



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

Diagnóstico, frecuencia y características del síndrome de Li – Fraumeni tipo 1, en pacientes con osteosarcoma que han estado en seguimiento, en el servicio de Ortopedia, de la UMAE-HP CMNSXXI.

TESIS

QUE PARA OPTAR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

PRESENTA

DRA. CHRISTIAN BERNARDETTE CORTES COUTIÑO

TUTORES

DR. MARIO EDGAR TENA SANABRIA

Hospital de Pediatría CMN SXXI

DR. JUAN CARLOS HUICOCHEA MONTIEL

Hospital de Pediatría CMN SXXI

DR. JUAN ANTONIO GIMENEZ SCHERER

Hospital de Pediatría CMN SXXI

MIEMBROS DEL COMITE

Dra. Guadalupe Miranda Novales

Hospital de Pediatría CMN SXXI

Dr. Miguel Angel Villasis Keever

Hospital de Pediatría CMN SXXI

Dra. María Antonieta Araujo Solís

Hospital de Pediatría CMN SXXI

Dra. Amanda Idaric Olivares Sosa

Hospital de Pediatría CMN SXXI

CIUDAD DE MEXICO. FEBRERO 2016.



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.

Contenido

I.Resumen.....	1
II.Marco Teórico	2
III.Justificación	9
IV.Planteamiento del problema	10
- Pregunta de investigación.....	11
V. Objetivos.	12
- Objetivo General.....	12
- Objetivos Específicos.....	12
VI.Materiales y Métodos	13
- Lugar de realización del estudio.....	13
- Diseño del estudio.....	13
- Población de estudio.....	13
- Tamaño de la muestra.....	13
- Criterios de selección.....	13
- Variables de estudio y su operacionalización.....	15
- Descripción general del estudio.....	16
- Análisis estadístico.....	17
VII.Aspectos éticos	18
VIII.Resultados.....	19

IX. Discusión.....	24
X. Conclusiones.....	27
XI.Referencias	28
XII.Anexos.....	31

ABREVIATURAS

SLF: Síndrome de Li - Fraumeni tipo 1.

RT: Retinoblastoma Hereditario.

DB: Anemia Diamond Blackfan.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

ACS: American Cancer Society.

DATOS DEL ALUMNO

Apellido Paterno	Cortés
Apellido Materno	Coutiño
Nombre	Christian Bernardette
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Carrera	Pediatría
No. de cuenta	512223346

DATOS DE LA TESIS

Título	DIAGNÓSTICO, FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME DE LI – FRAUMENI TIPO 1, EN PACIENTES CON OSTEOSARCOMA QUE HAN ESTADO EN SEGUIMIENTO, EN EL SERVICIO DE ORTOPEDIA, DE LA UMAE-HP CMNSXXI.
No. de páginas	34
Año	2016
NUMERO DE REGISTRO	R-2015-3603-67

I. RESUMEN

Introducción. El síndrome de Li - Fraumeni tipo 1 (SLF), es una enfermedad autosómica dominante causada por mutación del gen *TP53*, se relaciona con la aparición temprana de tumores; el principal tumor óseo asociado es el osteosarcoma. El SLF es una condición clínica poco diagnosticada. **Objetivo.** Establecer el diagnóstico, determinar la frecuencia y describir las características del SLF en pacientes con osteosarcoma. **Lugar.** UMAE-HP CMNSXXI. **Diseño.** Es un estudio descriptivo, transversal, prospectivo. **Participantes.** Pacientes derecho habientes, con diagnóstico histológico de osteosarcoma, que han estado en seguimiento por el servicio de ortopedia. **Procedimientos.** A través de una entrevista, se registraron las variables de estudio en pacientes con osteosarcoma; se utilizaron los criterios diagnósticos de SLF clásico y like ya establecidos, para la identificación de pacientes. **Resultados.** Se encontraron 7 pacientes (9.3%) con SLF. En 1 caso (1.3%) fue SLF clásico y en 6 (8%) SLF-Like. Además, 10 pacientes (incluyendo los anteriores) cumplieron los criterios de Chompret (13%). **Conclusiones.** La frecuencia de SLF en pacientes con osteosarcoma, fue mayor a la referida en la literatura previa, sin embargo se requieren otros estudios con metodología más específica para corroborar esto, no se encontró variación en las características generales de estos pacientes con respecto a los que no presentaron el síndrome.

II. MARCO TEORICO

Síndrome de Li – Fraumeni tipo 1

El síndrome de Li – Fraumeni tipo 1, con número 151623 en el catálogo OMIM; es una enfermedad que se caracteriza por la aparición familiar temprana de cáncer, se considera de carácter autosómico dominante, causada por mutaciones en el gen de la Proteína Relacionada a la Transformación 53, *TP53*; localizado en 17p13.1. La mitad de los pacientes con SLF, desarrollará al menos un cáncer asociado al síndrome antes de los 30 años de edad, el 25% lo presentará antes de los 18 años, esto comparado al 1% de riesgo en la población general (1,2). Está caracterizado por tener una alta penetrancia, y por la aparición temprana de tumores (3). Se ha establecido mayor riesgo de aparición en mujeres que en hombres, siendo de 93% y 68%, respectivamente (1,3). Menos del 1% de los casos de cáncer de mama se asocian al síndrome, así como 2-10% de los tumores cerebrales de la infancia, y en 2-3% de los osteosarcomas. Un tercio (15-35%) de los pacientes con SLF sobrevivientes de una primer neoplasia, desarrollará múltiples cánceres primarios a lo largo de su vida (2,4). Este síndrome, también predispone a malignidad inducida por radiación (5).

Descrito por primera vez en 1969, por los Doctores Frederick Li and Joseph F. Fraumeni Jr., a través del reporte de familias con una variedad de cáncer de aparición temprana, que incluía niños con sarcomas y adultos jóvenes con cáncer de mama (6,7).

El Gen *TP53*

El gen *TP53*, fue descubierto en 1979, en el período en el que la teoría del desarrollo del cáncer se basaba principalmente en la intervención viral, cambiando por completo este paradigma, dejando la transformación maligna celular a cargo de los oncogenes y genes supresores de tumores (2,8).

Es uno de los principales genes de regulación tumoral, ya que es un factor de transcripción que responde a diversos factores celulares para regular genes diana que inducen la detención del ciclo celular, apoptosis, senescencia, reparación del ADN, o cambios en el metabolismo (9, 10).

Su mutación, provoca aberraciones en la transcripción, lo que condiciona ausencia de proteínas funcionales, continuando el ciclo celular, aún con daño en el contenido del ADN.

TP53, es un supresor de tumores; se necesita la mutación en ambos alelos del gen para provocar la pérdida de la función (11).

En 1996, Pfeifer y colegas, mostraron que la alteración del *TP53*, podía causar en forma directa cáncer en humanos. Usaron el metabolito del benzopireno, producto del humo de cigarro, para inducir la mutación, causando la transformación maligna (12,13).

