



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GENÉTICA

**“Características clínicas y moleculares de pacientes con
Síndrome Li-Fraumeni diagnosticados en el Instituto Nacional
Enfermedades Neoplásicas.”**

Nombre del Autor: Jeny Ysabel Bazalar Montoya

Nombre del Asesor: Yasser Ciro Sullcahuaman Allende

LIMA – PERÚ

2019

2. Resumen

El Síndrome Li-Fraumeni es un síndrome causado por variantes patogénicas en el gen TP53 y conlleva a riesgo aumentado para desarrollar neoplasias malignas de tejido blando, hueso, mama, cerebro, carcinomas adrenocorticales y leucemias a edad temprana. El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas y moleculares de los pacientes con diagnóstico Síndrome Li-Fraumeni diagnosticados en Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Se realizará un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, y se incluirá a los pacientes con el diagnóstico molecular. Se utilizará una ficha de recolección de datos que será elaborada para este estudio, los datos obtenidos se ingresarán en una base de Microsoft Excel y se utilizará estadística descriptiva para los resultados.

Palabras claves: Li-Fraumeni, gen *TP53*, secuenciamiento.

3. Introducción:

El síndrome Li-Fraumeni (LFS del inglés “Li-Fraumeni Syndrome”), es un síndrome de predisposición al cáncer con edad de inicio temprana, el cual tiene un patrón de herencia autosómica dominante (1,2), y se estima una frecuencia de uno en 5000-20000(3,4).

El riesgo de desarrollar un cáncer es de aproximadamente 50% a los 30 años y de 90% a los 70(5), en mujeres el riesgo de desarrollar cáncer alcanza 100%, y para varones es de 73%(6,7), y están propensos a desarrollar un segundo, tercer, hasta cuarta neoplasia maligna(8). Los principales tumores incluidos en el espectro del síndrome son sarcoma de tejido blando y hueso, cáncer de mama, tumores cerebrales, carcinomas adrenocorticales y leucemias(9,10).

El diagnóstico clínico incluye un probando con sarcoma antes de los 45 años, más un familiar de primer grado con un cáncer antes de los 45 años y un pariente de primer o segundo grado con cualquier cáncer antes de los 45 años o sarcoma a cualquier edad(11), también debe ser sospechado en individuos quienes cumplen los criterios de Chompret(12), cáncer de mama con diagnóstico a edad temprana y no tiene identificada variante patogénica en gen *BRCA1* y *BRCA2*(13,14), individuos con carcinoma adrenocortical(15) o carcinoma de plexo coroideo independiente de historia familiar(16).

Este síndrome es causado por variantes patogénicas es el gen *TP53*, localizado en el cromosoma 17p13.1, alrededor de 80% de individuos con LFS tienen una variante patogénica detectada, 7-20% de estas variantes patogénicas son de novo, y aproximadamente 95% de variantes patogénicas son detectadas por método de secuenciamiento(17).

Estudios en diferentes poblaciones evalúan la edad de inicio de cáncer en estos pacientes, así como, los tipos de cáncer implicados en el espectro LFS, obteniendo resultados diversos, Nichols y cols. concluyen en su estudio que 23% de los pacientes de su población tiene otros tumores no relacionados en el espectro LFS(10); Olivier y cols. concluyen que dependiendo donde se ubique la variante patogénica se asocia con tumores cerebrales o carcinomas adrenales y dependiendo el tipo de variante se asocia con tumores cerebrales de edad de inicio más temprano(18). Un estudio en población australiana refiere que la edad de diagnóstico del cáncer de mama en pacientes con variante patogénica en *TP53* puede relacionarse con el tipo de la variante (13).

Un estudio realizado en población coreana muestra la heterogeneidad de variantes patogénicas en este gen *TP53*, y concluye que existen características clínicas del LFS compartidas y diferentes entre su población y población caucásica, por lo que sugieren estudios de mayor tamaño para establecer medidas de vigilancia para su población(19).

En Sudamérica, Brasil, se ha descubierto una variante patogénica, R337H, que sugieren tenga un efecto fundador y es más frecuente al Sur de Brasil, es 15 veces más prevalente que cualquier otra variante patogénica, y tiene su propia penetrancia, espectro de tumores y características bioquímicas(17).

Por lo expuesto anteriormente, este síndrome conlleva a una alta morbilidad y mortalidad por los riesgos elevados a diferentes tipos de cáncer, por esta razón es necesario realizar un diagnóstico temprano e identificar en la familia, mediante la detección de variante patogénica en *TP53*, quienes están en riesgo y de esta manera realizar el seguimiento, medidas de control y reducción de riesgo necesarias para prevención del cáncer.

No se ha encontrado publicaciones de casos peruanos con este síndrome hasta la presentación del proyecto y el presente estudio permitirá determinar las características clínicas y moleculares de este Síndrome en la población peruana y saber si las características fenotípicas y genotípicas son diferentes o similares a otras poblaciones.

