

ERN GENTURIS Σύνοψη σε απλή γλώσσα: Κατευθυντήριες οδηγίες για την ταυτοποίηση ατόμων που θα πρέπει να ελέγχονται για κληρονομικές παθογόνους παραλλαγές του γονιδίου *TP53* και για την επακόλουθη κλινική αντιμετώπισή τους

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το γονίδιο *TP53* είναι ευπαθές σε γενετικές αλλαγές, που συχνά ονομάζονται μεταλλάξεις ή γενετικές παραλλαγές. Εάν αυτές οι παραλλαγές υπάρχουν σε όλα τα κύτταρα του σώματος, ονομάζονται κληρονομικές. Αυτό είναι διαφορετικό από τις επίκτητες παραλλαγές που υπάρχουν μόνο σε ιστούς όγκου. Ορισμένες κληρονομικές παραλλαγές στο γονίδιο *TP53* μπορεί να οδηγήσουν τα άτομα που τις φέρουν να έχουν υψηλές πιθανότητες να αναπτύξουν ορισμένους καρκίνους, ειδικά νωρίς στη ζωή. Ιστορικά η ομαδοποίηση αυτών των καρκίνων ήταν γνωστή ως σύνδρομο Li-Fraumeni (LFS), αλλά επειδή υπάρχουν πολλοί άλλοι τρόποι που αυτές οι αλλαγές στο *TP53* μπορούν να προκαλέσουν καρκίνους, στις κατευθυντήριες οδηγίες ονομάζονται «σύνδρομο κληρονομούμενου καρκίνου που σχετίζεται με το *TP53* (*hTP53rc*)». Δεν είναι όλες οι αλλαγές στο *TP53* επιβλαβείς. Στις οδηγίες, οι αλλαγές στο γονίδιο *TP53* που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου ενός ατόμου ονομάζονται «κληρονομικές παθογόνες παραλλαγές του *TP53*». Οι κατευθυντήριες οδηγίες βασίζονται στη διεθνώς αναγνωρισμένη προσέγγιση για τον έλεγχο των παραλλαγών του *TP53*, γνωστή ως «κριτήρια Chompret».

Η διάγνωση του συνδρόμου *hTP53rc* πραγματοποιείται κυρίως από γενετιστές, ογκολόγους ενηλίκων ή παιδών. Η διάγνωση του συνδρόμου *hTP53rc* είναι δύσκολη, λόγω του ευρέος φάσματος κλινικών εκδηλώσεων (δηλαδή κλινικών συμπτωμάτων) και της μεγάλης διακύμανσης στην ηλικία εμφάνισης όγκων μεταξύ οικογενειών ή εντός της ίδιας οικογένειας. Οι κληρονομικές παθογόνες παραλλαγές του *TP53* μπορούν να ανιχνευθούν σε ασθενείς με καρκίνο είτε με είτε χωρίς οικογενειακό ιστορικό καρκίνου.

Τα άτομα που φέρουν κληρονομικές παθογόνους παραλλαγές του *TP53* έχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν πολλαπλούς πρωτοπαθείς καρκίνους στη διάρκεια της ζωής τους. Μόλις τα άτομα αναπτύξουν τον πρώτο τους όγκο, η θεραπεία με ακτινοθεραπεία και ορισμένες χημειοθεραπείες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης άλλων καρκίνων. Επομένως, πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος για παθογόνους παραλλαγές του *TP53*. Και εάν βρεθεί παθογόνος παραλλαγή του *TP53*, θα πρέπει να δοθεί προτεραιότητα σε χειρουργικές

Αποποίηση ευθύνης: Το περιεχόμενο αυτής της περίληψης βασίζεται στις "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)"

θεραπείες, αποφεύγοντας την ακτινοθεραπεία όταν είναι δυνατόν και χρησιμοποιώντας μόνο μη γονιδιοτοξικές χημειοθεραπείες.

