

# Li-Fraumeni 综合征

张学斌 阎晓玲 金树梅 唐帆 韩竹语

**【摘要】** **目的** 总结 1 例以胶质母细胞瘤为临床表现的 Li-Fraumeni 综合征患者的临床病理学特点。**方法与结果** 女性患者, 33 岁, 以无明显诱因的左侧肢体抽搐发病, 头部 MRI 显示右侧额顶叶交界区占位性病变, 增强扫描病灶呈“花环”样强化征象, 行右侧顶叶占位性病变切除术。术中切开右侧顶叶皮质 2.50 cm, 其下即见肿瘤组织, 呈椭圆形, 大小约 5 cm × 4 cm × 3 cm, 质地柔软, 紫红色, 边界清晰, 血供丰富, 分块全切除肿瘤。组织学形态, 胶质细胞异型性增生明显, 部分区域呈梭形伴大量瘤巨细胞; 免疫组织化学染色, 肿瘤细胞胞质表达胶质纤维酸性蛋白、胞核弥漫性表达 P53 蛋白, Ki-67 抗原标记指数为 25%; 网织纤维染色呈阴性; 分子病理学检查未检测到异柠檬酸脱氢酶 1/2 (*IDH1/2*) 基因外显子 4 突变、端粒酶逆转录酶 (*TERT*) 基因启动子突变和 O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶 (*MGMT*) 基因甲基化, 荧光原位杂交未检测到染色体 1p/19q 共缺失。病理诊断为 (右侧顶叶) 胶质母细胞瘤, IDH-野生型 (WHO IV 级)。患者共住院 15 d, 出院后随访至 2016 年, 死亡。详细追问家族史得知患者家系有肿瘤病史: 其姊罹患右侧乳腺癌, 其父因胃癌死亡, 祖母因乳腺癌死亡, 叔父因肺癌死亡, 伯父因造血系统肿瘤死亡。进一步对患者胶质母细胞瘤标本和右侧乳腺浸润性导管癌标本行 *TP53* 基因检测, 均未检测到突变; 对冻存的血液标本行全外显子测序, *TP53* 基因存在 c.1009C > T (p.Arg337Cys) 杂合致病性突变, 为错义突变。最终诊断为 Li-Fraumeni 综合征, 该家系诊断为 Li-Fraumeni 综合征家系。**结论** Li-Fraumeni 综合征是遗传性肿瘤综合征, 呈常染色体显性遗传, 以乳腺癌、骨与软组织肉瘤、中枢神经系统肿瘤和肾上腺皮质肿瘤等高肿瘤发病风险为特征, *TP53* 基因是最常见的 Li-Fraumeni 综合征相关致病基因。

**【关键词】** Li-Fraumeni 综合征; 胶质母细胞瘤; 免疫组织化学; 病理学; 遗传学

## Li-Fraumeni syndrome

ZHANG Xue-bin, YAN Xiao-ling, JIN Shu-mei, TANG Fan, HAN Zhu-yu  
Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China  
Corresponding author: ZHANG Xue-bin (Email: paul\_tijmu@126.com)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the clinicopathological features of Li-Fraumeni syndrome (LFS) manifested as glioblastoma. **Methods and Results** A 33-year-old female patient presented hyperspasmia of left extremities. Head MRI showed space-occupying lesion on the right fronto-parietal junction, and contrast-enhanced scanning revealed "garland" enhancement of the lesion. The patient underwent surgical resection. During the operation, an oval tumor was visible after the right parietal cortex was cut open for 2.50 cm, which was about 5 cm × 4 cm × 3 cm in size. The tumor was soft and purple, with clear boundary and rich blood supply, and was totally removed through piecemeal resection. Microscopic examination found obvious dysplasia of glial cells, spindle shape in some areas, and a large number of giant tumor cells. Immunohistochemical staining showed that the tumor cells expressed glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cytoplasm and P53 protein in nuclei. Ki-67 labeling index was 25%. Reticular fiber staining was negative. Molecular pathological examination did not detect isocitrate dehydrogenase 1/2 (*IDH1/2*) gene exon 4 mutation, telomerase reverse transcriptase (*TERT*) promoter mutation, or methylation of O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase (*MGMT*). Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis did not reveal codeletion of 1p/19q. The integrated diagnosis was (right parietal) glioblastoma, IDH-wild type (WHO grade IV). The patient was hospitalized for 15 d and died in 2016. Previous family medical history showed her older sister suffered from right breast cancer, her father died of gastric cancer, her grandmother died of breast cancer, her uncles died of lung cancer and hematopoietic system tumor. Samples from the

