

Povzetek ERN GENTURIS v preprostem jeziku: Smernice za prepoznavo posameznikov, ki potrebujejo testiranje za zarodne patogene/verjetno patogene (P/VP) različice v genu *TP53*, in za njihovo nadaljnjo klinično obravnavo oz. spremljanje

UVOD

Gen *TP53* je dovzeten za spremembe v genetskem zapisu, ki jih pogosto imenujemo mutacije ali genetske različice. Če so te različice prisotne v vseh celicah telesa, jih imenujemo »zarodne različice«. Razlikujejo se od »somatskih različic«, ki so prisotne le v tumorskih tkivih. Nekatere zarodne različice v genu *TP53* lahko predstavljajo vzrok za visoko ogroženost za razvoj nekaterih vrst raka pri nosilcih teh različic, zlasti v zgodnjem življenjskem obdobju. V preteklosti smo ta sindrom povečane ogroženosti za razvoj določenih rakov poznali pod imenom Li-Fraumeni sindrom (LFS), ker pa lahko te spremembe v genu *TP53* povzročijo razvoj raka še na veliko drugih načinov, je v teh smernicah poimenovan »dedni sindrom s *TP53* povezanih rakov (h*TP53rc*)«. Vse spremembe v genu *TP53* niso škodljive; v teh smernicah so spremembe v genu *TP53*, za katere je znano, da povzročajo povečano ogroženost za nastanek raka, imenovane »zarodne patogene/verjetno patogene različice v genu *TP53*«. Smernice temeljijo na mednarodno priznanih kriterijih za testiranje za spremembe v genu *TP53*, znanih kot »Chompretovi kriteriji«.

Diagnozo sindroma h*TP53rc* večinoma postavljajo onkološki klinični genetiki, onkologi in pediatrični onkologi. Postavitev suma na sindrom h*TP53rc* je težavna zaradi širokega spektra kliničnih slik (tj. kliničnih znakov in simptomov) in velikih razlik v starosti ob pojavu raka med različnimi družinami ali znotraj iste družine. Zarodne patogene/verjetno patogene različice v genu *TP53* lahko odkrijemo pri rakavih bolnikih z družinsko anamnezo raka ali brez nje.

Pri posameznikih, ki so nosilci zarodnih patogenih/verjetno patogenih različic v genu *TP53* je prisotna veliko tveganje, da bodo zboleli za več primarnimi raki. Ko se pri takem posamezniku razvije prvi rak, lahko zdravljenje z radioterapijo in nekaterimi vrstami kemoterapije poveča tveganje za razvoj drugih rakov. Zato je treba pred začetkom zdravljenja opraviti testiranje na zarodne patogene/verjetno patogene različice v genu *TP53*. Če pri bolniku odkrijemo zarodno patogeno/verjetno patogeno različico *TP53*, je treba dati prednost kirurškemu ali ablativnemu zdravljenju, se po možnosti izogniti radioterapiji in uporabljati le kemoterapijo, ki ni genotoksična.

CILJI SMERNIC

Izjava o omejitvi odgovornosti: Vsebina tega povzetka temelji 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)"

Smernice o sindromu hTP53rc so bile pripravljene v pomoč zdravstvenim delavcem pri zagotavljanju najsodobnejših pristopov k diagnosticiranju in spremljanju zdravih posameznikov in rakavih bolnikov, ki so nosilci patogenih/verjetno patogenih različic v genu *TP53*. Smernice temeljijo na najboljših razpoložljivih dokazih in priporočilih strokovnjakov s področja oskrbe oseb s sindromom hTP53rc. V njih so predstavljena priporočila za obravnavo, ki pa jih lahko zdravnik po pogovoru z nosilcem patogene/verjetno patogene različice skrbno prilagodi njegovim željam in potrebam.

PODROČJE UPORABE IN NAMEN SMERNIC

Področje uporabe teh smernic je prepoznavna posameznikov, ki potrebujejo testiranje za zarodne patogene/verjetno patogene različice v genu *TP53*, testiranje njihovih sorodnikov v prvem kolenu in spremljanje (presejanje za raka) posameznikov z zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu *TP53*.

