



ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Síndrome de Li-Fraumeni à Luz da Prática Clínica do Oncologista

Li-Fraumeni Syndrome under the Oncologist Clinical Practice

Ana Cristina Silva Bomfim¹, Camila Severiano Vasques¹, Carolina Rocha Silva¹, Clara Santana Peixoto¹, Júlia de Castro de Souza¹, Sergiane Amaral Gadelha¹, Thereza Inês Barbosa Soares Flores¹, Thiago Kaique Nunes Monteiro¹, Thiago Santos Vieira¹, André Bacellar Costa Lima^{1*}

¹Departamento de Oncologia Clínica do Hospital Santa Izabel - Santa Casa da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. André Bacellar Costa Lima
pedrojsj@gmail.com

Received: March 17, 2022

Revised: May 10, 2022

Accepted: May 31, 2022

Published: June 30, 2022

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2022 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

A síndrome de Li-Fraumeni (SLF) consiste em um distúrbio autossômico dominante, associado a mutações no gene da proteína tumoral p53. Apresenta uma maior expressão em mulheres jovens e está associada à ocorrência de determinados tipos de câncer, tais como sarcomas, leucemias, tumores cerebrais, câncer de mama e carcinomas adrenocorticais. Esta síndrome não apresenta quadro clínico ou fenótipo específico, suas manifestações clínicas estão em linha com o tipo de câncer apresentado e seu diagnóstico é baseado em critérios clínicos e confirmado por testes genéticos que analisam a mutação do gene p53. Dessa forma, a detecção precoce da mutação, a realização de testes de rastreamento e o aconselhamento genético podem ser capazes de alterar a história natural da doença e, consequentemente, reduzir a mortalidade associada aos principais tipos de neoplasias associadas à síndrome. Assim como no quadro clínico, não há tratamento específico para tal diagnóstico. A abordagem oncológica será, portanto, de acordo com o tipo de câncer que o paciente desenvolve. Pacientes com SLF parecem apresentar uma maior sensibilidade para desenvolver neoplasias induzidas por radiação, devendo-se então, avaliar individualmente indicações de alguns exames diagnósticos de imagem e propostas terapêuticas envolvendo radiação. Diante do contexto de novas perspectivas diagnósticas, de rastreio e seguimento trazemos aqui uma atualização sobre a SLF, ilustrada sob o panorama de um caso clínico norteador.

Palavras-chave: Síndrome de Li Fraumeni; p53; Diagnóstico; Tratamento; Seguimento.

Li-Fraumeni syndrome (LFS) is an autosomal dominant disorder associated with mutations in the p53 tumor protein gene. It has a higher expression in young women and is related to specific types of cancer, such as sarcomas, leukemias, brain tumors, breast cancer, and adrenocortical carcinomas. This syndrome does not present a clear clinical picture or phenotype, its clinical manifestations are according to the cancer type, and its diagnosis is based on clinical criteria and confirmed by genetic tests that analyze the p53 gene mutation. Thus, early mutation detection, screening tests, and genetic counseling may be able to change the natural history of the disease and, consequently, reduce mortality associated with the main types of neoplasms associated with the syndrome. As in the clinical picture, there is no specific treatment for such a diagnosis. The oncological approach will therefore be according to the type of cancer.

Patients with LFS seem sensitive to developing secondary neoplasia induced by radiation. So, the physicians should individually evaluate the indication of some diagnostic imaging tests and therapeutic proposals. Faced with the context of new diagnostic, screening, and follow-up perspectives, we bring here an update on LFS, illustrated under the panorama of a guiding clinical case.

Keywords: Li Fraumeni Syndrome; p53; Diagnosis; Treatment; Follow-up.

Introdução

A síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é definida como um distúrbio autossômico dominante de alta penetrância genética, associada a anormalidades no gene da proteína tumoral p53, que predispõe à ocorrência de uma variedade de tumores primários em idade precoce.¹ Estima-se que até os 70 anos de idade, a incidência geral cumulativa de câncer nesta população é de quase 100%.¹ A ocorrência é maior em mulheres, com risco durante a vida de 93% no sexo feminino e 68% no sexo masculino, principalmente devido ao câncer de mama.² As mulheres também têm idade média mais precoce ao primeiro diagnóstico oncológico.²

O espectro tumoral associado à síndrome inclui o câncer de mama, especialmente na pré-menopausa, sarcomas de tecidos moles e ósseos, leucemias, tumores cerebrais e carcinomas adrenocorticais.³ Os diferentes padrões são explicados, essencialmente, pelas classes de variantes germinativas do gene que codifica a proteína p53.⁴ Análises recentes sugerem que as estimativas de prevalência populacional de variantes de linhagem germinativa patogênica ou provavelmente patogênica, são maiores do que as relatadas anteriormente, mesmo quando consideradas estimativas conservadoras.^{5,6} No Brasil a mutação R337H é a mais prevalente, presente em 0.3% da população do Sul e Sudeste do país.⁷

Tanto a idade na primeira ocorrência quanto o tipo de neoplasia ao diagnóstico podem influenciar no risco de segunda neoplasia, sendo este risco mais alto naqueles portadores que desenvolveram o primeiro tumor nas primeiras duas décadas de vida ou tiveram rabdomiossarcoma como doença inaugural.² Além do risco de múltiplos tumores associados, há descrição de antecipação

da sua ocorrência nas gerações sucessivas em famílias com a síndrome.

