

# Síndrome de Li-Fraumeni

## Presentación metacrónica de sarcoma de tejidos blandos, sarcoma cardiaco y cáncer gástrico

### Li-Fraumeni Syndrome

#### Metachronous presentation of soft-tissue sarcoma, heart sarcoma and gastric cancer

JESÚS SOLIER INSUASTY-ENRÍQUEZ, VALERIA ORTEGA-APRÁEZ, EDUARDO JAVIER ARIAS-QUIROZ, MARTHA LILIANA ALARCÓN-TARAZONA, CARLOS ALBERTO CALDERÓN-CORTÉS • BUCARAMANGA (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2198>

### Resumen

El síndrome de Li-Fraumeni (SLF) es un trastorno autosómico dominante hereditario con predisposición al cáncer, está asociado con anomalías en el gen de la proteína tumoral p53 (TP53), que se manifiesta por una amplia gama de neoplasias malignas que aparecen a una edad temprana. Se expone al caso de un adulto joven en quien hicimos este diagnóstico, y se describen las perspectivas terapéuticas en investigación. (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2198>).

**Palabras clave:** *síndrome de Li-Fraumeni, sarcomas de tejido blandos, cáncer gástrico, tumor cardiaco.*

### Abstract

Li-Fraumeni syndrome (LFS) is a hereditary autosomal dominant disorder with a predisposition to cancer. It is associated with abnormalities of the tumor protein p53 (TP53) gene, manifesting with a broad range of malignant neoplasms which appear at an early age. We discuss the case of a young adult in whom we did this diagnosis, and we describe the therapeutic perspectives being researched. (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2198>).

**Key words:** *Li-Fraumeni syndrome, soft-tissue sarcomas, gastric cancer, cardiac tumor.*

Dr. Jesús Solier Insuasty-Enríquez: Internista-Oncólogo Clínico. Director del Grupo de Investigación Germina UIS. Profesor Departamento de Medicina Interna UIS. Unidad de Oncología Hospital Universitario de Santander. Insuasty Oncología e investigación SAS(IOIS); Dra. Valeria Ortega-Apráez: Médica General Universidad Autónoma de Bucaramanga-UNAB; Dr. Eduardo Javier Arias-Quiroz: Cirujano Oncólogo, Hospital Internacional de Colombia HIC; Dres. Martha Liliana Alarcón-Tarazona, Carlos Alberto Calderón-Cortés: Internistas-Oncólogos Clínicos HIC, IOIS. Bucaramanga (Colombia). Correspondencia: Dr. Jesús Solier Insuasty-Enríquez. Bucaramanga (Colombia). E-Mail: [jesusinsuastyasco@hotmail.com](mailto:jesusinsuastyasco@hotmail.com)  
Recibido: 6/V/2021 Aceptado: 9/IX/2021

### Introducción

El gen de supresión tumoral *TP53* mutado se localiza en el cromosoma 17p13 (1-3), el cual ahora se sabe está presente en 70% de las familias con SLF, así como en algunas familias o pacientes con patrones de la enfermedad sugestivos del síndrome. El riesgo de desarrollar cáncer para un paciente portador de una mutación deletérea en el gen *TP53* es de 15% a los 15 años, 80% para las mujeres de 50 años y 40% para los hombres de la misma edad (4). La diferencia significativa entre sexos se explica por los cánceres de mama. La consejería genética es difícil, debido al amplio espectro de cánceres y su aparición a cualquier edad, generalmente individuos jóvenes (antes de los 45 años). Ninguna medida de vigilancia puede considerarse efectiva a excepción de aquellas encaminadas a los cánceres de mama en mujeres con edades superiores a 20 años.

Los sarcomas de tejidos blandos son poco frecuentes, pueden originarse en distintos tejidos mesenquimales, corresponden a menos de 1% de todas las neoplasias (5) y, aun más escasa resulta su incidencia primaria en el corazón

y pericardio. Aproximadamente el 50% se presentan en la aurícula izquierda y el más frecuente corresponde al sarcoma pleomórfico indiferenciado (5).

