



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**INP
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION**

**SINDROME DE LI-FRAUMENI EN PACIENTES PEDIATRICOS
CON SARCOMA DE TEJIDOS BLANDOS Y OSTEOSARCOMA**

**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA LA
DRA. ESTHER LIEBERMAN HERNANDEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GENETICA MEDICA**

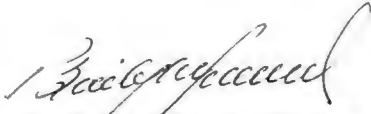
**TUTORA:
DRA. ALESSANDRA CARNEVALE CANTONI**

**COTUTORA:
DRA. ROCIO CARDENAS CARDOS**

INP

MEXICO, D.F. , 2004

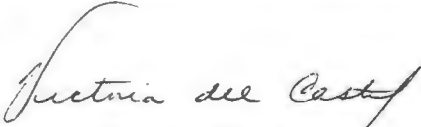
**SÍNDROME DE LI-FRAUMENI EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SARCOMA DE
TEJIDOS BLANDOS Y OSTEOSARCOMA**



Dr. Pedro A. Sánchez Márquez
Director de Enseñanza



Dr. Luis Tejada
Jefe del Departamento de Enseñanza de Pregrado y Postgrado



Dra. Victoria del Castillo Ruiz
Jefe del Departamento de Investigación en Genética Humana
Profesor Titular del Curso de Genética



Dra. Alessandra Carnevale Cantoni
Directora de Investigación
Tutora del Trabajo de Investigación



Dra. Rocío Cárdenas Cardos
Jefe del Servicio de Oncología
Co-tutora del Trabajo de Investigación

SÍNDROME DE LI-FRAUMENI EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SARCOMA DE TEJIDOS BLANDOS Y OSTEOSARCOMA

ÍNDICE	página
I. RESUMEN	4
II. ABSTRACT	5
III. INTRODUCCIÓN	6
IV. JUSTIFICACIÓN	9
V. OBJETIVO	9
VI. HIPÓTESIS	9
VII. POBLACIÓN EN ESTUDIO	10
VIII. METODOLOGÍA	11
IX. ANÁLISIS DE RESULTADOS	11
X. RESULTADOS	12
XI. TABLAS	13
XII. FIGURAS	17
XIII. DISCUSIÓN	19
XIV. REFERENCIAS	21

SÍNDROME DE LI-FRAUMENI EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SARCOMA DE TEJIDOS BLANDOS Y OSTEOSARCOMA

RESUMEN

El síndrome de cáncer familiar delineado por Li y Fraumeni, involucra principalmente sarcomas de tejidos blandos y osteosarcomas en niños y adultos jóvenes. En las madres y familiares femeninos cercanos, es frecuente la aparición temprana de cáncer mamario. En estas familias se reporta además, otros tipos de neoplasias tales como: cáncer cerebral, pulmonar, leucemia, melanoma y tumor adrenocortical.

El síndrome de Li- Fraumeni (SLF) tiene una forma de herencia autosómica dominante que en su forma clásica se define por:

- a) la existencia de un propósito con sarcoma diagnosticado antes de los 45 años.
- b) un familiar de primer grado con cáncer a los 45 años.
- c) otro familiar de primero o segundo grado con sarcoma a cualquier edad o cáncer antes de los 45 años.

En este trabajo, se presenta el análisis de una población pediátrica de 42 pacientes con diagnóstico de sarcoma de tejidos blandos y osteosarcoma con el fin de reconocer a aquellos con antecedentes familiares de cáncer e identificar el SLF en aquellas familias sugestivas. Se estudiaron 21 pacientes masculinos (edad promedio al diagnóstico de 6.82 años) y 21 pacientes femeninos (edad promedio al diagnóstico de 8.18 años) y se comparó la población de estudio con un grupo control pareado por edad y sexo.

En las familias de los casos, se captaron 204 parientes de primer grado entre los que se encontraron seis con cáncer. (2.94%) De los familiares afectados, cinco eran madres de pacientes y la sexta, con diagnóstico de osteosarcoma, era hermana de un caso índice e hija de una madre fallecida por leucemia. La edad de presentación del cáncer en cuatro de las madres fue más temprana que lo esperado para la población general. En el grupo control no se encontraron familiares de primer grado afectados con cáncer. Se captaron además 672 familiares de segundo grado en los que en 4 se documentó una neoplasia (0.60%)

Tres familias fueron sospechosas de presentar Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) según los criterios diagnósticos. Por lo cual, los resultados mostraron que 7.1% de los pacientes con sarcoma de tejidos blandos y osteosarcoma estudiados podrían cursar con SLF.