Dentre as proteínas supressoras tumorais já identificadas, poucas são tão versáteis e com funções tão variáveis quanto a p53, estando envolvida na sinalização oncogênica, estresse oxidativo, senescência celular e encurtamento telomérico, com capacidade reguladora partindo de múltiplas vias. Neste ponto, a função essencial do gene que codifica a proteína p53 (TP53), único comprovadamente relacionado, está em produzir este fator de transcrição implicado na proliferação celular, apoptose e estabilidade genômica.⁸ Trata-se de um gene de supressão tumoral que determina o que ocorre com células de DNA danificado. A presença da proteína gerada por tal gene tem a capacidade de desacelerar o ciclo celular, permitindo ações de reparo ou programando o início da morte celular. Na ausência desta proteína normal ativada, células contendo DNA alterado podem se proliferar, contribuindo para a ocorrência deneoplasias.¹

Grande parte do debate atual em torno do tema destaca a incidência excepcionalmente alta do desenvolvimento de tumores dentro dos campos de radioterapia em pacientes previamente tratados e, consequentemente, o papel da individualização terapêutica em busca de melhores resultados para esta população. Dados recentes destacam ainda que parece ser apropriado estratificar o manejo clínico de acordo as classes de mutação.⁹ Quanto menor o número de alterações graves correspondentes às mutações de perda de função, dos tipos sem sentido (*'nonsense'*), de mudança de quadro de leitura (*'frameshift'*) ou rearranjos genômicos, mais tardio o aparecimento do tumor.⁹

É neste cenário, de novas perspectivas, e da necessidade de solidificar a informação sobre o

tema, que trazemos aqui uma atualização sobre a SLF, ilustrada sob a luz de um caso clínico norteador.

Quadro Clínico e Diagnóstico

A SLF não apresenta quadro clínico ou fenótipo específico. As manifestações são específicas de acordo com o tipo de câncer desenvolvido.¹⁰ Como o principal sinal de que uma pessoa possa ter a síndrome é o desenvolvimento de certos tipos de câncer, é importante saber quem deve ser testado para a alteração no gene TP53. Pode haver suspeita da SLF se o indivíduo tiver histórico pessoal ou familiar dos tipos de câncer relacionados à síndrome.¹¹

Como exemplo, a predisposição genética para o sarcoma de partes moles é ilustrada pelo risco elevado documentado em síndromes associadas com mutações germinativas de genes supressores de tumor, notadamente o NF1, o TP53 e o gene do retinoblastoma. A frequência de variantes germinativas patogênicas é muito maior quando estes tumores são diagnosticados na infância do que na idade adulta, estimando-se em 5-10% nos osteossarcomas e 6-23% nos rabdomiossarcoma, comparados aos usuais <3% nos adultos com sarcomas. Em um estudo com crianças com rabdomiossarcoma, inferiu-se que pacientes com SLF foram relatados como especialmente propensos a tumores primários subsequentes, principalmente sarcomas, por exemplo, no campo de radiação prévia.¹²

Vários cânceres associados às mutações patogênicas do TP53 têm uma história natural que inclui uma fase pré-sintomática que é potencialmente passível de detecção precoce, o que permitiria melhor eficácia do tratamento, com possível aumento na sobrevida.¹³ A identificação da síndrome, então, tem vital importância para o manejo e seguimento dos pacientes e seus familiares.

A SLF é diagnosticada com base em critérios clínicos e confirmada pelos testes genéticos para a mutação no gene TP53. O diagnóstico clínico

é definido a partir de história pessoal ou familiar de sarcoma na infância ou em idade jovem (antes dos 45 anos), associado a um familiar de primeiro grau com qualquer câncer em idade jovem (antes dos 45 anos) e a outro familiar de primeiro ou segundo grau que tenha o diagnóstico de câncer em idade jovem (antes dos 45 anos) ou sarcoma em qualquer idade.^{11,12}

São critérios para testagem de TP53: familiar com tumor central TP53 (câncer de mama, sarcoma de partes moles, osteossarcoma, tumor do sistema nervoso central, carcinoma adrenocortical) antes dos 46 anos e pelo menos um parente de primeiro ou segundo grau com tumor central antes dos 56 anos; ou probando com múltiplas neoplasias primárias, incluindo 2 tumores TP53, o primeiro dos quais ocorrendo antes dos 46 anos, independentemente da história familiar; ou paciente portador de tumores raros como carcinoma adrenocortical, carcinoma do plexo coroide ou rabdomiossarcoma do subtipo anaplásico embrionário, independente de história familiar; ou ocorrência de câncer de mama de início muito precoce, antes dos 31 anos, independentemente do histórico familiar.^{11,14-16}

Após detecção da mutação, o exame deve ser oferecido aos familiares previamente submetidos à aconselhamento oncogenético. O sequenciamento do gene TP53 não é feito rotineiramente, sendo seu estudo oferecido em apenas alguns grandes centros de pesquisa, apesar da disponibilidade de técnicas mais modernas, como o sequenciamento de nova geração, estarem cada vez mais acessíveis.¹²

Os testes de rastreamento validados são capazes de reduzir a mortalidade associada ao câncer de mama e colorretal, embora essas estratégias de diagnóstico precoce não tenham sido realizadas especificamente nas populações de portadores da mutação TP53.¹³

Melhores resultados a partir de um diagnóstico precoce também foram demonstrados para outros cânceres comumente observados em pacientes com SLF. Por exemplo, o prognóstico de muitos subtipos de sarcoma é melhor em tumores de menor tamanho, sendo um preditor de recorrência

local, o que sugere fortemente de que a sua detecção precoce melhoraria a sobrevida global. Por outro lado, nenhum benefício foi relatado com a detecção precoce da leucemia, provavelmente devido ao rápido início dos sintomas e progressão após os resultados anatomopatológicos se tornarem diagnósticos.¹³ Vigilância das contagens de células sanguíneas para detectar precocemente leucemia pode ser considerada, embora a probabilidade de encontrar leucemia oculta seja pequena e os benefícios de sobrevida sejam incertos.¹⁰

Ainda, as implicações clínicas da detecção de tumores cerebrais primários assintomáticos não são claras embora a ressecção tumoral total, que é presumivelmente mais provável nos estágios iniciais da doença, confira um benefício de sobrevida nos gliomas, meduloblastomas e carcinomas do plexo coróide.¹³

Em relação ao câncer de mama, embora a eficácia da triagem para portadores de mutação no gene seja desconhecida, mamografia e exames clínicos das mamas a partir de início da idade adulta são consistentes com as atuais estratégias de gestão para os portadores das mutações BRCA1 e BRCA2.¹⁰ A triagem mamária baseada em ressonância magnética (RM) em mulheres com mutações germinativas em BRCA resultou na detecção de mais tumores neste órgão, geralmente em estágios mais precoces, do que a mamografia sozinha. No entanto, nenhum benefício de sobrevida foi associado a protocolos de rastreamento usando RM, presumivelmente devido aos períodos de acompanhamento relativamente curtos relatados nesses estudos em comparação com a história natural estendida do câncer de mama.¹⁵

