

ERN GENTURIS Sammendrag:

Retningslinjer for identifisering av personer som bør testes for kimbane *TP53*-genfeil, samt en beskrivelse av klinisk håndtering av personer får påvist sykdomsgivende *TP53*-genfeil

INTRODUKSJON

I *TP53*-genet forekommer det relativt hyppig genetiske endringer, ofte kalt genfeil eller genetiske varianter. Dersom disse variantene er til stede i alle kroppsceller, kalles de "kimbanevarianter", til forskjell fra somatiske varianter, som bare finnes i svulstvev. Noen kimbanevarianter i *TP53*-genet gir økt risiko for utvikling av visse kreftformer, ofte med sykdomsdebut i ung alder. Li-Fraumeni syndrom (LFS) er blitt brukt som benevnelse ved familiær opphopning av kreft som skyldes *TP53* genfeil. I denne retningslinjen vil vi imidlertid kalle dette «**arvelig *TP53*-relatert kreft (h*TP53rc*) syndrom**». Ikke alle endringer i *TP53* genet er skadelige. De endringene som er kjent å øke en persons kreftrisiko, vil her kalles «sykdomsgivende kimbane *TP53*-genfeil». Retningslinjene bygger på den internasjonalt anerkjente tilnærmingen til testing for *TP53*-endringer, kjent som «Chompret-kriteriene».

Diagnostisering av h*TP53rc* syndrom, gjøres hovedsakelig av spesialister i medisinsk genetikk, onkologer eller barneonkologer. Det er vanskelig å stille denne diagnosen siden det er stor variasjon i klinisk presentasjon og alder for debut av kreft i ulike familier, men også innad i en familie. Sykdomsgivende germline *TP53*-genfeil kan påvises hos kreftpasienter både med og uten andre krefttilfeller i familien.

Personer som bærer en sykdomsgivende germline *TP53*-genfeil har høy risiko for å utvikle flere primære kreftformer i løpet av livet. Når individer utvikler sin første svulst, kan strålebehandling og noen former for kjemoterapi øke risikoen for å utvikle ny kreftsykdom. Derfor bør testing for sykdomsgivende *TP53*-genfeil finne sted før behandling starter. Og hvis en sykdomsgivende *TP53*-genfeil blir påvist, bør en prioritere behandlingsformer som kirurgi eller ablajonsbehandling, om mulig unngå strålebehandling, og benytte kun non-genotoksisk kjemoterapi.

MÅLET MED RETNINGSLINJENE

Retningslinjene for h*TP53rc* syndrom er utarbeidet for å hjelpe helsepersonell med å tilby oppdatert tilnærming til diagnostikk og overvåkning av friske personer og kreftpasienter med sykdomsgivende *TP53*-genfeil. Retningslinjene bygger på evidensbasert kunnskap og konsensus blant eksperter på

Ansvarsfraskrivelse: Innholdet i dette sammendraget er basert på GENTURIS "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)"

hTP53rc syndrom. Det presenteres anbefalinger for å støtte helsehjelpen til pasientene, men kliniker kan selvstøtt i samråd med den berørte pasient gjøre individuelle tilpasninger basert på pasientens preferanser og behov.

OMFANG OG FORMÅL MED RETNINGSLINJENE:

Disse retningslinjene omfatter identifisering av personer som bør testes for sykdomsgivende germline *TP53*-genfeil, testing av deres nærmeste pårørende (førstegradsslektninger), samt kontrollopplegg (screening for kreft) av personer med påvist hTP53rc syndrom.

SAMMENDRAG AV RETNINGSLINJENE:

Anbefalt kontrollopplegg for bærere av sykdomsgivende germline *TP53*-genfeil.

Kontrollopplegg	Intervall	Alder for oppstart	Alder ved slutt	Tilstand/ulike situasjoner	Grad av evidens *
Klinisk undersøkelse med fokus på <ul style="list-style-type: none"> - tegn til virilisering eller tidlig pubertet - måling av blodtrykk - Hos pasienter som har fått strålebehandling: mulige basaliomer i strålebehandlingsfeltet 	Hver 6. måned	Nyfødt	17 år		Moderat
	Årlig	18 år	-		Moderat
Helkropp MR uten gadolinium kontrast	Årlig	Nyfødt	-	Høyrisiko <i>TP53</i> -variant** eller pasient tidligere behandlet med kjemoterapi eller strålebehandling	Moderat
		18 år	-		Sterk
Bryst MR	Årlig	20 år	65 år		Sterk
Hjerne MR***	Årlig	Nyfødt	18 år	Høyrisiko <i>TP53</i> -variant	Moderat
		18 år	50 år		Moderat

Ansvarsfraskrivelse: Innholdet i dette sammendraget er basert på GENTURIS "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)"

Abdominal ultralyd	Hver 6. måned	Nyfødt	18 år		Sterk
Urin steroider	Hver 6. måned	Nyfødt	18 år	Når abdominal ultralyd ikke gir tilfredsstillende bilde av binyrene	Svak
Koloskopi***	Hvert 5. år	18 år	-	Kun hvis personen tidligere har fått abdominal strålebehandling grunnet kreftsykdom eller hvis det er en familiehistorie med kolorektale svulster som tyder på økt genetisk risiko	Svak

*Grad av evidens er basert på publiserte artikler og ekspertkonsensus.