El análisis de los antecedentes familiares de los pacientes con sarcoma de tejidos blandos y osteosarcoma es vital para la integración diagnóstica del Síndrome de Li-Fraumeni. El oncólogo pediatra debe realizar rutinariamente el interrogatorio dirigido a fin de detectar a las familias afectadas y así poder establecer medidas preventivas en aquellos individuos en riesgo.

ABSTRACT

The cancer family syndrome delineated by Li and Fraumeni in 1969, principally involves soft tissue sarcomas in children and young adults and early onset breast cancer in their mothers and other close relatives. Other malignancies related to the Li-Fraumeni syndrome include brain and adrenocortical tumours, leukemias and melanoma at unusually early ages; approximately 50% of cancers in reported Li-Fraumeni families occur before 30 years of age..

This is an autosomal dominant familial cancer syndrome that is defined by:

- 1) The existence of a proband with sarcoma diagnosed younger than 45 years, with
- 2) A first degree relative with cancer by the age of 45 years.
- 3) Another first or second degree relative in the lineage with either cancer at early age or sarcoma at any age.

Since 1990, families with this syndrome have been reported to show germline mutations in the tumor-suppressor gene p53, this represents important implications for family members at risk and genetic counselling to those families.

There were 42 children eligible for the study, 21 males (median age at diagnosis of 6.82 years) and 21 females (median age at diagnosis of 8.18 years).

A total of 204 first-degree relatives were included in the analyses, 6 of them with a positive history for cancer (2.94%). Five were mothers and the sixth, had osteosarcoma, was the sister of one of the female patients and their mother had died of leukemia. Four of these mothers were diagnosed at an early age. In 672 second-degree relatives, a positive history for cancer was found in 4 of them (0.6%).It is noteworthy that in the control group, none of the first-degree relatives had cancer.

We found a positive family history of cancer in 2.94% of the first-degree relatives of the children with soft tissue sarcoma or osteosarcoma versus none in the first-degree relatives of non cancer children.

In three families of patients with rhabdomyosarcoma, most of the affected relatives developed cancer before 36 years of age.

In this study 3/ 42 (7.14%) patients with sarcoma may belong to LFS families.

Pediatric oncologist should be aware of this possibility so as to offer prompt diagnosis and treatment to the relatives at risk.

Key words: Li-Fraumeni syndrome, familial cancer

SÍNDROME DE LI-FRAUMENI EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SARCOMA DE TEJIDOS BLANDOS U OSTEOSARCOMA

INTRODUCCIÓN

Durante largo tiempo en la investigación acerca del cáncer se había puesto poca atención a la posibilidad de que el genoma humano o cuando menos algunos genes de ciertos sujetos pudieran estar comprometidos en la génesis de las neoplasias. Sin embargo, la evidencia ha demostrado, que los cambios génicos y cromosómicos son eventos importantes en la transformación de una célula normal en maligna y que existen factores hereditarios o genes que influyen sobre la posibilidad de que un individuo desarrolle cierto tipo de neoplasias. (1)

Desde hace tiempo se ha observado predisposición familiar a algunos tipos de cáncer. Los estudios de Lynch (2,3) sobre todo en cáncer de mama y los de Lovett (4) en cáncer de colon han demostrado, que si bien en la mayoría de los casos, estas neoplasias son esporádicas, hay familias en las que la predisposición a desarrollar cáncer se hereda de una generación a otra, sugiriendo una forma de herencia autosómica dominante. La predisposición hereditaria puede ser tejido específica, es decir, en la familia se observa un solo tipo de cáncer o bien ser más inespecífica con diferentes tipos de neoplasias: a esto último se le ha denominado síndrome de cáncer familiar.(5,6,7,8)

El estudio de la predisposición hereditaria al cáncer tiene relevancia clínica y científica. Dado que los mismos genes están frecuentemente, si no es que siempre, relacionados tanto con las formas esporádicas como con las hereditarias; el aislamiento de estos genes identificará y subsecuentemente ayudará a dilucidar mecanismos genéticos comunes al desarrollo de ambos tipos de cáncer. (8)

Entre los diversos síndromes con predisposición familiar a neoplasias se encuentran:

- Síndrome de Lynch I - se presenta como cáncer de colon sitio-específico, con predominio en el colon derecho, puede cursar con pólipos.
- Síndrome de Lynch II - cáncer de colon, incremento en la incidencia de neoplasias extracolónicas - adenocarcinoma de ovario, mama, endometrio, piel y estómago. Los tumores son multicéntricos y si el órgano es par, con frecuencia se presenta en forma bilateral.

