

Sindrome di Li-Fraumeni

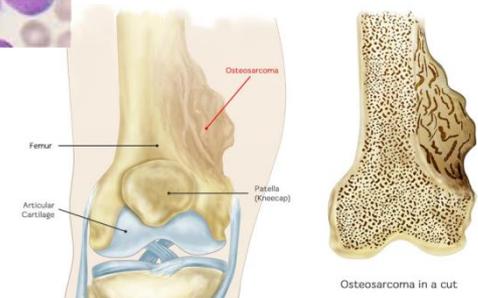
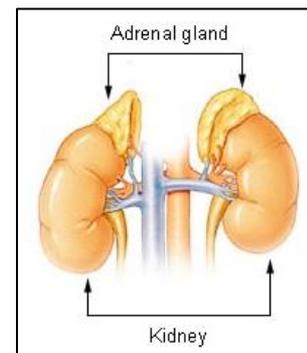
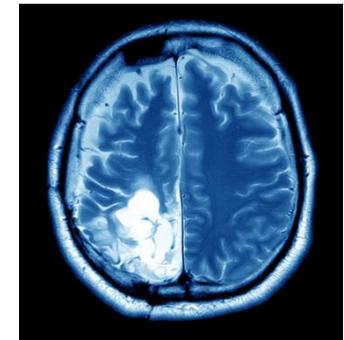
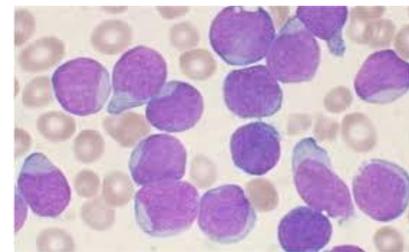
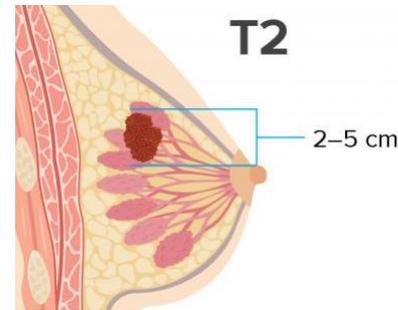
Li-Fraumeni Syndrome (LFS)

- La sindrome di Li-Fraumeni (LFS) è una rara sindrome autosomica dominante in cui i pazienti sono predisposti al svariati tipi di cancro.
- A seguito del riconoscimento dei tipi più frequenti di tumori associati a questa sindrome, essa è anche conosciuta come **sarcoma, breast, leukaemia and adrenal gland (SBLA) syndrome (SBLA)**.
- Prende il nome da due medici americani, Frederick Pei Li e Joseph F. Fraumeni, Jr., che hanno riconosciuto **per la prima volta la sindrome nel 1969** (*Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? Ann Intern Med 1969;71:747-752*).
- **Nel 1998**, hanno riportato un'analisi di follow-up di 24 famiglie, che ha portato al riconoscimento della sindrome (*Li FP, Fraumeni JF Jr., et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. Cancer Res 1988;48:5358-5362*.) >> vedi Moodle

Sintomi clinici di LFS

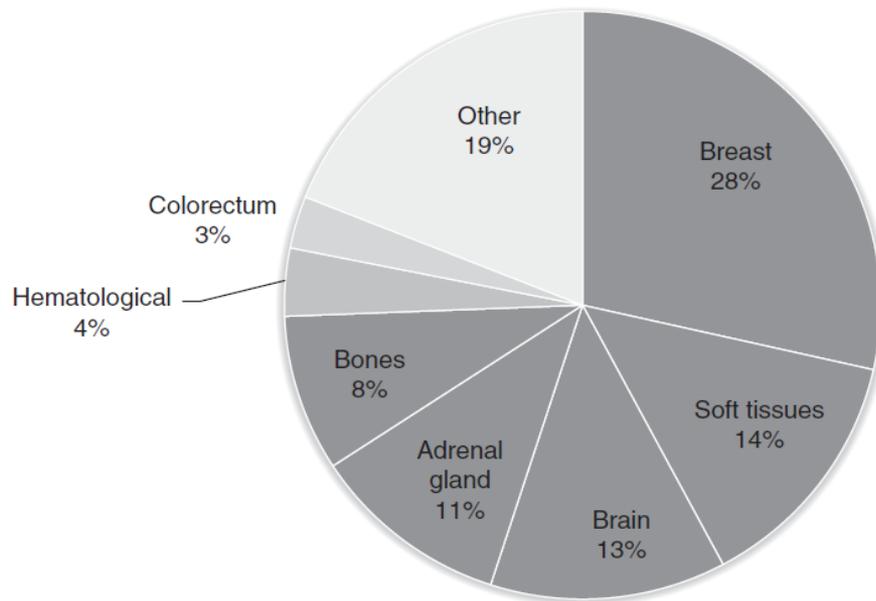
Nessun caratteristica fisica specifica è presente nei soggetti affetti da sindrome di Li-Fraumeni se non quelle relative alla presentazione di tumori specifici.

