

## Caso clínico

## Síndrome de Li Fraumeni.

## Análisis clínico de un caso y revisión de la literatura

Li-Fraumeni syndrome.

Clinical case study and literature survey

Síndrome de Li Fraumeni.

Análise clínica de um caso e uma revisão da literatura

**Natalia Camejo**Asistente del Servicio de Oncología  
Clínica. Hospital Clínicas**Cecilia Castillo**Prof. Adjunto del Servicio de  
Oncología Clínica. Hospital Clínicas**Lucía Richter**Postgrado del Servicio de  
Oncología Clínica. Hospital Clínicas**María Noel Massia**Postgrado del Servicio de  
Oncología Clínica. Hospital Clínicas**Nora Artagaveytia**Prof. Adjunto del Departamento  
Básico de Medicina. Hospital  
Clínicas**Florencia Neffa**Asesora de riesgo para cáncer  
hereditario. Integrante del  
Grupo Colaborativo Uruguayo:  
Investigación de afecciones  
oncológicas hereditarias. Residente  
del Servicio de Urología. Hospital  
Clínicas**Lucía Delgado**Prof. Directora del Servicio de  
Oncología Clínica. Hospital Clínicas

**Resumen:** El síndrome de Li-Fraumeni (SLF) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con elevada penetrancia, que se caracteriza por la aparición precoz de múltiples tumores en un individuo y una marcada agregación familiar. Aproximadamente el 70% de los pacientes que cumplen criterios clínicos para su diagnóstico son portadores de la mutación germinal del gen TP53 localizado en el cromosoma 17p13. El gen TP53 es un supresor tumoral que cumple una importante función en el control de la estabilidad genómica. Se estima que el riesgo de desarrollar cáncer es del 50 % para las mujeres a los 31 años de edad y para los hombres a los 46 años y cerca del 100 % para ambos sexos a los 70 años. El curso clínico de la enfermedad es similar que en pacientes sin SLF a excepción de la edad más temprana al diagnóstico. Presentamos el caso de una paciente de 31 años a la que se diagnostica un condrosarcoma pelviano tratado con cirugía y al momento de la recidiva, aproximadamente 8 meses después, un cáncer de mama localizado. En otro miembro de su familia se había identificado la mutación 375G>C en el gen TP53 mediante secuenciación Sanger, la cual fue detectada posteriormente en nuestra paciente. Se discuten aspectos particulares del manejo como la minimización de la exposición a la radioterapia (por reportes de tumores malignos en zonas irradiadas) y el especial manejo de la repercusión del diagnóstico a nivel de los otros integrantes de la familia.

**Palabras clave:** Síndrome Li Fraumeni, gen TP 53, síndromes neoplásicos hereditarios.

**Abstract:** The Li-Fraumeni syndrome (SLF) is a highly penetrant condition with an autosomal dominant inheritance pattern, characterized by an early onset of multiple tumors in a subject and a marked familial occurrence. About 70 % of patients meeting clinical criteria for diagnosis of the disease carry the germline mutation of TP53 gene located in chromosome 17p13. TP53 is a tumor suppressor gene known for its major role in genome stability control. It has been estimated that risk of cancer development is 50 % for women at the age of 31 and for men at the age of 46 and nearly 100 % for both men and women at 70 years of age. Except at earlier ages of diagnosis, the clinical course of the disease for healthy patients and for patients suffering SLF shows similarities. We present the case of a 31-year-old patient diagnosed both with pelvic chondrosarcoma treated surgically and localized breast cancer during relapse, about 8 months later. By Sanger sequencing, mutation 375G>C had been identified in TP53 gene in another family member, and said mutation was later detected in our patient. We discuss particular aspects of treatment procedures, such as minimizing radiotherapy exposure (due to reports of malignancies in radiated areas) and the special management of diagnosis implications for other family members.

