

ISSN 0120-4157

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Citación provisional:

Ossa CA, Molina G, Cock-Rada AM. Síndrome de Li-Fraumeni: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Biomédica*. 2016;36(3).

Recibido: 09-04-15

Aceptado: 07-01-16

Publicación en línea: 07-01-16

Síndrome de Li-Fraumeni: reporte de un caso y revisión de la literatura

Li-Fraumeni syndrome: Case report and literature review

Síndrome de Li-Fraumeni

Carlos Andrés Ossa ^{1,2}, Gustavo Molina ¹, Alicia María Cock-Rada ^{1,2,3}

¹ Departamento de Cirugía Oncológica Mama/Mastología, Instituto de Cancerología Las Américas, Medellín, Colombia

² Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

³ Unidad de Investigación Científica, Instituto de Cancerología las Américas, Medellín, Colombia

Correspondencia:

Carlos Andrés Ossa, Departamento Cirugía Oncológica de Mama, Instituto Cancerología Clínica Las Américas, carrera 70 N° 1-135, torre 5, Medellín, Colombia

Teléfono: (+574) 3409393; fax: (+574) 3423307

info@drandresossa.com

Contribución de los autores:

Carlos Andrés Ossa: médico tratante, coordinó el estudio clínico y paraclínico del paciente.

Gustavo Molina: médico tratante.

Alicia María Cock-Rada: realizó la valoración oncogenética e interpretación de los resultados moleculares

Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito y en la búsqueda de bibliografía.

El síndrome de Li-Fraumeni se caracteriza clínicamente por la aparición de tumores en múltiples órganos, generalmente a temprana edad. Esta condición hereditaria es causada por mutaciones germinales en el gen TP53, que codifica el gen supresor tumoral p53.

Se presenta el caso de una paciente de 31 años, con diagnóstico clínico y molecular del síndrome de Li-Fraumeni, quien presentó dos tumores sincrónicos a los 31 años: un leiomioma de antebrazo y un tumor filodes de mama. Tiene historia familiar de un hijo diagnosticado con un carcinoma cortical suprarrenal a los 3 años, quien falleció a los 5 años por la enfermedad. Adicionalmente, por línea materna, su abuela y bisabuela fallecieron de cáncer gástrico a los 56 y 60 años, respectivamente y la madre y una hermana de su abuelo materno presentaron cáncer de mama a edad mayor de 60 años y mayor de 40 años, respectivamente. Previa consejería genética, se ordena secuenciación completa y análisis de duplicaciones/deleciones en el gen TP53. El estudio molecular en una muestra de ADN de la paciente, extraído a partir de linfocitos de sangre periférica, reveló la mutación germinal c.527G>T (p.Cys176Phe) en el exón 5 del gen TP53, mutación deletérea descrita anteriormente en tejidos tumorales. Según nuestro conocimiento, este es el primer caso publicado en Colombia de SLF con diagnóstico molecular confirmado.

El diagnóstico y manejo del síndrome de Li-Fraumeni debe ser realizado por un equipo multidisciplinario y debe estar acompañado de consejería genética para el paciente y sus familiares.

Palabras clave: síndrome de Li-Fraumeni, genes TP53, asesoramiento genético, síndromes neoplásicos hereditarios, tumor filode, Colombia

Li-Fraumeni syndrome is clinically characterized by the development of tumors in multiple organs, often at a young age. This hereditary condition is caused by germline mutations in the gene TP53, which encodes the tumor suppressor gene p53.

We present the case of a 31 year-old woman, with clinical and molecular diagnosis of Li-Fraumeni syndrome, who was diagnosed with two synchronous tumors at age 31, an arm leiomyosarcoma and a breast Phyllodes tumor. Additionally, a son was diagnosed with cortical adrenocarcinoma at age 3 and died of cancer at age 5. The genetic test in our patient revealed the c.527G>T (p. Cys176Phe) germline mutation in exon 5 of the gene TP53, which has already been detected in tissues of different types of cancers. To our knowledge, this is the first case published in Colombia with confirmed molecular diagnosis of Li-Fraumeni syndrome.

The diagnosis and management of Li-Fraumeni syndrome should be done by a multidisciplinary team and should involve genetic counseling of the patient and family members.

