

ERN GENTURIS populärvetenskaplig Sammanfattning: Riktlinjer för identifiering av individer som bör testas för medfödda *TP53*-varianter och för deras efterföljande kliniska hantering

INTRODUKTION

TP53-genen är ofta skadad i cancer genom sk mutationer eller genetiska varianter. Om dessa varianter finns i alla kroppsceller är de medfödda (germline). Detta skiljer sig från somatiska varianter som endast finns i tumörvävnader. Vissa germlinevarianter i *TP53*-genen kan innebära att personer som har dem har en stor risk att utveckla vissa cancerformer, och då särskilt tidigt i livet. Ursprungligen var klustringen av dessa cancerformer känt som Li-Fraumeni syndrom (LFS), men eftersom det finns många andra sätt som dessa förändringar av *TP53* kan orsaka cancer, kallas de i riktlinjen "ärfvliga *TP53*-relaterade cancer (h*TP53rc*) syndrom". Alla förändringar av *TP53* är inte skadliga, i riktlinjen kallas förändringarna av *TP53*-genen som är kända för att öka en persons cancerrisk "varianter av könscellssjukdomar som orsakar *TP53*". Riktlinjen bygger på det internationellt erkända tillvägagångssättet för att testa för *TP53*-förändringar, känd som "Chompret-kriterierna".

Diagnostisering av h*TP53rc* syndrom utförs huvudsakligen av cancergenetiker, vuxna eller pediatrika onkologer. h*TP53rc* syndrom är svår diagnostiserat, på grund av bredden i kliniska presentationer (dvs kliniska symtom) och stor variation i ålder för tumördebut mellan familjer eller inom samma familj. Varianter av *TP53* som orsakar könsceller kan detekteras hos cancerpatienter antingen med eller utan familjehistoria av cancer.

Individer som bär på medfödda sjukdomsorsakande *TP53* varianter har en hög risk att utveckla flera primära cancerformer under sin livstid. När individer väl utvecklar sin första tumör kan behandling med strålbehandling och vissa kemoterapier öka risken för att också utveckla andra cancerformer. Därför bör testning av sjukdomsorsakande *TP53*-varianter ske innan behandlingen påbörjas. Och om en sjukdomsorsakande *TP53*-variant identifieras, bör prioritet ges till kirurgiska eller ablativa behandlingar, undvika strålbehandling när det är möjligt och endast använda icke-genotoxiska kemoterapier.

RIKTLINJE MÅL

Friskrivningsklausul: Innehållet i denna sammanfattning är baserat 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)"

Riktlinjerna för hTP53rc-syndromet har skapats för att underlätta för vårdpersonal att tillhandahålla den mest uppdaterade handläggningen för diagnos och kontroller av såväl friska individer som cancerpatienter som bär på sjukdomsorsakande TP53-varianter. Riktlinjerna baseras på bästa evidens och konsensus från experter på handläggning av personer med hTP53rc. Den presenterar rekommendationer för att stödja vården, men en läkare kan i diskussion med en drabbad individ skraddars den exakta vården efter personens individuella preferenser och behov.

RIKTLINJENS OMFATTNING OCH SYFTE

Omfattningen av denna riktlinje är för identifiering av individer som bör testas för TP53-varianter som orsakar könszellsjukdomar, testning av deras förstegradssläktingar och för övervakning (screening för cancer) av individer med en TP53-variant som orsakar könsceller.

SAMMANFATTNING AV RIKTLINJER: ÖVERVAKNINGSPROTOKOLL HOS BÄRARE AV TP53-VARIANTER SOM ORSAKAR KÖNSCELLER

| Klinisk undersökning | Intervall | Startålder | Slutålder | Tillstånd | Evidens* |
|--|---------------|------------|-----------|--|----------|
| Klinisk undersökning med, hos barn, särskild uppmärksamhet på tecken på virilisering eller tidig pubertet och mätning av blodtryck och, hos patienter som fått strålbehandling, på förekomst av basalcancers inom strålterapiområdet | Var 6:e månad | Födelse | 17 år | | Måttlig |
| | Årlig | 18 år | - | | Måttlig |
| Helkropp-MR utan gadolinium kontrast | Årlig | Födelse | - | TP53-variant med hög cancerrisk** eller patient som tidigare behandlats med kemoterapi eller strålbehandling | Måttlig |
| | | 18 år | - | | Stark |
| Bröst MRI | Årlig | 20 år | 65 år | | Stark |
| Hjärn-MR*** | Årlig | Födelse | 18 år | TP53-variant med hög cancerrisk | Måttlig |
| | | 18 år | 50 år | | Måttlig |

Friskrivningsklausul: Innehållet i denna sammanfattning är baserat 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)"

| | | | | | |
|-----------------------|---------------|---------|-------|--|-------|
| Abdominellt ultraljud | Var 6:e månad | Födelse | 18 år | | Stark |
| Urinsteroider | Var 6:e månad | Födelse | 18 år | När abdominellt ultraljud inte ger en godtagbar bedömning av binjurarna | Svag |
| Koloskopi*** | Vart 5:e år | 18 år | - | Endast om bäraren fått bukstrålbehandling i samband med behandling av en tidigare cancer eller om det finns en familjehistoria av kolorektala tumörer som tyder på en ökad genetisk risk | Svag |

*Denna evidensgradering baseras på publicerade artiklar och expertkonsensus.