Dada a preocupação adicional em relação ao aumento da sensibilidade dos portadores de mutações no TP53 à radiação ionizante, a RM de mama representa uma estratégia de rastreamento alternativa valiosa, quando disponível, embora a mamografia ainda seja uma alternativa razoável para aquelas mulheres sem acesso à RM.^{13,10,16} A mastectomia profilática pode ser indicada para mulheres portadoras da SLF e uma predisposição adicional para câncer.¹⁰

Teste de sangue oculto nas fezes e colonoscopia têm eficácia comprovada na redução da mortalidade associada ao câncer colorretal, mesmo na população geral e populações com risco moderado desta doença; assim, a triagem com esses métodos é uma estratégia razoável para vigilância em portadores da mutação TP53, que podem ser considerados de risco moderado de câncer colorretal (risco relativo de 2,8 em relação ao esperado na população geral).^{13,16}

Para o câncer gástrico, a maioria dos estudos se concentrou na eficácia da triagem endoscópica em populações com alto risco (por exemplo, homens do leste asiático têm uma incidência de câncer gástrico de 42 casos por 1.000 em comparação com 9 casos por 1.000 em homens na Europa Ocidental). Os resultados dessas investigações sugerem um possível papel para a triagem endoscópica em intervalos regulares em portadores de mutações TP53.¹³

Para a maior parte das malignidades centrais relacionadas às mutações germinativas em TP53, como sarcoma, tumor cerebral e carcinomas adrenocorticais, testes de rastreamento bem estabelecidos não existem, embora evidências sugiram que a vigilância clínica, laboratorial e ultrassonográfica para carcinomas adrenocorticais são eficazes na detecção precoce desse tipo de tumor e está associada a melhores resultados.¹³

A falta de testes de rastreamento estabelecidos para a maioria restante dos cânceres associados ao TP53 e a variedade de localizações anatômicas em risco tornam atraente uma abordagem de rastreamento de corpo inteiro. Nesse sentido, o PET CT é uma possível estratégia a ser mais bem estudada, embora alguns estudos pequenos apontaram taxas consideráveis de resultados falso positivos.¹⁷

A ressonância magnética de corpo inteiro é uma modalidade alternativa atraente que evita a exposição à radiação ionizante. No entanto, a sensibilidade e especificidade ainda incertas da RM de corpo inteiro em toda a gama de tumores observados em SLF, bem como o perfil de eventos adversos, aceitabilidade, custos e utilidade clínica

desta abordagem permanecem desconhecidos. Muitos estudos utilizando esta estratégia estão em andamento e seus resultados são ansiosamente esperados.¹³

Um estudo brasileiro avaliou a possibilidade de programa de triagem genética em recém-nascidos para uma das mutações do TP53, denominada R337H, de alta prevalência no Brasil, principalmente no Sul e Sudeste. Os pesquisadores desenvolveram um kit para a detecção mais rápida e prática dessa mutação. A ideia seria incorporá-lo ao teste do pezinho, que identifica mais de 30 doenças, mas o custo pode ser um fator limitador. A mutação R337H parece apresentar um risco de desenvolver câncer menor que aqueles portadores de SLF que não são brasileiros – algo que leva a comunidade científica a chamá-la de síndrome de Li-Fraumeni-like. Estudos de coorte no Brasil são importantes para entendermos o padrão do país, e alguns sugerem maior incidência de tumores não classicamente associados à SLF em nossa população, como os de tireóide, pulmão e rim. Embora existam pessoas com mutação R337H que não desenvolvem câncer ao longo da vida, observou-se que quem possui a mutação no gene XAF1 associada, apresenta um fenótipo bem mais agressivo da síndrome, mostrando que outras mutações podem ‘moldar’ o risco de câncer de determinado indivíduo.¹⁸

Testes moleculares em famílias portadoras da SLF levantam muitas questões éticas. A suspeita de hipersensibilidade de pacientes com SLF à carcinogênese induzida por radiação poderia justificar a triagem da mutação germinativa TP53 pelo menos em membros afetados dessas famílias para melhor definir, por exemplo, as restrições a propedêutica com radiação ionizante ou indicações e modalidades de radioterapia.¹⁹ É prudente que todos os membros da família afetada busquem um estilo de vida saudável e que seus médicos estejam atentos para os primeiros sinais de câncer. Existem evidências emergentes da utilidade de agentes quimiopreventivos para as populações geneticamente suscetíveis como as famílias SLF.¹⁰

Dada a raridade das mutações TP53, é necessário reunir esforços de pesquisa internacional colaborativa para dar aos estudos poder estatístico suficiente para alcançar conclusões significativas.¹³

Caso Clínico

Paciente feminina de 60 anos, apresentou-se com queixa de astenia e perda de peso e após investigação identificou-se diagnóstico de três tumores primários: pulmão, mama e ovário. Apresentava histórico familiar de 2 parentes de primeiro e segundo grau com sarcomas diagnosticados antes dos 50 anos. Portanto, tinha critérios para testagem de mutação germinativa do TP53 – que foi identificada pela análise por sequenciamento de nova geração (R337H). Não apresentava outras mutações que dirigissem alguma terapia alvo específica.

A Figura 1 mostra o PET-CT de estadiamento, que levantou a hipótese de múltiplos primários. Foi realizada biópsia dos múltiplos sítios, e a imuno-histoquímica confirmou a suspeita (Figura 2).

