

ERN GENTURIS poolt koostatud lühikokkuvõte: kliiniline juhend leidmaks isikuid, keda peaks testima iduliinis esinevate *TP53* geeni patogeensete variantide suhtes, ja nende järgnevaks kliiniliseks jälgimiseks

SISSEJUHATUS

TP53 geen on vastuvõtlik geneetilistele õigekirjamuutustele, mida sageli nimetatakse mutatsioonideks või geneetilisteks variantideks. Kui need variandid esinevad kõigis keharakkudes, nimetatakse neid iduliini variantideks. Need erinevad somaatilistest variantidest, mis esinevad ainult kasvajakudedes. Mõned *TP53* geeni iduliini variandid võivad tähendada, et inimestel, kellel need esinevad, on suur tõenäosus teatud vähivormide tekkeks, eriti varases eas. Ajalooliselt tunni nende kasvajatega patsiente kui Li-Fraumeni sündroomiga patsiente (LFS), kuid kuna muutused *TP53* geenis võivad vähki põhjustada erinevatel viisidel, nimetatakse neid antud juhendis "pärilike *TP53* geeni muutustega seotud kasvajate (*hTP53rc* sündroomiks)". Kõik *TP53* muutused ei ole kahjulikud, juhendis nimetatakse *TP53* geeni muutusi, mis teadaolevalt suurendavad inimese vähiriski, "iduliini *TP53* haigusseoselisteks variantideks". Juhend põhineb rahvusvaheliselt tunnustatud kriteeriumitel *TP53* muudatuste testimisel, mida tuntakse kui Chompreti kriteeriume.

hTP53rc sündroomi diagnoosivad peamiselt vähiga tegelevad meditsiinigeneetikud, täiskasvanute või laste onkoloogid. *hTP53rc* sündroomi diagnoosimine on keeruline, kuna esineb palju erinevaid kliinilisi ilminguid (st kliinilisi sümptomeid) ja võib olla kasvajate tekke vanuse suur varieeruvus nii eri perekondade kui ka samas perekonnas. Iduliini *TP53* haigusseoselisi variante saab tuvastada vähihaigetel, kelle perekonnas on/või ei ole esinenud vähkkasvajaid.

Inimestel, kes kannavad iduliini *TP53* haigusseoselisi variante, on suur risk haigestuda elu jooksul mitmesse primaarsesse vähki. Kui inimestel tekib esimene kasvaja, võib kiiritusravi ja teatud kemoteraapiad suurendada nende riski haigestuda teistesse vähivormidesse. Seetõttu tuleks enne ravi alustamist testida *TP53* geeni. Kui leitakse *TP53* haigusseoseline variant, tuleks eelistada kirurgilist või ablatiivset ravi, vältides võimalusel kiiritusravi ja kasutades ainult mittegenotoksilisi kemoteraapiaid.

Vastutusest loobumine: selle kokkuvõtte sisu põhineb "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)"

EESMÄRK

hTP53rc sündroomi juhend on loodud selleks, et aidata tervishoiutöötajatel pakkuda kõige ajakohasemat diagnostikat ja ravi nii tervetele isikutele ja vähihaigetele, kes kannavad TP53 haigusseoselisi variante. Juhend põhineb parimatel tõenditel ja hTP53rc-ga tegelevate ekspertide konsensusel. Juhend sisaldab soovitusi toetavaks hoolduseks, kuid arst võib haige isikuga arutledes kohandada täpse jälgimise vastavalt inimese eelistustele ja vajadustele.

JUHENDI ULATUS

Eesmärk on tuvastada isikud, keda tuleks testida TP53 geeni iduliini haigusseoseliste variantide suhtes, nende esimese astme sugulaste testimine ja TP53 geeni iduliini haigusseoseliste variantidega isikute jälgimine (vähi ennetav skriinimine).

JUHENDI LÜHIKOKKUVÕTE: JÄLGIMISPROTOKOLL TP53 IDULIINI HAIGUSSEOSELISTE VARIANTIDE KANDJATEL

Kliiniline lähenemine	Sagedus	Jälgimise alustamise vanus	Jälgimise lõpetamise vanus	Seisund	Tõenduspõhisus*
Kliiniline läbivaatus lastel, pöörates erilist tähelepanu virilisatsiooni või varase puberteedi tunnustele ja vererõhu mõõtmisele ning kiiritusravi saanud patsientidel basaarakulise kartsinoomi esinemisele kiiritusravi piirkonnas	Iga 6 kuu tagant	Sünnist	17 aastat		Mõõdukas
	Iga-aastane	18 aastat	-		Mõõdukas
Kogu keha MRI ilma gadoliiniumi lisamiseta	Iga-aastane	Sünnist	-	Kõrge vähiriskiga TP53 variant** või patsient, keda on varem ravitud keemia- või kiiritusraviga	Mõõdukas
		18 aastat	-		Tugev

Vastutusest loobumine: selle kokkuvõtte sisu põhineb "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)"

Rindade MRI	Iga-aastane	20 aastat	65 aastat		Tugev
Aju MRI***	Iga-aastane	Sünnist	18 aastat	Kõrge vähiriskiga <i>TP53</i> variant	Mõõdukas
		18 aastat	50 aastat		Mõõdukas
Kõhuõõne ultraheli	Iga 6 kuu tagant	Sünnist	18 aastat		Tugev
Steroidid uriinis	Iga 6 kuu tagant	Sünnist	18 aastat	Kui kõhuõõne ultraheli ei võimalda neerupealiste nõuetekohast uuringut	Nõrk
kolonoskoopia***	Iga 5 aasta tagant	18 aastat	-	Ainult juhul, kui kandja sai kõhupiirkonna kiiritusravi varasema kasvaja raviks või kui perekonnas on esinenud kolorektaalseid kasvajaid, mis viitavad suurenenud geneetilisele riskile	Nõrk

*See hinnang põhineb avaldatud artiklil ja ekspertide konsensusel.

