

Importancia del síndrome de Li-Fraumeni, un síndrome genético de predisposición al cáncer

The importance of Li-Fraumeni syndrome, a hereditary cancer predisposition disorder

Dra. Belén Miranda Alcalde^a, Dra. Marta Villa Alcázar^a, Dra. Isabel Martínez Romera^a y Dra. Blanca López Ibor^a

RESUMEN

El cáncer en pediatría es una entidad infrecuente. Se estima que más de un 10-15 % de los tumores son secundarios a una variante patogénica en un gen de predisposición al cáncer.

Se conocen más de 100 genes de predisposición al cáncer y su asociación con síndromes o tumores aislados. Uno de los más descritos es el síndrome de Li-Fraumeni.

Los pacientes con este síndrome tienen alto riesgo de desarrollar uno o más tumores. Su conocimiento permite realizar un protocolo de seguimiento del paciente y de sus familiares afectos, con el que detectar precozmente nuevos tumores y disminuir la morbimortalidad del tumor y de su tratamiento.

Esta revisión pretende ser una guía útil para el pediatra. Utilizando como caso guía a una familia, se revisarán los motivos de sospecha de un síndrome de Li-Fraumeni, su diagnóstico clínico y genético, y el protocolo de seguimiento de los familiares portadores de la misma mutación.

Palabras clave: síndrome de Li-Fraumeni, síndromes neoplásicos hereditarios, gen TP53, neoplasias, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e11>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e11>

Cómo citar: Miranda Alcalde B, Villa Alcázar M, Martínez Romera I, López Ibor B. Importancia del síndrome de Li-Fraumeni, un síndrome genético de predisposición al cáncer. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e11-e17.

INTRODUCCIÓN

El cáncer en pediatría es una entidad de baja incidencia (1300-1400 casos nuevos al año tanto en España como en la Argentina) y, hasta hace unos años, se consideraba una enfermedad esporádica, que se relacionaba, en menos del 5 % de los casos, con un síndrome genético. Sin embargo, con la aplicación de nuevas técnicas de secuenciación genómica, este número se está incrementando de forma constante, y ahora se estima que

más de un 10-15 % de los pacientes tiene una variante patogénica en un gen de predisposición al cáncer.

La predisposición genética que aumenta el riesgo de que un niño desarrolle un cáncer (síndrome de predisposición al cáncer, SPC) es un motivo de preocupación en los padres, en los pediatras y en los oncólogos pediatras. El pediatra puede ser el primero en sospechar un SPC por los antecedentes de cáncer en una familia; se ve involucrado en las decisiones éticas que este diagnóstico conlleva¹ y es el responsable de que se realice un seguimiento adecuado del niño con diagnóstico de SPC y de los hermanos portadores. Asimismo, el diagnóstico de un SPC cambia el manejo clínico ante la aparición de algunos signos o síntomas que, por otra parte, son frecuentes en pediatría (adenopatías, tumoraciones o alteraciones hematológicas),² lo que obliga a pensar en un tumor en el diagnóstico diferencial.

El oncólogo pediatra debe pensar en la posibilidad de que su paciente tenga una alteración genética subyacente y debe conocer la historia natural y las implicaciones de un SPC a la hora de planificar el tratamiento y el seguimiento para evitar, en la medida de lo posible, el uso de radiación en pruebas de imagen y en el tratamiento.³

Al día de hoy, se conocen muchos genes de predisposición al cáncer (más de 100) y su asociación con síndromes o tumores. Uno de los SPC más descritos es el síndrome de Li-Fraumeni (*Li-Fraumeni syndrome*; *LFS*, por sus siglas en inglés).

a. Hospital Universitario HM Montepíncipe, Boadilla del Monte, Madrid, España.

Correspondencia:
Dra. Belén Miranda Alcalde:
b.miranda.alc@gmail.com.

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 18-6-2020
Aceptado: 28-7-2020

CASO CLÍNICO: HISTORIA DE UNA FAMILIA

La familia en la que se basó este artículo estaba compuesta por los padres y tres hijos, nacidos en los años 2007, 2008 y 2010. El primer hijo era un varón que, en noviembre de 2008 (a los 19 meses de edad), consultó en Endocrinología por haber desarrollado, en los dos últimos meses, vello púbico y acné. Se realizó el estudio de pubertad precoz, que evidenció hiperandrogenismo, y una ecografía abdominal, en la que se detectó una masa suprarrenal derecha, que se resecó quirúrgicamente, y se realizó el diagnóstico de adenoma suprarrenal. En los controles posteriores, se observó la ausencia de enfermedad residual, por lo que no recibió más tratamiento.

