

ERN GENTURIS egyszerű nyelvű összefoglaló: Irányelvek azon egyének azonosításához, akiket csíravonal-betegséget okozó *TP53*-változatok kimutatására és a későbbi klinikai kezelésükre kell tesztelni

BEVEZETÉS

A *TP53* gén érzékeny a genetikai helyesírási változásokra, amelyeket gyakran mutációknak vagy genetikai változatoknak neveznek. Ha ezek a változatok minden testsejtben jelen vannak, akkor ezeket „csíravonal-variánsoknak” nevezzük. Ez eltér a szomatikus változatoktól, amelyek csak a tumorszövetekben vannak jelen. A *TP53* gén egyes csíravonal-variánsai azt jelenthetik, hogy az ilyen betegségben szenvedőknél nagy az esély bizonyos rákos megbetegedések kialakulására, különösen korai életszakaszban. Történelmileg ezeknek a ráknak a csoportosulását Li-Fraumeni-szindrómaként (LFS) ismerték, de mivel a *TP53*-ban bekövetkezett változások számos más módon is okozhatnak rákot, az irányelvben ezeket „örökölhető *TP53*-mal összefüggő rákos megbetegedések (*hTP53rc*) szindrómának” nevezik. A *TP53*-ban nem minden változás káros, az irányelvben a *TP53* gén azon változásait, amelyekről ismert, hogy növelik az egyén rákkockázatát, „csíravonal-betegséget okozó *TP53* variánsoknak” nevezik. Az iránymutatás a *TP53* változások tesztelésének nemzetközileg elismert megközelítésére épül, amely a „Chompret kritériumok” néven ismert.

A *hTP53rc* szindróma diagnosztizálását főként rákgenetikusok, felnőtt- vagy gyermekonkológusok végzik. A *hTP53rc*-szindróma diagnosztizálása nehéz a klinikai megnyilvánulások (azaz klinikai tünetek) széles skálája és a családon belüli vagy ugyanazon családon belüli daganatos megbetegedések nagy eltérései miatt. A csíravonal-betegséget okozó *TP53* variánsok kimutathatók olyan rákos betegekben, akiknek a családi anamnézisében rákos megbetegedés szerepel, vagy anélkül.

A csíravonal *TP53* betegséget okozó változatait hordozó egyéneknél nagy a kockázata annak, hogy életük során többszörös primer rák alakul ki. Amint az egyéneknél kialakul az első daganat, a sugárterápiás kezelés és bizonyos kemoterápiák növelhetik más rákbetegségek kialakulásának kockázatát. Ezért a kezelés megkezdése előtt meg kell vizsgálni a betegséget okozó *TP53* variánsokat. Ha pedig betegséget okozó *TP53* variánst találnak, elsőbbséget kell adni a sebészeti vagy ablatív kezeléseknél, lehetőség szerint kerülni kell a sugárkezelést, és csak nem genotoxikus kemoterápiákat kell alkalmazni.

Felelősség kizárása: Ezen összefoglaló tartalma az “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)”

IRÁNYMUTATÁS CÉLOK

A hTP53rc szindróma iránymutatást azért hozták létre, hogy segítse az egészségügyi szakembereket abban, hogy a legkorszerűbb módszereket biztosítsák a rákmentes egyének és a betegséget okozó TP53 variánsokat hordozó rákos betegek diagnosztizálására és felügyeletére. Az iránymutatás a legjobb bizonyítékokon és a hTP53rc-ben szenvedő betegek ellátásával foglalkozó szakértők konszenzusán alapult. Javaslatokat tartalmaz az ellátás támogatására, de a klinikus az érintett személlyel megbeszélve a pontos ellátást az adott személy preferenciáihoz és szükségleteihez igazíthatja.

