


ruep

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa
v. 21, n. 65, out./dez. 2024
ISSN 2318-2083 (eletrônico)

CARLOS EDUARDO DE SOUZA CID COSTAS

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

LUIZ HENRIQUE GAGLIANI

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em dezembro de 2024.
Aprovado em dezembro de 2024.*

A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRÉVIO NA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

RESUMO

A síndrome de Li-Fraumeni é uma doença hereditária de predisposição ao câncer, associada a mutações germinativas no gene TP53. Pessoas com essa condição têm um risco muito aumentado para o desenvolvimento de diversos tipos de câncer, tanto na infância quanto na vida adulta. O objetivo deste trabalho foi avaliar a importância e a efetividade do diagnóstico prévio da doença, avaliando os protocolos diferenciais que foram desenvolvidos e incrementados ao longo do tempo, enfatizando as técnicas diagnósticas moleculares. Apesar de não haver um tratamento disponível, a partir do diagnóstico prévio da LFS e de sua devida rastreabilidade, é possível prevenir contra o aparecimento de tumores, através de medidas intervencionais, além de possibilitar a adoção de tratamento sistemático e aumentar a longevidade de vida dos indivíduos portadores da síndrome. Para a elaboração do trabalho, foram contemplados arquivos científicos, criteriosamente selecionados, de modo a garantir maior embasamento e coesão à revisão.

Palavras-Chave: tp53. síndrome de li-fraumeni. câncer hereditário. diagnóstico prévio. profilaxia.

THE IMPORTANCE OF PRIOR DIAGNOSIS IN LI-FRAUMENI SYNDROME

ABSTRACT

Li-Fraumeni syndrome is a hereditary disease of predisposition to cancer, associated with germline mutations in the TP53 gene. People with this condition have a greatly increased risk for developing several types of cancer, both in childhood and adulthood. The objective of this study was to evaluate the importance and effectiveness of the previous diagnosis of the disease, evaluating the differential protocols that have been developed and increased over time, emphasizing molecular diagnostic techniques. Although there is no treatment available, based on the previous diagnosis of LFS and its proper traceability, it is possible to prevent the appearance of tumors through interventional measures, in addition to enabling the adoption of systematic treatment and increasing the longevity of life of individuals with the syndrome. For the elaboration of the work, scientific files were carefully selected, in order to ensure greater foundation and cohesion to the review.

Keywords: tp53. li-fraumeni syndrome. hereditary cancer. prior diagnosis. prophylaxis.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa

Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150
Boqueirão - Santos - São Paulo
11050-071

<http://revista.lusiada.br/index.php/ruep>
revista.unilus@lusiada.br

Fone: +55 (13) 3202-4100

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença complexa que surge principalmente devido a mudanças genéticas, influências ambientais e hábitos de vida. O estudo dos genes envolvidos no surgimento do câncer, conhecido como oncogênese, tem ampliado nosso entendimento sobre como alterações genéticas afetam o funcionamento celular normal. Tumores hereditários surgem de uma predisposição genética herdada, originada de mutações germinativas que elevam significativamente o risco de câncer em comparação com a população em geral. Mutações nesses genes, especialmente em genes de reparo e genes supressores de tumor, são a principal causa desses tumores. Existem três grupos de genes que são mais suscetíveis a alterações: aqueles que promovem o crescimento celular (proto-oncogenes), aqueles que inibem o crescimento (genes supressores de tumor), e os que regulam a morte celular programada (apoptose). A mutação no gene TP53, que é um supressor de tumor, é a alteração genética mais comum encontrada no câncer humano, presente em 50% dos tumores (ACHATZ; 2015).

O gene TP53 está localizado no braço curto do cromossomo 17 e é responsável pela produção de uma fosfoproteína nuclear presente em todas as células. Esta proteína ajuda a prolongar o ciclo celular, permitindo mais tempo para a célula verificar a integridade do DNA antes da duplicação. Se o DNA não puder ser reparado, a proteína p53 pode induzir a apoptose. Outros mecanismos também participam dessa proteção contra mutações, sendo todos cruciais para manter a integridade genética (BROWN et al., 2009).

Mutações germinativas em genes como supressores de tumor, genes de reparo e oncogenes aumentam a predisposição para tumores hereditários. Vale destacar que muitas dessas condições genéticas têm penetração incompleta, ou seja, alguns indivíduos podem portar a mutação sem desenvolver câncer. Na maioria dos casos, ambos os alelos do gene TP53 são inativados de forma aleatória, necessitando de dois eventos celulares separados para formar tumores. Em casos raros, algumas pessoas herdam um alelo TP53 já mutante, precisando apenas de um evento adicional para comprometer a cópia normal restante. Estas pessoas têm uma condição genética chamada Síndrome de Li-Fraumeni, que aumenta em 25 vezes a chance de desenvolver tumores malignos, como sarcomas, câncer de mama, linfomas e leucemias (GIACOMAZZI, 2012).

A predisposição para o câncer na Síndrome de Li-Fraumeni é causada por mutações herdadas no gene TP53, resultando em divisão celular descontrolada e múltiplos tumores primários. Em alguns casos, mutações em outros genes podem também desencadear a síndrome, embora a maioria dos portadores apresente mutações germinativas no TP53. Algumas famílias não mostram o fenótipo clássico completo da síndrome, sendo então classificadas como variantes de Li-Fraumeni (CHEN, 2010).

O diagnóstico clínico da Síndrome de Li-Fraumeni envolve critérios como a presença de sarcoma no paciente na infância ou juventude (antes dos 45 anos), juntamente com parentes de primeiro grau com qualquer tipo de câncer antes dos 45 anos, e outro parente de primeiro ou segundo grau com câncer antes dos 45 anos ou sarcoma em qualquer idade. O sequenciamento genético do gene TP53 é recomendado para pacientes que atendem a esses critérios diagnósticos. Se a mutação for identificada, o monitoramento das famílias afetadas é vital (VILLANI et al. 2016).

OBJETIVO

Avaliar os métodos clínicos e moleculares utilizados no diagnóstico prévio da síndrome de Li-Fraumeni, assim como sua importância para o prognóstico do portador.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa elaborada para analisar a importância do diagnóstico precoce da síndrome de Li-Fraumeni e o risco de desenvolvimento de câncer.

