

## ERN GENTURIS Zusammenfassung im Klartext: Richtlinien für die Identifizierung von Personen, die auf krankheitsverursachende *TP53*-Keimbahnvarianten getestet werden sollten, und für deren anschließendes klinisches Management

### EINLEITUNG

Das *TP53*-Gen ist anfällig für genetische Veränderungen, die oft als Mutationen oder genetische Varianten bezeichnet werden. Sind diese Varianten in allen Körperzellen vorhanden, spricht man von „Keimbahnvarianten“. Diese unterscheiden sich von somatischen Varianten, die nur in Tumorgewebe vorhanden sind. Einige Keimbahnvarianten im *TP53*-Gen können dazu führen, dass Menschen, die Träger dieser Varianten sind, ein hohes Risiko haben, bestimmte Krebsarten zu entwickeln, insbesondere im jungen Alter. Historisch war die Häufung dieser Krebsarten als Li-Fraumeni-Syndrom (LFS) bekannt, aber da es viele andere Möglichkeiten gibt, wie diese Veränderungen von *TP53* Krebs verursachen können, werden sie in der Leitlinie als „heritable *TP53*-related Cancers (h*TP53rc*)-Syndrom“ bezeichnet. Nicht alle Veränderungen von *TP53* sind schädlich, in der Leitlinie werden die Veränderungen des *TP53*-Gens, die bekanntermaßen das Krebsrisiko einer Person erhöhen, als „krankheitsverursachende *TP53*-Keimbahnvarianten“ bezeichnet. Die Richtlinie baut auf dem international anerkannten Vorgehen zum Testen auf *TP53*-Veränderungen auf, den sogenannten „Chompret-Kriterien“.

Die Diagnose des h*TP53rc*-Syndroms wird hauptsächlich von Humangenetikern, Erwachsenen- oder Kinderonkologen durchgeführt. Die Diagnosestellung des h*TP53rc*-Syndroms ist aufgrund des breiten Spektrums der klinischen Präsentation (d. h. der klinischen Symptomatik) und der großen Variabilität des Alters bei Tumormanifestation zwischen Familien oder innerhalb derselben Familie schwierig. Krankheitsverursachende *TP53*-Keimbahnvarianten können bei Krebspatienten mit oder ohne familiärer Vorgeschichte von Krebs nachgewiesen werden.

Personen, die krankheitsverursachende *TP53*-Keimbahnvarianten tragen, haben ein hohes Risiko, in ihrem Leben unterschiedliche Krebsarten zu entwickeln. Sobald Personen ihren ersten Tumor entwickeln, kann die Behandlung mit Strahlentherapie und bestimmten Chemotherapien ihr Risiko für die Entwicklung weiterer Tumorerkrankungen erhöhen. Daher sollte vor Beginn der Behandlung auf krankheitsverursachende *TP53*-Keimbahnvarianten getestet werden. Wenn eine krankheitsverursachende *TP53*-Keimbahnvariante nachgewiesen wird, solltes chirurgischen oder

**Haftungsausschluss:** Der Inhalt dieser Zusammenfassung basiert auf den “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)“

ablativen Behandlungen der Vorrang eingeräumt werden, Strahlentherapie möglichst vermieden und keine genotoxischen Chemotherapien eingesetzt werden.

## LEITLINIENZIELE

Die hTP53rc-Syndrom-Leitlinie wurde erstellt, um medizinisches Fachpersonal dabei zu unterstützen, die aktuellsten Ansätze für die Diagnose und Überwachung von krebsfreien Personen und Krebspatienten bereitzustellen, die Träger krankheitsverursachender TP53-Varianten sind. Die Leitlinie basierte auf der besten Evidenz und dem Konsens von Experten zur Versorgung von Menschen mit hTP53rc. Es enthält Empfehlungen zur Unterstützung der Pflege, aber ein Kliniker kann im Gespräch mit einer betroffenen Person die genaue Pflege auf die Präferenzen und Bedürfnisse der Person zuschneiden.

## UMFANG UND ZWECK DER LEITLINIE

Der Geltungsbereich dieser Leitlinie dient der Identifizierung von Personen, die auf krankheitsverursachende TP53-Keimbahnvarianten getestet werden sollten, der Untersuchung ihrer Verwandten ersten Grades und der Überwachung (Screening auf Krebs) von Personen mit einer krankheitsverursachenden TP53-Keimbahnvariante.

