

ERN GENTURIS Resumo em linguagem simples: Diretrizes para a identificação de indivíduos que devem ser testados para variantes *TP53* causadoras de doenças da linhagem germinativa e para seu gerenciamento clínico subsequente

INTRODUÇÃO

O gene *TP53* é alvo de alterações genéticas, muitas vezes chamadas de mutações ou variantes genéticas. Se essas variantes estiverem presentes em todas as células do corpo, elas são chamadas “variantes da linha germinativa”. Este contexto é diferente do contexto de variantes somáticas que estão presentes apenas em tecidos tumorais. Algumas variantes germinativas no gene *TP53* podem significar que as pessoas que as têm, apresentam um elevado risco de desenvolver certos tipos de cancro, especialmente no início da vida. Historicamente, este conjunto de cancros era conhecido como síndrome de Li-Fraumeni (LFS). No entanto, como existem muitas outras maneiras através das quais as alterações no *TP53* podem causar cancro, nesta diretriz optou-se pelo nome “síndrome de cancros hereditários relacionados ao *TP53* (h*TP53rc*)”.

Nem todas as alterações no *TP53* causam doença, e por isso nesta diretriz as alterações no gene *TP53* que são conhecidas por aumentar o risco de cancro numa pessoa são chamadas “variantes germinativas do *TP53* causadoras de doenças”. A diretriz baseia-se na abordagem reconhecida internacionalmente para testar as alterações do *TP53*, conhecida como “critérios Chompret”.

O diagnóstico da síndrome h*TP53rc* é realizado principalmente por Oncogeneticistas, oncologistas adultos ou pediátricos. O diagnóstico da síndrome h*TP53rc* é difícil, devido ao largo espectro de apresentações clínicas (ou seja, sintomas clínicos) e grande variabilidade na idade de aparecimento de tumores, quer entre famílias, quer no seio da mesma família. Variantes germinativas do *TP53* causadoras de doença podem ser detetadas em pacientes com cancro com ou sem história familiar de cancro.

Indivíduos portadores de variantes germinativas do *TP53* causadoras de doença têm um alto risco de desenvolver vários cancros primários ao longo da vida. A partir do momento em que um indivíduo, portador destas variantes, desenvolve o seu primeiro tumor, o tratamento com radioterapia e certas quimioterapias podem aumentar o risco de desenvolver outros cancros. Portanto, o teste para variantes germinativas do *TP53* causadoras de doença deve ocorrer antes de se iniciar o tratamento e num contexto de suspeita síndrome h*TP53rc*. E se for encontrada uma variante germinativa do *TP53*

Isenção de responsabilidade: O conteúdo deste resumo é baseado nas “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)”

causadora de doença, deve-se priorizar os tratamentos cirúrgicos ou ablativos, evitando a radioterapia quando possível e utilizando apenas quimioterapias não genotóxicas.

OBJETIVOS DIRETRIZES

A diretriz da síndrome *hTP53rc* foi criada para ajudar os profissionais de saúde a fazer o diagnóstico, o seguimento clínico e a vigilância de pessoas com variantes germinativas do *TP53* causadoras de doença, de acordo com o conhecimento mais atual disponível. Esta diretriz foi elaborada a partir das melhores evidências e no consenso de especialistas no cuidado de pessoas com *hTP53rc*. Apresenta recomendações para apoiar os cuidados específicos a estes doentes, que devem ser discutidos em contexto médico-doente e adaptadas de acordo com as preferências e necessidades de cada pessoa. A expectativa é que os médicos sigam esta diretriz, a menos que haja uma razão clínica convincente específica para um paciente individual não o fazer.

CONTEXTO E FINALIDADE DA DIRETRIZ

Esta diretriz tem como objetivo a identificação de indivíduos que devem ser testados para variantes germinativas do *TP53* causadoras de doença, para gerir testes genéticos nos parentes de primeiro grau, e para vigilância (triagem de cancro) de indivíduos portadores de variantes germinativas do *TP53* causadoras de doença.

RESUMO DA DIRETRIZ: PROTOCOLO DE VIGILÂNCIA EM PORTADORES DE VARIANTES GERMINATIVAS DO *TP53* CAUSADORAS DE DOENÇA.

Exame	Periodicidade	Idade para começar	Idade para terminar	Doença	Evidência*
Exame clínico, em crianças, com atenção específica aos sinais de virilização ou puberdade precoce e medição da pressão arterial e, em pacientes que receberam radioterapia, à ocorrência de carcinomas	A cada 6 meses	Nascimento	17 anos		Moderado
	Anual	18 anos	-		Moderado

Isenção de responsabilidade: O conteúdo deste resumo é baseado nas "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)"

basocelulares no campo da radioterapia					
Ressonância Magnética (RM) de corpo inteiro sem agentes de contraste à base de gadolínio	Anual	Aniversário	-	Variante no <i>TP53</i> de alto risco de cancro** ou paciente previamente tratado por quimioterapia ou radioterapia	Moderado
		18 anos	-		Forte
RM Mamária	Anual	20 anos	65 anos		Forte
RM do Cérebro***	Anual	Nascimento	18 anos	Variante no <i>TP53</i> de alto risco de cancro	Moderado
		18 anos	50 anos		Moderado
Ecografia abdominal	A cada 6 meses	Nascimento	18 anos		Forte
Esteroides urinários	A cada 6 meses	Nascimento	18 anos	Quando a ultrassonografia abdominal não permite uma imagem adequada das glândulas adrenais	Fraco
Colonoscopia***	A cada 5 anos	18 anos	-	Somente se o portador recebeu radioterapia abdominal para tratamento de cancro prévio ou se houver história familiar de tumores colorretais sugestivos de risco genético aumentado	Fraco

*Esta classificação é baseada em artigos publicados e consenso de especialistas.