Para a elaboração do trabalho, foram contemplados arquivos científicos, criteriosamente selecionados, de modo a garantir maior embasamento e coesão à revisão. Os dados utilizados foram coletados a partir de casos clínicos, relatos de casos e estudos qualitativos e quantitativos que abordam o diagnóstico prévio, assim como a mutação germinativa do gene TP53 que dá origem à “Síndrome de Li-Fraumeni” (LFS) e sua relevância, com publicações entre 1990 e 2024.

Para a seleção dos artigos utilizados na realização da revisão, foram feitas buscas bibliográficas com base revistas nacionais e internacionais, através de bancos de dados como PubMed, Lilacs, SciELO, Cochrane e Google Acadêmico.

CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME LI-FRAUMENI

Prevalência e Penetrância

Ainda não se conhece a prevalência global das síndromes de Li-Fraumeni (SLF) e de Li-Fraumeni-like (LFL). No entanto, pesquisas realizadas nos Estados Unidos e na Europa sugerem que as mutações germinativas no gene TP53 ocorrem em uma taxa aproximada de 1 em cada 5.000 pessoas (LALLOO et al., 2003; GARBER e OFFIT, 2005).

No Brasil, a prevalência dessas síndromes é relativamente elevada devido à existência de uma mutação fundadora que provoca a troca do aminoácido Arginina (Arg) por Histidina (His) na posição 337 da proteína p53, conhecida como R337H. Essa mutação é encontrada em cerca de 0,3% da população do Sul do Brasil (ACHATZ, 2008).

Pacientes com Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) têm um risco significativamente elevado de desenvolver múltiplos tumores primários ao longo de suas vidas. Estudos iniciais indicaram que, embora o risco de câncer em jovens seja maior, ele se equipara ao da população geral após os 60 anos. O risco de desenvolver câncer antes dos 40 anos é de 50%, comparado a 1% na população geral, e atinge 90% até os 60 anos. Este risco é mais pronunciado em mulheres, principalmente devido ao câncer de mama, que apresenta uma alta taxa de penetrância. Mulheres têm 50% de chance de desenvolver câncer até os 31 anos, enquanto homens atingem essa probabilidade aos 46 anos (BIRCH et al. 1994).

O desenvolvimento de um segundo câncer é comum, especialmente em pacientes que tiveram câncer na infância ou foram expostos à radioterapia. Aproximadamente 57% dos pacientes com SLF desenvolverão um segundo tumor em 30 anos após o primeiro diagnóstico. A antecipação, caracterizada por câncer em idades mais precoces em gerações sucessivas, pode estar relacionada ao encurtamento dos telômeros e à instabilidade genômica. Modificadores genéticos, como polimorfismos no gene MDM2 e no próprio TP53, influenciam a suscetibilidade ao câncer e a idade de início. O encurtamento dos telômeros e variações no número de cópias também contribuem para a variabilidade fenotípica observada entre as famílias afetadas pela SLF (CHOMPRET 2002).

Tumores relacionados

Em 1969, LI e FRAUMENI revisaram registros médicos e atestados de óbito de crianças com rhabdomyosarcoma e identificaram cinco famílias com alta incidência de tumores, incluindo sarcomas infantis e câncer de mama em idade jovem. Essas observações levaram à proposta da Síndrome de Li-Fraumeni (SLF), caracterizada por um padrão hereditário de tumores malignos em idades precoces. Inicialmente, a SLF incluía como critérios principais osteossarcomas, sarcomas de partes moles, câncer de mama pré-menopausa, tumores cerebrais, adrenocorticais e leucemias agudas. Em 1990, a SLF foi associada a mutações germinativas no gene TP53, conhecido por ser frequentemente mutado em tumores malignos esporádicos. Estudos subsequentes confirmaram a presença da mutação TP53 em muitas famílias com esse perfil clínico (ACHATZ, 2015).

Em 1994, BIRCH et al. identificaram uma variante denominada Li-Fraumeni Like (LFL), para famílias que, embora apresentassem tumores típicos em idade precoce, não

preenchem todos os critérios clássicos da SLF. EELES (1995) propôs critérios adicionais para incluir mais famílias no diagnóstico. O espectro tumoral da SLF e LFL foi ampliado com o tempo para incluir melanoma, tumores de células germinativas, gástricos e de Wilms. Estudos destacaram que os seis tumores iniciais (mama, sarcoma, SNC, leucemia, osteossarcoma e adrenocortical) representavam 77% dos tumores em famílias com mutações TP53. BIRCH et al. (2001) revisaram o espectro tumoral em 28 famílias, confirmando a frequência de câncer de mama, sarcomas, tumores adrenocorticais, osteossarcoma, cerebrais e de Wilms (CHOMPRET et al. 2001).

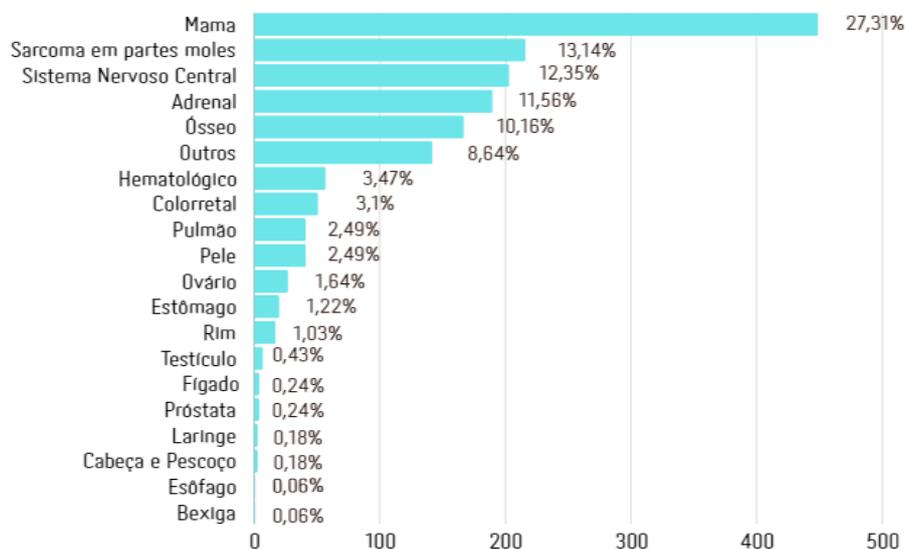
Uma análise retrospectiva de heredogramas e prontuários de 62 famílias com Síndrome de Li-Fraumeni (LFS), utilizando dados do Registro da Síndrome de Li-Fraumeni do Instituto Nacional de Câncer Americano, revelou que 4.9% dos portadores que desenvolveram câncer apresentaram câncer gástrico. Em 22.6% das famílias havia pelo menos um indivíduo com esse tipo de câncer, sugerindo que ele deve ser considerado parte do espectro tumoral da LFS e incluído nos programas de rastreamento para mutações no gene TP53. Na população asiática, um levantamento com 159 portadores de LFS mostrou que o câncer gástrico foi o segundo tumor mais comum (15.8%), atrás apenas do câncer de mama (28.1%) (YURGELUN et al. 2015).