## ZUSAMMENFASSUNG DER LEITLINIEN: ÜBERWACHUNGSPROTOKOLL BEI TRÄGERN VON KRANKHEITSVERURSACHENDEN TP53-KEIMBAHNVARIANTEN

Untersuchung	Periodizität	Alter zu Beginn	Alter zu Ende	Zustand	Stärke*
Klinische Untersuchung mit besonderer Aufmerksamkeit bei Kindern auf Anzeichen einer Virilisierung oder frühen Pubertät und Messung des Blutdrucks. Bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten haben, auf das Auftreten von Basalzellkarzinomen innerhalb des Strahlenfeldes.	Alle 6 Monate	Geburt	17 Jahre		Mäßig
	Jährlich	18 Jahre	-		Mäßig

**Haftungsausschluss:** Der Inhalt dieser Zusammenfassung basiert auf den "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)"

Ganzkörper-MRT ohne Gadolinium-Enhancement	Jährlich	Geburt	-	<i>TP53</i> -Variante mit hohem Krebsrisiko** oder Patient, der zuvor mit Chemotherapie oder Strahlentherapie behandelt wurde	Mäßig
		18 Jahre	-		Stark
Brust-MRT	Jährlich	20 Jahre	65 Jahre		Stark
MRT des Kopfes***	Jährlich	Geburt	18 Jahre	<i>TP53</i> -Variante mit hohem Krebsrisiko	Mäßig
		18 Jahre	50 Jahre		Mäßig
Bauch-Ultraschall	Alle 6 Monate	Geburt	18 Jahre		Stark
Steroide im Urin	Alle 6 Monate	Geburt	18 Jahre	Wenn der Ultraschall des Abdomens keine korrekte Darstellung der Nebennieren ermöglicht	Schwach
Darmspiegelung***	Alle 5 Jahre	18 Jahre	-	Nur wenn der Träger eine abdominale Strahlentherapie zur Behandlung einer früheren Krebserkrankung erhalten hat oder wenn eine Familienanamnese mit kolorektalen Tumoren vorliegt, die auf ein erhöhtes genetisches Risiko hindeutet	Schwach

\*Diese Einstufung basiert auf veröffentlichten Artikeln und Expertenkonsens.

\*\*Eine krankheitsverursachenden *TP53*-Keimbahnvariante sollte als „hohes Risiko“ betrachtet werden, wenn der Indexfall Krebs im Kindesalter entwickelt hat; oder Krebserkrankungen bei Kindern in der Familie beobachtet wurden; oder diese Variante wurde bereits in anderen Familien mit Krebs

**Haftungsausschluss:** Der Inhalt dieser Zusammenfassung basiert auf den "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)"

im Kindesalter nachgewiesen wurde; oder diese Variante einer dominant-negativen Missense-Variante entspricht.

\*\*\*Der erste Scan sollte mit Kontrast (I.V. Gadolinium-Verstärkung) durchgeführt werden. Bei Kindern sollte sich die Kopf-MRT mit der Ganzkörper-MRT abwechseln, sodass das ZNS mindestens alle 6 Monate dargestellt wird.

## WICHTIGSTE EMPFEHLUNGEN

### Empfehlungen für Krebspatienten

Folgende Patienten sollten auf krankheitsverursachende *TP53*-Keimbahnvarianten getestet werden:

- Alle Patienten, die die modifizierten „Chompret-Kriterien“ erfüllen
- Kinder und Jugendliche mit: Hypodiploider akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL); oder anderweitig unerklärtem Sonic-Hedgehog- getriebenem Medulloblastom; oder Kiefer-Osteosarkom
- Patienten, die innerhalb der Strahlentherapie einen zweiten primären *TP53*-assoziierten Tumor entwickeln
- Kinder mit Krebs aus süd- und südostbrasilianischen Familien sollten auf die brasilianische Foundervariante p.R337H getestet werden

Folgende Patienten sollten NICHT auf Keimbahnvarianten in *TP53* getestet werden:

- Brustkrebspatientinnen, die älter als 46 Jahre sind ohne dass die persönliche oder familiäre Vorgeschichte die „Chompret-Kriterien“ erfüllt.