patient's glioblastoma and right mammary gland invasive duct carcinoma were collected for *TP53* gene detection, but no mutation was found. Further, whole exome sequencing (WES) on the patient's freezing blood samples showed *TP53* gene c.1009C > T (p.Arg337Cys) pathogenic heterozygous mutation (missense mutation). Combined with the family cancer history, a clinical diagnosis of the patient was Li-Fraumeni syndrome, and her family was Li-Fraumeni syndrome pedigree. **Conclusions** Li-Fraumeni syndrome is a hereditary tumor syndrome with autosomal dominant inheritance, characterized by high risk of breast cancer, bone and soft tissue sarcoma, brain tumor and adrenocortical cancer, and *TP53* gene is the most common gene associated with Li-Fraumeni syndrome.

**【Key words】** Li-Fraumeni syndrome; Glioblastoma; Immunohistochemistry; Pathology; Genetics

Li-Fraumeni 综合征(LFS)是遗传性肿瘤综合征,呈常染色体显性遗传,以乳腺癌(女性绝经前乳腺癌)、骨与软组织肉瘤、中枢神经系统肿瘤和肾上腺皮质肿瘤等高肿瘤发病风险为特征, Li-Fraumeni 综合征最常见的致病基因是 *TP53* 基因,有 70% ~ 80% 的 Li-Fraumeni 综合征家系可以检测到 *TP53* 基因种系致病性突变。本文回顾分析 1 例以胶质母细胞瘤为临床表现的 Li-Fraumeni 综合征患者的临床表现、病理学特点、基因检测和遗传学信息,并复习相关文献,以期提高临床医师对疾病的认识。

### 病历摘要

患者 女性,33 岁,主因左侧肢体抽搐 1 d,于 2014 年 7 月 18 日入院。患者入院前 1 d 无明显诱因出现左侧肢体抽搐,持续约 2 min 后自行缓解,无口吐白沫、双眼上翻,无大小便失禁,无意识障碍,无恶心、呕吐,无双眼视物模糊、视物变形、复视。外院行 CT 检查显示,右侧顶叶占位性病变。为求进一步诊断与治疗,遂至我院就诊。患者自发病以来,精神、睡眠尚可,饮食正常,大小便正常,体重无明显变化。

既往史 患者 2005 年罹患左侧乳腺浸润性导管癌,行乳腺癌根治术;2011 年罹患右侧乳腺浸润性导管癌伴腋窝淋巴结转移(1/11 个),实验室检查雌激素受体、孕激素受体和表皮生长因子受体 2 (EGFR2)均呈阴性,行乳腺癌根治术,术后予药物治疗(具体方案不详);无其他慢性病病史和传染性疾病病史;否认过敏史。

体格检查 患者体温 36.4 °C,脉搏 74 次/min,呼吸 19 次/min,血压 136/62 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa);全身皮肤无黄染、出血点和结节,浅表淋巴结无肿大,双侧乳房缺如;心、肺、腹部检查无明显异常。神经系统检查:神志清楚,语言流利;双

侧瞳孔等大、等圆,直径约 2.50 mm,对光反射灵敏;伸舌居中;四肢肌力和肌张力正常,共济运动和感觉系统检查正常,生理反射存在,病理反射未引出,脑膜刺激征阴性。

辅助检查 实验室检查:血常规、肝功能试验、凝血功能和免疫学指标均于正常值范围。头部 MRI 检查:T<sub>1</sub>WI 增强扫描显示右侧额顶叶交界区占位性病变,呈“花环”样明显强化(图 1a);FLAIR 成像增强扫描显示,病变呈高信号,周围可见明显水肿(图 1b)。胸部 X 线和心电图检查未见明显异常。