En julio de 2014, la segunda hija, que entonces tenía 5 años y 6 meses, acudió a otro centro por una tumoración de la mejilla izquierda y se realizó una resección de esta. El diagnóstico fue de rhabdomyosarcoma alveolar. Se hizo un estudio de extensión y evaluación de grupo de riesgo, y se llegó a la determinación de que se trataba de un estadio I, grupo de alto riesgo de la *Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique* (SIOP) por histología desfavorable. Se planificó el tratamiento según el protocolo EpSSG RMS 2005 (grupo de tratamiento G) y recibió quimioterapia y radioterapia local (45 Gy), finalizada en julio de 2015. En el momento del diagnóstico de esta segunda hija, refirieron que al padre se le había diagnosticado, en 2009, un leiomyosarcoma del miembro superior izquierdo con 39 años y había recibido tratamiento.

En agosto de 2014, al primer hijo, que, en ese momento, tenía 7 años, a partir de una conjuntivitis bilateral refractaria, se le diagnosticó una masa heterogénea intraventricular. Se realizó la resección completa del tumor y el diagnóstico anatomopatológico fue de xantastrocitoma pleomórfico intraventricular. No precisó tratamiento de quimio ni radioterapia.

En octubre de 2014, se realizó el estudio genético de *LFS* en el padre (caso índice) y se confirmó el hallazgo de una deleción que afectaba a los exones 2-9 del gen *TP53* en heterocigosis. Se amplió el estudio a los 3 hijos y se detectó la misma mutación en los dos primeros hijos (los pacientes referidos previamente), pero no en el tercero.

Se instauró un protocolo de seguimiento de *LFS* en ambos niños, que consistió en una resonancia magnética nuclear (RMN) de cuerpo entero anual y ecografías abdominopélvicas y control analítico cada 4 meses. Además, cada uno

de los niños siguió los controles oportunos por sus tumores (rhabdomyosarcoma y xantastrocitoma pleomórfico intraventricular, respectivamente).

En mayo de 2016, estando en remisión del rhabdomyosarcoma y totalmente asintomática, se detectó, en la segunda hija, en uno de los controles del seguimiento del *LFS*, una tumoración en la fosa posterior. Se realizó la cirugía con resección completa y el diagnóstico fue de meduloblastoma de células grandes/anaplásico N-Myc (+) de cerebelo izquierdo. Se planificó el tratamiento adyuvante según protocolo, con radioterapia y quimioterapia, que finalizó en julio de 2017 sin enfermedad residual. Se mantuvo en remisión hasta febrero de 2018, cuando presentó una recidiva en vermis cerebeloso con metástasis en calota. Recibió quimioterapia de segunda línea y radioterapia paliativa. Falleció en marzo de 2019. El padre, además, había desarrollado un segundo tumor (linfoma) y había fallecido en noviembre de 2016.

EL SÍNDROME DE LI-FRAUMENI EN PEDIATRÍA

Se ha descrito que más del 10 % de los niños con cáncer tienen una alteración genética que aumenta el riesgo de desarrollar un tumor maligno. Reconocer qué pacientes pueden tener un SPC y cómo hacer el diagnóstico genético es, ahora mismo, uno de los retos de la oncología pediátrica. Las nuevas técnicas de secuenciación masiva están abriendo nuevos horizontes en este campo.⁴

En el año 2016, Jongmans y cols., publicaron los criterios que permiten identificar a los pacientes con "alto riesgo" de tener una susceptibilidad genética de cáncer.⁵ Esta herramienta es aplicable solo a pacientes pediátricos que ya tienen un cáncer diagnosticado (*Tabla 1*).

El *SLF* es un síndrome de predisposición al cáncer descrito por primera vez en 1969, cuando Li y Fraumeni reportaron a 4 familias con 2 o más sarcomas de partes blandas y otros cánceres en edad temprana.⁶ El gen descrito involucrado en la patogénesis del *LFS* es el *TP53*.⁷

Se transmite por herencia autosómica dominante y tiene una alta penetrancia. Se caracteriza por desarrollar, tanto en la edad pediátrica como en los adultos, un amplio espectro de tumores.