Tumores asociados a SLF tipo 1

A principios de 1990, Louis Strong y asociados, estimaron los factores de riesgo específicos para el desarrollo de cáncer, así como implementar cuidados clínicos en familias con SLF (14).

Este síndrome, no da manifestaciones fenotípicas, lo que hace más difícil su diagnóstico. Los tumores asociados son: sarcomas de partes blandas, osteosarcomas, cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, tumores cerebrales, leucemia aguda, cáncer broncoalveolar y cáncer adrenocortical. Otros tumores con aumento de prevalencia; son los melanomas, tumores de células germinales, tumor de Wilms; carcinomas gástricos, colónicos y pancreáticos.

Criterios diagnósticos

Se han desarrollado varios criterios para identificar familias de riesgo para la mutación de *TP53*. Los criterios de 1988, para definir el SLF clásico son los más estrictos en cuanto antecedentes familiares, y no es dependiente de la identificación molecular de la mutación (15).

Posteriormente, se desarrollaron criterios por Birch et al., en 1995 (16); y Eeles et al., en 1996; para la identificación de familias con SLF-Like, es decir, que tuvieran características del síndrome, sin cumplir con todos los requisitos presentados en el clásico. (17).

En el año 2009, Chompret et al., desarrolló criterios alternativos para identificar pacientes con mutación del gen *TP53*, se basó en una secuenciación de niños franceses con cáncer sólido antes de los 18 años, pacientes con cáncer de mama de aparición temprana y los familiares de los mismos. Aproximadamente 29%-35% de los familiares que cumplían con estos criterios presentaban mutación del gen *TP53*. Los criterios de Chompret tienen menor variabilidad con los tipos de cáncer y la edad de aparición en el paciente, pero aceptan la posibilidad de historia familiar negativa. Son utilizados para determinar que pacientes son candidatos a estudio molecular (1).

Se describen a continuación, los criterios comentados:

SLF Clásico (14):

Un probando con diagnóstico de sarcoma antes de la edad de 45 años; **y**

Un familiar de primer grado con cualquier cáncer antes de los 45 años, **y**

Un familiar de segundo grado con cualquier cáncer antes de los 45 años o sarcoma a cualquier edad.

SLF-Like:

Definición de Birch (16):

Un probando con cualquier tipo de cáncer infantil, o sarcoma, tumor cerebral, o carcinoma adrenocortical, diagnosticado antes de la edad de 45 años, **y**

Un familiar de segundo grado con cáncer típico del SLF (sarcoma, cáncer de mama, tumor cerebral, carcinoma adrenocortical, o leucemia) a cualquier edad, **y**

Un familiar de primer o segundo grado con cualquier cáncer antes de la edad de 60 años.

Definición de Eeles (18):

Dos familiares de primer o segundo grado con cáncer relacionado al SLF a cualquier edad.

Criterios de Chompret: (19):

Un probando que tenga:

Un tumor perteneciente al espectro de SLF (sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, cáncer de mama premenopáusico, tumor cerebral, carcinoma adrenocortical, leucemia, o cáncer broncoalveolar), antes de los 46 años de edad, y al menos un familiar de primer o segundo grado con un tumor del espectro de SLF, (excepto cáncer de mama, si el probando tiene cáncer de mama), antes de los 56 años o con tumores múltiples.

o

Un probando con múltiples tumores (excepto múltiples tumores de mama), dos de los cuales pertenezcan al espectro de tumores de SLF, y el primero de ellos, ocurra antes de los 46 años (20),

o

Un probando diagnosticado con carcinoma adrenocortical o tumor de plexos coroideos, independientemente de la historia familiar (21).

Para propósitos de este estudio; se utilizó, los criterios de SLF clásico de 1988, para la clasificación de este grupo; y los criterios de Birch, para la clasificación de pacientes con SLF-Like.

Los criterios de Chompret, se usaron para identificar pacientes candidatos a estudio molecular, y dar pie a otras investigaciones en forma posterior.

La mayoría de las mutaciones de *TP53*, ha sido heredada de uno de los padres; por lo que con la prueba genética, puede establecerse el origen parental (22). La frecuencia de mutaciones de novo no ha sido establecida; pero se han realizado dos estudios con estimación de 7% y 24% (23).

Hermanos e hijos del probando, también deberán ser analizados. Si uno de los padres del probando posee mutación del *TP53*, cada hijo tiene el 50% de riesgo de tener la mutación (2).

Osteosarcoma

El osteosarcoma, es el tumor maligno primario de hueso más común. Tiene una distribución de edad bimodal, siendo el primer pico en adolescentes y adultos jóvenes; y el segundo pico, en personas entre 60-80 años (24).

Representa aproximadamente el 4% de las neoplasias en la infancia (25) y 60% de los casos de los tumores óseos (26).

En México, ocupa el octavo lugar en frecuencia con una incidencia de 2 a 3.5 casos por millón por año, y con una mortalidad de 2.57 por millón de defunciones, todo esto, de acuerdo al último registro del Instituto Mexicano del Seguro Social en 1999 (27).

En el estudio realizado en este hospital, por el Dr. Enrique López Aguilar, en los años 2000-2010, se estudiaron 134 pacientes, de los cuales, 74 fueron hombres y 60 mujeres, con una relación hombre:mujer de 1.2:1. La edad media al diagnóstico fue de 11.5 años; con un rango, de tres años ocho meses a 17 años. Presentaron enfermedad metastásica pulmonar al diagnóstico el 49%. La sobrevida global de pacientes con sarcoma osteogénico es de 60%, 20% y 20% a uno, cinco y 10 años, respectivamente. Por localización, 64% fueron localizados en el fémur, 20% en tibia, 7.4% en húmero y en otras localizaciones 8%, con la peor sobrevida observada en aquellos localizados en tibia (26).

La mayoría de los casos de osteosarcoma, son esporádicos, sin identificar causas genéticas o ambientales. Un porcentaje pequeño, ocurre en individuos con síndromes con predisposición a cáncer.

Una revisión del “Dutch National Pathology Register”, identifica 7% de tumores secundarios en pacientes con osteosarcoma, indicando la posibilidad de síndromes hereditarios predisponentes.

Un estudio nacional de Suecia, encontró asociación significativa entre niños con osteosarcoma y cáncer en padres; que incluían cáncer rectal, melanoma, cánceres endocrinólogos y de mama.

Los síndromes conocidos con predisposición para osteosarcoma incluyen SLF tipo 1, retinoblastoma hereditario (RT), síndrome Rothmund-Thomson tipo 2, Síndrome de Werner, síndrome de Bloom, síndrome RAPADILINO, y anemia Diamond Blackfan (DB), siendo de herencia autosómica dominante el SLF tipo 1, RT y DB .