诊断与治疗经过 临床诊断为右侧顶叶占位性病变,考虑转移瘤可能性大,于 2014 年 7 月 24 日于气管插管全身麻醉下行开颅探查术+右侧顶叶肿瘤切除术。术中切开右侧顶叶皮质 2.50 cm,其下即见肿瘤组织,呈椭圆形,大小约 5 cm × 4 cm × 3 cm,质地柔软,紫红色,边界清晰,血供丰富,分块全切除肿瘤,行组织病理学检查。(1)大体标本观察:手术切除组织标本为灰白、灰红色不整形组织数块,共计约 4 cm × 3 cm × 2 cm 大小,切面呈灰红色,实性,质地柔软,无包膜。经体积分数为 4% 的中性甲醛溶液固定,常规脱水、透明、石蜡包埋,制备 4 μm 连续脑组织切片,行 HE 染色和免疫组织化学染色。(2)HE 染色:胶质细胞异型性增生明显,部分区域呈梭形(图 2a)伴大量瘤巨细胞(图 2b)。(3)免疫组织化学染色:采用 EnVision 二步法,检测用试剂盒为德国 Leica 公司产品;检测用抗体包括胶质纤维酸性蛋白(GFAP, 1:100)、P53 蛋白(P53, 1:100)、CD34 (1:100)、CD68(1:100)和 Ki-67 抗原(1:100),均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。结果显示,肿瘤细胞胞质不同程度表达 GFAP(图 3a)、胞核弥漫性表达 P53(图 3b),不表达 CD34 和 CD68, Ki-67 抗原标记指数为 25%(图 3c)。(4)特殊染色:网织纤维染色阴性(图 4)。(5)分子病理学检查:取脑组织切

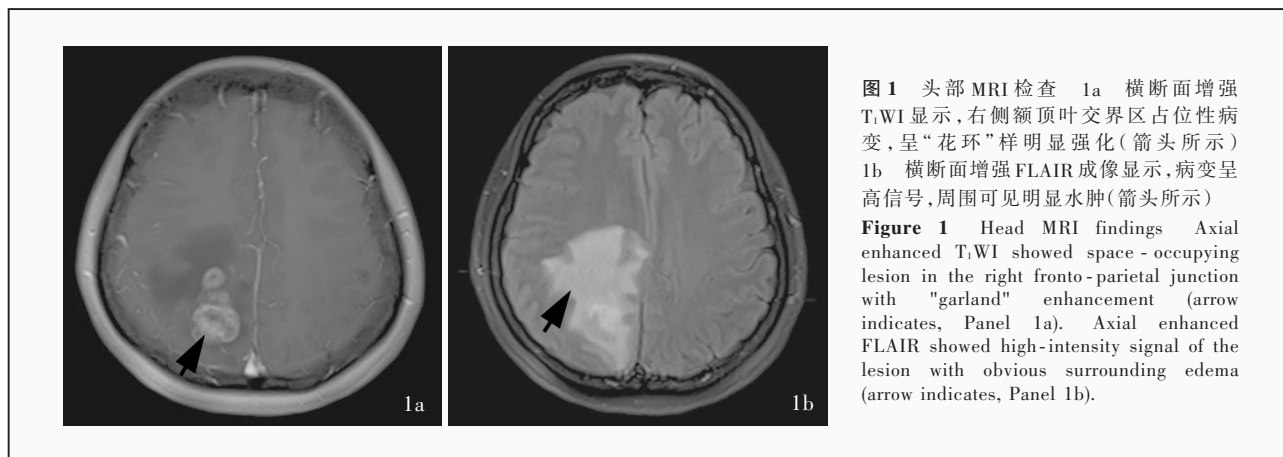


图 1 头部 MRI 检查 1a 横断面增强 T<sub>1</sub>WI 显示,右侧额顶叶交界区占位性病变,呈“花环”样明显强化(箭头所示) 1b 横断面增强 FLAIR 成像显示,病变呈高信号,周围可见明显水肿(箭头所示)

**Figure 1** Head MRI findings Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed space-occupying lesion in the right fronto-parietal junction with "garland" enhancement (arrow indicates, Panel 1a). Axial enhanced FLAIR showed high-intensity signal of the lesion with obvious surrounding edema (arrow indicates, Panel 1b).

