

Síndrome de Li-Fraumeni (LFS - en inglés): Información para familias con variante patogénica en el gen Homólogo MutL1 (*TP53* - *en inglés*)

El propósito de este folleto es brindarle información detallada sobre el resultado de su prueba genética, que puede leer y analizar con sus proveedores médicos. Los investigadores continuarán estudiando el gen TP53, por lo tanto por favor consulte con sus proveedores médicos una vez al año para aprender cualquier información nueva que pueda ser importante para usted y los miembros de su familia. (Por favor, consulte la última página para encontrar un glosario de los términos médicos subrayados en este documento).

Usted tiene una variante patogénica en el gen *TP53*. Esto significa que es posible que tenga el síndrome de Li-Fraumeni "clásico"

Es importante tener en cuenta que nuestro conocimiento del LFS está cambiando y ahora sabemos que no todas las personas con variantes patogénicas en el gen TP53 tienen el mismo nivel de riesgo de cáncer. Los riesgos de cáncer descritos en este folleto se aplican a personas con LFS "clásico". Los riesgos de cáncer asociados con su variante patogénica en TP53 pueden ser menores.

¿Qué es el cáncer hereditario?

- El cáncer es una enfermedad común. Una de cada 3 personas en los Estados Unidos desarrollará algún tipo de cáncer en algún momento de su vida.
- Aproximadamente entre el 5-10 % de los tipos de cáncer (hasta 1 de cada 10) son hereditarios. Un cáncer hereditario se produce cuando una persona nace con una variante patogénica (también conocida como una mutación) en un gen que aumenta la probabilidad de desarrollar ciertos tipos de cáncer. Una variante patogénica se puede transmitir de una generación a la siguiente.
- En general, las familias con LFS "clásico" presentan una o más de las siguientes características:
 - Cáncer de mama de aparición temprana en personas del sexo femenino asignado al nacer
 - Sarcomas óseos y de tejidos blandos
 - Tumores cerebrales
 - Carcinoma de corteza suprarrenal
 - Cánceres de aparición en la infancia
 - Las personas con más de un diagnóstico de cáncer (por ejemplo, dos cánceres de mama de



- aparición temprana, o sarcoma y cáncer de mama)
- Muchos miembros de la familia afectados por estos cánceres pertenecientes al mismo lado de la familia.

¿Qué es una variante patógena?

- ADN es nuestro material genético que se transmite de los padres a los/as hijos/as. Contiene las instrucciones sobre cómo nuestros cuerpos se desarrollan, crecen y funcionan. Un gen es una pequeña porción de ADN que desempeña una función específica en el cuerpo. Algunos genes determinan características como el color de los ojos o la estatura, mientras que otros genes están relacionados con nuestra salud.
- Todos tenemos variaciones en nuestros genes que nos hacen distintos los unos de los otros. La mayoría de estas variaciones no cambian la forma en que funcionan nuestros genes. Sin embargo, algunas variaciones impiden que un gen funcione apropiadamente. Este tipo de variación se denomina variante patógena o mutación.

¿Por qué tener esta variante patógena aumenta el riesgo de padecer cáncer?

- La función del gen *TP53* es prevenir cáncer. Se le denomina gen supresor de tumores. Cuando funcionan correctamente, los genes supresores de tumores ayudan a prevenir el cáncer controlando el crecimiento y la división de las células.
- Las personas nacidas con una variante patógena en *TP53* sólo tienen una copia funcional del gen *TP53*, por lo que el riesgo de cáncer es superior al promedio.

¿Cuáles son los riesgos de cáncer relacionados con esta variante patógena?

TP53 es un gen importante para prevenir el cáncer en muchas partes diferentes del cuerpo. Por lo tanto, las personas con variantes patógenas en *TP53* pueden tener un mayor riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer a lo largo de la vida.