Jede Patientin mit isoliertem Brustkrebs, die die „Chompret-Kriterien“ nicht erfüllt und bei der eine krankheitsverursachende *TP53*-Variante identifiziert wurde, sollte zur Besprechung an ein multidisziplinäres Expertenteam überwiesen werden

### Präsymptomatische Testempfehlungen für Menschen ohne Krebs

Erwachsene Verwandte ersten Grades von Personen mit krankheitsverursachenden *TP53*-Keimbahnvarianten sollte die Testung auf dieselbe *TP53*-Keimbahnvariante systematisch angeboten werden.

**Haftungsausschluss:** Der Inhalt dieser Zusammenfassung basiert auf den “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)“

Die Testung im Kindesalter, von Geburt an, sollte Verwandten ersten Grades von Personen mit krankheitsverursachenden *TP53*-Keimbahnvarianten systematisch angeboten werden, wenn aktuelles Wissen auf der Grundlage von Datenbanken und Registern zeigt, dass die Variante als eine *TP53*-Variante mit hohem Krebsrisiko im Kindesalter angesehen werden kann:

- Der Indexfall hat einen Krebs im Kindesalter entwickelt; oder
- Krebserkrankungen bei Kindern wurden in der Familie
- Die Variante wurde bereits in anderen Familien mit Krebs im Kindesalter nachgewiesen beobachtet; oder
- Die Variante entspricht einer dominant-negativen Missense-Variante

Die Testung im Kindesalter von Verwandten ersten Grades von Personen mit krankheitsverursachenden *TP53*-Keimbahnvarianten sollte nicht systematisch angeboten werden, wenn aktuelle Erkenntnisse auf der Grundlage von Datenbanken und Registern zeigen, dass die Variante als *TP53*-Variante mit niedrigem Krebsrisiko angesehen werden kann und nicht zu einem hohen Krebsrisiko im Kindesalter führt:

- Der Indexfall hat keinen Krebs im Kindesalter entwickelt; und
- Keine Krebserkrankung im Kindesalter in der Familie aufgetreten ist; und
- Die Variante noch nicht in anderen Familien mit Krebs im Kindesalter beschrieben wurde; und
- Die Variante nicht eine dominant-negativen Missense-Variante ist

Die Testung im Kindesalter von Verwandten ersten Grades von Personen mit krankheitsverursachenden *TP53*-Keimbahnvarianten sollte mit den Eltern besprochen werden, wenn Krebserkrankungen im frühen Erwachsenenalter (vor dem Beginn des 31. Lebensjahrs) in der Familie aufgetreten sind, oder wenn die Informationen aus Datenbanken oder Register zur Ermittlung des kindlichen Krebsrisikos unzureichend sind.

Die Beratung sollte die Belastung und den unsicheren Nutzen der Überwachung in der Kindheit ansprechen, bevor eine Entscheidung getroffen wird, ob das Kind auf krankheitsverursachenden *TP53*-Keimbahnvarianten getestet werden soll.

**Haftungsausschluss:** Der Inhalt dieser Zusammenfassung basiert auf den "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)"

## PSYCHOLOGISCHE BEDÜRFNISSE

Krankheitsverursachenden *TP53*-Keimbahnvarianten verursachen bei Kindern und jungen Erwachsenen ein erhöhtes Krebsrisiko, Screening- und Präventionsprogramme bedeuten eine hohe Belastung sowohl für den Einzelnen als auch für seine Familie. Die Diagnose einer erblichen Krebsprädisposition in der Familie geht mit einer langjährigen Krebsbewusstsein, Krankheitserfahrungen und der Erwartung auf eine verkürzten Lebenszeit einher. Diese Familien haben oft den Tod geliebter Menschen miterlebt und erfahren, wie mehrere Familienmitglieder gleichzeitig an Krebs erkrankt sind, was zu einer schweren emotionalen Belastung führen kann. Die Patienten, Risikopersonen und Familien sollten unterstützt werden sich an Selbsthilfegruppen zu wenden, ob persönlich oder online, damit sich Betroffene gegenseitig austauschen und unterstützen können.

**Haftungsausschluss:** Der Inhalt dieser Zusammenfassung basiert auf den "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)"