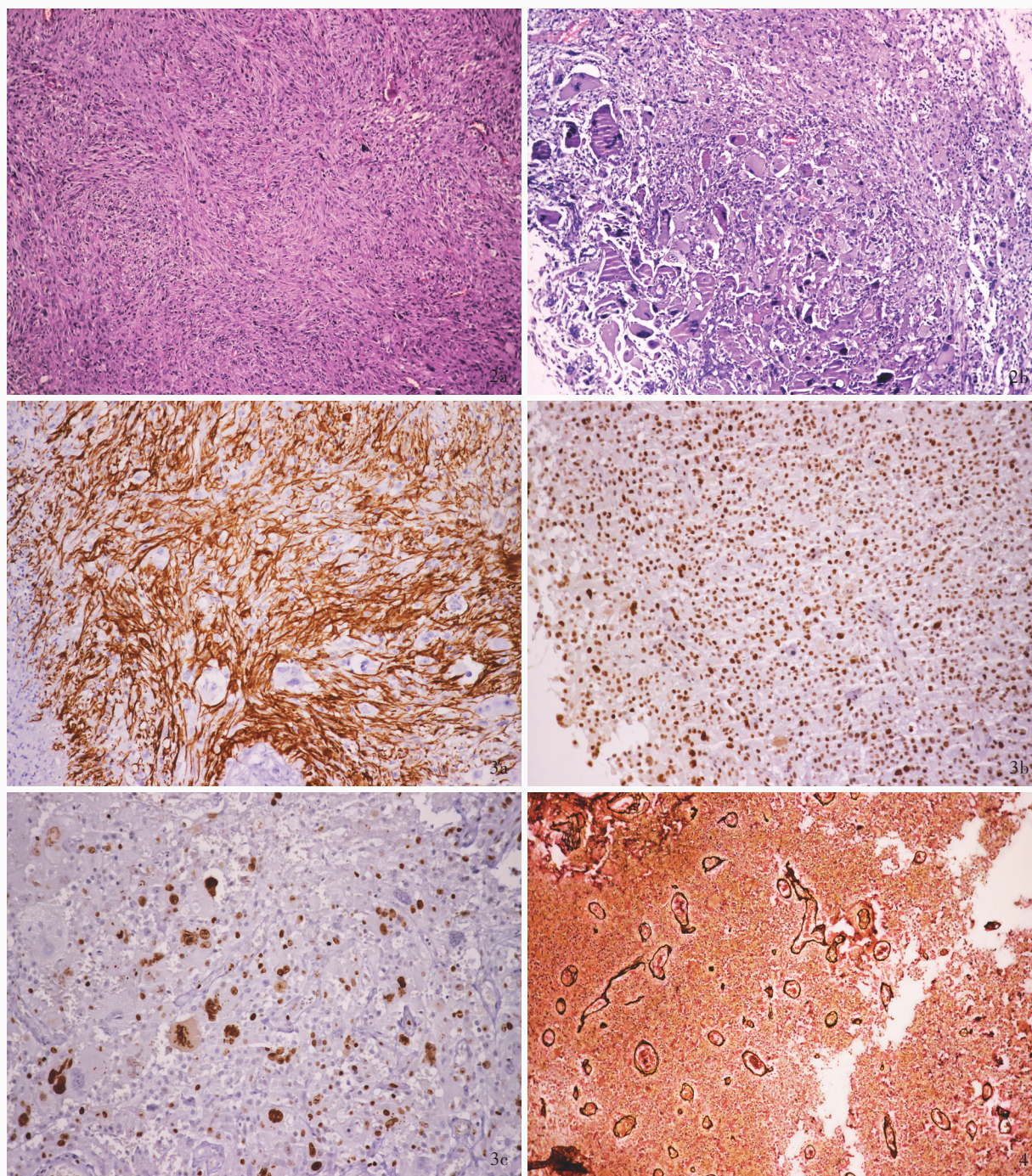
片行基因检测,结果显示,异柠檬酸脱氢酶 1/2 (*IDH1/2*) 基因外显子 4 未检测到突变,端粒酶逆转录酶 (*TERT*) 基因启动子未检测到突变, O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶 (*MGMT*) 基因未检测到甲基化;荧光原位杂交 (FISH) 未检测到染色体 1p/19q 共缺失。最终病理诊断为(右侧顶叶)胶质母细胞瘤, IDH-野生型 (WHO IV 级)。术后恢复良好,共住院 15 d,病情平稳后出院。出院后治疗方案不详,随访至 2016 年,死亡。详细追问家族史得知患者家系有肿瘤病史:其姊 2004 年罹患右侧乳腺癌(具体病理分型不详);其父 1995 年因胃癌(具体病理分型不详)死亡;其母身体健康;祖母 41 岁时因乳腺癌(具体病理分型不详)死亡;叔父 34 岁时因肺癌(具体病理分型不详)死亡;伯父 1994 年因造血系统肿瘤(具体病理分型不详)死亡;患者育有 1 子,11 岁,身体健康。取患者胶质母细胞瘤标本行 *TP53* 基因检测,未检测到突变;追踪原始病历(2011 年),取右侧乳腺浸润性导管癌标本再次行 *TP53* 基因检测,仍未检测到突变;调取此次入院冻存的血液标本行全外显子测序 (WES),结果显示, *TP53* 基因存在 c.1009C > T (p.Arg337Cys) 杂合致病性突变,为错义突变。进一步咨询遗传学家并绘制患者家系疾病谱系图(图 5),最终诊断为 Li-Fraumeni 综合征,该家系诊断为 Li-Fraumeni 综合征家系。