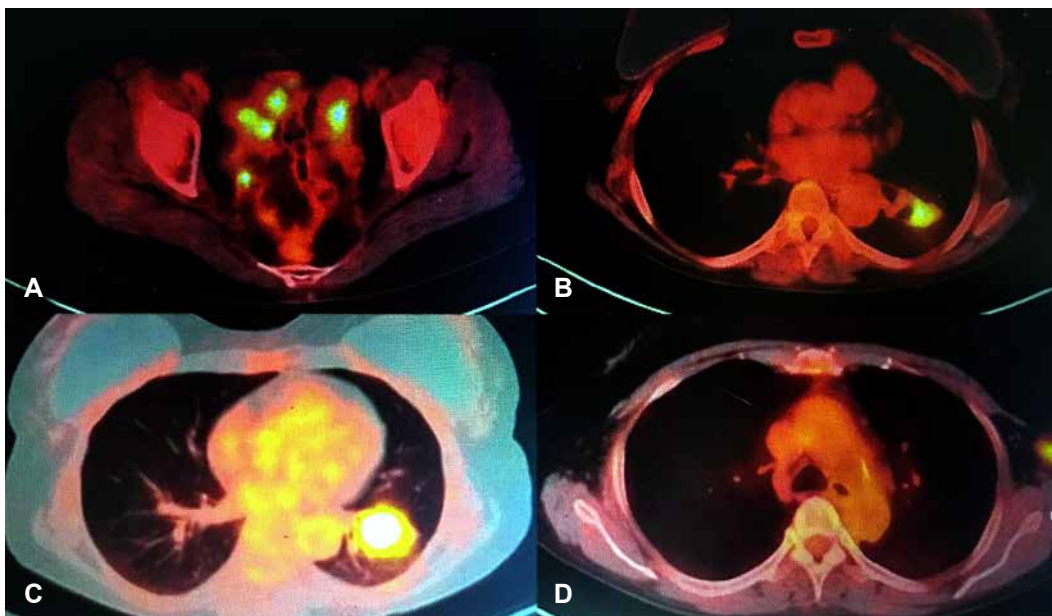
Foi optado por iniciar tratamento com quimioterapia sistêmica (esquema com carboplatina + paclitaxel), regime padrão para tratamento dos cânceres de ovário e pulmão. Apresentou resposta parcial na análise com PET-CT após 2 ciclos (Figuras 3 e 4). Foi então submetida à citorredução com histerectomia, omentectomia e linfadenectomia ilíaca, em mesmo tempo cirúrgico em que realizou ressecção segmentar do quadrante inferior lateral da mama esquerda e linfadenectomia axilar esquerda. Encontra-se em seguimento com doença estável no momento e foi encaminhada, juntamente com familiares, para aconselhamento genético.

Neoplasias Comumente Associadas

Mama

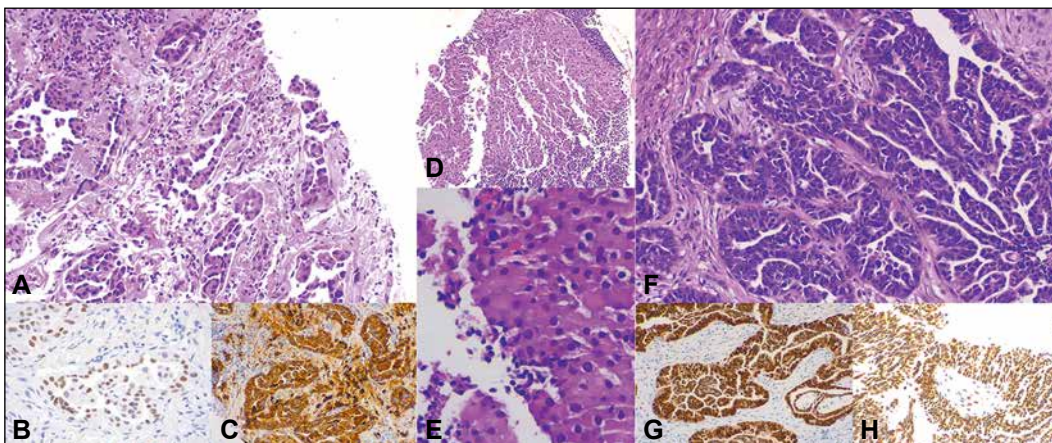
É notório que mulheres com SLF tenham maior chance de desenvolver neoplasia de

Figura 1. Em exames PET-TC de 07/01/2022, pré-quimioterapia.