Es el sarcoma de hueso predominante en el SLF; en una revisión de 24 familias, 18 de 151 afectados por SLF, desarrollaron osteosarcoma. El sarcoma de Ewing no se ha asociado con SLF o cualquier otro cáncer hereditario. La presentación de osteosarcoma en pacientes con SLF, es similar a la presentación esporádica en cuanto a la localización del tumor. La edad de presentación en los asociados al SLF es más temprana que en la población general (24).

Manejo de los pacientes con SLF

Los cánceres en pacientes con SLF, son generalmente tratados con la terapia estandarizada para el cáncer en cuestión. La mayor excepción a este principio, es que debe limitarse la exposición a radiación a lo mínimo posible.

Se han publicado guías de manejo para pacientes con SLF por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), e incluyen las siguientes recomendaciones para la detección temprana de enfermedad:

- a) Niños y adultos deben ir en forma anual a revisión física completa, incluyendo biometría hemática, examen general de orina y USG abdominal (2).
- b) Las mujeres, deben realizarse en forma anual, monitoreo de mamas específicos para su edad, incluyendo examen clínico, mamografía y resonancia magnética (28), desde los 20–25 años o antes, dependiendo de la edad de aparición en la familia, y deberá considerarse el riesgo-beneficio de la mastectomía.
- c) Todos deberán acudir a revisión ante síntomas persistentes o enfermedad activa (29).

Por el desafío para la interpretación de las imágenes de mamografía de tejido mamario denso en mujeres jóvenes y la necesidad de reducir la exposición a radiación en forma anual, la American Cancer Society (ACS) recomienda retrasar el uso de mamografía en mujeres con SLF hasta la edad de 25–30 años (30). La NCCN también indica que el escaneo con resonancia magnética deberá ser suficiente para la detección, entre los 20-30 años.

Se incluyen recomendaciones en adultos, para realización de colonoscopia cada 2-5 años (comenzando a la edad de 25 años); así como la detección específica orgánica, de acuerdo al patrón de cáncer presentado en la familia (26), en el caso de niños con osteosarcoma, la realización de estudios radiográficos de huesos en forma anual (31).

El escaneo cerebral y corporal con resonancia magnética es controvertido (32).

El diagnóstico definitivo se realiza por estudio molecular mediante la detección de la mutación del gen *TP53* (15). El estudio molecular, está recomendado por la NCCN, de acuerdo a los criterios de Chompret, o en cualquier paciente menor de 30 años con cáncer de mama, que haya resultado negativa para la prueba de mutación de *BRCA1* y *BRCA2* (3). A través de esta prueba, se demuestra la mutación del *TP53* hasta en el 70% de los pacientes, se considera que el resto de pacientes con resultado negativo, poseen la mutación en otros genes como en el *CHEK 2* y *LFS3*.

La decisión de realizar la prueba de *TP53*, debe ser hecha por profesionales especializados en genética y con la experiencia para interpretar los resultados.

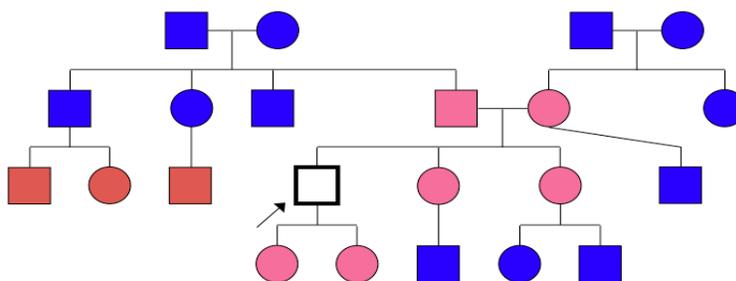
En la UMAE-HP CMN SXXI, no se cuenta con la prueba genética en sangre para la determinación de la mutación del gen *TP53*, por lo que no se incluirá en el actual estudio; se deja abierta la posibilidad, para la realización de la misma, en estudios posteriores.

Todos los pacientes, con síndromes genéticos con predisposición a cáncer, deben tener asesoría genética, principalmente antes de realizar la prueba, así como tener acceso a ella en forma continua con soporte educacional y psicosocial de acuerdo a las necesidades (2).

El SLF es una condición clínica poco diagnosticada debido a la falta del conocimiento de la existencia de la misma, así como a la falta de búsqueda intencionada de los antecedentes familiares relacionados a la enfermedad, en pacientes de alto riesgo (15).

La UMAE-HP CMNSXXI, es uno de los principales centros de referencia para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades oncológicas, el diagnóstico de SLF tipo 1 es de relevancia para otorgar el seguimiento adecuado de la patología actual, así como de las posibles tumoraciones futuras. Se estudiaron como variables, la edad de aparición de la enfermedad en pacientes, el sexo, la localización del tumor y el tipo de cáncer familiar asociado, de acuerdo a los criterios ya establecidos en forma universal. Se estableció el grado de parentesco de la siguiente manera.

Grados de parentesco.



-   **Familiares de primer grado:** progenitores, hermanos, hijos.
-   **Familiares de segundo grado:** medios hermanos, tíos, abuelos, sobrinos y nietos.
-   **Familiares de tercer grado:** primos hermanos.

III. JUSTIFICACIÓN

El SLF, como otras enfermedades oncológicas de carácter hereditario, son de reciente descubrimiento, por lo que su conocimiento en la comunidad médica es baja, lo que repercute en diagnóstico tardío y subdiagnóstico. El osteosarcoma representa el 4% de las neoplasias en la infancia. Es el cáncer de hueso más común y puede formar parte del SLF.

La UMAE-HP CMNSXXI, recibe en forma continua pacientes para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades oncológicas, sin embargo, aún no se han realizado los escrutinios pertinentes para establecer la asociación de estas patologías entre sí y como parte de síndromes hereditarios.

Esta investigación tiene como objetivo; establecer el diagnóstico y determinar la frecuencia en la que se presenta el SLF en pacientes con osteosarcoma, que se encuentran en seguimiento por el servicio de ortopedia.

La identificación de este síndrome, se podría traducir en beneficios a corto y largo plazo, para los pacientes afectados, brindando el seguimiento requerido ante el riesgo de presentar tumoraciones futuras, y permitiendo realizar diagnósticos y tratamientos más tempranos si así se necesitase.

La información obtenida, será de utilidad para los servicios de ortopedia, oncopediatria y genética. Podría establecerse una línea de vigilancia de los pacientes identificados, y familiares de riesgo, tomando en cuenta la alta probabilidad de recurrencia de la tumoración actual y la posibilidad de otras tumoraciones.

