

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DEFERICO GÓMEZ**

**SINDROME DE LI-FRAUMENI Y LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA DE LA INFANCIA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ONCOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

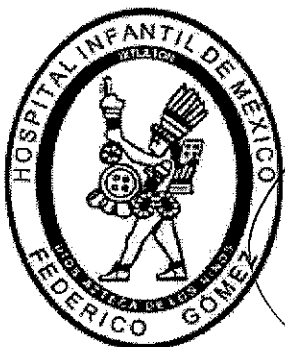
DRA. YESICA ALEJANDRA ORTEGA MARTINEZ

Tutor de tesis:

Dra. Aurora Medina Sanson

Asesor en Genética:

Dra. Constanza García Delgado



MÉXICO, D. F

Febrero 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ

***SINDROME DE LI-FRAUMENI Y LEUCEMIA LINFOBLASTICA
AGUDA DE LA INFANCIA***

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ONCOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A

DRA. YESICA ALEJANDRA ORTEGA MARTINEZ

TUTOR DE TESIS:

DRA AURORA MEDINA SANSON

JEFE DE DEPARTAMENTO HEMATO-ONCOLOGIA PEDIATRICA

ASESOR EN GENETICA:

DRA. CONSTANZA GARCIA DELGADO

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GENETICA

MEXICO D.F.

FEBRERO 2012

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ

SINDROME DE LI FRAUMENI Y LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE LA INFANCIA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ONCOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A

DRA. YESICA ALEJANDRA ORTEGA MARTINEZ

TUTOR DE TESIS

DRA AURORA MEDINA SANSON

INDICE

DEDICATORIA.....	4
I. INTRODUCCION	5
II. ANTECEDENTES.....	6
III. MARCO TEORICO.....	8
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION	17
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
VI. JUSTIFICACION	18
VII. OBJETIVOS	19
VIII. METODOLOGIA	19
<i>Procedimientos</i>	
<i>Diseño</i>	
<i>Tamaño de muestra</i>	
IX. CRITERIOS DE INCLUSION	20
X. CRITERIOS DE EXCLUSION.....	20
XI. VARIABLES DE INTERES.....	21
XII. DEFINICION DE VARIABLES	22
XIII. ANALISIS ESTADISTICO	23
XIV. RESULTADOS	24
XV. DISCUSION.....	34
XVI. REFERENCIAS.....	37

DEDICATORIA

A Dios por permitirme llegar tan lejos y darme el privilegio de conocer a gente tan maravillosa de la que aprendí tanto y que aunque muchos de ellos ya no están con nosotros siempre tendrán un lugar especial en mi corazón.

A Eduardo mi hijo siempre serás la luz de mi vida, mi motivación y fuerza para superar todos los obstáculos y que pese a mis errores siempre querré lo mejor para ti.

A mis padres por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy. Son un ejemplo a seguir, gracias por sus enseñanzas y su apoyo incondicional.

A mis hermanas Adriana y Sara porque aunque parezca que estamos hechas de moldes diferentes, tenemos algo en común que jamás destruirán ni el tiempo ni la distancia.

A la Dra. Aurora Medina por creer en mí, por su ejemplo y sus enseñanzas a lo largo de la residencia.

A la Dra. Constanza García por su apoyo y disponibilidad durante el desarrollo de esta tesis.

A mis maestros, amigos y todas aquellas personas que me ayudaron a crecer como persona y formarme como profesionalista.

I. INTRODUCCION

El cáncer es una enfermedad genética que resulta de la acumulación de lesiones heredadas o adquiridas en genes que participan en el control de crecimiento, diferenciación celular, apoptosis y en la conservación de la integridad del genoma. Los genes implicados en el cáncer pueden agruparse en: oncogenes, genes supresores y genes reparadores.

La incidencia de cáncer aumenta conforme avanza la edad y la mayor proporción de casos se presenta después de los 65 años. El cáncer pediátrico representa menos del 5% del cáncer humano.¹

En los Estados Unidos el cáncer en menores de 15 años tiene una incidencia aproximada de 8,700 casos por año y se diagnostican cerca de 3,800 casos en adolescentes de 15 a 19 años (12,400 casos en menores de 20 años). La probabilidad de que una persona con diagnóstico de cáncer en la niñez alcance la edad adulta, es de 1 en 300 por cada hombre y uno en 333 por cada mujer.¹

A pesar de ser relativamente raro, el cáncer continúa siendo la causa líder de mortalidad en niños de 1 a 14 años en países industrializados (1,500 a 1,600 muertes anuales asociadas a cáncer), y es menor entre 15 y 19 años (aproximadamente 700 al año).

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye la forma de cáncer más común en niños de 0 a 14 años, con 23.5% de todos los casos diagnosticados. Es una de las neoplasias malignas pediátricas más estudiadas en la que se han logrado grandes avances en el conocimiento de su patogénesis y comportamiento biológico y la investigación clínica de más de medio siglo ha llevado a alcanzar tasas de supervivencia a 5 años de hasta 85% para esta neoplasia.

El gen p53 es uno de los más frecuentemente mutados en el cáncer humano, sin embargo no se ha probado su papel en la génesis de la LLA de la edad pediátrica.

II. ANTECEDENTES

Después del descubrimiento de la translocación 8:14 y la consecuente activación del oncogén c-myc en el Linfoma de Burkitt,² los estudios de las bases moleculares de la Leucemia aguda linfoblástica se han orientado a la búsqueda de oncogenes potencialmente dominantes en las regiones de ruptura de las translocaciones cromosómicas que comúnmente se presentan en las LLA.³

El retinoblastoma fue la primera neoplasia en que se identificó el papel de la herencia en la génesis del cáncer y ha sido el gen supresor más estudiado. Otro gen supresor de tumores es p53,⁴ localizado en el cromosoma 17 banda p13.1⁵. La inactivación de este último gen ya sea por delección, mutación puntual o cambio estructural ha sido implicada en la patogénesis del cáncer de pulmón, mama, colon, sistema nervioso y hepático, leucemia mieloide crónica, tumores osteogénicos en niños y rhabdomiosarcomas.^{6,7}

En 1969 un síndrome de predisposición a cáncer de tipo hereditario fue descrito por Li y Fraumeni al caracterizar a cuatro familias en las cuales por lo menos dos sarcomas ocurrieron en etapas tempranas de la vida.^{8,9} La observación permitió identificar los diferentes tipos de cáncer asociados a este síndrome.

Debido a que las leucemias linfoblásticas son consideradas como un componente del Síndrome de Li-Fraumeni, ha surgido interés en la investigación de las mutaciones de p53 en pacientes con LLA, hereditarias o adquiridas. Sin embargo actualmente no existen estudios publicados que hablen acerca de la de la incidencia y características del Síndrome de Li Fraumeni en pacientes con LAL.

En un estudio realizado en ratones transgénicos con p53 mutado, en 1992 por Donehower y cols,³ se encontró que estos ratones desarrollaban neoplasias linfoides, al igual que otros cánceres asociados con el Síndrome de Li-Fraumeni,³ lo cual apunta hacia la posibilidad de un papel potencial de la inactivación de p53 en la patogénesis de neoplasias linfoides.¹¹ El estudio sugiere que en la leucemia

linfoblástica, que es uno de los componentes del Síndrome de Li-Fraumeni, el gen p53 puede estar alterado por mutaciones hereditarias o adquiridas. En este trabajo se encontró que en los linfoblastos de tres ratones el gen p53 mantuvo la heterocigosidad,^{12,13} lo cual contrasta con lo que ocurre en otros cánceres, en los que p53 se comporta como un gen supresor de tumor es necesaria la reducción a homocigosidad para que la neoplasia se desarrolle. Estos casos sugieren la intervención de un mecanismo postulado como “trans-dominante negativo” en el cual ambos alelos sintetizan proteínas, pero la mutación de un solo alelo contribuye a la transformación, debido a que hay un secuestro e inactivación de la proteína, de su forma nativa a la forma mutada.

Los estudios que han analizado las mutaciones de p53 en línea germinal y en el Síndrome de Li-Fraumeni han demostrado que la mutación de p53 no siempre es heredada o se encuentra presente en ciertos individuos con predisposición a cáncer, y que probablemente exista otro gen mutado diferente a p53 que favorezca el desarrollo de ciertas neoplasias. Así, en pacientes con LLA asociada a síndromes de susceptibilidad a cáncer es posible que exista un proceso fisiopatogénico multifactorial.