### Presentación de caso

Paciente masculino de 38 años, sin antecedentes familiares de importancia. A principios de 2014 aparece una lesión de consistencia blanda en la región medial en tejidos blandos pretibiales izquierdos, con crecimiento rápido en los últimos seis meses de 2.5 cm de diámetro mayor; la histopatología mostró un “tumor fusocelular sarcomatoide”, la inmunohistoquímica concluyó: schwannoma con cambios degenerativos, S100(+), pseudoencapsulado; con estudios de extensión negativos. Se realizó resección local amplia (RLA). Por disfonía tres años después practican biopsia de cuerda vocal, que correspondió a una papilomatosis laríngea e hiperqueratosis con displasia leve. Cuatro años después practicaron RLA tipo Ro de masa de 11 cm de diámetro mayor en el tercio medial de muslo derecho. La inmunohistoquímica corroboró un sarcoma pleomórfico indiferenciado

(SPI) con 8 mitosis en 10 campos de alto poder (CAP), grado 2, sin invasión vascular, negativa para AE1/AE3, EMA, S100, SOX10, actina, desmina; CD34, KI-67:40%. Cinco años después debido a síntomas de reflujo, tos, y disnea progresiva, realizaron una endoscopia digestiva alta (EVDA), documentaron una úlcera gástrica con displasia intraepitelial de bajo grado, *Helicobacter pylori* negativa. Concomitantemente, por persistencia de la disnea practicaron estudios imagenológicos y tanto el ecocardiograma, tomografía axial computarizada (TAC), y resonancia magnética (RM), indicaron una gran masa de apariencia sólida que comprometía el 80% de la aurícula izquierda y medía 43 mm de diámetro mayor; con apariencia pediculada y adherencia en su base al septum interauricular, en íntimo contacto con la valva mitral anterior, generando restricción en su motilidad. Encontraron preservación de la función sistólica del ventrículo izquierdo con fracción de eyección del 60%, obstrucción al tracto de entrada del ventrículo izquierdo, sin obstrucción del tracto de salida, escaso derrame pericárdico y escasos derrames pleurales bilaterales; consideran como diagnóstico probable un sarcoma, menos probable mixoma atípico.

Cirugía cardiovascular realizó RLA tipo Ro del tumor sólido y de la orejuela izquierda; corroboraron una adecuada función ventricular y competencia de la válvula mitral. La patología quirúrgica evidenció un tumor de 7 cm de diámetro mayor de aurícula izquierda, la inmunohistoquímica indicó: sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grado (3), con necrosis en 30% del tejido, sin invasión linfovascular, 15 mitosis en 10 CAP; negativa para: AE1-3, S100, desmina, actina de músculo liso, CD34, SOX 10, miogenina, KI-67:40%. Concluyeron como diagnóstico: sarcoma de alto grado indiferenciado pT4a (pTNM, AJCC 8<sup>th</sup> edición). El ecocardiograma de control posquirúrgico inmediato indicó: ventrículo izquierdo con dimensiones conservadas, hipocinesia difusa leve y leve movimiento diacrónico septal, FE 50%. Un mes después de la cirugía de corazón se repite la EVDA que mostró una lesión ulcerada por adenocarcinoma en la pared anterior del antro gástrico de 20 mm, se aplazó el manejo adyuvante a la neoplasia cardiaca y se llevó a gastrectomía con resección Ro; con clasificación posquirúrgica pT1b; pN; pM0, con 15 ganglios resecados libres de tumor, sin requerir manejo complementario. Como adyuvante para el sarcoma de aurícula izquierda, recibió 6 ciclos con trabectedina en infusión (un agente alquilante antineoplásico con beneficio en sarcomas y baja toxicidad cardiaca) (5). Los estudios de seguimiento confirmaron la ausencia de lesiones residuales, con preservación de la fracción de eyección de 62%, con PET-scan normal.

En este paciente, se identificó la variante c.586>T; p.Arg196\* en el gen *TP53* en estado heterocigoto. Se derivó el hijo del paciente a consejería genética; y el paciente continuó en seguimiento según el protocolo convencional. Pero su enfermedad continuó mostrando su curso natural, tres meses antes de la elaboración de este manuscrito requirió nueva RLA R0 en región glútea-derecha.