AZ IRÁNYMUTATÁS HATÁLYA ÉS CÉLJA

Ennek az útmutatónak az a célja, hogy azonosítsák azokat a személyeket, akiket csíravonal-betegséget okozó TP53-variánsokra kell tesztelni, első fokú rokonaik vizsgálatára, valamint a csíravonal-betegséget okozó TP53-variánssal rendelkező egyének megfigyelésére (rákszűrésére).

ÚTMUTATÓ ÖSSZEFOGLALÁSA: FELÜGYELETI PROTOKOLL CSÍRAVONAL-BETEGSÉGET OKOZÓ TP53 VARIÁNSOK HORDOZÓIBAN

Vizsga	Periodikáság	Kezdési kor	Kor a végéig	Feltétel	Bizonyíték*
Klinikai vizsgálat gyermekeknél, különös tekintettel a virilizáció vagy a korai pubertás jeleire, valamint a vérnyomás mérésére, valamint	6 havonta	Születés	17 év		Mérsékelt
sugárkezelésben részesült betegeknél a bazális sejtes karcinómák előfordulására a sugárterápia területén	Évi	18 év	-		Mérsékelt
Teljes test MRI gadolínium-javítás nélkül	Évi	Születés	-	Magas rákkockázatú TP53 variáns** vagy korábban kemoterápiával vagy radioterápiával kezelt beteg	Mérsékelt

Felelősség kizárása: Ezen összefoglaló tartalma az "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 év	-		Erős
Mell MRI	Évi	20 év	65 év		Erős
Agyi MRI***	Évi	Születés	18 év	Magas rákkockázatú <i>TP53</i> variáns	Mérsékelt
			18 év		50 év
Hasi ultrahang	6 havonta	Születés	18 év		Erős
Vizelet szteroidok	6 havonta	Születés	18 év	Amikor a hasi ultrahang nem teszi lehetővé a mellékvesék megfelelő képalkotását	Gyenge
kolonoszkópia***	5 évente	18 év	-	Csak akkor, ha a hordozó hasi sugárkezelésben részesült egy korábbi rák kezelésére, vagy ha a családi anamnézisben vastagbél-daganat szerepel, ami fokozott genetikai kockázatra utal.	Gyenge

*Ez az osztályozás publikált cikkeken és szakértői konszenzuson alapul.

A csírvonal-betegséget okozó *TP53* variánst „nagy kockázatúnak” kell tekinteni, ha az indexes esetben gyermekkori rák alakult ki; vagy gyermekkori rákos megbetegedéseket figyeltek meg a családon belül; vagy ezt a változatot más, gyermekkori rákos megbetegedésben szenvedő családokban már kimutatták; vagy ez a változat egy domináns-negatív missense variánsnak felel meg. *Az első vizsgálatot I.V. Gadolínium fokozás; gyermekeknél az agyi MRI-t fel kell váltani a teljes test MRI-vel, hogy az agyról legalább 6 havonta kerüljön képfelvétel.

FŐBB AJÁNLÁSOK

Ajánlások daganatos betegek számára

Minden olyan betegnél, aki megfelel a módosított „Chompret-kritériumoknak”, meg kell vizsgálni a *TP53* betegséget okozó változatait.

Felelősség kizárása: Ezen összefoglaló tartalma az “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)”

Gyermekeknél és serdülőknél meg kell vizsgálni a csíravonal *TP53* variánsait, ha a következők jelennek meg: Hypodiploid akut limfoblaszt leukémia (ALL); vagy egyébként megmagyarázhatatlan sonic hedgehog által vezérelt medulloblastom; vagy Jaw osteosarcoma

Azoknál a betegeknél, akiknél a sugárterápiás területen egy második primer *TP53* magdaganat alakul ki, meg kell vizsgálni a csíravonal *TP53* változatait.

A. A „Chompret-kritériumoknak” megfelelő személyes vagy családi előzmény nélküli emlőrákos 46 év feletti betegeket nem szabad megvizsgálni a csíravonal *TP53* változataira.