**Uma variante germinativa do *TP53* causadora de doença deve ser considerada como de "alto risco" se o caso índice tiver desenvolvido um cancro infantil; ou se foram observados cancros infantis na

Isenção de responsabilidade: O conteúdo deste resumo é baseado nas "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)"

família; ou essa variante já foi detectada em outras famílias com cancro infantil; ou esta variante corresponde a uma variante missense dominante-negativa.

***A primeira varredura deve ser realizada com I.V. agentes de contraste à base de gadolínio; em crianças, a ressonância magnética do cérebro deve alternar com a ressonância magnética de corpo inteiro, para que o cérebro seja fotografado pelo menos a cada 6 meses.

PRINCIPAIS RECOMENDAÇÕES

Recomendações para pacientes com cancro

Todos os pacientes que cumpram "Critérios Chompret" modificados devem ser testados para variantes germinativas do *TP53* causadoras de doença.

Crianças e adolescentes devem ser testados para variantes germinativas do *TP53* causadoras de doença se apresentarem: Leucemia linfoblástica aguda hipodiplóide (LLA); ou meduloblastoma dirigido por ouriço sônico inexplicável; ou osteossarcoma da mandíbula

Pacientes que desenvolvem um segundo tumor primário do espectro principal do *TP53*, dentro do campo da radioterapia, devem ser testados para variantes germinativas de *TP53*

A. Pacientes com mais de 46 anos com cancro de mama, sem história pessoal ou familiar de cancro, que preencham os "Critérios Chompret" não devem ser testados para variantes germinativas de *TP53*

B. Qualquer paciente que apresente cancro de mama isolado e não preencha os "Critérios de Chompret", no qual uma variante germinativa de *TP53* causadora de doença tenha sido identificada, deve ser encaminhada para consulta multidisciplinar especializada para discussão

Crianças com qualquer tipo de cancro de famílias do sul e sudeste do Brasil devem ser testadas para a variante germinativa de *TP53* fundadora brasileira, conhecida como p.R337H

Recomendações de testes pré-sintomáticos para pessoas sem cancro

A parentes adultos de primeiro grau de indivíduos portadores de uma variante germinativa de *TP53* causadora de doença, deve ser oferecido sistematicamente o encaminhamento para teste genético e pesquisa da mesma variante germinativa no *TP53*

Isenção de responsabilidade: O conteúdo deste resumo é baseado nas "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)"

A testagem na infância, desde o nascimento, de parentes de primeiro grau de indivíduos com variantes germinativas do *TP53* causadoras de doenças, deve ser oferecida sistematicamente, e se, de acordo com o conhecimento mais atualizado com base em bancos de dados e registos, mostrar que a variante pode ser considerada como variante *TP53* de alto risco de cancro, e como variante que confere um alto risco de cancro na infância:

- O caso índice desenvolveu um cancro infantil; ou
- Cancros infantis foram observados na família; ou
- A variante já foi detectada em outras famílias com cancro infantil; ou
- A variante corresponde a uma variante missense dominante-negativa

A testagem na infância de parentes de primeiro grau de indivíduos com variantes germinativas do *TP53* causadoras de doença não deve ser oferecida sistematicamente se, de acordo com o conhecimento mais atualizado com base em bancos de dados e registos, se mostrar que a variante é considerada uma variante do *TP53* de baixo risco de cancro e que não confere alto risco de cancro na infância:

- O caso índice não desenvolveu cancro infantil; e
- Cancros infantis não foram observados na família; e
- Esta variante ainda não foi relatada em outras famílias com cancro infantil; e
- Esta variante não corresponde a uma variante missense dominante-negativa

O teste na infância de parentes de primeiro grau de indivíduos com variantes germinativas do *TP53* causadoras de doença deve ser discutido com os pais, se os cancros ocorreram na família no início da idade adulta (antes da idade de 31 anos), ou se não houver evidências suficientes em as bases de dados ou registos para determinar o risco de cancro infantil. Essa discussão deve abordar o fardo e os benefícios incertos da vigilância na infância, antes que seja tomada a decisão de testar a criança para variantes germinativas de *TP53*.

NECESSIDADES PSICOLÓGICAS

As variantes germinativas do *TP53* causadoras de doença aumentam o risco de cancro em crianças e adultos jovens, e implicam a integração em programas de vigilância e prevenção significam um alto

Isenção de responsabilidade: O conteúdo deste resumo é baseado nas "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)"

fardo tanto para o indivíduo quanto para a sua família. O diagnóstico de predisposição hereditária para cancro numa família, vem acompanhado com a consciência da possibilidade de desenvolvimento de cancro ao longo da vida, experiências de doença e antecipação de esperança média de vida reduzida. Essas famílias muitas vezes testemunharam a morte de entes queridos e viram vários membros da família sofrerem de cancro simultaneamente, o que pode resultar numa carga emocional severa. Os serviços que fornecem esses diagnósticos e a vigilância que se segue são incentivados a apoiar a formação e a continuação de grupos de apoio, sejam eles presenciais ou on-line, para que as pessoas afetadas se apoiem.

Isenção de responsabilidade: O conteúdo deste resumo é baseado nas "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)"