**En medfödd *TP53*-variant bör betraktas som "högrisk" om indexfallet har utvecklat en barncancer; eller om barncancer har observerats i familjen; eller om denna variant redan upptäckts i andra familjer med barncancer; eller om denna variant är en dominant-negativ missense-variant.

***Den första screeningen bör utföras med i.v. Gadolinium kontrast; hos barn bör hjärn-MR alternera med Helkropp-MR, så att hjärnan avbildas minst var sjätte månad.

VIKTIGA REKOMMENDATIONER

Rekommendationer för cancerpatienter

Alla patienter som uppfyller de modifierade "Chompret-kriterierna" bör screenas för *TP53*.

Barn och ungdomar bör testas för medfödda *TP53*-varianter om de diagnostiserats med: Hypodiploid akut lymfatisk leukemi (ALL); eller på annat sätt oförklarlig "sonic hedgehog-driven" medulloblastom; eller osteosarkom i känen.

Patienter som utvecklar en andra primär *TP53*-associerad tumör inom strålterapiområdet bör testas för medfödda *TP53*-varianter

Friskrivningsklausul: Innehållet i denna sammanfattning är baserat 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)"

A. Patienter äldre än 46 år med bröstcancer utan personlig eller familje-historia som uppfyller "Chompret-kriterierna" bör inte testas för medfödda *TP53*-varianter

B. Varje patient med isolerad bröstcancer och som inte uppfyller "Chompret-kriterierna", där en sjukdomsorsakande *TP53*-variant har identifierats, bör diskuteras i ett multidisciplinärt expertteam.

Barn med cancer i familjer från södra och sydöstra Brasilien bör testas för den brasilianska founder (germline) *TP53*-varianten p.R337H

Presymptomatiska testrekommendationer för personer utan cancer

Vuxna förstegradssläktingar till individer med medfödda sjukdomsorsakande *TP53*-varianter bör erbjudas anlagsbärartestning för samma-variant

Testning i barndomen, från födseln, av förstegradssläktingar till individer med medfödda sjukdomsorsakande *TP53*-varianter bör erbjudas, om varianten, baserad på databaser och register, bedöms medföra hög risk för cancer i barndomen:

Indexfallet har utvecklat en barncancer; eller

Barncancer har observerats inom familjen; eller

Denna variant har redan upptäckts i andra familjer med barncancer; eller

Denna variant motsvarar en dominant-negativ missense-variant

Testningen i barndomen av förstegradssläktingar till individer med medfödda sjukdomsorsakande *TP53*-varianter bör inte systematiskt erbjudas, om uppdaterad kunskap, baserad på databaser och register, visar att varianten kan betraktas som en *TP53*-variant med låg cancerrisk och inte är associerad med cancerrisk i barndomen:

Indexfallet har inte utvecklat en barncancer; och

Barncancer har inte observerats inom familjen; och

Denna variant har inte redan rapporterats i andra familjer med barncancer; och

Denna variant motsvarar inte en dominant-negativ missense-variant

Testning i barndomen av förstegradssläktingar till individer med medfödda sjukdomsorsakande *TP53*-varianter bör diskuteras med föräldrarna om cancer har inträffat i tidig vuxen ålder (före 31 års ålder) inom familjen, eller om det inte finns tillräckliga bevis i databaserna eller registren för att fastställa risken för barncancer.

Friskrivningsklausul: Innehållet i denna sammanfattning är baserat 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)"

Denna genetiska vägledning bör ta upp för- och nackdelar med testning i barndomen inklusive bristande evidens avseende kontroller för barn, innan beslut fattas om att testa barnet för en medfödd sjukdonsorskanade *TP53*-variant.

PSYKOLOGISKA ASPTEKTER

Medfödda sjukdomsorsakande *TP53*-varianter ger en ökad risk hos barn och unga vuxna att insjukna i cancer. Genetisk utredning och kontrollprogram innebär en hög psykologisk börda både för individen och för familjen. Diagnostisering av en ärftlig cancerpredisposition i en familj kommer med en långsiktig medvetenhet om cancer, upplevelser av sjukdom och en förväntan om kortare förväntad livslängd. Dessa familjer har ofta bevittnat närståendes död och sett flera familjemedlemmar lida av cancer samtidigt, vilket kan resultera i en allvarlig känslomässig börda. Tjänster som tillhandahåller dessa diagnoser, och kontroller som följer, uppmuntras att stödja etablering och understöd av patientgrupper, oavsett om de är fysiska eller online, för att drabbade ska kunna stödja varandra.

Friskrivningsklausul: Innehållet i denna sammanfattning är baserat 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)"

ERN GENTURIS

Friskrivningsklausul: Innehållet i denna sammanfattning är baserat 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)"