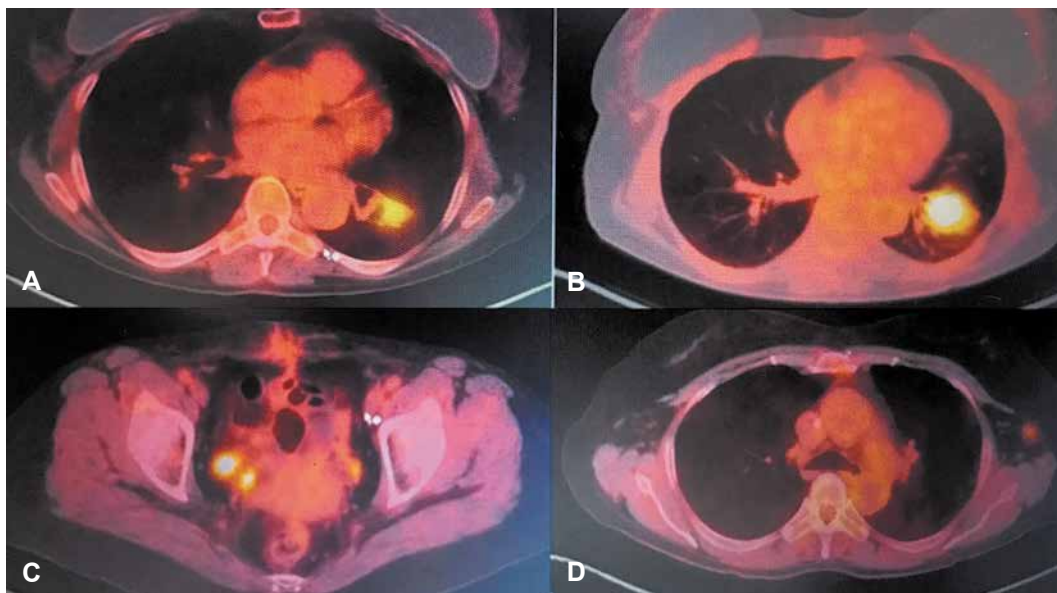


A. Ovários de dimensões aumentadas e múltiplas áreas hipodensas em permeio medindo cerca de 6,3cm à direita e 6,4cm à esquerda (SUVmax:8,5), determinando dilatação pielocalicinal bilateral. Pequena imagem grosseiramente nodular no espaço retrouterino à direita medindo 1,0cm (SUVmax: 3,4). **B.** Nódulo com densidade de partes moles e contornos finamente irregular situado no segmento basal posterior do lobo inferior direito medindo 1,0cm, de aspecto secundário (SUVmax:6,1). **C.** Área de pulmão com hipercaptação em formação expansiva, com densidade de partes moles, no segmento anterior do lobo inferior esquerdo, promovendo atelectasia/pequena redução volumétrica deste lobo, mantendo relação com a cissura e com brônquios segmentares, medindo 5,7 x 3,7 x 5,8 cm nos maiores eixos (SUVmax:10,0). **D.** Pequena formação nodular na mama esquerda, situada no quadrante ínfero lateral, anteriormente à prótese, medindo 0,9cm (SUVmax:1,8). Linfonodos/linfonomegalias axilares bilaterais, retropeitorais à direita e subcarinal, medindo até 1,2cm no menor eixo (SUVmax: 5,2).

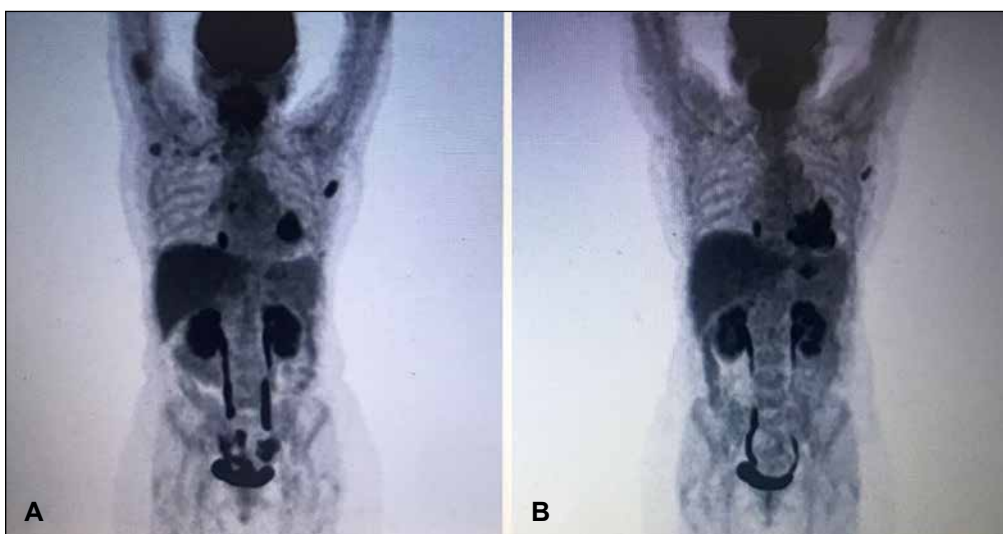
Figura 2. Análise anatomopatológica e imuno-histoquímica do caso clínico demonstrando múltiplos primários.



A. Adenocarcinoma bem diferenciado infiltrando o parênquima pulmonar (H & 200 x). **B e C.** Reação imunohistoquímica demonstrando sitio primário em pulmão. **D e E.** Neoplasia metastática em linfonodo axilar (H & 200 & 400 x). **F.** Carcinoma seroso de alto grau em ovário (H&200x). **G e H.** Reação de imunohistoquímica demonstrando origem em trato genital feminino (Pax 8 positivo e com evidencia de mutação p53 expresso forte e difusa).

Figura 3. Exame de PET-TC, após quimioterapia com carboplatina+paclitaxel.

A. Redução parcial do metabolismo e das dimensões do nódulo com densidade de partes moles e contornos finamente irregular situado no segmento basal posterior do lobo inferior direito medindo 1,2 cm (média 1,6cm), SUVmax: 4,3 (SUVmax:6,1), de aspecto neoplásico. Não mais se observam ovários de dimensões aumentadas e múltiplas áreas hipodensas em permeio. **B.** Houve redução das dimensões e do metabolismo da formação expansiva, com densidade de partes moles, no segmento anterior do lobo inferior esquerdo, promovendo atelectasia/pequena redução volumétrica deste lobo, mantendo relação com a cissura e com brônquios segmentares, medindo 2,7 x 2,7 cm (media 5,7 x 3,7 x 5,8cm), SUVmax: 5,9 (SUVprévio:10,0), de aspecto neoplásico. **C.** Não mais se observa a pequena imagem grosseiramente nodular no espaço retrouterino à direita. Houve redução do metabolismo e das dimensões do linfonodo axilar à esquerda, medindo 0,5 cm (média 1,1cm), SUVmax: 2,8 (SUVprévio:5,2), suspeito para acometimento neoplásico secundário. **D.** Não mais se observam linfonodos/linfonodomegalias axilares à direita, retropeitoriais à direita e subcarinal. Não mais se observa pequena formação nodular na mama esquerda.

Figura 4. Imagem de coronal de corpo de PET-TC.

