

VU Research Portal

Li-Fraumeni syndrome, clinical and molecular genetics

Ruijs, M.W.G.

2010

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Ruijs, M. W. G. (2010). *Li-Fraumeni syndrome, clinical and molecular genetics*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Addendum

LI-FRAUMENI SYNDROME: GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

In collaboration with the Netherlands Foundation for the Detection of Hereditary Tumours (STOET) and the Workgroup for Clinical Cancer Genetics in the Netherlands (WKO).

LI-FRAUMENI SYNDROME: GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

Diagnostic clinical criteria

Li-Fraumeni syndrome (LFS) [1]:

1. sarcoma < 45 years, and
2. cancer < 45 years in a first-degree relative, and
3. cancer < 45 years or sarcoma at any age in another first- or second-degree relative in the same lineage

Li-Fraumeni-like syndrome (LFL) [2]:

1. childhood cancer or sarcoma, brain tumour or adrenal cortical carcinoma < 45 years, and
2. a typical LFS cancer (sarcoma, breast cancer, brain tumour, leukaemia, or adrenal cortical carcinoma) diagnosed at any age in a first- or second-degree relative, and
3. cancer < 60 years in another first- or second-degree relative in the same lineage

Inheritance pattern: Autosomal dominant

Prevalence: Rare. As of April 2009, in the Netherlands 47 LFS/LFL families have been identified. Among 180 families tested 24 (13%) carried a pathogenic germline *TP53* mutation.

Clinical presentation: High risk for a range of malignant tumours at relatively young age; the main tumour types are sarcoma, brain tumour, breast cancer, leukaemia and adrenal cortical carcinoma. Multiple primary cancers are common [1-6]

Gene: *TP53* (chromosome 17p13.1)

Mutation analysis: Pathogenic *TP53* mutations – mostly missense mutations - have been found in up to 75% of LFS and 40% of LFL kindreds [7]. Because *TP53* germline mutations were also detected in “sporadic” patients with early-onset and/or multiple cancers, Chompret et al.[8] developed novel criteria for *TP53* mutation testing in 2001. Tinat et al. revised these Chompret criteria in 2009 [9].

Mutation detection rate: (in the literature)	LFS-families [7]	75%
	LFL-families [7]	40%
	Chompret criteria [8]	29-36%

***TP53* germline mutation testing in the Netherlands**

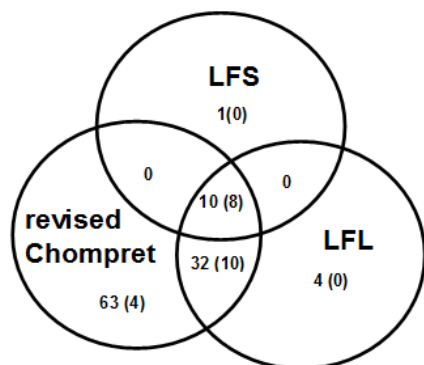
In the Netherlands, from 1995 until April 2008, 180 families were tested for *TP53* germline mutations. These 180 families were divided into four subgroups by family type: revised Chompret criteria, LFS, LFL and LFS-suspected (Table 1). A Venn diagram shows the overlap of families fulfilling the LFS, LFL and revised Chompret criteria (Figure 1). In the Netherlands the proportion of *TP53* mutations in families that fulfil the revised Chompret criteria is 21%, in LFS families 73% and in LFL families 28%. The revised Chompret criteria show a sensitivity of 92% (22/24), the LFS/LFL criteria show a sensitivity of 75% (18/24).

Table 1. Number of families (n = 180) presented for *TP53* germline mutation analysis in the Netherlands and the *TP53*-positive results (n = 24)

(family) history	Number of families*	<i>TP53</i> positive families
Revised Chompret (including 10 LFS and 31 LFL)	105	22 (21%)
LFS	11	8 (73%)
LFS not fulfilling revised Chompret	1	0 (0%)
LFL	36	10 (28%)
LFL not fulfilling revised Chompret	4	0 (0%)
4) LFS-suspected (not fulfilling revised Chompret, LFS, LFL)	70	2 (2.9%)
At least 2 primary tumours	30	0
2 first degree relatives with cancer (at least 1 typical LFS tumour)	19	0
early onset sarcoma or brain tumour (<21 years)	9	1
breast cancer before 35 years	12	1

*Total number of families tested for *TP53* germline mutations: 105 + 1 + 4 + 70 = 180

Figure 1. Venn diagram of families that fulfil the LFS, LFL and revised Chompret criteria.