Epidemiología

La incidencia del *LFS* se ha estimado en 1:2000-1:5000 en Europa y Norteamérica. Sin

embargo, en determinadas zonas de Brasil, asciende hasta 1:300 por la alta incidencia de una mutación concreta del *p53*.⁸

La media de edad de aparición del primer tumor en pacientes con *LFS* y mutación en el gen *TP53* es a los 25 años, con un riesgo acumulado a los 30 años del 50 % y superior al 90 % a los 60 años. Para las mujeres con *LFS*, el riesgo de desarrollar cáncer es del 100 %, mientras que, para los hombres, es del 73 %.⁹ Esta diferencia entre géneros se debe a la alta incidencia de cáncer de mama entre las mujeres, descrita en todos los grupos de edad.¹⁰

El *LFS*, además de suponer un mayor riesgo para el desarrollo de distintos tumores, conlleva el riesgo de aparición de múltiples tumores primarios de forma sincrónica o metacrónica.⁸ Se ha descrito que el riesgo de segundas neoplasias es del 15 %, de una tercera es del 4 % y de cuatro o más es del 2 %. Se ha relacionado la edad de aparición del primer tumor con el riesgo de desarrollar más de uno de forma inversamente proporcional, con lo que pacientes con diagnóstico del primer tumor entre los 0 y los 19 años podrían tener hasta un 83 % de riesgo relativo de desarrollar una segunda neoplasia.¹¹

Manifestaciones clínicas: descripción de los cánceres

Los pacientes con *LFS* no tienen alteraciones fenotípicas que ayuden al diagnóstico, por lo que solo lo orientará la historia familiar o el tipo de tumor. En el espectro clínico del *LFS*, se ha detectado un amplio abanico de cánceres;

sin embargo, los que se han descrito con mayor frecuencia, que se denominan *Core Cancers* suponen el 70 % y son los siguientes:

- **Cáncer de mama:** Es la neoplasia más frecuente, con una incidencia del 25-30 %. La media de edad de aparición es a los 33 años, y se desarrolla solo en las mujeres.¹²
- **Sarcomas:** Representan el 25 % del total de cánceres. Los rabdomiosarcomas son los tumores más frecuentes en la edad pediátrica y en la adolescencia, y aparecen, principalmente, antes de los 5 años, mientras que los osteosarcomas aparecen a cualquier edad. Entre los sarcomas no descritos en el *LFS*, se destacan el s. de Ewing, los tumores asociados al estroma gastrointestinal (*gastrointestinal stromal tumor*; *GIST*, por sus siglas en inglés) y los angiosarcomas, entre otros.¹³
- **Tumores del sistema nervioso central (SNC):** Se desarrollan en el 9-16 % de los pacientes. Principalmente, son astrocitomas, glioblastomas, meduloblastomas y carcinoma de plexos coroideos (*choroid plexus carcinoma*; *CPC*, por sus siglas en inglés). La media de edad de aparición es a los 16 años. Con respecto al *CPC*, hay una fuerte asociación entre él y la mutación germinal del *TP53*, incluso sin historia familiar de cáncer.¹⁴
- **Carcinoma adrenocortical (*adrenocortical carcinoma*; *ACC*, por sus siglas en inglés):** Se desarrolla en el 6-13 % de los individuos con una distribución etaria bimodal (antes de los 5 años y entre los 40 y los 50 años). Su presentación en la edad pediátrica también

TABLA 1. Datos de sospecha de predisposición al cáncer en un paciente oncológico pediátrico: criterios de Jongmans modificados. Adaptado de Jongmans et al. *Eur J Med Genet*. 2016

Datos de la historia familiar	2 o más neoplasias en miembros de la familia ≤ 18 años (con inclusión del caso índice). Padre o hermano con cáncer < 45 años. 2 o más familiares de 1 ^{er} o 2 ^{do} grado en la misma rama familiar con cáncer < 45 años. Consanguinidad de los padres del paciente.
Datos del tumor	Diagnóstico de un tipo de tumor hallado frecuentemente en los síndromes de predisposición al cáncer (Tabla 2). Hallazgo en el tumor o en muestras biológicas del paciente de una alteración que sugiere una predisposición en línea germinal. Paciente con 2 o más neoplasias, una de ellas antes de cumplir 18 años (sin incluir segundos tumores consistentes en tiempo y/o tipo histológico con los esperados por el tratamiento recibido).
Datos del paciente	Fenotipo compatible con algún síndrome de predisposición al cáncer. Pacientes con excesiva toxicidad al tratamiento oncológico (toxicidad no esperable en tipo, grado o duración para el tratamiento recibido).