Las personas afectadas desarrollan múltiples neoplasias primarias con mayor frecuencia que la poblacional general. El análisis de los árboles genealógicos muestra penetrancia del 60%.(8,9)

Debido a la heterogeneidad clínica que comparten ambos síndromes, se han propuesto criterios de inclusión diagnóstica:

- a) existencia de tres o más familiares con diagnóstico histológicamente confirmado de cáncer colorectal, uno de ellos debe ser pariente de primer grado del propósito.
 - b) debe haber afectados en 2 o más generaciones.
 - c) la edad de presentación del cáncer de colon debe ser menor a los 50 años, por lo menos en un paciente.
 - d) se excluye poliposis familiar.
- (8,9)

En 1969, Li y Fraumeni (10,11,12,) identificaron, a través del estudio sistemático de 648 niños con rhabdomyosarcoma, cinco familias que presentaban un exceso de sarcomas de tejidos blandos en niños o adultos jóvenes, cáncer de mama, tumor adrenocortical y cerebral así como osteosarcoma, leucemia, melanoma, cáncer laríngeo y de pulmón. El término Síndrome de Li Fraumeni (SLF) se usó por primera vez en 1982 por Pearson.(13). En 1988, Li y colaboradores estudiaron 24 familias afectadas y establecieron los criterios para definir al SLF (14).

El SLF tiene una forma de herencia autosómica dominante que en su forma clásica se define por :

- a) la existencia de un propósito con sarcoma diagnosticado antes de los 45 años.
- b) un familiar de primer grado con cáncer a los 45 años.
- c) otro familiar de primero o segundo grado con sarcoma a cualquier edad o cáncer antes de los 45 años. (14)

Otros estudios muestran que en las familias con SLF pueden presentarse otras neoplasias tales tumor de Wilms, tumor de células germinales, carcinomas gástricos, de páncreas y de pulmón. (15)

Por otra parte, en este síndrome se ha observado que la frecuencia de cáncer en los familiares de primer grado de niños con sarcoma de tejidos blandos u osteosarcoma es más elevada que lo esperado, sobre todo por un exceso de cáncer de mama en las madres y de tumores de presentación pediátrica en los hermanos.(14,16). En un estudio poblacional, Birch y cols (17) encontraron tres variables en los casos índice asociadas con alto riesgo de cáncer en los familiares: edad de presentación del cáncer menor a 24 meses, sexo masculino, rhabdomyosarcoma embrionario y otro tipo de sarcoma de tejido blando no especificado.

Con estas variables, formaron cuatro grupos de riesgo de acuerdo a las características del caso índice:

- grupo de riesgo (1) - familiares de pacientes sin ninguna de las variables.
- grupo de riesgo (2) – familiares de pacientes con una de las variables.
- grupo de riesgo (3) -familiares de pacientes con dos variables.
- grupo de riesgo (4) - familiares de pacientes con las tres variables.

El diagnóstico de este síndrome se dificulta por varias razones como son:

- a) la muerte de familiares claves en el árbol genealógico antes de la edad de riesgo para desarrollar el cáncer.
- b) el caso índice sea adoptado y se desconozcan antecedentes de los familiares biológicos.
- c) la penetrancia incompleta del genotipo.
- d) el caso índice sea una mutación nueva.
- e) los antecedentes familiares no sean confiables.

Desde 1990, se han reportado familias con SLF que cursan con mutaciones germinales en el gen p53, el cual tiene funciones tumor-supresoras, así como funciones reguladoras en el ciclo celular normal: proliferación, diferenciación y apoptosis. El gen p53 se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13.1) y las mutaciones en este gen parecen ser las alteraciones genéticas más comunes en las neoplasias humanas. Diferentes mutaciones de p53 se han observado en tumores esporádicos de cerebro, pulmón, hígado, esófago y colón y en tumores de presentación familiar se han demostrado mutaciones germinales en p53. (18,19,20).

