

4. Ankstyva krūties vėžio diagnozė:

a. Pacientui nustatytas krūties vėžys iki 31 metų.

Kadangi LFS yra siejamas su ankstyvu įvairių onkologinių ligų pasireiškimu, ankstyvas genetinis paciento ištyrimas yra itin svarbus, siekiant užtikrinti periodinį šių pacientų sekimą, savalaikę kitų onkologinių ligų diagnostiką bei prailginti paciento išgyvenamumą (40).

Šiame darbe aprašomo klinikinio atvejo metu, LFS sergančiam pacientui jauname amžiuje pasireiškė osteosarkoma ir lejomiosarkoma – klasikinės su LFS siejamos ligos. Vėliau, jau nustatčius šiuos piktybinius susirgimus, diagnozuoti du odos melanomos atvejai. Nors tai nėra įprastai su LFS siejama būklė, literatūroje diskutuojama, kad dėl didesnės predispozicijos sirgti įvairaus tipo onkologinėmis ligomis, pacientai turėtų būti stebimi ir gydytojo dermatovenerologo (10, 11, 13, 15, 16).

6.4 Onkologinių ligų spektras sergant Li-Fraumeni sindromu

LFS yra siejamas su didesne predispozicija išsivystyti įvairaus tipo onkologinėms ligoms ankstyvame amžiuje. Literatūroje yra aprašomas navikų spektro kitimas priklausomai nuo amžiaus (2):

1. Nuo gimimo iki 15 metų amžiaus dažniau stebimi antinksčių karcinomos, rabdomiosarkomos, gyslainės rezginio karcinomos bei meduloblastomos atvejai.

2. Nuo 16 iki 50 metų dažniau diagnozuojama osteosarkoma, leukemija, glioma, krūties vėžys, plaučių vėžys ir gastrointestinalinės sistemos navikai.

3. Nuo 51 metų dažniau diagnozuojamas prostatos ir kasos vėžys.

LFS pacientų viso gyvenimo rizika susirgti bet kokio tipo onkologine liga skiriasi tarp lyčių: moterims aprašoma 90 proc., o vyrams – 70 proc. tikimybė (7). Kai kuriuose šaltiniuose aprašoma kumuliacinė 100 proc. tikimybė abiem lytims susirgti bent viena onkologine liga iki 70 metų (41). Atskirų onkologinių ligų išsivystymo tikimybė pateikiama 2 lentelėje. Taip pat, apskaičiuota 50

proc. tikimybė susirgti bent viena onkologine liga iki 30-31 metų moteriškos ir iki 46 metų vyriškos lyties LFS pacientams (41).

2 lentelė. Skirtingų lyčių rizika susirgti onkologine liga iki 70 metų amžiaus, pritaikyta pagal Mai *et al.* (35).

Vėžio tipas	Moterys	Vyrai
Krūties vėžys	54 proc.	-
Minkštųjų audinių sarkoma	15 proc.	22 proc.
Smegenų navikai	6 proc.	19 proc.
Osteosarkoma	5 proc.	11 proc.

6.5 Nacionalinio visapusio vėžio centro rekomendacijos

Nacionalinis visapusio vėžio centras (National Comprehensive Cancer Network – NCCN), JAV veikianti institucija, yra pateikusi rekomendacijas, kaip periodiškai turėtų būti tiriami LFS pacientai (42). NCCN teigimu, LFS pacientai turi didesnę riziką susirgti įvairiomis onkologinėmis ligomis, įskaitant ir piktybinius odos navikus, kurie nepatenka į klasikinį, su LFS siejamų būklių sąrašą.

NCCN rekomendacijos:

1. Visapusiškas klinikinis ištyrimas ir neurologinės būklės vertinimas kas 6-12 mėnesių.
2. Viso kūno ir galvos smegenų magnetinio branduolių rezonanso tyrimas kartą per 1 metus.
3. Kolonoskopijos tyrimas kartą per 2-5 metus.
4. Viso kūno odos darinių patikra kartą per 1 metus pacientams nuo 18 metų.

Kaip nurodoma NCCN rekomendacijose, patvirtintą LFS diagnozę turintiems pacientams yra rekomenduojama kasmetinė gydytojo dermatovenerologo apžiūra. Svarbu atkreipti dėmesį, kad vėlyva melanomos diagnostika, kaip ir LFS nesergantiems pacientams, tiesiogiai padidina ankstyvo mirtingumo riziką. LFS pacientams yra svarbus reguliarus, kasmetinis visos kūno odos darinių ištyrimas, kuris turėtų būti įtraukiamas į nacionalinius LFS pacientų priežiūros algoritmus.

6.6 Toronto protokolas

Toronto protokolas – 2011 metais Toronte sukurtos ir iki šiol plačiai naudojamos LFS pacientų ištyrimo gairės (43). Perspektyviniame stebimajame klinikiniam tyrime dalyvavę pacientai, kurie sutiko būti tiriami pagal Toronto protokolą, turėjo statistiškai reikšmingai ($p < 0.05$) ilgesnį išgyvenamumą, lyginant su tais, kurie šio protokolo rekomenduojamų tyrimų atsisakė. Šiose rekomendacijose išskiriami vaikų ir suaugusiųjų periodiniai būklės sekimo tyrimai, atsižvelgiant į dažniausiai konkrečiame amžiuje pasitaikančias ligas. 2016 metais rekomendacijos buvo atnaujintos.

Toronto protokolas, atnaujinta 2016 metų versija:

- A. Vaikai (nuo gimimo iki 18 metų):
 - 1. Antinksčių karcinoma
 - a. Vidaus organų echoskopija kas 3-4 mėnesius.
 - b. Kraujo tyrimai: 17-OH progesterono, bendro testosterono, dehidroepiandrosterono sulfato (DHEA-S) ir androstenediono tyrimai kas 3-4 mėnesius.
 - c. Kortizolio paros šlapime nustatymas.
 - 2. Smegenų navikai
 - a. Galvos smegenų branduolių magnetinio rezonanso tyrimas kas 1 metus.
 - 3. Minkštųjų audinių ar osteosarkoma
 - a. Viso kūno branduolių magnetinio rezonanso tyrimas kas 1 metus.
 - 4. Leukemija, limfoma
 - a. Kraujo tyrimai (bendras kraujo tyrimas, eritrocitų nusėdimo greitis, laktatdehidrogenazė) kas 3-4 mėnesius.
- B. Suaugusieji:
 - 1. Antinksčių karcinoma.
 - a. Vidaus organų echoskopija kas 3-4 mėnesius. Nuo 18 iki 40 metų.
 - b. Kraujo tyrimai: 17-OH progesterono, bendro testosterono, dehidroepiandrosterono sulfato (DHEA-S) ir androstenediono tyrimai kas 3-4 mėnesius. Nuo 18 iki 40 metų.
 - c. Kortizolio paros šlapime nustatymas. Nuo 18 iki 40 metų.
 - 2. Krūties vėžys
 - a. Savarankiška krūtų apčiuopa. Nuo 18 metų.