sugiere una fuerte asociación con el *LFS*, y se detecta la mutación genética en el 30-80 % de los casos,¹² como se ha revelado en estudios sobre la población pediátrica en Brasil con *LFS*.

Otros tumores con incidencia mucho menor, que, en conjunto, representan el 30 % restante, son leucemia (leucemia linfoblástica aguda –LLA– o leucemia mieloide aguda –LMA–) y síndrome mielodisplásico (juntos representan el 2-4 %), tumores gastrointestinales, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, neuroblastoma y otras neoplasias de la infancia.¹²

Diagnóstico clínico

El diagnóstico del *LFS* se fundamenta en el cumplimiento de unos criterios clínicos que seleccionan a los pacientes que deben ser estudiados para mutaciones en *TP53*. En 1988, los Dres. Frederick P. Li y Joseph F. Fraumeni describieron los *Criterios Clásicos*. Su cumplimiento supone el diagnóstico del *LFS*, aunque no se confirme genéticamente.¹⁵

En 1990, D. Malkin y cols., describieron la mutación del *TP53*, lo que abrió la puerta al *screening* genético para identificar a sujetos con

mutación en *TP53* que no cumplieran los criterios clásicos. Por ello, en los años 90, se definió el síndrome de Li-Fraumeni Like (*Li-Fraumeni-like Syndrome*; *LFL*, por sus siglas en inglés) para seleccionar a individuos con unos criterios clínicos más amplios, que se pudieran beneficiar del estudio genético.⁷ Se publicaron, entonces, los criterios de Birch et al.,¹⁶ y de Eeles,¹⁷ y, posteriormente, los de Chompret,^{18,19} que han resultado tener mayor valor predictivo positivo y mayor sensibilidad al combinarse con los criterios clásicos (*Tabla 2*). La mutación en el gen *TP53* se encuentra en un 70 % de los pacientes que cumplen los criterios clásicos, en el 22 % de los que cumplen los de Birch y en el 20 % de los que cumplen los de Chompret.

Diagnóstico genético

El gen descrito involucrado en la patogenia del *LFS* es el *TP53*, localizado en el cromosoma 17p13.1. En el 80 % de los casos, la mutación se produce en los exones 5-8.

Es un gen supresor de tumores y es el más habitualmente mutado en células tumorales de todas las estirpes (su mutación se encuentra

TABLA 2. Criterios clínicos de diagnóstico del síndrome de Li-Fraumeni

	Criterios clínicos
C. clásicos de <i>LFS</i>²⁰	Sarcoma diagnosticado en un individuo menor de 45 años. Y un familiar de primer grado con cualquier tipo de cáncer, menor de 45 años. Y un familiar de primer o segundo grado, con diagnóstico, antes de los 45 años, de cualquier cáncer o de sarcoma a cualquier edad.
LFL-Birch¹⁶	Cáncer pediátrico o sarcoma, tumor del SNC o ACC en menor de 45 años. Y familiar de primer o segundo grado con cáncer del espectro de <i>LFS</i> (sarcoma, cáncer de mama, tumor del SNC, ACC, leucemia) a cualquier edad. Y familiar de primer o segundo grado con cáncer diagnosticado con < 60 años.
LFL Criterios de Chompret modificados²¹	Caso índice con tumor del espectro de <i>LFS</i> (sarcoma, cáncer de mama, tumor del SNC, ACC, leucemia, carcinoma broncoalveolar) con < 46 años. Y un familiar de primer o segundo grado con un cáncer del espectro de <i>LFS</i> con < 56 años (excepto cáncer de mama si el caso índice lo tenía) o múltiples tumores a cualquier edad. O caso índice con múltiples tumores primarios (excepto múltiple de mama), al menos 2 de los cuales sean del espectro del <i>LFS</i> y se presente el primer tumor antes de los 46 años. O caso índice con ACC o carcinoma de plexos coroideos o rhabdomyosarcoma anaplásico a cualquier edad independientemente de la historia familiar. O cáncer de mama con < 31 años sin mutaciones <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> .

