

WYTYCZNE DLA LI-FRAUMENI I DZIEDZICZNE TP53 — POWIĄZANE ZESPOŁY RAKA

Wytyczne dotyczące identyfikacji osób, które powinny być przebadane na obecność patogennych wariantów germinalnych w genie TP53 i późniejszego leczenia klinicznego

Data publikacji 26 maja 2020 r.

Autorzy: Prof. Thierry Frebourg, Francja; Dupa. Prof. Svetlana Bajalica Lagercrantz, Szwecja; Prof. Carla Oliveira, Portugalia i Rita Magenheimer, Niemcy/Węgry; Prof. D. Gareth Evans, Wielka Brytania

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

Share. Care. Cure.



KONTROLA WERSJI/HISTORIA DOKUMENTÓW

Data wydania	Wersja	Zmiany dokonane/uzasadnienie dla tego numeru
26.05.2020	Wersja publiczna	Wersja publiczna, praca w European Journal of Human Genetics online: https://doi.org/10.1038/s41431-020-0638-4
25.11.2019	Wersja końcowa	Wersja końcowa wprowadzona do nowego formatu szablonu wytycznych EC ERN

Dokument główny autor(-y):

Autor	Instytucja	Kraj
Prof. Thierry Frebourg	Wydział Genetyki, Szpital Uniwersytecki w Rouen i Inserm U1245, Uniwersytet Normandie, UNIROUEN, Normandy Centre for Genomic and Personalized Medicine, Rouen	Francja
Prof. D. Gareth Evans	Manchester Centre for Genomic Medicine, Division of Evolution and Genomic Sciences, University of Manchester, MAHSC, St Mary's Hospital, Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester	U.K.
Dupa. Prof. Svetlana Bajalica Lagercrantz	Oddział ds. dziedziczenia nowotworów, Zakład Genetyki Klinicznej, Szpital Uniwersytecki Karolinska, Sztokholm	Szwecja
Prof. Carla Oliveira	i3S- Instituto de Investigação e Inovação em Saúde & Institute of Molecular Pathology and Immunology of the University of Porto, oraz Porto Comprehensive Cancer Center, Porto, Portugalia	Portugalia
Rita Magenheim	Przedstawiciel Wspólnoty	Niemcy/Węgry

Zrzeczenie się odpowiedzialności:

„Wsparcie Komisji Europejskiej dla sporządzenia niniejszej publikacji nie stanowi poparcia dla treści, która odzwierciedla jedynie poglądy autorów, a Komisja nie może ponosić odpowiedzialności za jakiegokolwiek wykorzystanie informacji w niej zawartych.”

Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

STRESZCZENIE

Pięćdziesiąt lat po początkowym rozpoznaniu zespołu Li-Fraumeni (LFS), nasze postrzeganie nowotworów związanych z mutacjami germinalnymi TP53 radykalnie się zmieniło: I) zmiany konstytucyjne TP53 są często identyfikowane wśród dzieci z nowotworami, w szczególności mięsakami tkanek miękkich, rakiem nadnerczy, nowotworami ośrodkowego układu nerwowego lub wśród dorosłych kobiet z wczesnym rakiem piersi, bez wywiadu rodzinnego. Uzasadnia to rozszerzenie koncepcji LFS na szerzej zakrojony zespół predyspozycji do raka zdefiniowany jako zespół dziedziczny TP53-powiązany z rakiem (hTP53rc);(ii) interpretacja wariantów TP53, głównie zmian typu missense, pozostaje trudna i powinna uwzględniać dane epidemiologiczne, fenotypowe, bioinformatyczne oraz funkcjonalne; III) penetracja mutacji TP53 powodujących powyższy zespół jest zmienna, zarówno w zależności od typu wariantu, jak i od czynników modyfikujących; IV) MRI całego ciała (WBMRI) umożliwia wczesne wykrycie nowotworów u nosicieli wariantów TP53 oraz (v) u pacjentów z nowotworami z patogennymi mutacjami TP53, radioterapia i konwencjonalna chemioterapia genotoksyczna przyczyniają się do rozwoju kolejnych nowotworów pierwotnych. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia kluczowe znaczenie ma wykonanie testu germinicznego TP53 w celu uniknięcia u nosicieli, jeśli to możliwe, radioterapii i chemioterapii genotoksycznej. Celem niniejszych wytycznych jest pomoc pracownikom służby zdrowia w (i) identyfikacji pacjentów z chorobą nowotworową i zdrowych potencjalnych nosicieli, którzy powinni zostać przebadani pod kątem mutacji germinalnych TP53 oraz (ii) wdrożeniu odpowiednich programów profilaktycznych i diagnostycznych wśród nosicieli patogennych i prawdopodobnie patogennych TP53. U dzieci zaleca się przeprowadzanie badań klinicznych i USG jamy brzusznej co 6 miesięcy, corocznych badań WBMRI i MRI mózgu od pierwszego roku życia, na wypadek, gdyby miały patogenną mutację TP53. U dorosłych badania przesiewowe powinny obejmować coroczne badanie przedmiotowe, MRI całego ciała, MRI piersi u kobiet w wieku od 20 do 65 lat oraz MRI mózgu do 50 roku życia.

PODSUMOWANIE WYTYCZNE: PROTOKÓŁ NADZORU DOTYCZĄCY NOSICIELI MUTACJI PATOGENNYCH TP53

Badanie	Okresowość	Wiek rozpoczęcia	Wiek zakończenia	Stan	Dowody*
Badanie kliniczne u dzieci szczególną uwagę zwraca się na objawy wirylizacji lub wczesnego dojrzewania oraz pomiar ciśnienia tętniczego krwi, a u pacjentów otrzymujących radioterapię - na występowanie raka podstawnokomórkowego w obszarze radioterapii	Co 6 miesięcy	Narodziny	17 lat		Umiarkowane
	Roczne	18 lat	—		Umiarkowane
Rezonans magnetyczny całego ciała bez wzmocnienia gadolinu	Roczne	Narodziny	—	Wariant TP53 wysokiego ryzyka raka ** lub pacjent wcześniej leczony chemioterapią lub radioterapią	Umiarkowane
		18 lat	—		Silne
Rezonans magnetyczny piersi	Roczne	20 lat	65 lat		Silne
MRI mózgu***	Roczne	Narodziny	18 lat	Wariant TP53 wysokiego ryzyka raka	Umiarkowane
		18 lat	50 lat		Umiarkowane
USG jamy brzusznej	Co 6 miesięcy	Narodziny	18 lat		Silne
Sterydy moczowe	Co 6 miesięcy	Narodziny	18 lat	Gdy USG jamy brzusznej nie pozwala na prawidłowe obrazowanie nadnerczy	Słaby
Kolonoskopia***	Co 5 lat	18 lat	—	Tylko w przypadku, gdy nosiciel otrzymywał radioterapię jamy brzusznej w leczeniu wcześniejszego raka lub gdy w <u>wywiadzie</u> rodzinnym występowały nowotwory jelita grubego sugerujące zwiększone ryzyko genetyczne	Słaby

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

** Wariant patogeny TP53 należy uznać za „wysokie ryzyko”, jeśli w danym przypadku rozwinął się rak u dzieci; Lub zaobserwowano raka u dzieci w rodzinie; Lub wariant ten został już wykryty w innych rodzinach z rakiem u dzieci; Albo ten wariant odpowiada dominującej patogenicznej mutacji typu missense.

***Pierwsze skanowanie powinno być przeprowadzone za pomocą I.V. Gadolinium; u dzieci, MRI mózgu powinien naprzemiennie z MRI całego ciała, tak aby mózg był obrazowany co najmniej co 6 miesięcy.

SPIS TREŚCI

1. Wstęp.....	7
2. Skład grupy do spraw rozwoju wytycznych.....	14
3. Konflikt interesów	15
4. Cele i zakres wytycznych	16
4.1. Dlaczego stworzono wytyczne?.....	16
4.2. Dla kogo wytyczne?.....	17
4.3. O czym są wytyczne?	17
4.3.1 Zakres	17
4.3.2 Pytania zdrowotne	18
4.3.3 Populacja	18
4.3.4 Ustalenia dotyczące opieki.....	19
4.3.5 Epidemiologia & Etiologia	19
5. Kluczowe fakty i Rekomendacje	21
5.1. Rekomendacje dla pacjentów nowotworowych.....	21
5.2. Rekomendacje dla badań przed-objawowych.....	23
5.3. Zalecenia diagnostyczno-profilaktyczne dla nosicieli germinalnych mutacji patogennych <i>TP53 variants</i>	24
6. Metody rozwoju wytycznych	26
6.1. Utworzenie grupy do spraw rozwoju wytycznych	26
6.2. Ocena jakości materiału dowodowego dla każdego wyniku badań	27
6.3. Formułowanie i klasyfikowanie oświadczeń.....	28
6.4. Przegląd zewnętrzny i wewnętrzny	29
6.5. Harmonogram i procedura aktualizacji wytycznych.....	30
6.6. Finansowanie i wsparcie finansowe	30
7. Rekomendacje	32
Streszczenie rekomendacji dla przypadków wskaźnikowych.....	32
Streszczenie rekomendacji dla BADAŃ PRZEDOBJAWOWYCH.....	34
Rekomendacje diagnostyczno-profilaktyczne dla nosicieli mutacji patogennych	36
8. Jakże są inne wytyczne?	40
9. Sugestie dalszych badań	41
Piśmiennictwo	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Dodatek- Podsumowanie języka zwykłego	52
Wstęp.....	52
Wytyczne AIMS.....	53
Zakres i cel wytycznych	53
Streszczenie wytycznych	53
Kluczowe rekomendacje	55
Potrzeby psychologiczne.....	56

1. WPROWADZENIE

Od zespołu Li Fraumeni do dziedzicznych nowotworów *TP53*

Zmiany germlinalne w genie *TP53 kodującym białko p53*, powodują występowanie nowotworów dziedzicznych w młodym wieku. Białko p53 pełni rolę ochronną dla genomu. W przypadku uszkodzenia DNA białko p53 wyzwała odpowiedź na podstawie regulacji transkrypcji wielu genów biorących udział w cyklu komórkowym, metabolicznym, naprawy DNA oraz w apoptozie. Heterozygotyczne *zmiany germlinalne TP53 zostały* początkowo zidentyfikowane w zespole Li-Fraumeni (**LFS**), **opisanym w 1969 r.** przez Fredericka Li i Josepha Fraumeni (Li i Fraumeni, 1969 r.); Malkin et al., 1990; Srivastava et al., 1990). LFS charakteryzuje się **silną rodzinną agregacją oraz** wczesnym występowaniem nowotworów o szerokim spektrum, **w tym tzw. rakami rdzeniastymi** ze spektrum zespołu LFS: mięsaki tkanek miękkich (*STS*), *kostniakomięsaki* (OS), raki nadnerczy (ACC), nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (CNS) i bardzo **wczesne raki piersi u** kobiet. Pięćdziesiąt lat po pierwszym klinicznym rozpoznaniu zespołu LFS, warianty germlinalne w genie *TP53 są identyfikowane* głównie wśród dzieci z nowotworami lub wśród dorosłych kobiet z rakiem piersi, w obu przypadkach często bez dodatniego wywiadu rodzinnego. W związku z tym na przestrzeni ostatnich lat zmieniło się drastycznie postępowanie kliniczne względem nosicieli mutacji w genie *TP53* (Gonzales et al., 2009; Ruijs et al., 2010; Bougeard et al., 2015). **Różnorodność przypadków klinicznych związanych ze zmianami germlinalnymi TP53 uzasadnia rozszerzenie koncepcji LFS na szerszy zespół predyspozycji nowotworowych określany jako dziedziczny zespół TP53-powiązany z rakiem (*hTP53rc*)**. Kryteria dotyczące wykrycia wariantów germlinalnych w genie *TP53*, zwane jako „Kryteria chopret” były kilkakrotnie dostosowywane i korygowane. Aktualne kryteria przedstawiono w tabeli 2 (Bougeard et al., 2015). Niezależnie od danych rodowodowych, wskaźnik wykrywalności chorób spowodowanych przez warianty germlinalne w genie *TP53* został oszacowany następująco: 50-80 % u dzieci z rakiem kory nadnerczy (ACC) lub rakiem splotu naczyniówkowego; do 73 % u dzieci z mięsakiem komórek prążkowanych zarodkowego podtypu anaplastycznego (Varley i wsp., 1999; Hettmer i in., 2014; Wasserman et al., 2015; Bougeard et al., 2015); oraz między 3,8 % a 7,7 % u kobiet z rakiem piersi zdiagnozowanym przed 31 rokiem życia (Fortuno i wsp., 2018 R.). Dane te pokazują, że nowotworowy **wywiad rodzinny nie powinien być obowiązkowy przy rozważaniu badań genetycznych w kierunku mutacji w genie TP53.**

Częstotliwość występowania nowotworów niezależnie od danych rodowodowych tłumaczy się zarówno obecnością wariantów de novo w **zespole hTP53rc, który został oszacowany pomiędzy 7-20%, z czego około jedna piąta z nich pojawia się w trakcie rozwoju embrionalnego, co powoduje mozaicyzm** (Gonzalez et al., 2009; Renaux-Petel et al., 2018) i niepełną penetrację wariantów germinalnych w genie *TP53*.

Tabela 2. Kryteria Chompret (aktualizacja z Bougeard et al., 2015)

<p><u>Wywiad rodzinny:</u> Probant z guzem ze spektrum <i>TP53</i> przed 46 r.ż.* ORAZ Co najmniej jeden krewny pierwszego lub drugiego stopnia z guzem ze spektrum <i>TP53</i> przed 56 r.ż.; lub <u>Wielokrotne pierwotne nowotwory:</u> Probant z wieloma guzami, w tym 2 guzy ze spektrum <i>TP53</i>*, z czego pierwszy przed 46 r.ż., niezależnie od rodzinnego wywiadu nowotworowego; lub <u>Rzadkie nowotwory:</u> Pacjent z rakiem kory nadnerczy, rakiem splotu naczyniówkowego, lub z mięsakiem komórek prążkowanych zarodkowego podtypu anaplastycznego, niezależnie od rodzinnego wywiadu nowotworowego; lub <u>Bardzo wczesny nowotwór piersi:</u> Rak piersi przed 31 r.ż., niezależnie od rodzinnego wywiadu nowotworowego.</p>

* guzy ze spektrum *TP53*: przedmenopauzalne raki piersi, mięsaki tkanek miękkich, kostniakomięsaki, guzy ośrodkowego układu nerwowego, raki kory nadnerczy

Poza kryteriami Chompret, najnowsze doniesienia niektórych ośrodków uzasadniają wykonanie badań genetycznych w kierunku wykrycia wariantów germinalnych w genie *TP53* również w innych przypadkach klinicznych: dzieci i młodzież z hipodyploidalną ostrą białaczką limfoblastyczną (Holmfeldt et al., 2013; Qian et al., 2018), inaczej niewyjaśnioną meduloblastoma (Waszak et al., 2018), kostniakomięsakiem szczęki, i pacjenci, którzy rozwinęli drugi pierwotny nowotwór w trakcie radioterapii pierwszego guza ze spektrum *TP53*, który wystąpił przed 46 r.ż..

