

Podsumowanie prostego języka ERN GENTURIS:

Wytyczne dotyczące identyfikacji osób, które powinny zostać przebadane pod kątem mutacji germinalnych w genie TP53 oraz dalszego postępowania klinicznego

WSTĘP

Gen *TP53* jest podatny na genetyczne zmiany pisowni, często nazywane mutacjami lub wariantami genetycznymi. Jeśli te warianty są obecne we wszystkich komórkach organizmu, nazywane są „wariantami germinalnymi”. Różnią się one od wariantów somatycznych, które występują tylko w tkankach nowotworowych. Niektóre warianty germinalne genu *TP53* mogą oznaczać, że u osób, które je posiadają, istnieje duże prawdopodobieństwo rozwoju niektórych nowotworów, zwłaszcza we wczesnym okresie życia. Historycznie skupisko tych nowotworów było znane jako zespół Li-Fraumeni (LFS), ale ponieważ istnieje wiele innych sposobów, w jakie zmiany w *TP53* mogą powodować nowotwory, w wytycznych nazwano je „zespołem dziedzicznych nowotworów związanych z *TP53* (*hTP53rc*)”. Nie wszystkie zmiany zidentyfikowane w genie *TP53* są szkodliwe, w wytycznych zmiany w genie *TP53*, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko zachorowania na raka u danej osoby określono jako „chorobotwórcze warianty germinalne *TP53*”. Wytyczne opierają się na uznanym na całym świecie podejściu do testowania zmian w genie *TP53*, znanym jako „kryteria Chompret”.

Diagnozę zespołu *hTP53rc* przeprowadzają głównie genetycy onkologiczni, onkolodzy dorośli lub dziecięcy. Rozpoznanie zespołu *hTP53rc* jest trudne ze względu na szeroki zakres manifestacji klinicznych (tj. objawów klinicznych) i dużą zmienność wieku zachorowania w różnych rodzinach lub nawet w obrębie tej samej rodziny. Patogenne warianty germinalne w genie *TP53* można wykryć u pacjentów zarówno z dodatnim, jak i negatywnym nowotworowym wywiadem rodzinnym.

Osoby będące nosicielami wariantów chorobotwórczych *TP53* mają wysokie ryzyko rozwoju wielu pierwotnych nowotworów w ciągu ich życia. Gdy u takich pacjentów rozwinie się pierwszy nowotwór, leczenie radioterapią i niektórymi rodzajami chemioterapii może zwiększyć ryzyko rozwoju innych nowotworów. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badanie pod kątem chorobotwórczych wariantów *TP53*. Jeżeli zostanie wykryty wariant patogenny w genie *TP53* pierwszeństwo należy przyznać leczeniu chirurgicznemu lub ablacyjnemu, unikając radioterapii jeśli to możliwe, i stosując wyłącznie chemioterapie niegenotoksyczne.

Zastrzeżenie: Treść niniejszego streszczenia opiera się na “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)”

CELE WYTYCZNYCH

Wytyczne dotyczące zespołu *hTP53rc* zostały opracowane, aby pomóc pracownikom służby zdrowia w zapewnieniu najbardziej aktualnego podejścia do diagnozy i nadzoru nad osobami zdrowymi i pacjentami onkologicznymi, którzy są nosicielami wariantów patogennych *TP53*. Wytyczne zostały oparte na najlepszych dostępnych dowodach i porozumieniu ekspertów w opiece nad osobami z *hTP53rc*. Przedstawione zalecenia mają na celu wesprzeć opiekę nad pacjentem, ale klinicysta, w porozumieniu z osobą chorą, może dostosować opiekę do preferencji i potrzeb indywidualnych.

ZAKRES I CEL WYTYCZNYCH

Zakres niniejszych wytycznych dotyczy identyfikacji osób, które powinny być poddane badaniom w kierunku mutacji germinalnych w genie *TP53*, badania ich krewnych pierwszego stopnia oraz nadzoru nad tymi osobami (badania przesiewowe w kierunku nowotworów).