La mayoría de las mutaciones reportadas se localizan en la región que comprende del exón 5 al 8. En los diferentes reportes, las transiciones representan el 66% y las transversiones el 21%, con un exceso de mutaciones en el exón 7 (18- 21), estudios posteriores han mostrado mutaciones en otras regiones de p53 (21), por lo que diferentes autores apoyan la importancia de estudiar al gen en su totalidad y no solo las zonas de mutaciones más comunes.

Las mutaciones germinales en p53 se encuentran solo en el 50% - 70% de los casos de SLF.(21-24).lo que demuestra que existen regiones reguladoras de p53 y otros genes asociados que pueden provocar SLF. Existen familias con SLF que presentan mutaciones en CHK2, otro gen que interactúa con p53 en sus funciones reguladoras del ciclo celular (24).

Todas las familias identificadas con SLF deben recibir consejo genético y se les debe de mantener en seguimiento periódico a fin de detectar oportunamente a aquellos individuos que desarrollen alguna de las neoplasias que integran al síndrome (21).

JUSTIFICACIÓN

En el Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría se atienden pacientes menores de dieciocho años con sarcomas de tejidos blandos de diferentes tipos y con osteosarcoma. Se desconoce al frecuencia con la cual estos pacientes pertenecen a familias que cursan con el SLF y las características de los pacientes, que se asocian a un mayor riesgo de cáncer en las familias.

En consecuencia, creemos importante identificar a estas familias, para proporcionar asesoramiento genético, reconocer a los miembros de la familia, que hayan heredado la predisposición, vigilar estrechamente a los sujetos a riesgo y en su caso, proponer medidas profilácticas.

OBJETIVOS

Conocer la frecuencia de cáncer en los familiares de primero y segundo grado de pacientes vivos o fallecidos con diagnóstico de sarcomas de tejidos blandos u osteosarcomas en edad pediátrica, atendidos en el INP e identificar a las familias con SLF.

Describir las características clínicas de los pacientes y las variedades histológicas de las neoplasias y correlacionarlas con la frecuencia de cáncer en la familia.

HIPÓTESIS

La frecuencia de cáncer (mama, leucemia, tumor de sistema nervioso, melanoma, cáncer de pulmón, de laringe y carcinoma adrenocortical) en los familiares de primero y segundo grado de pacientes con sarcoma de tejidos blandos u osteosarcoma en la edad pediátrica, es significativamente más elevada, que lo esperado, para la población general.

Algunas características clínicas e histopatológicas correlacionan con un mayor riesgo de cáncer en los familiares

POBLACIÓN EN ESTUDIO

Criterios de Inclusión

Se incluyeron los pacientes de cualquier edad con diagnóstico de sarcoma de tejidos blandos u osteosarcoma. Los pacientes se encontraban en etapa de diagnóstico, tratamiento o vigilancia corroborado por estudio histopatológico en el Departamento de Oncología y sus padres o tutores firmaron la carta de consentimiento informado, aceptando participar en el estudio.

Se incluyeron todos los tipos de rabdomiosarcomas, fibrosarcomas, histiocitomas fibrosos, otros sarcomas de tejidos blandos menos frecuentes, sarcoma de Ewing y osteosarcoma.

Se formó un grupo testigo de pacientes que asistían al Instituto por cualquier otra causa que no fuera cáncer, apareados por edad y sexo con los del grupo experimental y se aplicó el cuestionario en relación a cáncer en los familiares de primer y segundo grado (árbol genealógico) y edad al diagnóstico del cáncer en los afectados.

Criterios de Exclusión

Los criterios de exclusión fueron:

- a) Pacientes cuyos padres no pudieran ser localizados o que no puedan acudir a la entrevista.
- b) Pacientes adoptados que desconozcan antecedentes de sus padres biológicos.
- c) Pacientes en los que no se obtuvieron antecedentes de salud de familiares de primer y segundo grado.

RESUMEN DE LA METODOLOGÍA

Se localizaron pacientes menores de 18 años con diagnóstico de sarcoma de tejidos blandos u osteosarcoma, a través de los registros del Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría. Se citó a los padres o tutores vía telefónica o telegráfica al Departamento de Genética para contestar, previo consentimiento escrito, un cuestionario sobre la historia familiar de cáncer en los familiares de primer y segundo grado. El diagnóstico histopatológico en todos los pacientes incluidos era de certeza y definitivo.