LFS: síndrome de Li-Fraumeni; *LFL*: síndrome de Li-Fraumeni Like; SNC: sistema nervioso central; ACC: carcinoma adrenocortical.

hasta en el 50 % de los tumores). Las técnicas de estudio de alteraciones genéticas tienen una sensibilidad del 70-90 % y, si se realiza a través de secuenciación directa, alcanza una sensibilidad del 98 %.²²

Es de herencia autosómica dominante, aunque se han detectado mutaciones *de novo* en un 7 % de los pacientes.⁸ La penetrancia génica es muy alta y se observa un fenómeno de “anticipación” dentro de la expresión clínica de las familias.²³

Se está estudiando la relación genotipo-fenotipo que explique la gran variedad de formas clínicas en las que se presenta el *LFS*, con el objetivo de orientar el seguimiento de los pacientes hacia los cánceres que más probabilidad tengan de presentar. Mutaciones *missense* en el dominio de la cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) del *p53* se han detectado en algunos cánceres de mama y del SNC,²⁴ mientras que la variante p.R337H está fuertemente asociada al desarrollo de ACC según los estudios realizados sobre la población infantil con *LSF* en Brasil.²⁵

Otras líneas de investigación están orientadas hacia el estudio de “modificadores genéticos”, que son anomalías genéticas que pueden influir sobre la expresión fenotípica de una alteración sobre el *p53*. Entre estos modificadores, se encuentran la alteración de *MDM2* (regulador negativo directo de *p53*) y la menor longitud telomérica, que suponen una edad más temprana de desarrollo de tumores.^{26,27} Se están estudiando otros genes que puedan estar implicados, como el *CHK2*,²⁸ en el resto de las familias con *LFS* o *LFL* en los que no se encuentra una mutación en *TP53*.

Seguimiento de los pacientes diagnosticados

Con el objetivo de detectar precozmente los tumores y de disminuir la morbimortalidad, se han desarrollado múltiples protocolos de seguimiento (protocolo de seguimiento de Australia, Toronto, *National Comprehensive Cancer*

Network).²⁹ Se han realizado varios estudios de supervivencia para aclarar si realizar el protocolo de seguimiento supone un aumento en la esperanza de vida.¹⁹ Hasta el momento, los resultados son favorables hacia el grupo de seguimiento: las tasas de supervivencia global en pacientes sometidos a seguimiento y en aquellos sin seguimiento fueron del 88,8 % y del 59,6 % a los 5 años, respectivamente.³⁰ Estas diferencias se justifican gracias al diagnóstico precoz de tumores en estadios iniciales o lesiones premalignas.³¹

Entre los distintos programas de seguimiento, se destaca el realizado por la *American Association for Cancer Research* (AACC) en 2016 (Tabla 3). Su recomendación es que se debe iniciar el seguimiento en todos los pacientes con diagnóstico genético de *LFS*, así como en todos aquellos que cumplan los criterios clínicos clásicos del síndrome, aun sin confirmación genética.³¹

Estudio familiar

El estudio familiar es el primer problema que hay que enfrentar cuando se realiza el diagnóstico de *LFS* en un miembro de una familia, con el objetivo de incluir a los portadores de la mutación en el protocolo de seguimiento. Deben ser estudiados todos los familiares de primer grado del caso índice.^{32,33} El consejo genético es otro de los grandes debates por enfrentar, dado el carácter autosómico dominante de la herencia y la alta penetrancia de la enfermedad.

COMENTARIOS DEL CASO CLÍNICO

La mayoría de los tumores adrenocorticales son esporádicos, pero algunos se desarrollan en el contexto de síndromes genéticos. Los más frecuentes son el *LFS*, el síndrome de Beckwith-Wiedemann (*Beckwith-Wiedemann Syndrome*; *WBS*, por sus siglas en inglés), la neoplasia endócrina múltiple tipo 1 (*multiple endocrine neoplasia type 1*; *MEN1*, por sus siglas en inglés) y la poliposis denomatosa familiar (*familial*

TABLA 3. Recomendación de seguimiento del síndrome de Li-Fraumeni en los niños hasta 18 años (Kratz CP, et al. *Clin Cancer Res*; 23(11):e38-e45)

