

Riepilogo in linguaggio semplice di *ERN GENTURIS: linee guida per l'identificazione e la gestione clinica di portatori di varianti patogenetiche germinali del gene TP53*

INTRODUZIONE

Il gene *TP53* può andare incontro a cambiamenti della sua sequenza, chiamati "mutazioni" o "varianti genetiche". Quando queste alterazioni sono presenti in tutte le cellule del corpo, vengono chiamate "varianti germinali". A differenza di queste, le cosiddette varianti somatiche sono presenti solamente nei tessuti tumorali. Alcune varianti germinali del gene *TP53* implicano per i soggetti portatori un'alta probabilità di sviluppare alcuni tipi di tumori, soprattutto in giovane età. Storicamente il quadro clinico di predisposizione oncologica era noto come sindrome di Li-Fraumeni (LFS), ma, poiché le modalità di manifestazione clinica di varianti germinali di *TP53* sono molto varie, in questa linea guida è usato il termine "sindrome dei tumori ereditari correlati a *TP53* (*hTP53rc*; hereditary *TP53* related conditions)". Non tutte le varianti di *TP53* sono dannose; in questa linea guida le alterazioni del gene *TP53* che determinano un aumento del rischio di sviluppare neoplasie sono definite "varianti germinali di *TP53* causa di malattia" (o "varianti causative o patogenetiche germinali"). Queste linee guida sono state sviluppate a partire dai "criteri di Chompret", che rappresentano un approccio riconosciuto a livello internazionale per l'individuazione di soggetti da sottoporre a test genetico *TP53*.

La diagnosi della sindrome *hTP53rc* viene eseguita principalmente da genetisti esperti in ambito oncologico e da oncologi adulti o pediatrici. Si tratta di una diagnosi difficile, a causa dell'ampia gamma di manifestazioni (sintomi) cliniche e della grande variabilità nell'età di insorgenza delle neoplasie tra famiglie diverse o anche all'interno della stessa famiglia. Varianti causative germinali di *TP53* possono essere rilevate in pazienti oncologici sia con sia senza storia familiare di cancro.

Gli individui portatori di varianti patogenetiche germinali di *TP53* hanno un alto rischio di sviluppare più tumori primari nel corso della loro vita. Nelle persone che hanno avuto un primo tumore, il trattamento con radioterapia e alcuni tipi di chemioterapia possono aumentare il rischio di sviluppare altri tumori. Pertanto, è importante che il test genetico per l'individuazione di varianti patogenetiche germinali di *TP53* sia eseguito prima dell'inizio del trattamento. Nel caso sia individuata una variante causativa di *TP53*, dovrebbe essere data priorità a trattamenti chirurgici o ablativi, evitando la radioterapia quando possibile e utilizzando solo chemioterapie non genotossiche.

Dichiarazione di non responsabilità: il contenuto di questa sintesi è basato sulle "GUIDELINES FOR THE LI-FRAUMENI AND HERITABLE *TP53*-RELATED CANCER SYNDROMES: Guidelines for the identification of individuals who should be tested for germline disease-causing *TP53* variants and for their subsequent clinical management Final version (25.11.2019)"

OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA

Le linee guida per la sindrome hTP53rc sono state sviluppate per aiutare gli operatori sanitari a fornire gli approcci più aggiornati alla diagnosi e alla sorveglianza di individui sani e pazienti oncologici con varianti causative di TP53. Sono state redatte sulla base delle migliori evidenze disponibili e del consenso di professionisti esperti nel trattamento di persone con hTP53rc. Contengono raccomandazioni mirate a migliorare l'assistenza ai pazienti; tuttavia un medico, può adattarle, discutendone con il diretto interessato, in base alle preferenze e alle esigenze individuali.

SCOPO E SCOPO DELLA LINEA GUIDA

Queste linee guida riguardano l'identificazione delle persone da indirizzare all'analisi genetica germinale di TP53, l'esecuzione del test nei parenti di primo grado e le modalità di sorveglianza (screening oncologico) di individui con variante causativa TP53.