POVZETEK SMERNIC: PROTOKOL SPREMLJANJA ZA NOSILCE ZARODNIH PATOGENIH/VERJETNO PATOGENIH RAZLIČIC V GENU *TP53*

Preiskava	Interval	Starost ob pričetku spremljanja	Starost ob zaključku spremljanja	Pogoj	Dokazi*
Klinični pregled (s posebno pozornostjo na znake virilizacije ali zgodnje pubertete in merjenje krvnega tlaka pri otrocih; ter s posebno pozornostjo na pojav bazalnoceličnega karcinoma v obsevalnem polju pri posameznikih, ki so bili zdravljeni z radioterapijo)	Vsaki 6 mesecev	Rojstvo	17 let		Zmerni
	Letno	18 let	-		Zmerni
Magnetnoresonančno slikanje (MRI) celega telesa brez kontrasta (gadolinija)	Letno	Rojstvo	-	Različica v genu <i>TP53</i> z visoko ogroženostjo za nastanek raka** ali posameznik, ki je bil predhodno zdravljen s	Zmerni

Izjava o omejitvi odgovornosti: Vsebina tega povzetka temelji 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)"

				kemoterapijo ali radioterapijo	
		18 let	-		Močni
MRI dojk	Letno	20 let	65 let		Močni
MRI možganov***	Letno	Rojstvo	18 let	Različica v genu <i>TP53</i> z visoko ogroženostjo za nastanek raka**	Zmerni
		18 let	50 let		Zmerni
Ultrazvočni pregled trebuha	Vsakih 6 mesecev	Rojstvo	18 let		Močni
Steroidi v urinu	Vsakih 6 mesecev	Rojstvo	18 let	Kadar ultrazvočna preiskava trebušne votline ne omogoči ustreznega pregleda nadledvičnih žlez	Šibki
Kolonoskopija	Vsakih 5 let	18 let	-	Samo, če je nosilec prejel radioterapijo v predelu trebušne votline za zdravljenje predhodnega raka <u>ali</u> v primeru družinske anamneze raka debelega črevesa in/ali danke, ki kaže na povečano genetsko ogroženost	Šibki

*Ta ocena temelji na objavljeni literaturi in strokovnih priporočilih.

**Zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu *TP53* je treba obravnavati kot »različico z visoko ogroženostjo,« če se je pri prvi testirani osebi v družini razvil rak v otroštvu; ali so v družini znani raki v otroštvu; ali je bila ta različica opisana v drugih družinah z znanim rakom v otroštvu; ali gre za nesmiselno (missense) različico z dominantno-negativnim učinkom.

***Prvo slikanje je treba opraviti z intravensko danim kontrastom (gadolinijem); pri otrocih naj se MRI možganov izmenjuje z MRI slikanjem celega telesa, tako da se možgane slika vsaj vsakih 6 mesecev.

Izjava o omejitvi odgovornosti: Vsebina tega povzetka temelji 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)"

KLJUČNA PRIPOROČILA

Priporočila za bolnike z rakom

Vse bolnike, ki izpolnjujejo prilagojene »Chompretove kriterije,« je treba testirati za zarodne patogene/verjetno patogene različice v genu *TP53*.

Otroke in mladostnike je treba testirati za zarodne različice v genu *TP53*, če imajo: hipodiploidno akutno limfoblastno levkemijo (ALL); ali drugače nepojasneni meduloblastom, z okvaro signalne poti Hedgehog (SHH); ali osteosarkom čeljusti.

Bolnike, ki razvijejo nov primarni s *TP53* povezan tumor v obsevalnem polju (po radioterapiji), je treba testirati na zarodne patogene/verjetno patogene različice v genu *TP53*.

A. Bolnikov z rakom dojke, starejših od 46 let ob diagnozi, brez osebne ali družinske anamneze, ki izpolnjuje »Chompretove kriterije,« naj se ne bi testiralo za zarodne različice v genu *TP53*.

B. Vsakega bolnika z rakom dojke, ki nima drugih rakavih diagnoz, ne izpolnjuje »Chompretovih kriterijev« in pri katerem je bila ugotovljena zarodna patogena/verjetno patogena različica v genu *TP53* je treba predstaviti na multidisciplinarnem konziliju.