Interpretacja wariantów germinalnych w genie *TP53*

Obecnie gen *TP53* wchodzi w skład kilku paneli genów nowotworowych szeroko stosowanych w badaniach genetycznych, co powoduje wykładniczy wzrost liczby testów genetycznych w kierunku mutacji w genie *TP53* wykonywanych w niesugestywnych sytuacjach klinicznych. Prowadzi to do wykrywania przypadkowych wariantów germinalnych w genie *TP53*. W przypadku wykrycia wariantu linii

germinalnej u pacjenta z chorobą nowotworową, kluczowe jest wykazanie, czy wariant ten jest przyczyną choroby i odpowiada wariantowi klasy 5 (patogenne) czy klasy 4 (prawdopodobnie patogenne) zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi Amerykańskiego Kolegium Genetyki Medycznej (ACMG), czy też nie. Powszechną konsekwencją wariantów germinalnych wywołujących hTP53rc jest *inaktywacja funkcjonalna białka*. Podczas gdy interpretacja wariantów *TP53* w zmianach typu „nonsense” lub przesunięcia ramki spowodowane delecją lub insercją są zwykle oczywiste, to natomiast interpretacje wariantów typu „missense” stanowiących większość, są często wyzwaniem i wymagają szczególnej wiedzy fachowej.

Klasyfikacja wariantów typu „missense” w genie *TP53*, zgodnie z wytycznymi ACMG/AMP, opiera się na kilku pozycjach, w tym danych fenotypowych (zidentyfikowanych u pacjentów spełniających kryteria Chompreta); częstość występowania wariantu w populacji ogólnej, jak podano w bazie danych agregacji genomu (gnomAD; <https://gnomad.broadinstitute.org/>), prognozy bioinformatyczne dotyczące wariantu oddziaływania na białko lub RNA za pomocą różnych algorytmów oraz analizy funkcjonalne wariantów przeprowadzone przy użyciu różnych testów in vitro wykonywanych w komórkach drożdży lub komórkach hodowlanych (Kato et al., 2003; Zerdoumi et al., Hum Mol Genet. 2017 R.; Giacomelli i wsp., 2018; Kotler i wsp., Mol Cell Oncol. 2018 R.; [Http: //p53.iarc.fr/](http://p53.iarc.fr/)). Zoptymalizowane i rygorystyczne kryteria ACMG/AMP dla konkretnej klasyfikacji wariantów germinalnych w genie *TP53*, z uwzględnieniem powyższych rozważań, są opracowywane przez zespół ekspertów ds. wariantów *TP53*, pod patronatem Clingen. Pozwoli to na stopniowe przydzielanie lub zmianę klasyfikacji wariantów *TP53* do różnych klas ACMG/AMP.

Ponieważ rozróżnienie pomiędzy wariantami klasy 5 (patogennymi) i klasy 4 (prawdopodobnie patogennymi) jest trudne, takie warianty *TP53*, określane są w aktualnych wytycznych ERN jako warianty "powodujące choroby".

Pytanie o mozaicyzm

Podobnie jak w innych warunkach genetycznych, sekwencjonowanie nowej generacji zdemaskowało zmiany mozaikowe spowodowane zdarzeniami mutacyjnymi de novo zachodzącymi podczas rozwoju embrionalnego. Obecność mozaikowych zmian w genie *TP53* należy rozważyć u pacjentów ze sporadycznymi nowotworami silnie sugerującymi wariant patogenny w genie *TP53*, takimi jak: dziecięcy rak nadnerczy, rak splotu naczyniowego, rak piersi przed 30 r.ż. oraz u pacjentów z licznymi nowotworami pierwotnymi należącymi do podstawowego spektrum nowotworów związanych z

mutacjami w genie TP53 (Renoux-Pettel *et al.*, 2018). Brak wykrywalnych *wariantów TP53* po analizie NGS z użyciem DNA wyizolowanego z krwi, nie gwarantuje braku zmian mozaikowych, które mogą być ograniczone do innych tkanek niż krew. Dlatego też pełne badanie przesiewowe w *kierunku* mutacji w genie TP53 w **wysoce sugestywnych sytuacjach powinno obejmować analizę nowotworu, która do tej pory nie jest systematycznie przeprowadzana**. Natomiast wykrycie w niewielkim stopniu wariantu TP53 poprzez analizę NGS, nie zawsze odpowiada zmianie mozaikowej (Combs *et al.*, 2017; Weber-Lassalle *et al.*, 2018; Weitzel *et al.*, 2018) i genetycy molekularni powinni być świadomi dwóch pułapek. Pierwszej odpowiadającej krążącemu **DNA nowotworu, często obserwowanemu** u pacjentów z rakiem z przerzutami. Na przykład wykrycie *wariantu TP53* we krwi u pacjenta z przerzutowym rakiem surowiczym jajnika o wysokim stopniu zaawansowania odpowiada krążącemu DNA nowotworu, biorąc pod uwagę bardzo wysoką częstość występowania zmian somatycznych TP53 w tych nowotworach złośliwych (>95 %); Druga z nich wynika z **hematopoezy klonalnej, odpowiadającej** występowaniu w hematopoetycznych komórkach macierzystych zmian *somatycznych komórek TP53* dających przewagę wzrostową. Klonalna hematopoeza była początkowo zgłaszana u pacjentów powyżej 70 r.ż., ale jednocześnie może być ona wykryta po 30 r.ż. Częstość występowania hematopoezy klonalnej wzrasta wraz z wiekiem, paleniem wyrobów tytoniowych i narażeniem na chemioterapię lub radioterapię (Coombs *et al.*, 2017; Chen i Liu, 2019). W związku z *tym, gdy wariant TP53* jest wykrywany w niewielkiej frakcji NGS odczytywanej z krwi, kluczowe znaczenie ma przestrzeganie następujących zasad, przed stwierdzeniem obecności zmiany mozaikowej w genie TP53: I) **uwzględnić postać kliniczną (sugerującą lub nie obecność wariantu TP53 powodującego chorobę) oraz historię medyczną (leczenie, przerzuty...)** oraz (ii) **potwierdzić obecność wariantu w tkance, z której pochodzi guz**. Dalsze potwierdzenie w nienaruszonych tkankach bez zawartości limfocytów, takich jak mieszek włosowy, biopsja skóry lub obcięcie paznokci, powinno być również rozważone, jeśli krążące DNA nowotworu jest podejrzewane z powodu choroby z przerzutami.

Ryzyko raka związane z wariantami germinalnymi w genie TP53

Wyzwaniem w odniesieniu do *nosicieli wariantów TP53* jest oszacowanie ryzyka wystąpienia nowotworu **lub penetracji związanej z każdym z wykrytych wariantów TP53**, a to ryzyko zachorowania na *raka* zostało niedawno zweryfikowane. Rzeczywiście, globalna penetracja germinalnych wariantów patogennych w genie TP53 została początkowo obliczona na podstawie informacji pochodzących głównie z przypadków rodzinnych (Chompret *et al.*, 2000). Nosiciele *wariantu TP53, rozpoznani* w tym kontekście klinicznym, mają 80 % **ryzyko raka w wieku 70 lat (Amadou i wsp., 2018)**. Wykluczenie

przypadków innych niż rodzinne prawdopodobnie doprowadziło do ustalenia stroniczości i przeszacowania **penetracji choroby (de Andrade et al., 2019)**.

Skumulowana zachorowalność na raka w przypadku wystąpienia patogennych wariantów germinalnych w genie TP53 została wstępnie obliczona na podstawie informacji pochodzących głównie z przypadków rodzinnych i oszacowana na 73-100 % do 70 r.ż., przy ryzyku bliskim 100 % u kobiet (Chompret et al., 2000; Mai et al., 2016; Amadou et al., 2018). Przewaga przypadków rodzinnych prawdopodobnie skutkuje **ustaleniem stroniczości i przeszacowaniem** penetracji choroby. Należy to rozpatrywać z perspektywy **rozpowszechnienia w** populacji ogólnej germinalnych wariantów patogennych w genie TP53, *które zostały* ostatnio opracowane w oparciu o konserwatywne podejście w liczbie 1/4500 osób (**de Andrade et al. 2019 R.**). W dzieciństwie głównym ryzykiem nowotworu są rak skóry nadnerczy, mięsaki tkanek miękkich, kostniakomięsaki oraz guz ośrodkowego układu nerwowego, podczas gdy główne zagrożenie nowotworowe u dorosłych odpowiada kobiecym nowotworom piersi, u nosicieli *wariantu* TP53 występuje nadmiernie wysokie ryzyko zachorowania na ten typ nowotworu przed 31 r. Nie jest znane zwiększone ryzyko raka piersi u mężczyzn (Chompret et al., 2000; Gonzalez et al., 2009; Ruijs et al., 2010; Bougeard et al., 2015; Mai et al., 2016; Amadou i wsp., 2018; Shin et al., 2020). Istnieje przekonanie, że rak jelita grubego jest związany z germinalnymi wariantami patogennymi w genie TP53 [31-33]. (Wong et al., 2006; Yurgelun et al 2015; McFarland et al., 2019). Jednak w niektórych badaniach występują ograniczenia metodologiczne, a interpretacja niektórych zgłoszonych wariantów TP53 jest problematyczna. Rodziny z germinalnym wariantem w genie TP53 i obecnością w wywiadzie rodzinnym zchorowań na raka jelita grubego mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia tego nowotworu. Zwiększone ryzyko nie jest jednak związane z *samym* wariantem TP53, a na podstawie opublikowanych badań można z **pewnością wykluczyć wysokie ryzyko raka jelita grubego u nosicieli wariantów TP53**.

Jak to zostanie omówione w następnym rozdziale, nosiciele leczenia **wcześniej radioterapią lub chemioterapią w leczeniu pierwszego raka, mają bardzo wysokie** ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu **pierwotnego, szacowane na co najmniej 40 %**.

Ponadto, penetracja choroby **nowotworowej wywołanej mutacjami germinalnymi w genie TP53 jest zmienna**. Jednym z czynników wyjaśniających zmienność tej **penetracji jest typ samego wariantu**: Niektóre z białek p53 noszących mutacje missense klasyfikuje się jako **dominujące-ujemne ze względu** na ich zdolność do kompleksu i zmniejszenia transkrypcji aktywności dzikiego białka p53, produkując nieprawidłowo działające **lub niedziałające tetramery p53**. Te **dominująco-ujemne warianty TP53 typu missense są zazwyczaj wykrywane** w rodzinach z nowotworami w wieku dziecięcym i

charakteryzują się większą penetracją. Natomiast warianty zerowe (mutacje typu frameshift lub nonsensowne warianty, warianty splicingu, duże rearanżacje genomu i warianty typu missense inne niż dominująco-ujemne), są identyfikowane głównie w rodzinach z przewagą dorosłych osób chorych na raka oraz mają niższą penetrację choroby (Bougeard et al., 2015). Niezwykły przykład wariantu nisko penetrującego, ale wciąż patogennego, jest dominująco-ujemny missense p. Arg337His, obecny w 0,3 % populacji południowej Brazylii i związany z efektem założycielskim (Figueiredo et al. 2006 R.; Achatz et al., 2007; Palmero et al., 2008).

Różnica w nasileniu objawów klinicznych pomiędzy wariantami dominująco-ujemnymi typu missense a pozostałymi wynika z różnicy w ich oddziaływaniu biologicznym na aktywność transkrypcyjną p53. W rzeczywistości pomiar odpowiedzi transkrypcyjnej na uszkodzenia DNA w komórkach zawierających warianty heterozygotyczne TP53 wykazał, że warianty dominująco-ujemne typu missense mają bardziej drastyczny wpływ na wiązanie DNA p53 i odpowiedź transkrypcyjną na uszkodzenia DNA, niż inne rodzaje zmian heterozygotycznych (Zerdoumi et al., 2017). Dane kliniczne i funkcjonalne powinny umożliwić różnicowanie wariantów TP53 na allele "wysokiego ryzyka raka" i "niskiego ryzyka raka". Należy zauważyć, że takie rozróżnienie, jak np. klasyfikacja wariantu do różnych klas ACMG/AMP, jest procesem dynamicznym opartym na aktualnej wiedzy. W tym kontekście ERN GENTURIS rozważa, jako kolejne zadanie, utworzenie kurateli i zaktualizowanie bazy danych wariantów germinalnych w genie TP53. **Fenotypowa zmienność zaobserwowana w tej samej rodzinie (np. dziecko chore na raka i rodzic, nosiciel tego samego wariantu, nie chorujący w dzieciństwie) zdecydowanie popiera istnienie genetycznych czynników modyfikujących, a ich identyfikacja stanowi** obecnie najwyższy priorytet w tej dziedzinie. Jest coraz bardziej oczywiste, że ekspresja fenotypowa u nosicieli wariantów patogennych w genie TP53 jest zależna od czynników środowiskowych, ponieważ warianty germinalne w genie TP53 mogą przekształcić p53 w białko sprzyjające stresowi onkogenemu.

Wpływ radioterapii i chemioterapii na rozwój drugich nowotworów pierwotnych

Nosiciele wariantu germinalnego w genie TP53 wykazują niezwykle wysoką częstość **występowania drugich nowotworów pierwotnych**, które **mogą wystąpić u ponad 40 %** nosicieli wariantów w tym genie (Bougeard et al. 2015 R.; Mai et al., 2016). Kolejne nowotwory pierwotne często rozwijają się po ekspozycji nosicieli mutacji w genie TP53 na leczenie radio- i (lub) chemioterapią. Wykazanie udziału radioterapii i konwencjonalnej chemioterapii w rozwoju drugich nowotworów pierwotnych u tych nosicieli wynika z konsekwentnych obserwacji sekwencyjnego rozwoju wielu guzów po leczeniu

pierwszego nowotworu i rozwoju nowotworów w dziedzinie radioterapii (Bougeard et al., 2015). Wpływ przyczynowo-skutkowy został silnie poparty badaniami wpływu chemioterapii i radioterapii na zmutowane *limfocyty TP53* i modele myszy LFS (Kasper et al., 2018). W związku z tym u pacjentów z rakiem badanie wariantów w genie *TP53* powodujących choroby musi być przeprowadzone bezwzględnie przed rozpoczęciem leczenia, a w przypadku stwierdzenia wariantu patogennego w tym genie, pierwszeństwo należy przyznać zabiegom chirurgicznym lub ablacyjnym, unikając w miarę możliwości radioterapii i stosując najlepiej niegenotoksyczne chemioterapie.

Protokoły nadzoru

Protokoły nadzoru dla nosicieli posiadających *patogenne warianty w genie TP53* zostały niedawno opracowane w ramach międzynarodowego konsorcjum koordynowanego przez zespoły kanadyjskie i amerykańskie (Villani et al., 2016; Kratz et al., 2017). Protokoły te wskazują, że nosiciele powinni być poddawani: **USG brzucha co 3-4 miesiące, corocznemu MRI całego ciała (WBMRI) i corocznemu MRI głowy (pierwsze z użyciem związków gadolinu) od pierwszego roku życia**. Ponadto kobiety nosicielki powinny być poddawane corocznemu **badaniu MRI piersi od 20 r.ż.** Zastosowanie **mastektomii zmniejszającej ryzyko** może być omawiane indywidualnie dla każdego przypadku (Kratz et al., 2017). Kilka międzynarodowych badań, przeprowadzonych głównie bez środków kontrastowych opartych na gadolinie (**GBCA**), **potwierdziło skuteczność MRI całego ciała (WBMRI)**, przy ogólnym szacunkowym **wskaźniku wykrywalności wynoszącym 7 % dla nowych i zlokalizowanych** pierwotnych nowotworów podczas pierwszego badania (Ballinger et al., 2017; Caron i wsp. 2017 R.; Ruijs et al., 2017; Saya et al., 2017; Bojadzieva et al., 2018; O'Neill i in., 2018; Paixao et al., 2018). Biorąc pod uwagę, że GBCA mogą być przechowywane przez kilka miesięcy lub lat w kilku narządach, należy prawdopodobnie unikać wielokrotnego podawania GBCA u nosicieli wariantów *TP53* i stosować tylko makrocycliczne GBCA, które są najwyraźniej krócej obecne w organizmie (Layne et al., 2018).