Além disso, um estudo do Registro Familiar de Câncer de Cólon, abrangendo Estados Unidos, Canadá, Austrália e Nova Zelândia, avaliou mutações germinativas no gene TP53 em 457 indivíduos com câncer colorretal diagnosticado aos 40 anos ou menos. Mutações germinativas no gene TP53 foram encontradas em 1.3% dos pacientes, uma incidência comparável às mutações no gene APC, destacando a importância do rastreamento para câncer colorretal em pacientes com a Síndrome de Li-Fraumeni (YURGELUN et al. 2015)

Visto isso, o espectro tumoral e a frequência de tumores associados à Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) continuam sendo temas de debate, especialmente com a observação de novas neoplasias em famílias diagnosticadas com a síndrome. A introdução de painéis multigênicos na oncogenética tem revelado mutações germinativas no gene TP53 em muitos pacientes que não preenchem os critérios tradicionais para LFS, alterando as estimativas de risco de câncer e o espectro de tumores relacionados à síndrome; (VIEIRA et al. 2016).

A diversidade de tipos de câncer e a variação na idade de diagnóstico em portadores de LFS são influenciadas por efeitos específicos das mutações, interações gene-gene, fatores epigenéticos e ambientais. Até 2015, foram descritas 1644 neoplasias em portadores de mutações germinativas no gene TP53 (ACHATZ, 2015).

Tumores associados a mutações germinativas no gene TP53



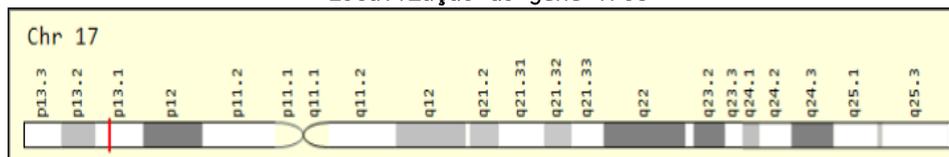
Fonte: Adaptado de ACHATZ; (2015)

MUTAÇÃO NO GENE TP53

Importância e função do gene

No final dos anos 80, Finlay et al. (1989) identificaram o gene TP53 como um supressor de tumor. Localizado no braço curto do cromossomo 17 (17p13.1), conforme mostrado na figura, esse gene possui 11 éxons e codifica uma proteína nuclear tetramérica de 53 kDa (quilodaltons). A proteína atua como um fator transcricional e gera um mRNA com aproximadamente 2500 pb (ACHATZ, 2015).

Localização do gene TP53



Fonte: GeneCards – The human gene database

Conhecido como o “guardião do genoma”, o gene TP53 desempenha um papel crucial na preservação da integridade genética, ao codificar a proteína p53, que por sua vez regula a proliferação e a morte celular em resposta a diversos sinais, incluindo danos ao DNA. A ativação da transcrição do TP53 pode ocorrer devido a situações de estresse como radiação ionizante ou ultravioleta, hipóxia, encurtamento dos telômeros, danos ao DNA e sinalização oncogênica (OREN 2003; LEVINE e OREN, 2009).

Após a tradução do mRNA, a proteína resultante tem uma meia-vida curta, variando de 10 a 30 minutos, e, em condições normais de homeostase celular, seus níveis são mantidos baixos (PICKLEY e LANE, 1993; KUBBUTAT et al., 1997).

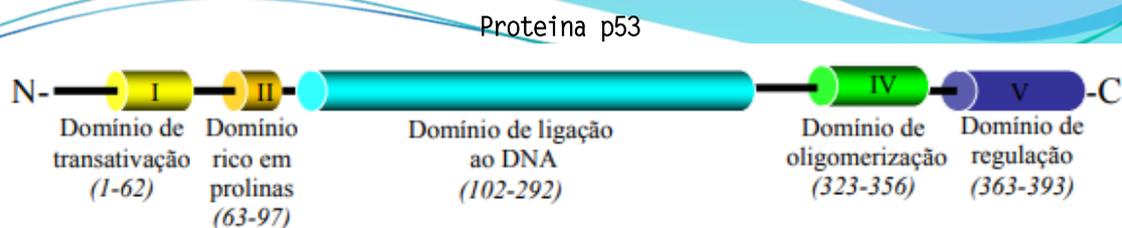
Quando o gene TP53 perde sua função devido a mutações, está associado ao desenvolvimento de câncer em humanos. Mais de 75% dessas mutações resultam na produção de uma proteína de comprimento completo, mas com uma única substituição de aminoácido (mutações missense) (BROWN et al., 2009).

Os indivíduos com essas mutações, que representam um caráter autossômico dominante, tendem a possuir um alelo mutante e um alelo funcional do gene tp53, mas quando o alelo funcional é inativado por mecanismos adquiridos como é descrito pelo modelo de “two-hit” de Knudson (1971), a partir daí a proteína perde sua função, dando origem a um fenótipo mutante e permitindo que as células com dna mutado se proliferem (KNUDSON; 1971).