Key words: Li-Fraumeni syndrome; genes, TP53; genetic counseling; neoplastic syndromes, hereditary; phyllodes tumor, Colombia

El síndrome de Li-Fraumeni fue descrito en 1969 por Li y Fraumeni (1) y es también conocido como síndrome SBLA por sus siglas en inglés (*Sarcoma, breast, leukemia, and adrenal gland*). El síndrome de Li-Fraumeni se caracteriza por la presencia de tumores en múltiples órganos, generalmente a edad temprana, siendo los más frecuentes los sarcomas de tejidos blandos, osteosarcomas, cáncer de mama en mujeres pre-menopáusicas, tumores cerebrales, leucemias agudas y cáncer de la corteza suprarrenal (2). Esta condición genética infrecuente se hereda con un patrón autosómico dominante y presenta penetrancia del ~70% en hombres y casi del 100% en mujeres. En el 70% de los pacientes con diagnóstico clínico del síndrome de Li-Fraumeni se encuentra una mutación germinal en el gen TP53. Los pacientes que cumplen con los criterios de Chompret tienen un 20% de probabilidad de presentar una mutación identificable en el gen TP53(3) (cuadro 1). Existen dos formas clínicas de esta enfermedad: el síndrome de Li-Fraumeni clásico y el síndrome Li-Fraumeni-like (cuadro 1). Éstos difieren en los criterios clínicos de clasificación de la enfermedad, encontrándose una menor prevalencia de mutaciones germinales en el gen TP53 en el síndrome Li-Fraumeni-like (3,4).

A continuación presentamos un caso clínico de síndrome de Li-Fraumeni identificado en el Instituto de Cancerología de la Clínica Las Américas, el cual es el primer caso publicado en Colombia con diagnóstico molecular confirmado.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 31 años de edad, Natural de Ebéjico, Antioquia, residente en Medellín, Colombia, quien es remitida al Servicio de Ortopedia Oncológica del Instituto de Cancerología por cuadro de 6 meses de evolución de

masa en codo derecho. El estudio histopatológico reportó un tumor estromal fuso celular y en el estudio de inmunohistoquímica se observó: actina de musculo liso y H- caldesmon positivos en las células neoplásicas, desmina positiva, Ki-67 positivo en 20% de las células neoplásicas, y CD34, proteína S100, CD31, calretinina y CD57 negativos.

Diagnóstico leiomioma subcutáneo

Durante el examen físico se identificó una lesión mamaria concomitante, por lo que es remitida al Servicio de Cirugía Oncológica de Mama, encontrándose una lesión sólida de 5cm en cuadrante superior externo de mama derecha. Se realiza mamografía y ecografía mamaria, con resultado Birads IV. Posteriormente, una biopsia con aguja gruesa reporta lesión de tipo sarcomatosa que favorece tumor filodes de alto grado vs. leiomioma. Por la historia del tumor en antebrazo derecho dos meses antes, con biopsia excisional que reportó leiomioma primario del antebrazo, se plantea como primera opción la posibilidad de metástasis a mama de un leiomioma vs la presencia de un segundo tumor primario sincrónico.

Antecedentes familiares

La paciente tuvo dos 2 hijos, uno de ellos fallecido a la edad de 5 años por la presencia de un carcinoma cortical suprarrenal diagnosticado a los 3 años, y una hija de 13 años de edad, sin antecedente de cáncer. Por línea materna, su abuela y la madre de su abuela fueron diagnosticadas con cáncer gástrico a los 56 y 60 años, respectivamente. La madre y una hermana de su abuelo materno presentaron cáncer de mama a edad mayor de 60 años y mayor de 40 años, respectivamente (figura 1).

Se programó la paciente para una cuadrantectomía central dentro de una mamoplastia oncológica y ampliación de márgenes a nivel del antebrazo derecho (La cirugía previa había sido realizada extra-institucionalmente). La patología quirúrgica reportó presencia de tumor filoide maligno de 7cm, bordes tumorales infiltrativos, celularidad estromal alta, conteo mitótico 21 mitosis x CAP, sobre crecimiento estromal presente y presencia de elementos heterólogos de tipo liposarcoma. Márgenes de resección: contacto extenso por el tumor. Los márgenes quirúrgicos del tumor en antebrazo fueron negativos.

