

ERN GENTURIS Resumé i almindeligt sprog: Retningslinjer for identifikation af personer, der bør testes for sygdomsdisponerende medfødte *TP53*-varianter og for deres efterfølgende kliniske behandling

INTRODUKTION

TP53-genet er modtageligt for genetiske staveændringer, ofte kaldet mutationer eller genetiske varianter. Hvis disse varianter er til stede i alle kropsceller, kaldes de germline eller medfødte varianter. Dette er forskelligt fra somatiske varianter, som kun er til stede i tumurvæv. Nogle germline varianter i *TP53*-genet kan betyde, at folk, der har dem, har en høj risiko for at udvikle visse kræftformer, især tidligt i livet. Historisk set var grupperingen af disse kræftformer kendt som Li-Fraumeni syndrom (LFS), men fordi der er andre måder, disse genetiske varianter i *TP53* kan forårsage kræft på, kaldes de i retningslinjen "arvelige *TP53*-relaterede kræftformer (h*TP53rc*) syndrom". Ikke alle ændringer af *TP53* er skadelige. I retningslinjen kaldes ændringerne af *TP53*-genet, der vides at øge en persons kræftisiko, germline sygdomsdisponerende *TP53*-varianter". Retningslinjen bygger på den internationalt anerkendte tilgang til test for *TP53*-varianter, kendt som "Chompret-kriterierne".

Diagnose af h*TP53rc* syndrom udføres hovedsageligt af cancertenetikere, onkologer eller børneonkologer. Diagnose af h*TP53rc* syndrom er vanskelig på grund af den brede vifte af kliniske præsentationer (dvs. kliniske symptomer) og stor variation i alderen for tumor-debut mellem familier eller inden for samme familie. Germline sygdomsdisponerende *TP53*-varianter kan påvises hos cancerpatienter enten med eller uden familiær kræftsygdom.

Personer, der bærer germline sygdomsdisponerende *TP53* varianter har høj risiko for at udvikle flere primære kræftformer i deres levetid. Hvis en person med germline *TP53* variant har udviklet kræft, kan behandling med strålebehandling og visse kemoterapier øge risikoen for at udvikle andre kræftformer. Derfor bør screening for sygdomsdisponerende *TP53*-varianter finde sted, før behandlingen påbegyndes. Hvis der findes en sygdomsdisponerende *TP53*-variant, bør kirurgiske eller ablative behandlinger prioriteres, strålebehandling undgås hvis det er muligt og fortrinsvis bruge ikke-gentoksiske kemoterapier, hvis det er muligt.

Ansvarsfraskrivelse: Indholdet af dette resumé er baseret på "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)"

RETNINGSLINJE MÅL

hTP53rc syndrom guidelinen er blevet oprettet for at hjælpe sundhedspersonale med at levere de mest opdaterede tilgange til diagnose og overvågning af kræftfrie individer og kræftpatienter, som bærer germline sygdomsdisponerende TP53-varianter. Retningslinjen er baseret på den bedste evidens og konsensus fra eksperter i håndtering af personer med hTP53rc. Den indeholder anbefalinger til støtte for klinisk varetagelse af patienten, men på baggrund af specifikke præferencer eller behov hos patienten, kan det være relevant at afvige fra retningslinjen.

RETNINGSLINJENS OMFANG OG FORMÅL

Retningslinjen forholder sig til identifikation af individer der bør screenes for germline sygdomsdisponerende TP53 varianter, præsymptomatisk gen-test af nære familiemedlemmer og overvågning (screening for cancer) af individer med en germline sygdomsdisponerende TP53-variant.

RETNINGSLINJESAMMENDRAG: OVERVÅGNINGSPROTOKOL TIL BÆRERE AF GERMLINE SYGDOMSDISPONERENDE TP53-VARIANTER

Undersøgelse	Gentagelse	Opstarts alder	Alder ved ophør af screening	Tilstand	Evidensgrad*
Klinisk undersøgelse: Hos børn særlig opmærksomhed på tegn på virilisering eller tidlig pubertet	Hver 6. måned	Fødsel	17 år		Moderat
Hos børn og voksne: Måling af BT					
Undersøgelse for BCC indenfor strålingsfelt, hos patienter, som tidligere er strålebehandlet.	Årligt	18 år	-		Moderat
MR af hele kroppen uden gadoliniumkontrast	Årligt	Fødsel	-	Høj cancerrisiko TP53-variant** eller patient tidligere behandlet med	Moderat

Ansvarsfraskrivelse: Indholdet af dette resumé er baseret på "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)"

				kemoterapi eller strålebehandling	
		18 år	-		Stærk
Bryst MR	Årligt	20 år	65 år		Stærk
Hjerne MR***	Årligt	Fødsel	18 år	Høj kræftrisiko <i>TP53</i> -variant	Moderat
		18 år	50 år		Moderat
Abdominal ultralyd	Hver 6. måned	Fødsel	18 år		Stærk
Urinsteroider	Hver 6. måned	Fødsel	18 år	Hvis abdominal ultralyd ikke giver en korrekt billeddannelse af binyrerne	Svag
Koloskopi***	Hvert 5. år	18 år	-	Kun hvis bæreren har modtaget abdominal strålebehandling i forbindelse med tidligere kræftsygdom, eller ved familiær forekomst af kolorektal-cancer, som indikerer øget risiko.	Svag

*Graderingen er baseret på publicerede artikler og ekspertkonsensus.

