

## CASO CLÍNICO

# Cáncer de mama asociado a síndrome de Li-Fraumeni en dos hermanas

I. Vázquez Cajide, L. Albaina Latorre, M. Juaneda Gabelas, B. Acea Nebril, S. Antolín Novoa

*Grupo de Patología Mamaria. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña*

### RESUMEN

Se presenta a dos hermanas diagnosticadas de un carcinoma de mama (CM), con el antecedente de que su madre fue diagnosticada de carcinoma de mama a los treinta y cuatro años y falleció cuatro años después. Consecuentemente, se hizo un estudio genético descartándose una mutación de los oncogenes BRCA1 y BRCA2. Sin embargo, sí se evidenció una alteración a nivel del gen supresor p53, característico del síndrome de Li-Fraumeni (SLF). El SLF es una rara enfermedad autosómica dominante que afecta fundamentalmente a pacientes jóvenes y que consiste en una predisposición a desarrollar una amplia variedad de tumores, entre ellos el CM.

**Palabras clave:** Síndrome de Li-Fraumeni. Cáncer hereditario. Mama. p53.

### ABSTRACT

We present two sisters who were diagnosed as having breast cancer; being their mother diagnosed as having breast cancer when she was thirty-four years old, and having died four years later. Hence, we decided to make a genetic testing, which was negative in BRCA1 and BRCA2 mutation. However, a mutation in p53 tumor suppressor gene was detected in the genetic study, which is characteristic of Li-Fraumeni syndrome (LFS). LFS is a rare autosomal dominant hereditary disorder that frequently appears in young patients. Patients with LFS are at risk for a wide range of malignancies, being breast cancer particularly frequent.

**Key words:** Li-Fraumeni syndrome. Hereditary cancer. Breast. p53.

Recibido: 14-03-11  
Aceptado: 17-06-11

Correspondencia: Isabel Vázquez Cajide. e-mail: isabel.vazquez.cajide@sergas.es

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Li-Fraumeni (SLF) es un síndrome de predisposición genética que se asocia con sarcomas de tejidos blandos (osteosarcomas), cáncer de mama precoz, tumores cerebrales y una amplia variedad de neoplasias (1). Se transmite con carácter autosómico dominante, aunque hay un pequeño porcentaje de mutación *ex novo*, siendo la mutación del gen supresor p53 la que se relaciona con mayor frecuencia (en un 70% de los casos) con este síndrome (2). En el cáncer de mama hereditario, los genes que más frecuentemente están alterados son el BRCA1 y el BRCA2 (3). Sin embargo, aun cuando no se detecten estas mutaciones, puede existir tanto una historia familiar como unos criterios clínicos de CM hereditario (4). La frecuencia de detección de una mutación en el gen supresor p53 es de un 1% (5).

### CASO CLÍNICO 1

Mujer de 37 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés, que se había realizado un control ecográfico mamario un año antes sin evidenciarse alteraciones.

La paciente notó una tumoración en mama derecha por la que consultó en enero de 2010 realizándose un estudio de la misma con mamografía y ecografía mamaria. En dicha mama se encontró una tumoración (10 x 15 mm) en el cuadrante supero-externo (CSE) con alta sospecha de malignidad. Asimismo, en la mama izquierda se vio una tumoración (8,2 x 5,7 mm) en la región intercuadrantérea externa (ICE) de bajo grado de sospecha (Fig. 1). En la resonancia magnética se confirmó la presencia de una lesión BIRADS 6 en cada mama. No se evidenció patología axilar bilateral (Figs. 2-4).

Se practicó biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía de ambas mamas demostrándose un carcinoma ductal infiltrante (CDI) grado III de Nottingham.

