

ERN GENTURIS kopsavilkums vienkāršā valodā: Vadlīnijas, kas paredzētas personu identificēšanai, kam jāveic *TP53* patogēnu variantu analīzi ar sekojošu specifisku terapiju.

IEVADS

TP53 gēns ir jutīgs pret ģenētiskām kodēšanas izmaiņām, ko bieži sauc par mutācijām vai ģenētiskiem variantiem. Ja šie varianti ir visās ķermeņa šūnās, tos sauc par "dzimumšūnu jeb konstitucionāliem variantiem". Tie atšķiras no somatiskajiem variantiem, kas ir tikai audzēja audos. Daži dzimumšūnu varianti *TP53* gēnā var nozīmēt, ka cilvēkiem, kuriem tie ir, ir liela iespēja saslimt ar noteiktiem vēža veidiem, īpaši agrīnā vecumā. Vēsturiski šo vēža veidu grupējums bija pazīstams kā Li-Fraumeni sindroms (LFS), tomēr sakarā ar lielāku *TP53* variantu esamību, kas var izraisīt dažādas onkoloģiskas slimības, vadlīnijās to apzīmē kā "ar *TP53* saistītu pārmantota vēža (*hTP53rc*) sindromu". Ne visas *TP53* izmaiņas ir patogēnas, vadlīnijās *TP53* gēna izmaiņas, par kurām zināms, ka tās palielina cilvēka vēža risku, tiek sauktas par "dzimumšūnu patogēniem *TP53* variantiem". Vadlīniju pamatā ir starptautiski atzīta pieeja *TP53* izmaiņu testēšanai, kas pazīstama kā "Chompret kritēriji".

hTP53rc sindroma diagnostiku galvenokārt veic vēža ģenētiķi, pieaugušo vai bērnu onkologi. *hTP53rc* sindroma diagnoze ir sarežģīta, jo ir plaša klīnisko izpausmju (t.i., klīnisko simptomu) daudzveidība un lielas atšķirības audzēja diagnozes vecumā starp ģimenēm vai vienas ģimenes ietvaros. Dzimumšūnu patogēnus *TP53* variantus var noteikt vēža pacientiem ar vai bez vēža ģimenes anamnēzes.

Personām, kurām ir dzimumšūnu patogēni *TP53* varianti, dzīves laikā ir augsts risks saslimt ar vairākiem primāriem vēža veidiem. Kad indivīdiem attīstās pirmais audzējs, ārstēšana ar staru terapiju un noteiktiem ķīmijterapijas preparātiem var palielināt citu ļaundabīgu audzēju attīstības risku. Tāpēc pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāveic slimību izraisošo *TP53* variantu pārbaude. Un, ja tiek konstatēts slimību izraisošs *TP53* variants, prioritāte jāpiešķir ķirurģiskai vai ablācijas ārstēšanai, pēc iespējas izvairoties no staru terapijas un izmantojot tikai negenotoksiskus ķīmijterapijas preparātus.

VADLĪNIJU MĒRĶI

hTP53rc sindroma vadlīnijas ir izveidotas, lai palīdzētu veselības aprūpes speciālistiem nodrošināt visjaunākās pieejas diagnozei un veselu / slimu pacientu uzraudzībai, kuriem ir patogēni *TP53* varianti. Vadlīnijas balstījās uz labākajiem pierādījumiem un ekspertu pieredzi par cilvēku ar *hTP53rc* aprūpi.

Atruna: šī kopsavilkuma saturs ir balstīts uz "GUIDELINES FOR THE LI-FRAUMENI AND HERITABLE *TP53*-RELATED CANCER SYNDROMES: Guidelines for the identification of individuals who should be tested for germline disease-causing *TP53* variants and for their subsequent clinical management Final version (25.11.2019)"

Tajā ir sniegti ieteikumi aprūpei, kurus klīnicists var izmantot, pielāgot attiecīgu variantu personas vēlmēm un vajadzībām.

VADLĪNIJAS DARBĪBAS JOMA UN MĒRĶIS

Šīs vadlīnijas ir paredzētas personu identificēšanai, kurām jāpārbauda dzimumšūnu patogēni *TP53* varianti, viņu pirmās pakāpes radnieku pārbaudei un personu ar dzimumšūnu patogēnu *TP53* variantu uzraudzībai (vēža skrīnings).