A. Pré quimioterapia de pulmão. **B.** Pós quimioterapia.

mama na pré-menopausa. Em um estudo brasileiro, aproximadamente 75% dos cânceres ocorreram entre os 26 e 50 anos. A idade média do acometimento nas portadoras da mutação R337H foi de 42,8 anos. Já em 93 portadoras de outras mutações no TP53, a média de idade ao diagnóstico foi 37 anos.²⁰ O comportamento do câncer no paciente sem a mutação é equivalente ao do paciente mutado. A contribuição do conhecimento genético se dá na prevenção e seguimento mais frequente da paciente portadora da síndrome, além de decisões acerca de mastectomia profilática. Por exemplo, pacientes portadoras de mutação no TP53 possuem maior probabilidade de apresentar câncer em mama contralateral, quando comparada a portadoras de mutação em BRCA.²¹

Carcinomas Adrenocorticais

Os carcinomas adrenocorticais são tumores raros. Porém, nota-se uma alta prevalência em pacientes portadores da Síndrome de Li-Fraumeni. Nesses pacientes, os carcinomas adrenocorticais são mais comumente evidenciados do que na população sem mutação e em geral ocorre com mais frequência na infância (46-93%), mas também no adulto (4-14%).¹⁸ Em pacientes da América do Norte e no Sul do Brasil, diagnosticados com carcinoma adrenocortical, a mutação na linhagem germinativa da TP53 (R337H) foi evidenciada com elevada taxa de porcentagem.²²

Sarcomas

Basicamente todos os tipos de sarcomas, sejam eles os de tecidos moles ou ossos, podem ser encontrados em famílias com SLF, com exceção do sarcoma de Ewing. Os sarcomas costumam surgir com uma média de idade de 15 anos, porém podem ocorrer em qualquer faixa etária. Em todas as faixas etárias, os osteossarcomas são mais frequentes naqueles pacientes com variantes patogênicas germinativas, quando em comparação com aqueles que desenvolveram

sarcomas esporádicos. Os rabdomiossarcomas do subtipo embrionário-anaplásico ocorrem mais frequentemente na faixa etária < 5 anos e apresentam uma alta probabilidade de ter uma variante germinativa TP53.²⁰

Tumores Cerebrais

Sabe-se que a descoberta original da SLF surgiu de uma coorte de pacientes com rabdomiossarcoma, porém foi reconhecido precocemente que os tumores cerebrais também eram frequentes nessas coortes familiares. Cerca de 40% das famílias SLF têm pelo menos um membro com tumor cerebral.²³

Dentre os tipos histológicos de tumores cerebrais na SLF podemos citar como mais importantes o astrocitoma, o meduloblastoma e tumores de plexo coróide.²⁰

O astrocitoma infiltrativo é o tipo mais comum de tumor cerebral associado à SLF. Já o meduloblastoma (MB) é o tumor cerebral maligno primário mais comum em crianças, representando aproximadamente 20% dos cânceres cerebrais infantis. Embora os meduloblastomas surjam em um subconjunto de famílias com tumores cerebrais, a proporção de meduloblastomas que surgem no cenário clínico de SLF é menos clara e provavelmente muito baixa. Aproximadamente 5-10% dos MBs abrigam mutações TP53, mas a maioria será representada por mutações somáticas.²³

Já em relação aos carcinomas de plexo coróide (CPC), a sua associação com mutações TP53 foi registrada em 1990, quando foi identificado um paciente com CPC em uma família com SLF. Em torno de 50% dos CPCs há mutações TP53 e 44% dos CPCs abrigam mutações germinativas TP53.²⁰

Análise Genética da Linhagem Germinativa

Como dito anteriormente, as mutações germinativas TP53 resultam nesta condição hereditária rara conhecida como Síndrome de Li-Fraumeni (SLF). O gene TP53 codifica

a proteína supressora de tumor p53, que foi designada guardião do genoma. Ele é responsável por grande parte da compreensão moderna da função supressora de tumor.²⁴

Crítérios utilizados para triar os candidatos à testagem molecular da linhagem germinativa TP53 foram detalhados no tópico de "Quadro Clínico e Diagnóstico", incluindo o atualizado critério de Chompret. O Quadro 1 apresenta as indicações gerais para aconselhamento genético e testagem para mutações do P53.

O teste germinativo para o TP53 tem grandes implicações para o atendimento clínico. Advertências específicas incluem:

- Todos os resultados devem ser revisados para garantir dados de sequência mais precisos e interpretação antes que as implicações sejam revisadas com o indivíduo testado, uma vez que as consequências potenciais de um resultado positivo ou negativo impactam significativamente os desfechos clínicos.

- Todo o gene TP53 deve ser sequenciado, em vez de testar variantes selecionadas. Às vezes, o sequenciamento de regiões de codificação pode ser adequado; em outras vezes, o sequenciamento de regiões codificantes e não codificantes pode ser necessário;
- Técnicas sensíveis devem ser usadas para testar variantes do número de cópias, pois também ocorrem deleções de um e vários éxons;
- Uma exceção é uma variante de doença familiar conhecida; parentes em risco podem ser testados exclusivamente para a variante específica.²⁵

As variantes somáticas de TP53 são comuns em muitos tipos de tumores sólidos, pois o supressor de tumor p53 desempenha um papel importante no acoplamento de danos ao DNA com atraso do ciclo celular e apoptose. Variantes somáticas de TP53 frequentemente surgem na

Quadro 1. indicações para realização de aconselhamento genético e teste de variante patogênica TP53.

Pacientes de alto risco para SLF	Pessoas que preenchem os critérios para SLF ou que têm combinações de câncer e história familiar que os colocam em risco para a SLF, mas nos quais não há variante patogênica conhecida na família. Resultados negativos não descartam o diagnóstico de SLF nesses casos.
	Mulheres com câncer de mama precoce (antes dos 31 anos de idade) e sem mutação no BRCA-1 ou 2. Um teste negativo, nessa situação, não exclui a SLF.
	Indivíduos com carcinoma adrenocortical, carcinoma do plexo coroide ou sarcoma infantil (exceto sarcoma de Ewing), independentemente da idade ou história familiar.
Pacientes com histórico familiar de uma variante patogênica TP53	Indivíduos de uma família com uma variante patogênica TP53 conhecida, podendo nesse caso testar apenas essa variante específica. Um teste negativo exclui efetivamente a SLF nesse cenário.
Teste pré-natal	Gestações de risco em situações em que uma variante patogênica específica do TP53 foi identificada.

medula óssea, especialmente em indivíduos mais velhos e podem levar à hematopoese clonal. A hematopoese clonal de potencial indeterminado (CHIP) pode produzir frequências alélicas de até 50 por cento em linfócitos. Se a primeira identificação de uma variante for de tecido tumoral ou CHIP, pelo menos dois tecidos precisam ser testados para estabelecer se existe uma variante germinativa. Variantes germinativas de TP53 de novo e mosaicismos também podem ocorrer, enfatizando ainda mais a necessidade de avaliação cuidadosa por um especialista.²⁶