III. MARCO TEORICO

Leucemia Aguda Linfoblástica

Epidemiología

La LLA es el tipo de cáncer más común en la edad pediátrica, ocupa una cuarta parte de todas las neoplasias malignas y cerca del 75% de las leucemias. Tiene una incidencia de 3 a 4 casos por 100,000 niños. Este pico de incidencia ha aparecido históricamente en diferentes épocas en diferentes países: Gran Bretaña en los 20's Estados Unidos en los 40's y Japón en los 60's, correspondiendo con las épocas de mayor industrialización de dichos países, sugiriendo que se refleja los diferentes momentos a la exposición a leucemógenos ambientales.¹⁴

El pico de incidencia ocurre entre los 2 y 5 años de edad.¹⁵ La incidencia de LLA es mayor en niños que en niñas, diferencia que se acentúa en la pubertad, lo que es particularmente notable en LLA de células T. A pesar de la especulación acerca de los posibles roles de las hormonas sexuales en la leucemogénesis, esto no se ha demostrado. En los Estados Unidos, la LLA es más común en raza blanca que en raza negra.¹⁶

Leucemogénesis

Los factores genéticos juegan un papel significativo en la etiología de la LLA, la evidencia de ello se encuentra basada en diversas observaciones que incluyen: (a) el haber demostrado anormalidades cariotípicas en las células leucémicas de la mayoría de los pacientes con LLA, (b) la asociación entre varias anormalidades constitucionales y LLA, (c) la aparición de leucemia familiar, (d) la alta incidencia de leucemia en gemelos idénticos y (e) la evidencia epidemiológica molecular de la importancia de varios alelos de genes específicos.¹⁴

Anomalías cromosómicas constitucionales se asocian con un incremento en la incidencia de leucemia en la infancia. Niños con trisomía 21 (Síndrome de Down) tienen 10 a 20 veces mayor riesgo de desarrollar leucemia en comparación con los niños que no tienen síndrome de Down.¹⁸

Otras anormalidades cromosómicas menos comunes y síndromes hereditarios específicos también se han relacionado con leucemia, sin embargo menos del 5% de los casos de LLA (incluyendo aquellos con Síndrome de Down) pueden asociarse a una causa genética específica.

De forma adicional a la influencia genética, los factores ambientales, infecciones virales e inmunodeficiencias pueden predisponer al desarrollo leucemia.

Las bases moleculares de la leucemogénesis están relacionadas con alteraciones en procesos reguladores clave que controlan la proliferación de células hematopoyéticas, su diferenciación y apoptosis. Esto ocurre a través de mecanismos diversos que incluyen alteración en los patrones de señalización, con mutaciones que afectan la activación o expresión de cinasas específicas y otras proteínas, la expresión aberrante de proto-oncogenes o inactivación de genes supresores, así como la expresión de factores de transcripción quiméricos codificados por translocaciones cromosómicas.¹⁹

Otro mecanismo potencial en el desarrollo de la LLA involucra eventos mutacionales que previenen la apoptosis. Entre estos se ven implicados genes como Bcl-2 y p53, aunque no se ha demostrado el papel de este último en la patogénesis de las leucemias.²⁰

Leucemia y Herencia

En la era moderna de la genética humana muchos rasgos genéticos y condiciones médicas han sido objeto de análisis en gemelos y se ha encontrado que algunas enfermedades tienen casi un 100% de concordancia en gemelos idénticos. Esta concordancia aplica para una co-herencia de los genes mutados que son

dominantes y que tienen alta penetrancia, por ejemplo, Corea de Huntington. La mayoría de las enfermedades o rasgos genéticos muestran una tasa de concordancia en gemelos idénticos de un 5 a 75% y algunos 2 a 5 veces mayor que gemelos no idénticos. Ejemplos incluyen tuberculosis y otras enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, autismo, obesidad, algunos cánceres de la edad adulta, enfermedades cardiovasculares, habilidades cognitivas, autoestima y apreciación de tonos musicales.

En los cánceres, la tasa de concordancia para gemelos monocigóticos (versus dicigóticos) varía ampliamente de acuerdo al tipo de neoplasia, siendo elevada para cáncer de próstata y mama y baja para cáncer de pulmón. Estos datos indican que la mayoría de nuestras enfermedades son consecuencia de una serie de complejas interacciones entre nuestro genotipo y el ambiente. En algunos padecimientos como la diabetes tipo I, se han descubierto los alelos involucrados en el desarrollo de la susceptibilidad hereditaria a la enfermedad y muchas otras alteraciones genéticas se pueden anticipar con la llegada del genoma humano y el estudio de polimorfismos.^{21,22}

Gen Supresor p53

El gen que codifica para la proteína p53 se encuentra localizado en el cromosoma 17p13.1 y contiene 11 exones. El gen supresor de tumores p53, está directamente implicado en evitar la formación y desarrollo de tumores. Es el gen más frecuentemente mutado en cáncer humano. Se activa cuando la célula sufre daños en su DNA o cuando es sometida a estrés celular. Bajo estas condiciones, p53 sufre un proceso de activación post-transduccional y muchos de sus residuos son modificados por fosforilación o acetilación.

En condiciones normales, p53 está presente en bajos niveles en todas las células. Cuando la célula es agredida por agentes genotóxicos, p53 activa sus funciones que resultan en la detención del ciclo celular, la reparación del DNA o la apoptosis.

La proteína p53, denominada así por su peso molecular (53 Kd), se ha convertido en objeto de estudio intenso cuando se observó que un alto porcentaje de los cánceres humanos contenían mutaciones en p53.^{24,25} La proteína p53 juega un papel crucial en la regulación de la proliferación celular y en la respuesta de la célula a estímulos de estrés; p53 induce tanto la interrupción del ciclo celular que previene la replicación de DNA dañado, como la activación de la apoptosis para eliminar células “defectuosas”. De hecho, la pérdida del gen p53 genera animales viables pero altamente susceptibles a padecer cáncer, como es el caso de los ratones TP53-nulos.^{26, 27, 28}

En humanos, las mutaciones de p53 se localizan mayoritariamente en células somáticas, con mutación de un alelo y pérdida completa de la proteína silvestre. En los pedigrees de pacientes con Ca de mama, sarcomas y tumores de sistema nervioso, la presencia de mutaciones en la línea germinal de p53 en la región que contiene los codones 245, 248, 252 y 258 ha sugerido que p53 es un gen con susceptibilidad a cáncer.

La presencia de mutantes de p53 en línea germinal es causa del Síndrome de Li-Fraumeni, una predisposición hereditaria a padecer cáncer a edad temprana.²⁹

Síndrome de Li Fraumeni

En 1968, Miller analizó 21,659 certificados de defunción de niños fallecidos por cáncer y encontró un exceso en la mortalidad por sarcomas o tumores de sistema nervioso en hermanos³⁰. Derivado de este hallazgo, Li y Fraumeni revisaron cientos de expedientes de pacientes con Rbdomiosarcoma y en 1969 publicaron la descripción de cuatro familias con múltiples sarcomas en niños en asociación con otros cánceres de la infancia, y la presentación temprana de cáncer de mama.⁸

Estudios posteriores determinaron un patrón de herencia autosómico dominante en por lo menos seis tipos de tumores: Ca de mama premenopáusico, Sarcoma de partes blandas en niños, Osteosarcoma, Tumores de Sistema Nervioso, Carcinoma de corteza suprarrenal y Leucemia Aguda.³² En 1990 se identificaron mutaciones germinales en el gen p53 en cinco familias con SLF, observación que fue confirmada posteriormente por diferentes grupos.^{33, 34}

Con base en un estudio prospectivo de estas y otras familias con cáncer se definió al Síndrome “clásico” (SLF) como aquel con un familiar con diagnóstico de sarcoma antes de los 45 años, con un familiar de primer grado con cualquier tipo de cáncer antes de 45 años mas otro familiar de primer o segundo grado con cualquier tipo de cáncer o un sarcoma a cualquier edad.^{35,36}

Además de sarcomas y cáncer de mama premenopáusico fue evidente un exceso de tumores de sistema nervioso central, leucemias y carcinoma adrenocortical.²³ A medida que se han estudiado mas familias, la lista de probables neoplasias que abarca este síndrome se ha expandido, agregando tumores como el cáncer gástrico, linfoma y probablemente una presentación temprana del cáncer de pulmón, carcinoma de plexos coroides y cáncer colorrectal.^{37, 38}

Birch y Cols describieron ciertas familias que no cumplían los criterios para Síndrome de Li-Fraumeni clásico y lo llamaron Síndrome de Li-Fraumeni like (LFL). Las familias con LFL se definieron en base a un individuo afectado con cualquier cáncer infantil, sarcoma, tumor de sistema nervioso central o carcinoma adrenocortical diagnosticado a una edad menor de 45 años con un familiar de primer o segundo grado con un típico cáncer de SLF diagnosticado a cualquier edad más un familiar de primer o segundo grado en la misma línea parental con cualquier cáncer a una edad menor de 60 años.

