

ERN GENTURIS Sommarju tal-Lingwa Semplici: *Linji gwida għall-identifikazzjoni ta' individwi li għandhom jiġu ttestjati għal varjanti TP53 li jikkawżaw il-mard tal-linja ġerminali u għall-ġestjoni klinika sussegwenti tagħhom*

INTRODUZZJONI

Il-ġene *TP53* huwa suxxettibbli għal bidliet ortografici ġenetiċi, spiss imsejha mutazzjonijiet jew varjanti ġenetiċi. Jekk dawn il-varjanti huma preżenti fiċ-ċelloli kollha tal-ġisem, jissejhu "varjanti tal-linja ġerminali". Dan huwa differenti minn varjanti somatiċi li huma preżenti biss fit-tessuti tat-tumur. Xi varjanti tal-linja ġerminali fil-ġene *TP53* jistgħu jfissru li nies li għandhom wiehed minn dawn, għandhom ċans kbir li jiżviluppaw ċerti kancers, speċjalment kmieni fil-ħajja. Storikament ir-raggruppament ta' dawn il-kancers kien magħruf bħala s-sindromu Li-Fraumeni (LFS), iżda minħabba li hemm ħafna modi oħra kif dawn il-bidliet fit-*TP53* jistgħu jikkawżaw kancer, fil-linja gwida jissejhu "sindromi ta' kancers relatati ma' *TP53* ereditabbli (*hTP53rc*)". Mhux il-bidliet kollha għal *TP53* huma ta' ħsara, fil-linja gwida l-bidliet fil-ġene *TP53* li huma magħrufa li jzidu r-riskju tal-kancer ta' persuna jissejhu "varjanti ġerminali tat-*TP53* li jikkawżaw il-mard". Il-linja gwida tibni fuq l-approċċ rikonoxxut internazzjonalment għall-ittestjar għall-bidliet *TP53*, magħrufa bħala l-"kriterji Chompret".

Id-dijanjosi tas-sindromu *hTP53rc* titwettaq prinċipalment minn speċjalista ġenetiki tal-kancer, onkoloġisti tal-adulti jew pedjatriċi. Id-dijanjosi tas-sindromu *hTP53rc* hija diffiċli, minħabba l-firxa wiesgħa ta' prezentazzjonijiet kliniċi (jiġifieri sintomi kliniċi) u varjabbiltà kbira fl-età tal-bidu tat-tumur bejn il-familji jew fi ndan l-istess familja. Il-varjanti tat-*TP53* li jikkawżaw il-mard ġerminali jistgħu jiġu skoperti f'pazjenti bil-kancer jew bi jew mingħajr storja familjari ta' kancer.

Individwi li jgħorru varjanti tal-linja ġerminali *TP53* li jikkawżaw il-mard għandhom riskju għoli li jiżviluppaw kancers primarji multipli tul il-ħajjithom. Ladarba l-individwi jiżviluppaw l-ewwel tumor tagħhom, it-ttrattament bir-radjuoterapija u ċerti kimoterapiji jistgħu jzidu r-riskju tagħhom li jiżviluppaw kancer ieħor. Għalhekk, l-ittestjar għall-varjanti *TP53* li jikkawżaw il-mard għandu jsir qabel ma tibda t-ttrattament. U jekk jinstab varjant *TP53* li jikkawża l-mard, għandha tingħata prijorità lil trattamenti kirurġiċi jew ablattivi, billi tiġi evitata r-radjuoterapija meta jkun possibbli u bl-użu biss ta' kimoterapiji mhux ġenotossiċi.

LINJA GWIDA GĦANIJIET

Ċaħda ta' responsabbiltà: Il-kontenut ta' dan is-sommarju huwa bbażat fuq il "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)"

Il-linja gwida tas-sindromu hTP53rc inholqot biex tassisti lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa jipprovd u l-aktar approċċi aġġornati għad-dijanjsi u s-sorveljanza ta' individwi ħielsa mill-kanċer u pazjenti bil-kanċer li jgħorru varjanti TP53 li jikkawżaw mard. Il-linja gwida kienet ibbażata fuq l-aħjar evidenza u l-kunsens ta 'esperti fil-kura ta' nies b'hTP53rc. Jippreżenta rakkomandazzjonijiet biex jappoġġja l-kura, iżda kliniċista, f'diskussjoni ma 'individwu affettwat, jista' jfassal il-kura eżatta għall-preferenzi u l-bżonnijiet tal-persuna.

SKOP U GĦAN TAL-LINJA GWIDA

L-ambitu ta' din il-linja gwida huwa għall-identifikazzjoni ta' individwi li għandhom jigu ttestjati għal varjanti ta' TP53 li jikkawżaw il-mard tal-linja ġerminali, l-ittestjar tal-qraba tagħhom tal-ewwel grad u għas-sorveljanza (screening għall-kanċer) ta' individwi b'varjant TP53 li jikkawża l-mard tal-linja ġerminali.

