

## ERN GENTURIS - Souhrn:

### *Pokyny pro identifikaci jedinců, kteří by měli být testováni na zárodečné varianty TP53 způsobující nádorová onemocnění, a pro jejich následnou klinickou léčbu a sledování*

#### ÚVOD

V genu *TP53* dochází často ke změnám v sekvenci bází, nazývaným mutace nebo genetické varianty. Pokud jsou tyto varianty přítomny ve všech tělesných buňkách, nazývají se „zárodečné varianty“. Tím se liší od somatických variant, které jsou přítomny pouze v nádorových tkáních. Některé zárodečné varianty v genu *TP53* mohou znamenat, že nosiči těchto variant mají vysoké riziko vzniku určitých druhů nádorů, zejména v raném věku. Historicky byl výskyt těchto nádorů označován jako Liův-Fraumeniho syndrom (LFS), ale protože existuje mnoho dalších způsobů, jak tyto změny *TP53* mohou způsobit nádory, v pokynech se nazývají „syndrom dědičných *TP53* souvisejících nádorů (*hTP53rc*)“. Ne všechny změny *TP53* jsou škodlivé, v pokynech se změny genu *TP53*, o kterých je známo, že zvyšují riziko nádorů u člověka, nazývají „zárodečné varianty *TP53* způsobující onemocnění“. Doporučení se zakládají na mezinárodně uznávaném přístupu k testování změn *TP53*, známém jako „Chompretova kritéria“.

Diagnostiku *hTP53rc* syndromu provádějí především genetici, dospělí nebo dětské onkologové. Diagnostika syndromu *hTP53rc* je obtížná kvůli široké škále klinických projevů (tj. klinických příznaků) a velké variabilitě věku nástupu nádoru mezi rodinami nebo v rámci jedné rodiny. Zárodečné varianty *TP53* způsobující onemocnění lze detekovat u pacientů s nádory buď s rodinnou anamnézou nádorů, nebo bez ní.

Jedinci nesoucí zárodečné varianty *TP53* způsobující onemocnění mají vysoké riziko rozvoje více primárních nádorů během svého života. Jakmile se u nosičů rozvine první nádor, léčba radioterapií a některými chemoterapiemi může zvýšit riziko vzniku dalších druhů nádorů. Před zahájením léčby by proto mělo být provedeno testování na varianty *TP53* způsobující onemocnění. A pokud je nalezena varianta *TP53* způsobující onemocnění, měla by být upřednostněna chirurgická nebo ablativní léčba, pokud je to možné, vyhnout se radioterapii a používat pouze negenotoxické chemoterapie.

#### CÍLE DOPORUČENÍ

**Prohlášení:** Obsah tohoto shrnutí je založen na „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)“

Doporučení týkající se syndromu *hTP53rc* byla vytvořena, aby pomohla zdravotnickým pracovníkům poskytovat nejaktuálnější přístupy k diagnostice a sledování jedinců bez nádoru a pacientů s nádorem, kteří jsou nosiči variant *TP53* způsobujících onemocnění. Doporučení bylo založeno na nejlepších důkazech a konsensu odborníků v péči o osoby s *hTP53rc*. Představuje doporučení na klinickou péči, ale lékař může po diskusi s postiženým jednotlivcem přizpůsobit přesnou péči preferencím a potřebám dané osoby.

#### ROZSAH A ÚČEL DOPORUČENÍ

Rozsah tohoto pokynu je pro identifikaci osob, které by měly být testovány na zárodečné varianty *TP53* způsobující onemocnění, testování jejich příbuzných prvního stupně a pro sledování (screening nádorů) jedinců se zárodečnou variantou *TP53* způsobující onemocnění.

#### SHRNUTÍ DOPORUČENÍ: SLEDOVACÍ PROTOKOL U PŘENAŠEČŮ ZÁRODEČNÝCH VARIANT *TP53* ZPŮSOBUJÍCÍCH ONEMOCNĚNÍ

Vyšetření	Periodicita	Věk začátku	Věk konce	Stav	Síla důkazů*
Klinické vyšetření se zvláštní pozorností u dětí na známky virilizace nebo časně puberty a měření krevního tlaku a u pacientů, kteří podstoupili radioterapii, na výskyt bazaliomů v oblasti radioterapie	Každých 6 měsíců	Narození	17 let		Mírná
	Roční	18 let	-		Mírná
Celotělová MRI bez užití gadolinia	Roční	Narození	-	Varianta <i>TP53</i> ** s vysokým rizikem nádorů nebo pacient dříve léčený chemoterapií nebo radioterapií	Mírná
		18 let	-		Silná
MRI prsou	Roční	20 let	65 let		Silná
MRI mozku***	Roční	Narození	18 let	Varianta <i>TP53</i> s vysokým rizikem nádorů	Mírná
		18 let	50 let		Mírná

**Prohlášení:** Obsah tohoto shrnutí je založen na "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)"

Ultrazvuk břicha	Každých 6 měsíců	Narození	18 let		Silná
Steroidy v moči	Každých 6 měsíců	Narození	18 let	Pokud ultrazvuk břicha neumožňuje správné zobrazení nadledvinek	Slabá
Kolonoskopie***	Každých 5 let	18 let	-	Pouze v případě, že nosič podstoupil radioterapii břicha k léčbě předchozího nádoru nebo pokud se v rodinné anamnéze vyskytly kolorektální nádory svědčící pro zvýšené genetické riziko.	Slabá

\*Toto hodnocení je založeno na publikovaných článcích a shodě odborníků.