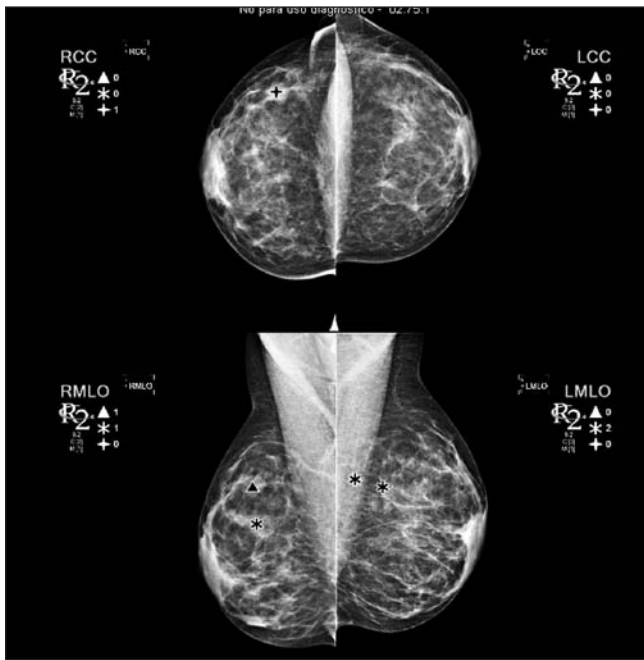


Fig. 1. Caso clínico 1 donde se visualiza en mama derecha una tumoración en cuadrante supero-externo (CSE) y en la mama izquierda una tumoración en la región intercuadrantérea externa (ICE).

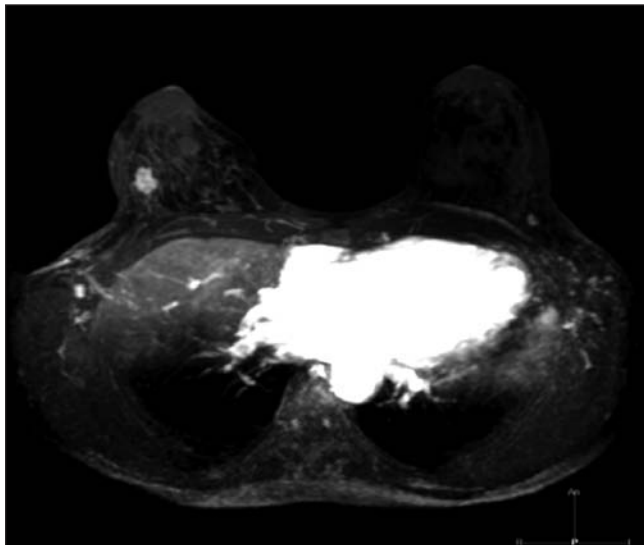


Fig. 2. Tumoración irregular con microcalcificaciones en CSE de la mama derecha y pequeño nódulo en región intercuadrantérica externa de mama izquierda correspondiente al caso clínico 1.

Se completó el estudio de extensión con radiografía de tórax, gammagrafía ósea y ecografía abdominal que fueron normales. Las lesiones se estadificaron como un estadio cT1N0M0 en la mama derecha y un cT1bN0M0 en la mama izquierda.

Antes de la cirugía definitiva se le hizo una biopsia selectiva de ganglio centinela bilateral (BSGC), obteniéndose tres ganglios centinelas axilares izquierdos y cuatro ganglios centinelas axilares derechos sin evidencia de in-

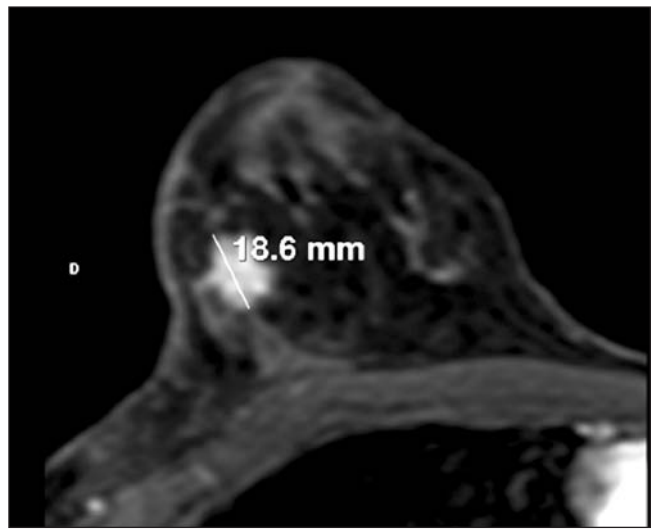


Fig. 3. RMN ampliada de mama derecha donde se visualiza tumoración en CSE de 18,6 mm de tamaño de caso clínico 1.