Se presenta el caso en la Junta Médico-Quirúrgica (Staff) del Instituto de Cancerología donde se define que la paciente debe llevarse a mastectomía simple sin reconstrucción, seguida de radioterapia. No se consideró necesaria la radioterapia en antebrazo y no hubo indicación de manejo sistémico con quimioterapia ante la pobre evidencia del manejo sistémico en esta patología reportada en la literatura.

Ante la presencia de dos tumores de origen sarcomatoso sincrónicos y el antecedente de un hijo con carcinoma cortical suprarrenal a edad temprana, la paciente se envió a valoración por el Servicio de Oncogenética para descartar un síndrome de Li-Fraumeni, puesto que reunía criterios mayores para sospechar dicho síndrome. Previa consejería genética, se ordenó la secuenciación completa y análisis de duplicaciones/deleciones en el gen *TP53*.

El estudio molecular se realizó en un laboratorio comercial en una muestra de ADN de la paciente, extraído a partir de linfocitos de sangre periférica.

Se amplificaron los exones codificantes del gen TP53 por medio de reacción en cadena de la polimerasa, se visualizaron los fragmentos en un gel de agarosa al

3% y se purificaron los productos amplificados para la secuenciación directa por Sanger. Las secuencias obtenidas se compararon con la secuencia de referencia de Ensembl ENSG00000141510. El análisis de las variantes encontradas se realizó con herramientas bioinformáticas (PolyPhen-2, SIFT, Align GVDG). Se detectó la mutación deletérea c.527G>T (p.Cys176Phe) en el exón 5 del gen TP53. Este cambio de guanina por timina en el codón 527 genera un cambio del aminoácido cisteína por fenilalanina. Dicha mutación había sido descrita con anterioridad en tejido somático en diversos tipos de tumores (base de datos www.iarc.fr/p53)(5), lo cual confirma la presencia de una mutación germinal deletérea en la paciente. El caso se discute nuevamente en la Junta Médico-Quirúrgica y se realizan las siguientes recomendaciones basadas en las guías de la NCCN (6) (National Comprehensive Cancer Network, Guidelines:

Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Versión 1-2014):

- ❖ Mastectomía contralateral vs seguimiento con mamografía + resonancia magnética anual.
- ❖ Colonoscopia cada 2-5 años.
- ❖ Evaluación clínica anual incluyendo evaluaciones neurológicas y dermatológicas.
- ❖ Familiares en primer grado de consanguinidad: recomendar estudio de la mutación puntual, previa consejería genética, para definir estrategias de tamizaje y/o prevención de cáncer en portadores de la mutación.
- ❖ Realizar el estudio genético dirigido a la hija de la paciente de 12 años de edad.

Discusión

El gen TP53 es un gen supresor tumoral que se localiza en el brazo corto del Cromosoma 17 (17p13). El gen TP53 es conocido como el “guardián del genoma” porque se activa en respuesta a daños del ADN y señales de estrés celular (e.g. radiación, activación de oncogenes, acortamientos teloméricos, entre otros) para mantener la estabilidad del genoma. El gen TP53 codifica la proteína p53, que induce la transcripción de genes involucrados en la reparación del material genético, el control del ciclo celular y la inducción de la apoptosis. Por lo tanto, es común encontrar mutaciones en dicho gen en aproximadamente 50% de los cánceres (7).

Al día de hoy, se han descrito más de 250 mutaciones germinales en el gen TP53, causantes del síndrome de Li-Fraumeni. Inicialmente sólo se estudiaba en los pacientes con sospecha del síndrome, la región que codifica el dominio de unión al ADN (exón 5-8), por ser un “punto caliente” para mutaciones deletéreas (8,9). Actualmente, se recomienda estudiar toda la región codificante de dicho gen, acompañado del estudio de deleciones y duplicaciones, puesto que éstos se encuentran en el 1-5% de los casos de síndrome de Li-Fraumeni.