** *TP53* iduliini haigusseoselist varianti tuleks hinnata „kõrge riskiga“, kui indeks juhtumil on välja kujunenud lapseea kasvaja; või peres on täheldatud lapseea kasvajaid; või on see variant juba avastatud teistes laste kasvajatega peredes; või see variant vastab dominant-negatiivsele asendusmuutuse variandile.

***Esimene skanneerimine tuleks läbi viia koos i/v Gadoliiniumiga; lastel peaks aju MRT-d tegema vaheldumisi kogu keha MRT-ga, nii et aju uuritakse vähemalt iga 6 kuu järel.

Vastutusest loobumine: selle kokkuvõtte sisu põhineb "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)"

PEAMISED SOOVITUSED

Soovitused vähihaigetele

Kõiki patsiente, kes vastavad muudetud Chompreti kriteeriumidele, tuleb testida *TP53* haigusseoseliste variantide suhtes

Lapsi ja noorukeid tuleks testida iduliini *TP53* variantide suhtes, kui neil on: hüpodiploidne äge lümfoblastne leukeemia (ALL); või muidu seletamatu sonic hedgehog poolt juhitud medulloblastoom; või lõualuu osteosarkoom

Patsiente, kellel tekib kiiritusravi valdkonnas teine primaarne *TP53* geeniga seotud kasvaja, tuleks testida iduliini *TP53* variantide suhtes.

A. Patsiente, kes on vanemad kui 46 aastat, põevad rinnavähki, kelle isiklik või perekondlik anamnees ei vasta Chompreti kriteeriumidele, ei tohiks iduliini *TP53* variantide suhtes testida

B. Iga patsient, kellel esineb isoleeritud rinnavähk, kuid kes ei vasta Chompreti kriteeriumidele ja kellel on tuvastatud *TP53* haigusseoseline variant, tuleb suunata aruteluks multidistsiplinaarsesse ekspertrühma.

Mistahes vähiga lapsi, kes pärinevad Lõuna- ja Kagu-Brasiilia peredest, tuleks testida *TP53* geeni Brasiilias levinud iduliini haigusseoselise "asutajamuutuse" p.R337H suhtes.

Sümptomaatilise testimise soovitused inimestele, kellel ei ole kasvajat

Iduliini *TP53* haigusseoseliste variantidega isikute esimese astme täiskasvanud sugulastele tuleks süstemaatiliselt pakkuda sama *TP53* iduliini haigusseoselise variandi testimist.

Süstemaatiliselt tuleks pakkuda *TP53* iduliini haigusseoselise variantidega isikute esimese astme sugulaste testimist alates sünnist, kui andmebaasidel ja registritel põhinevad ajakohastatud teadmised näitavad, et varianti võib pidada kõrge vähiriskiga *TP53* variandiks, mis annab lapseas suure kasvajariski;

Indeksjuhtumil on välja kujunenud lapsea kasvaja; või

Perekonnas on täheldatud lapsea kasvajaid; või

Antud varianti on juba avastatud teistes lapsea kasvajatega peredes; või

Antud variant vastab dominant-negatiivse asendusmuutuse variandile

Vastutusest loobumine: selle kokkuvõtte sisu põhineb "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)"

Lapseeas ei tohiks süstemaatiliselt pakkuda iduliini *TP53* haigusseoseliste variantidega isikute esimese astme sugulaste testimist, kui andmebaasidel ja registritel põhinevad ajakohastatud teadmised näitavad, et varianti võib pidada madala vähiriskiga *TP53* variandiks mis ei põhjusta lapsepõlves suurt kasvajariski:

Indeksjuhtumil ei ole välja kujunenud lapsea kasvajat; ja

Perekonnasiseselt pole lapsea kasvajaid täheldatud; ja

Antud varianti pole detekteeritud teistes lapsea kasvajatega peredes; ja

Antud variant ei vasta dominant-negatiivsele asendusmuutuse variandile

Iduliini *TP53* haigusseoseliste variantidega isikute esimese astme sugulaste lapseas testimist tuleks arutada nende vanematega, kui kasvajaid on peres esinenud varases täiskasvanueas (enne 31. eluaastat); või kui lapsea kasvajate kohta peres pole andmebaasides või registrites piisavalt tõendeid.

See arutelu peaks käsitlema lapseas jälgimise koormust ja ebakindlaid eeliseid patsiendile, enne kui tehakse otsus, kas testida last iduliini *TP53* haigusseoseliste variantide suhtes.

PSÜHHOLOOGILISED VAJADUSED

Iduliini *TP53* haigusseoselised variandid põhjustavad lastel ja noortel täiskasvanutel kõrgeenenud kasvajariski. Sõeluuringud ja ennetusprogrammid tähendavad suurt koormust nii üksikisikule kui ka tema perekonnale. Kasvaja diagnoos perekonnas, kus on teadaolevalt pärilik eelsoodumus, eeldab pikaajalist vähiteadlikkust, kogemust haigusega toimetulekul ning prognoosi oodatava eluea lühenemiseks. Need pered on sageli olnud tunnistajaks lähedaste surmale ja mitme pereliikme samaaegsele vähihaigusele, mis võib kaasa tuua tõsise emotsionaalse koormuse. Neid diagnoose edastavaid ja sellele järgnevat jälgimist teostavaid asutusi julgustatakse toetama tugirühmade moodustamist ja suhtluse jätkamist nii isiklikult kui ka veebis, et haigusest mõjutatud inimesed saaksid üksteist toetada.

Vastutusest loobumine: selle kokkuvõtte sisu põhineb "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)"