## 讨 论

*TP53* 基因定位于染色体 17p13.1,是重要的抑癌基因,其编码的抑癌蛋白 P53 蛋白是细胞生长、增殖和损伤修复的重要调节因子。在 *TP53* 基因变异的情况下,不能修复细胞内 DNA 损伤,从而引发癌变。*TP53* 基因突变在多种肿瘤中具有较高的发生

率,迄今已发现 20 余种突变类型,以缺失突变最为常见;6 个热点突变包括 p.Arg175His、p.Gly245Ser、p.Arg248Gln、p.Arg248Trp、p.Arg273His 和 p.Arg282Trp,可见于 20% 的 *TP53* 基因突变患者<sup>[1-2]</sup>。本文患者存在 *TP53* 基因 c.1009C > T (p.Arg337Cys) 杂合突变,为错义突变,非热点突变,即碱基的改变使编码精氨酸的密码子突变为编码半胱氨酸的密码子;该突变在千人基因组 (<http://www.internationalgenome.org/>) 和 ESP6500 数据库 (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>) 等人群基因数据库中未见收录,但在 Li-Fraumeni 综合征患者及其家系中有报道,并提示该突变可能破坏 P53 蛋白功能<sup>[3]</sup>;根据美国医学遗传学和基因组学会 (ACMG) 对变异序列的分类指南,该突变为致病性突变。

Li-Fraumeni 综合征是一种遗传易感性肿瘤综合征,发病年龄早,肿瘤发生率高<sup>[4]</sup>,呈常染色体显性遗传,以乳腺癌(女性绝经前乳腺癌)、骨与软组织肉瘤、中枢神经系统肿瘤和肾上腺皮质肿瘤等高肿瘤发病风险为特征,并且与白血病、黑色素瘤、胰腺癌、胃癌、前列腺癌等多种肿瘤发病风险增加相关;*TP53* 基因是最常见的 Li-Fraumeni 综合征相关基因,有 70% ~ 80% 的 Li-Fraumeni 综合征家系可以检测到 *TP53* 基因种系致病性突变,有 7% ~ 20% 的 Li-Fraumeni 综合征患者由新发的 *TP53* 基因种系致病性突变所致<sup>[5]</sup>。亦有个别患者无 *TP53* 基因种系突变,而存在 *CHK2* 基因缺陷<sup>[6]</sup>。1988 年, Li 和 Fraumeni 研究团队提出 Li-Fraumeni 综合征诊断标准,应同时具备以下 2 项条件<sup>[7]</sup>:(1)先证者 45 岁前明确诊断为肉瘤。(2)家系中 1 名一级或二级亲属在 45 岁前明确诊断为任何类型肿瘤,或者在任何年龄明确诊断为肉瘤。2009 年版 Chompret 标准进一步