El grupo control se integró con el mismo número de pacientes que acudieron al Departamento de Consulta Externa del Instituto cuya causa de consulta no fuera oncológica, siendo apareados por edad y sexo con el grupo experimental. Se aplicó el mismo cuestionario en relación a los antecedentes familiares de cáncer.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Se calculó la frecuencia de cáncer en los familiares y se comparó con la frecuencia en la población control. Se comparó entre los pacientes y los controles la frecuencia de familiares afectados y la edad promedio de éstos utilizando χ^2 para las proporciones y pruebas de t de Student respectivamente

Se analizó la forma de herencia en las familias con SLF.

RESULTADOS

Se obtuvo una población de 42 pacientes con sarcoma de tejidos blandos u osteosarcoma; 21 masculinos (edad promedio de 6.8 años) y 21 femeninos (edad promedio de 8.2 años). El grupo control fue conformado con el mismo número de individuos. (Tabla 1.).

La Tabla 2. muestra el tipo y localización de los sarcomas. Los más frecuentes fueron rhabdomyosarcomas y osteosarcomas, cabeza y cuello fueron los sitios de localización mas frecuentes de los rhabdomyosarcomas Se presenta la subclasificación de estos tumores de acuerdo a la estirpe histológica en los pacientes afectados. (Tablas 3a, 3b).

En el grupo de pacientes con cáncer, se incluyeron a 204 familiares de primer grado, de los cuales seis (cinco madres y una hermana) presentaron algún tipo de neoplasia (2.94%). En el grupo control, ninguno de los 183 familiares de primer grado presentaron cáncer. La diferencia fue estadísticamente significativa ($p= 0.02$), debido a un incremento en la proporción de madres afectadas en el grupo de pacientes. (Tabla 4a). La proporción de familiares de segundo grado afectados fue similar en ambos grupos. (Tabla 4b). No se encontró diferencia entre la edad de los familiares de los pacientes y la de edad de los familiares de los controles.

En la Tabla 5. se muestra a los pacientes que tuvieron antecedentes de familiares afectados con cáncer (se incluyen familiares de primer y segundo grado). Los tres primeros pacientes tuvieron familiares tanto de primer como segundo grado con neoplasias sugestivas del SLF. Los árboles genealógicos de estas familias se muestran en la Figura 2.

Tabla 1. Edad al diagnóstico y sexo de los pacientes con sarcoma de tejidos blandos y osteosarcoma.

	MASCULINOS n=21		FEMENINOS n=21	
	PROMEDIO	INTERVALO	PROMEDIO	INTERVALO
EDAD	6.82	(0.25 - 14.75)	8.18	(0 - 14.67)

Tabla 2. Tipo y localización de los tumores.

	RMSa	OSTEOb	Ewing	Sinovial	Otros	TOTAL
Cabeza y Cuello	14				2	16
Torax	1					1
Abdomen					1	1
Genito-Urinario	4					4
Pelvis	2			1		3
Extremidad	1	11	2	1	2	17
TOTAL	22	11	2	2	5	42

a Rbdomiosarcoma

b Osteosarcoma

Tabla 3A. Variedades histológicas de rabdomiosarcomas.

	Alveolar	Embrionario	TOTAL
Masculino	5	9	14
Femenino	8	2	10
TOTAL	13	11	24

Tabla 3B. Variedades histológicas de osteosarcomas.

	Osteoblástico	Condroblástico	Células Pequeñas	TOTAL
Masculino	3		1	4
Femenino	4	1		5
TOTAL	7	1	1	9

Tabla 4a. Frecuencia de cáncer y edades de parientes de primer grado de pacientes y controles

PACIENTES					CONTROLES			
Familiars de primer grado								
	Total	Edad X (DS)	Afectados	%	Total	Edad X (DS)	Afectados	%
Hermanos	120	13.7 (8.4) NS	1	0.8	99	13.5 (7.7)	0	0
Madres	42	37.8 (7.9) NS	5	11.9	42	34.8 (8.5)	0	0
Padres	42	41.6(10.5)NS	0	0	42	37.9 (8.7)	0	0
Total	204		6	2.94	183		0	0

