

CARTA AL EDITOR

Importancia del diagnóstico y la vigilancia de pacientes con predisposición genética al cáncer: a propósito del gen *TP53*

Marjorie Guerrero-Juscamayta¹, Kelly Franco-Bustamante², Vicente Cruzate Cabrejos^{3,4}, Gioconda Manassero-Morales⁵, Julio A. Poterico⁶

¹ Escuela de Medicina Humana, Universidad Norbert Wiener, Lima, Perú

² Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

³ Servicio de Especialidades Médicas, Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé, Lima, Perú

⁴ Escuela de Medicina, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú

⁵ Instituto de Medicina Genética, Lima, Perú

⁶ Facultad de Medicina Humana, Universidad de Piura, Lima, Perú

Citar como:

Guerrero-Juscamayta M, Franco-Bustamante K, Cruzate Cabrejos V, Manassero-Morales G, Poterico JA. Importancia del diagnóstico y la vigilancia de pacientes con predisposición genética al cáncer: a propósito del gen *TP53*. *Investig Innov Clin Quir Pediatr*. 2023;1(2):74-6. doi:10.59594/iicqp.2023.v1n2.70

Autor corresponsal:

Julio A. Poterico
Dirección: Av. Alfonso Ugarte 825, Lima 15001, Perú
Teléfono: +51 995 912 622
Correo electrónico: julio.poterico@udep.edu.pe

ORCID iDs

Marjorie Guerrero-Juscamayta
 <https://orcid.org/0009-0005-8361-6023>
Kelly Franco-Bustamante
 <https://orcid.org/0000-0002-7480-4832>
Vicente Cruzate Cabrejos
 <https://orcid.org/0000-0003-2490-2001>
Gioconda Manassero-Morales
 <https://orcid.org/0000-0002-0466-8548>
Julio A. Poterico
 <https://orcid.org/0000-0001-7838-3505>

Recibido : 17/10/2023

Aprobado : 23/10/2023

Publicado : 29/12/2023



Esta es una publicación con licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Copyright © 2023, Los autores

Sr. Editor,

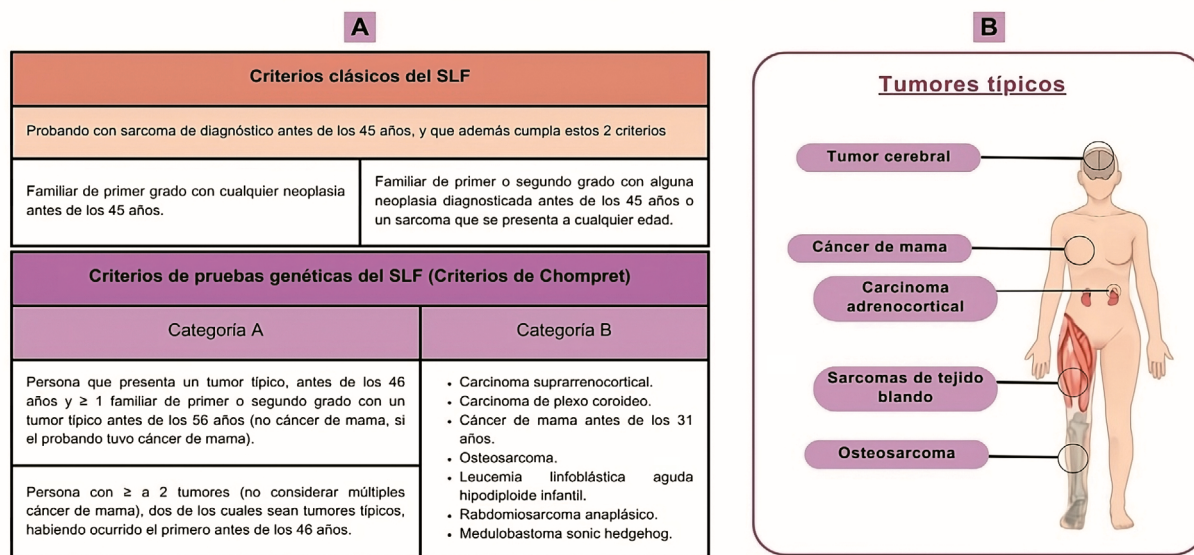
El síndrome de Li-Fraumeni (SLF; OMIM #151623) es un síndrome de predisposición al cáncer hereditario, con un patrón de herencia dominante autosómico y con un riesgo elevado de desarrollar neoplasias de aparición temprana en cualquier etapa de vida. El espectro tumoral es amplio e incluye más frecuentemente a los tumores del sistema nervioso central, carcinoma adrenocortical, osteosarcomas, sarcomas, neoplasias malignas hematológicas y cáncer de mama. Neoplasias raras como tumoraciones de plexos coroides, leucemia linfoblástica aguda con hipodiploidía, rhabdomioma anaplásico, meduloblastoma subtipo Sonic Hedgehog (SHH) y el osteosarcoma son altamente sugestivos del SLF (1). Por lo tanto, el SLF representa uno de los síndromes de predisposición al cáncer más característicos y conocidos, afectando a los pacientes en cualquier grupo etario.