Los resultados del estudio pretenden ser fuente de información para estudios futuros de que aborden diagnóstico, tratamiento y pronóstico de este síndrome. Que permitan elaborar o replantear protocolos y/o guías clínicas ajustadas a la población peruana. Que la comunidad científica conozca y se involucre en alianzas estratégicas para desarrollar trabajos multicéntricos y conseguir financiamientos para proyectos a largo plazo utilizando pruebas de secuenciación de última generación.

4. Objetivo:

Objetivo general:

- Determinar las características clínicas y moleculares de los pacientes con Síndrome Li-Fraumeni diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Objetivos específicos:

-Determinar número de neoplasias presentadas en los pacientes con Síndrome Li-Fraumeni diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

-Determinar la edad de diagnóstico de la primera neoplasia en los pacientes con Síndrome Li-Fraumeni diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

-Determinar el espectro de tumores de los pacientes con Síndrome Li-Fraumeni diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

-Determinar la frecuencia, ubicación y tipo de variantes patogénicas en gen *TP53* de los pacientes con Síndrome Li-Fraumeni diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

5. Material y método

a) Diseño del estudio: Observacional, retrospectivo y transversal.

b) Población: Todos los pacientes con Síndrome Li-Fraumeni diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017-2018.

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión:

-Paciente con diagnóstico clínico de Síndrome Li-Fraumeni realizado en Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

-Paciente que ha acudido a consultorio de genética médica en Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

-Paciente con la prueba de secuenciación del gen *TP53*.

Exclusión:

-Historias clínicas que no reporten los datos del estudio.

c) Definición operacional de variables:

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores finales	Instrumento
Edad al diagnóstico de primera neoplasia	Años cumplidos	cuantitativa	Discreta	Edad en años	Ficha de recolección de datos
Sexo	El que indique la Historia clínica	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino	Ficha de recolección de datos
Antecedentes familiares	Familiares con diagnóstico de cáncer de medular de tiroides	Cualitativas	Nominal	Sin historia familiar Con 1 familiar de 1er grado afectado Más de 1 familiar de primer grado afectado	Ficha de recolección de datos
Número de neoplasias	Cantidad de neoplasias que ha presentado el paciente.	Cuantitativa	Discreta	Número de la cantidad de neoplasias.	Ficha de recolección de datos
Espectro de tumores	Tipos de neoplasias presentadas en el paciente	Cualitativa	Nominal	Sarcoma de Tejido Blando Ostrosarcoma Cáncer De Mama Tumores Cerebrales Carcinomas Adrenocorticales Leucemias Otros	Ficha de recolección de datos
Variante patogénica del <i>TP53</i>	Resultado de la prueba de secuenciamiento Sanger.	Cualitativa	Nominal	Nombre de la variante según Nomenclatura de Human Genome Variation Society	Ficha de recolección de datos
Exón	Número del exón del gen donde es hallada	Cualitativa	Nominal	Número de la ubicación del exón	Ficha de recolección de datos

	la variante patogénica según la prueba secuenciamiento Sanger					de datos
Codón	Número del codon donde es hallada la variante genética según la prueba secuenciamiento Sanger	Cualitativa	Nominal	Número de la ubicación del codón	Ficha de recolección de datos	
Tipo de Variante patogénica del gen TP53	En relación a su potencial patogénico de la variante	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Silentes • Missense • Nosense • Frameshift • Splicing 	Ficha de recolección de datos	

d) Procedimientos y Técnicas:

Se procederá a la revisión de las historias clínicas mediante la plataforma SISINEN para la recolección de datos mediante un formulario virtual elaborado previamente que tendrá los ítems de acuerdo al anexo 1, si faltara algún dato se procederá a la revisión de historia la historia clínica física.

e) Aspectos éticos del estudio:

El proyecto será presentado al Comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para su aprobación y permiso para la ejecución del estudio. En todo el proceso de estudio se guardará absoluta reserva de los datos del paciente, considerando un código para cada paciente en la ficha de recolección de datos.

f) Plan de análisis:

La estadística descriptiva para variables cualitativas se presentará mediante frecuencias y proporciones. Para las variables cuantitativas medidas de tendencia central. Se utilizará el programa Microsoft Excel para la elaboración de la matriz de datos y la elaboración de tablas y gráficos.

6. Referencias bibliográficas

1. Li FP, Fraumeni JF. Rhabdomyosarcoma in Children: Epidemiologic Study and Identification of a Familial Cancer Syndrome. JNCI J Natl Cancer Inst. 1969;43(6):1365-73.
2. Li FP, Fraumeni JF. Soft-Tissue Sarcomas, Breast Cancer, and Other Neoplasms. Ann Intern Med. 1969;71(4):747.
3. Nichols KE, Malkin D. Genotype Versus Phenotype: The Yin and Yang of Germline TP53 Mutations in Li-Fraumeni Syndrome. J Clin Oncol. 2015;33(21):2331-3.
4. Lalloo F, Varley J, Ellis D, Moran A, O'Dair L, Pharoah P, et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history.

