

## ERN GENTURIS Samenvatting in gewone taal:

### *richtlijnen voor de identificatie van personen die moeten worden getest op kiembaan-ziekteveroorzakende TP53-varianten en voor het daaropvolgende klinische beleid*

#### INTRODUCTIE

Het *TP53*-gen is vatbaar voor genetische veranderingen, vaak mutaties of genetische varianten genoemd. Als deze varianten in alle lichaamscellen aanwezig zijn, worden ze "kiembaanvarianten" of "germinale varianten" genoemd. Dit is anders dan somatische varianten die alleen in tumorweefsel voorkomen. Sommige kiembaanvarianten in het *TP53*-gen kunnen resulteren in een grote kans om bepaalde vormen van kanker te ontwikkelen bij dragers, vooral op jonge leeftijd. Historisch gezien stond de clustering van deze kankers bekend als Li-Fraumeni-syndroom (LFS), maar omdat er veel andere manieren zijn waarop deze veranderingen in *TP53* kanker kunnen veroorzaken, worden ze in de richtlijn "erfelijke *TP53*-gerelateerde kankers (h*TP53rc*) syndroom" genoemd. Niet alle veranderingen in *TP53* zijn schadelijk, in de richtlijn worden de veranderingen in het *TP53*-gen waarvan bekend is dat ze het risico op kanker verhogen, "kiembaan-ziekteveroorzakende *TP53*-varianten" genoemd en zijn erfelijk. De richtlijn bouwt voort op de internationaal erkende benadering voor het testen van *TP53*, bekend als de "Chompret-criteria".

De diagnostiek naar h*TP53rc*-syndroom wordt voornamelijk uitgevoerd door kankergeneticus, volwassenen of pediatrie oncologen. De diagnostiek van h*TP53rc*-syndroom is moeilijk vanwege het brede scala aan klinische symptomen en de grote variabiliteit in leeftijd waarop de tumoren ontstaan tussen families of binnen dezelfde familie. Kiembaan-ziekteveroorzakende *TP53*-varianten kunnen gevonden worden bij kankerpatiënten met of zonder familiale voorgeschiedenis van kanker.

Personen die een kiembaan-ziekteveroorzakende *TP53*-variant dragen, hebben een hoog risico op het ontwikkelen van meerdere primaire kankers in hun leven. Zodra individuen hun eerste tumor ontwikkelen, kan behandeling met radiotherapie en bepaalde chemotherapieën hun risico op het ontwikkelen van andere kankers verhogen. Daarom wordt aanbevolen om te testen op ziekteveroorzakende *TP53*-varianten vóór aanvang van de behandeling. En als een ziekteveroorzakende *TP53*-variant wordt gevonden, moet prioriteit worden gegeven aan chirurgische of ablatieve

**Disclaimer:** De inhoud van deze samenvatting is gebaseerd op "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)"

behandelingen, waarbij – waar mogelijk – radiotherapie moet worden vermeden en alleen niet-genotoxische chemotherapieën worden gebruikt.

## RICHTLIJN DOELSTELLINGEN

De richtlijn *hTP53rc*-syndroom is opgesteld om zorgprofessionals te helpen bij het bieden van de meest up-to-date benaderingen voor diagnostiek en opvolging van kankervrije personen en kankerpatiënten die drager zijn van ziekteveroorzakende *TP53*-varianten. De richtlijn was gebaseerd op het beste wetenschappelijke bewijs en de consensus van experts in de zorg voor mensen met *hTP53rc*. Het bevat aanbevelingen om de zorg te ondersteunen, maar een clinicus kan in overleg met een getroffen persoon de exacte zorg afstemmen op de voorkeuren en behoeften van de persoon.

## TOEPASSINGSGBIED & DOEL VAN DE RICHTLIJN

Deze richtlijn richt zich op het identificeren van individuen die getest zouden moeten worden op kiembaan-ziekteveroorzakende *TP53*-varianten, het testen van hun eerstegraads familieleden en voor surveillance (screening op kanker) van individuen met een kiembaan-ziekteveroorzakende *TP53*-variant.