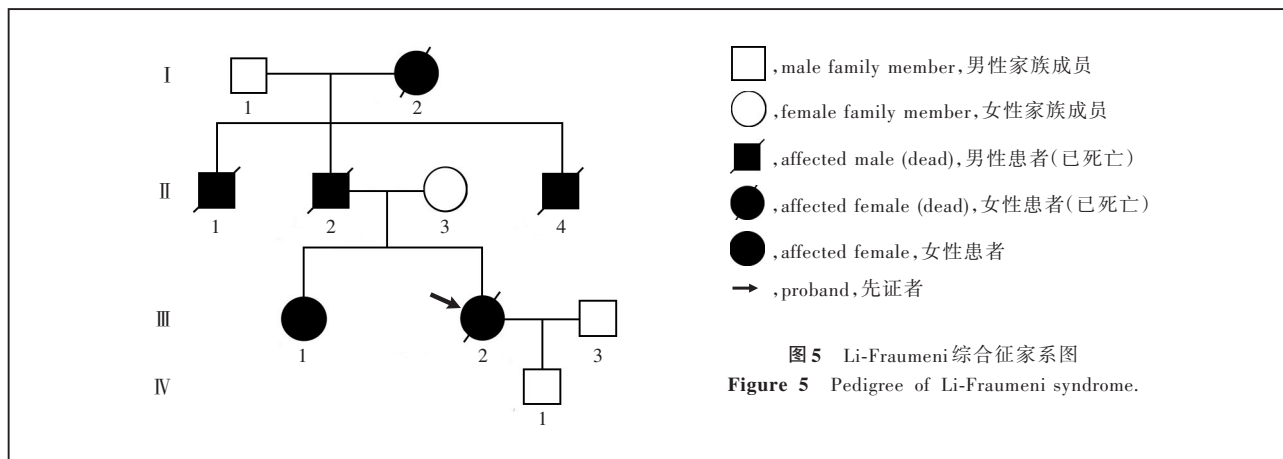


**图 2** 光学显微镜观察所见 HE 染色  $\times 100$  2a 胶质细胞异型性增生明显,部分区域肿瘤细胞呈梭形 2b 可见大量瘤巨细胞 **图 3** 光学显微镜观察所见 免疫组织化学染色(EnVision 二步法)  $\times 200$  3a 肿瘤细胞胞质表达 GFAP 3b 肿瘤细胞胞核弥漫性表达 P53 3c Ki-67 抗原标记指数为 25% **图 4** 光学显微镜观察显示,网织纤维染色阴性 Retic 染色  $\times 200$

**Figure 2** Optical microscopy findings HE staining  $\times 100$  Glial cells had obvious dysplasia, and tumor cells in some regions were spindle shaped (Panel 2a). A large number of giant tumor cells could be seen (Panel 2b). **Figure 3** Optical microscopy findings Immunohistochemical staining (EnVision)  $\times 200$  Tumor cells expressed GFAP in cytoplasm (Panel 3a). Tumor cells diffusely expressed P53 in nuclei (Panel 3b). Ki-67 labeling index was 25% (Panel 3c). **Figure 4** Optical microscopy findings showed reticular fiber staining was negative. Retic staining  $\times 200$

扩大其疾病范围并提出更新的诊断标准,具备以下任意一项条件即可<sup>[8]</sup>:(1)先证者 46 岁前明确诊断为 Li-Fraumeni 综合征谱系疾病(包括绝经前乳腺

癌、骨与软组织肉瘤、中枢神经系统肿瘤、肾上腺皮质肿瘤、白血病或细支气管肺泡癌)中的任意一种,并至少有 1 名一级或二级亲属 56 岁前明确诊断为



Li-Fraumeni 综合征谱系疾病(若先证者罹患乳腺癌则家系中不包括乳腺癌)。(2)先证者罹患多种肿瘤(除外多种乳腺肿瘤),并且其中 2 种是 Li-Fraumeni 综合征谱系疾病,最早发现的肿瘤于 46 岁前发病。(3)若先证者罹患肾上腺皮质肿瘤或脉络丛肿瘤,则家系中可患病或不患病。2015 年, Bougeard 等<sup>[9]</sup>的大样本临床试验纳入法国 1730 例 Li-Fraumeni 综合征患者,结果显示,首次肿瘤发生的平均年龄为 24.9 岁,41% 患者 18 岁前即明确诊断为肿瘤;对于儿童患者, Li-Fraumeni 综合征谱系疾病最常见的依次为骨肉瘤、肾上腺皮质肿瘤、中枢神经系统肿瘤和软组织肉瘤,发病率分别为 30%、27%、26% 和 23%,成年患者中发病率最高的是乳腺癌(79%)和软组织肉瘤(27%)。有研究显示,存在 *TP53* 基因突变的 Li-Fraumeni 综合征患者罹患 2 次肿瘤的概率明显高于 *TP53* 基因正常患者<sup>[10]</sup>。Hisada 等<sup>[11]</sup>纳入 200 例 Li-Fraumeni 综合征患者,其中 15% (30/200) 罹患 2 次肿瘤,4% (8/200) 罹患 3 次肿瘤,2% (4/200) 罹患 4 次肿瘤;甚至有文献报道,个别患者先后出现 9 次不同部位的原发性肿瘤<sup>[12]</sup>。