Niniejsze wytyczne zostały opracowane przez członków ERN GENTURIS w celu zintegrowania dostępnych informacji z kliniczną użytecznością w leczeniu pacjentów z *germinalnymi wariantami patogennymi w genie TP53* powodującymi zespół dziedzicznego raka związanego z genem *TP53* (hTP53rc).

2. SKŁAD GRUPY DS. ROZWOJU WYTYCZNYCH

Wytyczne dotyczące nadzoru nad rakiem ERN dla pacjentów z nowotworami *związanymi z* dziedziczeniem nowotworów związanych z genem TP53 (hTP53rc) zostały **ustanowione przez genetyków molekularnych i klinicznych oraz klinicystów posiadających wiedzę specjalistyczną w zakresie pediatrii, onkologii lub radiologii, jak również osób dotkniętych chorobą i przedstawicieli rodziców. Chociaż wytyczne są napisane przede wszystkim dla genetyków i onkologów, mogą być również stosowane przez innych lekarzy, pacjentów lub innych zainteresowanych stron.**

Grupa ds. rozwoju wytycznych została poparta przez podstawową grupę pisarską członków ERN GENTURIS HCP z różnych państw członkowskich, którzy są uznanymi ekspertami i specjalizują się w dziedzinie onkobiologii molekularnej i/lub praktyki klinicznej i/lub w diagnostyce i leczeniu nowotworów związanych z dziedzicznymi nowotworami związanymi z genem TP53.

Podjęcie do bezpiecznego postrzegania i preferencji populacji docelowej

ERN GENTURIS — Zespół doradczy ds. rozwoju wytycznych dotyczących dziedzicznego raka związanego z genem TP53 została wsparta przez grupę doradczą ds. pacjentów, składającą się z sześciu chorych osób oraz przedstawicieli rodziców, którzy mają doświadczenie z dziedzicznym *zespołem nowotworowym związanym z TP53*. Główne przewodnictwo grupy redakcyjnej odbyło wspólne spotkania z grupą doradczą ds. pacjentów w celu zintegrowania dyskusji między obiema grupami.

Zaangażowanie przedstawicieli pacjentów i rodziców w opracowywanie niniejszych wytycznych oraz w Grupę ds. Rozwoju Wytycznych przyczyniło się do tego, że:

- poruszone kwestie są dla nich istotne i będą miały pozytywny wpływ na opiekę nad pacjentem;
- brane są pod uwagę ważne aspekty doświadczenia w chorobie;
- zidentyfikowano i nadano priorytet krytycznego wskaźnika klinicznego istotnego dla pacjenta;
- równowaga korzyści i szkód wynikających z interwencji jest odpowiednio uwzględniana, gdy zalecenia są formułowane w powiązaniu z wartościami i preferencjami pacjenta.

Grupa Doradcza ds. Pacjenta udzieliła porad w kwestii zakresu, populacji docelowej i kwestii klinicznych, których celem było odniesienie się do wytycznych i ocena wyników pod względem ich znaczenia.

Przedstawiciele określili również potrzeby dzieci i dorosłych żyjących z dziedzicznym *rakiem związanym z TP53* w ramach ERN GENTURIS „Podróż pacjenta”, która została wykorzystana do opracowania wytycznych. Grupa dokonuje również przeglądu ustaleń zawartych w literaturze i zaleceniach.

3. KONFLIKT INTERESÓW

Wszyscy członkowie grupy ERN GENTURIS *hTP53rc* przedstawili oświadczenia o ujawnieniu wszystkich swoich relacji, które mogą być postrzegane jako potencjalne źródło konfliktu interesów. Informacje te są publicznie dostępne na stronie internetowej ERN GENTURIS.

4. CEL I ZAKRES NINIEJSZYCH WYTYCZNYCH

4.1. DLACZEGO OPRACOWANO TE WSKAZÓWKI?

Osoby przenoszące *patogenne warianty germinalne w genie TP53* mają wysokie ryzyko rozwoju wielu **nowotworów pierwotnych** w ich życiu. Po wystąpieniu pierwszego nowotworu, leczenie radioterapią i chemioterapią genotoksyczną przyczynia się do zwiększenia ryzyka rozwoju innych nowotworów pierwotnych. Dlatego **przed rozpoczęciem leczenia ważne jest określenie wariantu TP53 powodującego chorobę u pacjenta z rakiem**. Powinno to prowadzić nie tylko do priorytetowego traktowania chirurgicznego, ale także, jeśli to możliwe, do uniknięcia radioterapii i rozważenia stosowania niegenotoksycznych **chemioterapii jako rozsądnej alternatywy**. Na przykład u młodych kobiet z rakiem piersi przed 31 rokiem życia lub u dzieci z rhabdomyosarcomą *podtypu anaplastycznego* należy wykonać badanie TP53 przed rozpoczęciem leczenia, a w przypadku zidentyfikowania patogennego wariantu germinalnego TP53 *wywołującego chorobę* zarodkową należy, jeśli to możliwe, unikać radioterapii.

Biorąc pod uwagę różnorodność nowotworów wywołanych patogennymi wariantami germinalnymi TP53, *najbardziej* odpowiednim badaniem obrazowym u nosicieli wydaje się być coroczne badanie MRI całego ciała (WBMRI), biorąc **pod uwagę wysoką skuteczność** tej strategii we wczesnym wykrywaniu nowotworów, co było zgłaszane wielokrotnie po 2016 roku. Zgodnie z ostatnio zalecanymi protokołami (Villani et al., 2016; Kratz et al., 2017), ten nadzór powinien być **rozpoczęty po urodzeniu**, a także obejmować USG jamy **brzuszej co 3-4 miesiące**, MRI mózgu każdego roku, i **MRI piersi co roku** u kobiet **po 20 roku życia**. Biorąc pod uwagę szeroki zakres wiekowy występowania nowotworów **obserwowanych w hTP53rc**, wyzwaniem jest określenie najbardziej odpowiedniego wieku do przeprowadzenia takiej obserwacji.

Wytyczne te uwzględniają różnorodność **postaci klinicznych związanych z wariantami TP53**, zmienność **penetracji wariantu TP53**, **rolę radioterapii i chemioterapii w rozwoju kolejnych nowotworów** pierwotnych oraz **korzyści medyczne** wynikające z protokołów nadzoru.

4.2. DLA KOGO SĄ TE WYTYCZNE?

Grupa ds. opracowania wytycznych hTP53rc *przygotowała niniejszy dokument, aby pomóc* pracownikom służby zdrowia w diagnozowaniu i nadzorowaniu osób zdrowych i chorych, którzy są nosicielami **wariantów TP53 powodujących choroby linii zarodkowej.**

Diagnoza hTP53rc **jest głównie opracowywana przez genetyków, onkologów i onkologów dziecięcych.** hTP53rc jest trudny do rozpoznania przez klinicystów, **ze względu na szeroki zakres objawów klinicznych** i duże zróżnicowanie wieku zachorowania na nowotwory pomiędzy rodzinami lub w obrębie tej samej rodziny. Złożoność ta najprawdopodobniej wspiera istnienie wciąż nieokreślonych czynników genetycznych, epigenetycznych i środowiskowych. **Warianty TP53 mogą być wykrywane u pacjentów z chorobą nowotworową lub bez nowotworów w wywiadzie rodzinnym.** Jak wspomniano powyżej, jest to najprawdopodobniej wyjaśnione niekompletną **penetracją oraz faktem,** że znaczna część przypadków jest spowodowana przez mutacje de novo wariantów germinalnych w genie **TP53.**

Wytyczne kliniczne to stwierdzenia wspierające podejmowanie decyzji, oparte na systematycznie analizowanych dowodach dotyczących określonych okoliczności klinicznych. Chociaż te wytyczne kliniczne opierają się na najnowszych opublikowanych dowodach, opieka nad każdą osobą pozostaje przede wszystkim w gestii personelu medycznego. Decyzje dotyczące opieki powinny zawsze opierać się na indywidualnych potrzebach, preferencjach osobistych i indywidualnych okolicznościach każdego pacjenta. Wytyczne kliniczne powinny wspomagać podejmowanie decyzji, ale nigdy nie zastępować personelu medycznego. Wytyczne przedstawiają zalecenia oparte na opinii ekspertów i opublikowanych materiałach dowodowych i nie stanowią mandatów. **Niniejsze wytyczne nie oznaczają ani nie zamierzają stanowić prawnego standardu opieki.** Jest to szczególnie istotne w przypadku hTP53rc, biorąc pod uwagę zróżnicowanie ekspresji klinicznej związanej z wariantami germinalnymi w genie TP53.

4.3. O CZYM SĄ TE WYTYCZNE?

4.3.1 ZAKRES

Zakres niniejszych wytycznych ma na celu uzgodnienie i określenie pacjentów chorych na **raka i zdrowych,** którzy **powinni być badani w kierunku wariantów germinalnych w genie TP53 oraz (ii) metod i częstotliwości badań przesiewowych i nadzoru nad osobami, u których stwierdzono występowanie patogennych wariantów germinalnych w genie TP53.**

4.3.2 KWESTIE ZDROWOTNE

Kluczowe znaczenie ma określenie priorytetowych kwestii klinicznych dotyczących badań genetycznych i nadzoru nad nowotworami w przypadku osób i/lub pacjentów z wariantami w genie TP53, *które są związane ze zwiększonym ryzykiem raka*. Pytania te powinny dotyczyć narządu(-ów), który(-e) ma(-ją) być poddany(-e) badaniom przesiewowym w podczas nadzoru, sposobu stosowania badań przesiewowych w kierunku raka, wieku, w którym należy rozpocząć badania przesiewowe w kierunku każdego rodzaju nowotworu oraz okresowości nadzoru dla każdego rodzaju nowotworu.

Kluczowe pytania kliniczne obejmują między innymi:

- Określić, którzy **pacjenci z nowotworami sporadycznymi lub rodzinnymi powinni być badani pod kątem wariantów germinalnych genu TP53, biorąc pod uwagę *kliniczną heterogenność hTP53rc* i brak specyficznych fenotypów.**
- Nakreślić **potrzebę wsparcia psychospołecznego u tych pacjentach** i rodzin.
- Identyfikacja obszarów geograficznych, w których istnieją **wątpliwości co do rekomendowanych zaleceń.**

4.3.3 POPULACJA

Wszystkie osoby z patogennymi wariantami germinalnymi w genie TP53. Populacja ta obejmuje:

Chorych na raka z:

- Niektórymi rodzajami nowotworów u dzieci;
- Niektórymi rodzajami nowotworów mnogich;
- Nowotworem piersi bardzo wczesnie występującym u kobiet (przed 31 rokiem życia);
- Rodzinną historią niektórych nowotworów.

Osoby zdrowe w kontekście badań przedobjawowych:

- Osoby dorosłe należące do rodzin, w których zidentyfikowano patogenny wariant germinalny w genie TP53;
- Dzieci, należące do rodzin, w których zidentyfikowano patogenny wariant germinalny w genie TP53, związany z wysokim ryzykiem raka;

Badania prenatalne realizowane w niektórych krajach europejskich.

4.3.4 USTALENIA DOTYCZĄCE OPIEKI

Wdrożenie tych wytycznych będzie wymagało stopniowego rozpowszechniania ich wśród różnych zainteresowanych stron. W celu szybszego i skuteczniejszego wdrożenia te dostosowane do warunków europejskich wytyczne powinny zostać przyjęte i rozpowszechnione przez Generalną Dyрекcję Zdrowia każdego kraju europejskiego w jego języku ojczystym. Bardziej fragmentarycznym, ale raczej bardziej namacalnym podejściem będzie rozpowszechnienie wytycznych dotyczących nosicieli mutacji germinalnych w genie *TP53* wśród społeczeństw medycznych tj. *genetycy, onkolodzy, pediatrzy i radiolodzy*.

Można to osiągnąć poprzez prezentacje na corocznych spotkaniach organizowanych przez te stowarzyszenia i stowarzyszenia pacjentów.

Główną barierą będzie nierówny pod względem geograficznym i finansowym dostęp **do rezonansu magnetycznego całego ciała** w różnych krajach europejskich, koszty **finansowe rocznych badań** obrazowych, akceptacja, w zakresie **kosztów i organizacji**, przez pracowników służby zdrowia protokołu nadzoru obejmującego coroczną MRI całego ciała oraz **akceptacja, pod względem jakości życia, przez pacjentów** i rodziny corocznych badań przesiewowych **wymagających kilku badań obrazowych**. **Należy monitorować** przyjmowanie i opłacalność wytycznych ERN w ramach europejskiego badania perspektywicznego.

4.3.5 EPIDEMIOLOGIA I ETIOLOGIA

Epidemiologia: Ostatnio *oszacowano, że częstość* nosicieli patogennych wariantów germinalnych w genie *TP53* wynosi około **1/4 500 osób** (de Andrade et al., 2019), co jest zgodne z **wcześniejszymi szacunkami 1 w 5,000 z badań na bardzo wczesnych przypadkach raka piersi** (Lalloo et al., 2003). Nie odpowiada to jednak częstości występowania **hTP53rc, jeśli wziąć pod uwagę niepełną penetrację** związaną z wariantami patogennymi *TP53*. Biorąc pod uwagę tę niepełną penetrację, częstość występowania **hTP53rc można oszacować na 1/10 000 osobników**. Południowe i południowo-wschodnie regiony Brazylii stanowią wyjątki geograficzne, ponieważ stanowią one jedyne obszary, na których konkretny patogenny wariant germinalny *TP53* (ok.1010G>A); P. Arg337His) jest związany z efektem założycielskim. W południowym i południowo-wschodnim regionie Brazylii, częstotliwość tego wariantu wynosi **1/300 osobników** (Palmero et al., 2008).

Etiologia: Zespół hTP53rc jest *wynikiem szkodliwych zmian* w jednej z dwóch kopii genu TP53. Szkodliwe warianty **inaktywują białko p53**, które normalnie działa **jako strażnik genomu**.

W przypadku uszkodzenia DNA białko p53 wyzwała odpowiedź na podstawie regulacji transkrypcji wielu genów biorących udział w cyklu komórkowym, metabolicznym, naprawy DNA oraz w apoptozie.

U nosiciela *patogennego wariantu germinalnego w genie TP53* poziom białka funkcjonalnego p53 jest niewystarczający do zapewnienia odpowiedniej reakcji biologicznej na uszkodzenie DNA, co przyczynia się do złośliwej transformacji komórki. Dlatego, warianty germinalne działają jako **predysponujące zdarzenia**. Widmo nowotworowe związane z patogennymi wariantami germinalnymi w genie TP53 tłumaczy się prawdopodobnie tym, że warianty TP53 mają uszkodzający wpływ na komórki progenitorowe/jądrowe pochodzące z mezodermy i ektodermy, które zwiększają ich przeżycie i umożliwiają ich ekspansję (Amadou i in., 2018; Levin i in., 2019). Niektóre warianty germinalne typu missense, nie tylko inaktywują jeden z alleli rodzicielskich, ale także wytwarzają zmutowane białko zdolne do interakcji i inaktywacji białka zakodowanego przez pozostały allel typu dzikiego. Warianty te są nazywane wariantami **dominująco-ujemnymi typu missense, są często** bardziej penetracyjne niż inne warianty w genie TP53 i są zazwyczaj związane z cięższą kliniczną ekspresją w odniesieniu do wieku wystąpienia nowotworu.