- El siguiente es un resumen de los riesgos de cáncer asociados con el LFS "clásico" (los riesgos de cáncer asociados con su variante particular *en TP53* pueden ser menores):
 - Los cánceres más comunes que ocurren en familias con LFS "clásico" son sarcomas, cáncer de mama, tumores cerebrales y carcinomas de corteza suprarrenal.
 - Se han observado muchos otros cánceres en familias con LFS "clásico", como el cáncer colorrectal, de esófago, de estómago, de células renales, leucemia, linfoma, pulmón, piel, cáncer de tiroides no medular y neuroblastomas.
 - Para las personas del sexo femenino asignado al nacer, el riesgo de cáncer a lo largo de la vida es superior al 90%, y aproximadamente el 50% desarrolla cáncer a los 30 años. Para las personas del sexo masculino asignado al nacer, el riesgo de cáncer a lo largo de la vida es superior al 70%, y alrededor del 50% lo desarrollarán para la edad de 46 años.
 - Aproximadamente entre el 40% y el 50% de las personas con LFS "clásico" desarrollarán un 2do cáncer. Se ha informado que algunas personas tienen tres o más cánceres.
- Los números anteriores se muestran como un rango. Esto se debe a que no todas las familias/personas tienen exactamente el mismo grado de riesgo. Los riesgos pueden verse afectados por factores ambientales, de estilo de vida, antecedentes médicos personales, antecedentes familiares de cáncer y otros factores genéticos o desconocidos.

¿Es posible corregir la variante patógena?

Desafortunadamente, todavía no es posible corregir una variante patógena en el gen *TP53*. Sin embargo, es posible cambiar su atención médica y ciertos aspectos de su estilo de vida. Su(s) proveedor(es) de atención de salud trabajarán con usted para analizar estas opciones y preparar un plan de atención médica que sea adecuado.

¿Cuáles son las recomendaciones de atención médica?



Las recomendaciones de atención médica para personas con LFS “clásico” se centran principalmente en seguimiento y cirugía. Es importante señalar que existen limitaciones para la detección de muchos de los cánceres asociados con la LFS “clásico” y que las recomendaciones médicas difieren para niños y adultos (consulte los cuadros a continuación). También es importante comprender que las recomendaciones médicas para su variante patogénica particular *de TP53* pueden diferir de las que se describen a continuación.

Seguimiento:

El objetivo de este seguimiento (también denominado “detección”) es diagnosticar el cáncer en la etapa más temprana posible. Aunque los científicos y los médicos no pueden prevenir el desarrollo de un cáncer, la detección temprana es importante. Cuando un cáncer se detecta temprano, es más probable que su tratamiento sea exitoso. Existen muy buenos métodos de seguimiento para algunos tipos de cáncer, pero no para todos. Las recomendaciones de seguimiento están disponibles tanto para adultos como para niños con LFS “clásico”

Tipo de cáncer	ADULTOS: Recomendaciones de seguimiento
Cáncer de mama (sexo femenino asignado al nacer)	<p>Conocimiento de las mamas a partir de los 18 años y comunicación con su proveedor de atención médica sobre los cambios.</p> <p>Exámenes clínicos de las mamas cada 6-12 meses, a partir de los 20 años (o antes, según los antecedentes familiares).</p> <p>Edad 20-29: Imagen de resonancia magnética (MRI - en inglés) anual de mama con contraste (o antes, según los antecedentes familiares).</p> <p>Edad 30-75: Mamografía anual con consideración de tomosíntesis y examen de mama por MRI con contraste</p> <p>Edad mayor de 75 años: El tratamiento debe considerarse de forma individual</p>
Cáncer gastrointestinal	<p>Colonoscopia y endoscopia superior cada 2 a 5 años, a partir de los 25 años (o antes, según la historia familiar).</p>
Otros riesgos de cáncer	<p>Examen físico completo cada 6 a 12 meses que incluye examen neurológico y de piel.</p> <p>Es fundamental conocer los indicios y síntomas de los cánceres poco frecuentes.</p> <p>Examen dermatológico anual a partir de los 18 años.</p> <p>MRI de cerebro anual.</p> <p>MRI anual de cuerpo entero, si está disponible.</p> <p>Educación sobre signos y síntomas de cáncer con respuesta rápida en caso de preocupación.</p> <p>Los pediatras deben ser informados sobre el riesgo de cáncer infantil.</p> <p>Adaptado de National Comprehensive Cancer Network Genetic Breast/Ovarian Guideline,</p>

Adaptado de National Comprehensive Cancer Network Genetic Breast/Ovarian Guideline, Version 3.2023. *Por favor, tenga en cuenta que estas son pautas generales. Las pautas específicas para cada paciente y familia pueden diferir.*



Tipo de cáncer	NIÑOS/AS: Recomendaciones de seguimiento (desde el nacimiento hasta los 18 años)
Adrenocortical carcinoma	Ultrasonido de abdomen y pelvis cada 3-4 meses. Se recomienda un análisis de sangre (testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona y androstenediona) si la ecografía no es satisfactoria.
Tumor cerebral	MRI de cerebro anual.
Sarcomas óseos y de partes blandas	MRI anual de cuerpo entero
Otros riesgos de cáncer	Examen físico completo cada 3-4 meses. Educación sobre signos y síntomas de cáncer con respuesta rápida en caso de preocupación. Los pediatras deben ser informados sobre el riesgo de cáncer infantil.

