

ERN GENTURIS Resumen en lenguaje sencillo:

Recomendaciones para la identificación de las personas que deberían someterse al estudio genético para identificar variantes genéticas en línea germinal del gen TP53 y para su posterior manejo clínico

INTRODUCCIÓN

El gen *TP53* es susceptible de padecer alteraciones en su secuencia, a menudo llamadas mutaciones o variantes genéticas. Si estas variantes están presentes en todas las células del cuerpo, se denominan "variantes de la línea germinal". Esto es diferente de las variantes somáticas que sólo están presentes en los tejidos tumorales. Algunas variantes en línea germinal en el gen *TP53* pueden significar que las personas que las tienen una alta probabilidad de desarrollar ciertos tipos de cáncer, especialmente en las primeras etapas de la vida. Históricamente, la agrupación de estos cánceres se conocía como síndrome de Li-Fraumeni (LFS), pero debido a que hay muchas otras formas en que estos cambios en el gen *TP53* pueden causar cánceres, en esta guía se denominan "síndrome de cánceres hereditarios relacionados con *TP53* (h*TP53rc*)". No todos los cambios en *TP53* son dañinos, en la guía, los cambios en el gen *TP53* que se sabe que aumentan el riesgo de padecer cáncer en una persona se denominan "variantes *TP53* en línea germinal causantes de enfermedad". La guía clínica se basa en el criterios internacionales de Chompret para identificar individuos susceptibles de presentar alteraciones causantes de enfermedad en el gen *TP53*, "

El diagnóstico del síndrome h*TP53rc* lo realizan principalmente genetistas dedicados a cáncer hereditario y oncólogos tanto pediátricos como de adultos. El diagnóstico del síndrome h*TP53rc* es difícil debido a la amplia gama de presentaciones clínicas (es decir, síntomas clínicos) y la gran variabilidad en la edad de aparición de los tumores entre familias o dentro de la misma familia. Las variantes en línea germinal en *TP53* que causan la enfermedad (o patogénicas) se pueden detectar en pacientes con cáncer con o sin antecedentes familiares de cáncer.

Las personas portadores de variantes patogénicas en línea germinal en *TP53* tienen un alto riesgo de desarrollar múltiples cánceres primarios a lo largo de su vida. Una vez que las personas desarrollan su primer tumor, el tratamiento con radioterapia y ciertas quimioterapias pueden aumentar el riesgo de desarrollar otros tipos de cáncer. Por lo tanto, las pruebas para detectar variantes patogénicas en *TP53* deben realizarse antes de comenzar el tratamiento. Y si se encuentra una variante *TP53* patogénica,

Descargo de responsabilidad: El contenido de este resumen se basa en las "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)"

deben priorizarse los tratamientos quirúrgicos o ablativos, evitando, si es posible, la radioterapia y utilizando sólo quimioterapias no genotóxicas.

OBJETIVOS DE LA GUIA CLÍNICA

La guía del síndrome *hTP53rc* se creó para ayudar a los profesionales de la salud a proporcionar los enfoques más actualizados para el diagnóstico y la vigilancia de personas sin cáncer y pacientes con cáncer portadores de variantes patogénicas en el gen *TP53*. La guía se basó en la mejor evidencia y el consenso de expertos en el cuidado de personas con *hTP53rc*. Presenta recomendaciones para ayudar a ofrecer la mejor atención, pero un médico, manteniendo una conversación franca con la persona afectada, puede adaptar la atención adecuada a las preferencias y necesidades de la persona.

ALCANCE Y PROPÓSITO DE LA GUIA CLINICA

El alcance de esta guía es la identificación de personas que deben someterse a pruebas para detectar variantes patogénicas en línea germinal en *TP53*, pruebas de sus familiares de primer grado y para el seguimiento (detección precoz de cáncer) de personas con una variante patogénica en línea germinal en *TP53*.

RESUMEN DE LA GUÍA: PROTOCOLO DE VIGILANCIA EN PORTADORES DE VARIANTES PATOGENICAS EN *TP53* EN LÍNEA GERMINAL

Examen	Periodicidad	edad para empezar	Edad para terminar	Condición	Evidencia*
Examen clínico, en niños, con atención específica a los signos de virilización o pubertad temprana, control de la presión arterial y, en pacientes que recibieron radioterapia, vigilancia de la posible aparición de carcinomas basocelulares en el campo de la radioterapia	Cada 6 meses	Nacimiento	17 años		Moderado
	Anual	18 años	-		Moderado

Descargo de responsabilidad: El contenido de este resumen se basa en las "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)"

Resonancia magnética (RM) de cuerpo entero sin realce con gadolinio	Anual	Nacimiento	-	Variante <i>TP53</i> de alto riesgo de cáncer** o paciente previamente tratado con quimioterapia o radioterapia	Moderado
		18 años	-		Fuerte
RM de mama	Anual	20 años	65 años		Fuerte
RM cerebral***	Anual	Nacimiento	18 años	Variante <i>TP53</i> de alto riesgo de cáncer	Moderado
		18 años	50 años		Moderado
Ecografía abdominal	Cada 6 meses	Nacimiento	18 años		Fuerte
esteroides en la orina	Cada 6 meses	Nacimiento	18 años	Cuando la ecografía abdominal no permite obtener una imagen adecuada de las glándulas suprarrenales	Débil
Colonoscopia***	cada 5 años	18 años	-	Sólo si el portador recibió radioterapia abdominal para el tratamiento de un cáncer previo o si hay antecedentes familiares de tumores colorrectales que sugieran un mayor riesgo genético	Débil

*Esta calificación se basa en artículos publicados y consenso de expertos.