本文患者曾两次罹患乳腺癌,首次为 2005 年(24 岁)、第 2 次 2011 年(30 岁),其一级亲属多因肿瘤死亡且年龄小于 45 岁(其姊 2004 年罹患右侧乳腺癌,其父 1995 年因胃癌死亡,祖母 41 岁时因乳腺癌死亡,叔父 34 岁时因肺癌死亡,伯父 1994 年因造血系统肿瘤死亡);外周血全外显子测序显示, *TP53* 基因存在 c.1009C > T (p.Arg337Cys) 杂合致病性突变,结合家族肿瘤病史,明确诊断为 Li-Fraumeni 综合征,该家系诊断为 Li-Fraumeni 综合征家系。

因 Li-Fraumeni 综合征家系患者通常会出现 2 次或多次肿瘤,且 Li-Fraumeni 综合征在儿童肿瘤的发

病中占据重要地位,因此,对家系进行系统监测和管理即显得尤为重要<sup>[13]</sup>,通过定期体格检查、实验室和影像学检查,尽早发现肿瘤。对于儿童患者,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行遗传学检测,特别是 *TP53* 基因检测。若存在 *TP53* 基因突变,治疗应更积极,并采取适当措施优化患儿及其家系管理。研究显示,通过定期监测, *TP53* 基因突变的 Li-Fraumeni 综合征患者 5 年生存率自 59.6% 提高至 88.8%<sup>[14-15]</sup>。Alderfer 等<sup>[16]</sup>进行一项针对 Li-Fraumeni 综合征家系成员的调查研究,12 名 12 ~ 25 岁受试者均认为应向 Li-Fraumeni 综合征家系成员提供基因检测和肿瘤相关检查,并定期监测。因此,美国国立综合癌症网(NCCN)也于 2017 年更新基因相关乳腺癌和卵巢癌的风险评估相关指南<sup>[17-18]</sup>。一经明确诊断为 Li-Fraumeni 综合征,即应对先证者家系成员进行筛查,有可能在未出现症状时即发现乳腺癌、结肠癌和直肠癌、胃癌、肺癌、黑色素瘤等;对于 Li-Fraumeni 综合征家系成员中 *TP53* 基因突变携带者应进行早期疾病监测,可以早期诊断包括乳腺癌、软组织肉瘤、中枢神经系统肿瘤、骨肉瘤、肾上腺皮质肿瘤、结肠癌和直肠癌、胃癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤和胰腺癌等在内的多种恶性肿瘤<sup>[19]</sup>。

当然, Li-Fraumeni 综合征家系成员的疾病监测很大程度上取决于主观意愿,遗憾的是,本文患者明确诊断为 Li-Fraumeni 综合征后,拒绝对其子进行基因检测,患者死亡后该家系失访。

#### 参 考 文 献

- [1] Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, Kleihues P, Hainaut P, Eeles RA. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and *TP53*

