

ERN GENTURIS santrauka paprasta kalba: Gairės, kaip nustatyti asmenis, kurie turėtų būti tiriami dėl giminingų ligas sukeliančių *TP53* variantų, ir kaip juos vėliau kliniškai gydyti

ĮVADAS

TP53 genas yra jautrus genetiniams "rašybos" pokyčiams, dažnai vadinamiems mutacijomis arba genetiniams variantais. Jei šie variantai yra visose kūno ląstelėse, jie vadinami "germinatyviniais variantais". Tai skiriasi nuo somatinių variantų, kurie būna tik navikiniuose audiniuose. Kai kurie *TP53* geno germinatyviniai variantai gali reikšti, kad juos turintys žmonės turi didelę tikimybę susirgti tam tikrais vėžiniais susirgimais, ypač ankstyvuojų gyvenimo laikotarpiu. Istoriskai šių vėžinių susirgimų sanauja buvo vadinama Li-Fraumeni sindromu (Li-Fraumeni syndrome, LFS), tačiau kadangi yra daug kitų būdų, kaip šie *TP53* pokyčiai gali sukelti vėžinius susirgimus, gairėse jie vadinami "paveldimu *TP53* susijusiu vėžiu (*hTP53rc*) sindromu". Ne visi *TP53* pokyčiai yra žalingi, gairėse *TP53* geno pokyčiai, kurie, kaip žinoma, didina vėžio riziką, vadinami "germinatyviniais ligas sukeliančiais *TP53* variantais". Gairės grindžiamos tarptautiniu mastu pripažintu *TP53* pokyčių ištyrimo metodu, vadinamu "Chompreto kriterijais".

hTP53rc sindromo diagnozę dažniausiai atlieka gydytojai onkogenetikai, suaugusiųjų arba vaikų onkologai. Diagnozuoti *hTP53rc* sindromą sudėtinga dėl plataus klinikinių požymių (t. y. klinikinių simptomų) spektro ir didelio naviko atsiradimo amžiaus skirtumo tarp šeimų arba toje pačioje šeimoje. Ligą sukeliančius *TP53* variantus galima aptikti pacientams, sergantiems arba nesergančioms vėžiu šeimoje.

Asmenims, turintiems germinatyvinius *TP53* ligą sukeliančius variantus, yra didelė rizika gyvenimo eigoje susirgti keliais pirminiais vėžiniais susirgimais. Kai asmenims išsivysto pirmasis navikas, gydymas spinduline terapija ir tam tikrais chemoterapiniais vaistais gali padidinti riziką susirgti kitais vėžiniais susirgimais. Todėl prieš pradėdant gydymą reikėtų atlikti tyrimą dėl ligą sukeliančių *TP53* variantų. Nustačius ligą sukeliančią *TP53* variantą, pirmenybę reikėtų teikti chirurginiam arba abliaciniam gydymui, jei įmanoma, vengti radioterapijos ir naudoti tik genotoksinių medžiagų neturinčius chemoterapijos preparatus.

GAIRĖS TIKSLAI

Atsakomybės apribojimas: šios santraukos turinys pagrįstas "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)"

hTP53rc sindromo gairės buvo sukurtos siekiant padėti sveikatos priežiūros specialistams pateikti naujausius metodus diagnozuojant ir stebint vėžiu nesergančius asmenis ir vėžiu sergančius pacientus, turinčius ligą sukeliančių TP53 variantų. Gairės parengtos remiantis geriausiais įrodymais ir ekspertų, prižiūrinčius hTP53rc sindromu sergančius asmenis, sutarimu. Jose pateikiamos priežiūros rekomendacijos, tačiau gydytojas, aptaręs su sergančiuoju, gali tiksliai pritaikyti priežiūrą pagal asmens pageidavimus ir poreikius.

GAIRIŲ TAIKYMO SRITIS IR TIKSLAS

Šios gairės taikomos nustatant asmenis, kurie turėtų būti ištirti dėl giminingų ligą sukeliančių TP53 variantų, tiriant jų pirmos eilės giminaičius ir vykdant asmenų, turinčių germinatyvinę ligą sukeliančią TP53 variantą, priežiūrą (atrankinę patikrą dėl vėžio).