## Discusión

Los sarcomas de corazón (SC) únicamente representan el 20% de todos los tumores cardiacos primarios. Los síntomas dependen de las cámaras y sus estructuras involucradas. La masa cardiaca se identifica generalmente mediante ecocardiografía transtorácica. El diagnóstico se obtiene por biopsia. En la clasificación histológica más reciente, el angiosarcoma es el tumor maligno del corazón más común con diferenciación reconocible. Los sarcomas indiferenciados representan un tercio de todos los SC y se han incorporado al subgrupo de histiocitoma fibroso maligno/sarcoma pleomórfico (6). Los sarcomas que se presentan principalmente en la aurícula izquierda, son dependientes del endocardio, corresponden a 50% de los SC, siendo el más frecuente el sarcoma pleomórfico indiferenciado. En menor escala se presenta en el ventrículo izquierdo y la aurícula derecha. Mediante imágenes del corazón, estos tumores se distinguen fácilmente de los mixomas (tumores benignos, dependientes del endocardio, con mutaciones somáticas en el gen *PRKAR1A*), pero que a diferencia los SC infiltran la pared auricular y carecen de un sitio de inserción en el tabique auricular (6). Los sarcomas histológicamente son heterogéneos, cuando predominan las células fusiformes similares a fibroblastos con un fondo mixoide o fibroso, se denominan mixofibrosarcomas, y son de mejor pronóstico. También pueden presentarse en menor proporción en la aurícula izquierda los leiomiomas, sarcomas sinoviales y osteosarcomas extraesqueléticos.

Se han asociado los sarcomas de la aurícula izquierda con la amplificación del protooncogén *MDM2*, el gen de la ligasa de la proteína de ubiquitina E3 (*MDM2*), con el sarcoma de la íntima y con fenómenos embólicos. La razón fundamental detrás del uso de este término para los SC es que la amplificación *MDM2*, que anteriormente se había limitado a liposarcomas y a un pequeño número de otros sarcomas, se encontró recientemente en la mayoría de los sarcomas de la “íntima” de la arteria pulmonar y en los sarcomas cardiacos indiferenciados. El tratamiento “convencional” en sarcomas no cardiacos involucra la escisión quirúrgica completa (estereotomía/ bypass cardiopulmonar bajo paro cardiopléjico), seguida de radioterapia y quimioterapia (6).

Los sarcomas cardiacos son de mal pronóstico, con una supervivencia media que varía de 9.6-1.5 meses (7). Un curso menos agresivo parece estar relacionado con la localización de la aurícula izquierda, una baja graduación histológica con escaso pleomorfismo celular y baja actividad mitótica, ausencia de necrosis, aparición de tumor mixoide y ausencia de metástasis al diagnóstico. Si la resección quirúrgica completa del sarcoma cardiaco es imposible (como comúnmente ocurre), más de 90% de los pacientes mueren dentro de un año a pesar de cualquier tratamiento posquirúrgico. Generalmente se dejan las metastasectomías extracardiacas como indicación paliativa. Debido al raro número de pacientes no existen ensayos clínicos específicos, los protocolos de quimioterapia se derivan de datos de

sarcomas de tejidos blandos extracardiacos, entre ellos los más comunes antraciclina, ifosfamida y taxanes; aunque un gran metaanálisis inicial de ensayos de quimioterapia adyuvante en sarcomas extracardiacos no encontraron ningún beneficio de supervivencia para sarcomas de tejidos blandos en adultos (7). En este caso y aún teniendo en cuenta anteriores consideraciones y sopesando riesgo-beneficio ante una nueva intervención, se decidió tratamiento con el agente alquilante trabectedina. Se logró excelente tolerancia y mínima toxicidad, con preservación de la fracción de eyección y sin recaída a nivel cardiaco.

En este paciente se identificó la variante c.586>T;p.Arg196\* en el gen *TP53* en estado heterocigoto. La variante detectada crea un codón de parada prematura que produce como resultado una proteína truncada o la degradación del transcrito de ARNm (por el nonsense). Esta variante se ha reportado en múltiples individuos y familias afectadas con el síndrome de Li-Fraumeni-Like, incluidos los pacientes afectados por sarcoma. En la base de datos ClinVar, la variante ha sido clasificada consistentemente como patogénica (9). “Normalmente” el gen *TP53* codifica el supresor tumoral p53 que está involucrado en el punto de control del ciclo celular del daño del ADN y provoca una detención del ciclo celular cuando detecta daño en el ADN. El p53 también puede activar la reparación del ADN, genes, o induce apoptosis en presencia del daño en el ADN, se le ha llamado el “guardián celular”. Las variantes patogénicas en *TP53* causan el síndrome de predisposición al cáncer Li-Fraumeni, autosómico dominante que se asocia con un espectro de neoplasia malignas de aparición infantil y adulto (10).