Number of families are given, in brackets are the mutation positive families (n=22).

Two *TP53* germline mutations are not included in the figure because they were found in patients that did not fulfil the criteria that are shown here.

Based on the above-mentioned results, i.e. the highest sensitivity for finding a *TP53* germline mutation and a mutation detection rate above 20%, in combination with data from the literature, the following criteria for referral for genetic counselling and *TP53* mutation analysis are proposed:

Criteria for referral for genetic counselling and *TP53* germline mutation testing:

Families that fulfil the revised Chompret criteria:

Tumour belonging to the LFS tumour spectrum (sarcoma, brain tumour, premenopausal breast cancer, adrenal cortical cancer, leukaemia, lung bronchoalveolar cancer) before 46 years of age, and

LFS tumour before 56 years of age (except breast cancer when proband had breast cancer) or multiple tumours in first- or second-degree relative

OR

multiple tumours (except multiple breast tumours), two of which belong to the LFS tumour spectrum, the first of which occurred before 46 years of age

OR

adrenal cortical cancer or choroid plexus tumour, irrespective of family history

In case of childhood sarcoma (mutation detection rate 3-9%[10-12]) and breast cancer before 30 years of age (mutation detection rate 0-8%) *TP53* germline mutation testing could be considered.

So far, limited data on the uptake for mutation analysis and the psychological impact of the knowledge of being a *TP53* germline mutation carrier are available. The uptake for mutation analysis varies between 25% and 40% [13-15], the studied population of having a 50% mutation carrier risk was small (16, 57 and 57 individuals, respectively). In Dutch families the uptake seems to be more than 50% (personal communication, dr. E. Bleiker). Dorval et al. [16] found that the participants were accurate in predicting their emotional reactions to disclosure of their test results and that a correct prediction was associated with psychological adjustment when the test result was known.

Surveillance procedures and other recommendations for *TP53* germline mutation carriers and their family members

- Yearly surveillance is optional. Information about early signs of cancer should be given.
- Yearly breast cancer screening from 20-25 years. Because mammography might have adverse effects through radiation, although low dose, screening by MRI might be a good alternative[17-20]. However, in the Netherlands, there is no consensus on the use of mammography.
- An individual screening program can be considered for each family, based upon the tumour types occurring in *TP53* mutation carriers in that particular family.
- Avoidance of CT scanning, because of the relatively high radiation dose.
- Avoidance of radiotherapy whenever possible. Tumour development is reported in the radiotherapy field for treatment of the first tumour [21-23].

Decision making regarding diagnosis and management in Li-Fraumeni families is preferable done in multidisciplinary (family) cancer clinics.