Debido a la alta tasa de mortalidad en los miembros de familias afectadas por el SLF, no fue posible obtener el DNA de todos los integrantes del pedigree para realizar el análisis genético. En 1990, Malkin y cols tomaron al gen p53 como candidato para tratar de explicar las causas genéticas del SLF.³⁹

Estos investigadores se basaron en los hallazgos previos de que en más del 50% de los cánceres humanos era posible encontrar mutaciones somáticas del gen p53^{40, 41} y que los ratones transgénicos portadores de alelos mutantes de p53 desarrollaban un amplio espectro de neoplasias.⁴² Inicialmente detectaron mutaciones puntuales en 4 o 5 familias, sin embargo numerosos estudios subsecuentes realizados por estos y otros investigadores mostraron que solo 60 a 80% de las familias con SLF “clásico” presentaban mutaciones detectables en la línea germinal de p53, mientras que la mayoría de las familias con SLF-L no presentaban mutaciones detectables de p53.^{43,44} Aunque originalmente se observó que las mutaciones en el SLF ocurren en el exón 7,⁴⁵ estudios posteriores confirmaron dicha observación, de hecho mostraron que las mutaciones pueden ocurrir a lo largo de todo el gen, aunque están confinadas a regiones muy específicas.

Numerosos grupos han examinado el papel de otros genes supresores de tumor en el SLF en individuos que desarrollan múltiples tumores. Hasta la fecha, estos estudios han sido no concluyentes para mutaciones germinales de PTEN, p16INK4a y p19Arf. Se han estudiado también otros genes que codifican para proteínas involucradas en la regulación del crecimiento celular mediada por p53, pero no se han detectado alteraciones germinales en ellos. Recientemente se encontraron mutaciones en la cinasa de control hCHK2 en una familia con SLF y en otra con SLF-L, lo que sugiere un mecanismo alternativo para la inactivación funcional de p53 en este síndrome.^{46,47} Este gen es el homólogo en los humanos de las cinasas de control cds1 y RAD53 G2 de las levaduras, las cuales evitan que la célula entre en mitosis en respuesta al daño en el DNA. Estudios de células madre de embriones murinos con chk2 suprimido confirman que la cinasa chk2 y p53 actúan de forma conjunta en respuesta al daño al DNA, proporcionando la base molecular que explica porque ambos genes pueden ser responsables del SLF.^{47, 48}

Los ratones con ausencia de p53, desarrollados por Donehower³ y posteriormente por otros grupos, son propensos a desarrollar un amplio espectro de neoplasias a temprana edad, con una prevalencia relativa de linfomas. De forma interesante los ratones heterocigotos para p53, que poseen un alelo silvestre y otro mutado tienen una alta incidencia de neoplasias, aunque estas se desarrollan de forma más lenta⁴⁹ y presentan predisposición a desarrollar sarcomas y múltiples tumores, imitando el SLF en humanos. Aunque p53 se comporta como un gen supresor de tumores, menos del 50 % de los tumores de los ratones heterocigotos para p53 y los pacientes con SLF tienen evidencia de pérdida de heterociguidad en p53.⁵⁰ Sigue sin estar claro como ocurre la transformación maligna de la célula por inactivación funcional del gen p53 en pacientes que poseen la forma silvestre del gen.

Numerosos estudios han analizado a grupos de pacientes con tumores característicos del SLF o historia de cáncer familiar para mutaciones de p53 y han identificado dichas mutaciones en 50-80% de niños con carcinoma adrenocortical,⁵¹ 10% de los niños con Osteosarcoma y 10 % de los niños con Rbdomiosarcoma.⁴⁶ La edad de aparición de los tumores en este grupo de pacientes fue más temprana (promedio 22 meses) que en los pacientes con Rbdomiosarcoma que tenían p53 intacto.

Estas observaciones sugieren una posible diferencia en la naturaleza biológica de la transformación maligna de las células en las cuales p53 está alterado, que determina un evento temprano a diferencia de uno tardío. Un tercio de los niños que presentan sarcomas con múltiples tumores primarios o historia familiar de cáncer tienen una mutación germinal de p53.

Aunque el cáncer de mama es el principal componente de SLF, solo 1 a 2% de las mujeres con cáncer de mama bilateral de presentación temprana tiene mutaciones en la línea germinal de p53.⁵²

El SLF se hereda de manera autosómica dominante y se desconoce la proporción de individuos con una mutación de novo. La descendencia de un individuo afectado por SLF tiene una probabilidad del 50% de heredar la mutación que causa la enfermedad.

Ambas formas del SLF (clásico y *like*) se asocian con mutaciones de p53 en línea germinal, aunque la mutación es menos frecuente en el SLF-L.

La descripción original del SLF clásico hecha por Li et al en 1969, fue modificada por Chompret y cols en 2009.⁵³ En 1990 Birch y cols describieron una variante del SLF, a la que llamó *Li Fraumeni Like Syndrome* (Semejante al SLF), cuyos criterios diagnósticos se muestran en el (cuadro 1).

La realización de estudios moleculares para la búsqueda de mutaciones germinales de p53 en pacientes pre sintomáticos miembros de una familia con SLF es controvertida debido a que no está claro cómo manejar a un portador de p53 mutado ya que hay variabilidad en la expresión y en el espectro de tumores y no existen recomendaciones preventivas y de tratamiento para estos casos. Además, la realización de pruebas genéticas para predecir en un niño una enfermedad que puede o no ocurrir en la edad adulta, posee importantes desafíos éticos en lo que respecta a la divulgación de resultados, pues el beneficiario potencial de esta información podría defender su derecho a no saber. En un intento de abordar estas cuestiones, las directrices para las pruebas se han establecido por la Sociedad Americana de Genética humana y la Sociedad Americana de Oncología Clínica.

Síndrome de Li Fraumeni y Leucemia

En 1990 se estimó que los síndromes de cáncer familiar correspondían sólo al 0.1% de todas las neoplasias malignas y se ha identificado una predisposición genética en el 4.2% de los casos de cáncer pediátrico.⁵⁴

A medida que se han descubierto nuevos genes y patrones de herencia y penetrancia más complejos, la proporción de cáncer en niños y adultos con susceptibilidad conocida para desarrollar neoplasias malignas ha ido en aumento.

Hasta el momento son pocos los trabajos que evalúan la frecuencia de mutaciones del gen p53 en pacientes con LAL.

Se ha encontrado que menos del 5% de los niños con LAL presentan mutaciones del gen p53 al diagnóstico y estas mutaciones son más frecuentes en leucemias de células T.⁵⁵

En un estudio realizado por Felix y cols.¹⁰ en el Hospital de Niños de Philadelphia, se examinaron los linfoblastos de 25 pacientes pediátricos con LLA en búsqueda de mutaciones del gen p53 por análisis de SSCP (Single strand conformational polymorfism). Se encontró que las mutaciones de p53 estaban presentes en 4 de los 25pacientes (16%). Sin embargo, el estudio no evalúa el papel del gen TP53 en la génesis de la leucemia. En recaídas, la frecuencia de mutaciones es de hasta 22%⁵⁵

A pesar de ser uno de los genes más estudiados en carcinogénesis, no se ha establecido el papel de p53 en el desarrollo de Leucemia Linfoblástica Aguda.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION

Cuál es la frecuencia del Síndrome de Li-Fraumeni clásico o *like* en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de la infancia y cuáles son las neoplasias más comúnmente asociadas a este tipo de cáncer.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se sabe que el Síndrome de Li Fraumeni es un síndrome de cáncer familiar en el que se ven involucradas numerosas neoplasias, entre las que se encuentra la leucemia aguda linfoblástica, sin embargo se desconoce la frecuencia de este síndrome en pacientes con LAL.

Observaciones preliminares nos han permitido identificar el SLF o LFL en varias familias de pacientes mexicanos con LAL, sin embargo en México no existe ningún estudio publicado que evalúe familias con SLF o LFL ni del tipo de mutaciones implicadas, de manera que no sólo desconocemos la prevalencia de este síndrome en nuestro país, sino también los tipos de mutaciones y sus implicaciones clínicas.

VI. JUSTIFICACION

La LLA es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica y constituye también uno de los cánceres asociados al SLF, sin embargo, a nivel mundial no existen trabajos que hayan estudiado la frecuencia de Síndrome de Li-Fraumeni en pacientes pediátricos con LLA y hasta el momento no hay elementos que permitan explicar el papel de este gen en la leucemogénesis.

La información que pretende generar este estudio es de gran relevancia no sólo porque arrojará datos hasta ahora desconocidos en México, sino porque permitirá implementar un método para identificar familias con mayor riesgo de neoplasias malignas, que se pueden beneficiar del consejo genético y del empleo de medidas para la prevención de cáncer.

Por otra parte, es importante identificar a pacientes con antecedentes familiares de cáncer y considerar el riesgo que tienen de desarrollar otras neoplasias, pues la identificación de estos casos puede ser útil para el consejo genético al paciente, su familia y futuras generaciones.

VII. OBJETIVOS

Determinar la frecuencia de Síndrome de Li-Fraumeni pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Identificar el tipo de neoplasias malignas que se asocian con LLA de la infancia en casos de SLF

VIII. METODOLOGIA

Se interrogó de manera aleatoria a 230 familias de pacientes con LLA en tratamiento o en vigilancia que acudían a consulta de Oncología, con el fin de buscar antecedentes familiares de cáncer tanto por rama paterna como materna en 3 a 4 generaciones.