**Una variante patogénica en *TP53* en línea germinal se debe considerar como de "alto riesgo" si el caso índice ha desarrollado un cáncer infantil; o se han observado cánceres infantiles dentro de la familia; o esta variante ya ha sido detectada en otras familias con cánceres infantiles; o esta variante corresponde a una variante missense dominante-negativa.

Descargo de responsabilidad: El contenido de este resumen se basa en las "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)"

***La primera exploración debe realizarse con contraste de gadolinio endovenoso; en los niños, la resonancia magnética del cerebro debe alternarse con la resonancia magnética de cuerpo entero, de modo que se tomen imágenes del cerebro al menos cada 6 meses.

PRINCIPALES RECOMENDACIONES

Recomendaciones para pacientes con cáncer

Todos los pacientes que cumplan con los "Criterios de Chompret" modificados deberían someterse a pruebas para detectar variantes patogénicas en el gen *TP53*.

Los niños y adolescentes deberían someterse a pruebas para detectar variantes en *TP53* en línea germinal *TP53* si presentan: leucemia linfoblástica aguda hipodiploide (LLA); o meduloblastoma asociado a la ruta sonic hedgehog ; u Osteosarcoma de mandíbula

Los pacientes que desarrollen un segundo tumor central primario *TP53*, dentro del campo de la radioterapia, deberían someterse a pruebas para detectar variantes patogénicas en el gen *TP53*.

A. Pacientes mayores de 46 años que presenten cáncer de mama sin antecedentes personales o familiares que cumplan con los "Criterios de Chompret" no deberían someterse a la prueba para detectar variantes patogénicas en el gen *TP53*

B. Cualquier paciente que presente cáncer de mama aislado y que no cumpla con los "Criterios de Chompret", en quien se haya identificado una variante patogénica en el gen *TP53*, debe ser remitida a un equipo multidisciplinario de expertos para su evaluación .

Los niños con cualquier tipo de cáncer cuyas familias procedan del sur y sureste de Brasil deberían someterse a la prueba para identificar la de la variante fundadora brasileña en el gen *TP53* en línea germinal, p.R337H

Recomendaciones de pruebas presintomáticas para personas sin cáncer

A los familiares adultos de primer grado de personas con variantes patogénicas en *TP53* en línea germinal se les debe ofrecer sistemáticamente pruebas para detectar si han heredado la misma variante en *TP53* en línea germinal.

Descargo de responsabilidad: El contenido de este resumen se basa en las "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)"

El estudio genético en niños familiares de primer grado de personas portadoras de variantes patogénicas en *TP53* en línea germinal debería ofrecerse sistemáticamente durante la infancia si el conocimiento, actualizado basado en bases de datos y registros, muestra que la variante genética puede ser considerada como una variante en *TP53* de alto riesgo de padecer cáncer en la infancia, es decir, una variante genética que confiere un alto riesgo de cáncer en la infancia:

El caso índice ha desarrollado un cáncer infantil; o

Se han observado cánceres infantiles dentro de la familia; o

Esta variante ya se ha detectado en otras familias con cánceres infantiles; o

Esta variante corresponde a una variante missense dominante-negativa

El estudio genético en niños familiares de primer grado de personas con variantes patogénicas en *TP53* en línea germinal no debería ofrecerse sistemáticamente durante la infancia si el conocimiento, actualizado basado en bases de datos y registros, muestra que la variante puede considerarse como una variante *TP53* de bajo riesgo de cáncer durante la infancia y, por lo tanto, no confieren un alto riesgo de padecer cáncer en la infancia:

El caso índice no ha desarrollado un cáncer infantil; y

No se han observado cánceres infantiles dentro de la familia; y

Esta variante aún no se ha informado en otras familias con cánceres infantiles; y

Esta variante no corresponde a una variante missense dominante negativa

El estudio genético en niños familiares de primer grado de personas con variantes patogénicas en *TP53* en línea germinal debería discutirse con sus padres si los cánceres han ocurrido en la edad adulta temprana (antes de los 31 años) en la familia, o si no hay pruebas suficientes en las bases de datos o registros para determinar el riesgo de cáncer infantil. Esta discusión debe abordar la posible sobrecarga y los beneficios inciertos que suponen la realización de pruebas de vigilancia en la infancia, antes de que se tome la decisión de evaluar al niño para saber si es portador o no de una variante patogénica en el gen *TP53* en línea germinal.

NECESIDADES PSICOLOGICAS

Las variantes patogénicas en el gen *TP53* en línea germinal provocan un mayor riesgo de padecer cáncer en niños y adultos jóvenes, por lo que los programas de detección y prevención significan una gran carga tanto para el individuo como para su familia. El diagnóstico, en una familia, de una

Descargo de responsabilidad: El contenido de este resumen se basa en las "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)"

predisposición hereditaria al cáncer se asocia a una concenciación aa largo plazo de padecer cáncer, experiencias de enfermedad y anticipación de una esperanza de vida reducida. Esas familias a menudo han sido testigos de la muerte de seres queridos y han visto a varios miembros de la familia sufrir varios cáncer de forma simultánea, lo que puede resultar en una severa carga emocional. Se recomienda que los servicios que ofrece estos diagnósticos, y la consecuente vigilancia , promuevan la creación y mantenimiento de grupos de apoyo, ya sea en persona o en línea, para que las personas afectadas se apoyen entre sí.

Descargo de responsabilidad: El contenido de este resumen se basa en las "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)"