\*\*Varianta *TP53* způsobující zárodečné onemocnění by měla být považována za „vysoce rizikovou“, pokud se u indexového případu vyvinulo dětské nádorové onemocnění; nebo byly v rodině pozorovány dětské nádory; nebo tato varianta již byla zjištěna v jiných rodinách s dětskými nádory; nebo tato varianta odpovídá dominantně-negativní missense variantě.

\*\*\*První skenování by mělo být provedeno pomocí i.v. použití gadolinia; u dětí by se MRI mozku měla střídát s celotělovou MRI, aby se mozek zobrazoval alespoň každých 6 měsíců.

## KLÍČOVÁ DOPORUČENÍ

### Doporučení pro pacienty s nádory

Všichni pacienti, kteří splňují modifikovaná „Chompretova kritéria“, by měli být testováni na varianty *TP53* způsobující onemocnění

Děti a dospívající by měli být testováni na zárodečné varianty *TP53*, pokud mají: Hypodiploidní akutní lymfoblastickou leukémii (ALL); nebo jinak nevysvětlitelný „sonic hedgehog“ regulovaný meduloblastom nebo čelistní osteosarkom

Pacienti, u kterých se vyvine druhý primární nádor typický pro *TP53* v oblasti radioterapie, by měli být testováni na zárodečné varianty *TP53*

**Prohlášení:** Obsah tohoto shrnutí je založen na „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)“

A. Pacientky starší 46 let s rakovinou prsu bez osobní nebo rodinné anamnézy, kterými by splňovala „Chompretova kritéria“, by neměly být testovány na zárodečné varianty *TP53*.

B. Každá pacientka se sporadickým nádorem prsu a nesplňující „Chompretova kritéria“, u které byla identifikována varianta *TP53* způsobující onemocnění, by měla být poslána k diskusi k odbornému multidisciplinárnímu týmu.

Děti s jakýmkoliv nádorem z rodin z jižní a jihovýchodní Brazílie by měly být testovány na variantu p.R337H brazilského zakladatele zárodečné linie *TP53*

#### Doporučení pro presymptomatické testování pro lidi bez nádoru

Dospělým příbuzným prvního stupně jedinců se zárodečnými variantami *TP53* způsobujícími onemocnění by mělo být systematicky nabízeno testování na stejnou zárodečnou variantu *TP53*

Testování v dětství, od narození, příbuzných prvního stupně jedinců se zárodečnými *TP53* variantami způsobujícími onemocněními by mělo být systematicky nabízeno, pokud aktualizované znalosti založené na databázích a registrech ukážou, že variantu *TP53* lze považovat za vysoce rizikovou, s vysokým rizikem nádorů v dětství:

Proband vyvinul dětský nádor; nebo

V rodině byly pozorovány dětské nádory; nebo

Tato varianta již byla zjištěna v jiných rodinách s dětskými nádory; nebo

Tato varianta odpovídá dominantně-negativní missense variantě

Testování prvostupňových příbuzných jedinců se zárodečnými variantami *TP53* způsobujícími onemocnění v dětství by nemělo být systematicky nabízeno, pokud aktualizované znalosti založené na databázích a registrech ukážou, že variantu lze považovat za variantu *TP53* s nízkým rizikem nádorů a nezpůsobuje vysoké riziko nádorů v dětství:

Proband nevyvinul dětskou rakovinu; a

Nádory v dětství nebyly v rodině pozorovány; a

Tato varianta již nebyla hlášena v jiných rodinách s dětskými rakovinami; a

Tato varianta neodpovídá dominantně-negativní missense variantě

Testování příbuzných prvního stupně osob se zárodečnými variantami *TP53* způsobujícími onemocnění v dětství by mělo být prodiskutováno s jejich rodiči, pokud se v rodině vyskytly nádory v

**Prohlášení:** Obsah tohoto shrnutí je založen na “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)”

rané dospělosti (před 31. rokem věku) nebo pokud neexistují dostatečné důkazy v databázích nebo registrech, které by potvrdily vysoké riziko nádorů u dětí. Tato diskuse by se měla zabývat zátěží a nejistými přínosy sledování v dětství, než se rozhodne, zda testovat dítě na zárodečné varianty *TP53* způsobující onemocnění.

### PSYCHOLOGICKÉ POTŘEBY

Zárodečné varianty *TP53* způsobují u dětí a mladých dospělých zvýšené riziko nádorů, screeningové a preventivní programy znamenají vysokou zátěž jak pro jednotlivce, tak pro jeho rodinu. Diagnóza dědičné predispozice k nádorům v rodině přichází s dlouhodobým povědomím o nádorech, zkušenostmi s nemocí a očekáváním snížené průměrné délky života. Tyto rodiny byly často svědky smrti svých blízkých a viděly několik členů rodiny současně trpět nádorovým onemocněním, což může mít za následek silnou emoční zátěž. Služby, které umožňují zjistit tyto diagnózy, a sledování, které následuje, by měly zvýšit potřebu vytváření podpůrných skupin, ať už tváří v tvář nebo online, pro postižené jednice, aby se navzájem podporovali.

**Prohlášení:** Obsah tohoto shrnutí je založen na "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)"