Se considera de gran utilidad para la institución; ya que establece el diagnóstico clínico, para el paciente y sus familiares, así como demuestra la relevancia de contar en nuestra institución, con pruebas genéticas que permitan identificar en estos pacientes, las mutaciones asociadas a este y otros síndromes asociados a cáncer hereditario.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con mutaciones genéticas determinadas, tienen una predisposición a desarrollar tumores a lo largo de su vida, lo cual empeora su pronóstico. En ellos el primer tumor generalmente aparece en edad pediátrica. El osteosarcoma, el principal cáncer de hueso, puede ser un indicador de esta propensión al ser parte del SLF. Identificar al subgrupo de alto riesgo resulta de gran relevancia. Además, la impresión empírica en el Servicio de Ortopedia, es que la proporción de osteosarcomas asociables a SLF parece mayor que la reportada en otros países. Esto hace prioritario el establecer el diagnóstico de SLF y conocer su frecuencia en estos pacientes, tanto para la orientación a los familiares, como para la planificación de la respuesta institucional. Por lo anterior este proyecto se enfoca a responder lo siguiente:

Pregunta de investigación

¿En cuántos pacientes con osteosarcoma, que han estado en seguimiento en el Servicio de Ortopedia en la UMAE-HP CMNSXXI, puede integrarse el diagnóstico de SLF tipo 1; cuál es su frecuencia y que características clínicas presenta este subgrupo?

V. OBJETIVOS

Objetivo General

Establecer el diagnóstico, determinar la frecuencia y describir las características del SLF tipo 1, en los pacientes con osteosarcoma, en seguimiento en el servicio de ortopedia de la UMAE-HP CMNSXXI.

Objetivos específicos

- Identificar pacientes con osteosarcoma que cumplan con criterios diagnósticos para SLF tipo 1.
- Establecer la frecuencia de SLF tipo 1, en los pacientes de osteosarcoma estudiados.
- Clasificar de acuerdo a los criterios universales ya establecidos en SLF Clásico y SLF-Like.
- Determinar de acuerdo a los criterios de Chompret, cuantos pacientes de los identificados requieren estudio molecular.
- Determinar la edad de aparición del osteosarcoma en pacientes con SLF tipo 1.
- Determinar predominancia de sexo en pacientes con osteosarcoma que cumplan criterios de SLF tipo 1.
- Determinar en pacientes con osteosarcoma y SLF tipo 1; los tipos de cáncer asociados más frecuentes en sus antecedentes familiares.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar de realización del estudio:

Servicio de Traumatología y Ortopedia, UMAE-HP, CMNSXXI, IMSS.

Diseño del estudio:

Descriptivo, transversal, prospectivo

Población de estudio:

Pacientes pediátricos derecho habientes del IMSS, de cualquier género, con diagnóstico de osteosarcoma, que han estado en seguimiento en la UMAE- HP CMNSXXI.

Tipo de muestreo:

No probabilístico, por conveniencia. Se tiene una muestra de poco más de 100 casos en base a los registros de pacientes atendidos por el servicio de ortopedia.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Pacientes con osteosarcoma que se encuentran en seguimiento en la UMAE-HP CMNSXXI.
- Tutores/Pacientes que aceptaron realizar la entrevista de recolección de datos.
- Tutores/Pacientes que respondieron en forma adecuada el cuestionario de recolección de datos.

Criterios de exclusión

- Pacientes con otras tumoraciones, que no correspondan a osteosarcoma.
- Pacientes con diagnóstico incierto de osteosarcoma.
- Tutores que desconocen antecedentes heredofamiliares.
- Pacientes que por mayoría de edad, han dejado el seguimiento en esta unidad.

Criterios de eliminación

- Tutores que se nieguen a contestar la entrevista de recolección de datos.
- Tutores que no respondan en forma adecuada la entrevista de recolección de datos.
- Tutores que se quieran retirar del estudio.
- Tutores a quienes no sea posible realizarles la entrevista.

VARIABLES DE ESTUDIO Y SU OPERACIONALIZACIÓN

Variable	Tipo de Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Categorías
Síndrome de Li - Fraumeni tipo 1	Dependiente	Enfermedad de carácter autosómico dominante causado por mutaciones germinales en el gen <i>TP53</i> .	Diagnóstico de acuerdo a los criterios establecidos.	Cualitativa, nominal.	Ausente Presente
Osteosarcoma	Independiente	Tumor maligno caracterizado por la formación directa de tejido óseo y osteoide por las células tumorales.	Diagnóstico histopatológico por biopsia	Cualitativa, nominal.	Ausente Presente
Frecuencia	Dependiente	número de elementos comprendidos en un intervalo con una distribución determinada.	Expresado como el número identificado de casos, sobre el total estudiado.	Cuantitativa, continua.	Casos positivos/total de estudiados.
Edad de inicio de la enfermedad	Independiente	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que iniciaron los síntomas de la enfermedad.	Número de años cumplidos, declarados, a la fecha del inicio de los síntomas.	Cuantitativa Continua.	0,1,2,3...
Sexo	Independiente	Construcción diferencial de los seres humanos en tipos femenino y masculino.	Fenotipo del paciente.	Cualitativa, nominal	Hombre Mujer
Grado de parentesco	Independiente	Distancia de un pariente a otro en el árbol genealógico.	Condición de declarar relación de consanguinidad entre paciente y familiares relacionados.	Cualitativa, nominal	Primer grado: Padres, hijos, hermanos. Segundo grado: Medios hermanos, abuelos, tíos, sobrinos, nietos.
Antecedente Familiar de Cáncer	Independiente	Presencia de tumoración maligna en miembros de la familia.	Referir la presencia de patología conocida en familiares.	Cualitativa, nominal	Presente Ausente
Tipo de cáncer familiar	Dependiente	Diagnóstico de tumoración maligna.	Referir ubicación primaria del tumor.	Cualitativa, nominal	Tumoración diagnosticada. SI / NO por órganos
Criterios SLF clásico	Dependiente	Un probando con sarcoma antes de la edad de 45 años; y un familiar de primer grado con cualquier cáncer antes de los 45 años, y un familiar de segundo grado con cualquier cáncer antes de los 45 años o sarcoma a cualquier edad.	Referir parentesco y patología asociada.	Cualitativa, nominal	SLF Clásico: ausente presente
Criterios SLF-Like	Dependiente	Definición de Birch Un probando con cualquier tipo de cáncer infantil, o sarcoma, tumor cerebral, o carcinoma adrenocortical, diagnosticado antes de la edad de 45 años, y un familiar de segundo grado con cáncer típico del SLF (sarcoma, cáncer de mama, tumor cerebral, carcinoma adrenocortical, o leucemia) a cualquier edad, y un familiar de primer o segundo grado con cualquier cáncer antes de la edad de 60 años.	Referir parentesco y patología asociada.	Cualitativa, nominal	SLF-Like: ausente presente
Criterios de Chompret	Dependiente	Presencia de osteosarcoma, mas familiar de primer o segundo grado con un tumor del espectro de SLF, antes de los 56 años o con tumores múltiples, o un probando con múltiples tumores (excepto múltiples tumores de mama), dos de los cuales pertenezcan al espectro de tumores de SLF, y el primero de ellos, ocurra antes de los 46 años.	Referir parentesco y patología asociada.	Cualitativa, nominal	SLF Chompret: ausente presente