Variantes patogênicas (VP) e prováveis variantes patogênicas (PVP) refletem >90% de confiança na associação da doença PVP e são tratados da mesma forma que VP. VP e PVP devem ser rigorosamente avaliados de acordo com os critérios do American College of Medical Genetics (ACMG) e os critérios da ACMG/Association for Molecular Pathology (AMP), para não diagnosticar erroneamente uma síndrome TP53.²⁷

Mutações dominante-negativas podem ter fenótipos mais graves do que variantes que não bloqueiam a função normal do p53. Variantes de significância incerta (VUS) carecem de evidências suficientes para determinar a causa da doença. A VUS pode ser reclassificada como patogênica ou benigna à medida que os estudos de família e pesquisas de bancada se acumulam. Gradações em TP53 VUS têm grandes implicações para o risco. De acordo com os critérios da ACMG/AMP, vários fatores podem ser revisados, incluindo estudos de segregação, estudos funcionais e análises *in silico*. Um painel de especialistas em curadoria de variantes ClinGenTP53 publicou orientações sobre como aplicar os critérios.

Benigno e Provavelmente Benigno

Variantes benignas e provavelmente benignas carregam alta confiança de nenhuma associação de doença. Estes normalmente não são relatados (ou são relatados como negativos).

Associações de Doenças

Germline VP e PVP em TP53 estão associados a um risco aumentado de vários tipos de câncer, incluindo: sarcomas de tecidos moles; osteossarcomas; carcinomas adrenocorticais; tumores do sistema nervoso central (principalmente glial, plexo coróide e meduloblastoma); câncer de mama em mulheres jovens (≤ 30 anos); leucemias agudas ou síndromes mielodisplásicas (SMD), muitas vezes após o tratamento de um dos tumores sólidos acima.⁶

Os indivíduos afetados são heterozigotos para um VP ou PVP em TP53. Os tumores geralmente apresentam perda somática ou mutação do segundo alelo (normal); outras alterações, incluindo a perda da linha germinativa PV, podem ocorrer.¹⁶ Antes da ampla disponibilidade de testes genéticos, os critérios clássicos da síndrome de Li-Fraumeni (LFS) incluíam uma síndrome de câncer autossômico dominante com sarcoma antes dos 45 anos no probando. Os critérios de Chompret são mais amplos, mas perdem alguns indivíduos com VP ou PVP da linhagem germinativa em TP53.¹⁵

Manejo e Seguimento

Não há tratamento específico ou cura para a Síndrome de Li-Fraumeni. Geralmente, a abordagem oncológica é semelhante a pessoas sem a síndrome, com tratamento específico de acordo com o tipo de câncer.

Para mulheres com diagnóstico de câncer de mama, a mastectomia é preferida em relação a mastectomia seguida de radioterapia devido aos riscos de um segundo câncer de mama entre outras neoplasias induzidas por radiação.^{10,12,17}

Paciente com SLF parecem ter uma maior sensibilidade para desenvolver neoplasias secundárias induzidas por radiação. Por isso, a radioterapia deve ser discutida de forma individual. Os métodos diagnósticos que utilizem radiação ionizante, como a mamografia e tomografia computadorizada (TC), também

devem ser limitados às investigações necessárias para decisões relacionadas ao tratamento.²⁸

O acompanhamento de famílias com suspeita de SLF ou com a síndrome confirmada deve ser realizado e se destina à detecção precoce de neoplasias.¹² Deve-se inicialmente coletar uma história familiar completa para construção de heredograma e comprovar o tipo de tumor do paciente e dos seus familiares por meio do estudo da anatomia patológica. Em seguida, é importante desenvolver um plano de acompanhamento e rastreamento em familiares de primeiro e segundo grau, mesmo que estejam assintomáticos, com atenção não apenas para as recidivas, mas também para novos tumores primários.²⁹

Dessa forma, para indivíduos com diagnóstico ou suspeita de SLF, é importante o aconselhamento

genético, seguindo as recomendações de triagem em famílias com casos positivos para a síndrome. O teste para variantes patogênicas no gene da proteína tumoral p53 (TP53) faz parte da abordagem inicial diante do diagnóstico, podendo fornecer informações importantes para o indivíduo testado e para os demais familiares.

São indicações para realização de teste de variante patogênica TP53: paciente com alto risco para SLF, história familiar de uma variante patogênica TP53 e como teste pré-natal nas gestações de risco para tal evento. O Quadro 2 apresenta as indicações mais bem detalhadas.

Além disso, em famílias em que a síndrome está presente, há recomendações também de triagem com realização de exame físico e exames de imagem periodicamente.^{15,26,30}

Quadro 2. Recomendações internacionais de triagem em portadores da mutação TP53 (adaptado).¹³

Estados Unidos	Austrália	França
Exame clínico anual da mama e mamografia	RM de mama anual aos 20-25 anos	Exame físico anual
Autoexame da mama a partir dos 18 anos e avaliação de MRR	Considerar USG de mama em gestantes e lactantes	RM de mama anual a partir dos 20 anos
Exame médico anual	Considerar MRR bilateral seguida de autovigilância da área operada	Evitar radioterapia
Colonoscopias a cada 2-5 anos	Considerar medicação de redução de risco (moduladores seletivos do receptor de estrogênio)	Recomenda-se discussão do diagnóstico pré-natal
Outra vigilância tumoral direcionada com base no histórico familiar de câncer	Colonoscopias: a cada 5 anos (se história familiar desconhecida); a cada 2-5 anos a partir dos 25 anos ou 10 anos antes do início mais jovem de CCR na família	
	Qualquer outra modalidade de triagem deve ser oferecida apenas no contexto de ensaio clínico	
	Evitar exposição à radiação para fins propedêuticos ou terapêuticos, se possível	