5. KLUCZOWE USTALENIA I REKOMENDACJE

Rekomendacje zawarte w niniejszych wytycznych są podzielone na trzy sekcje.

1. Pierwszy **zestaw zaleceń dotyczy** pacjentów **chorych na raka, dla** którym należy **zaproponować badanie genetyczne TP53**.
2. Drugi **zestaw zaleceń dotyczy** krewnych pierwszego stopnia pacjentów z potwierdzonym nosicielstwem patogenicznego wariantu germinalnego w genie **TP53** (badania przedobjawowe).
3. Trzeci **zestaw zaleceń dotyczy** wszystkich potwierdzonych nosicieli patogenicznego wariantu **germinalnego w genie TP53**, które powinny być poddawani programowi profilaktyczno-diagnostycznemu..

5.1. PACJENCI Z RAKIEM, KTÓRZY POWINNI BYĆ PRZEBADANI NA OBECNOŚĆ PATOGENNEGO WARIANTU GEMINALNEGO W GENIE TP53 *

Rekomendacje dla pacjentów z rakiem	
REC. 1	<p>Wszyscy pacjenci, którzy spełniają zmodyfikowane kryteria Chompret, powinni być przebadani pod kątem wariantów germinalnych w genie TP53:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Wywiad rodzinny</i>: probant przed upływem 46 r.ż. z z <i>nowotworem ze spektrum TP53</i> (rak piersi, mięsak tkanek miękkich, kostniakomięsak, guz ośrodkowego układu nerwowego, rak kory nadnerczy) oraz co najmniej jeden krewny pierwszego lub drugiego stopnia z guzem ze spektrum przed 56 r.ż.; lub • <i>Nowotwory</i> z wieloma ogniskami synchronicznymi, w tym ze spektrum <i>TP53</i>, z których pierwszy wystąpił przed 46 r.ż., niezależnie od historii rodziny; lub • <i>Rzadkie nowotwory</i>: pacjent z rakiem kory nadnerczy, rakiem splotu naczyniowego lub rhabdomyosarcoma podtypu anaplastycznego, niezależnie od wywiadu rodzinnego; lub • <i>Bardzo wczesny nowotwór piersi</i>: rak piersi przed 31 rokiem życia, niezależnie od wywiadu rodzinnego
REC. 2	<p>Dzieci i młodzież powinny być badane pod kątem wariantów germinalnych w genie TP53, jeśli <i>występują</i> z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipodyploidalną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL); lub • Inaczej niewyjaśnioną meduloblastomą; lub • kostniakomięsakiem szczęki
REC. 3	<p>Pacjenci, u których wystąpi drugi guz pierwotny, podczas radioterapii pierwszego guza ze spektrum TP53, który wystąpił przed 46 r.ż., powinni być badani</p>

	pod kątem wariantów germinalnych w genie TP53.
REC. 4	A. Pacjenci w wieku powyżej 46 lat z rakiem piersi bez osobistej lub rodzinnej historii spełniających „Kryteria Chompret” nie powinni być badani pod kątem wariantów germinalnych w genie TP53
	B. Każda pacjentka z izolowanym rakiem piersi i niespełniająca kryteriów Chompret, u której zidentyfikowano wariant patogenny w genie TP53, powinna zostać skierowana do specjalistycznego wielodyscyplinarnego zespołu poradnictwa genetyczno-onkologicznego
REC. 5	Dzieci z jakimkolwiek rakiem z południowych i południowo-wschodnich brazylijskich rodzin należy przebadać pod kątem brazylijskiego wariantu założycielskiego p.R337H w genie TP53

* Badanie w przypadku patogennych wariantów germinalnych TP53 należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia w celu uniknięcia w przypadku nosicieli wariantów, jeśli to możliwe, radioterapii i chemioterapii genotoksycznej oraz w celu priorytetowego traktowania chirurgicznego

5.2. REKOMENDACJE DOTYCZĄCE BADAŃ PRZEDOBJAWOWYCH

Rekomendacje dotyczące badań przedobjawowych	
REC. 6	Doroślým krewnym pierwszego stopnia osób z <i>patogennym wariantem germinalnym w genie TP53</i> należy systematycznie zlecać badania dla tego samego germinalnego wariantu TP53.
REC. 7	Badania w dzieciństwie, od urodzenia, krewnych pierwszego stopnia z patogennym wariantem germinalnym w genie TP53 powinny być systematycznie zlecane, o ile aktualna wiedza, oparta na bazach danych i rejestrach, pokazuje, że wariant ten można uznać za wariant o wysokim ryzyku zachorowania na raka, powodujący wysokie ryzyko raka w dzieciństwie: <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku wskaźnikowym rozwinął się rak u dzieci; Lub • W rodzinie obserwowano nowotwory u dzieci; lub • Ten wariant został wykryty w innych rodzinach z rakiem u dzieci; lub • Wariant ten odpowiada wariantowi dominująco-ujemnemu typu missense
REC. 8	Badania w dzieciństwie u krewnych pierwszego stopnia osób z patogennym wariantem germinalnym w genie TP53 nie powinny być systematycznie zlecane, jeżeli aktualna wiedza oparta na bazach danych i rejestrach pokazuje, że wariant ten można uznać za mutacje o niskim ryzyku zachorowania na raka i nie stwarza wysokiego ryzyka raka w dzieciństwie: <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku wskaźnikowym nie rozwinął się w dzieciństwie nowotwór; oraz • W rodzinie nie obserwowano nowotworów u dzieci; oraz • Wariant ten nie został wykryty w innych rodzinach z rakiem u dzieci; oraz • Wariant ten nie odpowiada wariantowi dominująco-ujemnemu typu missense
REC. 9	Badania w dzieciństwie krewnych pierwszego stopnia u osób z patogennym wariantem germinalnym w genie TP53 powinny być przedyskutowane z rodzicami, jeśli rak wystąpił we wczesnym wieku (przed ukończeniem 31 r.ż.) w rodzinie, lub jeśli w bazach danych lub rejestrach nie ma wystarczających dowodów, aby określić ryzyko wystąpienia raka u dzieci. <p>Dyskusja ta powinna dotyczyć obciążenia i niepewnych korzyści wynikających z nadzoru w dzieciństwie, zanim podjęta zostanie decyzja, czy badać dziecko, na obecność patogennych wariantów germinalnych w genie TP53.</p>

5.3. REKOMENDACJE DOTYCZĄCE NADZORU U NOSICIELI PATOGENNYCH WARIANTÓW GERMINALNYCH W GENIE TP53

Rekomendacje dotyczące nadzoru u nosicieli patogenicznych wariantów germinalnych w genie TP53	
REC. 10	U dzieci należy przeprowadzać badania kliniczne co 6 miesięcy ze szczególnym uwzględnieniem objawów wrylizacji lub wczesnego dojrzewania oraz pomiaru ciśnienia tętniczego.
	U osób dorosłych badanie kliniczne należy przeprowadzać co roku ze szczególną uwagą u pacjentów, którzy byli poddawani radioterapii, na występowanie raków podstawnokomórkowych w obrębie pola radioterapii.
REC. 11	U osób dorosłych MRI całego ciała (WBMRI) bez gadolinu należy przeprowadzać co roku
REC. 12	U osób z wysokim ryzykiem zachorowanie na raka spowodowanymi mutacjami w genie TP53 lub wcześniej leczonych chemioterapią lub radioterapią, MRI całego ciała (WBMRI) bez gadolinu należy przeprowadzać co roku, od urodzenia
REC. 13	U kobiet badanie MRI piersi należy przeprowadzać co roku, od 20 - 65 r.ż.
REC. 14	U dzieci, od urodzenia i młodzieży (< 18 lat) USG jamy brzusznej w celu wykrycia raka kory nadnerczy (ACC) należy przeprowadzać co najmniej co 6 miesięcy
REC. 15	U dzieci, od urodzenia, oraz u młodzieży (< 18 lat), gdy USG jamy brzusznej nie pozwala na prawidłowe obrazowanie nadnerczy, pomiar sterydów w moczu, w celu wykrycia ACC, powinien być prawdopodobnie przeprowadzany co najmniej co 6 miesięcy
REC. 16	U osób dorosłych do 50 roku życia MRI głowy należy przeprowadzać co roku
REC. 17	U osób z wysokim ryzykiem zachorowania na raka spowodowanymi mutacjami w genie TP53, MRI głowy należy przeprowadzać od urodzenia, co roku
REC. 18	Jeżeli nadzór obejmuje MRI głowy, co najmniej pierwsze (przeważnie) badanie należy przeprowadzić przy użyciu dedykowanego rezonansu magnetycznego głowy z

	dodatkiem gadolinu
REC. 19	Jeśli nadzór obejmuje coroczny rezonans magnetyczny głowy, powinien on być na przemian z MRI całego ciała (WBMRI), tak aby głowa była obrazowana co najmniej co 6 miesięcy
REC. 20	Kolonoskopia powinna być wykonywana, od 18 lat, co 5 lat, tylko w przypadku, gdy nosiciel otrzymywał radioterapię jamy brzusznej w leczeniu poprzedniego nowotworu, lub gdy w wywiadzie rodzinnym istnieje historia guzów jelita grubego wskazująca na zwiększone ryzyko genetyczne

6. METODY ROZWOJU WYTYCZNYCH

6.1. UTWORZENIE GRUPY DS. ROZWOJU WYTYCZNYCH

Wytyczne dotyczące nadzoru nad rakiem ERN GENTURIS dla pacjentów z nowotworami związanymi z dziedziczeniem nowotworów związanych z genem TP53 (hTP53rc) *opracowali* genetycy molekularni i klinicyści posiadający wiedzę specjalistyczną w dziedzinie pediatrii, onkologii lub radiologii, a także osoby dotknięte chorobą i przedstawiciele rodziców. Grupa ds. rozwoju wytycznych została poparta przez podstawową grupę redakcyjną członków ERN GENTURIS HCP z różnych państw członkowskich, którzy są uznanymi ekspertami i specjalizują się w dziedzinie onkobiologii molekularnej i/lub praktyki klinicznej i/lub w diagnostyce i leczeniu nowotworów związanych z dziedzicznymi nowotworami związanymi z genem TP53.

Główna grupa doradcza prowadziła wspólne spotkania z grupą doradczą ds. pacjentów, składającą się z osób dotkniętych chorobą i przedstawicieli rodziców, którzy mają doświadczenie z zespołem hTP53rc. Opracowanie tych wytycznych aktywnie angażowało ekspertów zewnętrznych z różnych specjalistycznych dziedzin, które są istotne dla zakresu wytycznych.

ERN GENTURIS — Zespół doradczy ds. rozwoju wytycznych dotyczących dziedzicznego raka związanego z genem TP53 z wdzięcznością przyjmuje do wiadomości pomoc i ogólne wytyczne udzielone przez następujących członków honorowych.

Zespół doradczy ds. rozwoju wytycznych dotyczących dziedzicznego raka związanego z genem TP53:

Imię i nazwisko	Specjalność/rola	Szpital, państwo członkowskie
Prof. Thierry Frebourg	Przewodniczący CWG	Szpital Uniwersytecki w Rouen i Inserm U1245, Rouen, Francja
Prof. D. Gareth Evans	Zespół CWG	Manchester Universities Foundation Trust, Manchester, Wielka Brytania
Dupa. Prof. Svetlana Bajalica Lagercrantz	Zespół CWG	Oddział ds. dziedziczenia nowotworów, Karolinska University Hospital, Sztokholm, Szwecja
Prof. Carla Oliveira	Zespół CWG	Porto. Comprehensive Cancer Center, Porto, Portugalia & i3S/lpatimup, Porto, Portugalia
Rita Magenheimer	Zespół CWG	Niemcy/Węgry

Dr Emma Woodward	GENTURIS	St Mary's Hospital, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester, Wielka Brytania
Prof. Elke Holinski Feder	GENTURIS	Medizinisch Genetisches Zentrum, München, Niemcy
Prof. Stefan Aretz	GENTURIS	Szpital Uniwersytecki, Bonn, Niemcy
Prof. Maurizio Genuardi	GENTURIS	HCP Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma, Włochy
Dr Ignacio Blanco	GENTURIS	Institut Català de la Salut, Barcelona, Hiszpania
Prof. Jan Lubinski	GENTURIS	Pomorski Uniwersytet Medyczny - Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Szczecin, Polska
Dr Hector Salvador	GENTURIS	Szpital Sant Joan de Déu, Barcelona, Hiszpania
Dr Laurence Brugières	Onkolog pediatryczny	Institut Gustave Roussy, Villejuif, Francja
Dr Christian Kratz	Onkolog pediatryczny	Hannover Medical School, Hannover, Niemcy
Dr Suzette Delalogue	Rak piersi Onkolog	Institut Gustave Roussy, Villejuif, Francja
Prof. Lennart Blomqvist	Radiolog	Jednostka obrazowania diagnostycznego, Karolinska University Hospital, Sztokholm, Szwecja
Pan Pantziarka	Przedstawiciel Wspólnoty	George Pantziarka TP53 Trust, Wielka Brytania

6.2. OCENA JAKOŚCI MATERIAŁU DOWODOWEGO DLA KAŻDEGO WYNIKU BADAŃ (ZGODNIE Z KLASYFIKACJĄ)

ERN GENTURIS - Zespół doradczy ds. rozwoju wytycznych dotyczących dziedzicznego raka związanego z genem TP53 zastosował klasyfikację rekomendacji, zaleceń, rozwoju i ewaluacji (GRADE) do oceny jakości dowodów i klasyfikacji zaleceń. Ocena jakości (GRADE), która jest stosowana do materiału dowodowego jest zgłaszana w czterech różnych poziomach - wysoki, umiarkowany, niski i bardzo niski - w celu odzwierciedlenia poziomu zaufania i pewności publikowanego materiału dowodowego. Ostateczną ocenę jakości dowodów oceniono w następujących obszarach:

- ograniczenia w projektowaniu lub realizacji badań (ryzyko stroniczości)

- nieprecyzyjność oszacowań (szerokie przedziały ufności)
- niespójność (zmienność wyników)
- pośredniość dowodów
- stronniczość publikacji.

Klasyfikacja (GRADE) nie jest jednak odpowiednia do formułowania zaleceń dotyczących wytycznych, gdy istnieją ograniczone, niskiej jakości i sprzeczne dowody, a w tych scenariuszach bardziej odpowiednie są oświadczenia o konsensualne.

W codziennej praktyce, klinicyści nie będą mieli czasu, aby badać dowody tak dokładnie, jak zespół prowadzący, ani poświęcić tyle uwagi kompromisom, lub możliwym wartościom i preferencjom w populacji. Dlatego też podstawowa grupa pisemna wydała zalecenia nawet wtedy, gdy zaufanie do skutku jest niskie i/lub pożądane a niepożądane konsekwencje są ściśle wyważone. Takie zalecenia zostały sklasyfikowane jako „słabe” i zostały zakwalifikowane. Zalecenia zostały ocenione pod względem jakości dowodów; równowagi między korzyściami a szkodami; uwzględnienia wartości i preferencje pacjentów; oraz rozważyć wykonalności, sprawiedliwości i dopuszczalności wdrożenia i wykorzystania.