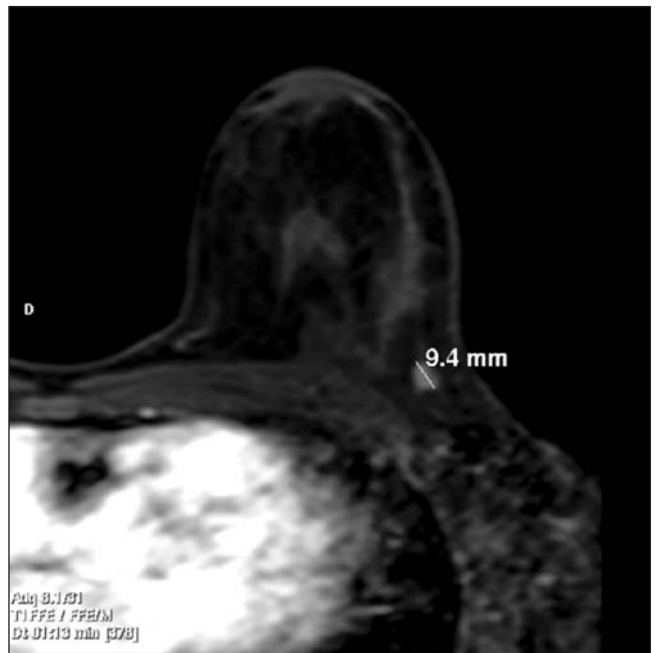


Fig. 4. RMN ampliada de mama izquierda donde se visualiza tumoración en CSE de 9,4 mm de tamaño de caso clínico 1.

filtración neoplásica. Se intervino en marzo de 2010 realizándose una mastectomía bilateral con patrón de reducción mamaria y reconstrucción inmediata con prótesis y reimplante de ambos complejos areola-pezones.

En la anatomía patológica de la pieza de la mastectomía derecha se encontró un carcinoma ductal infiltrante (CDI) grado III de Nottingham de 2,3 x 1,8 cm en CSE, al que se asoció un extenso carcinoma *in situ* (CIS) de alto grado con cancerificación del lobulillo, de crecimiento discontinuo, que se extendía por ambos cuadrantes.

tes inferiores y una zona de carcinoma *in situ* próximo a los bordes quirúrgico inferior, pero sin infiltrarlo. Se estadió como pT2N0M0 (RE++, RP++, HER2+++, grado III y MIB-1 alto). El estudio de la mastectomía izquierda fue de carcinoma ductal infiltrante (CDI), grado III, de 0,8 cm, con cancerización del lobulillo de cuadrantes externos (CE) estando los bordes quirúrgicos libres y sin evidencia de invasión vascular. Estadio pT1bN0M0 (RE++, RP++, HER2++, grado III y MIB-1 alto).

Durante el postoperatorio inmediato se presentó una epidermolisis parcial de ambos complejos areola-pezones, que posteriormente cicatrizaron por segunda intención. Se completó el tratamiento quirúrgico con quimioterapia adyuvante por medio de docetaxel, carboplatino y Herceptin®, con una buena tolerancia. Posteriormente siguió con radioterapia externa (50 Gy en 25 sesiones) en la mama derecha. Actualmente sigue tratamiento con tamoxifeno y Herceptin®.

Se realizó un estudio genético mediante secuenciación directa bidireccional después de evidenciarse una amplificación por PCR del exón 5 del gen BRCA1, sin una mutación en la muestra (c.330, A<G p.R71G en exón 5 del gen BRCA1). Posteriormente, se hizo una secuenciación directa bidireccional con la misma metodología tras la amplificación por PCR del exón 8 del gen TP53, observándose que la paciente era una portadora heterocigótica de la mutación c.818G>C (p.Arg273Pro) en el exón del gen 8 del gen TP53. La mutación afectaba a un dominio de unión al ADN de la proteína TP53 que según la base de datos IARC, daría lugar a una proteína no funcional (p.Arg273Pro), que se le puede considerar responsable de la patología de la paciente.

## CASO CLÍNICO 2

Mujer de 33 años, hermana de la anterior, que presentaba como principal antecedente la exéresis de un leiomiosarcoma en la pierna izquierda cuya inmunohistoquímica era positiva a actina y desmina. Fue también sometida a intervención ginecológica por un quiste de ovario derecho y miomectomía, sin evidencia de malignidad.

En marzo de 2010 se visualizó en una mamografía y una ecografía mamaria, una tumoración irregular de 1 cm con microcalcificaciones en CSE de la mama izquierda, y en el estudio ecográfico de la axila una muy dudosa adenopatía de unos 6 mm. Mediante la resonancia magnética (7,7 x 6,7 mm) se confirmó dicha tumoración que se clasificó como BIRADS 6 en CSE, mientras que en la mama derecha no se detectó ninguna alteración (Fig. 5).