°p = 0.02 entre frecuencias de parientes afectados

NS = p>0.05 entre edades de los parientes de los pacientes y de los controles

Tabla 4b. Frecuencia de cáncer y edades de parientes de segundo grado de pacientes y controles

PACIENTES					CONTROLES			
Familiars de segundo grado								
	Total	Edad X (DS)	Afectados	%	Total	Edad X (DS)	Afectados	%
Abuelos²	153	63.2 (12.2) NS	3	1.96	152	60.1(10.7)	2	1.31
Tíos/ Tías	519	NR	1	0.19	495	NR	0	0
Total	672		4	0.6	647		2	0.31

NS = p>0.05 entre edades de los parientes de los pacientes y de los controles

NR= no registrado

² algunos abuelos se excluyeron por falta de información

Tabla 5. Antecedentes de los pacientes con historia familiar de cáncer.

	Sexo	Edad al Diagnóstico	Parentesco	Tipo de Cáncer	Edad al Diagnóstico
RMS	F	14	madre hermana	leucemia ° osteosarcoma°	32 4
RMS	M	3.5	madre abuelo materno	mama ° gástrico	35 72
RMS	M	2.7	madre tía materna	hígado° cérvix°	31 35
RMS	F	13.9	Madre	cérvix °	43
RMS	M	9.7	Madre	cérvix °	46
OSTEO	M	9	Abuela paterna	cervix	60
RMS	F	1.6	Abuela materna	mama	57

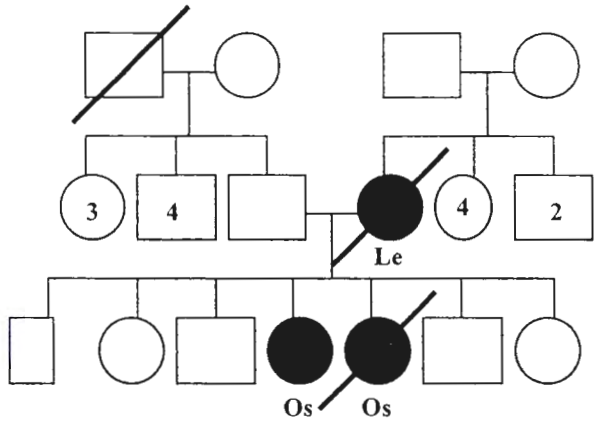
RMS= Rabdomiosarcoma

OS= Osteosarcoma

° Diagnóstico confirmado

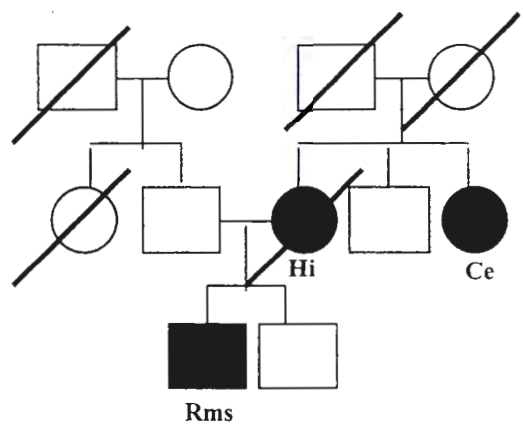
Figura 1. Árboles Genealógicos de las tres familias en las que se sospechó el Síndrome de Li-Fraumeni