Proteína p53

A proteína p53 é formada por 363 aminoácidos e tem peso molecular de 53 kDa, ela se liga a sequências específicas de DNA e age como fator de transcrição dos genes reguladores do crescimento celular (CRAWFORD et al. 1981; HAINAUT 1995)

A proteína p53 humana possui cinco domínios, cada um deles responsável por funções específicas. O domínio inicial (aminoácidos 1 a 62), ou amino terminal, é o domínio de transativação, no qual se encontra o sítio de ligação à proteína Mdm2. É seguido por um domínio rico em resíduos de prolina (aminoácidos 63 a 97) e pela região central da p53 (aminoácidos 102 a 292), que abriga o domínio de ligação ao DNA. Este domínio de ligação ao DNA é alvo de mais de 90% das mutações encontradas nos tumores humanos e na SLF e LFL. O domínio de oligomerização (aminoácidos 323 a 356) é fundamental na configuração espacial da proteína p53, responsável pela multimerização da proteína, que se unirá em tetrâmeros. O domínio final é o de regulação (aminoácidos 363 a 393).



Fonte: ACHATZ; (2006)

A proteína p53 é um fator de transcrição expresso constitutivamente nos mais variados tipos celulares e tecidos. Danos ao DNA, tais como quebras ou oxidação do DNA e hipóxia, emitem sinais que ativam a p53. Devido a seu reduzido tempo de atividade, variando de cinco a 20 minutos, a proteína não se acumula no núcleo. Em resposta a certos estímulos a sua produção aumenta e passa então a se acumular no núcleo da célula. Desta forma, a p53 irá exercer o seu efeito através do controle transcricional, ativando ou reprimindo genes específicos envolvidos em sua via, promovendo a parada do ciclo celular, principalmente na fase G1, ou induzindo a célula a apoptose (HAINAUT 1995).

Característica da mutação e seu impacto

De acordo com Weinberg (2008), estudos realizados em 1987 revelaram que alelos do gene TP53 com mutações pontuais são frequentemente encontrados em uma ampla gama de células tumorais humanas. Dados acumulados até 2012 indicam que o gene TP53 está mutado em 30 a 50% dos cânceres humanos mais comuns. Essas mutações no TP53 resultam em variabilidade somática na sequência codificante e estão associadas a 33% de todos os tumores malignos esporádicos, podendo atingir até 50% dos tumores invasivos.. Aproximadamente 84% das mutações no TP53 ocorrem no domínio de ligação ao DNA, codificado pelos éxons 5 a 8. O banco de dados R15 da International Agency for Research on Cancer (IARC) registrou 597 mutações germinativas, 27.580 mutações somáticas e 85 polimorfismos no TP53. (GIACOMAZZI, 2012).

Observa-se as células tumorais com mutações no locus TP53 podem sofrer perda de heterozigossidade, resultando na eliminação do alelo tipo selvagem e na presença de dois alelos TP53 mutantes. Normalmente, a proteína p53 atua como um fator transcricional homotetramérico. No entanto, uma célula que possui um alelo mutado (heterozigota para o gene TP53) expressará tanto o alelo selvagem quanto o mutado. Quando as quatro subunidades da proteína se montam, cada subunidade é escolhida aleatoriamente, levando a uma chance de 1/16 de que todas as combinações sejam funcionais, ou seja, todas as quatro subunidades provenientes do alelo selvagem. As outras 15/16 combinações possíveis terão pelo menos uma subunidade mutada, o que pode comprometer a estabilidade e/ou funcionalidade da proteína. O domínio de ligação ao DNA da p53, presente nos éxons 5-8, é a região mais estudada e associada à SLF/LFL, com a maioria das mutações patogênicas nesta área sendo mutações de ponto que alteram a sequência de ligação específica (CHEN, 2010).

VARIANTE BRASILEIRA R337H

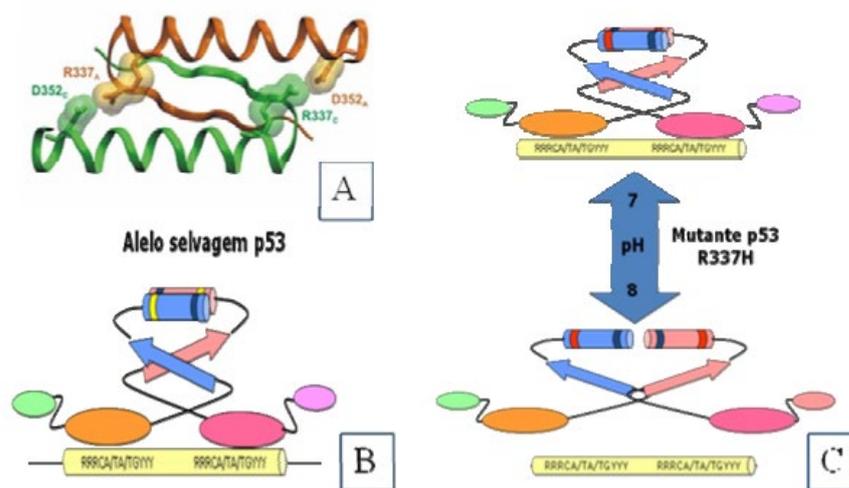
No Brasil, uma mutação fundadora no gene TP53, identificada como c.1010G>A p.Arg337His (NM000546.6) e conhecida como p.R337H, está associada a uma prevalência aumentada da síndrome de Li-Fraumeni (SLF). Estima-se que aproximadamente 0,3% da população das regiões Sul e Sudeste do Brasil carregue essa variante. Embora os cânceres centrais típicos da SLF incluam câncer de mama em idade jovem, câncer adrenocortical, câncer do sistema nervoso central (SNC) e sarcomas, uma gama mais ampla de tumores tem sido observada entre os portadores dessa mutação. Mais recentemente, tem-se notado uma

incidência elevada de câncer de pulmão e tireoide entre indivíduos com a mutação p.R337H (DI GIAMMARINO et al., 2002).

A descoberta de um fenótipo específico relacionado à mutação R337H no gene TP53, associada a câncer adrenocortical (ADR) e descrita por Ribeiro et al. (2001), levou pesquisadores norte-americanos a investigar *in vitro* a proteína mutante R337H, buscando características bioquímicas e biológicas que pudessem explicar seu efeito específico em tumores. É relevante notar que a mutação ocorre em um domínio estrutural bem definido, composto por uma alfa-hélice que desempenha um papel crucial na oligomerização da proteína. A p53 se liga ao DNA na forma de um tetrâmero; cada tetrâmero é formado por um dímero de dímeros, com as proteínas se associando com alta afinidade (MCLURE e LEE, 1998).