A las familias que mencionaban al menos un caso de cáncer se les realizó un pedigree para obtener información detallada en cuanto a los tipos de neoplasias malignas e identificar a aquellas que cumplieran con criterios para SLF o SLF-L de acuerdo a lo descrito anteriormente.

En los casos en que fuera posible, se solicitó al familiar un elemento objetivo para confirmar el diagnóstico de cáncer en otros miembros de la familia (reporte histopatológico, notas médicas que precisaran el diagnóstico o material obtenido de la biopsia), de no contar con datos precisos, se tomó el diagnóstico como referido.

Procedimientos

Empleando el software gene-pro, se elaborarán los árboles genealógicos de 230 pacientes con diagnóstico de LAL identificados al azar en la consulta externa de oncología, a los cuales se les interrogó de forma dirigida para identificar los casos de SLF o LFL, con base en los criterios previamente publicados.

Diseño: Estudio de prevalencia

Tamaño de muestra: Muestreo aleatorio no probabilístico de casos consecutivos

IX. CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con diagnóstico de LLA con antecedentes de cáncer familiar
Aceptación voluntaria para participar en el estudio

X. CRITERIOS DE EXCLUSION

Desconocimiento de los tipos de cáncer que afectaron a otros miembros de la familia.

XI. VARIABLES DE INTERES

Síndrome de Li Fraumeni.

Síndrome de Li Fraumeni Like.

Mutaciones en el gen p53.

Neoplasias asociadas.

XII. DEFINICION DE VARIABLES

Cuadro 1: Criterios diagnósticos SLF/LFL

SINDROME DE LI-FRAUMENI	LI-FRAUMENI LIKE
<ul style="list-style-type: none"> • Un tumor que pertenece a todo el espectro de tumores SLF (sarcoma de tejidos blandos, Osteosarcoma, cáncer de mama pre-menopáusico, tumores cerebrales, carcinoma adrenocortical, leucemia, o cáncer de pulmón broncoalveolar) antes de los 45 años 	<ul style="list-style-type: none"> • Una persona afectada con cualquier cáncer en la niñez o sarcoma, tumor cerebral, o un carcinoma suprarrenal diagnosticado antes de los 45 años
<p style="text-align: center;">y</p>	<p style="text-align: center;">y</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Al menos un familiar de primer o segundo grado con un tumor SLF (excepto el cáncer de mama si la persona afectada tiene cáncer de mama) antes de la edad de 56 años o con tumores múltiples 	<ul style="list-style-type: none"> • Un familiar de primer o segundo grado con un típico cáncer de SLF (sarcoma, cáncer de mama, tumores cerebrales, carcinoma adrenocortical, o leucemia) a cualquier edad
<p style="text-align: center;">y</p>	<p style="text-align: center;">y</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Una persona afectada con tumores múltiples (con excepción de los tumores de mama múltiples), dos de los cuales pertenecen al espectro de tumores SLF y el primero de los cuales ocurrieron antes de los 46 años 	<ul style="list-style-type: none"> • Un familiar de primer o segundo grado con cualquier cáncer antes de los 60 años
<p style="text-align: center;">ó</p>	<p style="text-align: center;">o</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Una persona afectada que ha sido diagnosticado con carcinoma suprarrenal o un tumor del plexo coroideo, independientemente de los antecedentes familiares 	<ul style="list-style-type: none"> • Dos familiares de primer o segundo grado con enfermedades malignas a cualquier edad

Mutaciones del gen p53:

La alteración del gen supresor de tumor TP53 y la mayor expresión de la proteína codificada por él, p53, se asocian con interrupción del ciclo normal de proliferación celular y apoptosis. Es la mutación más común en cáncer humano. De hecho, las mutaciones en la p53 se han involucrado en la etiología de varios tipos de tumores sólidos y podrían tener significado pronóstico en neoplasias hematológicas del adulto. En las leucemias agudas infantiles, las mutaciones de p53 son infrecuentes en el momento del diagnóstico de la patología pero tienden a conferir un pronóstico desfavorable. Uno de los mecanismos propuestos en la inactivación de la p53 tipo natural es la interacción con MDM2, una proteína de tumor que anula la función supresora de tumores de p53, con lo cual se forma un circuito de autorregulación.

Neoplasias asociadas:

Sarcomas de partes blandas, tumores de sistema nervioso central, Osteosarcoma, cáncer de mama, carcinoma adrenocortical, leucemias, cáncer de pulmón bronco alveolar.

XIII. ANALISIS ESTADISCO

Estadística descriptiva empleando frecuencias y porcentajes, de las variables analizadas.

XIV. RESULTADOS

En las 230 familias de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, se encontraron 26 familias que contaban con antecedentes de algún tipo de cáncer, de ellas 7 cumplían con criterios para diagnóstico de Síndrome de Li-Fraumeni: 4 para SLF clásico y para SLF- like.

FAMILIA	1	2	3	4	5	6	7
Síndrome de Li-Fraumeni				X	X	X	X
Li-Fraumeni like	X	X	X				

Los hallazgos en cada una de ellas se describen a continuación.

Familia #1: Se muestra un pedigree de 4 generaciones en el cual como caso índice se encuentra un paciente con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de 9 años de edad, en el cual por rama materna cuenta con antecedente de un tío materno finado por Leucemia Linfoblástica Aguda a la edad de 30 años y un bisabuelo finado por Sarcoma de partes blandas a edad mayor de 60 años. Por lo anterior se define a esta familia como un Síndrome de Li-Fraumeni like.

Familia #2: Se muestra un pedigree de 4 generaciones en el cual como caso índice se encuentra un paciente de 12 años de edad con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en el cual por rama paterna cuenta con el antecedente de un tío paterno finado por leucemia linfoblástica aguda a la edad de 43 años y su abuelo paterno con diagnóstico de cáncer de colon. Por rama materna con su

abuela finada por cáncer de mama diagnosticado a la edad de 44 años. Esta familia a su vez cumple con criterios para Síndrome de Li-Fraumeni like.

Familia #3: En esta familia se describe un pedigree de 4 generaciones en el cual el caso índice es un paciente con Leucemia Linfoblástica Aguda de 17 años de edad quien cuenta con antecedentes de cáncer por rama materna, cáncer de mama pre menopáusico en bisabuela materna y cáncer de mama en tía materna. Siendo este un caso de Síndrome de Li-Fraumeni like.

Familia #4: Pedigree en el cual se mencionan 3 generaciones donde el caso índice es una paciente de 12 años de edad con cáncer en la misma línea, siendo su hermano de 18 años ya finado portador de leucemia linfoblástica aguda y su hermana de 26 años con diagnóstico de cáncer de mama. La madre a su vez con diagnóstico de cáncer de mama a la edad de 45 años. Este caso se considera un Síndrome de Li-Fraumeni.

Familia #5: Pedigree de 3 generaciones en donde se encuentra como caso índice un paciente de 14 años de edad con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda con antecedentes de cáncer familiar por rama materna, con madre portadora de cáncer de mama diagnosticada a la edad de 39 años y primo hermano con diagnóstico de tumor de sistema nervioso central (Astrocitoma). Considerando a esta familia como Síndrome de Li-Fraumeni.

Familia #6: Pedigree de 4 generaciones en los cuales encontramos como caso índice a un paciente de 15 años de edad portador de Leucemia Linfoblástica Aguda en el cual por rama materna se cuenta con el antecedentes de múltiples canceres en tíos abuelos siendo estos cáncer gástrico, cáncer cervicouterino y Osteosarcoma. Cumpliendo criterios para Síndrome de Li-Fraumeni.