GAIRIŲ SANTRAUKA: TP53 GERMINATYVINIŲ LIGŲ SUKELIANČIŲ TP53 VARIANTŲ NEŠIOTOJŲ PRIEŽIŪROS PROTOKOLAS

Ištyrimas	Periodiškumas	Pradžios amžius	Amžius iki pabaigos	Būklė	Įrodymai*
Vaikų klinikinis tyrimas, ypatingą dėmesį skiriant virilizacijos ar ankstyvo brendimo požymiams ir kraujospūdžio matavimui, o pacientams, kuriems buvo taikoma radioterapija, bazinių ląstelių karcinomų atsiradimui radioterapijos srityje.	Kas 6 mėnesius	Gimdymas	17 metų		Vidutinis
	Metinis	18 metų	-		Vidutinis
Viso kūno MRT be gadolinio papildymo	Metinis	Gimdymas	-	Didelės vėžio rizikos TP53 variantas** arba pacientas, anksčiau gydytas	Vidutinis

Atsakomybės apribojimas: šios santraukos turinys pagrįstas "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)"

				chemoterapija arba radioterapija	
		18 metų	-		Stiprus
Krūtų MRT	Metinis	20 metų	65 metų		Stiprus
Smegenų MRT***	Metinis	Gimdymas	18 metų	Didelės vėžio rizikos <i>TP53</i> variantas	Vidutinis
		18 metų	50 metų		Vidutinis
Pilvo organų ultragarsas	Kas 6 mėnesius	Gimdymas	18 metų		Stiprus
Šlapimo steroidai	Kas 6 mėnesius	Gimdymas	18 metų	Kai pilvo echoskopija neleidžia tinkamai atvaizduoti antinksčių	Silpnas
Kolonoskopija***	Kas 5 metus	18 metų	-	Tik tuo atveju, jei nešiotojui buvo taikytas pilvo spindulinis gydymas ankstesniam vėžiui gydyti arba jei šeimoje buvo gaubtinės ir tiesiosios žarnos navikų, rodančių padidėjusią genetinę riziką.	Silpnas

*Šis įvertinimas pagrįstas paskelbtais straipsniais ir ekspertų sutarimu.

Germinatyvinis ligą sukiantis *TP53* variantas turėtų būti laikomas „didelės rizikos“, jei probandui pasireiškė vėžys vaikystėje atvejis; ar šeimoje buvo pastebėtas vėžys vaikystėje; arba šis variantas jau nustatytas kitose vaikystės vėžiu sergančiose šeimose; arba šis variantas atitinka dominuojantį neigiamą missense variantą. *Pirmasis skenavimas turėtų būti atliktas su I.V. Gadolinio pastiprinimu; vaikams smegenų MRT turėtų būti kaitaliojamas su viso kūno MRT, kad smegenys būtų vaizduojamos bent kas 6 mėnesius.

PAGRINDINĖS REKOMENDACIJOS

Rekomendacijos vėžiu sergantiems pacientams

Visiems pacientams, kurie atitinka modifikuotus "Chompreto kriterijus", turėtų būti atliekamas tyrimas dėl *TP53* ligą sukeliančių variantų.

Atsakomybės apribojimas: šios santraukos turinys pagrįstas "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)"

Vaikai ir paaugliai turėtų būti tiriami dėl germinatyvinių *TP53* variantų, jei jie serga:

hipodiploidine ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL); arba kitaip nepaaiškinama "sonic-hedgehog" sukelta meduloblastoma; arba žandikaulio osteosarkoma

Pacientams, kuriems radioterapijos lauke išsivysto antras pirminis *TP53* navikas, turėtų būti atliekami tyrimai dėl *TP53* germinacinių variantų.

A. Vyresnėms nei 46 metų pacientėms, sergančioms krūties vėžiu ir neturinčioms asmeninės ar šeiminės anamnezės, atitinkančios "Chompreto kriterijus", neturėtų būti atliekami tyrimai dėl germinatyvinių *TP53* variantų.