ΣΤΟΧΟΙ ΤΩΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για το σύνδρομο *hTP53c* δημιουργήθηκαν για να βοηθήσουν τους επαγγελματίες υγείας να παρέχουν τις πιο σύγχρονες προσεγγίσεις για τη διάγνωση και την παρακολούθηση ατόμων χωρίς καρκίνο και καρκινοπαθών που φέρουν παθολογικές παραλλαγές του *TP53*. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες έχουν προέλθει από τα πιο εμπειριστατωμένα διαθέσιμα δεδομένα και τη συμφωνία των ειδικών στη φροντίδα των ατόμων με *hTP53c*. Παρουσιάζουν συστάσεις για την υποστήριξη της φροντίδας, αλλά ο κλινικός ιατρός, σε συζήτηση με το άτομο που νοσεί, μπορεί να προσαρμόσει την ακριβή φροντίδα στις προτιμήσεις και τις ανάγκες του ατόμου.

ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ & ΣΚΟΠΟΣ ΤΩΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ

Σκοπός αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών είναι η αναγνώριση ατόμων που πρέπει να υποβληθούν σε έλεγχο για κληρονομικές παθολογικούς παραλλαγές του *TP53*, τον έλεγχο των συγγενών τους πρώτου βαθμού και την επιτήρηση (έλεγχος για καρκίνο) ατόμων με παθολογικό παραλλαγή του *TP53*.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΓΡΑΜΜΩΝ: ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΣΕ ΦΟΡΕΙΣ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ ΠΑΡΑΛΛΑΓΩΝ ΤΟΥ *TP53*

Εξέταση	Περιοδικότητα	Ηλικία για έναρξη	Ηλικία μέχρι το τέλος	Κατάσταση	Ενδείξεις*
Κλινική εξέταση με, σε παιδιά, ιδιαίτερη προσοχή στα σημεία αρρενοποίησης ή πρώιμης εφηβείας και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και, σε ασθενείς που έλαβαν ακτινοθεραπεία, στην εμφάνιση βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων εντός	Κάθε 6 μήνες	Γέννηση	17 χρόνια		Μέτριες
	Ετήσια	18 χρόνια	-		Μέτριες

Αποποίηση ευθύνης: Το περιεχόμενο αυτής της περίληψης βασίζεται στις "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)"

του πεδίου ακτινοθεραπείας					
Μαγνητική τομογραφία όλου του σώματος χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση γαδολινίου	Ετήσια	Γέννηση	-	Παραλλαγή <i>TP53</i> υψηλού κινδύνου** ή ασθενής που είχε υποβληθεί προηγουμένως σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία	Μέτριες
		18 χρόνια	-		Ισχυρές
Μαγνητική τομογραφία μαστού	Ετήσια	20 χρόνια	65 χρόνια		Ισχυρές
Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου***	Ετήσια	Γέννηση	18 χρόνια	Παραλλαγή <i>TP53</i> υψηλού κινδύνου για καρκίνο	Μέτριες
		18 χρόνια	50 χρόνια		Μέτριες
Υπερηχογράφημα κοιλίας	Κάθε 6 μήνες	Γέννηση	18 χρόνια		Ισχυρές
Στεροειδή ούρων	Κάθε 6 μήνες	Γέννηση	18 χρόνια	Όταν το υπερηχογράφημα κοιλίας δεν επιτρέπει τη σωστή απεικόνιση των επινεφριδίων	Αδύναμες
Κολonosκόπηση***	Κάθε 5 χρόνια	18 χρόνια	-	Μόνο εάν ο φορέας έλαβε ακτινοθεραπεία κοιλίας για τη θεραπεία προηγούμενου καρκίνου ή εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό όγκων του παχέος εντέρου που υποδηλώνει αυξημένο γενετικό κίνδυνο	Αδύναμες

*Αυτή η βαθμολόγηση βασίζεται σε δημοσιευμένα άρθρα και τη συμφωνία των ειδικών.