Familia #7: Esta es quizá la familia más representativa ya que se muestra un pedigree de 4 generaciones en las cuales por ambas ramas tanto paterna como materna se encuentran casos en todas las generaciones. Por rama materna con cáncer hepático en abuela materna; una hermana con diagnóstico de Osteosarcoma y primo hermano con Linfoma de Hodgkin. Por rama paterna con

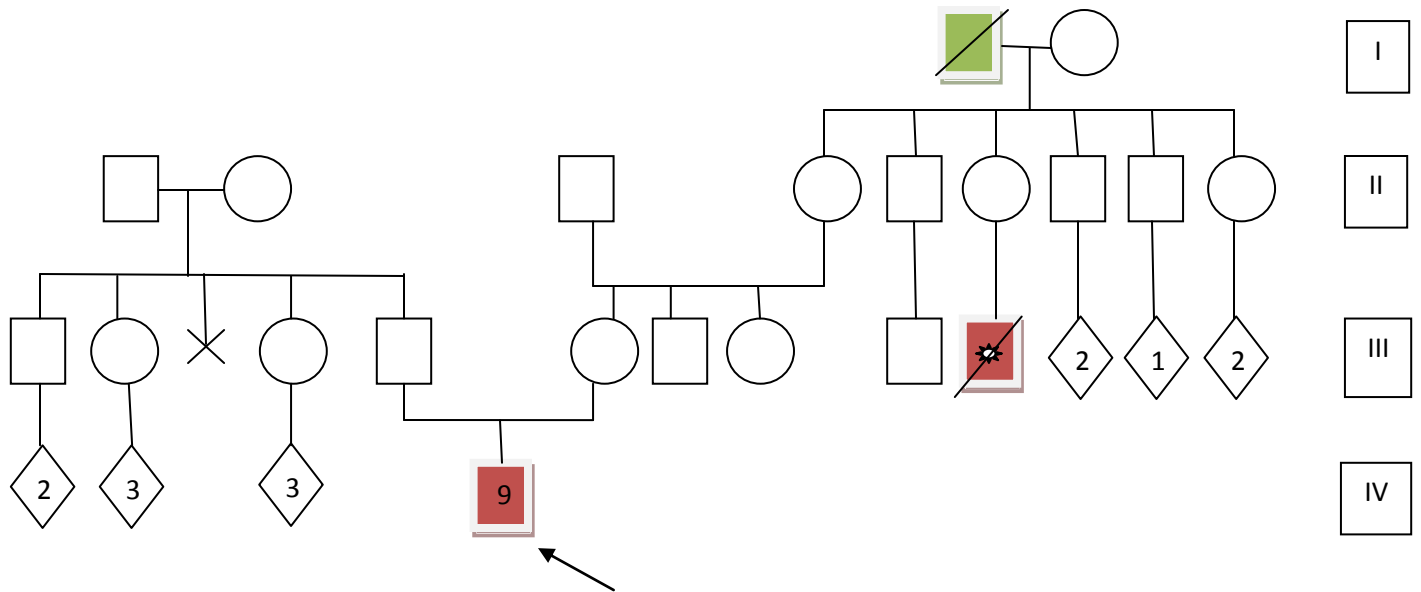
cáncer hepático en abuelo y tía abuela con cáncer de mama a la edad de 42 años. Esta familia cumple criterios de Síndrome de Li- Fraumeni.


La tabla 1 muestra el tipo de neoplasias encontradas en cada familia.


Tabla.1 NEOPLASIAS ASOCIADAS


FAMILIA	1	2	3	4	5	6	7
LLA	X	X	X	X	X	X	X
Sarcoma de partes blandas	X						
Neoplasia SNC (astrocitoma)					X		
CA mama		X	X	X	X		X
CA gástrico		X				X	
CA hepático							X
Osteosarcoma						X	X
Linfoma no Hodgkin							X
Cáncer cervicouterino						X	

Familia #1

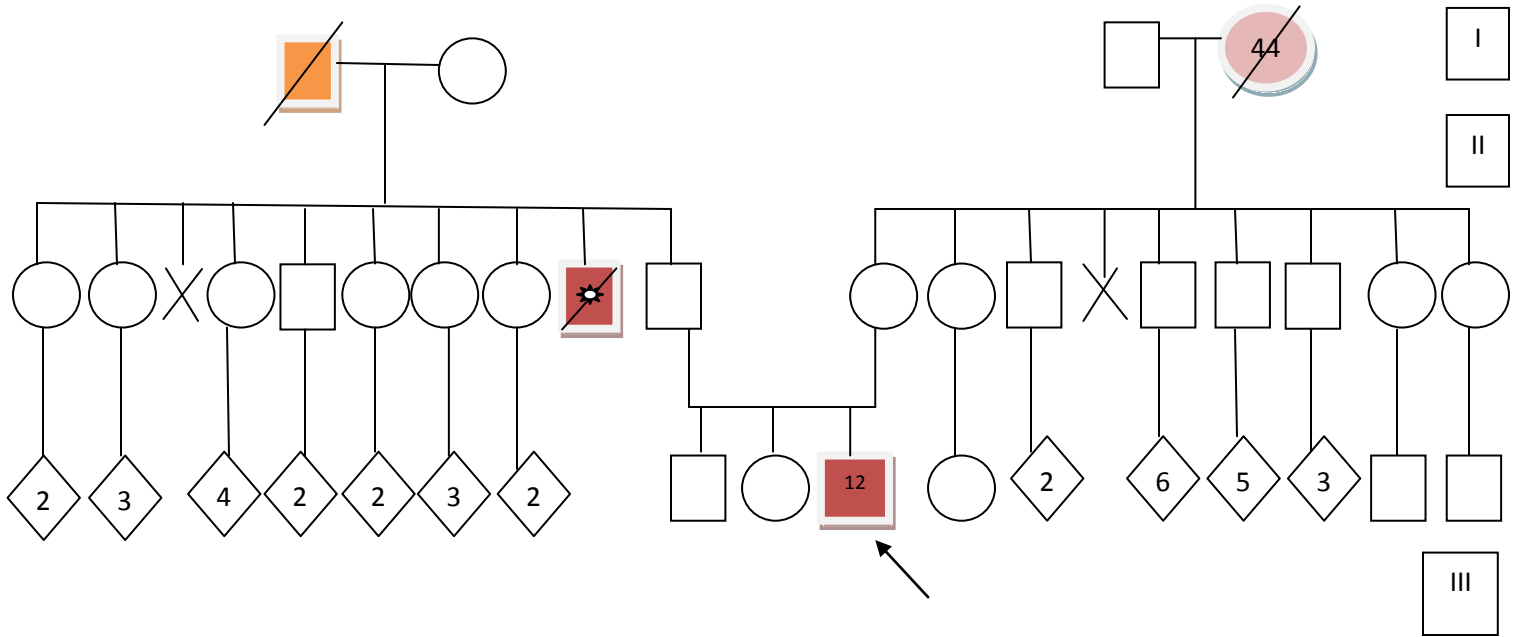






 Leucemia Linfoblástica Aguda HIM

 Leucemia Linfoblástica Aguda por referencia

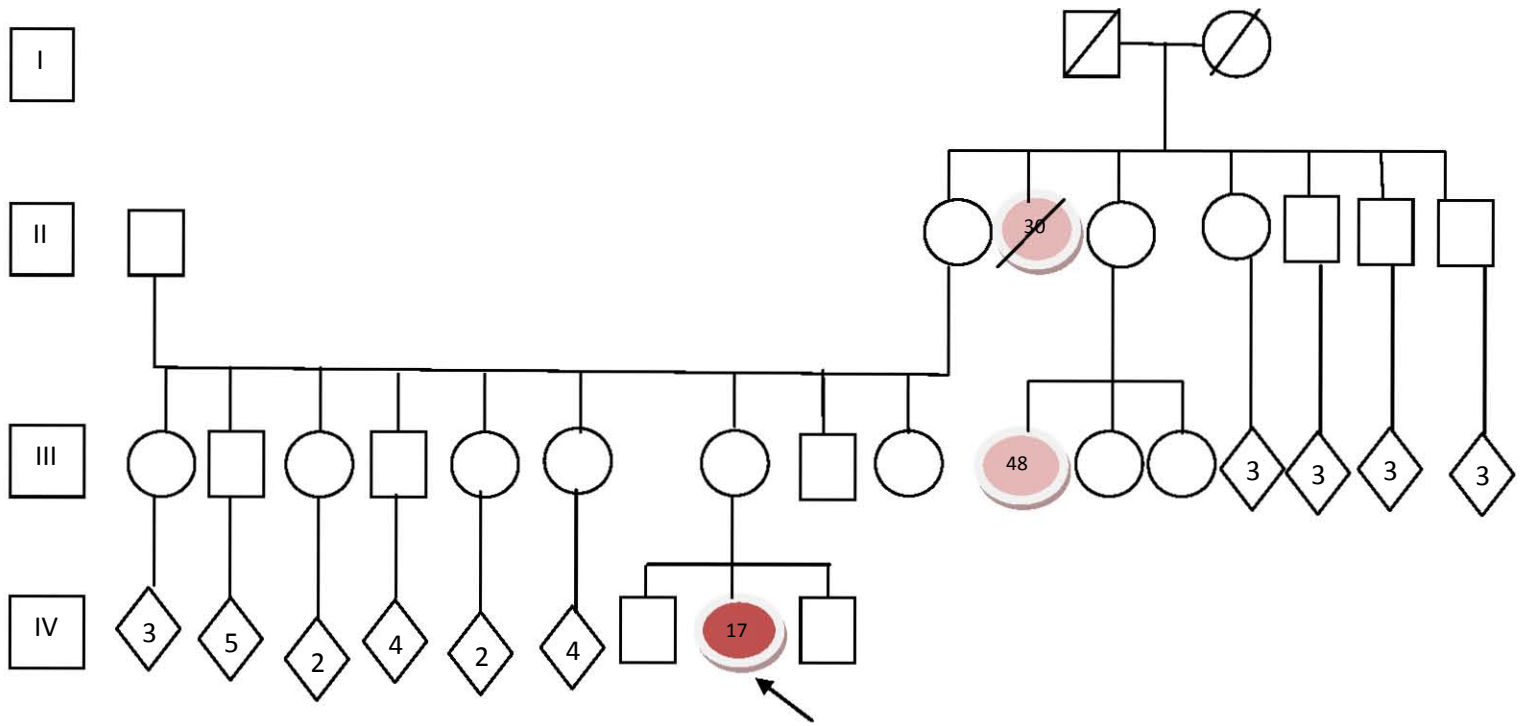
 Sarcoma de partes blandas


Familia #2



-  Leucemia Linfoblástica Aguda HIM
-  Cáncer de mama
-  Cáncer de Colón
-  Leucemia Linfoblástica Aguda por referencia