RIEPILOGO DELLE LINEE GUIDA: PROTOCOLLO DI SORVEGLIANZA NEI PORTATORI DI VARIANTI CAUSATIVE GERMINALI DI TP53

Esame	Periodicità	Età d'inizio	Età in cui sospendere	Condizione per effettuare l'esame	Evidenza*
Esame clinico, con attenzione specifica a segni di virilizzazione o pubertà precoce e misurazione della pressione sanguigna in età pediatrica, e, nei pazienti sottoposti a radioterapia, all'insorgenza di carcinomi basocellulari nel campo di irradiazione	Ogni 6 mesi	Nascita	17 anni		Moderata
	Annuale	18 anni	-		Moderata
Risonanza total body senza uso di gadolinio	Annuale	Nascita	-	Variante TP53 associata ad alto rischio di cancro** o paziente precedentemente trattato con chemioterapia o radioterapia	Moderata

Dichiarazione di non responsabilità: il contenuto di questa sintesi è basato sulle "GUIDELINES FOR THE LI-FRAUMENI AND HERITABLE TP53-RELATED CANCER SYNDROMES: Guidelines for the identification of individuals who should be tested for germline disease-causing TP53 variants and for their subsequent clinical management Final version (25.11.2019)"

		18 anni	-		Forte
Risonanza magnetica mammaria	Annuale	20 anni	65 anni		Forte
Risonanza magnetica cerebrale***	Annuale	Nascita	18 anni	Variante <i>TP53</i> associata ad alto rischio di cancro	Moderata
			18 anni	50 anni	
Ecografia addominale	Ogni 6 mesi	Nascita	18 anni		Forte
Dosaggio steroidi urinari	Ogni 6 mesi	Nascita	18 anni	Quando l'ecografia addominale non consente una corretta visualizzazione delle ghiandole surrenali	Debole
Colonscopia***	Ogni 5 anni	18 anni	-	Solo se il paziente è stato sottoposto a radioterapia addominale per trattare un precedente tumore o se c'è storia familiare di tumori del colon-retto indicativa di aumento del rischio	Debole

*Questa valutazione si basa su dati della letteratura scientifica e sul consenso di esperti.

**Una variante causativa di *TP53* dovrebbe essere considerata "ad alto rischio" se il caso indice ha sviluppato neoplasia in età pediatrica; o se sono stati osservati tumori pediatrici all'interno della famiglia; oppure se è già stata descritta in altre famiglie con tumori pediatrici; o ancora se si tratta di una variante missenso con effetto dominante negativo.

***La prima scansione dovrebbe essere condotta con contrasto utilizzando gadolinio e.v.; nei bambini, la risonanza magnetica cerebrale dovrebbe essere alternata a risonanza magnetica total body, in modo che l'encefalo sia controllato almeno ogni 6 mesi.

Dichiarazione di non responsabilità: il contenuto di questa sintesi è basato sulle "GUIDELINES FOR THE LI-FRAUMENI AND HERITABLE *TP53*-RELATED CANCER SYNDROMES: Guidelines for the identification of individuals who should be tested for germline disease-causing *TP53* variants and for their subsequent clinical management Final version (25.11.2019)"

RACCOMANDAZIONI CHIAVE

Raccomandazioni per i soggetti affetti da neoplasia

Tutti i pazienti che soddisfano i "Criteri di Chompret" modificati devono essere sottoposti a test per la ricerca di varianti causative di *TP53*.

Inoltre, nei bambini e negli adolescenti il test va eseguito in caso di diagnosi di una delle seguenti neoplasie: leucemia linfoblastica acuta ipodiploide; medulloblastoma del pathway di Sonic Hedgehog non correlato ad altre condizioni; osteosarcoma mandibolare.

I pazienti che sviluppano un secondo tumore primitivo caratteristico dello spettro *TP53* in un'area trattata in precedenza con radioterapia devono essere indirizzati a test per la ricerca di varianti germinali *TP53*.

A. Le pazienti di età superiore a 46 anni che presentano un carcinoma mammario senza storia personale o familiare che soddisfano i "Criteri di Chompret" non devono essere indirizzate a test genetico per ricerca di varianti germinali di *TP53*

B. Qualsiasi paziente che si presenti con carcinoma mammario isolato e che non soddisfa i "Criteri di Chompret", in cui è stata identificata una variante causativa di *TP53* dovrebbe essere indirizzata a un team multidisciplinare esperto

Pazienti pediatriche con qualsiasi tipo di cancro provenienti da famiglie originarie delle regioni meridionali e sudorientali del Brasile dovrebbero essere sottoposte a test per la ricerca della specifica variante germinale p.R337H di *TP53*, frequente in queste zone.