- Noduli al seno (carcinoma mammario)
- Cambiamenti neurologici inclusi convulsioni, mal di testa, vomito e anomalie dell'andatura (tumori cerebrali)
- Formazione di masse di tessuto molle (sarcoma di tessuto molle) o di una masse ossee (sarcoma osseo)
- Febbri, pancitopenia, affaticamento, pallore, lividi, sanguinamento, dolore osseo (leucemia acuta)
- Segni di virilizzazione tra cui capelli genitali prepuberali, clitoromegalia o aumento della dimensione del pene, voce profonda e acne associati a una massa addominale (carcinoma corticale surrenale)



Spettro di Tumori principali nella Li-Fraumeni syndrome

Cinque sono i tipi di tumore "core" più comunemente osservati (rappresentano oltre il 70% dei tumori) nei membri di famiglie con sindrome Li-Fraumeni: carcinoma **mammario**, tumori **cerebrali**, **sarcomi** dei tessuti molli, **osteosarcoma** e **carcinoma corticale surrenalico**.

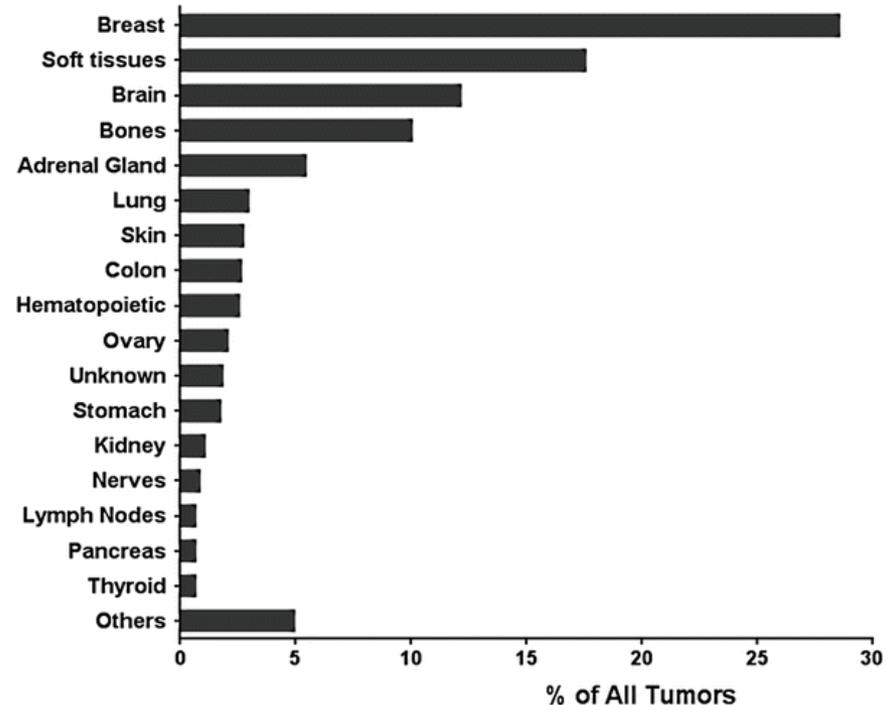


Tumor Type	Relative Risk (95% CI)
Bone	107 (49-203)
<u>Connective Tissue</u>	61 (33-102)
Brain	35 (19-60)
Pancreas	7.3 (2-19)
<u>Breast</u>	6.4 (4.3-9.3)
Colon	2.8 (1-6)
<u>Liver</u>	1.8 (2.1-64)

Tumori Addizionali

Le seguenti neoplasie rappresentano circa il 30% di tutte le neoplasie associate a LFS. È stato riscontrato che si osservano in almeno alcune famiglie

- Tumori gastrointestinali. Tumori del colon-retto, dell'esofago, del pancreas e dello stomaco.
- Tumori genito-urinari. Carcinomi renali, dell'endometrio, dell'ovaio, della prostata e delle cellule germinali.
- Leucemie e linfomi. Leucemie, in particolare la forma acuta, nonché Linfomi di Hodgkin e non Hodgkin.
- Tumori polmonari Aumento dei rischi per i tumori polmonari.
- Neuroblastomi e altri tumori infantili. aumento del rischio di sviluppare tumori della prima infanzia.
- Tumori della pelle tassi aumentati di melanoma e altri carcinomi cutanei.
- Tumori alla tiroide. Incremento di Tumori tiroidei non midollari.