Con el advenimiento de las técnicas de secuenciación de nueva generación (*Next Generation Sequencing-NGS*), es común encontrar variantes no reportadas en la literatura o en las bases de datos, o alteraciones de significado clínico desconocido. Éstas representan un reto para el manejo clínico de estos pacientes y sus familiares, puesto que los riesgos de desarrollar cáncer son inciertos.

El síndrome de Li-Fraumeni se caracteriza por la gran heterogeneidad de manifestaciones y el amplio intervalo de edad en el cual se presentan los casos de

cáncer, lo cual hace difícil establecer guías únicas de detección temprana, cribado y manejo de esta patología. Sin embargo, el entendimiento epidemiológico que se ha logrado en los últimos años de esta enfermedad, permite determinar la edad y los sitios más prevalente de presentación de algunos tumores, siendo los más comunes para el grupo de 0 a 10 años, los sarcomas de tejidos blandos, los tumores cerebrales (10) y el carcinoma cortical suprarrenal; de 11 a 20 años, los tumores óseos; y en mayores de 20 años, cáncer de mama y tumores cerebrales (11,12).

Síndrome de Li-Fraumeni y cáncer de seno

Las mujeres con síndrome de Li-Fraumeni tienen un riesgo muy elevado de desarrollar cáncer de mama en edad pre-menopáusica. La mediana de edad para presentar cáncer de mama es de 33 años (12). En una serie publicada por Birch et al en 1994, el 32 % de la mujeres menores de 30 años con cáncer de mama presentaron una mutación en TP53, comparadas con el 0% de las mujeres mayores de 50 años en la misma cohorte del estudio (13).

Las mujeres con cáncer de mama de aparición temprana (menores de 30 años), negativas para una mutación en los genes *BRCA1* o *BRCA2*, tienen una probabilidad de 4%-8% de ser portadoras de una mutación en el gen TP53 (12-16).

Una característica interesante del cáncer de mama asociado a mutaciones en TP53, es que presenta un fenotipo predominantemente Receptor Hormonal positivo y Her2 positivo (17-19). En el estudio de Mascari et al, el 84% de los tumores de mama asociados al síndrome de Li Fraumeni fueron positivos para los receptores hormonales de estrógenos y progesterona y el 63% de los tumores

invasivos fueron positivos para Her2/neu (17). En otro estudio presentado en el 2012 por Melhem-Bertrand et al., donde se estudiaron mujeres a las que se les realizó un estudio genético para TP53 por sospecha del síndrome de Li-Fraumeni, el 67% de los casos de cáncer de mama con mutaciones en el gen TP53 fueron Her2 positivo, comparado con el 25% de los controles con cáncer de mama cuyo resultado fue negativo para mutaciones en el gen TP53 (19).

Los tumores filodes malignos de mama pueden estar asociados al síndrome de Li-Fraumeni, como en el caso de nuestra paciente, sin embargo, estos no son tan frecuentes como los tumores de estirpe epitelial (19-21). Hasta el momento los casos de cáncer de mama masculino asociados al síndrome de Li Fraumeni han sido poco reportados. la evidencia y recomendaciones de manejo de estos pacientes ha sido basadas en series de casos, por lo que se hace necesario estudios clínicos aleatorizados que evalúen estrategias de Cribado en portadores de mutaciones en línea germinal en Tp53 dado la baja penetrancia de este polimorfismo (22).

Conclusión

El síndrome de Li-Fraumeni es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por la aparición de una gran variedad de tumores a edad temprana. Aunque ésta es una entidad poco frecuente, es necesario identificar estos pacientes para realizarles un seguimiento y manejo adecuados. Además, se les debe brindar consejería genética al paciente y a sus familias, puesto que los familiares en primer grado de consanguinidad de un individuo portador de una mutación germinal en el gen TP53, tienen una probabilidad de 50% de ser portadores de la misma mutación.

Este es el primer caso publicado en Colombia, según nuestro conocimiento, con diagnóstico molecular confirmado del síndrome de Li-Fraumeni. Con el uso cada vez más frecuente de los estudios genéticos y los paneles multigénicos, el diagnóstico de esta entidad será cada vez más frecuente. Por lo tanto, se hace necesario tener un conocimiento más claro sobre las estrategias de diagnóstico y las opciones de vigilancia y manejo del riesgo de cáncer (cuadro 2).