O contato entre as alfa-hélices de dois monômeros adjacentes é essencial para a estabilidade do oligômero e, conseqüentemente, para a alta afinidade da p53 na ligação a elementos de resposta e na indução da supressão tumoral por meio da regulação transcricional. O resíduo R337 é responsável por um desses contatos. A cadeia lateral da arginina doa um próton ao resíduo D352 da hélice alfa de um monômero p53 adjacente, formando uma ponte de hidrogênio estável (Figura A). A substituição de arginina por histidina não altera esse contato, pois a histidina também possui radicais NH₂ livres. Assim, a histidina pode doar um átomo de hidrogênio a D352 sob condições fisiológicas (Figura B). Contudo, a histidina tem um pKa menor do que a arginina, e em condições de pH elevado (pH 8,3), ela se desprotona e torna-se incapaz de formar uma ponte de hidrogênio. Como resultado, o oligômero tende a se desestabilizar, comprometendo a capacidade da proteína de se ligar ao DNA. Os pesquisadores utilizaram proteínas recombinantes correspondentes ao domínio de oligomerização e examinaram o efeito do pH sobre essa ligação *in vitro*. Estudos com proteínas transfectadas em linhagens celulares mostraram que a proteína se torna inativa em pH elevado (Figura C) (DI GIAMMARINO et al., 2002).

Mutação do R337H no gene TP53



Fonte: Adaptado de Di Giammarino et. al (2002) Hainaut (2002)

A. Resíduo R337- radical NH₂ da cadeia lateral da arginina.

B. Troca de uma arginina por uma histidina no resíduo R337.

C. Troca de uma arginina por uma histidina no resíduo R337 com alteração de pH.

Portanto, a mutação R337H é um exemplo notável de um mutante cuja atividade é influenciada por características bioquímicas específicas, sendo inativada quando ocorre um aumento no pH. Essa observação sustentou a hipótese do efeito tecido-específico

da mutação R337H. A atividade da proteína pode ser interrompida em determinados tecidos devido a alterações bioquímicas locais, predispondo a tumores apenas em 46 locais onde esse efeito pode se manifestar. É conhecido que pequenas variações no pH intracelular ocorrem durante a apoptose. A apoptose, que ocorre na glândula adrenal para eliminar células durante a intensa remodelação estrutural no último trimestre da vida fetal, pode influenciar a inativação do R337H. Sugeriram que um ligeiro aumento no pH nas células apoptóticas poderia inativar o R337H. Considerando que a apoptose é crucial para a remodelação da glândula adrenal, o grupo propôs que células contendo a mutação R337H sobreviveriam a esse processo, resultando em um grupo de células com vantagens proliferativas e tendência à transformação maligna (GIACOMAZZI, 2012).

Contudo, essa hipótese apresenta algumas questões não resolvidas.

Primeiramente, não está claro por que esse fenômeno ocorre exclusivamente nas células adrenocorticais e não em outras glândulas, como o timo, que também sofre intensa remodelação perinatal. Além disso, não há evidências de que a p53 desempenhe um papel no remodelamento apoptótico da glândula adrenal, uma vez que em camundongos deficientes para TP53, a morfogênese da glândula adrenal permanece normal. Outro fator a considerar é que, devido à ausência de apoptose, esperava-se que a glândula adrenal de portadores da mutação R337H fosse maior, mas isso nunca foi observado em humanos ou em modelos animais (Donehower et al., 2005).

DIAGNÓSTICO

Critérios diagnósticos.

Nos últimos 15 anos, os critérios clínicos para a Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) têm sido ampliados, refletindo um melhor entendimento do espectro tumoral da síndrome e a inclusão de tumores sentinela, como o carcinoma adrenocortical e o carcinoma de plexo coróide. Atualmente, a mutação germinativa no gene TP53 é identificada em 29% dos pacientes referidos para teste genético. Os critérios clássicos, originalmente propostos por Li e Fraumeni, incluem a presença de sarcoma em pacientes com menos de 45 anos e câncer em familiares de primeiro ou segundo grau com idade inferior a 45 anos (BIRCH et al. 1994).

Com o tempo, critérios diagnósticos menos rigorosos foram estabelecidos para identificar a Síndrome de Li-Fraumeni Like (LFL), que compartilha muitos aspectos com a LFS. A mutação no gene TP53 é encontrada em 70-80% dos pacientes que atendem aos critérios clássicos, e em uma frequência menor nas famílias com outros critérios. BIRCH et al. (1994) introduziram critérios adicionais que consideram diagnósticos de câncer na infância, sarcomas e tumores do sistema nervoso central (SNC) antes dos 45 anos.

Os critérios de Eeles (1995) e revisões subsequentes incluíram definições mais abrangentes, permitindo a identificação de indivíduos com probabilidade de portar mutações no TP53. Os critérios de Chompret (2001) também foram estabelecidos para incluir pacientes com câncer antes dos 36 anos e familiares com múltiplos tumores. Em 2008, esses critérios foram revisados para incluir câncer de mama abaixo dos 36 anos, na ausência de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 (BOUGEARD et al. 2008).

Em 2009, os critérios foram novamente atualizados, detalhando a necessidade de câncer do espectro LFS antes dos 46 anos e permitindo testes em indivíduos com história familiar negativa, desde que os tipos de tumor e idades de diagnóstico estivessem dentro dos critérios (TINAT et al. 2009).

Em 2015, uma nova análise manteve os critérios anteriores e adicionou diagnósticos de rhabdomyosarcoma e câncer de mama antes dos 31 anos (BOUGEARD et al. 2015).

Os critérios de Chompret e sua versão modificada são atualmente os mais utilizados para a identificação de famílias e para a indicação de testes genéticos na

A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRÉVIO NA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI
THE IMPORTANCE OF PRIOR DIAGNOSIS IN LI-FRAUMENI SYNDROME

LFS, apresentando uma sensibilidade de 82% a 95% e um valor preditivo positivo de 47% a 58% (FREBOURG et al. 1995; GONZALEZ et al. 2009).

Embora os critérios de Birch e Eeles tenham importância histórica, sua aplicação prática é atualmente menos relevante.