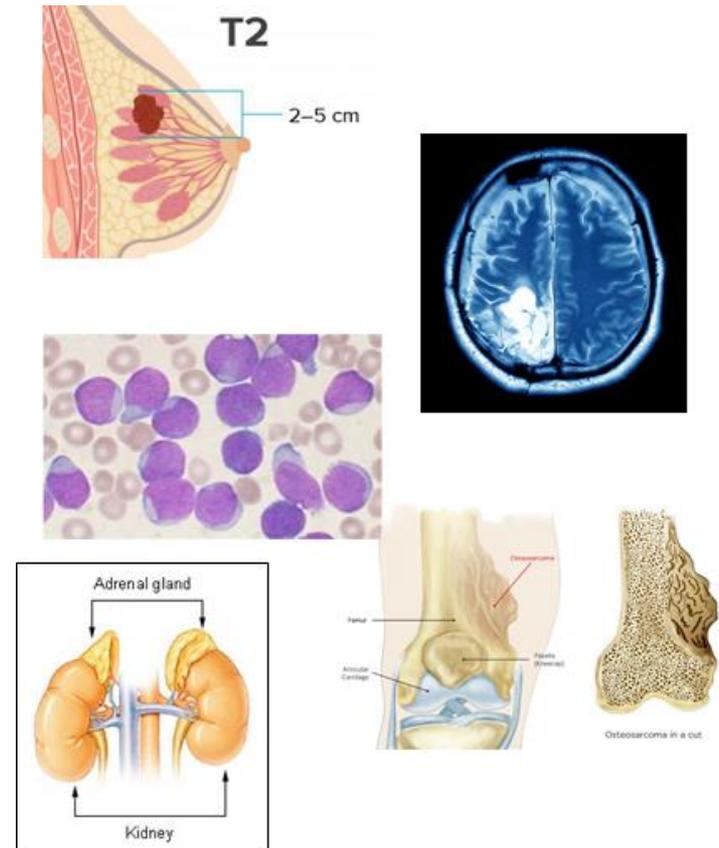


From Cancer Res 63:6643, 2003

Età di insorgenza

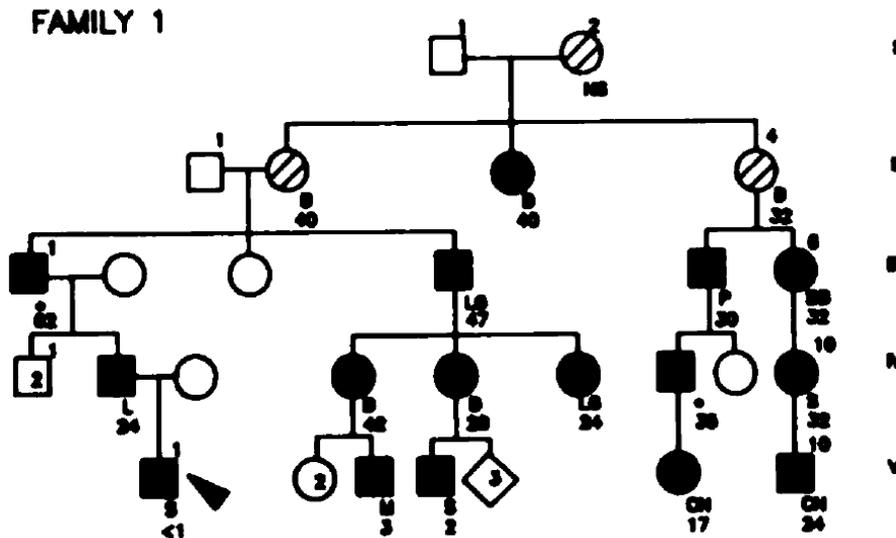
Mentre nella popolazione generale, circa il 10% dei tumori si verifica in soggetti di età inferiore ai 45 anni, nei membri di famiglie con sindrome Li-Fraumeni, oltre la metà dei tumori si verifica in soggetti di età inferiore ai 45 anni.

- Nei bambini e nei giovani adulti, lo spettro tumorale LFS è caratterizzato da osteosarcomi, carcinomi adrenocorticali (ACC), tumori del SNC e sarcomi dei tessuti molli (STS).
- Negli adulti, i tumori predominanti sono carcinomi mammari nel 79% delle femmine, tumori del SNC e STS nel 27% dei pazienti.



Trasmissione genetica

- La sindrome di Li-Fraumeni è ereditata per via autosomica dominante:
- una copia del gene alterato è sufficiente per aumentare il rischio di sviluppare cancro.
- Nella maggior parte dei casi, la trasmissione avviene da un genitore affetto da tumori caratteristici della condizione.