- b. Klinikinis krūtų ištyrimas 2 kartus per metus. Nuo 20-25 metų arba 5-10 metų prieš šeimoje anksčiau nustatytą krūties vėžio atvejį.
- c. Mamografija ir krūtų branduolių magnetinio rezonanso tyrimas kas 1 metus. Nuo 20 iki 75 metų, arba 5-10 metų prieš šeimoje anksčiau nustatytą krūties vėžio atvejį.
- d. Svarstyti abipusės mastektomijos galimybę.
- 3. Smegenų navikai
 - a. Galvos smegenų branduolių magnetinio rezonanso tyrimas kas 1 metus. Nuo 18 metų.
- 4. Minkštųjų audinių ir osteosarkoma
 - a. Viso kūno branduolių magnetinio rezonanso tyrimas kas 1 metus. Nuo 18 metų.
- 5. Kolorektalinis vėžys
 - a. Kolonoskopija kas 2 metus. Nuo 25 metų arba 10 metų prieš šeimoje anksčiau nustatytą kolorektalinį vėžį.
- 6. Melanoma
 - a. Viso kūno odos darinių patikra kas 1 metus. Nuo 18 metų.
- 7. Leukemija, limfoma
 - a. Kraujo tyrimai (bendras kraujo tyrimas, eritrocitų nusėdimo greitis, laktato dehidrogenazė) kas 3-4 mėnesius. Nuo 18 metų.

Toronto protokole, kaip ir NCCN gairėse, išskiriama kasmetinė odos darinių patikra suaugusiems pacientams.

6.7 Li-Fraumeni sindromo ir su juo susijusių būklių gydymo naujienos

Pacientų, sergančių LFS, gydymo galimybės dažniausiai sutampa su įprastu onkologinių ligų gydymu, taikomu LFS nesergantiems pacientams (44). Gydymo būdai, tokie kaip chirurginės intervencijos, chemoterapija, hormonų terapija ir imunoterapija, išlieka pagrindiniais LFS sukeltų būklių gydymo metodais (45), tačiau nepaveikia sindromą sukeliančios priežasties. Kadangi pats sindromas yra sukeliamas TP53 geno mutacijos, genų terapija yra laikoma perspektyviu sindromo gydymo variantu. Šiuo metu genų terapija nėra patvirtintas gydymo būdas pacientams, turintiems TP53 geno mutacijas. Literatūroje aprašyti tyrimai, kuriuose buvo naudojamas adveksinas (angl. Advexin) – adenovirusinis vektorius, veikiantis kaip funkcionalaus TP53 geno pernešėjas, gebantis į ląsteles pristatyti veikiančią, sveiką geno kopiją (46, 47). Tačiau, kol kas tai išlieka eksperimentiniu gydymo būdu.

Šiuo metu mokslo bendruomenėje diskutuojama apie įvairius, kitoms būklėms gydyti skirtus vaistus, galinčius turėti teigiamą poveikį LFS sergantiems pacientams. Vienas jų, diabeto gydymui skiriamas biguanidų klasės vaistas – metforminas (48). Ikiklinikinių studijų metu, pelių organizmuose stebėtas teigiamas metformino, kaip chemopreventinio vaisto, poveikis (49). Tyrimų su žmonėmis duomenimis, LFS pacientų skeleto raumenys, lyginant su bendra populiacija, pasižymi intensyvesniu oksidaciniu fosforiliniu (50). Metforminas, farmakologiškai veikdamas kaip mitochondrijų funkcijos ir oksidacinio fosforilavimo inhibitorius, stabdo mitochondrinio kvėpavimo procesus navikinėse ląstelėse, skatina ląstelių autofagiją ir slopina proliferacinių signalų perdavimą. Tai lemia mažesnius energijos rezervus, kurie yra reikalingi navikinių ląstelių proliferacijai (50). Tačiau, tokie ir panašūs Li-Fraumeni sindromo gydymo metodai išlieka eksperimentiniais. Nesant gydymo, paveikiančio genetinę mutaciją, tai – vienas iš galimų būdų palengvinti paciento naštą.