Critérios Diagnósticos para LFS

Critérios Clássicos Li e Fraumeni	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma na infância ou em idade jovem (< 45 anos) E • Familiar 1º grau com câncer < 45 anos E • Familiar 1º ou 2º grau com qualquer câncer < 45 anos ou sarcoma em qualquer idade
Variante Birch	<ul style="list-style-type: none"> • Câncer na infância ou tumor de SNC, sarcoma ou ADR < 45 anos E • Familiar de 1º ou 2º grau com câncer típico da LFS (mama, sarcoma, tumor de SNC, ADR ou leucemia) em qualquer idade E • Familiar de 1º ou 2º grau com qualquer câncer < 60 anos
Critérios de Eeles	<ul style="list-style-type: none"> • LFL-E1: dois ou mais familiares de 1º ou 2º grau com câncer do espectro LFS em qualquer idade (câncer de mama, sarcoma, tumor de SNC, leucemia, ADR, melanoma, câncer de próstata e câncer de pâncreas) • LFL-E2: Probando com sarcoma em qualquer idade E Dois dos seguintes tumores (podendo ser no mesmo indivíduo): câncer de mama < 50 anos de idade e/ou tumor de SNC, leucemia, ADR, melanoma, câncer de próstata, câncer de pâncreas < 60 anos de idade ou sarcoma em qualquer idade
Critérios de Chompret	<ul style="list-style-type: none"> • Probando com câncer de mama, sarcoma, tumor de SNC ou ADR < 36 anos • Familiar de 1º ou 2º grau com câncer < 46 anos ou familiar com múltiplos tumores em qualquer idade OU • Probando com múltiplos tumores incluindo dois tumores do espectro – câncer de mama, sarcoma, tumor de SNC ou ADR, sendo um deles < 36 anos, independente da história familiar OU • Probando com ADR em qualquer idade, independente da história familiar
Chompret Modificado	<ul style="list-style-type: none"> • Probando com tumor do espectro LFS < 46 anos (câncer de mama na pré-menopausa, sarcoma ósseo e de partes moles, tumor de SNC, ADR, leucemia, carcinoma bronquíolo-alveolar de pulmão) E • Um ou mais familiares de 1º ou 2º grau com câncer com tumor do espectro LFS < 56 anos (exceto câncer de mama se o probando teve câncer de mama) ou com múltiplos tumores OU • Probando com múltiplos tumores (exceto múltiplos tumores de mama), dois pertencentes ao espectro LFS e um dos tumores em idade < 46 anos OU • Probando com ADR ou tumor de plexo coróide, independente da história familiar
Chompret 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Os critérios acima e • Probando com rabiomiossarcoma embrionário anaplásico ou câncer de mama < 31 anos, independente da história familiar

Fonte: ACHATZ; (2015).

Sequenciamento do gene TP53

O padrão ouro para a avaliação de mutações germinativas no gene TP53 era, até recentemente, o sequenciamento direto do DNA genômico de todos os éxons codificantes (exons 2 a 11). Este teste é realizado a partir de amostras de sangue ou saliva, onde o DNA é extraído, purificado e dosado, seguido pela amplificação dos éxons por PCR antes da sequenciação. O método de Sanger é frequentemente utilizado, permitindo a leitura das sequências de nucleotídeos. Embora aproximadamente 95% das mutações possam ser detectadas por esse método, alterações como inserções, duplicações ou grandes deleções podem não ser identificadas. Para esses casos, outras técnicas como MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) são recomendadas, especialmente em pacientes que atendem aos critérios diagnósticos da LFS e LFL, mas cujo sequenciamento não revelou mutações deletérias (BOUGEARD et al. 2008; VIEIRA et al. 2016).

Atualmente, o Next Generation Sequencing (NGS) se tornou o novo padrão-ouro, oferecendo sequenciamento mais rápido e econômico e permitindo a análise de múltiplos genes em paralelo (KRATZ et al. 2016).

Isso possibilita a identificação de mutações em pacientes que podem não preencher os critérios para uma única síndrome. O *Whole Exome Sequencing* (WES) e o *Whole Genome Sequencing* (WGS) também são metodologias promissoras, permitindo a análise simultânea de todos os éxons ou do genoma completo, e são especialmente úteis em casos clínicos indefinidos com herança mendeliana. Apesar de sua utilidade, o WES não é o exame de escolha na prática da oncogenética (LEE 2012).

A identificação de mutações já conhecidas na família permite a realização de testes genéticos direcionados para a pesquisa de mutações pontuais. Aproximadamente 73% das mutações no gene TP53 são do tipo missense, que resultam na troca de aminoácidos, enquanto 5.6% são *frameshift* e 8% são alterações nos sítios de *splicing*. Mutações nonsense e duplicações também podem ocorrer, enquanto deleções, embora raras, já foram relatadas (BOUAOUN et al. 2016).

RASTREABILIDADE

O acompanhamento de famílias com a Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) deve visar o rastreamento sistemático e precoce dos portadores. Entretanto, a implementação de estratégias de rastreamento eficazes é dificultada pela diversidade tumoral associada à síndrome, e não há consenso sobre as melhores abordagens. A heterogeneidade dos tumores e a influência de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais complicam a previsão do risco de câncer para portadores de mutações patogênicas no gene TP53. O acompanhamento geralmente envolve exames regulares desde a juventude, o que pode melhorar a sobrevida, apesar de controvérsias em relação ao rastreamento de portadores assintomáticos (BALLINGER et al. 2015).

As diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, 2016) propõem manejos para a redução de risco, incluindo exames clínicos, de imagem e colonoscopia, embora não ofereçam diretrizes específicas para crianças. No Reino Unido, o NICE recomenda ressonância magnética (RM) das mamas anualmente; na Austrália, recomenda-se exame físico anual, RM das mamas entre 20 e 50 anos, e colonoscopia a cada 2 a 5 anos a partir dos 25 anos, dependendo da história familiar. Muitas neoplasias associadas à síndrome, como sarcomas e tumores do sistema nervoso central (SNC), não são rastreadas na maioria dos protocolos (BALLINGER et al. 2015).

Centros especializados propuseram abordagens alternativas, incluindo exames laboratoriais e ressonância magnética de corpo inteiro (RMCI) anualmente (VILLANI et al. 2011).