**Keywords:** Key words: Li-Fraumeni syndrome, TP53 gene, hereditary cancer predisposition syndromes

**Resumo:** A síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é uma doença hereditária autorexistente dominante com pena de penetração, que caracteriza a aparição precoce de múltiplos tumores em um indivíduo e uma coletânea familiar. Aproximadamente o 70% dos pacientes com critérios clínicos para o diagnóstico em crianças portadores da mutação germinal do gen TP53 localizado no cromosoma 17p13. El gen TP53 é um tumor tumoral que cumple una función importante no controle da estabilização genómica. Se estima que o riesgo do desengate faz dos 50% para as mulheres aos 31 anos de idade e para os 40 anos e cerca de 100% para ambos os sexos aos 70 anos. O curso clínico da doença é semelhante ao que ocorre com a SLF a exceção da doença mais tem sido diagnosticada. Presentamos o caso de um paciente de 31 años que diagnostica um paciente de pélvico com relato ao momento da recidiva, aproximadamente 8 meses depois, em um lugar de mama próximo. En otro miembro de la familia se habiociudent to the mutación 375G> C en el gen TP53 por secuenciación Sanger, a cual fue detectada em recente paciente. A discussão foi feita sobre os aspectos do tratamento com a minimização da exposição à radioterapia (por tumores malignos em zonas irradiadas) e o especial manejo da repercussão do diagnóstico a nível dos outros integrantes da familia

---

**Palavras-chave:** síndrome de Li Fraumeni, gene TP 53, síndromes neoplásicas hereditárias.

**Recibido:** 04/10/2017 - **Aceptado:** 23/05/2018

Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" Universidad de la República. Banco de Tumores del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: **E-mail:** ncam3@yahoo.com

## Introducción

El síndrome de Li-Fraumeni (SLF) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con elevada penetrancia.

Es una enfermedad fenotípicamente y genéticamente heterogénea que se caracteriza por la aparición precoz de múltiples tumores en un individuo y en varios miembros de su familia <sup>(1)</sup>, existiendo una correlación genotipo/fenotipo. Los tumores más frecuentemente implicados en este síndrome son: sarcomas de partes blandas y osteosarcomas, cáncer de mama (CM) de inicio temprano, tumores cerebrales, leucemias y carcinomas suprarrenales.

Existen dos criterios clínicos de sospecha: SLF clásico <sup>(2)</sup> y Li-Fraumeni Like (LFL) que comparte algunas características con el SLF, pero no todas <sup>(3)</sup>.

Aproximadamente el 70% de los pacientes que cumplen criterios clínicos para su diagnóstico son portadores de una mutación de línea germinal en el gen TP53 localizado en el cromosoma 17p13. El gen TP53 es un supresor tumoral que cumple una importante función en el control de la estabilidad genómica. El producto del gen, la proteína p53, puede retrasar la progresión del ciclo celular, lo que permite una oportunidad para la reparación del ADN o la iniciación de la muerte celular programada (apoptosis). En ausencia de la proteína, las células que contienen el ADN dañado pueden sobrevivir y proliferar, lo que contribuye a acumulación de mutaciones y en consecuencia a la transformación maligna. Una variedad de técnicas moleculares se han utilizado para detectar mutaciones en el gen p53, incluyendo secuenciación de nueva generación, secuenciación tradicional por el método de Sanger y detección de grandes rearrreglos, que evalúan la totalidad del gen y una región específica respectivamente. Se han identificado más de 300 mutaciones puntuales, de tipo sin sentido, distribuidas en regiones específicas del gen (hot spots), más frecuentemente entre los exones 5 a 8, si bien pueden detectarse, aunque con menos frecuencia, variantes patogénicas de cualquier tipo <sup>(4)</sup>.

En los portadores de una mutación patogénica, se estima que el riesgo de desarrollar cáncer es del 50 % a los 31 años de edad para las mujeres y a los 46 años para los hombres siendo cerca del 100 % para ambos sexos a los 70 años. Los varones portadores de una mutación germinal parecen tener un riesgo similar al de las mujeres en forma más tardía, lo que estaría vinculado a la presencia de tumores ginecológicos. El riesgo se iguala en ambos sexos a mayor edad <sup>(5)</sup>. El riesgo de desarrollar un segundo cáncer es alto, especialmente un cáncer inducido por radiación <sup>(6)</sup>. Recientemente se han postulado mutaciones en células germinales de familias con SLF en otros genes como el CHEK2 que actúan en la ruta de la regulación del ciclo celular del TP53 en respuesta al daño del ADN aunque bien su implicación clínica no ha podido ser todavía claramente establecida <sup>(7)</sup>.