Adaptado de American Association for Cancer Research, Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome, 2017. *Por favor, tenga en cuenta que estas son pautas generales. Las pautas específicas para cada paciente y familia pueden diferir.*

Opciones de cirugía para la reducción de riesgos:

El objetivo de la cirugía para la reducción de riesgos es disminuir el riesgo de cáncer mediante la extracción de tejido sano antes de que se desarrolle el cáncer. A esto también se le denomina cirugía profiláctica. La cirugía para reducir el riesgo no elimina la probabilidad de contraer cáncer, pero reduce en gran medida la posibilidad.

- **Mastectomía bilateral reductora de riesgos (RRBM - en inglés):** Esta cirugía extirpa el tejido mamario sano para reducir la probabilidad de cáncer de mama en más del 90%. Quienes estén considerando la RRBM pueden tener preguntas sobre sus opciones para la reconstrucción mamaria (la reconstrucción de los montículos mamaros mediante implantes o tejido), que pueden hablarse con un cirujano mamario especialmente capacitado. Debido a que existen herramientas efectivas de vigilancia del cáncer de mama, las personas con LFS "clásica" pueden elegir el seguimiento como una alternativa aceptable a la RRBM. Decidirse entre RRBM y el seguimiento es una decisión muy personal, por lo que es importante considerar detenidamente los beneficios y las desventajas de cada opción, que pueden consultarse con proveedores médicos especialmente capacitados.

Otras recomendaciones:

Las personas con variantes patogénica en el gen *TP53* son especialmente sensibles a los efectos cancerígenos de la radiación. Por lo tanto, se debe evitar la exposición excesiva a la radiación cuando sea posible, especialmente para aquellos con LFS "clásico".

¿A quién debo consultar para recibir atención médica?

Es importante encontrar proveedores de atención médica en los que confíe para recibir atención de seguimiento a largo plazo. Es posible que sus proveedores de atención primaria puedan brindarle parte de esta atención. En algunos casos, es posible que deba consultar a proveedores médicos especializados. Con mucho gusto le brindaremos derivaciones con especialistas en Mass General, según sea necesario.

¿Cómo puedo llevar un estilo de vida saludable para reducir el riesgo de desarrollar cáncer?

Todas las personas deberían seguir un estilo de vida saludable, pero esto puede ser incluso de mayor importancia para una persona que presenta un mayor riesgo de padecer cáncer. De acuerdo con American Cancer Society, un estilo de vida saludable incluye:

- Evitar el tabaco.
- Mantener un peso saludable.
- Participar en actividades físicas de forma regular.
- Mantener una dieta saludable con un consumo abundante de frutas y verduras.



- Limitar a no más de 1-2 bebidas alcohólicas por día.
- Proteger su piel y ojos del sol.
- Conocer su propio cuerpo y sus antecedentes médicos, familiares y sus riesgos.
- Realizar revisiones y pruebas de detección de cáncer con regularidad.

¿Cuáles son las probabilidades de que mis familiares también tengan la variante patógena?