Para crianças, do nascimento até 18 anos, recomenda-se exame físico completo a cada 3-4 meses, incluindo medidas antropométricas, com atenção ao rápido aumento do peso ou altura ou sinais de virilização; exames laboratoriais e ultrassom do abdome total a cada 3-4 meses em casos de carcinoma adrenocortical; ressonância magnética (RM) de crânio anual em casos de neoplasias do sistema nervoso central; e RM de corpo inteiro quando há história de sarcoma de partes moles e ossos.^{15,28,30}

Já para adultos, a recomendação é exame físico completo a cada 6 meses; em casos de câncer de mama, exame clínico das mamas duas vezes por ano e, após os 20 anos, RM de mama anual alternando com RM de corpo inteiro a cada 6 meses; RM de crânio, primeira com contraste e depois sem contraste se RM anterior normal para neoplasias do sistema nervoso central; nos sarcomas de partes moles e ossos, RM de corpo inteiro e ultrassom de abdome total anuais; endoscopia digestiva alta e colonoscopia a cada 2-5 anos em casos de câncer gastrointestinal; e no melanoma, exame dermatológico anual.^{15,28,30}

Atualmente, temos evidências de que o conhecimento sobre variantes patogênicas do TP53 pode alterar a história natural das neoplasias associados à síndrome de Li-Fraumeni, e o teste na infância pode ser considerado. Porém, as diretrizes da *European Reference Network* (ERN) e da *Genetic Tumor Risk Syndromes* (GENTURIS) não defendem o rastreamento na infância, exceto nos casos em que a variante patogênica TP53 esteja associada a um risco de câncer infantil ou em adultos jovens.

Agradecimentos

Nossos agradecimentos à Dra. Clarissa Maria de Cerqueira Mathias, do Departamento de Oncologia Clínica do Hospital Santa Izabel, ao Dr. Marcos Vinicius Cardoso Pinheiro, do Departamento de Radiologia do Hospital Santa Izabel, e à Dra. Adelina Sanches, do Departamento de Medicina Nuclear do Hospital Santa Izabel.

Referências

1. Malkin D. Li-fraumeni syndrome. *Genes Cancer*. 2011;2:475-484.
2. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene* 2004;23:6445-6470.
3. Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, Savage SA. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. 2016;122(23), 3673–3681.
4. Park KJ, Choi HJ, Suh SP, Ki CS, Kim JW. Germline TP53 mutation and clinical characteristics of Korean patients with Li-Fraumeni Syndrome. *Ann Lab Med*. 2016;36(5):463–468.
5. Rana HQ, Gelman R, LaDuca H, McFarland R, Dalton E, Thompson J, Garber JE. Differences in TP53 Mutation Carrier Phenotypes Emerge From Panel-Based Testing. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(8):863–870.
6. de Andrade KC, Frone MN, Wegman-Ostrosky T, et al. Variable population prevalence estimates of germline TP53 variants: A gnomAD-based analysis. *Hum Mutat*. 2019;40:97.
7. Achatz MI, 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;10:920-5.
8. Reinhardt HC, Schumacher B. The p53 network: Cellular and systemic DNA damage responses in aging and cancer. *Trends Genet* 2012;28:128-136.
9. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 2015;33:2345.
10. 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. Síndrome de Li-Fraumeni. Grupo Oncoclínicas. Disponível em: <https://gruponcoclinicass.com/tudo-sobre-o-cancer/tipos-de-cancer/sindrome-de-li-fraumeni/>.
12. Cohen RJ, Curtis RE, Inskip PD, Fraumeni JF Jr. The risk of developing second cancers among survivors of childhood soft tissue sarcoma. *Cancer* 2005;103:2391.
13. McBride KA, Ballinger ML, Killick E, Kirk J, Tattersall MH, Eeles RA, et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:260.
14. Ashton-Prolla P, Vargas FR, Achatz MI. Tratado de oncologia. São Paulo, SP: Atheneu, 2013;83:98.
15. Frebourg T, Lagercrantz SB, Oliveira C, Magenheimer R, Evans DG. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet*. 2020;28:1379.

16. Schneider K, Zelle K, Nichols KE, Garber J. Li-Fraumeni Syndrome. Li-Fraumeni syndrome. *Gene Reviews* 1999 [Updated 2021].
17. Masciari S, Van Den Abbele AD, Diller LR, Rastarhuyeva I, Yap J, Scheneider K, et al. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome. *JAMA* 2008;299:1315–1319.
18. Formiga MNCF, Nobrega, AF, Santiago KM, Achatz MIW. Molecular and clinical profile of Li-Fraumeni Syndrome in a Brazilian cohort. *Journal of Clinical Oncology* 2015 33:15_suppl, e12533-e12533.
19. 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;96:238.
20. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res.* 2003; 63:6643.
21. Hyder Z, Harkness EF, Woodward ER, et al. Risk of Contralateral Breast Cancer in Women with and without Pathogenic Variants in BRCA1, BRCA2, and TP53 Genes in Women with Very Early-Onset (<36 Years) Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12.
22. Latronico AC, Pinto EM, Domenice S, et al. An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4970.
23. Orr BA, Clay MR, Pinto EM, et al. Uma atualização sobre as manifestações do sistema nervoso central da síndrome de Li-Fraumeni. *Acta Neuropathol* 139, 669-687 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02055-3>.
24. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992;358:15.
25. Batalini F, Peacock EG, Stobie L, et al. Li-Fraumeni syndrome: not a straightforward diagnosis anymore- the interpretation of pathogenic variants of low allele frequency and the differences between germline PVs, mosaicism, and clonal hematopoiesis. *Breast Cancer Res.* 2019; 21:107.
26. Weitzel JN, Chao EC, Nehoray B, et al. As variantes somáticas do TP53 frequentemente confundem os resultados dos testes de linha germinativa. *Genet Med.* 2018; 20:809.
27. Evans DG, Turnbull C, Woodward ER. Concern regarding classification of germline TP53 variants as likely pathogenic. *Hum Mutat.* 2019;40:828.
28. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, et al. Cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clinical Cancer Research* 2017;23(11):e38–e45.
29. Hoff PA, Katz G, Chammas A, et al. *Tratado de Oncologia*. São Paulo, SP: Atheneu, 2013:92-93
30. Villani A, Tabori U, Schiffman J, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2011;12:559.