PODSUMOWANIE WYTYCZNYCH: PROTOKÓŁ NADZORU U NOSICIELI MUTACJI GERMINALNYCH W GENIE *TP53*

Badanie	Częstość	Wiek rozpoczęcia	Wiek zakończenia	Zastrzeżenia	Siła zaleceń*
Badanie kliniczne ze zwróceniem szczególnej uwagi na objawy wrylizacji lub wczesnego dojrzewania oraz pomiar ciśnienia krwi u dzieci, a u pacjentów poddanych radioterapii na występowanie raka podstawnokomórkowego w obrębie pola radioterapii	Co 6 miesięcy	Od urodzenia	17 rok życia		Umiarkowane
	Corocznie	18 rok życia	-		Umiarkowane
Rezonans magnetyczny całego ciała bez kontrastu	Corocznie	Od urodzenia	-	Wariant <i>TP53</i> ** o wysokim ryzyku raka lub pacjent wcześniej leczony chemioterapią lub radioterapią	Umiarkowane

Zastrzeżenie: Treść niniejszego streszczenia opiera się na "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)"

		18 rok życia	-		Silne
MRI piersi	Corocznie	20 rok życia	65 rok życia		Silne
MRI mózgu***	Corocznie	Od urodzenia	18 rok życia	Wariant <i>TP53</i> o wysokim ryzyku nowotworzenia	Umiarkowane
		18 rok życia	50 rok życia		Umiarkowane
USG jamy brzusznej	Co 6 miesięcy	Od urodzenia	18 rok życia		Silne
Profil steroidowy w moczu	Co 6 miesięcy	Od urodzenia	18 rok życia	Gdy USG jamy brzusznej nie pozwala na prawidłowe obrazowanie nadnerczy	Słabe
Kolonoskopia***	Co 5 lat	18 rok życia	-	Tylko jeśli nosiciel był poddawany radioterapii jamy brzusznej w celu leczenia nowotworu lub jeśli w wywiadzie rodzinnym występują guzy jelita grubego sugerujące zwiększone ryzyko genetyczne	Słabe

*Ta ocena opiera się na opublikowanych artykułach i porozumieniu ekspertów.

**Warianty *TP53* należy uznać za „wysokiego ryzyka”, jeśli u pacjenta został rozpoznany nowotwór wieku dziecięcego; lub w jego rodzinie występowały przypadki nowotworów dziecięcych; lub ten wariant został już wykryty w innych rodzinach z nowotworami wieku dziecięcego; lub ten wariant odpowiada dominującemu negatywnemu wariantowi zmiany typu missense.

Zastrzeżenie: Treść niniejszego streszczenia opiera się na “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)”

***Pierwsze MRI powinno odbyć się dożylnym podaniem kontrastu - gadolinem; u dzieci rezonans magnetyczny mózgu powinien być wykonywany naprzemiennie z rezonansem magnetycznym całego ciała, tak aby obrazować mózg co najmniej co 6 miesięcy.

KLUCZOWE ZALECENIA

Zalecenia dla pacjentów onkologicznych

Wszyscy pacjenci spełniający zmodyfikowane „Kryteria Chompret” powinni zostać przebadani pod kątem chorobotwórczych wariantów *TP53*.

Dzieci i młodzież powinny być przebadane pod kątem mutacji germinalnych w genie *TP53*, jeśli występują u nich: hipodiploidalna ostra białaczka limfoblastyczna (ALL); lub medulloblastoma zależna od szlaku Sonic Hedgehog; lub kostaniakomięsak szczęki.

Pacjenci, u których rozwinię się drugi pierwotny nowotwór *TP53* w obrębie pola radioterapii, powinni zostać przebadani pod kątem mutacji germinalnych w genie *TP53*.

A. Pacjentki powyżej 46 roku życia z rakiem piersi bez wywiadu osobistego lub rodzinnego spełniającego „Kryteria Chompret” nie powinny być badane pod kątem mutacji germinalnych w genie *TP53*.