Αποποίηση ευθύνης: Το περιεχόμενο αυτής της περίληψης βασίζεται στις "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)"

**Μια κληρονομική παθολογία παραλλαγή του *TP53* θα πρέπει να θεωρείται ως "υψηλού κινδύνου" εάν ο φορέας έχει αναπτύξει καρκίνο στην παιδική ηλικία ή έχουν παρατηρηθεί καρκίνοι παιδικής ηλικίας εντός της οικογένειας, ή αυτή η παραλλαγή έχει ήδη ανιχνευθεί σε άλλες οικογένειες με καρκίνους παιδικής ηλικίας, ή αυτή η παραλλαγή αντιστοιχεί σε μετάλλαξη με επικρατή αρνητική δράση.

***Η πρώτη σάρωση θα πρέπει να γίνει με σκιαγραφική ενίχυση γαδολινίου; στα παιδιά, η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου θα πρέπει να εναλλάσσεται με τη μαγνητική τομογραφία ολόκληρου του σώματος, έτσι ώστε ο εγκέφαλος να απεικονίζεται τουλάχιστον κάθε 6 μήνες.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Συστάσεις για καρκινοπαθείς

Όλοι οι ασθενείς που πληρούν τα τροποποιημένα «κριτήρια Chompret» θα πρέπει να ελέγχονται για παθολογικούς παραλλαγές του *TP53*.

Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να ελέγχονται για κληρονομικές παθολογικούς παραλλαγές του *TP53* εάν παρουσιάζουν: Υποδιπλοειδή οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL); ή μη εξηγήσιμο διαφορετικά μυελοβλάστωμα με επηρεασμένο το μονοπάτι sonic hedgehog ή οστεοσάρκωμα γνάθου.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν δεύτερο πρωτοπαθή όγκο *TP53*, εντός του πεδίου ακτινοθεραπείας, θα πρέπει να ελέγχονται για κληρονομικές παραλλαγές του *TP53*.

A. Ασθενείς άνω των 46 ετών που παρουσιάζουν καρκίνο του μαστού χωρίς προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό που πληρούν τα «κριτήρια Chompret» δεν θα πρέπει να ελέγχονται για κληρονομικές παραλλαγές του *TP53*.

B. Κάθε ασθενής που παρουσιάζει μεμονωμένο καρκίνο του μαστού και δεν πληροί τα «κριτήρια Chompret», στον οποίο έχει εντοπιστεί παθολογός παραλλαγή του *TP53*, θα πρέπει να παραπέμπεται σε μια διεπιστημονική ομάδα εμπειρογνομώνων για συζήτηση.

Παιδιά με οποιονδήποτε καρκίνο από οικογένειες της νότιας και νοτιοανατολικής Βραζιλίας θα πρέπει να ελέγχονται για την κληρονομική παραλλαγή p.R337H του *TP53*.

Αποποίηση ευθύνης: Το περιεχόμενο αυτής της περίληψης βασίζεται στις "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)"

Συστάσεις για προσυμπτωματικούς ελέγχους για άτομα χωρίς καρκίνο

Σε ενήλικες συγγενείς πρώτου βαθμού ατόμων με κληρονομικές παθογόνες παραλλαγές του *TP53* θα πρέπει να προσφέρεται συστηματικά έλεγχος για την ίδια κληρονομική παραλλαγή του *TP53*.

Οι έλεγχοι στην παιδική ηλικία, από τη γέννηση, συγγενών πρώτου βαθμού ατόμων με κληρονομικές παθογόνους παραλλαγές του *TP53* θα πρέπει να προσφέρονται συστηματικά, εάν σύμφωνα με την τρέχουσα γνώση, με βάση βάσεις δεδομένων και μητρώα, η παραλλαγή μπορεί να θεωρηθεί ως υψηλού κινδύνου για καρκίνο παραλλαγή του *TP53* που ενέχει υψηλό κίνδυνο καρκίνου στην παιδική ηλικία:

ο φορέας έχει αναπτύξει στην παιδική ηλικία ή καρκίνοι στην παιδική ηλικία έχουν παρατηρηθεί εντός της οικογένειας ή αυτή η παραλλαγή έχει ήδη ανιχνευθεί σε άλλες οικογένειες με καρκίνους στην παιδική ηλικία ή αυτή η παραλλαγή αντιστοιχεί σε μια μετάλλαξη με επικρατή αρνητική δράση.