The originally reported LFS family 1.

Arrow indicates the proband.

Obligate carriers are indicated with diagonal lines.

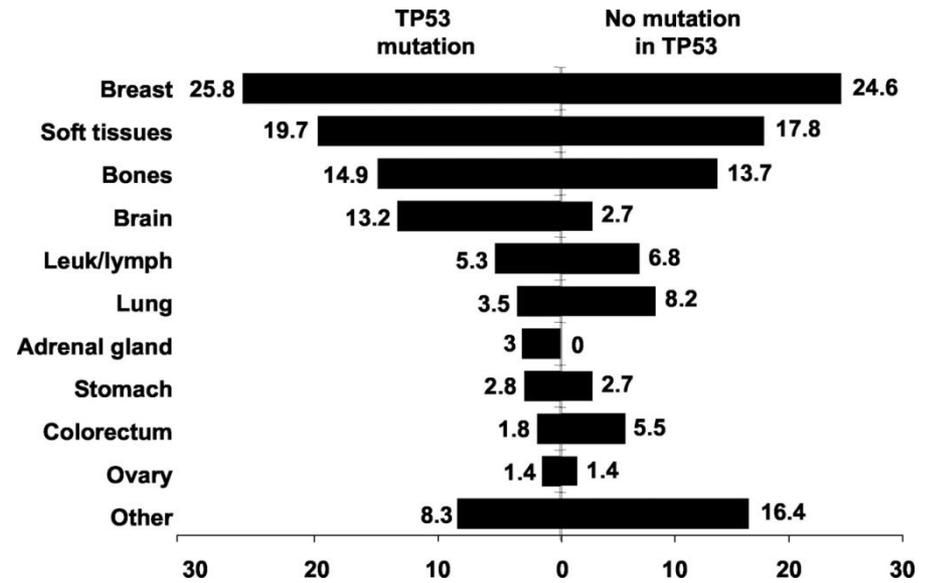
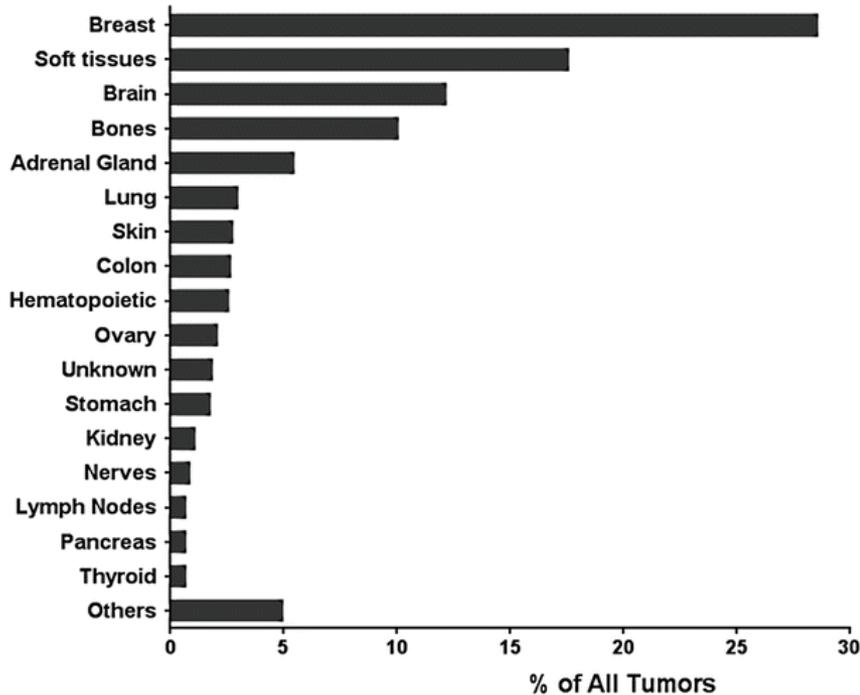
Penetranza

- Gli individui con sindrome di Li-Fraumeni hanno un rischio di cancro che si avvicina al 100% entro i 70 anni di età.
- Il rischio di cancro è stimato al 50% entro i 30 anni e il 90% entro i 60 anni [Lustbader et al 1992].
- Più di metà dei tumori si verificano prima dei 45 anni.
- I pazienti Li-Fraumeni presentano anche un rischio significativo di sviluppare una seconda neoplasia primaria

Mutazioni Germinali TP53 in LFS

- Nel 1990, mutazioni germinali del gene TP53 sono risultate essere il meccanismo sottostante la maggior parte, ma non tutte, le famiglie LFS (*Malkin D, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. Science 1990;250: 1233-1238*).
- TP53 è il solo gene finora identificato in cui varianti patogene sono associate a LFS. Rappresenta almeno il 70% delle famiglie con diagnosi di LFS.
- Alcune famiglie con tumori caratteristici simili a LFS presentano mutazioni nel gene CHEK2, ma non è ancora chiaro se le mutazioni CHEK2 causino LFS o un altro tipo di sindrome genetica simile.