Descripción general del estudio

- Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes, con diagnóstico de osteosarcoma, que cuentan con registro y seguimiento por el servicio de ortopedia de la UMAE-HP CMNSXXI.
- Se obtuvieron los datos de los posibles candidatos al estudio, a través de los registros de las hojas quirúrgicas que se encuentran en el servicio, encontrándose 112 candidatos al estudio.
- Se revisaron los expedientes clínicos, corroborándose que 88 participantes cumplieran con los criterios de inclusión, el resto fue excluido del estudio, la mayoría por haber cumplido la mayoría de edad y no contar con el expediente clínico en la unidad.
- Se explicó a padres y/o tutores el procedimiento del estudio y se les entregó carta de consentimiento informado para la autorización del mismo.
- Se entrevistó a los tutores del menor de edad, con el formato en su última versión 2012, del código alfa-numérico ya establecido por el servicio de Ortopedia. Dicho formato, contiene un apartado con información sobre la enfermedad actual, incluyendo diagnóstico, edad de aparición de la enfermedad, sexo, localización del tumor; así como interrogatorio dirigido sobre antecedentes oncológicos en la familia.
- A los pacientes, que se encuentran en vigilancia, y que residen fuera de la ciudad, se les realizó la entrevista por medio telefónico.
- La entrevista, fue realizada por un mismo entrevistador, en todos los casos, tanto en forma personal como en forma telefónica.
- Durante la entrevista, se siguieron las preguntas establecidas en el formato ya referido; con una duración aproximada de 15 minutos por participante; resolviendo las dudas surgidas sobre terminología empleada por el entrevistador, así como en las respuestas del entrevistado en ese momento.
- Se invitó a la colaboración del estudio a 88 participantes, de los cuales 7 de ellos se rehusaron a contestar la entrevista y 6 de ellos fueron eliminados del estudio por ignorar antecedentes familiares específicos.
- Se incluyeron en el estudio, 75 participantes.
- De los pacientes entrevistados, se realizó la captación de datos de las variables en estudio.
- Todos los datos se registraron en una base realizada en Excel, para su análisis estadístico.

Análisis estadístico

El análisis se realizó mediante el programa excel, siendo de tipo descriptivo, con medidas de tendencia central de acuerdo con la escala de medición de las variables.

Para las variables cualitativas se calcularon: frecuencias simples, porcentajes y proporciones.

Para las variables cuantitativas, la medida de tendencia central fue la mediana.

VII. ASPECTOS ETICOS

Los tutores y pacientes que fueron invitados a participar en la investigación, estuvieron informados del objetivo principal del mismo, se dio una breve explicación de las razones y beneficios que implicaba, se aclaró que su participación era completamente voluntaria y el hecho de no aceptar, no repercutiría en su manejo médico actual. Se otorgó una carta de consentimiento informado, de acuerdo a lo estipulado en la Ley General de Salud. Se ofreció; en caso de identificarse el síndrome, y si la familia estaba de acuerdo; asesoramiento genético, con el apoyo del Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel, parte del departamento de genética en esta unidad. Se informó a pacientes y familiares con SLF sobre los aspectos generales de la enfermedad y la importancia de mantener vigilancia del estado de salud individual, ante el riesgo de cáncer y recurrencia del mismo.

El presente trabajo esta apegado a las recomendaciones emitidas por la declaración de Helsinki para estudios biomédicos; así como los artículos establecidos en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, publicada el 7 de febrero de 1984 en el Diario Oficial de la Federación, reglamentaria del párrafo tercero del Artículo 4o. de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, iniciando su vigencia el 1o. de julio del mismo año, especificando que de acuerdo a lo anterior, el estudio implica un riesgo mayor al mínimo, ya que implica el posible diagnóstico de cáncer familiar, con las implicaciones psico sociales que esto involucra.

VIII. RESULTADOS

Se entrevistaron 88 pacientes. Se excluyeron 13 de ellos, por desconocer antecedentes familiares específicos; quedando 75 pacientes incluidos en el estudio.

De los 75 pacientes entrevistados, se pudo establecer el diagnóstico de SLF clásico en 1 de ellos (1.3%); y SLF-Like en 6 pacientes (8%). Cumpliendo 10 pacientes con criterios de Chompret.

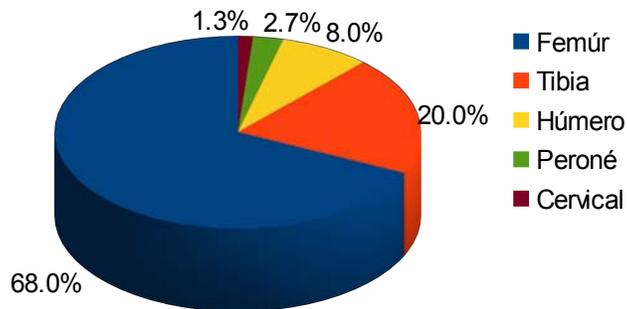
Del total de los pacientes; fueron 43 hombres (57.3%) y 32 mujeres (42.6%), con una proporción 1.3:1 con predominancia para el sexo masculino.

Tabla I. Distribución por Género	
Hombres	43
Mujeres	32
Total	75

El promedio de edad de aparición del tumor fue de 10.7 años, con un rango de 2 a 16 años.

Se encontró, en cuanto a la localización del tumor; 51 pacientes con osteosarcoma en fémur (68%), 15 en tibia (20%), 6 en húmero (8%), 2 en peroné (2.7%) y 1 en región cervical (1.3%).

Gráfico I. Distribución por localización tumor

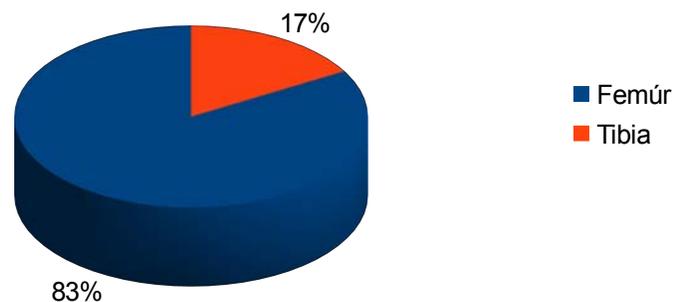


El paciente que cumplió con SLF Clásico; fue del sexo masculino, con antecedentes familiares de cáncer para SNC en un familiar de primer grado; cáncer hepático, y cáncer de estómago en familiares de segundo grado. La edad de presentación fue a los 10 años, con tumoración de localización en fémur.

De los 6 pacientes que cumplieron con diagnóstico de SLF-Like; 4 fueron mujeres (66.6%) y 2 hombres (33.3%). Con una proporción 2:1, con predominancia para el sexo femenino.

El rango de edad de aparición de la enfermedad, fue de 10 a 15 años, con un promedio a los 12 años. En cuanto a la localización del tumor, 5 de los pacientes lo presentaron en fémur y 1 en tibia.

Gráfico II. Localización de tumor SLF like



En cuanto a los antecedentes familiares, se presentó en mayor frecuencia para cáncer de mama, osteosarcoma, estómago y SNC, se especifican los resultados en la tabla VI.