El estudio de la pieza hecha con la biopsia con aguja gruesa demostró un carcinoma ductal infiltrante (CDI) grado III con extenso componente *in situ* (comedocarcinoma).

Se realizó una biopsia selectiva de ganglio centinela de axila izquierda, obteniéndose en el primero de los ganglios, un foco de carcinoma ductal infiltrante de 2 mm. El



Fig. 5. Lesión señalada a nivel de la mama izquierda del caso clínico 2.

estudio de extensión mediante radiografía de tórax, gammagrafía ósea y tomografía computarizada abdominal fue negativo. Se estadió como cT1bN1miM0.

Se realizó una mastectomía ahorradora de piel bilateral con reconstrucción mamaria bilateral inmediata con implantes y biopsia selectiva de dos ganglios centinelas derechos (para descartar que no presentaba un carcinoma infiltrante oculto en la mama derecha y evitar una linfadenectomía posterior).

El resultado de la anatomía patológica de la mastectomía izquierda demostró un carcinoma ductal infiltrante (CDI) grado III de 1,5 x 1,2 cm en CSE (bordes quirúrgicos libres). En los dos ganglios centinelas derechos no se evidenciaron signos de malignidad. Se estadió como pT1cN1miM0 (RE++, RP++, HER2+++, grado III y MIB-1 alto). En la pieza de mastectomía derecha no se encontraron alteraciones relevantes.

Se administró quimioterapia adyuvante con carboplatino, docetaxel y Herceptin®, y posteriormente se trató con tamoxifeno. No recibió radioterapia. Los controles en las consultas de Cirugía General fueron satisfactorios.

Se realizó igualmente un estudio genético con una secuenciación directa bidireccional tras amplificación por PCR del exón 5 del gen BRCA1, objetivándose que no había mutación c.330, A<G p.R71G en exón 5 del gen BRCA1. Posteriormente, se hizo una secuenciación directa bidireccional tras amplificación por PCR del exón 8 del gen TP53, detectándose al igual que en la otra hermana, que la paciente era portadora heterocigótica de la mutación c.818G > C (p.Arg273Pro) en el exón 8 del gen TP53.

En la tabla I se muestra un cuadro comparativo de los dos casos.

## DISCUSIÓN

El SLF tiene una fuerte predisposición genética, asociándose con un riesgo aumentado de desarrollar múlti-

**Tabla I. Resumen de las características de ambos casos**

	Caso clínico 1	Caso clínico 2
Edad	37	33
Menarquia	11	13
Fumadora	10 cigarrillos/día (ex)	No
Anticonceptivos orales	No	18 meses
Gestaciones	2 partos y 1 aborto	No
Otros tumores	No	Leiomiomasarcoma pierna
Control mamario previo normal	12 meses	
Fecha diagnóstico	Enero 2010	Marzo 2010
Ecografía/Mamografía	<i>Mama derecha:</i> dos tumores (10 x 15; 4,5 x 3) en CSE <i>Mama izquierda:</i> un tumor (8,2 x 5,7) en región intercuadrantérica externa	<i>Mama derecha:</i> sin alteraciones <i>Mama izquierda:</i> un tumor (1 cm) en CSE y adenopatía en axila de 6 mm
RMN (BIRADS)	<i>Mama derecha:</i> categoría 6 <i>Mama izquierda:</i> categoría 6	<i>Mama derecha:</i> categoría 1 <i>Mama izquierda:</i> categoría 6
Estudio de extensión	Negativo	Negativo
BSGC previa a intervención quirúrgica	<i>Axila derecha:</i> negativa <i>Axila izquierda:</i> negativa	<i>Axila derecha:</i> negativa <i>Axila izquierda:</i> micrometástasis (2 mm) CDI
Intervención quirúrgica	Mastectomía bilateral con reducción mamaria, reconstrucción inmediata con prótesis y reimplantación areola-pezones (Marzo 2010)	Mastectomía bilateral con reducción mamaria, reconstrucción inmediata con prótesis y reimplantación areola-pezones y BSGC derecha negativa (Abril 2010)
Anatomía patológica	<i>Mama derecha:</i> CDI grado III (margen de zona etoareolar próximo) RE: ++ RP: ++ Her2: +++ Mib-1: Alto Estadio: pT2N0M0 <i>Mama izquierda:</i> CDI grado III (bordes libres) RE: ++ RP: ++ Her2: ++ Mib-1: ? Estadio: pT1N0M0	<i>Mama derecha:</i> tejido mamario sin alteraciones Axila negativa  <i>Mama izquierda:</i> CDI grado III (bordes libres) RE: ++ RP: ++ Her2: +++ Mib-1: alto Estadio: pT1N1miM0
Quimioterapia	Sí docetaxel, carboplatino y Herceptin	Sí docetaxel, carboplatino y Herceptin
Radioterapia	Sí en mama derecha (borde próximo)	No
Estudio genético	BRCA1 y BRCA2: negativo p53: positivo	BRCA1 y BRCA2: negativo p53: positivo

ples cánceres primarios, siendo los más comunes: sarcomas de tejidos blandos, osteosarcomas, cáncer de mama precoz, tumores cerebrales y una amplia variedad de neoplasias (1).