Reference List

- (1) Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, Miller RW. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988 Sep 15;**48**(18):5358-62.
- (2) Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM, Harris M, Jones PH, Binchy A, Crowther D, Craft AW, Eden OB, Evans DGR, Thompson E, Mann JR, Martin J, Mitchell ELD, Santibanez-Koref MF. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res* 1994 Mar 1;**54**(5):1298-304.
- (3) Nichols KE, Malkin D, Garber JE, Fraumeni JF, Jr., Li FP. Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 Feb;**10**(2):83-7.
- (4) Bougeard G, Sesboue R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Tinat J, Brugieres L, Chompret A, de Paillerets BB, Stoppa-Lyonnet D, Bonaiti-Pellie C, Frebourg T. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet* 2008 Aug;**45**(8):535-8.
- (5) Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, Han JH, Lowstuter K, Longmate J, Sommer SS, Weitzel JN. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol* 2009 Mar 10;**27**(8):1250-6.
- (6) Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF, Jr., Li FP. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1998 Apr 15;**90**(8):606-11.
- (7) Varley JM. Germline TP53 mutations and Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat* 2003 Mar;**21**(3):313-20.
- (8) Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, Brugieres L, Pages S, Feunteun J, Bonaiti-Pellie C. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet* 2001 Jan;**38**(1):43-7.
- (9) Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E, Caron O, Bressac-de Paillerets B, Berthet P, Dugast C, Bonaiti-Pellie C, Stoppa-Lyonnet D, Frebourg T. 2009 Version of the Chompret Criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009 Sep;**27**:e108-9 [Epub 2009 Aug 3].
- (10) McIntyre JF, Smith-Sorensen B, Friend SH, Kassell J, Borresen AL, Yan YX, Russo C, Sato J, Barbier N, Miser J, . Germline mutations of the p53 tumor suppressor gene in children with osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994 May;**12**(5):925-30.
- (11) Diller L, Sexsmith E, Gottlieb A, Li FP, Malkin D. Germline p53 mutations are frequently detected in young children with rhabdomyosarcoma. *J Clin Invest* 1995 Apr;**95**(4):1606-11.
- (12) 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 Apr;**72**(4):975-83.
- (13) Evans DG, Maher ER, Macleod R, Davies DR, Craufurd D. Uptake of genetic testing for cancer predisposition. *J Med Genet* 1997 Sep;**34**(9):746-8.
- (14) Peterson SK, Pentz RD, Blanco AM, Ward PA, Watts BG, Marani SK, James LC, Strong LC. Evaluation of a decision aid for families considering p53 genetic counseling and testing. *Genet Med* 2006 Apr;**8**(4):226-33.
- (15) Patenaude AF, Schneider KA, Kieffer SA, Calzone KA, Stopfer JE, Basili LA, Weber BL, Garber JE. Acceptance of invitations for p53 and BRCA1 predisposition testing: factors influencing potential utilization of cancer genetic testing. *Psychooncology*. 5, 241-250. 1996.
Ref Type: Generic
- (16) Dorval M, Patenaude AF, Schneider KA, Kieffer SA, DiGianni L, Kalkbrenner KJ, Bromberg JI, Basili LA, Calzone K, Stopfer J, Weber BL, Garber JE. Anticipated versus actual emotional reactions to disclosure of results of genetic tests for cancer susceptibility: findings from p53 and BRCA1 testing programs. *J Clin Oncol* 2000 May;**18**(10):2135-42.
- (17) Berrington de Gonzalez A, Berg CD, Visvanathan K, Robson M. Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009 Feb 4;**101**(3):205-9.
- (18) Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD, Jr. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002 Aug;**158**(2):220-35.
- (19) Elsalamoty H, Elzawawi MS, Mohammad S, Herial N. Increasing accuracy of detection of breast cancer with 3-T MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2009 Apr;**192**(4):1142-8.
- (20) Schouten van der Velden AP, Boetes C, Bult P, Wobbes T. The value of magnetic resonance imaging in diagnosis and size assessment of in situ and small invasive breast carcinoma. *Am J Surg* 2006 Aug;**192**(2):172-8.
- (21) Nutting C, Camplejohn RS, Gilchrist R, Tait D, Blake P, Knee G, Yao WQ, Ross G, Fisher C, Eeles R. A patient with 17 primary tumours and a germ line mutation in TP53: tumour induction by adjuvant therapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000;**12**(5):300-4.
- (22) Limacher JM, Frebourg T, Natarajan-Ame S, Bergerat JP. Two metachronous tumors in the radiotherapy fields of a patient with Li-Fraumeni syndrome. *Int J Cancer* 2001 Aug 20;**96**(4):238-42.
- (23) Salmon A, Amikam D, Sodha N, Davidson S, Basel-Vanagaite L, Eeles RA, Abeliovich D, Peretz T. Rapid development of post-radiotherapy sarcoma and breast cancer in a patient with a novel germline 'de-novo' TP53 mutation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007 Sep;**19**(7):490-3.

Dankwoord

Niet altijd was ik er van overtuigd dat ik ooit aan een dankwoord zou beginnen, maar het voelt goed nu het dan echt zover gekomen is. Uiteraard wil ik iedereen die heeft bijgedragen aan het tot stand komen van dit proefschrift van harte bedanken.

Het onderwerp voor mijn proefschrift heb ik te danken aan mijn copromotoren, Dr. L.J. van 't Veer en Dr. F.H. Menko. Beste Laura, bedankt voor je tijd en energie en je gave om me met je enthousiasme uit ieder dipje te halen. Ook tijdens je sabbatical in Amerika kon ik tijdens ieder bezoekje aan Nederland bij je binnen vallen. Dank voor je begeleiding. Beste Fred, ook jij bedankt voor de begeleiding en tijd om mijn teksten zorgvuldig door te lezen en goede suggesties te geven. Altijd wist je weer vele correcties, overigens allemaal terecht, aan te brengen. Excuses voor mijn Engels, gelukkig heeft mevrouw Bieger (bedankt!) me een paar keer uit de brand geholpen.

Prof.dr. L.P. ten Kate, promotor, beste Leo, fijn dat je mijn promotor wilde zijn. In 2003 begon ik in de VU als ANIOS om in 2004 de opleiding tot klinisch geneticus te starten met jou als opleider. Bedankt voor je altijd heldere vragen en commentaar en je altijd hele snelle reacties op mijn emails. Ook al is het niet vóór je verjaardag gelukt, ik vind het leuk dat je er als promotor bij kunt zijn.