Siła zalecenia została określona poprzez podejście oparte na konsensusie oraz poprzez aktywne zaangażowanie osób dotkniętych chorobą i przedstawicieli rodziców, w szczególności poprzez wywarzenie pożądanych i niepożądanych konsekwencji strategii nadzoru i opieki alternatywnej, jakości dowodów oraz wartości i preferencji przedstawicieli pacjentów.

6.3. FORMUŁOWANIE I KLASYFIKOWANIE OŚWIADCZEŃ

Wytyczne opracowano na podstawie 337 opublikowanych artykułów pochodzących z Pubmed, używając następujących terminów: (badanie przesiewowe[tytuł/abstrakt]) LUB (nadzór[tytuł/streszczenie]) LUB (wykrywanie[tytuł/streszczenie]) ORAZ [tytuł] I LUB (LFS[tytuł]) LUB LI-Fraumeni[tytuł] LUB TP53[tytuł] ORAZ „ludzie” [Warunki MeSH]. Zwrócono się o dodatkowe artykuły do ekspertów w tej dziedzinie i rozpatrzono odniesienia do wszystkich artykułów. Jak to jest typowe dla wielu rzadkich chorób, ilość zweryfikowanych dowodów dostępnych do rozważenia w odniesieniu do niniejszych wytycznych była niewielka i pochodziła z ograniczonej liczby artykułów, które zazwyczaj zgłaszano na podstawie małych prób lub seriach. Aby zrównoważyć wagę zarówno opublikowanego materiału dowodowego, jak i ilościowo określić bogactwo doświadczenia i wiedzy ekspertów, wykorzystaliśmy do klasyfikacji materiału dowodowego co następuje: 1) *mocne dowody*: spójne dowody i nowe dowody, które

prawdopodobnie nie zmienią zaleceń i konsensusu ekspertów; II) *umiarkowane dowody*: Konsensus ekspertów lub decyzja większościowa, ale z niespójnymi dowodami lub spodziewanymi istotnymi nowymi dowodami oraz (ii) słabymi *dowodami*: niespójne dowody i zgoda ekspertów.

Ilościowe określenie siły dowodów na poparcie zaleceń jest połączeniem szkody i korzyści. Ogólnie rzecz biorąc, szkody, na które zalecenie ma być ukierunkowane, są często jasne, jednak wielkość korzyści płynących z konkretnego zalecenia często nie jest aż tak wyraźna. Dlatego też publikowane dowody przemawiające za zaleceniem często można sklasyfikować jako „słabe”, nawet jeśli eksperci są przekonani, że zalecenie to jest słuszne.

Dostępne dowody w celu rozważenia tych wytycznych pochodzą z ograniczonej liczby dokumentów, które zazwyczaj dotyczyły małych prób lub kohort. Często potrzebne były pośrednie dowody z analogicznych schorzeń, aby odpowiedzieć na pytania kliniczne zawarte w niniejszych wytycznych.

Metoda formułowania zaleceń.

Wykaz dokumentów rozpatrywanych w każdym z tematów zaleceń:

Uwzględniono projekt **każdego badania (RCT, obserwacyjny, systematyczny przegląd, opinia ekspercka)**

Zwrócono uwagę na jakość **każdego badania ze** szczególnym ograniczeniem w odniesieniu do tematu lub zaleceń

Odnotowano Kierunek **badania do** tematu lub zaleceń

Napisz rekomendacje w jednym z czterech formatów stylistycznych: Powinien, prawdopodobnie powinien, prawdopodobnie nie powinien, nie powinien

Powinien i nie powinien, zostały potraktowane jako średnie — większość dobrze poinformowanych osób (tych, którzy wzięli pod uwagę dowody) podejmie takie działania

Prawdopodobnie powinien i prawdopodobnie nie powinien, zostały uznane za średnie - większość świadomych osób podejmowałaby takie działania, ale znaczna mniejszość nie byłaby w stanie

6.4. PRZEGLĄD WEWNĘTRZNY I ZEWNĘTRZNY

ERN GENTURIS aktywnie angażuje ekspertów zewnętrznych z różnych dziedzin specjalności, które są istotne dla zakresu wytycznych dotyczących przeglądu ustaleń i zaleceń opracowanych w niniejszych wytycznych.

Ponadto grupa ERN GENTURIS — Zespół doradczy ds. rozwoju wytycznych dotyczących dziedzicznego raka związanego z genem TP53 zaangażował się w European Journal of Human Genetics do niezależnego przeglądu wytycznych.

ERN GENTURIS opublikował po raz pierwszy wytyczne dotyczące identyfikacji osób, które powinny zostać zbadane pod kątem patogennych wariantów germinalnych w genie *TP53*, a następnie leczenia klinicznego w 2019 r.

6.5. HARMONOGRAM I PROCEDURA AKTUALIZACJI WYTYCZNYCH

Wszelkie nowe dowody, które zostały opublikowane, będą corocznie uaktualniane do wyników klinicznych sieci, a następnie będą uwzględniane przy aktualizacji wytycznych. Nowe wersje zostaną opublikowane na stronie internetowej sieci i udostępnione za pośrednictwem członków ERN GENTURIS.

6.6. FINANSOWANIE I WSPARCIE FINANSOWE

Niniejszy dokument dotyczący wytycznych został opracowany przy wsparciu finansowym Komisji Europejskiej. Nie zaangażowano żadnych zewnętrznych źródeł finansowania i wsparcia. ERN GENTURIS jest jedną z 24 europejskich sieci referencyjnych (ERN) zatwierdzonych przez Radę Państw Członkowskich ERN. ERN są współfinansowane przez Komisję Europejską. Finansowanie UE ogranicza się do pomocy administracyjnej oraz kosztów podróży i spotkań. Nie zapewniono honorariów ani innych zwrotów kosztów. Więcej informacji na temat ERN i strategii UE w dziedzinie zdrowia można znaleźć na stronie <http://ec.europa.eu/health/ern>

Poniżej przedstawiono podsumowanie organizacji finansujących członków podstawowej grupy redakcyjnej.

PRZEDSTAWICIEL	ROLA	ORGANIZACJA FINANSOWANIA
Prof. Thierry Frebourg	Przewodniczący grupy podstawowej ds. redakcyjnych	Rouen University Hospital, Rouen, Francja Uniwersytet w Rouen i Inserm, Francja
Prof. D. Gareth Evans	Członek kliniczny grupy podstawowej ds. redakcyjnych	Manchester Universities Foundation Trust, Manchester, Wielka Brytania Niektóre porady doradcze dla Astrazeneca.
Asystent Prof. Svetlana Bajalica Lagercrantz	Członek kliniczny grupy podstawowej ds. redakcyjnych	Oddział ds. dziedziczenia nowotworów, Karolinska University Hospital, Sztokholm, Szwecja

Prof. Carla Oliveira	Członek kliniczny grupy podstawowej ds. redakcyjnych	Porto Comprehensive Cancer Center, Porto, Portugalia & I3S/Ipatmup, Porto, Portugalia
----------------------	--	---

7. ZALECENIA

PODSUMOWANIE MATERIAŁU DOWODOWEGO I WYTYCZNYCH DOTYCZĄCYCH PRZYPADKU INDEKSOWEGO

Istnieje wiele opisanych wariantów w genie *TP53*, ale nie wszystkie są związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworu. Poniższe zalecenia zwracają uwagę na okoliczności, które należy wziąć pod uwagę przy prowadzeniu osób zdrowych z grup ryzyka lub chorych na raka w celu skierowania na badania genetyczne genu *TP53*. Kryteria „Chompret” są dobrze rozpoznawane i poparte silnymi dowodami. W chwili obecnej zalecenia opierają się na tych kryteriach i podkreślają konkretne i aktualne dowody okoliczności, popierające lub odrzucające badania genetyczne dla genu *TP53*.

Rekomendacje dla pacjentów z rakiem

REC. 1	Wszyscy pacjenci, którzy spełniają zmodyfikowane kryteria Chompret , powinni być przebadani pod kątem wariantów germinalnych w genie TP53:	Mocne dowody
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Wywiad rodzinny: probant przed upływem 46 r.ż. z guzem ze spektrum TP53 (rak piersi, mięsak tkanek miękkich, kostniakomięsak, guz ośrodkowego układu nerwowego, rak kory nadnerczy) oraz co najmniej jeden krewny pierwszego lub drugiego stopnia z guzem ze spektrum przed 56 r.ż.; lub</i> • <i>Nowotwory z wieloma guzami synchronicznymi, w tym ze spektrum TP53, z których pierwszy wystąpił przed 46 r.ż., niezależnie od historii rodziny; lub</i> • <i>Rzadkie nowotwory: pacjent z rakiem kory nadnerczy, rakiem splotu naczyniowego lub rhabdomyosarcoma podtypu anaplastycznego, niezależnie od wywiadu rodzinnego; lub</i> • <i>Bardzo wczesny nowotwór piersi: rak piersi przed 31 rokiem życia, niezależnie od wywiadu rodzinnego</i> 	

<p>REC. 2</p>	<p>Dzieci i młodzież powinny być badane pod kątem wariantów germinalnych w genie TP53, jeśli <i>występują</i> z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipodyploidalną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL); lub • Inaczej niewyjaśnioną meduloblastomą; lub • kostniakomięsakiem szczęki 	<p>Umiarkowane dowody</p>
<p>REC. 3</p>	<p>Pacjenci, u których wystąpi drugi guz pierwotny, podczas radioterapii pierwszego guza ze spektrum TP53, który wystąpił przed 46 r.ż., powinni <i>być badani pod kątem</i> wariantów germinalnych w genie TP53.</p>	<p>Umiarkowane dowody</p>
<p>REC. 4</p>	<p>A. Pacjenci w wieku powyżej 46 lat z rakiem piersi bez osobistej lub rodzinnej historii spełniających „Kryteria Chompret” nie powinni być badani pod kątem wariantów germinalnych w genie TP53</p>	<p>Mocne dowody</p>
	<p>B. Każda pacjentka z izolowanym rakiem piersi i niespełniająca kryteriów Chompret, u której zidentyfikowano wariant patogenny w genie TP53, powinna zostać skierowana do specjalistycznego wielodyscyplinarnego zespołu genetyczno-onkologicznego</p>	<p>Mocne dowody</p>
<p>REC. 5</p>	<p>Dzieci z jakimkolwiek rakiem z południowych i południowo-wschodnich brazylijskich rodzin należy przebadać pod kątem brazylijskiego wariantu założycielskiego p.R337H w genie TP53</p>	<p>Mocne dowody</p>

PODSUMOWANIE MATERIAŁU DOWODOWEGO I WYTYCZNYCH DOTYCZĄCYCH BADAŃ PRZEDOBJAWOWYCH

Poniższy zestaw rekomendacji podkreśla dostępne dowody, które przemawiają za wykonaniem badań genetycznych w kierunku mutacji w genie TP53 u krewnych pierwszego stopnia osób noszących patogenny wariant germinalny w genie TP53. Niniejsze podsumowanie odzwierciedla już dostępne silne dowody na to, że wczesna identyfikacja niektórych nowotworów jest korzystna, ale jak dotąd słabe dowody dotyczące szerszych korzyści dla nosicieli wariantów germinalnych TP53.

Rekomendacje dotyczące badań przedobjawowych		
REC. 6	<p>Doroślým krewnym pierwszego stopnia osób z <i>patogennym wariantem germinalnym w genie TP53</i> należy zlecać badania dla tego samego germinalnego wariantu TP53.</p>	Mocne dowody
REC. 7	<p>Badania w dzieciństwie, od urodzenia, krewnych pierwszego stopnia z patogennym wariantem germinalnym w genie TP53 <i>powinny być systematycznie zlecane, o ile aktualna wiedza, oparta na bazach danych i rejestrach, pokazuje, że wariant ten można</i> uznać za wariant o wysokim ryzyku zachorowania na raka, powodujący wysokie ryzyko raka w dzieciństwie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku wskaźnikowym rozwinął się rak u dzieci; Lub • W rodzinie obserwowano nowotwory u dzieci; lub • Ten wariant został wykryty w innych rodzinach z rakiem u dzieci; lub • Wariant ten odpowiada wariantowi dominująco-ujemnemu typu missense 	<p>Silne dowody (zwiększone ryzyko wystąpienia raka u dzieci)</p> <p>Umiarkowane dowody (absolutne ryzyko)</p> <p>Mocne dowody (korzyści wczesnego wykrywania ACC)</p> <p>Słabe dowody (wykrywanie innych)</p>

		nowotworów)
REC. 8	<p>Badania w dzieciństwie u krewnych pierwszego stopnia osób z <i>patogennym wariantem germinalnym w genie TP53</i> nie powinny być systematycznie zlecane, jeżeli aktualna wiedza oparta na bazach danych i rejestrach pokazuje, że wariant ten można uznać za mutację o niskim ryzyku zachorowania na raka i nie stwarza wysokiego ryzyka raka w dzieciństwie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przypadek indeksu nie rozwinął się w dzieciństwie w raku; oraz • W rodzinie nie obserwowano nowotworów u dzieci; oraz • Wariant ten nie został wykryty w innych rodzinach z rakiem u dzieci; oraz • Wariant ten nie odpowiada wariantowi dominująco-ujemnemu typu missense 	Umiarkowane dowody
REC. 9	<p>Badania w dzieciństwie krewnych pierwszego stopnia u osób z patogennym wariantem germinalnym w genie TP53 powinny być <i>przedyskutowane z rodzicami, jeśli rak wystąpił we wczesnym wieku (przed ukończeniem 31 r.ż.) w rodzinie, lub jeśli</i> w bazach danych lub rejestrach nie ma wystarczających <u>dowodów, aby określić ryzyko wystąpienia raka u dzieci.</u></p> <p>Dyskusja ta powinna dotyczyć obciążenia i niepewnych korzyści wynikających z nadzoru w dzieciństwie, zanim podjęta zostanie decyzja, czy badać dziecko, na obecność patogennych wariantów germinalnych w genie TP53.</p>	Umiarkowane dowody

ZALECENIA DOTYCZĄCE NADZORU NAD NOSICIELAMI GERMINALNYCH WARIANTÓW PATOGENNYCH W GENIE TP53

W niniejszej rozdziale przedstawiono rekomendacje dotyczące metody, rodzaju i częstotliwości nadzoru nad nosicielami germinalnych wariantów patogennych w genie TP53. Nie ma jeszcze wystarczających dowodów, które pozwoliłyby ocenić lub zakwalifikować równowagę korzyści i zagrożeń związanych z daną metodą nadzoru.