En un 70% de los casos se identifica una mutación a nivel de gen supresor p53, el único gen conocido que se

asocia con el SLF. En estas hermanas se ha detectado la mutación c.818G>C (p.Arg273Pro) en heterocigosis en el exón 8 del gen TP53. El codón 273 está considerado un “hot-spot” y las mutaciones 273 Cis y 273 His han sido descritas en los SLF (6).

Sin embargo, para el diagnóstico de este síndrome se necesita además de ser portador de la mutación, cumplir con uno de los siguientes criterios (4): a) paciente con tumor perteneciente al espectro tumoral del SLF (sarcomas de partes blandas, osteosarcomas, cáncer de mama premenopáusico, tumor cerebral, carcinoma adrenocortical, leucemia o cáncer broncoalveolar) antes de los 46 años y al menos tener un familiar de primer o segundo grado con un tumor del espectro del SLF antes de los 56 años o con múltiples tumores; b) paciente con múltiples tumores, dos de los cuales pertenecen al espectro tumoral del SLF y que el primero de ellos haya ocurrido antes de los 46 años; o c) paciente diagnosticado de carcinoma adrenocortical o tumor del plexo coroideo, independientemente de la historia familiar. En nuestros casos, las dos hermanas cumplían los dos primeros requisitos. Una particularidad importante fue que los criterios clínicos se conocieron antes de realizarse el estudio genético, el cual se hizo cuando se supo que la otra hermana estaba afectada. Al mismo tiempo, se destaca la similitud histológica de los tumores y el antecedente familiar común de la madre fallecida a una edad tan temprana.

En los pacientes afectados por este síndrome es necesario realizar también controles periódicos para la detección precoz de los tumores propios del SLF. Aunque la mamografía y la ecografía son las técnicas diagnósticas habituales para el cribado mamario en mujeres jóvenes, en el SLF la resonancia magnética ha sido sugerida como alternativa a la mamografía por algunos autores, dada la radiosensibilidad mamaria de estas pacientes.

Para poder realizar una detección precoz, se han establecido en el estudio de los familiares las siguientes recomendaciones (7): los niños y adultos deben de someterse a un examen físico integral anual. Las mujeres, por el riesgo incrementado de cáncer de mama, deben someterse a una exploración mamaria anual junto con mamografía o ecografía mamaria, comenzando a partir de los 25 años de edad. Los adultos deben someterse de forma rutinaria a detección precoz de cáncer colorrectal comenzando a partir de los 25 años de edad. Finalmente, los adultos deben de someterse a una vigilancia exhaustiva en función de los cánceres habituales en la historia familiar.

Al tratarse de un cáncer hereditario es muy importante tener en cuenta las repercusiones en la descendencia, dado que los descendientes de estos pacientes, tienen un 50% de riesgo de heredar la mutación. La penetrancia para este gen es del 95%, con un grado de expresividad variable incluso dentro de una misma familia (8). Se recomienda el consejo genético a los familiares de primer grado de los pacientes, valorando el estudio del exón 8 en el gen TP53.

Dentro del conjunto de tumores asociados a este síndrome, solo en el caso del cáncer de mama, se considera necesario llevar a cabo medidas profilácticas (9). No existen estudios que permitan demostrar la eficacia de la cirugía profiláctica, pero en el SLF si se extrapolan los resultados de esta cirugía en las pacientes portadoras de la mutación BRCA1/2, se recomienda una actitud agresiva realizando mastectomía profiláctica bilateral de reducción de riesgo.