**En sykdomsgivende germline TP53-genfeil bør betraktes som "høyrisiko" hvis indeks-pasient har fått påvist barnekreft, eller ved kjent barnekreft i familien, eller at varianten er påvist hos andre i familier med barnekreft, eller at varianten tilsvarer en dominant-negativ missense-variant.

***Den første undersøkelsen bør utføres med i.v. gadolinium kontrast. Hos barn bør hjerne-MR alternere med helkropps-MR, slik at hjernen avbildes minst hver 6. måned.

VIKTIGE ANBEFALINGER

Anbefalinger for testing av kreftpasienter

Alle pasienter som oppfyller de modifiserte "Chompret-kriteriene" bør testes for sykdomsgivende germline TP53-genfeil.

Barn og ungdom bør testes for sykdomsgivende germline TP53-genfeil dersom de har hatt: Hypodiploid akutt lymfatisk leukemi (ALL), uforklarlig "sonic hedgehog-drevet medulloblastom"; eller osteosarkom i kjeven.

Pasienter som utvikler ny primær kreftsykdom i strålebehandlingsfeltet, bør testes for sykdomsfremkallende germline TP53-varianter.

A. Brystkreftpasienter med debut over 46 år, uten egen eller familiehistorie som innfrir "Chompret-kriteriene", bør **ikke** testes for sykdomsgivende germline TP53-genfeil.

Ansvarsfraskrivelse: Innholdet i dette sammendraget er basert på GENTURIS "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)"

B. Alle pasienter som har brystkreft og ikke oppfyller "Chompret-kriteriene", men hvor det er påvist en sykdomsfremkallende *TP53*-variant, bør vurderes av et tverrfaglig team med kompetanse på *TP53*.

Barn med kreft (uansett kreftform) som tilhører familier fra sørlige og sørøstlige deler av Brasil, bør testes for *TP53* p.R337H, som er en brasiliansk founder mutasjon.

Anbefalinger for prediktiv testing av personer uten kreftsykdom

Voksne som er førstegradsslektning av en som har fått påvist en sykdomsgivende germline *TP53*-genfeil, skal tilbys gentest av aktuelle variant.

En skal tilby gentesting av barn fra fødselen, dersom:

- Den aktuelle *TP53*-variant er forbundet med høy risiko for kreft i barnealder,
- Indeksperson har utviklet barnekreft,
- Barnekreft har forekommet i familien,
- Varianten er allerede påvist i andre familier med barnekreft,
- Eller varianten tilsvarer en dominant-negativ missense-variant

Testing av barn som er førstegradsslektninger til individer med sykdomsgivende germline *TP53*-genfeil bør **ikke systematisk** tilbys, dersom oppdatert kunnskap viser at varianten kan betraktes som en *TP53*-variant med lav kreftrisiko og ikke gir høy risiko for kreft i barnealder:

- Indekspersonen har ikke utviklet en barnekreft; og
- Det er ikke kjente tilfeller av barnekreft i familien; og
- Denne varianten er ikke allerede rapportert i andre familier med barnekreft; og
- Denne varianten tilsvarer ikke en dominant-negativ missense-variant.

Testing av barn som er førstegradsslektninger til individer med sykdomsgivende germline *TP53*-genfeil bør diskuteres med foreldrene dersom kreft har oppstått i tidlig voksen alder (før 31 år) i familien, eller hvis det ikke er tilstrekkelig bevis i databasene eller registrene for å bestemme risikoen for kreft hos barn. I vurderingen av dette må en blant annet vekte belastningen av et eventuelt kontrollopplegg og den usikre gevinsten av dette kontrollopplegget.

PSYKOLOGISKE BEHOV

Ansvarsfraskrivelse: Innholdet i dette sammendraget er basert på GENTURIS "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)"

Sykdomsgivende germline *TP53*-genfeil gir økt risiko for kreft hos barn og unge voksne. Kontrollopplegget er omfattende og representerer en stor belastning både for den enkelte pasient og deres familier. Påvist arvelig kreft bringer med seg en rekke utfordringer, som det å måtte leve med en økt risiko for å utvikle kreft i mange år, det å ha opplevd kreftsykdom hos nære slektninger og det å leve med en forventning av et avkortet liv. I tillegg har disse familiene ofte opplevd å miste noen av sine kjære, og sett flere familiemedlemmer lide som følge av en kreftsykdom. Alt dette kan føre til en betydelig emosjonell belastning. Helsepersonell som ivaretar disse pasientene, anmodes til å bidra til at pasientene får delta i støttegrupper og selvhjelpsgrupper, det være seg fysisk-oppmøte-grupper eller nettbaserte-grupper.

Ansvarsfraskrivelse: Innholdet i dette sammendraget er basert på GENTURIS "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)"