En Uruguay no hay reportes publicados de grupos familiares portadores de la mutación hasta la fecha. Presentamos una paciente con diagnóstico de SLF que fue asistida en el Servicio de Oncología del Hospital de Clínicas y revisión de la literatura en PubMed desde 2000-2016

## Caso Clínico

Paciente sexo femenino de 31 años, fumadora. Con antecedentes familiares de madre y dos tías maternas diagnosticadas de cáncer mama (CA) antes de los 40 años, prima portadora de la mutación germinal de p53, diagnosticada de rhabdomioma en la infancia y de CM a los 31 años.

Consultó por disconfort a nivel pélvico, se realizó ecografía ginecológica constatándose una tumoración con epicentro pelviano, de 15 cm aproximadamente, la cual no impresiona ser de origen ginecológico. Con el planteo de un tumor de partes blandas pelviano no metastásico se realiza la resección de la masa pelviana macroscópicamente completa. La anatomía patológica evidencia un condrosarcoma grado 2 de 100x100x82 mm con márgenes libres y suficientes. Se realiza resonancia nuclear magnética (RNM) abdomen y pelvis postoperatoria que no evidencia lesiones por lo que permanece en controles clínicos e imagenológicos. A los 8 meses se constata en RNM mamaria de control un realce tipo no masa, de distribución segmentaria, homogéneo, BIRADS 4, sin traducción ecográfica y en la RNM abdomen y pelvis se evidencia recaída a nivel pelviano. Se realiza tomografía (TC) de tórax que no evidencia lesiones metastásicas y una core biopsia de lesión mamaria que evidencia un carcinoma ductal infiltrante (CDI) de mama tipo NOS, grado histológico final (GHF) 2, score 6. Receptor de estrógeno (RE) + 98%, receptor de progesterona (RP)+ 98 %, receptor del factor de crecimiento epidérmico-2 (HER2): 2 cruces, FISH no amplificado. Ki 30-40%.

La paciente realizó el estudio genético a través de la policlínica de oncogenética del Grupo Colaborativo Uruguayo (Hospital Central de las Fuerzas Armadas), dedicado al diagnóstico e investigación de enfermedades oncológicas hereditarias. Se determina a través de secuenciación por el método de Sanger su estado de portadora de la mutación familiar ya conocida 375G>C en el exón 4 del gen TP53. Se realizó el estudio genético a sus dos hijos siendo negativo en ambos casos.

Se discutió el caso en ateneo multidisciplinario y se resolvió realizar cirugía de las masas pelvianas, no siendo posible la resección macroscópicamente completa. La anatomía patológica confirma una recidiva de condrosarcoma grado 2. Valorado en ateneo de oncología médica y con el planteo de recaída de condrosarcoma pelviano resecado en forma incompleta y de CM T2N1MO RE y RP + HER2 2 negativo se decide realizar tratamiento sistémico paliativo en base a adriamicina y ciclofosfamida, siendo la adriamicina una droga activa tanto en el CM como en el condrosarcoma, mientras que la ciclofosfamida es activa únicamente en el CM. La paciente recibe 3 ciclos de quimioterapia con buena tolerancia y estabilidad lesional a nivel mamario pero con progresión lesional a nivel pelviano por lo que se inicia tratamiento para el CM en base a tamoxifeno asociado a goserelina.

## Discusión y comentarios

En 1969 Frederick Li y Joseph Fraumeni describieron por primera vez el síndrome luego de identificar a 4 niños con sarcomas que eran parientes de primer grado de otros niños diagnosticados de rhabdomyosarcomas<sup>(8)</sup>.

Posteriormente en 1988 identificaron a 24 familias en las que 151 de sus integrantes habían sido diagnosticados de cáncer<sup>(2)</sup>. La mayoría habían sido diagnosticados de sarcomas óseos o de partes blandas y CM y aproximadamente el 80 % antes de los 45 años, como en el caso de nuestra paciente. Otros tumores que evidenciaron con mayor frecuencia fueron: tumores cerebrales, leucemia y carcinoma de la corteza suprarrenal. Estudios más recientes han confirmado estos hallazgos<sup>(9,10)</sup>.