Prof.dr. J.E. Meijers-Heijboer, promotor, beste Hanne, waar ik mijn opleiding tot klinisch geneticus bij Leo begon, heb ik mijn opleiding afgerond met jou als opleider. Bedankt voor je stimulerende begeleiding en inspirerende supervisie. Dank voor de tijd die ik mocht nemen voor mijn onderzoek en fijn dat je als promotor bij mijn proefschrift betrokken kon zijn.

Daarnaast wil ik natuurlijk de leden van de leescommissie, prof.dr. E. Boven, prof.dr. G.J.L. Kaspers, prof. dr.ir. F.E. van Leeuwen, prof. dr. D. Malkin en dr. S. Verhoef, van harte bedanken voor het beoordelen van het manuscript. Beste Senno, voor jou een speciaal woord van dank. Toen ik als ANIOS in het AMC werkzaam was, besprak ik de mogelijkheid van het starten van promotie onderzoek met je en stelde je voor eens met Laura van 't Veer te gaan praten in het NKI-AVL. Tijdens mijn onderzoekstijd kon ik altijd met al mijn vragen bij je terecht, bedankt daarvoor. Leuk om nu als directe collega's in het NKI-AVL werkzaam te zijn.

Natuurlijk wil ik alle medeauteurs van harte bedanken voor hun bijdrage. Daarnaast wil ik de mensen in het lab bedanken, die me wegwijs hebben gemaakt en me hebben bijgestaan in het verrichten van mijn proeven. Roelof, bedankt voor alle *TP53* analyses en MLPA's.

Inmiddels "oud" collega's van de VU, ruim 6 jaar heb ik als ANIOS en AIOS bij jullie doorgebracht, bedankt voor jullie leuke samenwerking, ik heb het altijd erg naar m'n zin gehad. Assistenten, Arjan, Fleur, Gea, Kyra, Margot, Muriel, Petra C, Petra Z en Phillis, jullie zijn een leuke club, ik zal jullie missen. Gelukkig lachen jullie me iedere werkdag vanaf mijn bureau toe.

Nieuwe collega's van de Polikliniek Familiaire Tumoren, ik liep natuurlijk al een tijdje bij jullie rond, maar nu wat meer dagen en in een andere rol, ik heb er zin in!

Lieve vrienden, familie en schoonfamilie, bedankt voor de welkome ontspanning en afleiding, gezelligheid, regelmatige etentjes en oppas. Cindy, Maryann en Matias, heel erg jammer dat jullie er op deze dag niet bij zullen zijn, maar gelukkig zijn jullie recent over geweest uit Australië om even bij te kletsen. Lucas, Madelon en Ben, gezellig onze weekend dates, Wijnand en co, zin in de zomervakantie, en Herman, nogmaals bedankt voor het ophalen van de ringbanden voor de leescommissie. (Cuca) Meiden; A, Alex, Goo, Gyth, Marjo en Mir, heerlijk dat onze gezellige dates gewoon zijn blijven doorgaan. Misschien dachten jullie dat die borrel nooit meer zou komen, maar nu is het dan zover.

Mijn paranimfen, Marjolein van der Wösten-van Baal en Mirjam van Roij. Lieve Marjo, al sinds het allereerste busje naar Anna's Hoeve de allerbeste maatjes, ik hoop dat dat altijd zo mag blijven, fijn dat je mijn paranimf wilde zijn. Lieve Mirjam, was erg blij met jou als kamergenoot. Ik vind het dan ook jammer geen kamergenootjes meer te zijn, maar gelukkig betekent dat niet het einde van de vriendschap, leuk dat je mijn paranimf wilde zijn.

Lieve paps en mams, bedankt dat jullie er altijd voor me zijn geweest. Paps, jammer dat je deze dag niet meer mee mag maken, in gedachte ben je erbij. Mams, fijn dat je er bent, ook al weet ik dat het moeilijk is zonder ons pap. Je bent sterk en springt enorm veel bij in Badhoevedorp, bijvoorbeeld de woensdagmiddagen die ik kon gebruiken om aan dit proefschrift te werken. Bedankt voor alles!

Lieve Koen, bedankt dat je er altijd voor me bent. Voor een knuffel, voor afleiding en ontspanning, voor je relativiseringsvermogen, om tegen te kunnen spuien of lekker te tennissen. Ik wil niet zonder je. En dan natuurlijk Luuk en Bente, jullie zijn geweldig en ik geniet zoveel van jullie. Door jullie drieën krijg ik steeds weer volop energie om vanalles aan te kunnen, ik hou van jullie!