- genotype[J]. *Cancer Res*, 2003, 63:6643-6650.
- [2] Wasserman JD, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, Ribeiro RC, Rodriguez-Galindo C, Zambetti GP, Malkin D. Prevalence and functional consequence of TP53 mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33:602-609.
- [3] Davison TS, Yin P, Nie E, Kay C, Arrowsmith CH. Characterization of the oligomerization defects of two p53 mutants found in families with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndrome[J]. *Oncogene*, 1998, 17:651-656.
- [4] Garber JE, Goldstein AM, Kantor AF, Dreyfus MG, Fraumeni JF Jr, Li FP. Follow-up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome[J]. *Cancer Res*, 1991, 51:6094-6097.
- [5] Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, Prunzel R, van der Hout AH, Hogervorst FB, Kluij I, Sijmons RH, Aalfs CM, Wagner A, Ausems MG, Hoogerbrugge N, van Asperen CJ, Gomez Garcia EB, Meijers-Heijboer H, Ten Kate LP, Menko FH, van't Veer LJ. 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, 47:421-428.
- [6] Lee SB, Kim SH, Bell DW, Wahrer DC, Schiripo TA, Jorzak MM, Sgroi DC, Garber JE, Li FP, Nichols KE, Varley JM, Godwin AK, Shannon KM, Harlow E, Haber DA. Destabilization of CHK2 by a missense mutation associated with Li-Fraumeni syndrome[J]. *Cancer Res*, 2001, 61:8062-8067.
- [7] Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, Miller RW. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds[J]. *Cancer Res*, 1988, 48:5358-5362.
- [8] Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E, Caron O, Bressac-de Paillerets B, Berthet P, Dugast C, Bonaïti-Pellié C, Stoppa-Lyonnet D, Frébourg T. 2009 version of the Chompret criteria for Li-Fraumeni syndrome [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27:E108-109.
- [9] Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Flaman JM, Charbonnier C, Ferney P, Belotti M, Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D, Consolino E, Brugières L, Caron O, Benusiglio PR, Bressac-de Paillerets B, Bonadona V, Bonaïti-Pellié C, Tinat J, Baert-Desurmont S, Frébourg T. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33:2345-2352.
- [10] Hof J, Krentz S, van Schewick C, Körner G, Shalpour S, Rhein P, Karawajew L, Ludwig WD, Seeger K, Henze G, von Stackelberg A, Hagemeyer C, Eckert C, Kirschner-Schwabe R. 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, 29:3185-3193.
- [11] Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF Jr, Li FP. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90:606-611.
- [12] Izawa N, Matsumoto S, Manabe J, Tanizawa T, Hoshi M, Shigemitsu T, Machinami R, Kanda H, Takeuchi K, Miki Y, Arai M, Shirahama S, Kawaguchi N. 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, 13:78-82.
- [13] Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frébourg T, Garber JE, Greer MC, Hansford JR, Janeway KA, Kohlmann WK, McGee R, Mullighan CG, Onel K, Pajtlér KW, Pfister SM, Savage SA, Schiffman JD, Schneider KA, Strong LC, Evans DG, Wasserman JD, Villani A, Malkin D. Cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23:E38-45.
- [14] Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, Gallinger B, Naumer A, Kohlmann W, Novokmet A, Tabori U, Tijerin M, Greer ML, Finlay JL, Schiffman JD, Malkin D. 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, 17:1295-1305.
- [15] Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H, Novokmet A, Finlay J, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12:559-567.
- [16] Alderfer MA, Lindell RB, Viadro CI, Zellely K, Valdez J, Mandrell B, Ford CA, Nichols KE. 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, 26:1106-1115.
- [17] Ballinger ML, Mitchell G, Thomas DM. Surveillance recommendations for patients with germline TP53 mutations [J]. *Curr Opin Oncol*, 2015, 27:332-337.
- [18] Daly MB, Pilarski R, Berry M, Buys SS, Farmer M, Friedman S, Garber JE, Kauff ND, Khan S, Klein C, Kohlmann W, Kurian A, Litton JK, Madlensky L, Merajver SD, Offit K, Pal T, Reiser G, Shannon KM, Swisher E, Vinayak S, Voian NC, Weitzel JN, Wick MJ, Wiesner GL, Dwyer M, Darlow S. NCCN guidelines insights. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 2.2017 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15: 9-20.
- [19] McBride KA, Ballinger ML, Killick E, Kirk J, Tattersall MH, Eeles RA, Thomas DM, Mitchell G. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11:260-271.

(收稿日期:2018-06-28)

**下期内容预告** 本刊2018年第9和10期报告专题为慢性疼痛诊断与治疗,重点内容包括:会阴区疼痛诊断与治疗思路;慢性疼痛性疾病诊断与治疗现状;《三叉神经痛诊疗中国专家共识》解读;背根神经节参与疼痛机制研究进展;原发性和继发性三叉神经痛临床特征及手术疗效分析;单纯微血管减压术治疗三叉神经痛的有效性和安全性分析;微血管减压术治疗老年患者三叉神经痛的有效性和安全性分析;老年特发性三叉神经痛患者微血管减压术与非手术治疗效果对比分析;责任血管数目对三叉神经痛微血管减压术疗效和安全性的影响;CT引导下半月神经节脉冲射频治疗三叉神经痛疗效分析;CT引导下阿霉素介入治疗原发性三叉神经痛定量感觉分析;带状疱疹后遗神经痛3种治疗方法的临床研究;神经阻滞联合脊髓电刺激术治疗带状疱疹后遗神经痛疗效分析;会阴区神经脉冲射频联合奇神经节损毁术治疗会阴区疼痛疗效分析;腰脊神经后支脉冲射频联合神经阻滞治疗腰椎压缩性骨折疼痛临床研究;威伐光治疗继发性颈椎椎间隙炎四例分析;颅骨骨瘤压迫致三叉神经痛一例