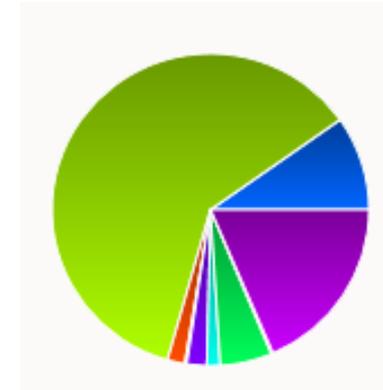
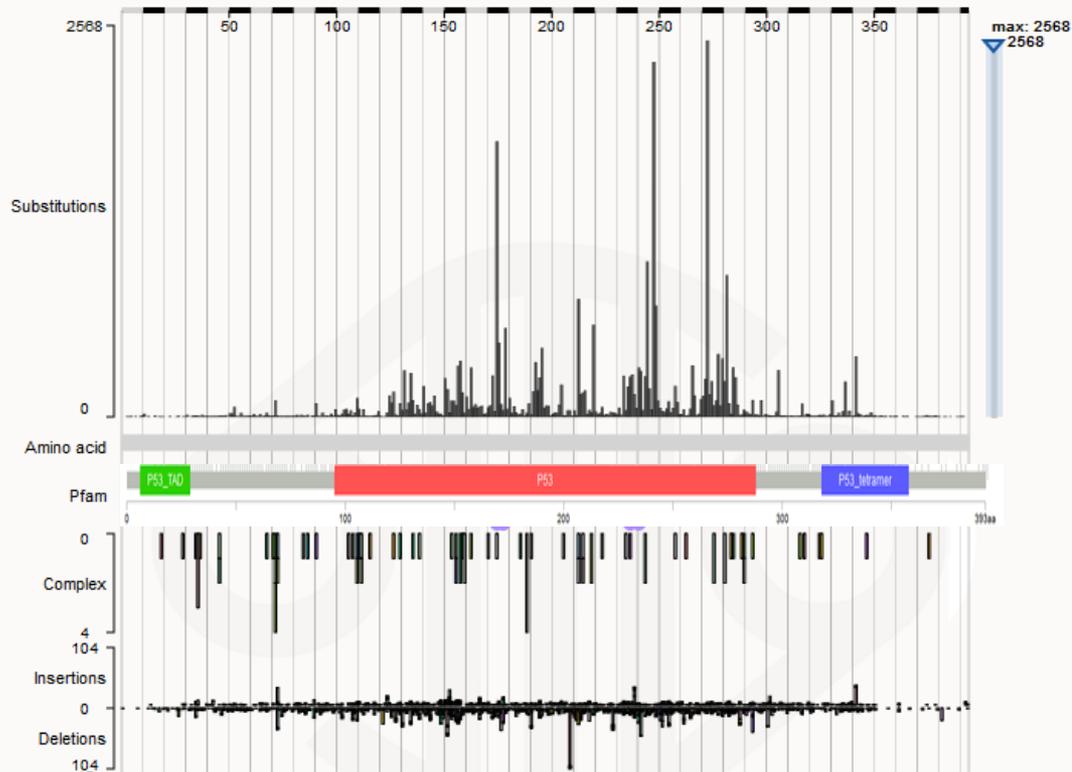
Tumori in LFS – TP53 mutati e non



73 tumors for LFS families without *TP53* mutation
 491 tumors for LFS families with a *TP53* mutation