I

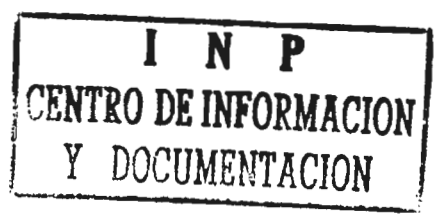


Os = Osteosarcoma
Le = Leucemia

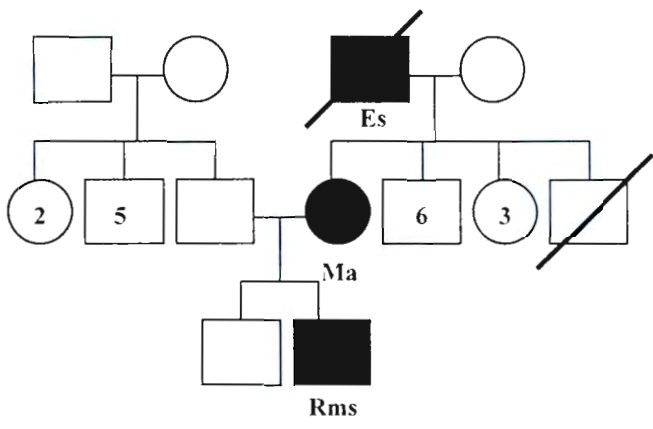
II



Hi = Hígado
Ce = Cérvix
Rms=Rabdomiosarcoma



III



Rms = Rabdomiosarcoma

Ma = Ca. Mama

Es = Ca. Estómago

DISCUSIÓN

Como muestran los resultados, 2.94% de los familiares de primer grado de los pacientes con sarcoma de tejidos blandos u osteosarcoma presentaron neoplasias. La frecuencia de neoplasias en los familiares de primer grado de los pacientes con cáncer es significativamente más elevada comparada con el grupo control, esto se debe al incremento en la proporción de madres afectadas. Este hallazgo ha sido reportado por otros autores (14 - 17), no obstante, en nuestro estudio no se encontró un exceso de cáncer de mama en las madres afectadas en comparación con otros reportes.

Dado que el grupo control fue conformado por niños sin cáncer, podría pensarse que una persona que ha presentado alguna neoplasia, va a estar más alerta a la presencia de dicho padecimiento en cualquier miembro de su familia que un individuo que nunca ha presentado un tumor maligno.

En tres de las 42 familias de pacientes con cáncer (7.14%), la madre presentó leucemia, cáncer de mama y cáncer de hígado a los 32, 35 y 31 años respectivamente, siendo la historia familiar de estos casos sugestiva del SLF con base en el tipo de neoplasias y las edades de presentación. En la primera familia, el antecedente familiar de leucemia y osteosarcoma hace que el SLF sea altamente sugestivo. En la segunda, el cáncer de mama en la madre y el carcinoma gástrico en el abuelo materno podrían ser componentes del espectro de neoplasias del SLF(15). En la tercera familia, tanto el cáncer de hígado como el de cérvix no están referidos como parte del SLF, cabe mencionar que el cáncer de hígado es más frecuente en hombres mayores de 50 años y el cáncer de cérvix es raro en mujeres a los 31 años.

Aunque el espectro de las neoplasias en el SLF se ha ampliado conforme se han detectado familias grandes, en ocasiones, establecer el diagnóstico del síndrome puede ser difícil si las familias no son lo suficientemente grandes y con suficientes individuos afectados, sobre todo si las neoplasias que presentan no son las típicas descritas en el SLF.

En la mayoría de las familias con el SLF, se han identificado diferentes mutaciones del gen tumor supresor p53. La identificación de una mutación en p53 tiene importantes implicaciones para aquellos individuos en riesgo de haber heredado el gen mutado y por lo tanto en riesgo de desarrollar algún tipo de neoplasia. Los estudios moleculares en pacientes con SLF está permitiendo definir mejor el espectro y la frecuencia de los tipos de neoplasia que se asocian con las mutaciones en p53(25) Aunque en este estudio no se realizó el análisis de p53, las familias sospechosas del síndrome de SLF recibieron asesoramiento genético con base en este posible diagnóstico.

Los resultados obtenidos en este trabajo deben de ser tomados en consideración por los oncólogos pediatras para que, cada vez que valoren a un niño o adolescente con sarcoma, no descarten la posibilidad que pudiera tratarse de un caso de síndrome de SLF. El análisis de los antecedentes familiares en estos pacientes puede ser determinante en la identificación de un síndrome de cáncer familiar con las subsecuentes implicaciones preventivas para los miembros en riesgo de presentar alguna neoplasia (26, 27).

Si en una familia existen individuos con neoplasias de presentación temprana o neoplasias primarias múltiples, el médico debe realizar una evaluación intensiva en los antecedentes familiares. Es sorprendente lo frecuente que se pasa por alto la historia familiar de un paciente con cáncer. El diagnóstico temprano de una predisposición hereditaria al cáncer tiene profundas implicaciones para un paciente y su familia.