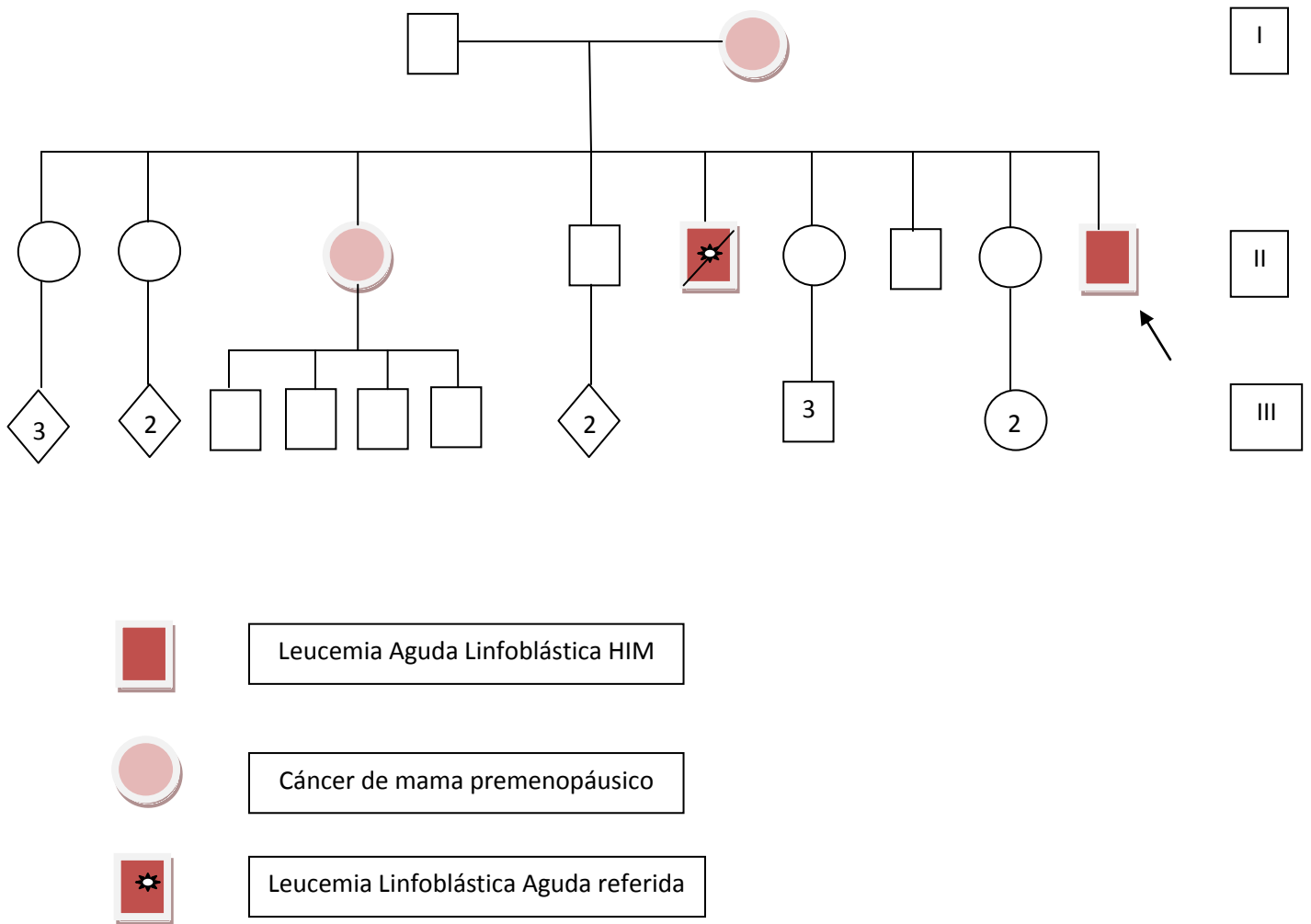
Familia #3



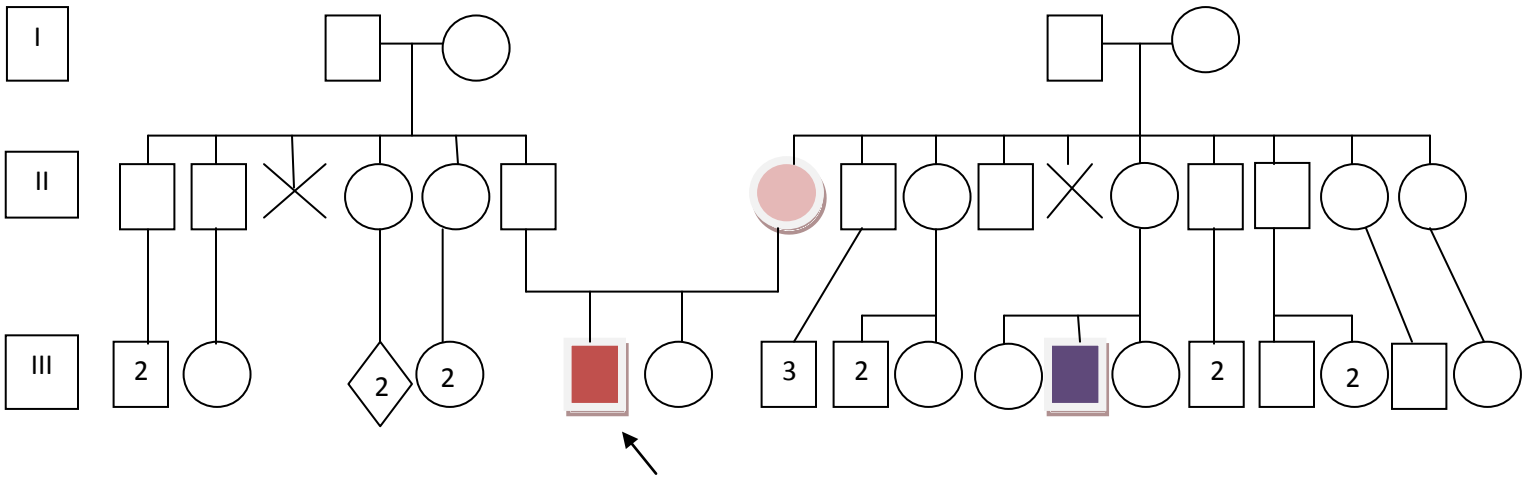
 Leucemia linfoblástica aguda HIM


 Cáncer de mama premenopausico


Familia #4




Familia #5

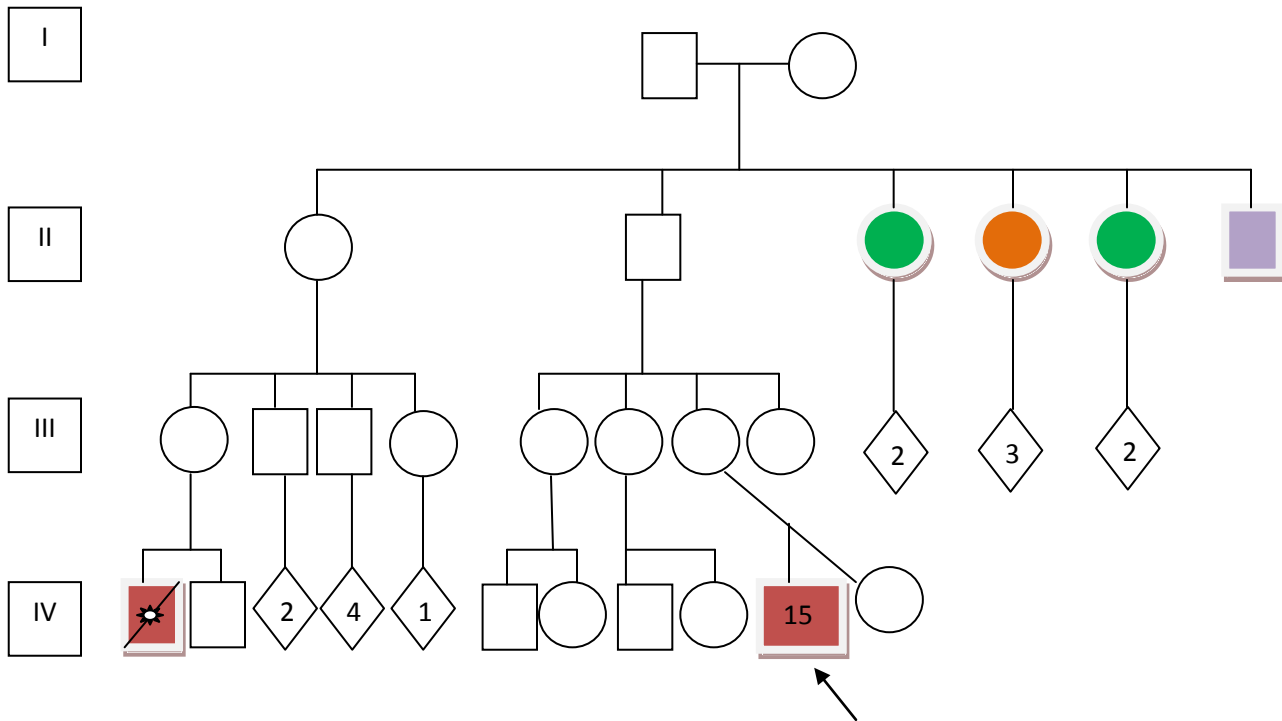







 Leucemia Linfoblástica Aguda HIM

 Cáncer de mama premenopáusico

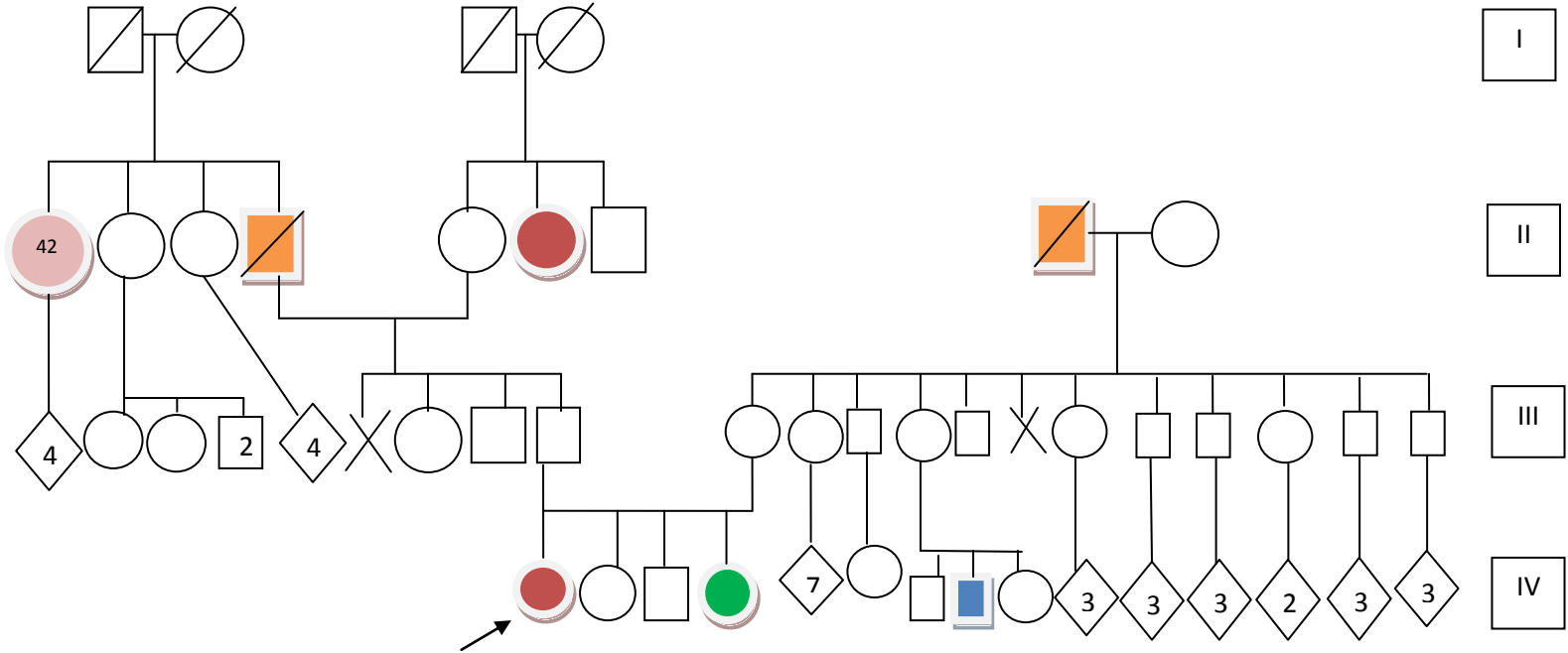
 Astrocitoma referido






Familia #6



-  Leucemia Linfoblástica Aguda HIM
-  Leucemia Linfoblástica Aguda
-  Cáncer gástrico
-  Cáncer cervicouterino
-  Osteosarcoma

Familia #7



-  Cáncer de mama
-  Leucemia Linfoblástica Aguda HIM
-  Linfoma no Hodgkin
-  Osteosarcoma HIM
-  Cáncer Hepático

XV. DISCUSIÓN

Aunque son raros, los síndromes de cáncer familiar han sido extraordinariamente informativos para definir los mecanismos de tumorigénesis y en el descubrimiento de los genes responsables. Se ha encontrado que los genes que confieren cierta predisposición a cáncer juegan un papel clave en el crecimiento celular normal, tal es el caso del gen p53.

El SLF constituye una forma de cáncer familiar cuya prevalencia en el mundo se desconoce y en México no se tiene ningún dato en cuanto a su frecuencia.

El haber identificado a algunas familias con este síndrome en pacientes con LLA nos llevó a la pregunta de qué tan frecuente es el SLF en este padecimiento y cuál es su posible papel en la leucemogénesis.

En nuestra revisión preliminar de la literatura no encontramos ningún trabajo que analice la prevalencia del SLF en pacientes con LAL e identificamos pocos que evalúan la frecuencia de mutaciones del gen p53 en este grupo de pacientes.

En un estudio realizado por Felix y cols. en el Hospital de Niños de Philadelphia, se examinaron los linfoblastos de 25 pacientes pediátricos con LLA en búsqueda de mutaciones del gen p53 por análisis de SSCP (Single strand conformational polymorfism). Se estudiaron los linfoblastos de 25 pacientes encontrando que las mutaciones de p53 estaban presentes en 4 de los 25 linfoblastos (16%). Sin embargo, el estudio no evalúa el papel del gen TP53 en la génesis de la leucemia.