B. Każda pacjentka z izolowanym rakiem piersi i niespełniająca „Kryteriów Chompret”, u której zidentyfikowano chorobotwórczy wariant *TP53*, powinna zostać skierowana do wielospecjalistycznego zespołu ekspertów w celu omówienia dalszego postępowania.

Dzieci z jakimkolwiek nowotworem, pochodzące z południowej i południowo-wschodniej Brazylii powinny zostać przebadane pod kątem brazylijskiej mutacji założycielskiej - p.R337H.

Zalecenia dla zdrowych nosicieli mutacji w genie *TP53* dotyczące badań przed wystąpieniem objawów

Dorośłym krewnym pierwszego stopnia osób z germinalnymi mutacjami *TP53* należy systematycznie oferować badania pod kątem tego samego wariantu *TP53*.

Należy systematycznie oferować badania w dzieciństwie, od urodzenia, u krewnych pierwszego stopnia osób z patogennymi wariantami *TP53*, jeżeli aktualna wiedza, oparta na bazach danych i rejestrach wskazuje, że dany wariant można uznać za wariant wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwory *TP53*-zależne pojawiające się w dzieciństwie:

Zastrzeżenie: Treść niniejszego streszczenia opiera się na “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)”

U pacjenta rozwinął się nowotwór wieku dziecięcego; lub

Nowotwory dziecięce zostały zaobserwowane w rodzinie; lub

Wariant ten został już wykryty w innych rodzinach z nowotworami wieku dziecięcego; lub

Wariant ten odpowiada wariantowi dominującej negatywnej zmiany typu missense.

Badania w dzieciństwie krewnych pierwszego stopnia nosicieli mutacji w genie *TP53* nie powinny być proponowane jeśli aktualna wiedza, oparta na bazach danych i rejestrach, wskazuje, że wariant można uznać za wariant *TP53* o niskim ryzyku nowotworów i nie wiąże się on z wysokim ryzykiem pojawienia się nowotworu w dzieciństwie:

U pacjenta nie wystąpił nowotwór wieku dziecięcego; oraz

Nowotwory dziecięce nie były obserwowane w rodzinie; oraz

Wariant ten nie został dotychczas odnotowany w innych rodzinach z nowotworami wieku dziecięcego; oraz

Wariant ten nie odpowiada dominującemu negatywnemu wariantowi zmiany typu missense.

Badania w dzieciństwie, krewnych pierwszego stopnia osób z chorobotwórczymi wariantami germinalnymi *TP53* należy omówić z rodzicami, jeśli nowotwory wystąpiły we wczesnej dorosłości (< 31 r.ż.) w rodzinie lub jeśli nie ma wystarczających dowodów na określenie ryzyka pojawienia się nowotworów u dzieci.

Ta dyskusja powinna dotyczyć obciążeń i niepewnych korzyści wynikających z nadzoru w dzieciństwie, zanim zostanie podjęta decyzja, czy przeprowadzić badanie dziecka pod kątem obecności mutacji germinalnych w genie *TP53*.

POTRZEBY PSYCHOLOGICZNE

Mutacje germinalne w genie *TP53* powodują zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory u dzieci i młodych dorosłych, a programy badań przesiewowych i profilaktycznych stanowią duże obciążenie zarówno dla pacjenta, jak i jego rodziny. Zdiagnozowanie w rodzinie dziedzicznej predyspozycji do zachorowania na raka wiąże się z długotrwałą świadomością choroby nowotworowej, doświadczeniami choroby i skróconą przewidywaną długością życia. Rodziny te często były świadkami śmierci bliskich i widziały, jak kilku członków rodziny jednocześnie choruje na nowotwór, co może skutkować poważnym obciążeniem emocjonalnym. Personel, stawiający diagnozę, oraz

Zastrzeżenie: Treść niniejszego streszczenia opiera się na "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)"

prowadzący nadzór nad pacjentami jest zachęcany do wspierania i tworzenia grup wsparcia, zarówno bezpośrednich, jak i internetowych dla osób dotkniętych chorobą.

ERN GENTURIS

Zastrzeżenie: Treść niniejszego streszczenia opiera się na "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)"