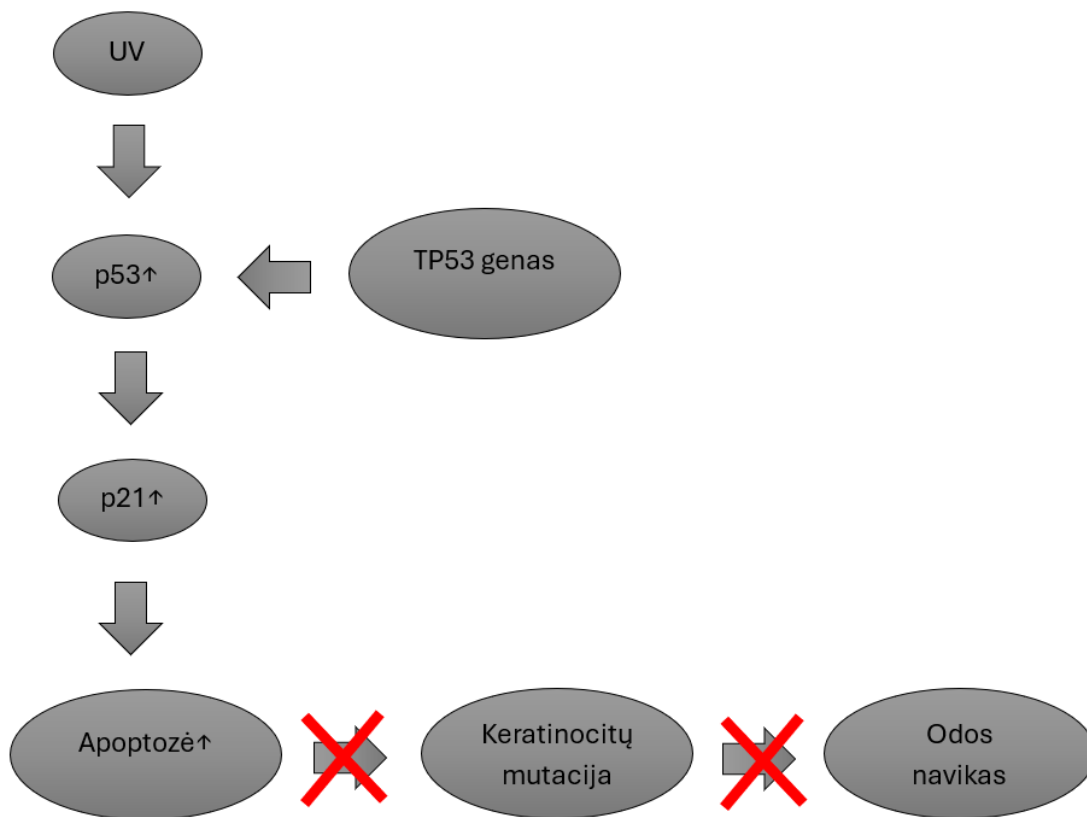
7. DISKUSIJA

7.1 TP53 mutacija ir odos melanoma

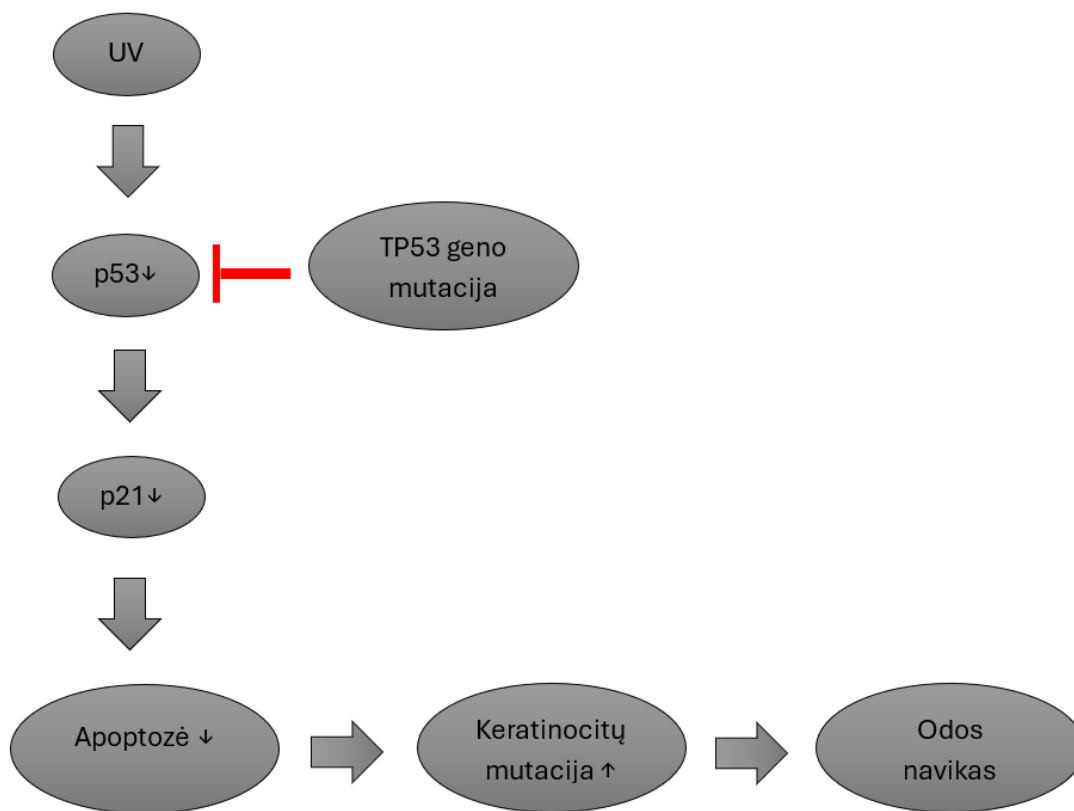
Literatūroje diskutuojama, kad odos melanoma – gana prieštaringas LFS komponentas (13). Kadangi LFS pacientams aprašomi tik pavieniai odos melanomos atvejai, piktybiniai odos navikai nėra laikomi tipinėmis, su LFS sietinomis ligomis (13, 16, 51-54). Tačiau, literatūroje randama nemažai įrodymų, rodančių ryšį tarp baltymo p53 mutacijų ir odos vėžio išsivystymo (55-57).

Teigiama, kad TP53 geno inaktyvacija, arba šiuo atveju – mutacija, turi reikšmingą vaidmenį vystantis UV spinduliuotės sukeltoms odos navikų formoms. Įrodyta, jog baltymas p53 apsaugo ląsteles nuo UVB spindulių sukeltos DNR pažeidimų (58, 59). Sveikame organizme, UV spindulių sukeltas poveikis odoje aktyvuoja mechanizmus, stabdančius ląstelės ciklą (7 pav.). Kaip buvo aprašyta ankstesnėje darbo dalyje, reaguodamas į UV sukeltą DNR pažeidimą, baltymas p53 skatina baltymo p21 sintezę ir taip inicijuojama ląstelės apoptozė. Esant UV spinduliuotės sukeltam pažeidimui, sveikose ląstelėse esančio baltymo p53 kiekis statistiškai reikšmingai padidėja (60).

Esant LFS, kuomet pacientas turi mutavusį TP53 geno alelį, sutrinka p53 transkripcijos faktoriaus sintezė, sintezuojama mažiau baltymo p21, sulėtėja apoptozė, tad intraląsteliniai mechanizmai nebegali apsaugoti nuo ultravioletinių (UV) spindulių sukeltos odos pažeidimų, o tai leidžia keratinocitams mutuoti ir formuoti odos naviką (8 pav.).



7 pav. UV spindulių poveikis sveikoje ląstelėje. Esant UV pažeidimams, normaliai funkcionuojantis TP53 aktyvuoja baltymo p53 transkripciją, didėja p21 kiekis, skatinama apoptozė. Tai, esant pažeidimams, užtikrina normalų ląstelės susinaikinimo ciklą, užkerta kelią jos proliferacijai, dalijimuisi ir naviko atsiradimui.