From Cancer Res 63:6643, 2003

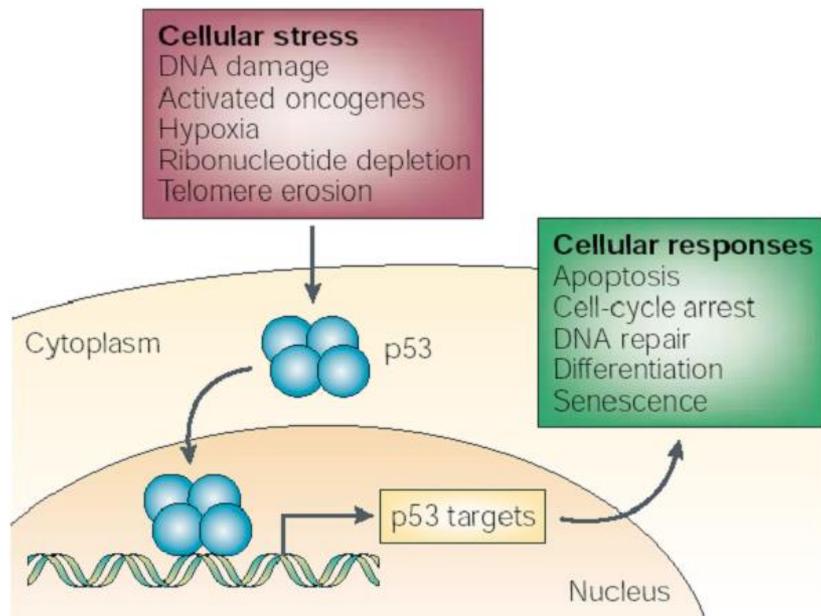
Mutazioni TP53



Colour	Mutation type	Number of samples (%)
Blue	Nonsense substitution	4034 (9.85%)
Green	Missense substitution	25068 (61.19%)
Orange	Synonymous substitution	729 (1.78%)
Brown	Inframe insertion	91 (0.22%)
Purple	Frameshift insertion	830 (2.03%)
Cyan	Inframe deletion	560 (1.37%)
Light Green	Frameshift deletion	2175 (5.31%)
Red	Complex mutation	78 (0.19%)
Magenta	Other	7641 (18.65%)
	Total unique samples	40970

TP53, custode dell'integrità cellulare

P53 is a homo-tetrameric **transcription factor**, capable of binding to specific DNA sequences



In **response to stressful signals**, p53 is known to trans-activate transcription of:

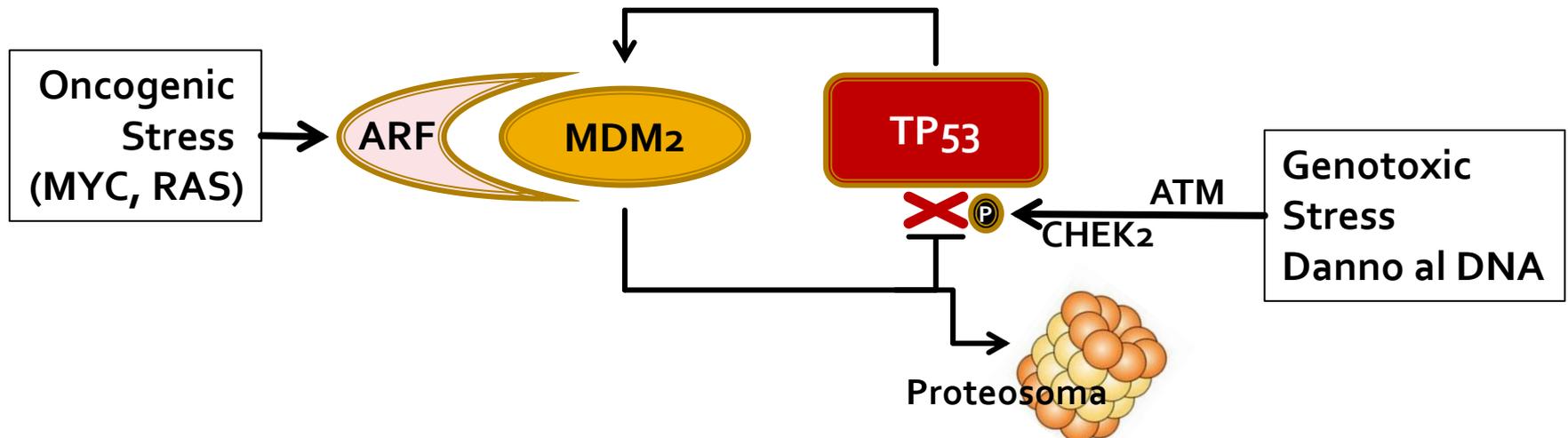
1. **MDM2**, a negative regulator of p53 (a negative feed-back)
2. **P21** (a CDK inhibitor)
3. **GADD45**, a growth-arrest DNA damage gene
4. **BAX**, a pro-apoptotic gene (forms pores in mitochondrial membrane)
5. **NOXA and PUMA**, two BH3-pro-apoptotic proteins, that inactivate functions of the anti-apoptotic BCL2 and BCL-X

Livelli di TP53 regolati da MDM2 e ARF

MDM2 e p53 si autoregolano con un sistema a feed-back positivo / negativo

Come si attiva p53 ?