La observación en ratones transgénicos que sobreexpresan p53 mutado, desarrollan leucemia y linfomas, esto ha sugerido un papel potencial en la inactivación de p53 y la patogénesis de neoplasias hematológicas.

Si bien la causa más frecuente del SLF son las mutaciones del gen p53, no podemos asumir que los pacientes con LLA con antecedentes de cáncer familiar que cumplieron criterios para SLF en este estudio portan mutaciones germinales

en el gen p53 y esto es algo que deberá analizarse. Este trabajo constituye la primera fase del estudio de familias con SLF en pacientes pediátricos con LLA y otros tipos de cáncer. La siguiente fase será la búsqueda de mutaciones en el gen p53 en las familias identificadas mediante SSCP (Single Strand Conformational Polimorfism) de los exones centrales del gen y secuenciación de las muestras en que se encuentre una posible mutación.

En lo que respecta al tipo de neoplasias encontradas en estas familias, la más comúnmente asociada a LAL fue el cáncer de mama en pacientes premenopáusicas, el resto no muestra un patrón particular. Este hallazgo coincide con la descripción original del SLF y con lo descrito por Syndrasky y cols, Este último estudio reporta al cáncer de mama premenopáusico como la neoplasia característica más frecuente del síndrome, seguido por sarcomas de partes blandas, sarcomas óseos y tumores de SNC con una edad media al diagnóstico de 33, 14, 15 y 16 años respectivamente.⁴⁸ Aunque es importante considerar, es que el seguimiento de las familias a lo largo del tiempo podría modificar el patrón de neoplasias asociadas.

En la población estudiada se encontró una prevalencia de 3% de SLF (1.7% Li-Fraumeni Clásico y 1.3% Li-Fraumeni like), que es relativamente baja, aunque no contamos con estudios en otras poblaciones para poder comparar estos datos.

Será interesante un análisis más profundo de estas familias para la búsqueda de los genes implicados, el análisis de penetrancia y la correlación de estos hallazgos con el comportamiento clínico de la leucemia en estos pacientes.