8 pav. UV spindulių poveikis keratinocitams, esant TP53 mutacijai. Esant UV pažeidai, p53 kiekis nepadidėja, kadangi TP53 genas yra mutavęs. Dėl šios priežasties, p21 kiekis sumažėja, todėl sulėtėja apoptozė. Tai lemia, jog mutavę keratinocitai gali proliferuoti ir dalytis. Formuojami navikai.

7.2 Odos melanoma – diskutuotinas su Li-Fraumeni sindromu siejamų būklių komponentas

Atlikus paiešką kompiuterinėje bibliografinėje medicininėje duomenų bazėje „PubMed“ (MEDLINE) iš viso rasta 14 straipsnių, kurių paieška atitiko šių raktinių žodžių derinius anglų kalba: „Li-Fraumeni“, „Melanoma“ ir „Cutaneous“. Pakartotinėje paieškoje naudojant raktažodžius „Li-Fraumeni“, „Melanoma“ ir „Skin“, rasti 23 straipsniai, 14 iš jų pasikartojantys. Perskaičius straipsnių santrumpas, iš jų atrinkti 8, atitinkantys nagrinėjamą temą ir aprašantys LFS pacientams diagnozuotos melanomos atvejus klinikinėje praktikoje (12-14, 16, 43, 51, 52, 54). Nagrinėjant straipsnius, atkreiptas dėmesys į paciento amžių, kuomet jam buvo diagnozuota odos melanoma, sudaryta apžvalginė lentelė (3 lentelė).

3 lentelė. Mokslinėje literatūroje aprašyti LFS sindromu sergantiems pacientams pasireiškę odos melanomos atvejai. Nagrinėjant straipsnius, atkreipiamas dėmesys į paciento amžių melanomos diagnozės metu.

Numeris	Pavadinimas	Autorius	PMID	Amžius metais, kada nustatyta odos melanomos diagnozė
1	Li-Fraumeni syndrome presenting as cutaneous melanoma in a child: case report and review of literature	Baek YS, Seo JY, Song JY, Lee SY, Kim A, Jeon J.	30653764	16
2	Familial melanoma associated with Li-Fraumeni syndrome and atypical mole syndrome: total-body digital photography, dermoscopy and confocal microscopy.	Giavedoni P, Ririe M, Carrera C, Puig S, Malvehy J.	28218344	Pirma pacientė: 26 ir 35, Antra pacientė: 31
3	Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study.	Villani A, Shore A, Wasserman JD et al.	27501770	Pirmas pacientas: 40, Antra pacientė: 57
4	Spitzoid melanoma in a child with Li-Fraumeni syndrome.	Kollipara R, Cooley LD, Horii KA et al.	24251760	3

4 lentelė. Mokslinėje literatūroje aprašyti LFS sindromu sergantiems pacientams pasireiškę odos melanomos atvejai (tęsinys).

Numeris	Pavadinimas	Autorius	PMID	Amžius metais, kada nustatyta odos melanomos diagnozė
5	Multiple primary cutaneous melanomas in Li-Fraumeni syndrome.	Curiel-Lewandrowski C, Speetzen LS, Cranmer L, Warneke JA, Loeschner LJ.	21339461	32 (Penki melanomos atvejai vienam pacientui)
6	p53 Germline mutation in a patient with Li-Fraumeni Syndrome and three metachronous malignancies.	Potzsch C, Voigtlander T, Lubbert M.	12200603	26
7	Melanoma and Li–Fraumeni syndrome: family history is not essential for screening recommendation	Regan H, Marren P.	34008262	33
8	A rare case of multiple cutaneous melanomas in Li-Fraumeni syndrome: A coincidental association or a component of the syndrome?	Akay BN, Okcu Heper A, Topcu V, Farabi B.	30809791	41 (Trys melanomos atvejai vienam pacientui)

Mokslinėje literatūroje aprašomi odos melanomos atvejai tiek vaikams (16, 52), tiek suaugusiems (12-14, 43, 51, 54). Įvairių šaltinių duomenimis, odos melanomos pacientų amžiaus vidurkis diagnozės metu bendroje populiacijoje yra 55-66 metai (61-63). Lentelėje cituojamuose straipsniuose galima stebėti, jog LFS pacientams odos melanomos diagnozė dažnai yra nustatoma

jaunesniame amžiuje: nuo 3 iki 57 metų. Literatūroje aprašyto longitudinalinio tyrimo duomenimis, LFS pacientams apskaičiuotas 42 metų amžiaus vidurkis melanomos diagnozės metu (11). Šie duomenys rodo, kad LFS ne tik padidina riziką susirgti odos melanoma, tačiau ir santykinai paankstina jos pasireiškimo amžių. Svarbu atkreipti dėmesį, kad LFS pacientai, kuriems odos melanoma yra linkusi pasireikšti jaunesniame amžiuje, turėtų būti profilaktiškai tikrinami anksčiau nei rekomenduojama tirti bendrą populiaciją.