B. Bet kuri pacientė, kuriai nustatytas ligą sukiantis *TP53* variantas ir kuri neatitinka "Chompret kriterijų", turėtų būti siunčiama aptarimui į ekspertų tarpdisciplininę komandą.

Vaikams, sergantiems bet koku vėžiu iš pietų ir pietryčių Brazilijos šeimų, turėtų būti atliktas tyrimas dėl dažno (bendro protėvio) Brazilijos germinatyvinio p.R337H *TP53* varianto.

Iksimptominio tyrimo rekomendacijos žmonėms, nesergantiems vėžiu

Suaugusiems pirmos eilės giminaičiams, turintiems ligą sukiančių *TP53* germinatyvinių variantų, turėtų būti sistemingai siūloma atlikti to paties *TP53* germinatyvinių varianto tyrimus

Asmenų, turinčių germinatyvinius ligą sukiančių *TP53* variantus, pirmos eilės giminaičiams vaikystėje, nuo gimimo, turėtų būti sistemingai siūloma atlikti tyrimus, jei atnaujintos žinios, pagrįstos duomenų bazėmis ir registrais, rodo, kad variantas gali būti laikomas didelės vėžio rizikos *TP53* variantu, lemiančiu didelę vėžio riziką vaikystėje:

Probandui vaikystėje išsivystė vėžys; arba

Vaikų vėžys buvo nustatytas šeimoje; arba

Šis variantas jau buvo nustatytas ir kitose šeimose, turinčiose vaikų vėžio atvejus; arba

Šis variantas yra dominuojantis-neigiamas "missense" variantas

Asmenų, turinčių germinatyvinius ligą sukiančius *TP53* variantus, pirmos eilės giminaičiams vaikystėje neturėtų būti sistemingai atliekami, jei atnaujintos žinios, pagrįstos duomenų bazėmis ir registrais, rodo, kad variantas gali būti laikomas mažos vėžio rizikos *TP53* variantu ir nesukelia

Atsakomybės apribojimas: šios santraukos turinys pagrįstas "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)"

didelės vėžio rizikos vaikystėje:

Probandui vaikystėje vėžys neišsivystė; arba

Vaikų vėžio atvejų šeimoje nebuvo stebėta; arba

Šis variantas dar nebuvo stebėtas kitose šeimose, turinčiose vaikų vėžio atvejus; arba

Šis variantas nėra dominuojantis-neigiamas "missense" variantas

Asmenų, turinčių germinatyvinius ligą sukeliančius *TP53* variantus, pirmos eilės giminaičių tyrimas vaikystėje turėtų būti aptartas su jų tėvais, jei šeimoje vėžys pasireiškė jauniems suaugusiems (iki 31 metų amžiaus) arba jei duomenų bazėse ar registruose nepakanka duomenų vėžio rizikai vaikystėje nustatyti. Prieš priimant sprendimą, ar tirti vaiką dėl ligas sukeliančių *TP53* variantų, reikėtų aptarti priežiūros vaikystėje naštą ir neaiškią naudą.

PSICHOLOGINIAI POREIKIAI

Germinatyviniai ligą sukiantys *TP53* variantai vaikams ir jauniems suaugusiems sukelia padidėjusią riziką susirgti vėžiu, atrankinės patikros ir prevencijos programos reiškia didelę naštą tiek asmeniui, tiek jo šeimai. Šeimoje diagnozavus paveldėtą polinkį sirgti vėžiu, atsiranda ilgalaikis vėžio suvokimas, ligos patirtis ir trumpesnės gyvenimo trukmės numatymas. Šios šeimos dažnai yra buvusios artimųjų mirties liudininkės ir matė, kaip vienu metu vėžiu serga keli šeimos nariai, o tai gali tapti didele emocine našta. Tarnyboms, kurios nustato šias diagnozes ir teikia jų priežiūrą, siūloma remti paramos grupių, kuriose sergantys žmonės galėtų palaikyti vieni kitus, kūrimąsi ir tęstinumą - tiek tiesioginių, tiek internetinių.

Atsakomybės apribojimas: šios santraukos turinys pagrįstas "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)"

ERN GENTURIS

Atsakomybės apribojimas: šios santraukos turinys pagrįstas "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)"