Curriculum Vitae

Curriculum Vitae

Mariëlle Ruijs werd geboren op 2 maart 1974 te 's Hertogenbosch. Na het VWO op het Titus Brandsma Lyceum in Oss begon zij in 1992 met de studie Medische Biologie aan de Universiteit van Amsterdam en behaalde zij haar propedeuse. Toen zij het jaar daarna werd ingeloot studeerde zij vanaf 1993 geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam (UvA). Het artsexamen werd Cum Laude behaald in juni 2000. Zij begon als ANIOS interne geneeskunde in het Kennemer Gasthuis in Haarlem. Sinds december 2000 is zij werkzaam in de klinische genetica. In eerste instantie als ANIOS op de afdeling klinische genetica in het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam. In 2002 is zij overgestapt naar het NKI-AVL in Amsterdam om haar promotie-onderzoek te starten als arts-onderzoeker. In april 2004 werd de opleiding tot klinisch geneticus begonnen in het VU Medisch Centrum in Amsterdam. De opleiding werd 1,5 jaar onderbroken om verder aan haar promotie-onderzoek te kunnen werken. De opleiding tot klinisch geneticus heeft zij eind oktober 2009 afgerond en per 1 november 2009 is zij werkzaam als klinisch geneticus op de polikliniek familiale tumoren in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis in Amsterdam.

Mariëlle woont samen met Koen Onkenhout, zij hebben samen twee kinderen, Luuk (2005) en Bente (2007).

List of publications

List of publications

CRM Lammens, EMA Bleiker, NK Aaronson, AHJ T Vriends, MGE Ausems, MCE Jansweijer, A Wagner, RH Sijmons, AMW van den Ouweland, RB van der Luijt, L Spruijt, EB Gomez-Garcia, MWG Ruijs, S Verhoef. Attitude towards pre-implantation genetic diagnosis for hereditary cancer. *Familial Cancer* 2009 Jul 30. [Epub ahead of print]

MWG Ruijs, A Broeks, FH Menko, MGEM Ausems, A Wagner, R Oldenburg, H Meijers-Heijboer, LJ van 't Veer, S Verhoef. The contribution of CHEK2 to the TP53-negative Li-Fraumeni phenotype. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2009, Feb 17;7(1):4

GS Atwal, R Rabadan, G Lozano, LC Strong, MWG Ruijs, MK Schmidt, LJ van 't Veer, H Nevanlinna, J Tommiska, K Aittomäki, G Bougeard, T Frebourg, AJ Levine, GL Bond. An information-theoretic analysis of genetics, gender and age in cancer patients. *PLoS One* 2008 Apr; 3(4):e1951

MWG Ruijs, LP van Hest, A Wagner, C van de Meer, S Verhoef, LJ van 't Veer, H Meijers-Heijboer. Two TP53 germline mutations in a family with Li-Fraumeni syndrome. *Familial Cancer* 2007;6(3):31-36

T van Meurs, JM van Hagen, MR van de Scheur, H Vermaat, MWG Ruijs, HM van den Hoogenband, TM Starink. Classic pseudoxanthoma elasticum in a patient with sickle cell disease. *Journal of American Academic Dermatology* 2007 Jan;56(1):170-171

MWG Ruijs, MK Schmidt, H Nevanlinna, J Tommiska, K Aittomäki, R Pruntel, S Verhoef, LJ van 't Veer. The single nucleotide polymorphism 309 in the MDM2 gene contributes to the Li-Fraumeni syndrome phenotype. *European Journal of Human Genetics* 2007 Jan;15(1):110-114

MWG Ruijs, S Verhoef, G Wigbout, R Pruntel, AN Floore, D de Jong, LJ van 't Veer, FH Menko. Late-onset common cancers in a kindred with an Arg213Gln TP53 germline mutation. *Familial Cancer* 2006;5(2):169-174

MWG Ruijs, RN van Andel, J Oshima, K Madan, AW Nieuwint, CM Aalfs. Atypical progeroid syndrome: an unknown helicase gene defect? *American Journal of Medical Genetics A*. 2003 Jan 30;116A(3):295-299

MWG Ruijs, S Verhoef, MA Rookus, R Pruntel, AH van der Hout, RH Sijmons, F Hogervorst, C Aalfs, A Wagner, MGEM Ausems, N Hoogerbrugge, C van Asperen, EB Gomez-Garcia, H Meijers-Heijboer, LP ten Kate, FH Menko, LJ van 't Veer. TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different family subtypes. Submitted.