SOMMARJU TAL-LINJI GWIDA: PROTOKOLL TA' SORVELJANZA F'TRASPORTATURI TA' VARJANTI TP53 LI JIKKAWŻAW IL-MARD TAL-LINJA ĠERMINALI

Eżami	Perjodiċità	Età biex tibda	Età li tispicċa	Kundizzjoni	Evidenza*
Eżami kliniku bi, fit-tfal, attenzjoni speċifika għal sinjali ta' virilizzazzjoni jew pubertà bikrija u kejl tal-pressjoni tad-demem u, f'pazjenti li rċevew radjoterapija, għall-okkorrenza ta' karcinomi taċ-ċelluli bażali fil-qasam tar-radjoterapija	Kull 6 xhur	Twelid	17 sena		Moderat
	Ta 'kull sena	18 sena	-		Moderat
MRI tal-ġisem kollu mingħajr uzu tal-gadolinju	Ta 'kull sena	Twelid	-	Varjant TP53** ta' riskju għoli ta' kanċer jew pazjent li qabel kien trattat b'kimoterapija jew radjoterapija	Moderat
		18 sena	-		Qawwija
MRI tas-sider	Ta 'kull sena	20 sena	65 sena		Qawwija

Ċaħda ta' responsabbiltà: Il-kontenut ta' dan is-sommarju huwa bbażat fuq il "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)"

MRI tal-moħħ***	Ta 'kull sena	Twelid	18 sena	Varjant <i>TP53</i> ta' riskju għoli ta' kanċer	Moderat
		18 sena	50 sena		Moderat
Ultrasound addominali	Kull 6 xhur	Twelid	18 sena		Qawwija
Sterojdi tal-awrina	Kull 6 xhur	Twelid	18 sena	Meta l-ultrasound addominali ma jippermettix immaġini xierqa tal-glandoli adrenali	Dgħajjef
Kolonoskopija***	Kull 5 snin	18 sena	-	Biss jekk it-trasportatur irċieva radjuterapija addominali għat-trattament ta' kanċer preċedenti jew jekk ikun hemm storja familjari ta' tumuri tal-kolorektum li tissuggerixxi riskju genetiku akbar	Dgħajjef

*Din il-gradazzjoni hija bbażata fuq artikli ppubblikati u kunsens espert.

**Varjant *TP53* li jikkawża mard tal-linja ġerminali għandu jitqies bħala "riskju għoli" jekk il-każ indiċi żviluppa kanċer fit-tfal; jew kanċer fit-tfulija ġew osservati fi ħdan il-familja; jew dan il-varjant diġà gie skopert f'familji oħra b'kanċer tat-tfal; jew dan il-varjant jikkorrispondi għal varjant missense dominanti negattiv.

***L-ewwel skan għandu jsir bl'uzu tal-gadolinju; fit-tfal, l-MRI tal-moħħ għandu jalterna mal-MRI tal-Ġisem sħiħ, sabiex il-moħħ jingħata immaġni mill-inqas kull 6 xhur.

RAKKOMANDAZZJONIJIET EWLENIN

Rakkomandazzjonijiet għal pazjenti bil-kanċer

Il-pazjenti kollha li jissodisfaw il-"Kriterji Chompret" modifikati għandhom jiġu ttestjati għal varjanti li jikkawżaw il-marda *TP53*

It-tfal u l-adolexxenti għandhom jiġu ttestjati għal varjanti ġerminali *TP53* jekk jipprezentaw: Lewkimja limfoblastika akuta ipodiplojde (ALL); jew Medulloblastom immexxi mis-sonic hedgehod mhux spjegat inkella; jew Osteosarkoma tax-xedaq

Ċaħda ta' responsabbiltà: Il-kontenut ta' dan is-sommarju huwa bbażat fuq il "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)"

Pazjenti li jiżviluppaw it-tieni tumur indikattiv ta' possibiltà ta varjant tal *TP53*, fl-arja tar-radjoterapija, għandhom jiġu ttestjati għall-varjanti tal-linja ġerminali *TP53*

A. Pazjenti ta' aktar minn 46 sena li jipprezentaw kanċer tas-sider mingħajr storja personali jew familjari li jissodisfaw il-"Kriterji Chompret" m'għandhomx jiġu ttestjati għal varjanti ġerminali *TP53*

B. Kwalunkwe pazjent li jipprezenta kanċer tas-sider iżolat u li ma jissodisfax il-"Kriterji Chompret", li fih ikun ġie identifikat varjant *TP53* li jikkawża l-mard, għandu jiġi riferut lil tim multidixiplinarju espert għal diskussjoni.