En 1990 se identificaron las mutaciones en la línea germinal del gen p53 en las familias portadoras de SLF. Veinticuatro años más tarde, a pesar de las actuales controversias, el único gen que ha demostrado estar involucrado en el SLF es TP53<sup>(11,12)</sup>.

La mutación identificada en nuestra paciente fue la 375G>C en el exón 4 de TP53 que genera una variante sinónima, (el cambio de base en el codón mantiene el mismo aminoácido, Thr) y afecta un sitio de "splicing".

El espectro de tumores que se incluyen en el SLF es diverso e incluye: sarcomas de partes blandas y osteosarcomas, CM en la premenopausia, tumores cerebrales, leucemia y carcinomas suprarrenales. Otros tumores que tienen mayor prevalencia entre los pacientes portadores de la enfermedad son los melanomas, tumores de células germinales, tumor de Wilms, carcinomas gástricos, colónicos, pancreáticos y de pulmón (tabla 1).

TUMORES ASOCIADOS AL SLF : Tumores típicos
Sarcoma de partes blandas
Sarcomas óseos
Cáncer de mama
Tumor cerebral
Carcinoma adrenocortical
Leucemia
TUMORES ASOCIADOS AL SLF : Otros tumores asociados
Melanoma
Colon
Páncreas
Estomago
Tumores gonadales de células germinales

Tabla1: Tumores asociados a Síndrome de Li Fraumeni

Al igual que con los tumores malignos comúnmente asociados con el SLF, estos también se diagnostican a una edad mucho más temprana que lo que ocurre en pacientes sin una mutación TP53. Una vez que la enfermedad se desarrolla, su comportamiento es en general similar al de los pacientes sin SLF, exceptuado por el diagnóstico realizado a una edad más temprana. Sin

embargo, la susceptibilidad a un segundo tumor primario y las repercusiones del diagnóstico en el resto de la familia son factores importantes en el manejo de estos pacientes. Se estima un 50% de probabilidad de padecer un nuevo tumor maligno durante los primeros 10 años. Los individuos afectados tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer en las diferentes etapas de su vida, en lo infancia: sarcomas (osteosarcomas y sarcomas de partes blandas), tumores cerebrales y tumores adrenocorticales y en edad adulta: CM en la premenopausia y sarcoma de partes blandas. La mitad de los portadores desarrollarán cáncer antes de los 30 años y un 15%, 4% y 2% de los individuos desarrollan 2, 3 y 4 tumores, respectivamente <sup>(10,13)</sup>.

El CM es frecuentemente RE/RP+ y HER2 negativo. La frecuencia de tumores RE/RP+ es similar al del CM no asociado a mutación del gen p53 mientras que la frecuencia de HER 2 positivo es superior (20% vs 80%) <sup>(10,14)</sup>. Sin embargo el tumor de nuestra paciente fue RE/RP+ HER2 2 cruces, FISH no amplificado. La heterogenicidad debido a la gran variedad de tumores que pueden aparecer en estos pacientes hace que sea difícil realizar un diagnóstico de SLF.

Existen criterios diagnósticos clínicos para el SLF descritos por Li y Fraumeni en 1969 (Tabla 2), llamados criterios diagnóstico SFL clásicos (8) y otros menos restrictivos descritos por Birch et al en 1994 (3) (Tabla 3).

Tabla 2: Criterios diagnósticos de SLF clásico

Criterios diagnósticos de SLF clásico: Son necesarios 3 casos en la familia	
Probando diagnosticado de sarcoma antes 45 años	
Familiar en primer grado diagnosticado de cualquier cáncer antes de los 45 años	
Familiar en primer o segundo grado diagnosticado de cualquier cáncer antes de los 45 años o sarcoma a cualquier edad.	