Esta condición monogénica fue descrita por primera vez en 1969 por Frederick Li y Joseph Fraumeni, quienes observaron una alta frecuencia de diferentes tipos de cáncer en grupos familiares (2). En 1990, Malkin identificó una mutación en la línea germinal del gen *TP53*—cuya proteína se considera como “el guardián del genoma”—estrechamente relacionada con fenotipo de SFL (2), y estudios posteriores revelaron que aproximadamente el 70% de familias con SFL albergan alguna mutación en la línea germinal de *TP53* (3).

Las alteraciones más frecuentes informadas en la línea germinal de *TP53* son las mutaciones sin sentido, representando aproximadamente el 75% de los casos y afectando en un 97% los residuos dentro del dominio de unión al ADN. En este dominio se han identificado seis mutaciones en puntos críticos para los codones 175, 245, 248, 249, 273 y 282 (3).

Malkin et al. sugirieron que para el año 1990, alrededor de mil familias de 172 países padecían del SFL (4). Es evidente que este número de portadores de mutaciones en *TP53* se ha incrementado en las últimas dos décadas por los avances en las metodologías diagnósticas en genómica y el acceso cada vez mayor a las mismas. Por ejemplo, en Brasil, se reporta la prevalencia más alta del mundo concentrada en las áreas del Sur y Sureste de este país, estimándose una prevalencia de un caso de SFL en 300 habitantes, lo que excluye a esta condición de la categoría de enfermedad rara para esta zona geográfica. Esta alta frecuencia poblacional de portadores con alteraciones genéticas en *TP53* se debe a la presencia de una variante patogénica fundadora (p.R337H) circulando en dicha región (2,5). Para el resto del mundo la prevalencia de individuos con mutaciones patogénicas y probablemente patogénicas en *TP53* se estima que oscila entre 1 en 3 555 a 1 en 5 476 habitantes (6), con una distribución y presentación variable.

La caracterización fenotípica del SFL ha evolucionado desde el descubrimiento del gen, ya que no todos los pacientes con criterios clínicos para SFL presentan alteraciones genéticas en *TP53*, ni todos los portadores de variantes patogénicas y probablemente patogénicas en este gen desarrollarán neoplasias asociadas al SFL. Por tanto, ya se toma en cuenta en instancias internacionales una nueva clasificación fenotípica para SFL, recientemente propuesta por Kratz et al. (7). Las figuras 1 y 2 detallan respectivamente la presentación fenotípica y neoplasias asociadas a SFL.



A, Criterios clásicos y Criterios de Chompret para el diagnóstico del Síndrome de Li-Fraumeni. B, Tumores típicos asociados al Síndrome de Li-Fraumeni. SLF: Síndrome de Li-Fraumeni. Figura basada y adaptada según la publicación de Kratz et al.(7).