Los 10 pacientes que cumplen con criterios de Chompret, son candidatos a estudio molecular, se incluyen; el paciente con SLF clásico y los 6 pacientes con SLF-Like; correspondiendo al 13.3% del total de pacientes. Se identificaron 6 hombres y 4 mujeres.

En la tabla II, se muestra la relación de pacientes estudiados, y su positividad de acuerdo a los criterios.

Tabla II. Relación de pacientes estudiados			
PACIENTES	SLF Clásico	SLF-Like	Chompret
1	<i>POSITIVO</i>	NEGATIVO	<i>POSITIVO</i>
2	NEGATIVO	<i>POSITIVO</i>	<i>POSITIVO</i>
3	NEGATIVO	<i>POSITIVO</i>	<i>POSITIVO</i>
4	NEGATIVO	<i>POSITIVO</i>	<i>POSITIVO</i>
5	NEGATIVO	<i>POSITIVO</i>	<i>POSITIVO</i>
6	NEGATIVO	<i>POSITIVO</i>	<i>POSITIVO</i>
7	NEGATIVO	<i>POSITIVO</i>	<i>POSITIVO</i>
8	NEGATIVO	NEGATIVO	<i>POSITIVO</i>
9	NEGATIVO	NEGATIVO	<i>POSITIVO</i>
10	NEGATIVO	NEGATIVO	<i>POSITIVO</i>
11 – 75	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO

En la tabla III se muestra la distribución por sexo en forma general.

Tabla III. Distribución de Pacientes por Género					
	Osteosarcoma	SLF Clásico	SLF-Like	Chompret *	Sin SLF
Hombres	43	1	4	1	37
Mujeres	32	0	2	2	28
Total	75	1	6	3	65

* Pacientes que cumplen con criterios de Chompret, que no están incluidos dentro del SLF.

En la tabla IV, se muestra en forma comparativa la localización del tumor de acuerdo a los resultados, mientras que en la tabla V, se expone el promedio de edad de aparición del tumor.

Tabla IV. Distribución por Localización del Osteosarcoma					
	Osteosarcoma	SLF Clásico	SLF-Like	Chompret *	Sin SLF
Femúr	51	1	5	2	43
Tibia	15	0	1	1	13
Húmero	6	0	0	0	6
Peroné	2	0	0	0	2
Cervical	1	0	0	0	1
Total	75	1	6	3	65

* Pacientes que cumplen con criterios de Chompret, que no están incluidos dentro del SLF.

Tabla V. Edad promedio de aparición del tumor (años)				
Osteosarcoma	SLF Clásico	SLF-Like	Chompret	Sin SLF
10.7	10	12	11.4	10

Tabla VI. Distribución de datos de pacientes identificados

PACIENTES	SLF Clásico	SLF-Like	Chompret	Sexo	Edad(años)	Localización tumor	Cáncer en Familiares		
							1er Grado	2do Grado	Otros
1	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	Masculino	10	Fémur	Padre- SNC	Abuelo Materno- Ca Hepático Abuelo Paterno- Ca Estómago	
2	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	Masculino	12	Fémur		Abuela Materna- Ca Mama Abuela Paterna- Ca Estómago	
3	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	Masculino	15	Fémur		Hermana-Osteosarcoma Abuela Paterna-Ca Renal	Bisabuela Paterna- Ca no especificado
4	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	Femenino	12	Fémur		Abuela Materna- Ca Mama Abuelo Paterno-Ca SNC	2 Primos Hermanos- Osteosarcoma
5	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	Femenino	12	Fémur		Tía Materna-Ca Mama Abuelo-Osteosarcoma	2 Primos Hermanos Mat-LLA, Bisabuelo Mat y Tío abuelo Mat-Osteosarcoma
6	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	Femenino	11	Fémur		Abuela Materna-Osteosarcoma Tía Materna-Ca tiroides	Tía Abuela Paterna-Ca Mama, 5 Tíos abuelos Paternos con Ca no especificado
7	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	Femenino	10	Tibia		Tío Paterno-Ca SNC Tía Materna-Ca Estómago Abuela Paterna-Ca Hepático	
8	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	Masculino	9	Fémur		Tío Paterno-Osteosarcoma	
9	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	Masculino	11	Fémur		Tío Paterno-Osteosarcoma	
10	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	Masculino	12	Tibia		Abuela Materna-Ca Mama	

IX. DISCUSION

En 75 pacientes entrevistados, se encontró 1 caso de SLF clásico; 6 de SLF-Like, siendo el 9.3% del total de los pacientes estudiados. Además estos y otros 3 pacientes cumplieron con los criterios de Chompret. Las frecuencias encontradas en este estudio son mayores a las reportadas en promedio en la literatura que lo sitúan entre el 2-3%, incluyendo al SLF clásico y Like.

Los estudios previos, se habían realizado incluyendo adultos jóvenes y no exclusivamente en edad pediátrica. Este aumento en el porcentaje encontrado, podría indicar una edad más temprana de aparición en nuestra población, resaltando la importancia de la detección temprana del mismo.

Hay que tener en cuenta, que esta entrevista, se realizó en base a la información referida por los tutores; no se corroboró en el expediente clínico de los familiares señalados como afectados por cáncer, la confirmación histopatológica del tumor, ni otros datos relacionados al mismo, por lo que los resultados en la frecuencia podrían verse alterados de acuerdo a lo anterior.

Es claro que no todos los osteosarcomas forman parte del SLF, ni al revés, sin embargo dada la importancia de los diagnósticos involucrados y el patrón de herencia, se justifica el estudio cruzado.

Se debe recordar, que el osteosarcoma es sólo uno de los tumores asociados a este espectro, así como el Li-Fraumeni no es el único síndrome hereditario asociado a tumores. Por lo que la historia clínica dirigida y los abordajes pertinentes deben de realizarse en todos los pacientes que se diagnostican con cáncer.

La entrevista realizada en este estudio, no descarta que los pacientes con resultado negativo, tengan mutación del gen *TP53*. Los criterios diagnósticos para el SLF, incluyen familiares de primera y segunda línea con tumoraciones de aparición antes de la quinta década de la vida; por lo que, al tratarse de pacientes pediátricos, la mayoría de estos familiares se encuentra entre la tercera y cuarta década, y aún podrían presentar tumoraciones relacionadas al espectro de SLF.

En base a lo anterior y a las frecuencias encontradas en este estudio, estaría justificado el escrutinio con prueba genética a todos los pacientes a quienes se les realice el diagnóstico de osteosarcoma.

En relación con el sexo, en este estudio se encontró predominancia del sexo masculino en proporción 2.5:1 para SLF en general, siendo un total de 5 hombres y 2 mujeres; al igual que en el grupo sin los factores de riesgo. Esto difiere de lo reportado en otros lugares, donde se estima mayor frecuencia para SLF en el sexo femenino.