**En germline sygdomsdisponerende *TP53*-variant bør betragtes som "højrisiko", hvis indekstilfældet har udviklet en børnekræft; eller børnekræft er blevet observeret i familien; eller denne variant er allerede blevet påvist i andre familier med børnekræft; eller denne variant svarer til en dominant-negativ missense-variant.

***Den første scanning skal udføres med I.V. Gadolinium kontrast; hos børn bør hjerne-MR veksles med Helkrops-MR, så hjernen afbildes mindst hver 6. måned.

Ansvarsfraskrivelse: Indholdet af dette resumé er baseret på "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)"

NØGLEANBEFALINGER

Anbefalinger til kræftpatienter

Alle patienter, der opfylder de modificerede "Chompret-kriterier", bør screenes for *TP53*-sygdomsdisponerende varianter

Børn og unge bør screenes for germline *TP53*-varianter, hvis de viser sig med: Hypodiploid akut lymfatisk leukæmi (ALL); eller Ellers uforklaret SHH medulloblastom; eller Kæbeosteosarkom

Patienter, der udvikler en anden primær *TP53*-kernetumor inden for stråleterapiområdet, bør screenes for germline *TP53*-varianter

A. Patienter ældre end 46 år med brystkræft uden personlig eller familiær ophobning af kræft, der opfylder "Chompret-kriterierne", bør ikke screenes for germline *TP53*-varianter

B. Enhver patient, der præsenterer sig med isoleret brystkræft og ikke opfylder "Chompret-kriterierne", med en påvist sygdomsdisponerende *TP53*-variant, bør henvises til et multi-disciplinært ekspert team til klinisk vurdering

Børn med kræft fra sydlige og sydøstlige brasilianske familier bør testes for den germline brasilianske foundervariant i *TP53* p.R337H

Præsymptomatiske test anbefalinger for personer uden kræft

Voksne førstegradsslægtninge til individer med germline sygdomsdisponerende *TP53*-varianter bør tilbydes testning for den samme germline-*TP53*-variant

Ved varianter med høj kræftisiko bør der tilbydes genetisk rådgivning og test i barnealderen, (fra fødselstidspunkt). Genetiske varianter vurderes til høj kræftisiko hvis de opfylder et af nedenstående kriterier:

Indekscasen har udviklet kræft <18 års alderen; eller

Kræft i barnealderen er blevet observeret i familien; eller

varianten er allerede blevet påvist i andre familier med kræft i barnealderen; eller

Denne variant er en sikker dominant-negativ missense-variant

Testning i barndommen af førstegradsslægtninge til personer med germline sygdomsdisponerende *TP53*-varianter bør ikke tilbydes, hvis opdateret viden, baseret på databaser og registre, viser, at

Ansvarsfraskrivelse: Indholdet af dette resumé er baseret på "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)"

varianten kan betragtes som en *TP53*-variant med lav kræftisiko og der ikke ses en høj kræftisiko i barndommen:

Indekstilfældet har ikke udviklet kræft < 18 års alderen; og

kræft i barnealderen er ikke blevet observeret i familien; og

Denne variant er ikke allerede blevet rapporteret i andre familier med kræft i barnealderen; og

Denne variant svarer ikke til en dominant-negativ missense-variant

Testning i barndommen af førstegradsslægtninge til personer med germline sygdomsdisponerende *TP53*-varianter bør diskuteres med deres forældre, hvis kræft er opstået i den tidlige voksenalder (før 31-årsalderen) i familien, eller hvis der ikke er tilstrækkelig evidens i databaserne eller registrene til at bestemme risikoen for udvikling af kræft før 18 år.

Denne diskussion bør omhandle fordele og ulemper ved at følge overvågningsprogrammet i barndommen, før der træffes en beslutning om, hvorvidt barnet skal testes for germline sygdomsdisponerende *TP53*-varianter.

PSYKOLOGISKE BEHOV

Germline sygdomsdisponerende *TP53*-varianter forårsager en øget risiko hos børn og unge voksne for kræft, screening og forebyggelsesprogrammer betyder en høj byrde både for den enkelte og deres familie. Diagnose, i en familie, af en arvelig kræftdisposition kommer med en langsigtet bevidsthed om kræft, sygdomsoplevelser og forventning om reduceret levetid. Disse familier har ofte været vidne til deres kæres død og set flere familiemedlemmer lide af kræft samtidigt, hvilket kan resultere i en alvorlig følelsesmæssig byrde. Sundhedspersoner der stiller diagnosen, og følger patientgruppen med efterfølgende overvågning, opfordres til at støtte dannelsen og fortsættelsen af støttegrupper, fysisk eller online, for at berørte mennesker kan støtte hinanden.

Ansvarsfraskrivelse: Indholdet af dette resumé er baseret på "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)"