Figura 1. Criterios para el diagnóstico del síndrome de Li-Fraumeni.

Espectro de Li-Fraumeni					
Síndrome de Li-Fraumeni fenotípico	Síndromes de cáncer hereditarios relacionados con gen TP53				
	Síndrome de Li-Fraumeni	Síndrome de Li-Fraumeni atenuado	Síndrome de Li-Fraumeni incidental	Portador de Síndrome de Li-Fraumeni	Portador de Síndrome de Li-Fraumeni atenuado
Persona no portadora de variante patógena/probablemente patógena en línea germinal de TP53 (o mosaico de línea germinal).	Persona portadora de variante patógena/probablemente patógena en línea germinal de TP53 (o mosaico de línea germinal).	Persona portadora de variante patógena/probablemente patógena en línea germinal de TP53 (o mosaico de línea germinal).	Persona portadora de variante patógena/probablemente patógena en línea germinal de TP53 (o mosaico de línea germinal).	Persona portadora de variante patógena/probablemente patógena en línea germinal de TP53.	Persona portadora de variante patógena/probablemente patógena en línea germinal de TP53.
y	y	y	y	y	y
Ninguna otra explicación genética.	Satisface los criterios de prueba del síndrome de Li-Fraumeni y/o cualquier cáncer antes de los 18 años.	(Antecedente de) cáncer que no satisface los criterios de prueba del síndrome de Li-Fraumeni.	Sin (antecedente de) cáncer.	Sin (antecedente de) cáncer.	Sin (antecedente de) cáncer.
y	y	y	y	y	y
Satisface los criterios clásicos del síndrome de Li-Fraumeni o la categoría A de los Criterios de Chompret.	Sin cáncer antes de los 18 años.	Sin SLF o SLF atenuado en la familia.	Síndrome de Li-Fraumeni en la familia.	Síndrome de Li-Fraumeni atenuado en la familia.	Síndrome de Li-Fraumeni atenuado en la familia.

Definición del espectro clínico de Li-Fraumeni, en relación a la presencia o ausencia de variante patógena/probablemente patógena, edad de presentación de cáncer y cumplimiento de los criterios de prueba del síndrome de Li-Fraumeni. Figura basada y adaptada según la publicación de Kratz et al.(7). La escala de colores celestes muestra la "intensidad" del fenotipo.

Figura 2. Espectro de Li-Fraumeni y síndromes de cáncer hereditarios relacionados con gen TP53.

Actualmente existen guías de práctica clínica para el manejo y seguimiento de pacientes con SLF(1). Para lograr esto, expertos mundiales establecieron registros de pacientes y familias con SFL, contribuyendo con el conocimiento de qué riesgos existen en las personas que poseen una mutación en el gen TP53, y cómo debía ser su manejo. Estos hallazgos han

venido siendo compartidos con la comunidad médica a través de publicaciones científicas. De esta manera, en Estados Unidos y Canadá, la implementación de la vigilancia clínica en personas portadoras de mutaciones en TP53 permitió una mayor supervivencia general (88,8%) en comparación con los que no la recibieron (59,6%) (8).

Del total de pacientes con SLF, la mayor morbilidad y pérdida de años de vida a causa de tumores malignos la presentan los pacientes pediátricos. Esto se debe a la presencia de tumores altamente agresivos y recurrentes como el rhabdomioma, leucemia linfoblástica aguda, carcinoma adrenocortical, sarcomas, entre otros (1–3,5,7). Por lo que la identificación de familias con SLF puede ayudar a detectar a los niños portadores de variantes patogénicas en *TP53*, y así establecer medidas de diagnóstico precoz, tratamiento oportuno y vigilancia más específica asociada al riesgo de cáncer en estos pacientes.

En el Perú se desconoce de una base de datos disponible públicamente o un reporte científico sobre las familias con predisposición genética al cáncer y su distribución geográfica o según ancestría. Es preciso poder conocer estas variables y estadísticas, así como los tipos de alteración genética y fenotipo presente en la población peruana adulta y pediátrica. Con esto se podrá tener un panorama más claro de qué grupos poblacionales requieren mayor inversión presupuestal sanitaria para prevención, diagnóstico y tratamiento.