Rekomendacje dotyczące nadzoru u nosicieli wariantów TP53 powodujących chorobę zarodkową		
REC. 10	U dzieci należy przeprowadzać badania kliniczne co 6 miesięcy ze szczególnym uwzględnieniem objawów wirylizacji lub wczesnego dojrzewania oraz pomiaru ciśnienia tętniczego.	Umiarkowane dowody
	U osób dorosłych badanie kliniczne należy przeprowadzać co roku ze szczególną uwagą u pacjentów, którzy byli poddawani radioterapii, na występowanie raków podstawnokomórkowych w obrębie pola radioterapii.	Umiarkowane dowody
REC. 11	U osób dorosłych MRI całego ciała (WBMRI) bez wykorzystania związków gadolinu należy przeprowadzać co roku	Mocne dowody
REC. 12	U osób z wysokim ryzykiem zachorowanie na raka spowodowanymi mutacjami w genie TP53 lub wcześniej leczonych chemioterapią lub radioterapią, MRI całego ciała (WBMRI) bez związków gadolinu należy przeprowadzać co roku, od urodzenia	Umiarkowane dowody
REC. 13	U kobiet badanie MRI piersi należy przeprowadzać co roku, od 20 - 65 r.ż.	Mocne dowody
REC. 14	U dzieci, od urodzenia i młodzieży (< 18 lat) USG jamy brzusznej w celu wykrycia raka kory nadnerczy (ACC) należy przeprowadzać co najmniej co 6 miesięcy	Mocne dowody

REC. 15	<p>U dzieci, od urodzenia, oraz u młodzieży (< 18 lat), gdy USG jamy brzusznej nie pozwala na prawidłowe obrazowanie nadnerczy, pomiar sterydów w moczu, w celu wykrycia ACC, powinien być prawdopodobnie przeprowadzany co najmniej co 6 miesięcy</p>	<p>Słabe dowody</p>
REC. 16	<p>U osób dorosłych do 50 roku życia MRI głowy należy przeprowadzać co roku</p>	<p>Umiarkowane dowody</p>
REC. 17	<p>U osób z wysokim ryzykiem zachorowania na raka spowodowanymi mutacjami w genie TP53, MRI głowy należy przeprowadzać od urodzenia, co roku</p>	<p>Umiarkowane dowody</p>
REC. 18	<p>Jeżeli nadzór obejmuje MRI głowy, co najmniej pierwsze (przeważnie) badanie należy przeprowadzić przy użyciu dedykowanego rezonansu magnetycznego głowy z dodatkiem gadolinu</p>	<p>Umiarkowane dowody</p>
REC. 19	<p>Jeśli nadzór obejmuje coroczny rezonans magnetyczny głowy, powinien on być na przemian z MRI całego ciała (WBMRI), tak aby głowa była obrazowana co najmniej co 6 miesięcy</p>	<p>Słabe dowody</p>
REC. 20	<p>Kolonoskopia powinna być wykonywana, od 18 lat, co 5 lat, tylko w przypadku, gdy nosiciel otrzymał radioterapię jamy brzusznej w leczeniu poprzedniego nowotworu, lub gdy w wywiadzie rodzinnym istnieje historia guzów jelita grubego wskazująca na <u>zwiększone ryzyko genetyczne</u></p>	<p>Słabe dowody</p>

POTRZEBY PSYCHOLOGICZNE

Istnieje kilka problemów psychologicznych, które należy wziąć pod uwagę w kontaktach z pacjentami i rodzinami z zespołem nowotworowym, gdzie hTP53rc wyróżnia się jako *warianty germinalne TP53* powodują zwiększone ryzyko zachorowania na raka u dzieci *i młodych dorosłych*, a badania przesiewowe i profilaktyka oznacza duże obciążenie zarówno dla jednostki, jak i dla rodziny.

W odróżnieniu od sporadycznych przypadków nowotworowych, gdy początkowy nacisk kładziony jest na leczenie i przeżycie, rozpoznanie w rodzinach z dziedzicznym ryzykiem zachorowania na raka często poprzedza długoterminowa świadomość ryzyka nowotworowego, doświadczenia związanego z tą chorobą oraz ograniczenie przewidywania przeżycia. Byli oni często świadkami śmierci bliskich i widzieli jak kilku członków rodziny jednocześnie cierpiało na raka, co powodowało poważne obciążenie emocjonalne. Nadal istnieje potrzeba opracowania i oceny psychologicznego, społecznego i behawioralnego wpływu identyfikacji u osób z germinalnym wariantem patogennym w genie TP53 i rozpoznawania hTP53rc oraz opracowania *opartych* na dowodach naukowych strategii doradczych dotyczących komunikacji w rodzinie, strategii radzenia sobie z chorobą, planowania rodziny, a także profilaktyki raka. Ponieważ nosiciele *patogennych wariantów germinalnych w genie TP53* mają wysokie ryzyko zachorowania na raka w dzieciństwie i wczesnej dorosłości, może to mieć znaczenie w przypadku opieki długoterminowej, która jest dostępna w czasie, gdy osoby te osiągną etapy rozwoju, które przecinają się z zarządzaniem ryzykiem, postrzeganiem ryzyka i tworzeniem rodziny. Zachęca się do udzielania tych diagnoz, a następnie do nadzoru, aby ułatwić tworzenie i kontynuację grup wsparcia, zarówno osobiście, jak i online, w celu ułatwienia wzajemnej pomocy.

WYRAŹNY ZWIĄZEK MIĘDZY DOWODAMI A ZALECENIAMI

Publikacja	Projektowanie	Jakość	Bezpośredniość
(Giacomazzi et al., 2013)	Obserwacja	Brak istotnych kwestii metodologicznych	Bezpośrednie: Południowy i południowo-wschodni Brazylijczyk
(Achatz et al., 2007)	Obserwacja	Brak istotnych kwestii metodologicznych	Bezpośrednie: Południowy i południowo-wschodni Brazylijczyk
(Curtin et al., 2013)	Obserwacja	Niewielki rozmiar efektu	Bezpośrednie: I stopnia względne przypadki u dzieci i młodzieży przed ukończeniem 19 lat
(Curtin et al., 2013)	Obserwacja	Niewielki rozmiar efektu	Bezpośrednie: Krewni drugiego i trzeciego stopnia w przypadku dzieci i młodzieży występujących przed ukończeniem 5 lat
(Ruijs et al., 2010)	Obserwacja	Mała próbka: Ogromny efekt	Bezpośrednie: „Kryteria Chompret”
(Yurgelun et al., 2015)	Obserwacja	Duża próba ponad szacunkowe znaczenie TP53	Bezpośrednie: Rak jelita grubego
(Ballinger et al., 2017).	Obserwacja	Duża próbka	Bezpośrednie: WBMRI
(Saya et al., 2017)	Opis przypadku	Umiarkowana próbka	Bezpośrednie: WBMRI
(Paixao et al., 2018)	Obserwacja	Brak istotnych kwestii metodologicznych	Bezpośrednie: WBMRI
(O’Neill et al., 2018)	Obserwacja	Mała próbka Wykonalność	Bezpośrednie: WBMRI
(Villani et al., 2011)	Obserwacja	Mała próbka Podłużna	Bezpośrednie: Nadzór
(Villani et al., 2016)	Obserwacja	Mała próbka Podłużna	Bezpośrednie: Nadzór

8. JAKIE SĄ INNE WYTYCZNE?

W wytycznych ERN proponuje się dostosowanie protokołów amerykańskich/kanadyjskich do każdego nosiciela germinального wariantu patogennego w genie *TP53*. **Ciężką alternatywą jest oferowanie** w Europie amerykańsko-kanadyjskiego protokołu do do każdego nosiciela germinálního wariantu patogennego w genie *TP53*, *niezależnie od historii* osobistej i medycznej i typu wariantu *TP53*.

Łatwą **alternatywą jest ograniczenie obserwacji medycznej u dzieci, do USG** jamy brzusznej, które jest prostym i dostępnym badaniem obrazowym będącym w stanie wykryć raka kory nadnerczy i, u dorosłych kobiet przed menopauzą, do MRI piersi, ponieważ rak piersi stanowi główne ryzyko raka u dorosłych.

9. SUGESTIE DOTYCZĄCE PRZYSZŁYCH BADAŃ

Baza dowodowa do badań przesiewowych i nadzoru niektórych układów narządowych w tej wytycznej jest ograniczona, jak zawsze, gdy dotyczy rzadkich zaburzeń. Niektóre dowody dotyczące ryzyka bazowego zostały ocenione jako słabe.

Podstawa dowodowa do przeprowadzenia badań przesiewowych i nadzoru niektórych układów narządowych w niniejszych wytycznych jest również ograniczona, a jakość dowodów dotyczących ryzyka wyjściowego została oceniona jako słaba.

W 2020 r. priorytety badań w dziedzinie dziedzicznego zespołu nowotworowego związanego z TP53 obejmują:

- **Identyfikacja wariantów genetycznych, które mogłyby modyfikować ryzyko raka u nosicieli patogennych wariantów germinalnych TP53.** Jest to kluczowe dla zrozumienia genetycznych podstaw zmienności penetracyjnej wariantów germinalnych TP53, przewidywania ryzyka raka u nosicieli tych patogennych wariantów i personalizacji w przyszłości ich działań następczych. Biomarkery ryzyka nowotworu mogą również obejmować zmiany epigenetyczne.
- **Identyfikacja czynników środowiskowych, które mogą modyfikować ryzyko raka u nosicieli patogennych wariantów germinalnych TP53.** Ponieważ patogenny wariant germinalny TP53 działa jako pobłażliwe zmiany, wyniki uzyskane przy radioterapii i chemioterapii genotoksycznej sugerują, że inne czynniki fizyczne lub cząsteczki o potencjalnej genotoksyczności mogą zwiększać ryzyko raka u nosicieli tych patogennych wariantów.
- **Opracowanie testów funkcjonalnych umożliwiających** ilościowe określenie w praktyce medycznej wpływu biologicznego wariantu TP53. Te testy funkcjonalne mogą odpowiadać testom o wysokiej wydajności testowania wszystkich możliwych wariantów TP53 lub wiarygodnym spersonalizowanym testom. Identyfikacja takich biomarkerów jest kluczowa dla zapewnienia, w przyszłości, spersonalizowanego i odpowiedniego postępowania medycznego u nosicieli patogennych wariantów germinalnych TP53, biorąc pod uwagę heterogeniczność penetracji i różnorodność związanych z nią prezentacji klinicznych.
- **Ocena wskaźnika wykrywalności guza i skuteczności MRI głowy u nosicieli patogennych wariantów germinalnych TP53.** Podczas gdy liczne badania potwierdziły skuteczność MRI całego ciała w zakresie wykrywania nowotworów, dane dotyczące skuteczności MRI głowy są niewystarczające.

- **Opracowanie prostych badań krwi, uzupełniających obrazowanie, w celu poprawy wczesnego wykrywania nowotworów u nosicieli *patogennych wariantów germinalnych TP53*.** Markery te mogą być związane z DNA (somaticzne zmiany genetyczne lub epigenetyczne) lub markery nie-DNA wykrywalne w krążącej krwi lub innych płynach biologicznych. Wczesne wykrywanie guzów ma kluczowe znaczenie dla rokowań w większości nowotworów związanych z *patogennymi wariantami germinalnymi w genie TP53*. Protokoły nadzoru są oparte na kilku rocznych rezonansach magnetycznych i mogą być uciążliwe dla pacjentów, rodzin i pracowników służby zdrowia. Opracowanie zatwierdzonych markerów krwi ułatwiłoby postępowanie kliniczne.
- **Ocena wpływu protokołów nadzoru na przeżycie pacjentów.**
- Adaptacja konwencjonalnych terapii i opracowanie nowych strategii terapeutycznych dla zespołu hTP53rc. Konwencjonalne chemioterapie genotoksyczne i radioterapia przyczyniają się do rozwoju kolejnych nowotworów wtórnych do leczenia, w przypadku nosicieli *patogennych wariantów germinalnych TP53*. Dane eksperymentalne sugerują, że istnieje efekt dawkowania. W takich przypadkach może być konieczna ponowna ocena przydatności klinicznej dawkowania w konwencjonalnych schematach chemioterapii, zwłaszcza w przypadku nowotworów u dzieci. Jeśli nie ma alternatywy dla konwencjonalnych metod leczenia, dostosowanie dawki leku lub radioterapii oraz zastosowanie terapii protonowej, która zapewnia bardziej skoncentrowane dostarczanie promieniowania niż terapia fotoniczna, mogą stanowić opcje terapeutyczne u nosicieli *patogennych wariantów germinalnych TP53*. Należy ocenić skuteczność niegenotoksycznych terapii, takich jak terapie ukierunkowane lub immunoterapie oraz molekuł zdolnych do interakcji lub modyfikacji białek typu dzikiego lub zmutowanego białka p53.
- **Badania nad aktywnymi terapiami zmniejszającymi ryzyko.** Niektóre leki, takie jak metformina, aspiryna, mogą mieć pewien wpływ na zmniejszenie ryzyka rozpoczęcia leczenia nowotworowego. Pilnie potrzebne są badania mające na celu zbadanie tej potencjalnej strategii łagodzącej.
- Ocena psychologicznego, społecznego i behawioralnego wpływu zespołu hTP53rc.
- **Opracowanie strategii doradztwa opartego na materiałach dowodowych** dotyczących komunikacji rodzinnej, strategii radzenia sobie z chorobą, planowania rodziny, a także profilaktyki raka.

BIBLIOGRAFIA

- Achatz, M.I.W., Olivier, M., Le Calvez, F., Martel-Planche, G., Lopes, A., Rossi, B.M., Ashton-Prolla, P., Giugliani, R., Palmero, E.I., Vargas, F.R., Da Rocha, J.C.C., Vettore, A.L., Hainaut, P. **The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families.** *Cancer Lett.* 2007 sty 8; 245(1-2): 96-102. doi: 10.1016/j.canlet.2005.12.039. EPUB 2006 lutego 21 r. PMID: 16494995
- Amadou A, Waddington Achatz MI, Hainaut P. Revisiting tumor patterns and penetrance in germline TP53 mutation carriers: temporal phases of Li-Fraumeni syndrome. *Curr Opin Oncol.* 2018 sty; 30(1): 23-29. doi: 10.1097/CCO.0000000000000423
- Ballinger, M.L., Best, A., Mai, P.L., Khincha, P.P., Loud, J.T., Peters, J.A., Achatz, M.I., Chojniak, R., Balieiro da Costa, A., Santiago, K.M., Garber, J., O'Neill, A.F., Eeles, R.A., Evans, D.G., Bleiker, E., Sonke, G.S., Ruijs, M., Loo, C., Schiffman, J., Naumer, A., Kohlmann, W., Strong, L.C., Bojadzieva, J., Malkin, D., Rednam, S.P., Stoffel, E.M., Koeppe, E., Weitzel, J.N., Slavin, T.P., Nehoray, B., Robson, M., Walsh, M., Manelli, L., Villani, A., Thomas, D.M., Savage, S.A., 2017. Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017 Dec 1;3(12):1634-1639. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1968.
- Bojadzieva J, Amini B, Day SF, Jackson TL, Thomas PS, Willis BJ, Throckmorton WR, Daw NC, Bevers TB, Strong LC. Whole body magnetic resonance imaging (WB-MRI) and brain MRI baseline surveillance in TP53 germline mutation carriers: experience from the Li-Fraumeni Syndrome Education and Early Detection (LEAD) clinic. *Fam Cancer.* 2018 Kwi; 17(2): 287-294. doi: 10.1007/s10689-017-0034-6.
- Bougeard, G., Renaux-Petel, M., Flaman, J.-M., Charbonnier, C., Fermey, P., Belotti, M., Gauthier-Villars, M., Stoppa-Lyonnet, D., Consolino, E., Brugieres, L., Caron, O., Benusiglio, P.R., Bressac-de Paillerets, B., Bonadona, V., Bonaiti-Pellie, C., Tinat, J., Baert-Desurmont, S., Frebourg, T. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome from TP53 Mutation Carriers. 2015 Jul 20;33(21):2345-52. doi: 10.1200/JCO.2014.59.5728. Epub 2015 May 26. PMID: 26014290