- Examen físico cada 3-4 meses (que incluye TA, gráficas de crecimiento, aspecto Cushing, signos de virilización y examen neurológico completo).
- Ecografía abdominopélvica cada 3-4 meses (para buscar especialmente descartar ACC).
- RMN cerebral anual (la primera debe hacerse con contraste; el resto, sin contraste si no es necesario).
- RMN de cuerpo completo anual (para buscar sarcoma óseo o de partes blandas).
- Ante cualquier síntoma relevante, debe acudir inmediatamente a su pediatra/oncólogo pediatra o médico de cabecera.

TA: tensión arterial; ACC: carcinoma adrenocortical; RMN: resonancia magnética nuclear.

adenomatous polyposis; FAP, por sus siglas en inglés).

Cuando se diagnosticó al primer hijo en 2008 con el adenoma corticoadrenal, se barajó la posibilidad de que se asociara a un cuadro genético, pero, en la historia familiar, no había ningún caso de cáncer y no tenía ningún rasgo fenotípico compatible con un síndrome genético. En ese momento, el paciente no cumplía los criterios de Jongmans de sospecha de SPC ni los criterios clásicos ni de Chompret de *LFS*.

Inicialmente, no se solicitó el estudio genético, y, solo un año después, el padre tuvo el diagnóstico de un sarcoma, dato del que no se tuvo constancia hasta 2014, cuando a la segunda hija se le diagnosticó el rhabdomyosarcoma de mejilla.

Si se hubiera llegado antes al diagnóstico de *LFS*, el manejo inicial de la hija hubiera sido distinto, ya que se abordó la lesión como un tumor benigno y se resecó en otro centro sin biopsia previa y sin márgenes libres adecuados. Con el diagnóstico de la segunda hija de otro sarcoma, ya fue evidente descartar un *LFS*, como así se hizo.

No se sabe si la supervivencia global del padre o de la hija hubieran cambiado, dada la alta agresividad de los tumores que presentaron cada uno de ellos, pero lo cierto es que el diagnóstico de *LFS* se retrasó desde noviembre de 2008 hasta agosto de 2014 y, en ese tiempo, se produjeron tres tumores malignos en la familia que no fueron detectados al no existir un protocolo de seguimiento. Desde que se conoció el diagnóstico de *LFS*, los dos siguientes tumores (meduloblastoma de la segunda hija y linfoma del padre) sí fueron diagnosticados en este contexto. Además, se evitó la radiación diagnóstica en el primer hijo.

En cuanto a la radioterapia en las personas con *LFS*, es evidente que debe evitarse, siempre que no se comprometa la curabilidad del tumor. En el primer hijo, no fue necesaria, pero, en la segunda hija, la agresividad histológica de los dos tumores hizo imposible no recurrir a ella.

CONCLUSIONES

El papel del pediatra es imprescindible en los pacientes con *LFS*. Será la historia recogida por el pediatra la que pueda hacer saltar la sospecha de *LFS*. Se insiste en la necesidad de registrar los antecedentes de cáncer en las historias de los niños de los familiares de primer y segundo grado, y hacerlo de forma periódica, ya que, como

se ha visto en este caso clínico, pueden variar significativamente de una visita a la siguiente. Son especialmente relevantes los tumores que aparecen en personas jóvenes (menores de 45 años y, más aún, en los menores de 18 años). Para ello, es bueno utilizar árboles genealógicos y anotar con cuidado el tipo de tumor y la edad a la que apareció.

Tan importante es diagnosticar un SPC como no crear la sensación de que puede haber una predisposición familiar si no es así. En el caso concreto del *LFS*, el pediatra debe trabajar conjuntamente con los oncólogos y genetistas para garantizar el diagnóstico genético correcto del paciente, el estudio de los familiares y asegurar el correcto cumplimiento de los seguimientos requeridos en los familiares afectados. Además, se deben extremar las precauciones en disminuir la radiación (diagnóstica y terapéutica) y recomendar las medidas de prevención secundarias elementales (exposición solar, tabaco y alcohol). ■