## RICHTLIJN SAMENVATTING: SURVEILLANCEPROTOCOL BIJ DRAGERS VAN KIEMBAAN-ZIEKTEVEROORZAKENDE *TP53*-VARIANTEN

Onderzoek	Interval / frequentie	Start leeftijd	Stop leeftijd	Voorwaarde	Sterkte van de aanbeveling*
Klinisch onderzoek. Specifieke aandacht voor tekenen van virilisatie of vroege puberteit en bloeddrukmeting bij kinderen en met specifieke aandacht voor het optreden van basaalcelcarcinomen binnen het radiotherapieveld bij patiënten die	Elke 6 maanden	Geboorte	17 jaar		Matig
	Jaarlijks	18 jaar	-		Matig

**Disclaimer:** De inhoud van deze samenvatting is gebaseerd op "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)"

radiotherapie kregen.					
MRI van het hele lichaam zonder gadoliniumcontrast	Jaarlijks	Geboorte	-	Hoog kankerrisico <i>TP53</i> -variant** of patiënt eerder behandeld met chemotherapie of radiotherapie	Matig
		18 jaar	-		Sterk
MRI van de borst	Jaarlijks	20 jaar	65 jaar		Sterk
MRI van de hersenen***	Jaarlijks	Geboorte	18 jaar	<i>TP53</i> -variant met hoog kankerrisico	Matig
		18 jaar	50 jaar		Matig
Abdominale echografie	Elke 6 maanden	Geboorte	18 jaar		Sterk
Urinaire steroïden	Elke 6 maanden	Geboorte	18 jaar	Indien geen goede beeldvorming van de bijnieren mogelijk is bij abdominale echografie.	Zwak
Colonoscopie***	Elke 5 jaar	18 jaar	-	Alleen als de drager abdominale radiotherapie heeft gekregen of als er een familie verhaal is van colorectale tumoren die wijzen op een verhoogd genetisch risico.	Zwak

\*Deze beoordeling is gebaseerd op gepubliceerde artikelen en consensus van experts.

\*\*Een kiembaan-ziekteveroorzakende *TP53*-variant moet als 'hoog risico' worden beschouwd indien: de index een kinderkanker heeft ontwikkeld; of kinderkanker is waargenomen in de familie; of deze variant al ontdekt is in andere families met kinderkanker; of deze variant een dominant-negatieve missense variant betreft.

\*\*\*De eerste scan moet worden uitgevoerd met I.V. Gadolinium contrast; bij kinderen moet de MRI van de hersenen worden afgewisseld met de MRI van het hele lichaam, zodat de hersenen minimaal elke 6 maanden worden onderzocht.

**Disclaimer:** De inhoud van deze samenvatting is gebaseerd op "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)"

## BELANGRIJKSTE AANBEVELINGEN

### Aanbevelingen voor kankerpatiënten

Alle patiënten die voldoen aan de gewijzigde "Chompret-criteria" moeten worden getest op kiembaan *TP53*-ziekteveroorzakende varianten.

Kinderen en adolescenten moeten worden getest op kiembaan-*TP53*-varianten als ze zich presenteren met: hypodiploïde acute lymfatische leukemie (ALL); of onverklaarbare sonic hedgehog (SHH)-aangedreven medulloblastoom; of een osteosaroom van de kaak.

Patiënten die een tweede primaire *TP53*-kerntumor ontwikkelen, binnen het gebied van radiotherapie, moeten worden getest op kiembaan-*TP53*-varianten

A. Patiënten ouder dan 46 jaar met borstkanker, die op basis van hun persoonlijke of familiale voorgeschiedenis niet voldoen aan de "Chompret-criteria", dienen niet op kiembaan-*TP53*-varianten getest te worden.