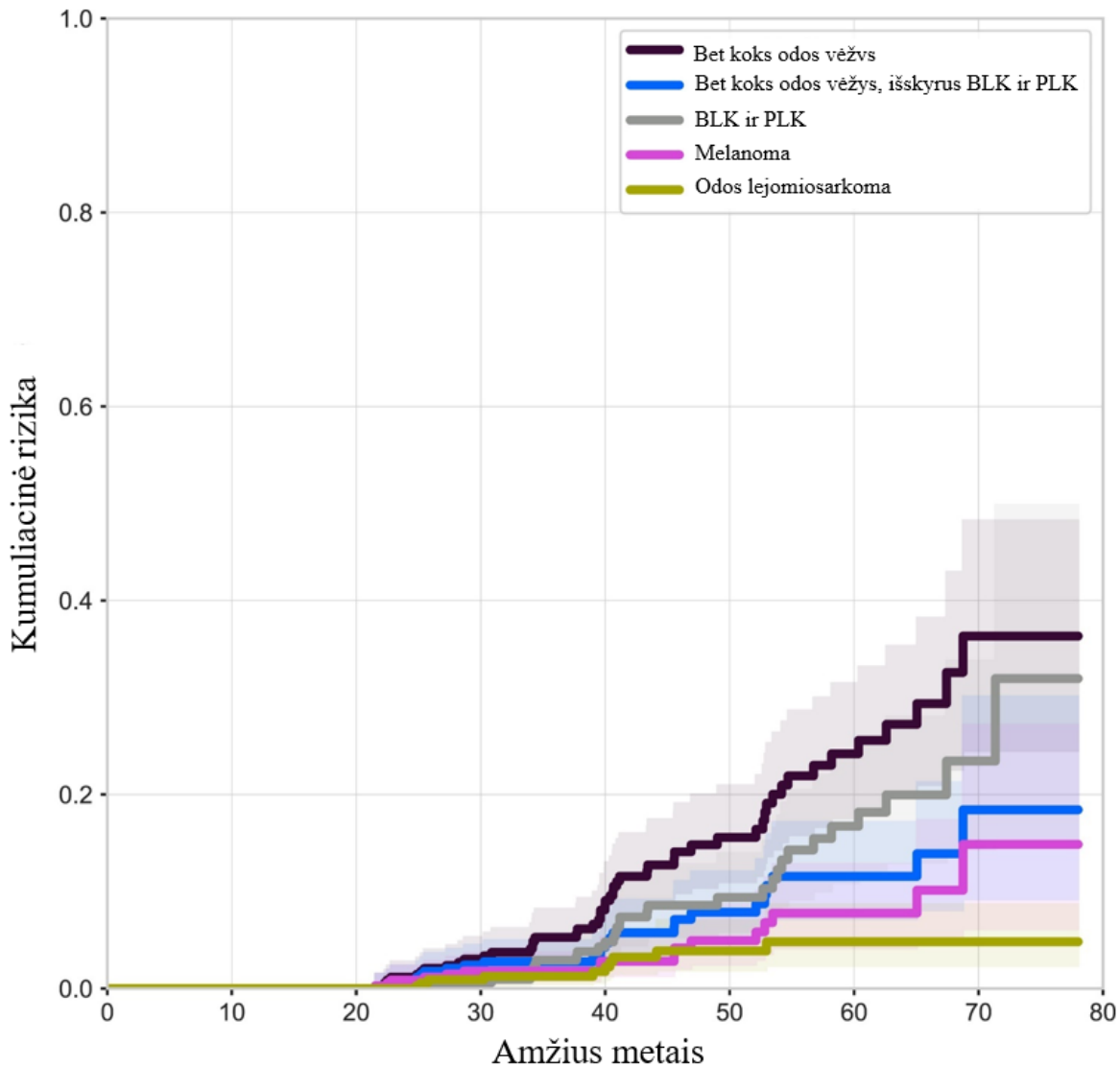
7.3 Daugybinės melanomos

Iš viso literatūroje yra aprašyti trys atvejai, kuomet LFS pacientams buvo diagnozuotos daugybinės odos melanomos (2 lentelė) (13, 14, 54). Pirmuoju atveju, odos melanomos diagnozė pacientei nustatyta būnant 26 ir 35 metų amžiaus (54). Antruoju – penki melanomos atvejai diagnozuoti 32-ųjų metų pacientui (13). Trečiuoju – trys melanomos navikai nustatyti 41 metų amžiaus pacientei (14). Šiame darbe aprašyto klinikinio atvejo metu, odos melanomos diagnozė pacientui buvo nustatyta 19 ir 25 metų amžiaus.

Bendroje populiacijoje, įvairių šaltinių duomenimis, daugybinės melanomos nustatomos nuo 1,1 proc. iki 20,4 proc. pacientų (64, 65). Neturint pakankamai duomenų apie melanomos paplitimą tarp LFS pacientų, galimi tik itin riboti palyginimai tarp LFS ir sveikų žmonių populiacijų. Tačiau, analizuojant surinktus duomenis, galima stebėti, kad LFS sergantys pacientai turi ne tik didesnę odos melanomos išsivystymo riziką, bet ir tikimybę, kad ši diagnozė bus nustatyta daugiau nei vieną kartą.

7.4 Ką rodo atlikti tyrimai?

Neseniai Danijoje atliktas kohortinis tyrimas aprašo iki 10 kartų didesnę odos melanomos išsivystymo riziką LFS pacientams: melanoma stebėta 1,5 proc. LFS pacientų ir 0,3 proc. bendros populiacijos gyventojų iki 40 metų, bei 12,6 proc. LFS ir 2,47 proc. bendros populiacijos gyventojų iki 70 metų (15). Anksčiau aptarto JAV longitudinalinio tyrimo metu apskaičiuota 2,8 proc. kumuliacinė rizika susirgti melanoma iki 40 metų, 7,8 proc. iki 60 metų ir 14,9 proc. iki 70 metų amžiaus (9 pav.) (11). Šie tyrimai atkreipia dėmesį į didesnę LFS pacientų sergamumą odos melanoma ir skatina atlikti panašaus pobūdžio tyrimus kitose populiacijose.



9 pav. Odos navikų kumuliacinė rizika LFS pacientų populiacijoje. Pritaikyta pagal Hatton *et al.* (54). Melanos kumuliacinė rizika pažymėta violetine spalva. BLK – bazinių ląstelių karcinoma, PLK – plokščiųjų ląstelių karcinoma.

Aprašant vis daugiau odos melanomos atvejų, diagnozuojamų LFS pacientams, diskutuojama, ar piktybinės odos būklės neturėtų būti įtrauktos į LFS kriterijų sąrašą. Manoma, kad ligos įtraukimas į su LFS sietinų būklių sąrašą galėtų prisidėti prie įvairių sveikatos priežiūros gairių formavimo. Tačiau, šiuo metu, epidemiologinių duomenų, siekiant surasti sąsają tarp LFS ir melanomos, neužtenka (57). Norint atlikti statistinius apskaičiavimus, reikalingi papildomi moksliniai straipsniai, aprašantys LFS pacientams nustatomus melanomos atvejus (10).

7.5 Odos melanomos gydymas pacientams, kuriems diagnozuotas Li-Fraumeni sindromas

Įtariant odos melanomą, LFS pacientams taikomas įprastinis chirurginis gydymas – viso storio odos darinio ekscizinė biopsija. Patvirtinus diagnozę, atliekama naviko reekscizija išlaikant 1-2 cm sveikų audinių ribas (66), taikant išimtis, jei navikinis darinys yra veido, delnų, padų ar nagų zonose. Dariniui viršijus 0,8 mm storį, arba neviršijus šios ribos, tačiau stebint išopėjimus, atliekant darinio eksciziją, kartu rekomenduojama atlikti sarginio limfmazgio biopsiją (67). Operacija yra pagrindinis gydymo būdas esant 0, I ir, dažnu atveju, II stadijos melanomai (66).