- Lancet (London, England). 2003;361(9363):1101-2.
5. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF, Nelson CE, Kim DH, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*. 1990;250(4985):1233-8.
 6. Chompret A, Brugières L, Ronsin M, Gardes M, Dessarps-Freichey F, Abel A, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer*. 2000;82(12):1932-7.
 7. Wu C-C, Shete S, Amos CI, Strong LC. Joint Effects of Germ-Line p53 Mutation and Sex on Cancer Risk in Li-Fraumeni Syndrome. *Cancer Res*. 2006;66(16):8287-92.
 8. Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF, Li FP. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(8):606-11.
 9. Ruijs MWG, Verhoef S, Rookus MA, Pruntel R, van der Hout AH, Hogervorst FBL, et al. 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;47(6):421-8.
 10. Nichols KE, Malkin D, Garber JE, Fraumeni JF, Li FP. Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(2):83-7.
 11. Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res*. 1988;48(18):5358-62.
 12. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, Brugières L, Pagés S, Feunteun J, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet*. 2001;38(1):43-7.
 13. Mouchawar J, Korch C, Byers T, Pitts TM, Li E, McCredie MRE, et al. Population-Based Estimate of the Contribution of TP53 Mutations to Subgroups of Early-Onset Breast Cancer: Australian Breast Cancer Family Study: Table 1. *Cancer Res*. 2010;70(12):4795-800.
 14. Lee DS, Yoon S-Y, Looi LM, Kang P, Kang IN, Sivanandan K, et al. Comparable frequency of BRCA1, BRCA2 and TP53 germline mutations in a multi-ethnic Asian cohort suggests TP53 screening should be offered together with BRCA1/2 screening to early-onset breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2012;14(2):R66.
 15. Libé R, Bertherat J. Molecular genetics of adrenocortical tumours, from familial to sporadic diseases. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(4):477-87.
 16. Gozali AE, Britt B, Shane L, Gonzalez I, Gilles F, McComb JG, et al. Choroid plexus tumors; management, outcome, and association with the Li-Fraumeni syndrome: The Children's Hospital Los Angeles (CHLA) experience, 1991-2010. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(6):905-9.
 17. Malkin D. Li-Fraumeni Syndrome. *Genes Vs Cancer*. 2011;2(4):475-84.
 18. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, Kleihues P, Hainaut P, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res*. 2003;63(20):6643-50.
 19. Park KJ, Choi HJ, Suh SP, Ki CS, Kim JW. Germline TP53 Mutation and Clinical Characteristics of Korean Patients With Li-Fraumeni Syndrome. *Ann Lab Med*. 2016;36(5):463-8.

7. Presupuesto y Cronograma

El presupuesto del presente estudio será autofinanciado

Tabla. Presupuesto

Recursos		Monto
Humano	Investigadores Colaboradores	
Materiales	Laptop	S/.1500
	Internet	S/.60
	Impresora	S/.600
	Papel bond	S/.10

El cronograma de actividades se llevará a cabo según la siguiente tabla

Tabla. Cronograma de actividades

	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
Elaboración del proyecto de investigación	x					
Aprobación del proyecto por el INEN		x				
Ejecución y recolección de datos			x			
Análisis y presentación de resultados				x		
Elaboración y aprobación del manuscrito final					x	
Envío del manuscrito a una revista científica para su publicación						x

8. Anexos

Anexo 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS.	
Características clínicas y moleculares de pacientes con Síndrome Li-Fraumeni diagnosticados en el INEN. Institución de estudio: <i>Instituto Nacional Enfermedades Neoplásicas</i> Autores: <i>Bazalar Montoya, Jeny; Sullcahuaman Allende, Yasser</i> Fecha de recolección: / / Código: Historia clínica:	
SOCIODEMOGRÁFICA	
<input type="checkbox"/> Edad al diagnóstico: <input type="checkbox"/> Género:	
ANTECEDENTES FAMILIARES Y CLÍNICA	
<input type="checkbox"/> Antecedentes familiares: () Sin historia familiar () Con 1 familiar de 1er grado afectado () Más de 1 familiar de primer grado afectado <input type="checkbox"/> Número de tumores: <input type="checkbox"/> Espectro de tumores: ()Sarcoma de Tejido Blando ()Ostrosarcoma ()Cáncer De Mama ()Tumores Cerebrales Carcinomas ()Adrenocorticales Leucemias ()Otros.....	
GENÉTICA	
<input type="checkbox"/> Resultado de prueba de secuenciamiento: <input type="checkbox"/> Exón: <input type="checkbox"/> Codon: <input type="checkbox"/> Tipo de variante ()Silentes ()Missense ()Nosense ()Frameshift ()Splicing	