VADLĪNIJU KOPSAVILKUMS: NOVĒROŠANAS PROTOKOLS DZIMUMŠŪNU PATOĢĒNU *TP53* VARIANTU NESĒJIEM

Izmeklēšana	Periodiskums	Vecums, kad jāsāk	Vecums, kad jābeidz	Stāvoklis	Pierādījumi*
Klīniskā izmeklēšana bērniem, īpašu uzmanību pievēršot virilizācijas vai agrīnas pubertātes pazīmēm un asinsspiediena mērīšanai, un pacientiem, kuri saņēma staru terapiju, bazālo šūnu karcinomu rašanās staru terapijas izmantošanas vietā	Ik pēc 6 mēnešiem	Dzimšana	17 gadi		Mērens
	Katru gadu	18 gadi	-		Mērens
Visa ķermeņa MRI bez gadolīnija izmantošanas	Katru gadu	Dzimšana	-	Augsta vēža riska <i>TP53</i> variants** vai pacients, kas iepriekš ārstēts ar ķīmijterapiju vai staru terapiju	Mērens
		18 gadi	-		Spēcīgs
Krūšu MRI	Katru gadu	20 gadi	65 gadi		Spēcīgs
Smadzeņu MRI***	Katru gadu	Dzimšana	18 gadi	Augsta vēža riska <i>TP53</i> variants	Mērens
		18 gadi	50 gadi		Mērens
Vēdera dobuma ultrasonogrāfija	Ik pēc 6 mēnešiem	Dzimšana	18 gadi		Spēcīgs

Atruna: šī kopsavilkuma saturs ir balstīts uz "GUIDELINES FOR THE LI-FRAUMENI AND HERITABLE *TP53*-RELATED CANCER SYNDROMES: Guidelines for the identification of individuals who should be tested for germline disease-causing *TP53* variants and for their subsequent clinical management Final version (25.11.2019)"

Urīna steroīdi	Ik pēc 6 mēnešiem	Dzimšana	18 gadi	Ja vēdera dobuma ultrasonogrāfijas laikā grūti vizualizēt virsnieres	Vāja
Kolonoskopija***	Ik pēc 5 gadiem	18 gadi	-	Tikai tad, ja nēsātājs ir saņēmis vēdera dobuma staru terapiju iepriekšēja vēža ārstēšanai vai ja ģimenes anamnēzē ir kolorektālie audzēji, kas liecina par paaugstinātu ģenētisko risku.	Vāja

*Šī vērtēšana ir balstīta uz publicētajiem rakstiem un ekspertu pieredzi.

**Dzimumšūnu patogēnais *TP53* variants jāuzskata par "augsta riska" variantu, ja probandam ir attīstījies vēzis bērnībā; vai ģimenē ir novēroti vēža gadījumi bērnībā; vai šis variants jau ir konstatēts citās ģimenēs ar vēžiem bērniem; vai šis variants atbilst dominējošam-negatīvam missense variantam.

***Pirmā skenēšana jāveic ar I.V. Gadolīnija izmantošanu; bērniem smadzeņu MRI ir jākombinē ar visa ķermeņa MRI, lai smadzenes tiktu izmeklētas vismaz reizi 6 mēnešos.

GALVENIE IETEIKUMI

Ieteikumi vēža slimniekiem

Visiem pacientiem, kuri atbilst modificētajiem "Chompret kritērijiem", jāpārbauda *TP53* patogēnie varianti.

Bērniem un pusaudžiem jāpārbauda dzimumšūnu *TP53* varianti, ja viņiem ir: Hipodiploīda akūta limfoblastiska leukēmija (ALL); vai citādi neizskaidrojamas sonic hedgehog-driven medulloblastomas; vai žokļa osteosarkoma.

Atruna: šī kopsavilkuma saturs ir balstīts uz "GUIDELINES FOR THE LI-FRAUMENI AND HERITABLE *TP53*-RELATED CANCER SYNDROMES: Guidelines for the identification of individuals who should be tested for germline disease-causing *TP53* variants and for their subsequent clinical management Final version (25.11.2019)"

Pacientiem, kuriem staru terapijas vietā attīstās otrs primārais *TP53* audzējs, jāpārbauda dzimumšūnu *TP53* varianti.

A. Pacientiem, kas vecāki par 46 gadiem un kuriem ir krūts vēzis bez personīgās vai ģimenes anamnēzes, kas atbilst "Chompret kritērijiem", pārbaudīt dzimumšūnu *TP53* variantus nevajag.