Nuestra población está poco caracterizada desde el punto de vista genético y no contamos con bases de datos genéticas de nuestra población. Por lo tanto, la interpretación de las variantes no reportadas o de significado clínico desconocido debe hacerse con precaución.

La sospecha clínica y el diagnóstico temprano de este síndrome permitirán intervenir en el pronóstico oncológico de este grupo de pacientes y de su núcleo familiar.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

Financiación

El presente trabajo fue realizado con recursos del Departamento de Investigación en Cáncer del Instituto de Cancerología Clínica Las Américas Medellín, Colombia.

Referencias

1. **Li FP, Fraumeni JF.** Soft-tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms: a familial syndrome? *Ann Int Med.* 1969;71:747-52.
<http://dx.doi/10.7326/0003-4819-71-4-747>
2. **Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, et al.** A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res.*

- 1988;48:5358-62.
3. **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;82:1932-7.
<http://dx.doi.org/10.1054/bjoc.2000.1167>
 4. **Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E, et al.** 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol*. 2009;27:e108-9.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.22.7967>
 5. **Petitjean A, Mathe E, Kato S, Ishioka C, Tavgigian SV, Hainaut P, et al.** Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Hum Mutat*. 2007;28:622-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/humu.20495>
 6. **Daly MB, Pilarski R, Axilbund JE, Buys SS, Crawford B, Friedman S, et al.** Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12:1326-38.
 7. **Malkin D.** Li-fraumeni syndrome. *Genes Cancer*. 2011;2:475-84.
<http://dx.doi.org/10.1177/1947601911413466>
 8. **Petitjean A, Mathe E, Kato S, Ishioka C, Tavgigian SV, Hainaut P, et al.** Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Hum Mutat*. 2007;28:622-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/humu.20495>

9. **Leroy B, Fournier JL, Ishioka C, Monti P, Inga A, Fronza G, et al.** The TP53 website: an integrative resource centre for the TP53mutation database and TP53 mutant analysis. *Nucleic Acids Res.* 2013;41:D962-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/nar/gks1033>

10. **Hottinger AF, Khakoo Y.** Neurooncology of familial cancer syndromes. *J Child Neurol.* 2009;24:1526-35.
<http://dx.doi.org/10.1177/0883073809337539>

11. **MDJunction.** Clinical aspects of LFS- Criteria and Screening Propositions from Around the World—Conference Summa, (2010). [Fecha de consulta: 4 de febrero de 2015]. Disponible en: <http://www.mdjunction.com/li-fraumeni-syndrome/articles/clinical-aspects-of-lfs--criteria-and-screening-propositions-from-around-the-world--conference-summa>

12. **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;63:6643-50.

13. **Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM, et al.** Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res.* 1994;54:1298-304

14. **Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, et al.** Beyond Li Fraumeni syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol.* 2009;27:1250-6.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6959>

15. **Mouchawar J, Korch C, Byers T, Pitts TM, Li E, McCredie MR, et al.**

Population-based estimate of the contribution of TP53 mutations to subgroups of early-onset breast cancer: Australian Breast Cancer Family Study. *Cancer Res.* 2010;70:4795-800. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0851>

16. **McCuaig JM, Armel SR, Novokmet A, Ginsburg OM, Demsky R, Narod SA, et al.** Routine TP53 testing for breast cancer under age 30: ready for prime time? *Fam Cancer.* 2012;11:607-13.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10689-012-9557-z>
17. **Masciari S, Dillon DA, Rath M, Robson M, Weitzel JN, Balmana J, et al.** Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: A Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133:1125-30. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-012-1993-9>
18. **Wilson JR, Bateman AC, Hanson H, An Q, Evans G, Rahman N, et al.** A novel HER2- positive breast cancer phenotype arising from TP53 germline mutations. *J Med Genet.* 2010;47:771-4.
<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2010.078113>
19. **Melhem-Bertrandt A, Bojadzieva J, Ready KJ, Obeid E, Liu DD, Gutierrez-Barrera AM, et al.** Early onset HER2-positive breast cancer is associated with germline TP53 mutations. *Cancer.* 2012;118:908-13.
<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26377>
20. **Birch JM, Alston RD, McNally RJ, Evans DG, Kelsey AM, Harris M, et al.** Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene.* 2001;20:4621-8.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1204621>