- In caso di stress oncogenico (MYC, RAS, ecc.), ARF incrementa e si lega ad MDM2, che perde affinità per p53 >> incremento livelli p53
- In caso di danno al DNA, CHEK2 fosforila p53 che perde affinità con MDM2, >> incremento livelli p53



Criteri per TP53 testing

Li-Fraumeni syndrome è caratterizzata da:

- Ampia varietà di tipi di cancro osservati negli individui affetti,
- Una giovane età di insorgenza dei tumori
- Multipli siti primari di cancro durante la vita delle persone colpite.

**Per svolgere analisi TP53, sono DEFINITE LINEE GUIDA
Chompret, aggiornate NCCN**

Criteri per TP53 testing

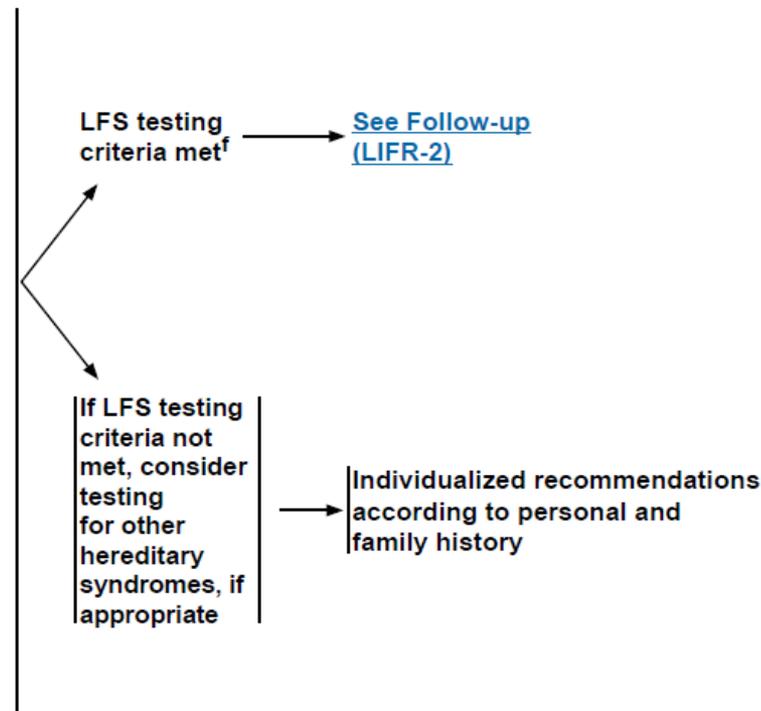
Di seguito sono riportati i criteri Chompret aggiornati NCCN per la sindrome di Li-Fraumeni, che forniscono linee guida per i test genetici TP53:

- Un probando con tumore appartenente allo spettro della Li-Fraumeni (sarcoma dei tessuti molli, osteosarcoma, carcinoma mammario in premenopausa, tumore al cervello, carcinoma adrenocorticale, leucemia o carcinoma polmonare broncoalveolare) prima dei 46 anni + almeno un parente di primo o secondo grado con tumore Li-Fraumeni prima dei 56 anni **oppure** con tumori multipli a qualsiasi età
 -
- Un probando con tumori multipli (eccetto tumori multipli mammari), 2 dei quali appartengono allo spettro del tumore Li-Fraumeni e il primo dei quali si è verificato prima dei 46 anni
 -
- Un probando a cui viene diagnosticato un carcinoma adrenocorticale o tumore del plesso coroideo o rhabdomiosarcoma (sottotipo anaplastico embrionale), indipendentemente dalla storia familiare
 -
- Un probando a cui viene diagnosticato un carcinoma mammario prima dei 31 anni

LI-FRAUMENI SYNDROME TESTING CRITERIA^a

- Individual from a family with a known *TP53* mutation
- Classic Li-Fraumeni syndrome (LFS) criteria:^b
 - ▶ Combination of an individual diagnosed age <45 y with a sarcoma^c
AND
A first-degree relative diagnosed age <45 y with cancer
AND
An additional first- or second-degree relative in the same lineage with cancer diagnosed age <45 y, or a sarcoma at any age
- Chompret criteria:^{d,e}
 - ▶ Individual with a tumor from LFS tumor spectrum (eg, soft tissue sarcoma, osteosarcoma, CNS tumor, breast cancer, adrenocortical carcinoma), before 46 years of age, AND at least one first- or second-degree relative with any of the aforementioned cancers (other than breast cancer if the proband has breast cancer) before the age of 56 y or with multiple primaries at any age
OR
 - ▶ Individual with multiple tumors (except multiple breast tumors), two of which belong to LFS tumor spectrum with the initial cancer occurring before the age of 46 y
OR
 - ▶ Individual with adrenocortical carcinoma, or choroid plexus carcinoma or rhabdomyosarcoma of embryonal anaplastic subtype, at any age of onset, regardless of the family history
OR
 - ▶ Breast cancer before age 31 y

FOLLOW-UP



^aFor further details regarding the nuances of genetic counseling and testing, see [BR/OV-A](#).