REFERENCIAS

1. Chaganti R., German J. Genetics for clinical oncology. New York. Oxford University Press. 1985.
2. Lynch HT., Krush AJ. Genetic predictability in breast cancer risk. Arch Surg 1971; 103: 84.
3. Lynch HT. Genetics, etiology and human cancer. Preven Med 1980; 9: 231.
4. Lovett E. Familial cancer of the gastrointestinal tract. Br J Surg 1976; 63: 19.
5. Mecklin JP., Jarvenen HJ. Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. Dis Colon Rectum 1986; 29: 160.
6. Albano WA., Recabaren JA., Lynch HT., Campbell AS., Mailliard JA., Organ CH., Lynch JF., Kimberling WJ. Natural history of hereditary cancer of breast and colon. Cancer 1982; 50: 360.
7. Schimke RN. Cancer genetics en: Emery AE, Rimoin DL (eds):Principle and practice of medical genetics. p.1401. Edinburgh. Churchill Livingstone. 2002
8. Birch JM. Familial cancer syndromes. Brit Med Bull 1994; 50: 624.
9. Lynch HT, Bronson EK, Strayhorn PC, Smyrk TC, Lynch JF, Ploetner EJ. Genetic diagnosis of Lynch syndrome in an extended colorectal cancer-prone family. Cancer 1990; 66: 2233.
10. Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms. Ann Intern Med 1969; 71: 717.
11. Li FP, Fraumeni JF Jr. Prospective study of a family cancer syndrome. JAMA 1982; 247: 2692.

12. Lynch A, Mulcahy G, Harris RE, Guirgis HA. Genetics and pathologic findings in kindred with hereditary sarcoma, breast cancer, brain tumors, leukemia, lung laryngeal and adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 1978; 4: 2055.
13. Pearson,ADJ, Craft AW, Ratcliffe JM, Birch JM, Morris Joens PH., Roberts DF. Two families with the Li-Fraumeni cancer family syndrome. *J Med Genet* 1982; 19: 362.
14. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Macker MA, Miller RW. A cancer family syndrome in twenty four kindreds. *Cancer Res* 1988; 48: 5358
15. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, Tricker K, Teare MD, Santibanez-Koref MF, Houlston RS, Martin J, Birch JM, Evans DGR. An extended Li-Fraumeni kindred with gastric carcinoma and a codon 175 mutation in TP53. *J Med Genet* 1995; 32: 946.
16. Burke E, Li FP, Janov AJ, Batter S, Grier H, Goorin A. Cancer relatives of survivors of children sarcomas. *Cancer* 1991; 67: 1467.
17. Birch JM, Hartley AL, Blair V, Kesley AM, Harris M, Teare D, Joes PH. Cancer in the families of children with soft tissues sarcoma. *Cancer* 1990; 66: 2239.
18. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson C, Kim DY, Kassel J. Germline p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasias. *Science* 1990; 250: 1233
19. Frebourg T, Friend S. Cancer risks from germline p53 mutations. *J Clin Invest.* 1992; 90: 1637
20. Oren M. p 53: The ultimate tumor suppressor gene. *FASEB J.* 1992; 6: 3169.

21. Varley JM, Evans DGR, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome – a molecular and clinical review. *Br J Cancer*. 1997; 76:1.
22. Frebourg T, Barbier N, Yan Y, Garber JE, Dreyfus M, Fraumeni JP, Li FP, Friend SH. Germline p53 mutations in 15 families with Li-Fraumeni syndrome. *Am J Hum Genet*. 1995; 56: 608.
23. Selacek Z, Kodet R, Seemanova E, Vodvarka P, Wilgenbus P, Mares J, Poutska A, Goetz P. Two Li-Fraumeni syndrome families with novel germline p53 mutations: loss of the wild Type p53 allele in only 50% of tumors. *Br J Cancer*. 1998; 77:1034
24. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, Kang DH, Wahrer DC, Shannon KE, Lubratovich M, Verselis SJ, Isselbacher KJ, Fraumeni JF, Birch JM, Li FP, Garber JE, Haber DA. Heterozygous germ Line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 1999; 286: 2528.
25. Birch JM, Alston RD, McNally RJQ, Evans DGR, Kelsey AM, Harris M, Eden OB, Varley JM. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene* 2001; 20: 4621
26. Albano WA, Lynch HT, Recaberen JA, Organ CH, Maillard JA, Black LE, Follet KI, Familial cancer in an oncology clinic. *Cancer* 1981; 47: 2113.
27. Lynch HT, Follet KL Lynch PM, Albano WA, Maillard JL, Pierson RL. Family history in an oncology clinic. Implications for cancer genetics. *JAMA* 1979; 242: 1268.