Ο έλεγχος στην παιδική ηλικία συγγενών πρώτου βαθμού ατόμων με κληρονομικές παθογόνους παραλλαγές του *TP53* δεν θα πρέπει να προσφέρεται συστηματικά, εάν σύμφωνα με την τρέχουσα γνώση, με βάση βάσεις δεδομένων και μητρώα, η παραλλαγή μπορεί να θεωρηθεί ως χαμηλού κινδύνου για καρκίνο παραλλαγή του *TP53* και δεν ενέχει υψηλό κίνδυνο καρκίνου στην παιδική ηλικία:

ο φορέας δεν έχει αναπτύξει καρκίνο στην παιδική ηλικία και δεν έχουν παρατηρηθεί καρκίνοι στην παιδική ηλικία εντός της οικογένειας και αυτή η παραλλαγή δεν έχει ήδη αναφερθεί σε άλλες οικογένειες με καρκίνους της παιδικής ηλικίας και αυτή η παραλλαγή δεν αντιστοιχεί σε μετάλλαξη με επικρατή αρνητική δράση.

Ο έλεγχος στην παιδική ηλικία σε συγγενείς πρώτου βαθμού ατόμων με κληρονομικές παθογόνους παραλλαγές του *TP53* θα πρέπει να συζητηθεί με τους γονείς τους εάν έχουν εμφανιστεί καρκίνοι στην πρώιμη ενήλικη ζωή (πριν από την ηλικία των 31 ετών) εντός της οικογένειας ή εάν δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τις βάσεις δεδομένων ή τα μητρώα για τον προσδιορισμό του κινδύνου καρκίνου στην παιδική ηλικία.

Αυτή η συζήτηση θα πρέπει να εξετάσει την επιβάρυνση και τα αβέβαια οφέλη της

Αποποίηση ευθύνης: Το περιεχόμενο αυτής της περίληψης βασίζεται στις "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)"

παρακολούθησης στην παιδική ηλικία, προτού ληφθεί η απόφαση εάν θα γίνει έλεγχος στο παιδί για κληρονομικές παθολογίες παραλλαγές του *TP53*.

ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ

Οι κληρονομικές παθολογίες παραλλαγές του *TP53* προκαλούν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες, τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου και πρόληψης συνεπάγονται υψηλή επιβάρυνση τόσο για το άτομο όσο και για την οικογένειά του. Η διάγνωση, σε μια οικογένεια, μιας κληρονομικής προδιάθεσης για καρκίνο συνδέεται με μακροπρόθεσμη επίγνωση του καρκίνου, εμπειρίας ασθένειας και φόβο μειωμένου προσδόκιμου ζωής. Αυτές οι οικογένειες έχουν συχνά βιώσει το θάνατο αγαπημένων προσώπων και έχουν δει πολλά μέλη της οικογένειας να υποφέρουν από καρκίνο ταυτόχρονα, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή συναισθηματική επιβάρυνση. Οι υπηρεσίες που παρέχουν αυτές τις διαγνώσεις και την εποπτεία που ακολουθεί, ενθαρρύνονται να υποστηρίζουν την οργάνωση και τη λειτουργία ομάδων στήριξης, με φυσική παρουσία ή διαδικτυακά, για τα άτομα με σύνδρομο *hTP53rc*, ώστε να υποστηρίζουν ο ένας τον άλλον.

Αποποίηση ευθύνης: Το περιεχόμενο αυτής της περίληψης βασίζεται στις "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)"