Estudos realizados no *The Hospital for Sick Children em Toronto*, sugeriu protocolo que inclui RMCI para osteossarcomas e sarcomas, além de RM do crânio, exames de imagem da mama, colonoscopia em adultos e ultrassonografia abdominal em crianças. Durante seis anos de acompanhamento, esse protocolo identificou dez neoplasias em sete dos dezoito portadores assintomáticos participantes, com 100% de sobrevida. Em contraste, no grupo que não aceitou o rastreamento, a sobrevida foi de apenas 21%. Uma atualização revelou uma sobrevida global em 5 anos de 88,8% para os rastreados, comparado a 59,6% para os não rastreados (VILLANI et al. 2011; 2016).

O exame de PET-CT também foi avaliado como opção de rastreamento na LFS. MASCIARI et al. (2008) encontraram tumores malignos em 15 pacientes assintomáticos rastreados com PET-CT. VIEIRA et al. (2015) recrutaram 30 pacientes sem diagnóstico de câncer recente e encontraram alterações em seis, confirmando neoplasias em três casos, mas com três falsos positivos. Apesar da sensibilidade, a alta taxa de falsos positivos e a preocupação com radiação fazem do PET-CT uma opção não recomendada.

No hospital A.C. Camargo Cancer Center em São Paulo, 96 RMCI foram realizadas em 61 portadores assintomáticos de mutações TP53, com uma taxa de positividade de 8,5%.

A investigação adicional confirmou diagnósticos malignos em dois casos, mostrando que o rastreamento por RMCi é viável para detecção precoce de neoplasias malignas com baixas taxas de investigações invasivas desnecessárias (VIEIRA 2015).

Protocolo de rastreamento para portadores de LFS

Crianças	<p>Carcinoma adrenocortical Ultra-som abdominal a cada 3-4 meses Dosagem de cortisol em urina de 24 horas (se possível) Dosagem sérica a cada 3-4 meses: 17-OH-progesterona, testosterona total, DHEAS, androstenediona</p> <p>Tumor SNC RMN crânio 1 vez ao ano</p> <p>Sarcomas ósseos e de partes moles RMN corpo inteiro 1 vez ao ano</p> <p>Leucemia e Linfoma Exame de sangue a cada 4 meses (DHL, VHS e hemograma completo)</p>
Adultos	<p>Carcinoma adrenocortical (dos 18 aos 40 anos) Ultra-som abdominal a cada 3-4 meses Dosagem de cortisol em urina de 24 horas (se possível) Dosagem sérica a cada 3-4 meses: 17-OH-progesterona, testosterona total, DHEAS, androstenediona</p> <p>Câncer de Mama Auto-exame da mama mensal, iniciando aos 18 anos e exame clínico 6/6 meses (a partir dos 20-25 anos ou 5-10 anos antes do caso mais jovem na família) Mamografia e RMN mamas 6/6 meses, intercaladas, a partir de 20-25 anos ou na idade do caso mais jovem na família Considerar mastectomia bilateral redutora de risco</p> <p>Tumor SNC RMN crânio 1 vez ao ano</p> <p>Sarcomas ósseos e de partes moles RMN corpo inteiro 1 vez ao ano e ultra-som de abdome e pélvis 3-4 meses</p> <p>Melanoma Exame dermatológico anual</p> <p>Câncer colorretal Colonoscopia a cada 2 anos, iniciando aos 25 anos ou 10 anos antes do caso mais jovem na família</p> <p>Leucemias e Linfoma Exame de sangue a cada 4 meses (DHL, VHS e hemograma completo)</p>

Fonte: Adaptado de VILLANI et al; (2016)

DISCUSSÃO

Diante dos estudos realizados sobre o tema, pode-se inferir que, apesar de haver pesquisas que buscam uma intervenção terapêutica, como a realizada por ZHOU, RUOJI, et. al. (2017), que buscaram discutir como as metodologias desenvolvidas, mais recentes, se podem ser integradas à plataforma de células-tronco pluripotentes induzidas por LFS, para desenvolver terapias para o câncer de precisão. Hoje ainda não há tratamento estabelecido para a síndrome em questão, porém o diagnóstico precoce é de suma importância para a garantia de uma maior longevidade e qualidade de vida para os portadores. Dessa forma, o teste genético pode ser realizado em crianças, jovens e adultos. Em caso de suspeita da síndrome ou a mutação esteja presente, o acompanhamento clínico da família afetada, podem ajudar na detecção de tumores em estágio inicial, podendo aumentar a sobrevida.

O espectro tumoral da síndrome de Li-Fraumeni é extenso e diverso, o que dificulta seu rastreamento. Dessa forma, exames periódicos devem ser realizados em famílias diagnosticadas com a síndrome como medida preventiva para a detecção de possíveis tumores. O acompanhamento deve incluir exames de imagens para investigação de recidivas e possíveis novos tumores com um programa personalizado de rastreamento em familiares de primeiro e segundo grau. Faz-se importante a elaboração de um heredograma a partir das informações coletadas, com informações sobre todos os familiares, afetados com câncer ou não, grau de parentesco, tipo de tumor e idade ao diagnóstico.

De acordo com o estudo observacional realizado por Villani et al. (2011), mostrou em muitos pacientes, que a detecção precoce de um tumor permite a possibilidade de um tratamento localizado, impedindo a exposição a um tratamento sistemático. Todos os pacientes diagnosticados com tumor no grupo de vigilância estavam vivos no final do acompanhamento, enquanto que 21% dos pacientes que não estavam sob supervisão e rastreamento, através de exames periódicos, como ressonâncias magnéticas, sobreviveram até o final do estudo. Esses resultados apresentam implicações para o uso de práticas de triagem genética preditiva e estratégias de vigilância clínica, as quais são desencorajadas para pacientes com síndrome de Li-Fraumeni, devido à falta de evidências dos benefícios de um diagnóstico precoce de malignidades nesses indivíduos.