- **Sus hijos/as:** Cada uno de sus hijos/as tiene un 50% de probabilidades de heredar la copia normal (funcional) del gen *TP53* y un 50% de probabilidades de heredar la variante patógena en *TP53* (la copia no funcional). Dado que una variante patógena en *TP53* puede estar asociada a un mayor riesgo de cánceres que comienzan en la infancia, debe considerarse la realización de pruebas genéticas en menores. Su asesor genético hablará con usted sobre las pruebas genéticas de sus hijos.
- **Sus hermanos/as y otros parientes:** La mayoría de las personas con una variante patógena en el gen *TP53* la heredaron de uno de sus padres. En la mayoría de los casos, los/as hermanos/as de una persona con una variante patógena en *TP53* tienen un 50% de probabilidades de tener la misma variante patógena. Además, otros familiares (como padres/madres, primos, tías, tíos) también pueden correr el riesgo de tener la variante patógena.
 - Hasta el 20% de las personas con una variante patógena en *TP53* tienen una variante patógena *de novo* (o “nueva”), lo que significa que son los primeros en la familia en tener la variante patógena. Los hermanos y las hermanas de personas que tienen una variante patógena *de novo* tienen sólo un bajo riesgo de tener la variante patógena en *TP53*. Sin embargo, aunque se sospeche de una variante patógena *de novo*, se recomienda el asesoramiento genético y la realización de pruebas a los hermanos y las hermanas.
- **Planificación familiar:** A algunos pacientes les puede preocupar la posibilidad de transmitir una variante patógena *de TP53* a un/a niño/a. Existen opciones reproductivas que pueden utilizarse para reducir la probabilidad de transmitir una variante patógena *en TP53* a un/a niño/a. Si está interesado en obtener más información sobre estas opciones, por favor, comuníquese con su asesor genético para obtener una derivación.

La carta que recibió de su asesor genético le brindará recomendaciones más específicas sobre qué parientes son candidatos para someterse a pruebas genéticas. Sin embargo, por favor no dude en contactarnos si tiene preguntas adicionales.

¿Dónde puedo obtener información adicional?

No dude en contactarnos si tiene alguna pregunta o le gustaría recibir recursos adicionales. Algunas personas encuentran útil hablar con otras personas con variantes patógenas *TP53* cuyas preocupaciones sean similares. Con mucho gusto podemos coordinar esto para usted, si le interesa.



La siguiente es una lista de recursos adicionales de información y apoyo:

MGH Center for Cancer Risk Assessment
MGH Centro para Evaluación del Riesgo de Cáncer

www.massgeneral.org/ccra

(617) 724-1971

American Cancer Society
Sociedad Americana del Cáncer

www.cancer.org

(800) 227-2345

National Cancer Institute's Cancer Information Service
Servicio de Información sobre el Cáncer del Instituto Nacional del Cáncer

www.cancer.gov/aboutnci/cis

(800) 4-CANCER

Li-Fraumeni Syndrome Association

www.lfsassociation.org

(855) 239-LFSA

Living LFS

www.livinglfs.org

(844) LFS-CALL



Glosario de términos de genética del cáncer:

- **Sexo femenino asignado al nacer/Sexo masculino asignado al nacer:** Se refiere al sexo que utiliza un médico o una partera para describir a un/a niño/a al nacer en función de su anatomía externa.
- **Célula:** La unidad básica estructural y funcional de cualquier ser vivo. Cada célula es un pequeño recipiente de sustancias químicas y agua envueltos en una membrana. El cuerpo humano está compuesto por 100 trillones de células que forman todas las partes del cuerpo, como los órganos, huesos y sangre.
- **ADN:** El ácido desoxirribonucleico, o ADN, es el material genético que se transmite de un/a padre/madre a hijo/a, el cual proporciona las instrucciones sobre cómo se desarrollan, crecen y funcionan nuestros cuerpos a diario.
- **Detección temprana:** El proceso de detectar el cáncer cuando recién está comenzando a desarrollarse.
- **Gen:** Un gen es una pequeña porción de ADN que brinda instrucciones para un rasgo específico.
- **Rasgo heredado:** Una característica o rasgo que se transmite de un/a padre/madre a su hijo/a.
- **Riesgo de cáncer de por vida:** La probabilidad de que una persona desarrolle cáncer durante su vida. En ocasiones, esto se define como la probabilidad de desarrollar cáncer a la edad de 75 u 80 años.
- **Variante patógena:** Un cambio en un gen que impide su funcionamiento correcto. También se denomina mutación.



- **Cirugía para reducción de riesgos:** Cirugía para extirpar tejidos u órganos sanos antes de que se desarrolle el cáncer. También se le llama cirugía profiláctica.
- **Seguimiento:** Pruebas de detección o procedimientos para detectar señales tempranas de desarrollo o reaparición del cáncer (recurrencia).
- **Síndrome:** Conjunto de indicios y síntomas que aparecen juntos y caracterizan una enfermedad o afección médica.
- **Gen supresor de tumores:** Al funcionar de manera apropiada, los genes supresores de tumores previenen el desarrollo del cáncer al controlar el crecimiento de las células.