Esant metastazavusiai melanomai, chirurginio gydymo nepakanka – kartu turi būti taikomi kiti gydymo būdai, tokie kaip chemoterapija, radioterapija ar taikinių terapija, kurie yra pasirenkami priklausomai ne tik nuo naviko stadijos, bet ir nuo jo tipo bei pacientui kylančių rizikų (66).

Anksčiau auksiniu metastatinės melanomos gydymo standartu laikytas chemoterapinis gydymas dakarbazinu, tačiau, šiuo metu galimos pažangesnės alternatyvos. Sukūrus ir išstobulinus taikinių terapijos preparatus, veikiančius tiesiai į navikines ląsteles, BRAF mutacijų turintiems navikams gali būti taikomas gydymas BRAF ir MEK inhibitoriais: vemurafenibu, dabrafenibu, enkorafenibu (66). Tai – pirmo pasirinkimo gydymo būdas esant BRAF mutacijoms. Kitais atvejais, siekiant padėti imuninei sistemai geriau aptikti vėžines ląsteles, pacientams gali būti taikomas imunoterapinis gydymas nivolumabu ar pembrolizumabu.

Tačiau, skirtingai nuo bendros populiacijos, LFS pacientų onkologinių ligų (tarp jų ir melanomos) gydymui radioterapija nėra rekomenduotina. Kadangi šie pacientai dėl patogeninio TP53 yra jautresni apšvitos sukeltoms antrinėms onkologinėms ligoms, esant galimybei, rekomenduojama vengti radioterapinio gydymo, arba, prieš inicijuojant gydymą, itin pasverti rizikos ir naudos santykį (7). Dėl šios priežasties, lyginant su sporadinių onkologinių ligų gydymu, LFS pacientų gydymas gali būti labiau kompliktuotas.

Svarbu atkreipti dėmesį, kad LFS pacientai turi didesnę įvairių onkologinių ligų kumuliacinę riziką. Tai reiškia, jog iki patekimo pas gydytoją dermatovenerologą, LFS pacientas, neretu atveju, yra arba jau buvo gydytas dėl kitų organizmo sistemų onkologinių susirgimų. Renkantis odos melanomos gydymo būdą ir apimtį, svarbu atkreipti dėmesį, kad gydymas turėtų ne tik padėti prailginti gyvenimo trukmę, bet ir nepabloginti paciento gyvenimo kokybės.

8. IŠVADOS

Šiame klinikinio atvejo aprašyme diskutuojama apie odos melanomos pasireiškimą LFS sergančiam pacientui. Šis darbas siekia pabrėžti LFS klinikinės simptomatikos ir išraiškos įvairovę. Nors odos melanoma nėra laikoma klasikiniu su LFS siejamu naviku, literatūroje randama vis daugiau duomenų apie jos pasireiškimą TP53 geno mutaciją turintiems pacientams. Atsižvelgiant į padidėjusią šių pacientų riziką sirgti onkologinėmis ligomis, svarbu užtikrinti tarpdisciplininį šių pacientų stebėjimą.

Šia apžvalga siekiama atkreipti dėmesį į kasmetinės odos darinių patikros svarbą LFS sergantiems pacientams. Nors vienas klinikinio atvejo aprašymas negali lemti sveikatos priežiūros ar gydymo gairių pakeitimų, jis prisideda prie augančio įrodymų skaičiaus, skatinančio įrodyti poreikį tirti sąsajas tarp odos melanomos ir LFS.

Kadangi LFS pacientai turi didesnę tikimybę sirgti įvairiomis onkologinėmis ligomis, tarp jų ir odos vėžiniais susirgimais, periodinis odos darinių vertinimas turėtų tapti kasmetinės LFS pacientų stebėjimo programos dalimi. Kai kuriose pasaulio šalyse (JAV, Kanadoje) egzistuoja organizacijų ar gydymo įstaigų sukurtos gairės, kuriomis vadovaujasi didieji onkologijos centrai.

Svarbu, kad odos navikų diagnostika ir gydymas Li-Fraumeni sindromu sergantiems pacientams būtų ankstyvas ir ne tik nesutrumpintų gyvenimo trukmės, bet ir nepakenktų paciento gyvenimo kokybei.

9. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Nepaisant to, kad odos melanoma ir kiti piktybiniai odos navikai nėra priskiriami prie klasikinių, su LFS asocijuojamų būklių, reguliari, kasmetinė odos darinių patikra turėtų tapti standartine LFS pacientų priežiūros dalimi. Ankstyva, neuždelsta pakitusių odos darinių apžiūra gali padėti sumažinti priešlaikinės mirties tikimybę šiems aukštos onkologinės rizikos pacientams.

Šioje apžvalgoje aprašytu atveju dvi odos melanomos diagnozės buvo nustatytos anksčiau, nei diagnozuotas genetinis sindromas. Dėl to, konsultuojant pacientus, šeiminėje ir gyvenimo anamnezėje turinčius įvairių onkologinių ligų, pasireiškiančių jauname amžiuje, bet dar neturinčius nustatyto LFS, tikslinga atlikti viso kūno odos darinių patikrą, ištyrimą kartojant kasmet. Be to, kadangi geno mutacijos gali atsirasti ir *de novo*, taip pat svarbu tirti ir pacientus, kurie neturi

šeiminės ankstyvų onkologinių ligų anamnezės, bet patys yra sirgę ar serga onkologiniu susirgimu jauname amžiuje.

Taip pat, dėl augančio susidomėjimo odos melanomos ir LFS sąsaja, svarbu aprašyti atvejus, kuomet LFS pacientui nustatoma ši diagnozė. Tai gali padėti ateityje formuojant pažangesnes, dar labiau pacientams pritaikytas sveikatos priežiūros gaires.

10. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Correa H. Li–Fraumeni syndrome. *Journal of pediatric genetics*. 2016;5(02):084-8.
2. Amador-Gómez AI, Aguiñiga-Sánchez I, Mendoza-Núñez VM, Cadena-Iñiguez J, Romero-López E, Santiago-Osorio E. Li–Fraumeni Syndrome: Narrative Review Through a Case Report with Ten Years of Primary Tumor Remission Associated with Sechium H387 07 Supplementation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(21):11477.
3. Li FP, FRAUMENI JR JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: a familial syndrome? *Annals of internal medicine*. 1969;71(4):747-52.
4. McBride O, Merry D, Givol D. The gene for human p53 cellular tumor antigen is located on chromosome 17 short arm (17p13). *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1986;83(1):130-4.
5. McBride KA, Ballinger ML, Killick E, Kirk J, Tattersall MH, Eeles RA, et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. *Nature reviews Clinical oncology*. 2014;11(5):260-71.
6. 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 research*. 2007;67(4):1415-8.
7. Schneider K, Zelle K, Nichols KE, Garber J. Li-fraumeni syndrome. 2019.
8. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1250-6.
9. Chompret A. The Li–Fraumeni syndrome. *Biochimie*. 2002;84(1):75-82.
10. Sandru F, Dumitrascu MC, Petca A, Carsote M, Petca R-C, Ghemigian A. Melanoma in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2022;23(1):75.
11. Hatton JN, Sargen MR, Frone MN, de Andrade KC, Savage SA, Khincha PP. Spectrum and incidence of skin cancer among individuals with Li-Fraumeni syndrome. *The Journal of investigative dermatology*. 2022;142(9):2534.

12. Regan H, Marren P. Melanoma and Li– Fraumeni syndrome: family history is not essential for screening recommendation. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2021;46(8):1567-8.
13. Curiel-Lewandrowski C, Speetzen LS, Cranmer L, Warneke JA, Loescher LJ. Multiple primary cutaneous melanomas in Li-Fraumeni syndrome. *Archives of dermatology*. 2011;147(2):248-50.
14. Akay BN, Okcu Heper A, Topcu V, Farabi B. A rare case of multiple cutaneous melanomas in Li-Fraumeni syndrome: A coincidental association or a component of the syndrome? *Australasian Journal of Dermatology*. 2019;60(3).
15. Nieuwenburg S, Adan F, Ruijs M, Sonke G, Van Leerdam M, Crijns M. Cumulative risk of skin cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Familial Cancer*. 2020;19:347-51.
16. Baek YS, Seo JY, Song JY, Lee SY, Kim A, Jeon J. Li-Fraumeni syndrome presenting as cutaneous melanoma in a child: case report and review of literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(4):e174-e5.
17. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2024. *European Journal of Cancer*. 2025;215.
18. Swetter SM, Johnson D, Albertini MR, Barker CA, Bateni S, Baumgartner J, et al. NCCN guidelines® insights: Melanoma: Cutaneous, version 2.2024: Featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2024;22(5):290-8.
19. Guimaraes D, Hainaut P. TP53: a key gene in human cancer. *Biochimie*. 2002;84(1):83-93.
20. Shaw PH. The role of p53 in cell cycle regulation. *Pathology-Research and Practice*. 1996;192(7):669-75.
21. Bunz F, Dutriaux A, Lengauer C, Waldman T, Zhou S, Brown J, et al. Requirement for p53 and p21 to sustain G2 arrest after DNA damage. *Science*. 1998;282(5393):1497-501.
22. Taylor WR, Stark GR. Regulation of the G2/M transition by p53. *Oncogene*. 2001;20(15):1803-15.
23. Zenz T, Häbe S, Denzel T, Mohr J, Winkler D, Bühler A, et al. Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the

- contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53-p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;114(13):2589-97.
24. Lowe SW, Lin AW. Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis*. 2000;21(3):485-95.
25. Gonzalez KD, Buzin CH, Noltner KA, Gu D, Li W, Malkin D, et al. High frequency of de novo mutations in Li–Fraumeni syndrome. *Journal of medical genetics*. 2009;46(10):689-93.
26. Malkin D. p53 and the Li-Fraumeni syndrome. *Cancer genetics and cytogenetics*. 1993;66(2):83-92.
27. Petry V, Cohn D, Oppenheimer RR, Estevez-Diz MD, Latronico AC, Mendonca BB, et al. FRI256 The Clinical Impacts Of Bi-allelic Germline Pathogenic Variant In TP53 In Two Patients With Li-Fraumeni Syndrome. *Journal of the Endocrine Society*. 2023;7(Supplement_1):bvad114. 251.
28. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, Brugieres L, PAGÈS S, FEUNTEUN J, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53germline mutation screening. *Journal of medical genetics*. 2001;38(1):43-7.
29. Evans SC, Lozano G. The Li-Fraumeni syndrome: an inherited susceptibility to cancer. *Molecular medicine today*. 1997;3(9):390-5.
30. Lalloo F, Varley J, Ellis D, Moran A, O'Dair L, Pharoah P, et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. *The Lancet*. 2003;361(9363):1101-2.
31. de Andrade KC, Mirabello L, Stewart DR, Karlins E, Koster R, Wang M, et al. Higher-than-expected population prevalence of potentially pathogenic germline TP53 variants in individuals unselected for cancer history. *Human mutation*. 2017;38(12):1723-30.
32. Yamaguchi-Kabata Y, Yasuda J, Tanabe O, Suzuki Y, Kawame H, Fuse N, et al. Evaluation of reported pathogenic variants and their frequencies in a Japanese population based on a whole-genome reference panel of 2049 individuals. *Journal of human genetics*. 2018;63(2):213-30.
33. Malkin D. Li–Fraumeni syndrome. *Adrenocortical Carcinoma: Basic Science and Clinical Concepts*: Springer; 2010. p. 173-91.

34. Mirabello LJ, Yeager M, Mai PL, Gastier-Foster J, Gorlick R, Khanna C, et al. High prevalence of germline TP53 mutations in young osteosarcoma cases. *Cancer Research*. 2015;75(15_Supplement):5574-.
35. Evans DG, Woodward ER. New surveillance guidelines for Li-Fraumeni and hereditary TP53 related cancer syndrome: implications for germline TP53 testing in breast cancer. Springer; 2021. p. 1-7.
36. Gosangi B, Dixe de Oliveira Santo I, Keraliya A, Wang Y, Irugu D, Thomas R, et al. Li-Fraumeni syndrome: imaging features and guidelines. *RadioGraphics*. 2024;44(8):e230202.
37. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E, et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):e108-e9.
38. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman J-M, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(21):2345-52.
39. Batalini F, Peacock EG, Stobie L, Robertson A, Garber J, Weitzel JN, et al. Li-Fraumeni syndrome: not a straightforward diagnosis anymore—the interpretation of pathogenic variants of low allele frequency and the differences between germline PVs, mosaicism, and clonal hematopoiesis. *Breast Cancer Research*. 2019;21:1-10.
40. Jhaveri AP, Bale A, Lovick N, Zuckerman K, Deshpande H, Rath K, et al. The benefit and burden of cancer screening in Li-Fraumeni syndrome: a case report. *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 2015;88(2):181.
41. Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer*. 2016;122(23):3673-81.
42. Daly MB, Pal T, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, Elkhany A, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023;19(1):41.
43. Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *The lancet oncology*. 2011;12(6):559-67.