Tomando en cuenta que el patrón de herencia es autosómico dominante, el riesgo de aparición para ambos sexos es del 50%; no encontrando, como factor de riesgo, ser del sexo masculino para SLF.

En relación con la edad; aunque en estudios previos, se menciona presentación más temprana de los tumores en pacientes con SLF, en este estudio se encontró una presentación similar respecto a la edad entre pacientes con y sin SLF.

En relación con la localización del tumor, en 6 de los 7 pacientes (85.7%) y en 43 de los 65 pacientes sin factores de riesgo, el osteosarcoma se encontró en fémur, siendo la localización más importante. La tibia fue la segunda localización en ambos grupos. La ubicación del tumor no difirió ni entre grupos, ni en relación a la distribución reportada en el estudio previo hecho en este hospital.

Según los antecedentes familiares reportados, se observó que la mayoría de los pacientes contaban con antecedente familiar previo de cáncer de mama y osteosarcoma, correspondientes al espectro de tumores del SLF.

De los 4 familiares de segundo grado que también tuvieron osteosarcoma, este se presentó en etapa de adulto joven, todos con desenlace fatal. En ellos, así como en los pacientes, el osteosarcoma fue el único tumor detectado.

En nuestra serie, no se encontró ningún caso de RT, a pesar de que el hospital concentra la atención hacia ambos tumores frecuentemente pediátricos.

La historia clínica habitual de los pacientes, en este estudio, como en precedentes, no tiene indicadores suficientes para distinguir a los pacientes de alto y bajo riesgo de mutación del gen *TP53*.

Es probable, que debido a la transición epidemiológica, con el aumento de la esperanza de vida, la reducción de la mortalidad por infecciones, desnutrición o violencia y los cambios en la biología de los tumores (mayor incidencia, mayor sobrevida, tratamientos, etc), aumenten el número de pacientes con el síndrome y esto a la vez obligue a afinar los criterios para SLF, siendo por lo tanto, un problema médico de relevancia.

Con los criterios de Chompret, fueron identificados 10 pacientes, incluidos los 7 pacientes diagnosticados con SLF. Lo que indica que estos criterios son adecuados para la identificación de pacientes candidatos a prueba molecular, así como para mantener la vigilancia y el seguimiento pertinente como pacientes con riesgo de tumoraciones futuras.

La realización del estudio molecular, que demostraría el riesgo confirmado -o excluido- aumentado de presentación de tumores, debe considerarse como herramienta básica en el manejo de estos pacientes. Volviéndose prioritario contar con este recurso en las unidades de tercer nivel.

X. CONCLUSIONES

De los 75 pacientes entrevistados, se encontraron 7 pacientes con SLF. En 1 caso (1.3%) fue SLF clásico y en 6 (8%) SLF-Like. Además, 10 pacientes (incluyendo los anteriores) cumplieron los criterios de Chompret (13%).

Por lo que, la frecuencia de este síndrome en pacientes pediátricos con osteosarcoma oscila entre 1.3% para SLF clásico y 13% cuando se reúnen los criterios de Chompret.

Los pacientes con criterios de Chompret, fueron 6/10 de sexo masculino, con una edad promedio de aparición del tumor a los 11.4 años y con presentación en fémur o tibia.

Estos datos, no difieren de los encontrados en el grupo que no cumple con los criterios (57% masculinos, edad de inicio a los 10 años, con localización más frecuente en fémur y tibia).

Los tumores más frecuentes en los familiares fueron, cáncer de mama (71%), osteosarcoma (57%) y SNC (42%), todos ellos incluidos en el espectro Li-Fraumení.

De los pacientes con osteosarcoma, hasta un 13% cumplen con los criterios de riesgo para considerar que sean portadores de mutación en línea germinal del *TP53*, lo que implica mayor probabilidad para desarrollar tumores posteriores, en ellos e incluso en sus familiares, por lo que el estudio genético de estos casos, sería pertinente.

XI. REFERENCIAS

1. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. Beyond Li-Fraumeni syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol*. 2009;27:1250–1256.
2. Sorrell A, Espenschied C, Culver J, et al. Tumor Protein p53 (TP53) Testing and Li-Fraumeni Syndrome. *Mol Diagn Ther*. 2013;17:31–47.
3. Kast K, Krause M, Schuler M, et al. Late onset Li-Fraumeni Syndrome with bilateral breast cancer and other malignancies: case report and review of the literature. *BMC Cancer*. 2012;12:1-7.
4. 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.
5. Henry E, Villalobos V, Million L, et al. Chest wall leiomyosarcoma after breast-conservative therapy for early-stage breast cancer in a young woman with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10:939–942.
6. Li FP, Fraumeni JFJ. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: A familial syndrome?. *Ann Intern Med*. 1969;71:747-752.
7. Mai PL, Malkin D, Garber J. Li-Fraumeni syndrome: report of a clinical research workshop and creation of a research consortium. *Cancer Genetics*. 2012;205:479-487.
8. Kress M, May E, Cassingena R, et al. Simian virus 40-transformed cells express new species of proteins precipitable by anti-simian virus 40 tumor serum. *J Virol*. 1979;31:472–483.
9. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature*. 1992;358:15–16.
10. Vousden KH, Prives C. Blinded by the light: The growing complexity of p53. *Cell*. 2009;137:413–431.
11. Moule RN, Jhavar SG, Eeles RA. Genotype phenotype correlation in Li-Fraumeni syndrome kindreds and its implications for management. *Fam Cancer*. 2006;5:129–133.
12. Denissenko MF, Pao A, Tang M, et al. Preferential formation of benzopyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science*. 1996;274:430–432.

13. Hainaut P, Pfeifer GP. Patterns of p53 G?T transversions in lung cancers reflect the primary mutagenic signature of DNA damage by tobacco smoke. *Carcinogenesis*. 2001;22:367–374.
14. Strong LC, Williams WR, Tainsky MA. The Li-Fraumeni syndrome: from clinical epidemiology to molecular genetics. *Am J Epidemiol*. 1992;135:190–199.
15. Tena ME, Huicochea JC, Rodriguez A, et al. Síndrome de Li Fraumeni Cáncer familiar, Comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Acta Ortopédica Mexicana*. 2007; 21:99-104.
16. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res*. 1994;54:1298-1304.
17. Eeles RA. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surv*. 1995;25:101-124.
18. Olivier M, Eeles R, Hollstein M, et al. The IARC TP53 database: new online mutation analysis and recommendations to users. *Hum Mutat*. 2002;19:607-614.
19. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet*. 2001; 38:43-47.
20. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol*. 2009;27:108-109.
21. Bougeard G, Sesboue R, Baert-Desurmont S, et al. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet*. 2008;45:535-538.
22. Chompret A, Brugieres L, Ronsin M, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer*. 2000;82:1932–1937.
23. Gonzalez KD, Buzin CH, Noltner KA, et al. High frequency of de novo mutations in Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet*. 2009;46:689–693.
24. Calvert GT, Randall RL, Jones KB, et al. At-Risk Populations for Osteosarcoma: The Syndromes and Beyond. *Sarcoma*. 2012; Article ID 152382, 9 pages.
25. Mirabello L, Troisi R, Savage S. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *Int J Cancer*. 2009;125:229-234.