- Caron O, Frebourg T, Benusiglio PR, Foulon S, Brugières L. Lung Adenocarcinoma as Part of the LiFraumeni Syndrome Spectrum: Preliminary Data of the LIFSCREEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017 Gru 1; 3(12): 1736-1737. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1358
- Chen S i Liu Y. p53 involvement in clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Curr Opin Hematol.* 2019 lipca; 26(4): 235-240. doi: 10.1097/MOH.0000000000000509.
- Chompret A, Brugières L, Ronsin M, Gardes M, Dessarps-Freichy F, Abel A, Hua D, Ligtot L, Dondon MG, Bressac-de Paillerets B, Frébourg T, Lemerle J, Bonaïti-Pellié C, Feunteun J. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer.* 2000 Jun; 82(12): 1932-7. doi: 10.1054/bjoc.2000.1167.
- Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, Kishtagari A, Syed A, Jonsson P, Hyman DM, Solit DB, Robson ME, Baselga J, Arcila ME, Ladanyi M, Tallman MS, Levine RL, Berger MF. **Therapy-Related Clonal Hematopoiesis in Patients with Non-hematologic Cancers Is Common and Associated with Adverse Clinical Outcomes.** *Cell Stem Cell.* 2017 wrz 7; 21(3): 374-382.e4. doi: 10.1016/j.stem.2017.07.010. EPUB 2017 sierpnia 10 r.
- Curtin, K., Smith, K.R., Fraser, A., Pimentel, R., Kohlmann, W., Schiffman, J.D., 2013. **Familial risk of childhood cancer and tumors in the Li-Fraumeni spectrum in the Utah Population Database: implications for genetic evaluation in pediatric practice.** *Int. J. Cancer* 2013 Nov 15; 133(10): 2444-53. doi: 10.1002/ijc.28266. EPUB 2013 czerwca 12 r.
- de Andrade KC, Frone MN, Wegman-Ostrosky T, Khincha PP, Kim J, Amadou A, Santiago KM, Fortes FP, Lemonnier N, Mirabello L, Stewart DR, Hainaut P, Kowalski LP, Savage SA, Achatz MI. **Variable population prevalence estimates of germline TP53 variants: A gnomAD-based analysis.** *Hum Mutat.* 2019 sty; 40(1): 97-105. doi: 10.1002/humu.23673. EPUB 2018 listopada 19 r.
- Figueiredo BC, Sandrini R, Zambetti GP, Pereira RM, Cheng C, Liu W, Lacerda L, Pianovski MA, Michalkiewicz E, Jenkins J, Rodriguez-Galindo C, Mastellaro MJ, Vianna S, Watanabe F, Sandrini F, Arram SB, boffetta P, Ribeiro RC. **Penetrance of adrenocortical tumours associated with the germline TP53 R337H mutation.** *J Med Genet.* 2006 sty; 43(1): 91-6. EPUB 2005 lipca 20 r.

- Fortuno C, James PA, Spurdle AB. **Current review of TP53 pathogenic germline variants in breast cancer patients outside Li-Fraumeni syndrome.** *Hum Mutat.* 2018 Dec; 39(12): 1764-1773. doi: 10.1002/humu.23656. EPUB 2018 paż 3 r.
- Giacomazzi J, Selistre SG, Rossi C, Alemar B, Santos-Silva P, Pereira FS, Netto CB, Cossio SL, Roth DE, Brunetto AL, Zagonel-Oliveira M, Martel-Planche G, Goldim JR, Hainaut P, Camey SA, Ashton-Prolla P. Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndrome among children diagnosed with pediatric cancer in Southern Brazil. *Cancer.* 2013 Gru 15; 119(24): 4341-9. doi: 10.1002/cncr.28346. EPUB 2013 paż 7 r.
- Giacomelli AO, Yang X, Lintner RE, McFarland JM, Duby M, Kim J, Howard TP, Takeda DY, Ly SH, Kim E, Gannon HS, Hurhula B, Sharpe T, Goodale A, Fritchman B, Steelman S, Vazquez F, Tsherniak A, Aguirre AJ, Doench JG, Piccioni F, Roberts CWM, Meyerson M, Getz G, Johannessen CM, Root DE, Hahn WC. Mutational processes shape the landscape of TP53 mutations in human cancer. *Nat Genet.* 2018 Oct;50(10):1381-1387. doi: 10.1038/s41588-018-0204-y. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30224644
- Gonzalez, K.D., Buzin, C.H., Noltner, K.A., Gu, D., Li, W., Malkin, D., Sommer, S.S. **High frequency of de novo mutations in Li-Fraumeni syndrome.** *J. Med. Genet.* 2009 Październik; 46(10): 689-93. doi: 10.1136/jmg.2008.058958. EPUB 2009 czerwca 25 r. PMID: 19556618
- Gonzalez, K.D., Noltner, K.A., Buzin, C.H., Gu, D., Wen-Fong, C.Y., Nguyen, V.Q., Han, J.H., Lowstuter, K., Longmate, J., Sommer, S.S., Weitzel, J.N., 2009. **Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations.** *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10; 27(8): 1250-6. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6959. EPUB 2009 lutego 9 r.
- Hettmer S, Archer NM, Somers GR, Novokmet A, Wagers AJ, Diller L, Rodriguez-Galindo C, Teot LA, Malkin D. Anaplastic rhabdomyosarcoma in TP53 germline mutation carriers. *Cancer.* 2014 Kwi 1; 120(7): 1068-75. doi: 10.1002/cncr.28507. EPUB 2013 grudnia 30 r.
- Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L, et al. **The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia.** *Nat Genet.* 2013 Mar; 45(3): 242-52. doi: 10.1038/ng.2532. EPUB 2013 stycznia 20 r.

- Kasper, E., Angot, E., Colasse, E., Nicol, L., Sabourin, J.C., Adriouch, S., Lacoume, Y., Charbonnier, C., Raad, S., Frebourg, T., Flaman, J.M., Bougeard, G., 2018. Contribution of genotoxic anticancer treatments to the development of multiple primary tumours in the context of germline TP53 mutations. *Eur J Cancer*. 2018 Sep;101:254-262. doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.011. Epub 2018 Jul 30.
- Kato S, Han SY, Liu W, Otsuka K, Shibata H, Kanamaru R, Ishioka C. Understanding the functionstructure and function-mutation relationships of p53 tumor suppressor protein by highresolution missense mutation analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*.2003 lip 8; 100(14): 8424-9. doi: 10.1073/pnas.1431692100. EPUB 2003 czerwca 25 r.
- Kotler E, Shani O, Goldfeld G, Lotan-Pompan M, Tarcic O, Gershoni A, Hopf TA, Marks DS, Oren M, Segal E. A Systematic p53 Mutation Library Links Differential Functional Impact to Cancer Mutation Pattern and Evolutionary Conservation. *Mol Cell*. 2018 wrz 6; 71(5): 873. doi: 10.1016/j.molcel.2018.08.013
- Kratz, C.P., Achatz, M.I., Brugieres, L.K., Frebourg, T., Garber, J.E., Greer, M.-L.C., Hansford, J.R., Janeway, K.A., Kohlmann, W.K., McGee, R., Mullighan, C.G., Onel, K., Pajtler, K.W., Sman, S.M. **Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res* .2017 Jun 1; 23(11): e38-e45. doi: 10.1158/1078 - 0432. CCR-17-0408.**
- Layne KA, Dargan PI, Archer JRH, Wood DM. **Gadolinium deposition and the potential for toxicological sequelae - A literature review of issues surrounding gadolinium-based contrast agents. *Br J Clin Pharmacol*..2018 Nov; 84(11): 2522-2534. doi: 10.1111/bcp.13718. EPUB 2018 sierpnia 17 r.**
- Laloo F, Varley J, Ellis D, Moran A, O'Dair L, Pharoah P, Evans DG. **Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. *Lancet*.2003 Mar 29; 361(9363): 1101-2. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12856-5.**
- Levine AJ, Jenkins NA, Copeland NG. **The Roles of Initiating Truncal Mutations in Human Cancers: The Order of Mutations and Tumor Cell Type Matters. *Cancer Cell*. 2019 Jan 14; 35(1): 10-15. doi: 10.1016/j.ccell.2018.11.009.**
- Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med*.1969 Październik; 71(4): 747-52. doi: 10,7326/0003-4819-71-4-747.

- MacFarland SP, Zelle K, Long JM, McKenna D, Mamula P, Domchek SM, Nathanson KL, Brodeur GM, Rustgi AK, Katona BW, Maxwell KN. **Earlier Colorectal Cancer Screening May Be Necessary In Patients With Li-Fraumeni Syndrome.** *Gastroenterology*. 2019 sty; 156(1): 273-274. doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.036. EPUB 2018 wrz 19 r.
- Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH, Kassel J, Gryka MA, Bischoff FZ, Tainsky MA, et al. **Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms.** *Science*. 1990 Nov 30; 250(4985): 1233-8. doi: 10.1126/nauka.1978757.
- Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, Bremer RC, Rosenberg PS, Savage SA. **Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort.** *Cancer*. 2016 Dec1; 122(23): 3673-3681. doi: 10.1002/cncr.30248.
- O'Neill, A.F., Voss, S.D., JAGANNATHAN, J.P., Kamihara, J., Nibecker, C., Itriago-Araujo, E., Masciari, S., Parker, E., Barreto, M., Londyn, W.B., Garber, J.E., Diller L. Screening with whole-body magnetic resonance imaging in pediatric subjects with Li-Fraumeni syndrome: A single institution pilot study. *Pediatr. Blood Cancer*. 2018 Feb; 65(2). doi: 10.1002/sbc.26822. EPUB 2017 paź 27 r.
- Paixao, D., Guimaraes, M.D., de Andrade, K.C., Nobrega, A.F., Chojniak, R., **Achatz, M.I. Whole-body magnetic resonance imaging of Li-Fraumeni syndrome patients: observations from a two rounds screening of Brazilian patients.** *Cancer Imaging*. 2018 Aug 14; 18(1): 27. doi: 10.1186/s40644-018-0162-8.
- Palmero EI, Schüler-Faccini L, Caleffi M, Achatz MI, Olivier M, Martel-Planche G, Marcel V, Aguiar E, Giacomazzi J, Ewald IP, Giugliani R, Hainaut P, Ashton-Prolla P. Detection of R337H, a germline TP53 mutation predisposing to multiple cancers, in asymptomatic women participating in a breast cancer screening program in Southern Brazil. *Cancer Lett*. 2008 Mar 8; 261(1): 21-5. doi: 10.1016/j.canlet.2007.10.044. EPUB 2008 Jan 11 r.
- Qian M, Cao X, Devidas M, Yang W, Cheng C, Dai Y, Carroll A, Heerema NA, Zhang H, Moriyama T, Gastier-Foster JM, Xu H, Raetz E, Larsen E, Winick N, Bowman WP, Martin PL, Mardis ER, Fulton R, Zambetti G, Borowitz M, Wood B, Nichols KE, C. **TP53 Germline Variations Influence the**

Predisposition and Prognosis of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *J Clin Oncol.* 2018 Feb 20; 36(6):591-599. doi: 10.1200/JCO.2017.75.5215. Epub 2018 Jan 4.

Renaux-Petel M, Charbonnier F, Théry JC, Fermey P, Lienard G, Bou J, Coutant S, Vezain M, Kasper E, Fourneau S, Manase S, Blanluet M, Leheup B, Mansuy L, Champigneulle J, Chappé C, Longy M, Sévenet N, Paillerets BB, Guerrini-Rousseau L, Brugières L, Caron O, Sabourin JC, Tournier I, Baert-Desurmont S, Frébourg T, Bougeard G. Contribution of de novo and mosaic TP53 mutations to Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet.* 2018 Mar;55(3):173-180. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104976. Epub 2017 Oct 25.

Ruijs MWG, Loo CE, van Buchem cajm, Bleiker EMA, Sonke GS. **Obserwacja pacjentów holenderskich z zespołem Li-Fraumeni: — Studia LiFe-Guard.** *JAMA Oncol.* 2017 Gru 1; 3(12): 1733-1734. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1346.

Ruijs, M.W.G., Verhoef, S., Rookus, M.A., Pruntel, R., van der Hout, A.H., Hogervorst, F.B.L., Kluijft, I., Sijmons, R.H., Aalfs, C.M., Wagner, A., Ausems, M.G.E.M., Hoogerbrugge, N., van Asperen, C.J., Gomez Garcia, E.B., Meijers-Heijboer, H., Ten Kate, L.P., Menko, F.H., van 't Veer, L.J. TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *J. Med. Genet.* 2010 Jun;47(6):421-8. doi: 10.1136/jmg.2009.073429.

Saya, S., Killick, E., Thomas, S., Taylor, N., Bancroft, E.K., Rothwell, J., Benafif, S., Dias, A., Mikropoulos, C., Pope, J., Chamberlain, A., Gunapala, R., Izatt, L., Side, L., Walker, L., Tomkins, S., Cook, J., Barwell, J., Wiles, V., Limb, L., Eccles, D., Leach, M.O., Shanley, S., Gilbert, F.J., Hanson, H., Gallagher, D., Rajashanker, B., Whitehouse, R.W., Koh, D.-M., Sohaib, S.A., Evans, D.G., Eeles, R.A. Baseline results from the UK SIGNIFY study: a whole-body MRI screening study in TP53 mutation carriers and matched controls. *Fam. Cancer.* 2017 Jul;16(3):433-440. doi: 10.1007/s10689-017-9965-1.

Shin, S. J., Dodd-Eaton, E. B., Peng, G., Bojadzieva, J., Chen, J., Amos, C. I., Frone, M. N., Khincha, P. P., Mai, P. L., Savage, S. A., Ballinger, M. L., Thomas, D. M., Yuan, Y., Strong, L. C., & Wang, W. et al. Penetrance of different cancer types in families with Li-Fraumeni syndrome: a validation study using multi-center cohorts. *Cancer Res.* 2020 Jan 15;80(2):354-360. doi: 10.1158/0008-5472.CAN19-0728.

- Srivastava S, Zou ZQ, Pirollo K, Blattner W, Chang EH. **Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome.** *Nature* 1990 Dec 20-27;348(6303):747-9. doi: 10.1038/348747a0.
- Tabori U, Shlien A, Baskin B, Levitt S, Ray P, Alon N, Hawkins C, Bouffet E, Pienkowska M, Lafay-Cousin L, Gozali A, Zhukova N, Shane L, Gonzalez I, Finlay J, Malkin D. TP53 alterations determine clinical subgroups and survival of patients with choroid plexus tumors. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 20;28(12):1995-2001. doi: 10.1200/JCO.2009.26.8169
- Varley JM, McGown G, Thorncroft M, James LA, Margison GP, Forster G, Evans DG, Harris M, Kelsey AM, Birch JM. . **Are there low-penetrance TP53 Alleles? evidence from childhood adrenocortical tumors.** *Am J Hum Genet.* 1999 Oct;65(4):995-1006. doi: 10.1086/302575.
- Villani, A., Shore, A., Wasserman, J.D., Stephens, D., Kim, R.H., Druker, H., Gallinger, B., Naumer, A., Kohlmann, W., Novokmet, A., Tabori, U., Tijerin, M., Greer, M.-L.C., Finlay, J.L., W., T.D. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with LiFraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1295-305. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30249-2. Epub 2016 Aug 5
- Wagner J, Portwine C, Rabin K, Leclerc JM, Narod SA, Malkin D. High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994 Nov 16;86(22):1707-10. doi: 10.1093/jnci/86.22.1707
- Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, Robinson GW, Sutter C, Groebner S, Grund KB, Brugières L, Jones DTW, Pajtler KW, Morrissy AS, Kool M, Sturm D, Chavez L, Ernst A, Brabetz S, Hain M, Zichner T, Segura-Wang M, Weischenfeldt J, Rausch T, Mardin BR, Zhou X, Baciuc C, Lawerenz C, Chan JA, Varlet P, Guerrini-Rousseau L, Fults DW, Grajkowska W, Hauser P, Jabado N, Ra YS, Zitterbart K, Shringarpure SS, De La Vega FM, Bustamante CD, Ng HK, Perry A, MacDonald TJ, Hernáiz Driever P, Bendel AE, Bowers DC, McCowage G, Chintagumpala MM, Cohn R, Hassall T, Fleischhack G, Eggen T, Wesenberg F, Feychting M, Lannering B, Schüz J, Johansen C, Andersen TV, Rösli M, Kuehni CE, Grotzer M, Kjaerheim K, Monoranu CM, Archer TC, Duke E, Pomeroy SL, Shelagh R, Frank S, Sumerauer D, Scheurlen W, Ryzhova MV, Milde T, Kratz CP, Samuel D, Zhang J, Solomon DA, Marra M, Eils R, Bartram CR, von Hoff K, Rutkowski S, Ramaswamy V, Gilbertson RJ, Korshunov A, Taylor MD, Lichter P, Malkin D, Gajjar A, Korbel JO, Pfister SM.

Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol.* 2018 Jun;19(6):785-798. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30242-0. Epub 2018 May 9.

Wasserman JD, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, Ribeiro RC, Rodriguez-Galindo C, Zambetti GP, Malkin D. Prevalence and functional consequence of TP53 mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 20;33(6):602-9. doi: 10.1200/JCO.2013.52.6863. Epub 2015 Jan 12

Weber-Lassalle K, Harter P, Hauke J, Ernst C, Kommos S, Marmé F, Weber-Lassalle N, Prieske K, Dietrich D, Borde J, Pohl-Rescigno E, Reuss A, Ataseven B, Engel C, Stingl JC, Schmutzler RK, Hahnen E. Diagnosis of Li-Fraumeni Syndrome: Differentiating TP53 germline mutations from clonal hematopoiesis: Results of the observational AGO-TR1 trial. *Hum Mutat.* 2018 Dec;39(12):2040- 2046. doi: 10.1002/humu.23653. Epub 2018 Oct 3.

Weitzel JN, Chao EC, Nehoray B, Van Tongeren LR, Laduca H, Blazer KR, Slavin T, Facmg DABMD, Pesaran T, Rybak C, Solomon I, Niell-Swiller M, Dolinsky JS, Castillo D, Elliott A, Gau CL, Speare V, Jasperson K. Somatic TP53 variants frequently confound germ-line testing results. *Genet Med.* 2018 Aug;20(8):809-816. doi: 10.1038/gim.2017.196. Epub 2017 Nov 30.

Wong P, Verselis SJ, Garber JE, Schneider K, DiGianni L, Stockwell DH, Li FP, SYNGAL S. Prevalence of early onset colorectal cancer in 397 patients with classic Li-Fraumeni syndrome. *Gastroenterology.* 2006 Jan;130(1):73-9. doi: 10.1053/j.gastro.2005.10.014

Yurgelun, M.B., Masciari, S., Joshi, V.A., Mercado, R.C., Lindor, N.M., Gallinger, S., Hopper, J.L., Jenkins, M.A., Buchanan, D.D., Newcomb, P.A., Potter, J.D., Haile, R.W., Kucherlapati, R., Syngal, S. Germline TP53 Mutations in Patients With Early-Onset Colorectal Cancer in the Colon Cancer Family Registry. *JAMA Oncol.* 2015 May;1(2):214-21. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0197.

Young JL, Pantaleao A, Zaspel L, Bayer J, Peters JA, Khincha PP, Bremer RC, Loud JT, Greene MH, Achatz MI, Savage SA, Werner-Lin A. Couples coping with screening burden and diagnostic uncertainty in Li-Fraumeni syndrome: Connection versus independence. *J Psychosoc Oncol.* 2019 MarApr;37(2):178-193. doi: 10.1080/07347332.2018.1543376. Epub 2018 Dec 28

Zerdoumi Y, Lanos R, Raad S, Flaman JM, Bougeard G, Frebourg T, Tournier I. Germline TP53 mutations result into a constitutive defect of p53 DNA binding and transcriptional response to DNA damage. *Hum Mol Genet.* 2017 Jul 15;26(14):2591-2602. doi: 10.1093/hmg/ddx106.

DODATEK - PODSUMOWANIE JĘZYKA ZWYKŁEGO

Ern GENTURIS Podsumowanie języka zwykłego:

Wytyczne dotyczące identyfikacji osób, które powinny być przebadane na obecność wariantów TP53 powodujących chorobę zarodkową oraz do późniejszego leczenia klinicznego

WPROWADZENIE

W genie *TP53* występują zmiany DNA, często nazywane mutacjami lub wariantami genetycznymi. Jeśli te warianty są obecne we wszystkich komórkach ciała, są one nazywane "wariantami **germinalnymi**". Różni się to od wariantów somatycznych, które występują tylko w tkankach nowotworowych. Niektóre warianty germinalne w genie *TP53* mogą oznaczać, że osoby, które je mają, mają duże ryzyko na rozwój niektórych nowotworów, zwłaszcza na wczesnym etapie życia. Historycznie agregacje tych nowotworów było znane jako zespół **Li-Fraumeni (LFS)**, **ale ponieważ** istnieje wiele innych możliwości, aby zmiany w *TP53* mogły powodować nowotwory, w wytycznych są one nazywane „dziedzicznymi nowotworami związanymi z *TP53* (h*TP53rc*)”. Nie wszystkie zmiany w *TP53* są szkodliwe, w wytycznych zmiany w genie *TP53*, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko raka u danej osoby, nazywane są „patogennymi wariantami/mutacjami *TP53* powodującymi chorobę dziedziczną”. Wytyczne opierają się na uznanym międzynarodowo podejściu do testowania zmian *TP53*, znanym jako „Kryteria Chompret”.

Diagnoza zespołu h*TP53rc* jest **wykonywana głównie przez genetyków oraz onkologów**. Rozpoznanie zespołu h*TP53rc* jest **trudne ze względu na szeroki zakres objawów klinicznych** i dużą zmienność wieku wystąpienia nowotworu pomiędzy rodzinami lub w tej samej rodzinie. Mutacje patogenne **TP53** mogą być **wykrywane** u pacjentów onkologicznych z dodatnim lub ujemnym nowotworowym wywiadem rodzinnym.

U osób będących nosicielami mutacji patogennych genu **TP53** występuje **wysokie ryzyko rozwoju wielu nowotworów pierwotnych w ciągu swojego życia**. Po wystąpieniu pierwszego nowotworu leczenie radioterapią i niektórymi chemioterapiami może zwiększyć ryzyko rozwoju innych nowotworów. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badania genetyczne na obecność patogennych

wariantów TP53 powodujących chorobę. W przypadku identyfikacji *wariantu patogennego genu TP53*, priorytetem powinny być zabiegi chirurgiczne lub ablacyjne, unikając radioterapii i chemioterapii genotoksycznej, jeśli to możliwe.

WYTYCZNE AIMS

Wytyczne dotyczące zespołu hTP53rc *zostały stworzone, aby pomóc* pracownikom służby zdrowia **zapewnić najbardziej aktualne** podejście do diagnostyki i nadzoru osób zdrowych i pacjentów z nowotworem, którzy są nosicielami patogennych **wariantów TP53**. Wytyczne opierały się na najlepszych dowodach i konsensusie ekspertów w zakresie opieki nad osobami z hTP53rc. Zawiera on zalecenia dotyczące wsparcia opieki, ale klinicysta, po dyskusji z chorą osobą, może dostosować postępowanie do preferencji i potrzeb danej osoby.

ZAKRES I CEL WYTYCZNYCH

Zakres tej wytycznej jest przeznaczony do **identyfikacji osób, które powinny być genotypowane na obecność patogennych germinalnych mutacji TP53, testowania ich krewnych pierwszego stopnia** oraz do wdrożenia odpowiednich programów profilaktyczno-diagnostycznych w zakresie onkologicznym u nosicieli patogennych mutacji germinalnych w genie **TP53**.

PODSUMOWANIE WYTYCZNYCH

Obserwacja u osób z odmianami TP53 powodującymi chorobę zarodkową					
Badanie	Okresowość	Wiek rozpoczęcia	Wiek zakończenia	Stan	Dowody*
Badanie kliniczne u dzieci szczególną uwagę zwraca się na objawy wirylicacji lub wczesnego dojrzewania oraz pomiar ciśnienia tętniczego krwi, a u pacjentów otrzymujących radioterapię - na występowanie raka podstawnokomórkowego w obszarze radioterapii	Co 6 miesięcy	Narodziny	17 lat		Umiarkowane
	Roczne	18 lat	—		Umiarkowane
Rezonans magnetyczny całego ciała bez wzmocnienia gadolinu	Roczne	Narodziny	—	Wariant TP53 wysokiego ryzyka raka ** lub pacjent wcześniej leczony chemioterapią lub radioterapią	Umiarkowane
		18 lat	—		Silne
Rezonans magnetyczny piersi	Roczne	20 lat	65 lat		Silne
MRI mózgu***	Roczne	Narodziny	18 lat	Wariant TP53 wysokiego ryzyka raka	Umiarkowane
		18 lat	50 lat		Umiarkowane
USG jamy brzusznej	Co 6 miesięcy	Narodziny	18 lat		Silne
Sterydy moczowe	Co 6 miesięcy	Narodziny	18 lat	Gdy USG jamy brzusznej nie pozwala na prawidłowe obrazowanie nadnerczy	Słaby
Kolonoskopia***	Co 5 lat	18 lat	—	Tylko w przypadku, gdy nosiciel otrzymywał radioterapię jamy brzusznej w leczeniu wcześniejszego raka lub gdy w <u>wywiadzie</u> rodzinnym występowały nowotwory jelita grubego sugerujące zwiększone ryzyko genetyczne	Słaby

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

** Wariant patogeny TP53 należy uznać za „wysokie ryzyko”, jeśli w danym przypadku rozwinął się rak u dzieci; Lub zaobserwowano raka u dzieci w rodzinie; Lub wariant ten został już wykryty w innych rodzinach z rakiem u dzieci; Albo ten wariant odpowiada dominującej patogenicznej mutacji typu missense.

***Pierwsze skanowanie powinno być przeprowadzone za pomocą I.V. Gadolinium; u dzieci, MRI mózgu powinien naprzemiennie z MRI całego ciała, tak aby mózg był obrazowany co najmniej co 6 miesięcy.

KLUCZOWE ZALECENIA

Zalecenia dla pacjentów z rakiem
Wszyscy pacjenci, którzy spełniają zmodyfikowane " Kryteria Chompret , powinni być genotypwani w kierunku obecności patogennych wariantów genu <i>TP53</i>
Dzieci i młodzież powinny być badane pod kątem poszukiwania mutacji w genie <i>TP53</i> , jeśli <i>rozpoznano u nich</i> : Hypodiploidalną ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) ; <u>Lub</u> inaczej niewyjaśnioną medulloblastomę ; <u>Lub</u> kostniakomięsaka szczęki
Pacjenci, u których wystąpi drugi pierwotny guz ze spektrum zespołu Li-Fraumeni, w polu poddanym radioterapii , powinni być badani pod kątem mutacji germinalnych <i>TP53</i>
A. Pacjenci w wieku powyżej 46 lat z rakiem piersi bez osobistej lub rodzinnej historii spełniającej „Kryteria Chompret” nie powinni być badani pod kątem mutacji germinalnych <i>TP53</i>
B. Każdy pacjent z izolowanym rakiem piersi i niespełniający 'kryteriów Chompret' , u którego zidentyfikowano patogenny wariant <i>TP53</i> , powinien zostać skierowany do specjalistycznego wielodyscyplinarnego zespołu do dyskusji
Dzieci z jakimkolwiek rakiem z południowych i południowo-wschodnich brazylijskich rodzin należy przebadać pod kątem powtarzalnej mutacji germinalnej R337H w genie <i>TP53</i>

Zalecenia dotyczące badań przedobjawowych dla osób bez nowotworu
Dorosłym krewnym pierwszego stopnia osób z <i>mutacjami w genie TP53</i> należy systematycznie oferować badania genetycznego dla tego samego wariantu germinalnego <i>TP53</i> .
Badania w dzieciństwie, od urodzenia, krewnych pierwszego stopnia osób z germinalnymi mutacjami w genie <i>TP53</i> powinny być systematycznie oferowane , o ile uaktualniona wiedza, oparta na bazach danych i rejestrach, pokazuje, że warianty te można uznać za patogenne o wysokim ryzyku zachorowania na raka, zwłaszcza w dzieciństwie: <ul style="list-style-type: none"> • U badanej osoby rozwinął się nowotwór wieku dziecięcego; <u>lub</u> • W rodzinie obserwowano nowotwory u dzieci; <u>lub</u> • Wariant ten został już wykryty w innych rodzinach z rakiem u dzieci; <u>lub</u> • Wariant ten odpowiada dominującemu wariantowi patogennemu typu missense

Badania w dzieciństwie ukrewnych pierwszego stopnia osób z wariantami patogennymi TP53 nie powinny być systematycznie oferowane, jeżeli uaktualniona wiedza oparta na bazach danych i rejestrach pokazuje, że wariant ten można uznać za wariant TP53 o niskim ryzyku zachorowania na raka i nie stwarza wysokiego ryzyka raka w dzieciństwie:

- U badanej osoby nie rozwinął się nowotwór wieku dziecięcego; oraz
- W rodzinie nie obserwowano nowotworów u dzieci; oraz
- Wariant ten nie został zgłoszony w innych rodzinach z rakiem u dzieci; oraz
- Wariant ten nie odpowiada dominującemu wariantowi patogennemu typu missense

Badania w dzieciństwie krewnych pierwszego stopnia u osób z mutacjami patogennymi w genie TP53 powinny być przedyskutowane z rodzicami, jeśli nowotwór wystąpił we wczesnym wieku (przed ukończeniem 31 lat) w rodzinie, lub jeśli w bazach danych lub rejestrach nie ma wystarczających dowodów, aby określić ryzyko wystąpienia raka u dzieci.

Dyskusja ta powinna dotyczyć obciążeń i korzyści związanych z nadzorem w dzieciństwie, zanim zostanie podjęta decyzja, czy przetestować dziecko na obecność patogennych wariantów TP53.

POTRZEBY PSYCHOLOGICZNE

Warianty patogenne TP53 powodują **zwiększone ryzyko raka u dzieci** i młodych dorosłych, badania przesiewowe i programy profilaktyczne oznaczają duże obciążenie zarówno dla jednostki, jak i dla jej rodziny. Diagnoza w rodzinie odziedziczonej predyspozycji do raka wiąże się z długotrwałą świadomością raka, doświadczeniami choroby i przewidywaniem zmniejszenia średniej długości życia. Rodziny te często były świadkami śmierci bliskich i widziały kilku członków rodziny cierpiących jednocześnie na raka, co może prowadzić do poważnego obciążenia emocjonalnego. Usługi, które dostarczają te diagnozy, oraz nadzór, który następuje, są zachęcane do wspierania tworzenia i kontynuacji grup wsparcia, czy to osobiście lub online, aby osoby poszkodowane wzajemnie się wspierały.



European
Reference
Networks

https://ec.europa.eu/health/ern_en



**European
Reference
Network**
for rare or low prevalence
complex diseases

 **Network**
Genetic Tumour Risk
Syndromes (ERN GENTURIS)

<https://genturis.eu>

Co-funded by the European Union