B. Minden olyan beteget, aki izolált emlőrákot szenved, és nem teljesíti a „Chompret-kritériumokat”, és akinél betegséget okozó *TP53*-variánst azonosítottak, egy multidiszciplináris szakértői csoporthoz kell utalni megbeszélés céljából.

A dél- és délkelet-brazil családokból származó bármilyen rákos gyermeket tesztelni kell a p.R337H brazil csíravonal *TP53* változatára.

Tünet előtti vizsgálati ajánlások rákos betegek számára

A csíravonal-betegséget okozó *TP53* variánsokban szenvedő egyének első fokú felnőtt rokonait rendszeresen fel kell ajánlani, hogy teszteljék ugyanazt a csíravonal *TP53* változatát.

A csíravonal-betegséget okozó *TP53* variánsokkal rendelkező egyének első fokú rokonainak gyermekkori, születéstől fogva történő tesztelését szisztematikusan fel kell ajánlani, ha az adatbázisok és regiszterek alapján frissített ismeretek azt mutatják, hogy a variáns magas rákkockázatúnak tekinthető *TP53* gyermekkorban magas rákkockázatot jelentő változat:

Az indexes esetben gyermekkori rák alakult ki; vagy

Gyermekkori rákos megbetegedéseket figyeltek meg a családon belül; vagy

Ezt a változatot más, gyermekkori rákos megbetegedésekben szenvedő családokban már kimutatták; vagy

Ez a változat egy domináns-negatív missense variánsnak felel meg

A csíravonal-betegséget okozó *TP53* variánsokkal rendelkező egyének első fokú rokonainak gyermekkori tesztelését nem szabad szisztematikusan felajánlani, ha az adatbázisokon és nyilvántartásokon alapuló frissített ismeretek azt mutatják, hogy a változat alacsony rákkockázatú

Felelősség kizárása: Ezen összefoglaló tartalma az “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)”

TP53 variánsnak tekinthető, és nem jelent magas rákkockázatot gyermekkorban:

Az indexes esetben nem alakult ki gyermekkori rák; és

Gyermekkori rákos megbetegedést nem figyeltek meg a családon belül; és

Erről a változatról még nem számoltak be más, gyermekkori rákos megbetegedésben szenvedő családokban; és

Ez a változat nem felel meg egy domináns-negatív missense variánsnak

A csírvonal-betegséget okozó *TP53* variánsokban szenvedő egyének első fokú rokonainak gyermekkori tesztelését meg kell beszélni szüleikkel, ha a rákos megbetegedések korai felnőttkorban (31 éves kor előtt) fordultak elő a családon belül, vagy ha nincs elegendő bizonyíték adatbázisok vagy nyilvántartások a gyermekkori rákkockázat meghatározásához.

Ennek a megbeszélésnek foglalkoznia kell a gyermekkori megfigyelés terheivel és bizonytalan előnyeivel, mielőtt döntés születne arról, hogy teszteljék-e a gyermeket csírvonal-betegséget okozó *TP53*-változatokra.

PSZICHOLÓGIAI SZÜKSÉGLETEK

A csírvonal-betegséget okozó *TP53* variánsok gyermekeknél és fiatal felnőtteknél fokozott rákkockázatot okoznak, a szűrési és prevenció programok nagy terhet jelentenek mind az egyén, mind a családja számára. Egy családban az öröklött rák hajlam diagnózisa a rák hosszú távú tudatával, a betegséggel kapcsolatos tapasztalatokkal és a várható élettartam csökkenésével jár. Ezek a családok gyakran láthatták szeretteik halálát, és több családtag egyszerre szenvedett rákban, ami súlyos érzelmi megterhelést jelenthet. Az ilyen diagnózisokat biztosító szolgáltatásokat és az azt követő felügyeletet arra ösztönzik, hogy támogassák támogató csoportok létrehozását és folytatását akár személyesen, akár online módon, hogy az érintettek támogassák egymást.

Felelősség kizárása: Ezen összefoglaló tartalma az "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)"