Actualmente no hay tratamientos aprobados por la FDA con objetivo p53. Puesto que las mutaciones *TP53* que impulsan el cáncer son con pérdida de función reparadora, se necesitaría un fármaco que aumentara la función de p53. Un enfoque que está siendo probado en cánceres con bajos niveles de expresión de p53 es usar una clase de drogas denominadas pequeñas moléculas nutlinas-3, las cuales actúan al ocupar el bolsillo de unión de p53 de MDM2. Las nutlinas se unen a MDM2 y evitan la unión de p53 y la ubiquitinación (para evitar la acción de la proteína de reciclaje denominada ubiquitina), e impiden su degradación; incrementando así los niveles de p53, en esta forma promoverán señales que eviten divisiones inapropiadas y la apoptosis de las células cancerosas.

La MDM2 se une a la proteína supresora de tumores p53 con alta afinidad y modula negativamente su actividad transcripcional y estabilidad. La sobreexpresión de MDM2, que se encuentra en muchos tumores humanos, altera profundamente la función de p53. La inhibición de la interacción MDM2-p53 puede estabilizar p53 y puede ofrecer una nueva estrategia para la terapia del cáncer (12). De esta manera, la acumulación de p53 dentro de los núcleos celulares con el uso de nutlinas ha demostrado su eficacia en líneas celulares de carcinoma escamoso celular de cabeza y cuello, y también han logrado una regulación positiva de la expresión de p21

que conduce a la detención del ciclo celular aumentando la eficacia terapéutica de la quimioterapia (11).

Mientras las investigaciones continúan, por ahora el manejo de los cánceres relacionados con la SLF, generalmente siguen los protocolos de tratamiento estándar y minimiza la radiación cuando es posible. Igualmente, se destaca como la detección temprana está asociada a una mejor supervivencia a largo plazo en estos pacientes. El tratamiento va dirigido al tipo de cáncer que se presente, siendo el mismo manejo como para cualquier persona con o sin el síndrome; sin embargo, por la caracterización singular de este síndrome hay parámetros que se deben tener en cuenta según el riesgo beneficio de cada caso, como en aquellos casos en que se indique radioterapia puesto que el riesgo de desarrollar otro cáncer aumenta (14). Las guías Europeas del 2020 recomiendan realizar en los niños con la variante TP53, examen clínico y ecografía abdominal cada seis meses, Imágenes de Resonancia Magnética Corporal Total (IRMCT) anual y cerebral desde el primer año de vida. En adultos, examen clínico anual, IRMCT, IMR de mama en mujeres de 2-65 años e IMR cerebral hasta los 50 años (15, 16).

## Referencias

- Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol*. 2009;27:1250-6.
- Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med*. 1969 Oct;71:747-52.
- Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*. 1990;250:1233-8.
- Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res*. 1988;48:5358-62.
- Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 10;34:786-93.
- Burke A, Tavora F. The 2015 WHO Classification of Tumors of the Heart and Pericardium. *J Thorac Oncol*. 2016;11:441-52.
- Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet*. 1997 Dec 6;350:1647-54.
- Variation ID: 43589. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/43589/>
- Mitchell G, Ballinger ML, Wong S, Hewitt C, James P, Young MA, et al. High frequency of germline TP53 mutations in a prospective adult-onset sarcoma cohort. *PLoS One*. 2013 Jul 22;8(7):e69026.
- Li Y, Mao Y, Brandt-Rauf PW, Williams AC, Fine RL. Selective induction of apoptosis in mutant p53 premalignant and malignant cancer cells by PRIMA-1 through the c-Jun-NH2-kinase pathway. *Mol Cancer Ther*. 2005 Jun;4:901-9.
- Vassilev LT, Vu BT, Graves B, Carvajal D, Podlaski F, Filipovic Z, et al. In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2. *Science*. 2004 Feb 6;303:844-8.
- Roh JL, Kang SK, Minn I, Califano JA, Sidransky D, Koch WM. p53-Reactivating small molecules induce apoptosis and enhance chemotherapeutic cytotoxicity in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2011 Jan;47:8-15.
- Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2016;17:1295-305.
- Eur J Hum Genet. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet*. 2020 Oct;28(10):1379-1386.
- Consul N, Amini B, Ibarra-Rovira JJ, Blair K, Moseley T, Taher A, et al. Li-Fraumeni Syndrome and Whole-Body MRI Screening: Screening Guidelines, Imaging Features, and Impact on Patient Management. *AJR. Eur J Hum Genet*. 2020 Oct;28(10):1379-1386.