Tfal bi kwalunkwe kanċer minn familji Brażiljani tan-Nofsinhar u tax-Xlokk għandhom jiġu ttestjati għall-varjant *TP53* tal-linja ġerminali tal-fundatur Brażiljan p.R337H

Rakkomandazzjonijiet dwar l-Ittestjar pre-sintomatiku għal nies mingħajr kanċer

Qraba adulti tal-ewwel grad ta' individwi b'varjanti *TP53* li jikkawżaw il-mard tal-linja ġerminali għandhom jiġu offruti sistematikament ittestjar għall-istess varjant *TP53* tal-linja ġerminali

L-ittestjar fit-tfulija, mit-twelid, ta' qraba ta' l-ewwel grad ta' individwi b'varjanti ta' *TP53* li jikkawżaw il-mard ġerminali għandu jiġi offrut sistematikament, jekk għarfien aġġornat, ibbażat fuq databases u registri, juri li l-varjant jista' jitqies bħala *TP53* varjant li jagħti riskju għoli ta' kanċer fit-tfulija:

Il-każ indiċi żviluppa kanċer fit-tfulija; jew

Kanċer fit-tfulija ġew osservati fi ħdan il-familja; jew

Dan il-varjant diġà ġie skopert f'familji oħra b'kanċer fit-tfal; jew

Dan il-varjant jikkorrispondi għal varjant missense dominanti negattiv

L-ittestjar fit-tfulija ta' qraba ta' l-ewwel grad ta' individwi b'varjanti *TP53* li jikkawżaw il-mard tal-linja ġerminali m'għandhomx jiġu offruti b'mod sistematiku, jekk għarfien aġġornat, ibbażat fuq databases u registri, juri li l-varjant jista' jitqies bħala varjant *TP53* b'riskju baxx ta' kanċer u ma jagħtix riskju għoli ta' kanċer fit-tfulija:

Il-każ indiċi ma żviluppax kanċer fit-tfulija; u

Kanċer tat-tfulija ma ġewx osservati fi ħdan il-familja; u

Ċaħda ta' responsabbiltà: Il-kontenut ta' dan is-sommarju huwa bbażat fuq il "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)"

Dan il-varjant għadu ma ġiex irrappurtat f'familji oħra b'kanċer fit-tfal; u

Dan il-varjant ma jikkorrispondix għal varjant missense dominanti-negattiv

L-ittestjar fit-tfulija ta' qraba ta' l-ewwel grad ta' individwi b'varjanti ta' *TP53* li jikkawżaw il-mard tal-linja ġerminali għandhom jiġu diskussi mal-ġenituri tagħhom jekk il-kanċer ikun seħħ fil-bidu tal-età adulta (qabel l-età ta' 31 sena) fi ħdan il-familja, jew jekk ma jkunx hemm evidenza biżżejjed fid-databases jew ir-registri biex jiddeterminaw ir-riskju tal-kanċer fit-tfal. Din id-diskussjoni għandha tindirizza l-piż, u l-benefiċċji incerti, tas-sorveljanza fit-tfulija, qabel ma tittieħed deċiżjoni dwar jekk it-tifel jiġix ittestjat għal varjanti *TP53* li jikkawżaw il-mard tal-linja ġerminali.

BŻONNIJET PSIKOLOĠIĊI

Il-varjanti tat-*TP53* li jikkawżaw il-mard tal-germline jikkawżaw riskju akbar fit-tfal u fl-adulti żgħażaġh ta' kanċer, židiet fil-programmi ta' screening u prevenzjoni, li kollha ifissru piż għola kemm għall-individwi kif ukoll għall-familja tagħhom. Id-dijanjosi, f'familja, ta' predispożizzjoni tal-kanċer li tintiret tiġi b'għarfien fit-tul tal-kanċer, esperjenzi ta' mard, u antiċipazzjoni ta' stennija tal-ħajja mnaqqsa. Dawk il-familji spiss raw il-mewt tal-maħbubin, u raw diversi membri tal-familja jbatu mill-kanċer fl-istess ħin, li jista' jirriżulta f'piż emozzjonali qawwi. Is-servizzi li jwasslu dawn id-dijanjosi, u s-sorveljanza li ssegwi, huma mhegga biex jappoġġaw il-formazzjoni u l-kontinwazzjoni ta' gruppi ta' appoġġ, kemm jekk wiċċ imb wiċċ jew onlajn, biex in-nies affettwati jappoġġjaw lil xulxin.

Ċaħda ta' responsabbiltà: Il-kontenut ta' dan is-sommarju huwa bbażat fuq il "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

Ċaħda ta' responsabbiltà: Il-kontenut ta' dan is-sommarju huwa bbażat fuq il "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)"