Además de reducir la exposición a la radiación diagnóstica y terapéutica, evitar carcinógenos y fomentar hábitos saludables, así como la detección temprana de neoplasias, se están explorando innovadoras perspectivas en la atención de pacientes y familias con SLF. Recientes investigaciones consideran la presencia de las mutaciones germinales (9). Entre estas estrategias, la letalidad sintética y la biopsia líquida han surgido como enfoques notables. La letalidad sintética se centra en atacar selectivamente células cancerosas que tienen mutaciones ausentes en las células normales (9). Por otro lado, la biopsia líquida también ofrece esperanzas para los pacientes portadores de mutaciones en *TP53*, ya que facilita la detección temprana de la enfermedad y recaídas (10). Estas medidas tienen el potencial de ser implementadas en Perú.

En resumen, la detección temprana de familias con SLF puede ayudar a detectar pacientes pediátricos con predisposición al cáncer. El manejo de estos pacientes amerita una personalización según su tipo de mutación y grupo etario. Además, es imperativo que Perú establezca un registro nacional que contemple a los pacientes con predisposición genética al cáncer y que estos datos se difundan adecuadamente a través de publicaciones científicas. Esto no solo beneficiará a los pacientes y sus familias, sino que también avanzará significativamente en la comprensión y distribución de recursos para pacientes con cáncer y enfermedades raras.

Contribución de autoría: MGJ, JAP conceptualizar la idea. MGJ, JAP, KFB, VCC y GMM participaron en la redacción y revisión del manuscrito.

Financiamiento: Autofinanciado

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Heras AB, Ramon Y Cajal T, Pineda M, Aguirre E, Graña B, Chirivella I, et al. SEOM clinical guideline on heritable TP53-related cancer syndrome (2022). *Clin Transl Oncol.* 2023;25(9):2627-33. doi: 10.1007/s12094-023-03202
2. LFS Association [Internet]. [citado 17 de octubre 2023]. History of Li-Fraumeni Syndrome (LFS) and the LFS Association. Disponible en: <https://www.lfsassociation.org/50-years-of-lfs/>
3. Olivier M, Eeles R, Hollstein M, Khan MA, Harris CC, Hainaut P. The IARC TP53 database: new online mutation analysis and recommendations to users. *Hum Mutat.* 2002;19(6):607-14. doi: 10.1002/humu.10081
4. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH, 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/science.1978757
5. Garritano S, Gemignani F, Palmero EI, Olivier M, Martel-Planche G, Le Calvez-Kelm E, et al. Detailed haplotype analysis at the TP53 locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect. *Hum Mutat.* 2010;31(2):143-50. doi: 10.1002/humu.21151
6. Orpha.net [Internet]. [citado 17 de octubre 2023]. Síndrome de Li-Fraumeni. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=524#:~:text=E1%20SLF%20est%C3%A1%20causado%20por,del%20crecimiento%20y%20la%20apoptosis.
7. Kratz CP, Freycon C, Maxwell KN, Nichols KE, Schifman JD, Evans DG, et al. Analysis of the Li-Fraumeni Spectrum Based on an International Germline TP53 Variant Data Set: An International Agency for Research on Cancer TP53 Database Analysis. *AMA Oncol.* 2021;7(12):1800-5. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4398
8. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1295-305. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30249-2
9. Fang B. Development of synthetic lethality anticancer therapeutics. *J Med Chem.* 2014;57(19):7859-73. doi: 10.1021/jm500415t
10. Wong D, Luo P, Oldfield LE, Gong H, Brunga L, Rabinowicz R. Early Cancer Detection in Li-Fraumeni Syndrome with Cell-Free DNA. *Cancer Discov.* 2023. doi: 10.1158/2159-8290.CD-23-0456