^bLi FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988;48:5358-5362.

^cTo date, there have been no reports of Ewing sarcoma, GIST, desmoid tumor, or angiosarcoma in *TP53* mutation carriers.

^dChompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet* 2001;38:43-47.

^eBougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from *TP53* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015;33:2345-2352.

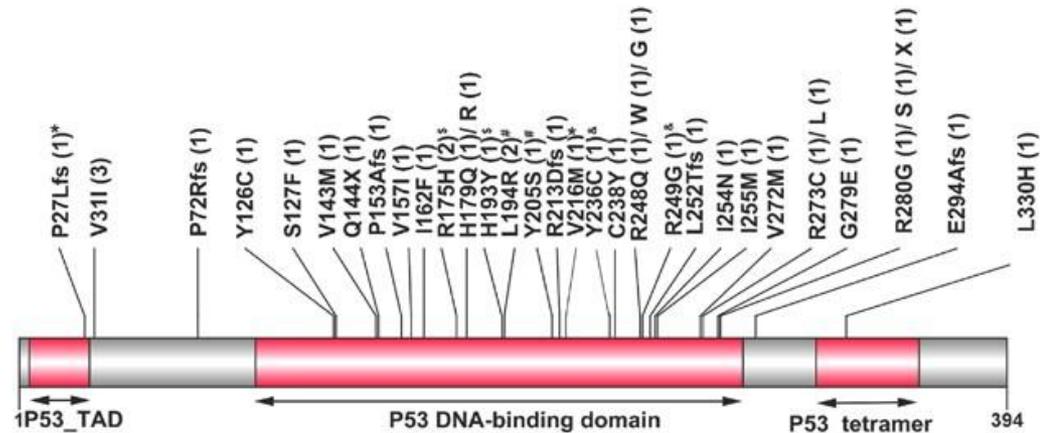
^f*TP53* testing can be ordered alone, concurrently with *BRCA1/2* testing and/or other gene testing or as a follow-up test after negative *BRCA1/2* testing.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Utilità analisi mutazioni Tp53

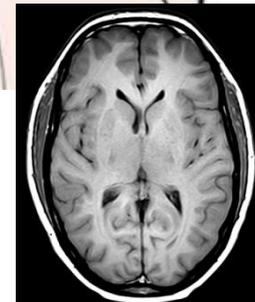
- Valutazione della mutazione germinale TP53 in pazienti con tumore e storia familiare di potenziale sindrome Li-Fraumeni (LFS)



- >>> per prevedere il rischio futuro di altre neoplasie primarie per il paziente e per altri membri della famiglia
- Inserimento in programmi specifici di sorveglianza

Programma di Sorveglianza

- Esame fisico e valutazione medica sintomatologica annuale completa
- RM whole body (WBMRI) annuale
- Ecografia addominale e pelvica ogni 3-4 mesi nei bambini e ogni anno nell'adulto
- Marcatori biochimici per funzioni adrenocorticali
- Esami del sangue ogni 4 mesi
- Monitoraggio del carcinoma mammario - autoesame del seno mensile, esame clinico semestrale della mammella con un operatore sanitario e imaging del seno annuale a partire dai 20-25 anni di età (preferibilmente RM)
- Colonscopia ogni 2-5 anni, a partire dai 25-30 anni
- Risonanza magnetica cerebrale



Programma di Sorveglianza

Nel 2004 è stato implementato un protocollo di sorveglianza clinica (protocollo di Toronto) per i portatori di mutazione TP53 presso l'Hospital for Sick Children di Toronto.

- Lo studio includeva 33 portatori di mutazione TP53 da 8 famiglie;
- 18 per nel gruppo con sorveglianza e 15 senza sorveglianza attiva.
- Nei 18 pazienti nel gruppo con sorveglianza, rilevati 10 tumori asintomatici in 7 pazienti. Cinque tumori maligni e 5 premaligni. Tutti i 7 pazienti vivi al termine del follow-up di 24 mesi.
- Nei 15 pazienti nel gruppo senza sorveglianza attiva, rilevati 12 tumori sintomatici in 10 pazienti. Solo 2 dei 10 pazienti vivi al termine del follow-up.
- La sopravvivenza globale a tre anni è stata del 100% nel gruppo con sorveglianza e del 21% nel gruppo senza sorveglianza (P = .0155).
- **Sopravvivenza migliore nel gruppo con sorveglianza rispetto al gruppo senza sorveglianza determinata principalmente dalla diagnosi precoce dei tumori**

FINE