En el caso de estas dos hermanas se presentó el cáncer mamario de forma prácticamente simultánea, siendo en una de ellas bilateral, razón por la que se tomó una actitud radical temprana, realizándose en ambas una mastectomía bilateral. Al tratarse de pacientes jóvenes, se decidió igualmente, previa información y de acuerdo con las pacientes, la reconstrucción inmediata para obtener una buena imagen estética. Se realizó preservación de los complejos areola-pezones en ambas pacientes, reinjertando los mismos y realizándose biopsia intraoperatoria de la zona retroareolar y mamaria subyacente, sin que se detectase afectación neoplásica. A la paciente del caso 2 con un carcinoma de mama unilateral se realizó la misma intervención que a su hermana, comprendiendo el carácter profiláctico y no terapéutico de la mastectomía derecha.

En cuanto a la axila, no existen muchas publicaciones sobre cuál es la conducta correcta que se debiera seguir, siendo la opinión general la de hacer una linfadenectomía. En nuestros casos, al ser el diagnóstico del SLF posterior a la cirugía, no se siguió el mismo criterio: en el caso de la primera hermana se realizó una biopsia selectiva del ganglio centinela previa al tratarse de un carcinoma bilateral. Sin embargo, en el caso de la segunda hermana se decidió realizar una biopsia selectiva de la axila izquierda previa a la intervención quirúrgica al estar localizado el tumor conocido en ese mismo lado. En el lado derecho se decidió hacer la biopsia selectiva del ganglio centinela durante la intervención, ante la posibilidad de presentar un carcinoma infiltrante (CI) insospechado en esa mama y evitar una linfadenectomía en un segundo tiempo.

Otro aspecto destacable al respecto, es que la segunda hermana presentaba una micrometástasis de 2 mm en uno de los ganglios centinelas, lo cual, fue un tema de controversia que se debatió en nuestro Comité de Mama. En el curso del debate se tomó en consideración el nomograma del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, si bien no ha podido ser validado en Europa. Tras su aplicación se

calculó una baja probabilidad de afectación axilar (17%), recomendando y consensuando con la paciente la no realización de linfadenectomía axilar. Además, la paciente recibió tratamiento quimioterápico y hormonoterápico.

La radioterapia ha de evitarse en este síndrome siempre que sea posible, de lo contrario existe el riesgo de desarrollar tumores malignos radioinducidos (10). Sin embargo, en el caso de la primera hermana, se decidió su administración al estar un borde quirúrgico próximo, aunque no infiltrado.

En conclusión, el SLF es una enfermedad genética poco frecuente, que afecta fundamentalmente a pacientes jóvenes y se relaciona con un elevado riesgo de desarrollo de varios tipos de tumores, siendo uno de los más frecuentes el carcinoma de mama. Los pacientes que padecen dicho síndrome tienen una elevada radiosensibilidad, lo que reduce las pruebas diagnósticas a realizar, siendo aconsejable la realización de ecografía y resonancia magnética frente a mamografía. Esta característica también supone una limitación en el tratamiento quirúrgico, ya que siempre que sea posible debe optarse por la mastectomía para así evitar la aplicación de radioterapia postoperatoria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gonzalez K, Noltner K, Buzin C, Gu D, Wen-Fong C, Nguyen V, et al. Beyond Li-Fraumeni syndrome: Clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol* 2009b;27:1250.
2. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Baltimore, MD: Johns Hopkins University; 1999. MLM Number: 191170:1999.9.18.
3. Osin PP, Lakhani SR. The pathology of familial breast cancer: immuno-histochemistry and molecular analysis. *Breast Cancer Res* 1999;1:36-40.
4. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E, et al. Version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009;27:1-2.
5. Varley, DG Evans, JM Birch. Li-Fraumeni syndrome -a molecular and clinical review. *Br J Cancer* 1997;76:1-14.
6. Sugano K, Taniguchi T, Saeki M, Tsunematsu Y, Tomaru U, Shimoda T. Germline p53 mutation in a case of Li-Fraumeni syndrome presenting gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29(10):513-6.
7. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Li-Fraumeni syndrome. In: *Concise Handbook of Familial Cancer Susceptibility Syndromes*. 2nd ed. J Natl Cancer Inst Monogr 2008;38:80-5.
8. Thull DL, Vogel VG. Recognition and management of hereditary breast cancer syndromes. *Oncologist* 2004;9:13-24.
9. Evans D, Birch J, Narod S. Is CHEK2 a cause of the Li-Fraumeni syndrome? *J Med Genet* 2008;45:63-4.
10. Lustbader ED, Williams WR, Bondy ML, Strom S, Strong LC. Segregation analysis of cancer in families of childhood soft tissue sarcoma patients. *Am J Hum Genet* 1992;51:344-56.