Tabla 3: Criterios diagnósticos de Síndrome de Li Fraumeni Like

Criterios diagnósticos de Birch	
Probando con un cáncer en la infancia, o un sarcoma, tumor cerebral o carcinoma adrenocortical con edad de aparición menor de 45 años y un familiar en primer o segundo grado con un cáncer asociado a SLF ( sarcoma, cáncer de mama, tumor cerebral, carcinoma adrenocortical o leucemia). Con aparición a cualquier edad y un familiar en primer o segundo grado con cualquier cáncer con aparición a edad menor de 60 años	

En el 2009 el Grupo de Trabajo Francés para el SLF describió los criterios de Chompret que incluyen las tres situaciones clínicas sugestivas de SLF: presentación familiar, los tumores primarios múltiples y los cánceres raros <sup>(15,16)</sup> (Tabla 4).

Tabla 4: Criterios diagnósticos de Chompret

Criterios diagnósticos de Chompret 2009	
Presentación familiar : Un probando con un tumor en relación a SLF (sarcoma, cáncer de mama, tumor cerebral, carcinoma adrenocortical o leucemia o cáncer de pulmonar bronco-alveolar) diagnosticado a una edad menor de 46 años y al menos un familiar en primer o segundo grado con un tumor en relación a SLF ( excepto cáncer de mama si el probando tiene cáncer de mama) diagnosticado antes de los 56 años o múltiples tumores	
O tumores primarios múltiples: Un probando con tumores múltiples (excepto cáncer de mama múltiple) , dos de los cuales sean tumores en relación con SLF , con el primero ocurriendo a edad menor de 46 años	
O cánceres raros: un probando diagnosticado con un tumor adrenocortical o un carcinoma de plexo coroides , independiente de la historia familiar	

Estos 3 criterios diagnósticos fueron comparados en 525 pacientes derivados para el estudio de la mutación de TP53<sup>(9)</sup>. Se identificaron mutaciones en 91 de 525 casos (17 %). Los criterios de SLF clásicos y los criterios Chompret fueron los de mayor utilidad. Cuando se combinaron estos criterios, se detectaron 71 de 75 familias con mutaciones del gen p53 (sensibilidad del 95% y especificidad de 52%). El diagnóstico clínico de SLF clásico o LFL debe ser confirmado por la presencia de una mutación del gen p53. En los exones 5, 6, 7 y 8 se localizan el 80% de las mutaciones responsables de SLF. Una vez confirmada la mutación en el probando se puede estudiar a los familiares con sospecha diagnóstica ya que si bien el diagnóstico precoz de la enfermedad no predice la edad de inicio, la severidad ni la progresión de la misma, es posible realizar estudios de screening que permitan llegar a un diagnóstico precoz.

Actualmente no existen guías de tratamiento oncológico específicas para estos pacientes, por lo que su tratamiento es similar al de los pacientes sin mutación p53, con la excepción de minimizar la exposición a radiación debido a que se han reportado tumores malignos en zonas irradiadas lo que sugeriría una carcinogénesis postrádica. Por esta razón y teniendo en cuenta que el riesgo de desarrollar CM es superior al 50 % a los 40 años de edad, es que cuando estas pacientes son diagnosticadas de CM se prefiere la mastectomía en lugar de la tumorectomía seguida de radioterapia <sup>(13,17,18)</sup>.

En el seguimiento de estos pacientes se debe tener en cuenta sus antecedentes personales y familiares. En la actualidad se encuentran disponibles diferentes pautas de seguimiento para estos pacientes <sup>(18-20)</sup>. Se recomienda realizar en forma periódica un riguroso examen de la piel, un examen neurológico y evitar la exposición a agentes carcinogénicos tales como el tabaquismo y las radiaciones ionizantes. Con respecto al CM las recomendaciones incluyen el autoexamen mamario mensual y realizado por un médico dos veces al año a partir de los 18-20 años y controles imagenológicos anuales a partir de los 20 o 25 años (mamografía o resonancia magnética). Para la determinación temprana de los sarcomas se recomienda un RNM de cuerpo entero en forma anual.

Si bien aun no se ha logrado definir cuál es la mejor estrategia de detección precoz, un estudio que evaluó el papel del screening en estos pacientes a través de RNM y parámetros bioquímicos se evidenció un beneficio en supervivencia global a 5 años para los pacientes sometidos a vigilancia (88,5% vs 59,6%) <sup>(21,22)</sup>, sin embargo son necesarios más estudios para conocer el real beneficio de la RNM en estos pacientes.