B. Elke patiënt met geïsoleerde borstkanker, die niet voldoet aan de "Chompret-criteria", maar waar wel een kiembaan-ziekteveroorzakende *TP53*-variant is geïdentificeerd, moet worden doorverwezen naar een multidisciplinair expertise team voor overleg.

Kinderen met kanker uit zuidelijke en zuidoostelijke Braziliaanse families moeten worden getest op de p.R337H Braziliaanse founder kiembaan *TP53* variant.

### Aanbevelingen voor presymptomatisch testen van mensen zonder kanker

Volwassen eerstegraads familieleden van personen met kiembaan-ziekteveroorzakende *TP53*-varianten moeten systematisch worden aangeboden om voor dezelfde kiembaan-*TP53*-variant te worden getest.

**Disclaimer:** De inhoud van deze samenvatting is gebaseerd op "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)"

Het testen op kinderleeftijd (vanaf de geboorte) bij eerstegraads familieleden van personen met kiembaan-veroorzakende *TP53*-varianten zou systematisch moeten worden aangeboden, indien uit recente kennis, gebaseerd op databases en registers, blijkt dat de variant kan worden beschouwd als een hoog risico *TP53*-variant met een hoog kankerrisico op kinderleeftijd:

Het indexgeval heeft een kinderkanker ontwikkeld; of

Kinderkanker is waargenomen binnen de familie; of

Deze variant is al gevonden in andere families met kinderkanker; of

Deze variant betreft een dominant-negatieve missense variant

Het testen op kinderleeftijd van eerstegraads familieleden van personen met kiembaan-ziekteveroorzakende *TP53*-varianten zou niet systematisch moeten worden aangeboden, als recente kennis, gebaseerd op databases en registers, uitwijst dat de variant kan worden beschouwd als een laag risico *TP53*-variant en geen hoog kankerrisico op kinderleeftijd veroorzaakt:

Het indexgeval heeft geen kinderkanker ontwikkeld; en

Er is geen kinderkanker in de familie; en

Deze variant is nog niet eerder gemeld bij andere families met kinderkanker; en

Deze variant komt niet overeen met een dominant-negatieve missense variant

Het testen op kinderleeftijd van eerstegraads familieleden van personen met kiembaan-ziekteveroorzakende *TP53*-varianten moet met de ouders worden besproken als kanker zich op vroeg volwassen leeftijd (vóór de leeftijd van 31 jaar) binnen de familie heeft voorgedaan, of als er onvoldoende bewijs is de databases of registers om het risico op kanker bij kinderen te bepalen. De belasting en onduidelijke voordelen van screening op kinderleeftijd moeten hierbij besproken worden, voordat een beslissing wordt genomen om het kind te testen op kiembaan-ziekteveroorzakende *TP53*-varianten.

## PSYCHOLOGISCHE BEHOEFTE

Kiembaan-ziekteveroorzakende *TP53*-varianten veroorzaken bij kinderen en jongvolwassenen een verhoogd risico op kanker, waarbij ook de screening-, surveillance- en preventieprogramma's een hoge belasting voor zowel het individu als hun gezin kan veroorzaken. Diagnose van een erfelijke

**Disclaimer:** De inhoud van deze samenvatting is gebaseerd op "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)"

aanleg voor kanker binnen een familie gaat gepaard met een langdurige bezorgdheid rond kanker en een verminderde levensverwachting, alsook confrontatie met ziekte en morbiditeiten. Getroffen families zijn vaak getuige geweest van het overlijden van dierbaren, en hebben vaak meerdere familieleden tegelijk aan kanker zien lijden, wat een zware emotionele last kan zijn. Diensten die deze diagnoses stellen, en de surveillance die daarop volgt, worden aangemoedigd om de vorming en voortzetting van steungroepen te ondersteunen, zowel face-to-face als online, zodat de lotgenoten elkaar kunnen steunen.

**Disclaimer:** De inhoud van deze samenvatting is gebaseerd op "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)"