26. López-Aguilar JA, Rioscovian-Soto AP, Ponce de León-Herrera A, et al. Factores pronósticos y sobrevida en niños con sarcoma osteogénico. Experiencia de 10 años en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. *GAMO*. 2012;11:300-305.
27. Fajardo GA, Mejía-Arangure JM, Hernández-Cruz L, et al. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Rev Panam Salud Pública*. 1999;6:75-88.
28. Lehman CD, Smith RA. The role of MRI in breast cancer screening. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2009;7:1109–1115.
29. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Versión 1, 2012.
30. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:75–89.
31. Teplick A, Kowalski M, Biegel A, et al. Educational paper. Screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr*. 2011;170:285–294.
32. Achatz MIW, Hainaut P, Ashton-Prolla P. Highly prevalent TP53 mutation predisposing to many cancers in the Brazilian population: a case for newborn screening?. *Lancet Oncol*. 2009;10: 920-925.

XII. ANEXOS

ANEXO I: CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

“Diagnóstico, frecuencia y características del síndrome de Li - Fraumeni, en pacientes con osteosarcoma que se encuentran en seguimiento en el servicio de ortopedia, de la UMAE-HP CMNSXXI”

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Christian Bernardette Cortés Coutiño

INVESTIGADOR ASOCIADO: Dr. Mario Edgar Tena Sanabria

SEDE DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO: Hospital de Pediatría. CMN Siglo XXI. IMSS.

Se le invita a usted y a su hijo(a) o familiar a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento bajo información. Siéntase en absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea que su hijo(a) o familiar participen, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada. Al igual que su paciente, más niños serán invitados a participar y ser incluidos en esta investigación.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio es el de establecer el diagnóstico del síndrome de Li- Fraumeni, en pacientes con osteosarcoma, determinar la frecuencia del mismo en la población estudiada y las características generales del mismo. El síndrome de Li-Fraumeni, es una enfermedad de predisposición familiar a cáncer en forma temprana.

POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁN LOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO

.....Usted no recibirá un pago por la participación de su hijo(a) o familiar en este estudio, ni la realización del mismo implica gasto alguno para su persona, sin embargo un beneficio de la participación de su hijo o familiar es que los resultados de la entrevista que realizaremos nos proporcionen información acerca del diagnóstico del síndrome de Li-Fraumeni, en caso de que su hijo(a) o familiar, sea diagnosticado con dicho síndrome, se le ofrecerá asesoría genética a usted y su familia por el servicio de Genética de esta unidad, lo anterior sólo si usted desea recibir esta información.

PROCEDIMIENTOS A REALIZAR

Se trata de una entrevista. Dura aproximadamente 20 minutos y es realizado en una sola sesión.

La entrevista se basa en antecedentes familiares, así como de datos generales sobre su patología actual.

Si usted acepta que su hijo(a) o familiar participe le solicitaremos que acuda a una cita para la realización de la encuesta, o bien agendaremos la misma de acuerdo a sus citas médicas ya establecidas en esta unidad.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

No se ha considerado exista riesgos a la integridad física de su hijo(a) o familiar. Las molestias podría ser causadas por el tiempo que requiere realizar la encuesta, aproximadamente 20 minutos.

LIBERTAD DE PARTICIPACIÓN O RETIRO

En caso de que por alguna razón usted o su hijo (a) o familiar no deseen participar o seguir participando en el estudio, aún y cuando se haya firmado la presente autorización, podrá solicitar su salida del mismo sin que por esto haya repercusiones en la atención que se les brinda en el IMSS.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

.....La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificar a su paciente será guardada confidencialmente y de forma separada de los resultados del estudio para garantizar su privacidad. Nadie más tendrá acceso a ésta, a menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos la información, si fuera necesario, para proteger sus derechos o su bienestar o si lo requiere la ley.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 08:00 a 14:00 hrs, de lunes a viernes con la Dr. Mario Edgar Tena Sanabria o con la Dra. Christian Bernardette Cortés Coutiño, a los teléfonos: **56 27 69 00 EXTENSIÓN 22269**, en el Servicio de Traumatología y Ortopedia ubicado en el primer piso del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F. O si lo prefiere al correo electrónico chris_cortes07@hotmail.com.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar estoy de acuerdo en que mi hijo(a) o familiar participe en la investigación que aquí se describe.

NOMBRE DEL PARTICIPANTE _____

NÚMERO DE SEGURIDAD SOCIAL _____

Nombre y firma del padre/madre o tutor

Encargado de obtener el Consentimiento Informado (CI)

Le he explicado el estudio de investigación al participante y a sus padres o tutores, y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendieron la información descrita en este documento y libremente dan su consentimiento para participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado: _____

Firma _____ Fecha _____

Testigos

.....Mi firma como testigo certifica que padre o tutor del participante firmó este formato de Consentimiento Informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y dirección del testigo 1

Parentesco con el participante: _____

Firma del Testigo 1 _____ Fecha _____

Nombre y dirección del testigo 2

Parentesco con el participante: _____

Firma del Testigo 2 _____ Fecha _____

ANEXO II: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CODIGO_____

FICHA DE IDENTIFICACION
(Llenada por los familiares)

Fecha_____

Nombre_____

No. De Afiliación_____ Edad_____ Sexo F M

Fecha y Lugar de Nacimiento_____

Domicilio actual

_____Teléfonos_____

DIAGNOSTICO _____

¿Fecha en que inició la enfermedad? _____

¿Edad a la que inicio la enfermedad?_____

¿Qué síntomas tuvo al principio? _____

**¿ALGUIEN HA PADECIDO CÁNCER EN LA FAMILIA, DE LOS SIGUIENTES TIPOS?
DATOS EN RELACION AL PACIENTE.**

MAMA NO SI ¿Cuál? _____

¿A QUE EDAD LO PRESENTO? _____

PAPÁ NO SI ¿Cuál? _____

¿A QUE EDAD LO PRESENTO? _____

HERMANO(A) NO SI ¿Cuál? _____

¿A QUE EDAD LO PRESENTO? _____

PRIMOS DIRECTOS NO SI ¿Cuál? _____

¿A QUE EDAD LO PRESENTO? _____

TIOS DIRECTOS NO SI ¿Cuál? _____

¿A QUE EDAD LO PRESENTO? _____

ABUELOS MATERNOS NO SI ¿Cuál? _____

¿A QUE EDAD LO PRESENTO? _____

ABUELOS PATERNOS NO SI ¿Cuál? _____

¿A QUE EDAD LO PRESENTO? _____

OTROS CONSIDERADOS DE IMPORTANCIA POR EL FAMILIAR: _____