## Conclusiones

El SLF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con elevada penetrancia, que se caracteriza por la aparición precoz de múltiples tumores en un individuo y una marcada agregación familiar. Presentamos el caso de una paciente de 31 años a la que se diagnosticó un condrosarcoma pelviano y posteriormente un CM localizado. Se identificó la mutación 375G>C en el gen TP53 mediante secuenciación Sanger. Actualmente no existen guías de tratamiento específicas para el SLF, por lo que su tratamiento es similar al de los pacientes sin mutación, minimizando la exposición a la radioterapia debido a reportes de tumores malignos en zonas irradiadas. Sin embargo, la susceptibilidad a un segundo tumor primario y las repercusiones del diagnóstico en el resto de la familia son factores importantes en el manejo de estos pacientes. En la actualidad se encuentran disponibles diferentes pautas de seguimiento para estos pacientes. Se recomienda realizar en forma periódica un riguroso examen de la piel, un examen neurológico y evitar la exposición a agentes carcinogénicos tales como el tabaquismo y las radiaciones ionizantes. Con respecto al CM las recomendaciones incluyen el autoexamen mamario mensual y realizado por un médico dos veces al año a partir de los 18-20 años y controles imagenológicos anuales a partir de los 20 o 25 años (mamografía o resonancia magnética). Para la determinación temprana de los sarcomas se recomienda un RNM de cuerpo entero en forma anual.

## Bibliografía

- 1- Malkin D. Li-fraumeni syndrome. *Genes Cancer* 2011; 2:475.
- 2- 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
- 3- Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res* 1994;54:1298
- 4- Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH; National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention, Community Oncology and Prevention Trials Research Group. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2008; 38:3
- 5- Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer* 2016;122:3673
- 6- Wu CC, Shete S, Amos CI, Strong LC. Joint effects of germ-line p53 mutation and sex on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res*. 2006;66:8287.
- 7- Vahteristo P, Tamminen A, Karvinen P, Eerola H, Eklund C, Aaltonen LA, et al. p53, CHK2, and CHK1 genes in Finnish families with Li-Fraumeni syndrome: further evidence of CHK2 in inherited cancer predisposition. *Cancer Res*. 2001;61(15):5718-22.
- 8- Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969; 71:747.
- 9- 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.
- 10- Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Chardonner C, Fermey P, Belotti M et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 2015; 33(21):2345-52.

- 11- Malkin D, Li FP, Strong LC, JF Fraumeni Jr, CE Nelson, DH Kim, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*. 1990; 250:1233-1238.
- 12- Srivastava S, Zou ZQ, Pirolo K, Blattner W, Chang E: Germ line transmission of a mutated p53 gene in a cancer- prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature*.1990; 348:747-749.
- 13- Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF Jr, Li FP. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90:606-11.
- 14- Wilson JR, Bateman AC, Hanson H, An Q, Evans G, Rahman N, et al. A novel HER2-positive breast cancer phenotype arising from germline TP53 mutations. *J Med Genet*. 2010;47(11):771.
- 15- Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Martin C, Bouvignies E, Caron O, et al . 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009; 27:e 108.
- 16- Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, Brugières L, Pagés S, Feunteun J et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet* 2001; 38:43.
- 17- Limacher JM, Frebourg T, Natarajan-Ame S, Bergerat JP. Two metachronous tumors in the radiotherapy fields of a patient with Li-Fraumeni syndrome. *Int J Cancer*. 2001;96(4):238.
- 18- Cohen RJ, Curtis RE, Inskip PD, Fraumeni JF Jr. The risk of developing second cancers among survivors of childhood soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2005;103(11):2391.
- 19- Ballinger ML, Mitchell G, Thomas DM. Surveillance recommendations for patients with germline TP53 mutations. *Curr Opin Oncol* 2015;27: 332–7.
- 20- Daly MB, Pilarski R, Berry M, Buys SS, Farmer M, Friedman S. NCCN Guidelines Insights: Genetic/ Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(1):9-20.
- 21- Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2011;12:559–67.
- 22- 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.