44. Kumamoto T, Yamazaki F, Nakano Y, Tamura C, Tashiro S, Hattori H, et al. Medical guidelines for Li–Fraumeni syndrome 2019, version 1.1. *International journal of clinical oncology*. 2021;26:2161-78.
45. Sonkin D, Thomas A, Teicher BA. Cancer treatments: Past, present, and future. *Cancer Genetics*. 2024.
46. Nemunaitis JM, Nemunaitis J. Potential of Advexin®: a p53 gene-replacement therapy in Li–Fraumeni syndrome. *Future Oncology*. 2008;4(6):759-68.
47. Senzer N, Nemunaitis J, Nemunaitis M, Lamont J, Gore M, Gabra H, et al. p53 therapy in a patient with Li-Fraumeni syndrome. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2007;6(5):1478-82.
48. Dixon-Zegeye M, Shaw R, Collins L, Perez-Smith K, Ooms A, Qiao M, et al. Cancer Precision-Prevention trial of Metformin in adults with Li Fraumeni syndrome (MILI) undergoing yearly MRI surveillance: a randomised controlled trial protocol. *Trials*. 2024;25(1):103.
49. Wang P-y, Li J, Walcott FL, Kang J-G, Starost MF, Talagala SL, et al. Inhibiting mitochondrial respiration prevents cancer in a mouse model of Li-Fraumeni syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(1):132-6.
50. Walcott FL, Wang P-Y, Bryla CM, Huffstutler RD, Singh N, Pollak MN, et al. Pilot study assessing tolerability and metabolic effects of metformin in patients with Li-Fraumeni syndrome. *JNCI Cancer Spectrum*. 2020;4(6):pkaa063.
51. Pöttsch C, Voigtländer T, Lübbert M. p53 Germline mutation in a patient with Li-Fraumeni Syndrome and three metachronous malignancies. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2002;128:456-60.
52. Kollipara R, Cooley LD, Horii KA, Hetherington ML, LeBoit PE, Singh V, et al. Spitzoid melanoma in a child with Li-Fraumeni syndrome. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2014;17(1):64-9.
53. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(9):1295-305.

54. Giavedoni P, Ririe M, Carrera C, Puig S, Malvehy J. Familial melanoma associated with Li-Fraumeni Syndrome and Atypical Mole Syndrome: total-body digital photography, dermoscopy and confocal microscopy. *Acta Dermato-Venereologica*. 2017;97(6):720-3.
55. Benjamin CL, Ananthaswamy HN. p53 and the pathogenesis of skin cancer. *Toxicology and applied pharmacology*. 2007;224(3):241-8.
56. Sarasin A, Giglia-Mari G. p53 gene mutations in human skin cancers. *Experimental dermatology*. 2002;11:44-7.
57. Kamihara J, Rana HQ, Garber JE. Germline TP 53 Mutations and the Changing Landscape of Li-Fraumeni Syndrome. *Human mutation*. 2014;35(6):654-62.
58. Smith ML, Fornace Jr AJ. p53-mediated protective responses to UV irradiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(23):12255-7.
59. Kuerbitz SJ, Plunkett BS, Walsh WV, Kastan MB. Wild-type p53 is a cell cycle checkpoint determinant following irradiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992;89(16):7491-5.
60. Hall P, McKee P, Menage H, Dover R, Lane D. High levels of p53 protein in UV-irradiated normal human skin. *Oncogene*. 1993;8(1):203-7.
61. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of melanoma. *Medical sciences*. 2021;9(4):63.
62. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clinics in dermatology*. 2009;27(1):3-9.
63. Waseh S, Lee JB. Advances in melanoma: epidemiology, diagnosis, and prognosis. *Frontiers in Medicine*. 2023;10:1268479.
64. Wassberg C, Thörn M, Yuen J, Ringborg U, Hakulinen T. Second primary cancers in patients with cutaneous malignant melanoma: a population-based study in Sweden. *British journal of cancer*. 1996;73(2):255-9.
65. Siskind V, Hughes MCB, Palmer JM, Symmons JM, Aitken JF, Martin NG, et al. Nevus, family history, and fair skin increase the risk of second primary melanoma. *Journal of investigative dermatology*. 2011;131(2):461-7.

66. ODOS MELANOMA: PREVENCIJA, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS, (2022).
67. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer biology & therapy*. 2019;20(11):1366-79.

11. PRIEDAI

11.1 Paveikslų sąrašas

1 pav. Autosominiu dominantiniu būdu paveldimas Li-Fraumeni sindromas.	8
2 pav. Atipinis apgamas skalpo odoje.	11
3 pav. Atipinis apgamas galvos plaukuotoje dalyje.	12
4 pav. Tamsiai ruda papulė nelygiais kraštais viršutinėje nugaros dalyje.	15
5 pav. Neaiškių ribų papulė, padidintas vaizdas	16
6 pav. Ląstelės ciklas LFS nesergančio (A) ir LFS sergančio (B) organizme.	18
7 pav. UVB spindulių poveikis sveikoje ląstelėje.	25
8 pav. UVB spindulių poveikis keratinocitams, esant TP53 mutacijai.	26
9 pav. Odos navikų kumuliacinė rizika LFS pacientų populiacijoje (54)	30

11.2 Lentelių sąrašas

1 lentelė. Paciento anamnezė bei taikytas gydymas chronologine tvarka.	13
2 lentelė. Skirtingų lyčių rizika susirgti onkologine liga iki 70 metų amžiaus, pritaikyta pagal Mai <i>et al.</i> (35)	21
3 lentelė. Mokslinėje literatūroje aprašyti LFS sindromu sergantiems pacientams pasireiškę odos melanomos atvejai	27

12. PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju mokslinio darbo vadovui jaun. asist. Domantui Stundžiui už pagalbą, palaikymą ir patarimus rašant baigiamąjį magistrinį rašto darbą. Esu labai dėkinga už paskirtą laiką ir įdėtas pastangas, siekiant tinkamai aprašyti šį išskirtinį klinikinį atvejį.