Otroke s katerikoli rakom iz južnih in jugovzhodnih brazilskih družin je treba testirati za brazilsko founder zarodno različico p.R337H v genu *TP53*.

Priporočila za presimptomatsko testiranje zdravih oseb

Odraslim sorodnikom nosilcev zarodnih patogenih/verjetno patogenih različic v genu *TP53* v prvem kolenu je treba sistematično nuditi testiranje za v družini znano zarodno različico.

Testiranje za v družini znano zarodno različico je treba sistematično nuditi v otroški dobi, od rojstva, sorodnikom nosilcev zarodnih patogenih/verjetno patogenih različic v genu *TP53* v prvem kolenu, če aktualni podatki iz podatkovnih zbirk in registrov opredelijo obravnavano različico v genu *TP53* kot različico z visoko ogroženostjo in predstavlja visoko ogroženost za nastanek raka v otroštvu:

pri prvi testirani osebi v družini se je razvil rak v otroštvu; ali

v družini so znani raki v otroštvu; ali

ta različica je bila opisana v drugih družinah z znanim rakom v otroštvu; ali

gre za nesmiselno (missense) različico z dominantno-negativnim učinkom.

Izjava o omejitvi odgovornosti: Vsebina tega povzetka temelji 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)"

Testiranja za v družini znano zarodno različico v otroški dobi ne nudimo sorodnikom nosilcev zarodnih patogenih/verjetno patogenih različic v genu *TP53* v prvem kolenu, če aktualni podatki iz podatkovnih zbirk in registrov opredelijo obravnavano različico v genu *TP53* kot različico z nizko ogroženostjo za nastanek raka in ne predstavlja visoke ogroženosti za nastanek raka v otroštvu: prva testirana oseba v družini ni zbolela za rakom v otroštvu; in v družini ni znanih rakov v otroštvu; in ta različica ni bila opisana v drugih družinah v katerih so se pojavljali raki v otroštvu; in ne gre za nesmiselno (missense) različico z dominantno-negativnim učinkom.

Glede testiranja za v družini znano zarodno različico v otroški dobi pri sorodnikih nosilcev zarodnih patogenih/verjetno patogenih različic v genu *TP53* v prvem kolenu se je treba pogovoriti z njihovimi starši, v primeru družinske anamneze raka v zgodnji odrasli dobi (tj. pred 31. letom starosti) ali ko ni dovolj podatkov v podatkovnih zbirkah ali registrih za določitev ogroženosti za razvoj raka v otroštvu. Ta razprava naj obravnava breme in vprašljive koristi spremljanja v otroštvu in se opravi preden se sprejme odločitev, ali otroka testiramo za zarodne patogene/verjetno patogene različice v genu *TP53* ali ne.

PSIHOLOŠKE POTREBE

Zarodne patogene/verjetno patogene različice v genu *TP53* povzročajo povečano ogroženost za razvoj raka pri otrocih in mladih odraslih; spremljanje in preventivni programi pa predstavljajo veliko breme tako za posameznika kot za njegovo družino. Diagnoza podedovane nagnjenosti za razvoj raka v družini prinaša dolgotrajno zavedanje možnosti za razvoj raka, izkušnjo boleznin in pričakovanje skrajšane življenjske dobe. Člani teh družin so pogosto izkusili, kako je več družinskih članov hkrati zbolelo za rakom in so bili pogosto priča smrti svojih bližnjih, kar lahko povzroči hudo čustveno breme. Ponudnike zdravstvenih storitev, ki nudijo postavitev teh diagnoz in spremljanje, ki jim sledi, se spodbuja, da podprejo oblikovanje in delovanje podpornih skupin, z možnostjo udeležbe v živo ali preko spleta, ki omogočajo nosilcem podedovane nagnjenosti za razvoj raka nuditi podporo drug drugemu.

Izjava o omejitvi odgovornosti: Vsebina tega povzetka temelji 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)"

ERN GENTURIS

Izjava o omejitvi odgovornosti: Vsebina tega povzetka temelji 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)"