21. **Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, Pruntel R, van der Hout AH, Hagervorst EB, 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;47:421-8. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2009.073429>
22. **McBride KA, Ballinger ML, Killick E, Kirk J, Tattersall MH, Eeles RA, et al.** Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:260-71. <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.41>

Cuadro 1. Criterios diagnósticos síndrome Li-Fraumeni y criterios prueba genética

| |
|--|
| Criterios clásicos |
| Se deben cumplir todos los criterios: - Diagnóstico de sarcoma antes de 45 años - Familiar en primer grado diagnosticado con cáncer antes de 45 años - Familiar en primer o segundo grado con cualquier cáncer y edad de aparición menor de 45 años o sarcoma a cualquier edad |
| Criterios de Birch |
| Probando con un cáncer en la infancia, o un sarcoma, tumor cerebral o carcinoma adrenocortical con edad de aparición menor de 45 años y un familiar en primer o segundo grado con un cáncer asociado a síndrome Li-Fraumeni (sarcoma, cáncer de mama, tumor cerebral, carcinoma adrenocortical o leucemia). Con aparición a cualquier edad y un familiar en primer o segundo grado con cualquier cáncer con aparición a edad menor de 60 años |
| Criterios de Eales |
| Dos familiares en primer o segundo grado con tumores relacionados con el síndrome Li-Fraumeni (sarcoma, cáncer de mama, tumor cerebral, carcinoma adrenocortical, leucemia o cáncer de pulmonar bronco-alveolar), a cualquier edad |
| Criterios Chompret 2009 |
| <ul style="list-style-type: none">• Un probando con un tumor relacionado con el síndrome Li-Fraumeni (sarcoma, cáncer de mama, tumor cerebral, carcinoma adrenocortical, leucemia o cáncer de pulmonar bronco-alveolar), diagnosticado a una edad menor de 46 años y al menos un familiar en primer o segundo grado con un tumor relacionado con el síndrome Li-Fraumeni (excepto cáncer de mama si el probando tiene cáncer de mama), con aparición a edad <56 años, o con múltiples primarios a cualquier edad.• O un probando con múltiples tumores (excepto cáncer de mama múltiple), dos de ellos, relacionados con el síndrome Li-Fraumeni, el primero ocurriendo a edad menor de 46 años.• O un probando diagnosticado con un tumor adrenocortical o un carcinoma de plexo coroides, independiente de la historia familiar |

Cuadro 2. Recomendaciones internacionales de cribado en portadores de mutaciones en TP53

| | |
|-----------------------|---|
| EEUU | |
| NCCN (6) | Examen clínico de la mama anual y mamografía anual (con o sin resonancia nuclear magnética) iniciando a los 25 años de edad |
| | Discusión de la mastectomía reductora de riesgo |
| | Examen físico anual |
| | Colonoscopia cada 2-5 años |
| | Otras medidas de vigilancia basadas en la historia familiar de cáncer familiar |
| Australia | |
| Hottinger (10) | RNM de la mama iniciando a los 20-25 años; considerar mamografía con/sin ecografía según acceso a la resonancia nuclear magnética |
| | Considerar ecografía mamaria en mujer embarazada o lactante |
| | Considerar mastectomía reductora del riesgo, seguida de autoexamen mamario |
| | Considerar medicamentos para reducción del riesgo (moduladores selectivos del receptor estrogénico) |
| | Colonoscopia cada 5 años si no hay historia familiar; si hay historia de cáncer de colon, iniciar vigilancia desde los 25 años cada 2-5 años, a partir de los 25 años o 10 años antes del primer caso de cáncer de colon observado en la familia. |
| | Evitar la exposición a radiación, para el cribado o para propósitos terapéuticos de ser posible |
| Francia (22) | |
| | Examen físico anual |
| | Resonancia nuclear magnética de la mama anual partir de los 20 años |
| | Evitar la radioterapia en este grupo de pacientes |
| | Se recomienda discusión del diagnóstico prenatal |

Figura 1. Genealogía del grupo familiar

12/02/2014