Raccomandazioni sui test presintomatici per persone non affette da neoplasia

Ai parenti adulti di primo grado di individui con varianti causative germinali di *TP53* dovrebbe essere sistematicamente offerto il test per la ricerca della specifica variante germinale *TP53* identificata in famiglia.

Il test dovrebbe essere sistematicamente offerto, fin dall'epoca neonatale, a bambini che hanno un parente di primo grado con variante causativa germinale di *TP53*, quando, sulla base di conoscenze aggiornate, ricavate da database e registri, la specifica variante familiare è considerata ad alto rischio di cancro anche in età pediatrica, come nelle seguenti circostanze:

Dichiarazione di non responsabilità: il contenuto di questa sintesi è basato sulle "GUIDELINES FOR THE LI-FRAUMENI AND HERITABLE *TP53*-RELATED CANCER SYNDROMES: Guidelines for the identification of individuals who should be tested for germline disease-causing *TP53* variants and for their subsequent clinical management Final version (25.11.2019)"

- Il caso indice nella famiglia ha sviluppato una neoplasia in età pediatrica; o
- Sono stati osservati tumori pediatrici all'interno della famiglia; o
- La variante è già stata riscontrata in altre famiglie con tumori pediatrici; o
- La variante è di tipo missenso con effetto dominante negativo.

Il test non dovrebbe essere offerto sistematicamente a bambini che hanno un parente di primo grado con variante causativa germinale di *TP53*, quando i dati aggiornati disponibili, ricavati da database e registri, indicano che la specifica variante familiare può essere considerata a basso rischio di cancro e non è associata rischio elevato di cancro in età pediatrica, in particolare quando si realizzano le seguenti condizioni:

- Il caso indice non ha sviluppato un cancro infantile; e
- Non sono stati osservati tumori pediatrici all'interno della famiglia; e
- La variante non è stata segnalata in altre famiglie con tumori pediatrici; e
- La variante non è di tipo missenso con effetto dominante negativo.

Va discussa con i genitori l'opportunità di effettuare il test per ricerca di una variante causativa germinale di *TP53* in età pediatrica quando vi è storia di tumori in età giovane adulta (prima dei 31 anni) all'interno della famiglia, o quando non sono disponibili evidenze sufficienti a determinare il rischio di cancro pediatrico nelle banche dati o nei registri. Nella discussione, finalizzata a decidere se effettuare il test per la ricerca della specifica variante patogenetica familiare di *TP53* nel bambino, dovrebbero essere considerati il carico e l'incertezza dei benefici della sorveglianza in età pediatrica.

BISOGNI PSICOLOGICI

Le varianti causative germinali di *TP53* causano un aumento del rischio di cancro in età pediatrica e in giovani adulti, e i programmi di screening e prevenzione rappresentano un onere elevato sia per i portatori che per le loro famiglie. La diagnosi di predisposizione ereditaria al cancro in una famiglia si associa ad una consapevolezza del rischio di cancro a lungo termine, delle esperienze di malattia e di una ridotta aspettativa di vita. Queste famiglie hanno spesso assistito alla morte di persone care e hanno visto diversi parenti soffrire di cancro contemporaneamente, il che può comportare un grave carico emotivo. I servizi che forniscono queste diagnosi e la sorveglianza che ne consegue sono incoraggiati a sostenere la formazione e lo sviluppo di gruppi di supporto, sia faccia a faccia che online, affinché le persone colpite possano sostenersi a vicenda.

Dichiarazione di non responsabilità: il contenuto di questa sintesi è basato sulle "GUIDELINES FOR THE LI-FRAUMENI AND HERITABLE *TP53*-RELATED CANCER SYNDROMES: Guidelines for the identification of individuals who should be tested for germline disease-causing *TP53* variants and for their subsequent clinical management Final version (25.11.2019)"