B. Ikvienam pacientam, kuram ir izolēts krūts vēzis un kas neatbilst "Chompret kritērijiem", un kuram ir identificēts patogēnais *TP53* variants, jāvirza uz ekspertu multidisciplināru konsīliju.

Bērni ar jebkuru vēzi no dienvīdu un dienvīdastrumu Brazīlijas ģimenēs jāpārbauda uz p.R337H Brazīlijas ciltstēva dzimumšūnas *TP53* variantu.

Presimptomātiskas pārbaudes ieteikumi veseliem indivīdiem

Indivīdu ar dzimumšūnu patogēniem *TP53* variantiem pieaugušajiem pirmās pakāpes radniekiem jāpiedāvā veikt dzimumšūnas *TP53* variantu analīzi.

Ja aktualizēta informācija, kas amatojoties uz datubāžu un reģistru datiem, liecina, ka *TP53* variants ir uzskatāms ar augsta riska vēža attīstības variantu, kas saistīts ar augstu vēža risku bērnībā, tad *TP53* testēšana *TP53* pozitīvu personu pirmās pakāpes radniekiem sistemātiski jāpiedāvā jau kopš dzimšanas.

Dzimumšūnu patogēnais *TP53* variants jāuzskata par "augsta riska" variantu, ja probandam ir attīstījies vēzis bērnībā; vai ģimenē ir novēroti vēža gadījumi bērnībā; vai šis variants jau ir konstatēts citās ģimenēs ar vēžiem bērniem; vai šis variants atbilst dominējošam-negatīvam missense variantam.

Nevajag sistemātiski piedāvāt tādu indivīdu pirmās pakāpes radnieku testēšanu bērnībā, kuriem ir dzimumšūnu patogēnie *TP53* varianti, ja atjaunināta informācija, pamatojoties uz datu bāzēm un reģistriem, liecina, ka variantu var uzskatīt par zema vēža riska *TP53* variantu un tas nerada augstu vēža risku bērnībā:

Probandam vēzis neattīstījās bērnībā; un vēzis bērniem ģimenē nav novērots; un šis variants nav atklāts citās ģimenēs, kurās ir atklāts vēzis bērniem; un

šis variants neatbilst dominējošam-negatīvam missense variantam

Pirmās pakāpes radnieku testēšana bērnībā personām ar dzimumšūnu patogēniem *TP53* variantiem ir jāapspriež ar viņu vecākiem, ja vēzis ir noticis agrīnā pieaugušā vecumā (līdz 31 gada vecumam)

Atruna: šī kopsavilkuma saturs ir balstīts uz "GUIDELINES FOR THE LI-FRAUMENI AND HERITABLE *TP53*-RELATED CANCER SYNDROMES: Guidelines for the identification of individuals who should be tested for germline disease-causing *TP53* variants and for their subsequent clinical management Final version (25.11.2019)"

ģimenē vai ja nav pietiekamu pierādījumu datu bāzēs vai reģistros, lai noteiktu bērnu vēža risku. Nepieciešams apspriest visus ieguvumus un negatīvus momentus pirms tiek pieņemts lēmums, lai bērnam veiktu dzimumšūnu patogēnu *TP53* variantu analīzi.

PSIHOLOĢISKĀS VAJADZĪBAS

Dzimumšūnu patogēnie *TP53* varianti bērniem un jauniešiem rada paaugstinātu vēža risku, skrīninga un profilakses programmas izraisa lielu stresu gan indivīdam, gan viņa ģimenei. Ģimenē pārmantota vēža predispozīcijas diagnoze saistīta ar ilgstošu vēža iespējamības apzināšanos, slimības pieredzi un paredzot samazinātu paredzamo dzīves ilgumu. Šo ģimeņu locekļi bieži ir pārdzīvojuši tuvinieku nāvi, un pieredzējuši to, ka vairāki ģimenes locekļi vienlaikus slimo ar vēzi, kas var radīt smagu emocionālu slogu. Veselības aprūpes iestādes, kas nodrošina diagnostiku, un tam sekojošo uzraudzību, tiek mudināti veicināt atbalsta grupu veidošanu un turpināšanu gan klātienē, gan tiešsaistē, lai skartās personas atbalstītu cits citu.

Atruna: šī kopsavilkuma saturs ir balstīts uz "GUIDELINES FOR THE LI-FRAUMENI AND HERITABLE *TP53*-RELATED CANCER SYNDROMES: Guidelines for the identification of individuals who should be tested for germline disease-causing *TP53* variants and for their subsequent clinical management Final version (25.11.2019)"