REFERENCIAS

1. Kumar RK, Ghali M. Li-Fraumeni syndrome - What does it mean for the general practitioner and general paediatrician? *Paediatr Child Health*. 1998; 3(6):411-2.
2. Teplick A, Kowalski M, Biegel JA, Nichols KE. Educational paper: screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(3):285-94.
3. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol*. 2009; 27(8):1250-6.
4. Field M, Shanley S, Kirk J. Inherited cancer susceptibility syndromes in paediatric practice. *J Paediatr Child Health*. 2007; 43(4):219-29.
5. Jongmans MC, Loeffen JL, Waaders E, Hoogerbrugge PM, et al. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. *Eur J Med Genet*. 2016; 59(3):116-25.
6. Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med*. 1969; 71(4):747-52.
7. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*. 1990; 250(4985):1233-8.
8. Giacomazzi CR, Giacomazzi J, Netto CB, Santos-Silva P, et al. Pediatric cancer and Li-Fraumeni /Li-Fraumeni-like syndromes: a review for the pediatrician. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2015; 61(3):282-9.
9. Chompret A, Brugières L, Ronsin M, Gardes M, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer*. 2000; 82(12):1932-7.
10. Hwang SJ, Lozano G, Amos CI, Strong LC. Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk. *Am J Hum Genet*. 2003; 72(4):975-83.
11. Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF Jr, et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90(8):606-11.

12. Valdez JM, Nichols KE, Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *Br J Haematol*. 2017; 176(4):539-52.
13. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database. *Cancer*. 2012; 118(5):1387-96.
14. Guidi M, Giunti L, Lucchesi M, Scoccianti S, et al. Brain tumors in Li-Fraumeni syndrome: a commentary and a case of a gliosarcoma patient. *Future Oncol*. 2017; 13(1):9-12.
15. Kamihara J, Rana HQ, Garber JE. Germline TP53 mutations and the changing landscape of Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat*. 2014; 35(6):654-62.
16. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res*. 1994; 54(5):1298-304.
17. Eeles RA. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surv*. 1995; 25:101-24.
18. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, Brugières L, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet*. 2001; 38(1):43-7.
19. Sorrell AD, Espenschied CR, Culver JO, Weitzel JN. Tumor protein p53 (TP53) testing and Li-Fraumeni syndrome: current status of clinical applications and future directions. *Mol Diagn Ther*. 2013; 17(1):31-47.
20. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res*. 1988; 48(18):5358-62.
21. Bougeard G, Sesboüé R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, et al. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet*. 2008; 45(8):535-8.
22. Alonso Sánchez Á, Grupo de Trabajo en Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica. Guía de manejo del Síndrome de Li Fraumeni. Guías Clínicas SEOM; 2006. [Acceso: 28 de julio de 2020]. Disponible en: <https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/socios/2006/sindromeLiFraumeni/guiaSindromeLiFraumeni.pdf>.
23. Malkin D. Li-Fraumeni Syndrome. *Genes Cancer*. 2011; 2(4):475-84.
24. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res*. 2003; 63(20):6643-50.
25. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(16):9330-5.
26. Bougeard G, Brugières L, Chompret A, Gesta P, et al. Screening for TP53 rearrangements in families with the Li-Fraumeni syndrome reveals a complete deletion of the TP53 gene. *Oncogene*. 2003; 22(6):840-6.
27. Bougeard G, Baert-Desurmont S, Tournier I, Vasseur S, et al. Impact of the MDM2 SNP309 and p53 Arg72Pro polymorphism on age of tumour onset in Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet*. 2006; 43(6):531-3.
28. Vahteristo P, Tamminen A, Karvinen P, Eerola H, et al. p53, CHK2, and CHK1 genes in Finnish families with Li-Fraumeni syndrome: further evidence of CHK2 in inherited cancer predisposition. *Cancer Res*. 2001; 61(15):5718-22.
29. Daly MB, Pilarski R, Yurgelun MB, Berry M, et al. NCCN guidelines. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian and pancreatic. Version 1.2020. [Acceso: Diciembre de 2019]. Disponible en: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf.
30. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, 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.
31. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(11):e38-45.
32. Kesserwan C, Friedman Ross L, Bradbury AR, Nichols KE. The Advantages and Challenges of Testing Children for Heritable Predisposition to Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016; 35:251-69.
33. Brozou T, Taeubner J, Velleuer E, Dugas M, et al. Correction to: Genetic predisposition in children with cancer - affected families' acceptance of Trio-WES. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(1):61.