XVI. REFERENCIAS

1. Testa J. *Chromosome translocations in human cancer*. Cell Growth Differ 1990 . 1; 97-101
2. Battey, J.C Moulding, R. Taub, W. Murphy, T.Stewart, H.Potter, G. Lenoir, and P. Leder. 1983. *The human c-myc oncogene: Structural consequences of translocation into the IgH locus in Burkitt Lymphoma*. Cell. 34; 779-787
3. C.Felix, M.Nau, T.Takahashi. *Hereditary and acquired p53 gene mutations in childhood acute lymphoblastic leukemia*. The Journal of Clin Invest Vol 89 Feb. 1992, 640-647
4. Lane D, Benchimol S. 1990.*P53: oncogene or antioncogene?* Genes Dev. 4:1-8
5. Mc Bride O, Merry D, Givol D, et. al. *The gene for human p53 cellular tumor antigen is located on Chromosome 17 short arm (17p13)*. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 83; 130-140
6. Takahashi T, Nau M, Birrer M et al. 1989. P53 a frequent target for genetic abnormalities in lung cancer. Science 246;491-494
7. Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC, et al. Mutations in the p53 gene occur in diverse tumour types. Nature 1989;342:705-708.
8. Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? Ann Intern Med 1969;71:747-752.
9. Li FP, Fraumeni JF Jr. Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. J Natl Cancer Inst 1969;43:1365-1373.
10. Felix C, Nau M, Takahashi T. *Hereditary and acquired p53 gene mutations in childhood acute lymphoblastic leukemia*. The Journal of Clin Invest Vol 89 Feb. 1992, 640-647

11. . A. J. Levine. *p53, the cellular gatekeeper for growth and division*, *Cell*, 1997. **88**, 323-331
12. R. V. Sionov and Y. Haupt. *The cellular response to p53:the decision between life and death*, *Oncogene*, 1999. **18**, 6145-6157
13. A. Donehower, M. Harvey, B. L. Slagle, M. J. McArthur, C. J. Montgomery, J. S. Butel and A. Bradley. *Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumors*, *Nature*, 1992. **356**, 215-221
14. Hrusak O, Trka J, Zuna J et al. *Acute Lymphoblastic leukemia incidence during socioeconomic transition. Selective increase in children from 1-4 years*. *Leukemia* 2002;16:720-725
15. Jemal A, Tiwari RC, Murray et al. *Cancer Statistics 2004*. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-9
16. Bathia S, Sr HN, Herema NA et al. *Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia*. *Blood* 2002;100:1957-1964
17. Pui CH, Relling MV, Downing JR. *Acute Lymphoblastic leukemia*. *N Eng J Med* 2004;350:1535-1548
18. Dordelmann M, Schrappe M, Reiter et al. *Down Syndrome in childhood acute lymphoblastic Leukemia: Clinical characteristics and treatment outcome in four consecutive BFM trials*. *Leukemia* 1998;12:645-651
19. Yeoh EJ, Ross ME, Shurtleff SA, et al. *Classification, subtype discovery and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling*. *Cancer Cell* 2002;1:133-143
20. Vaux DL, Cory S, Adams JM. *Bcl-2 gene promotes haematopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre B-cells*. *Nature* 1988;335:440-442
21. Greaves M, Maia A, Wiemels J. *Leukemia in twins: lessons in natural history*. *Blood* 2003;102: 2321-2330
22. Easton D & Peto, J. *The contribution of inherited predisposition to cancer incidence*. *Cancer Surv*, 1990;9:395-416
23. Donehower LA, Harvey M, Slagle BL, et al. *Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumors*. *Nature* 1992;356:215-221.
24. Jacks T, Remington L, Williams BO, et al. *Tumor spectrum analysis in p 53 mutant mice*. *Curr Biol* 1994;4:1-7.

25. Venkatachalam S, Shi YP, Jones SN, et al. A retention of wild type p53 in tumors from p53 heterozygous mice: reduction of p53 dosage can promote cancer formation. *EMBO J* 1998;17:4657-4667.
26. Purdie CA, Harrison DJ, Peter A, et al. Tumor incidence spectrum and ploidy in mice with large deletion in the p53 gene. *Oncogene* 1994;9:603-609.
27. Lavigueur, A., V. Maltby, D. Mock, J.Roussant, T. Pawson, and A. Bernstein. 1989. *High incidence of lung, bone and lymphoid tumors in transgenic mice overexpressing mutant alleles of the p53 oncogene*. *Mol. Cell. Biol.* 9:3982-3991
28. Eeles RA. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surv* 1995;25:101-124.
29. Barel D, Avigand S, Mor C, et al. A novel germ line mutation in the non coding region of the p53 gene in Li-Fraumeni family. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;103:1-6.
30. Miller RW, Deaths from childhood cancer in Siblings. *N Eng J Med* 1968; 279:122.
31. Li FP, Fraumeni JF Jr, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988;48:5358-5362.
32. Li FP, Fraumeni JF Jr. Familial breast cancer, soft tissue sarcomas and other neoplasms. *Ann Internal Med.* 1975;83:833.
33. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germline p53 mutation in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms. *Science* 1990;250:1233-1238.
34. Lavigueur A, Maltby V, Mock D, et al. High incidence of lung, bone and lymphoid tumors in transgenic mice over expressing mutant alleles of p 53 oncogene. *Mol cell Biol* 1989;9:3982-3991.
35. Garber JE, Burke EM, Lavalley BL, et al. Choroid plexus tumors in the breast cancer-sarcoma syndrome. *Cancer* 1990;66:2658-2660.
36. Garber JE, Goldstein AM, Kantor AF, et al. Follow-up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 1991;51:6094-6097.
37. Varley JM, Evans DG, Birch JM. Li Fraumeni Syndrome a molecular and clinical review. *Br J Cancer* 1997;76:1-14.

38. Hisada M, Garber JE, Fung CY, et al. Multiple primary cancers in families with Li Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:606-611.
39. Frebourg T, Barbier N, Yan YX, et al. Germline p53 mutations in 15 families with Li-Fraumeni Syndrome. *Am J Hum Genet* 1995;56:608-615.
40. Kleihues P, Schauble B, zur Hausen A, et al. Tumors associated with p53 germ line mutations: a synopsis of 91 families. *Am J. Pathol* 1997;150:1-13
41. T. Soussi, K. Dehouche and C. Bérout. *p53 website and analysis of p53 gene mutations in human cancer: forging a link between epidemiology and cancerogenesis.*, *Hum Mutat*, 2000. **15**, 105-113
42. T. Jacks, L. Remington, B. O. Williams, E. M. Schmitt, S. Halachmi, R. T. Bronson and R. A. Weinberg. *Tumor spectrum analysis in p53-mutant mice*, *Current Biol.*, 1994. **4**, 1-7
43. Birch JM, Hartley AL, Ticker KJ, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res* 1994;54:1298-1304.
44. Srivasta S, Zou ZQ, Pirollo K, et al. Germline transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni Syndrome. *Nature* 1990;348:747-749.
45. Hirao A, Kong YY, Matsuoka S, et al. DNA damage induced activation of p53 by the checkpoint kinase Chk2. *Science* 2000;287:1824-1827.
46. Varley JM, Thorncroft M, Mc Gown G, et al. A novel deletion within exon 6 TP53 in a family with Li-Fraumeni syndrome and LOH in a benign lesion from a mutation carrier. *Cancer Genet Cytogenet* 1996;90:14-16.
47. Bell DW, Vareley JM, Szydlo TE, et al. Heterozygous germline hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 1999;286:2528-2531.
48. T. Soussi and C. Bérout. *Assessing TP53 status in human tumors to evaluate clinical outcome*, *Nature Review Cancer*, 2001. **1**, 233-240
49. Srivastava S; A. Zou, K. Pirollo, S. Blattner, and E. Chang. 1990. *Germline transmissions of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome*. *Nature (Lond.)* 348:747-749
50. Malkin D, F. P. Li, L. C. Strong, J. J. Fraumeni, C. E. Nelson, D. H. Kim, J. Kassel, M. A. Gryka, F. Z. Bischoff, M. A. Tainsky, et al. 1990. *Germ line p53*

mutations in a familial síndrome of breast cáncer, sarcoma, and other neoplasms. Science (WaSh.DC).250:1233-1238.

51. Soussi T, Dehouche K and Bérout C. *p53 website and analysis of p53 gene mutations in human cancer: forging a link between epidemiology and cancerogenesis.*, *Hum Mutat*, 2000. **15**, 105-113
52. Sidransky D, Tokino T, Helzlsouer K, Zehnbaauer B, Rausch G, Shelton B et al. Inherited p53 gene mutations in breast cancer. *Cancer Res* 1992;52(10): 2984-6
53. Chompret A. *Li-Fraumeni syndrome*. *Biochemie*, 2002; 84: 75-82
54. Varley JM, Mc Gown G, Thorncroft M, et al. Germline mutations of TP53 in Li-Fraumeni families: an extended study of 39 families *Cancer Res* 1997;57:3245-3252.
55. Gump J, McGavran L, Wei Q, Hunger SP. Análisis of TP53 mutations in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *J pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 416-9