A detecção da mutação no gene TP53 através do teste genético se mostra primordial, permitindo que os indivíduos afetados tenham conhecimento sobre a predisposição genética ao câncer, além de identificar familiares portadores mesmo que assintomáticos. Dessa forma, como acompanhamento médico, pode-se reduzir o risco envolvido na síndrome através de protocolos de conduta e rastreamento. Além disso, segundo Hartmann et al. (2001), medidas de intervenções preventivas (cirurgias profiláticas e quimioprofilaxia) apresentam eficiência na redução do risco de câncer em portadores de mutação em diferentes genes, sendo, portanto, vantajoso o conhecimento precoce do indivíduo sobre sua condição patológica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo permitiu obter a confirmação da efetividade do diagnóstico prévio, por meio da implementação da rastreabilidade especializada e métodos de intervenção profilática que possibilitam o tratamento localizado e rápido, evitando o dano e desgaste dos tratamentos sistêmicos, aumentando a qualidade de vida além da sobrevivência dos pacientes. Outro ponto, observa-se como verdadeiro dilema, é o custo do diagnóstico genético especializado envolvendo os testes moleculares, que por mais que busquemos formas de torná-lo mais acessível, como por exemplo o painel multi-genes, com custo reduzido, quando comparado ao método considerado padrão ouro (sanger), só se encontra na necessidade de ser feito uma vez dentro do seu meio familiar. Apesar de não haver métodos concretos de intervenções diretas, análogos a uma “cura”, os estudos mostram que utilizam de técnicas avançadas, como por exemplo a edição gênica e o uso de células tronco pluripotentes, mesmo estarem em andamento as pesquisas, ainda se mostram uma perspectiva positiva para o futuro, no diagnóstico dessa síndrome.

REFERÊNCIAS

ACHATZ, MI. Modificadores de penetrância de mutações germinativas no gene TP53 em famílias brasileiras com diagnóstico clínico da síndrome de Li-Fraumeni e Li-Fraumeni like: impacto dos polimorfismos intragênicos do TP53 e de genes que regulam a atividade da p53. São Paulo; 2008. [Tese de Doutorado-Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].

BALLINGER, Mandy L.; BEST, Ana; MAI, Phuong L.; KHINCHA, Payal P.; LOUD, Jennifer T.; PETERS, June A.; ACHATZ, Maria Isabel; CHOJNIK, Rubens; COSTA, Alexandre Balieiro da; SANTIAGO, Karina Miranda. Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging. *Jama Oncology*, [S.L.], v. 3, n. 12, p. 1634, 1 dez. 2017. American Medical Association (AMA).

<http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.1968>.

BIRCH, A. Hartley AL; Tricker KJ; Prosser J; Condie A; Kelsey AM; Harris M; Jones PH; Binchy A; Crowther D; et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res.* 1994 Mar 1;54(5):1298-304. PMID: 8118819.

Bouaoun L, Sonkin D, Ardin M, Hollstein M, Byrnes G, Zavadil J, Olivier M. TP53 Variations in Human Cancers: New Lessons from the IARC TP53 Database and Genomics Data. *Hum Mutat.* 2016 Sep;37(9):865-76. doi: 10.1002/humu.23035. Epub 2016 Jul 8. PMID: 27328919.

BOUAOUN, L; Sonkin D; Ardin M; Hollstein M; Byrnes G; Zavadil J; Olivier M. TP53 Variations in Human Cancers: New Lessons from the IARC TP53 Database and Genomics Data. *Hum Mutat.* 2016 Sep;37(9):865-76. doi: 10.1002/humu.23035. Epub 2016 Jul 8. PMID: 27328919.

BROWN, David W.; ANDA, Robert F.; TIEMEIER, Henning; FELITTI, Vincent J.; EDWARDS, Valerie J.; CROFT, Janet B.; GILES, Wayne H.. Adverse Childhood Experiences and the Risk of Premature Mortality. *American Journal Of Preventive Medicine*, [S.L.], v. 37, n. 5, p. 389-396, nov. 2009. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2009.06.021>.

CHEN, C., Gross, HG. & Zaidman, A. Analysis of service diagnosis improvement through increased monitoring granularity. *Software Qual J* 25, 437-471 (2017).

<https://doi.org/10.1007/s11219-015-9286-2>

CHOMPRET, Agnès. The Li-Fraumeni syndrome. *Biochimie*, [S.L.], v. 84, n. 1, p. 75-82, jan. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0300-9084\(01\)01361-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0300-9084(01)01361-x).

DIGIAMMARINO, Enrico L.; LEE, Amanda S.; CADWELL, Craig; ZHANG, Weixing; BOTHNER, Brian; RIBEIRO, Raul C.; ZAMBETTI, Gerard; KRIWACKI, Richard W.. A novel mechanism of tumorigenesis involving pH-dependent destabilization of a mutant p53 tetramer. *Nature Structural Biology*, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 12-16, 26 nov. 2001. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nsb730>.

DONEHOWER, Lawrence A.; HARVEY, Michele; SLAGLE, Betty L.; MCARTHUR, Mark J.; MONTGOMERY, Charles A.; BUTEL, Janet S.; BRADLEY, Allan. Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature*, [S.L.], v. 356, n. 6366, p. 215-221, mar. 1992. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/356215a0>.

FETT-CONTE, Agnes C.; SALLES, Andréa B. C. F.. A importância do gene p53 na carcinogênese humana. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 98-102, abr. 2002. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842002000200004>.

FREBOURG, Thierry; LAGERCRANTZ, Svetlana Bajalica; OLIVEIRA, Carla; MAGENHEIM, Rita; EVANS, D. Gareth. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *European Journal Of Human Genetics*, [S.L.], v. 28, n. 10, p. 1379-1386, 26 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-020-0638-4>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19556618/>

GIACOMAZZI, Cristina Rossi; GIACOMAZZI, Juliana; NETTO, Cristina B.O.; SANTOS-SILVA, Patricia; SELISTRE, Simone Geiger; MAIA, Ana Luiza; OLIVEIRA, Viviane Ziebell de; CAMEY, Suzi Alves; GOLDIM, José Roberto; ASHTON-PROLLA, Patricia. Pediatric cancer and Li-Fraumeni/Li-Fraumeni-like syndromes: a review for the pediatrician. *Revista da Associação Médica Brasileira*, [S.L.], v. 61, n. 3, p. 282-289, jun. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.61.03.282>.

GIACOMAZZI, Juliana; GRAUDENZ, Marcia S.; OSORIO, Cynthia A. B. T.; KOEHLER-SANTOS, Patricia; PALMERO, Edenir I.; ZAGONEL-OLIVEIRA, Marcelo; MICHELLI, Rodrigo A. D.; SCAPULATEMPO NETO, Cristovam; FERNANDES, Gabriela C.; ACHATZ, Maria Isabel W. S.. Prevalence of the TP53 p.R337H Mutation in Breast Cancer Patients in Brazil. *Plos One*, [S.L.], v. 9, n. 6, p. 56-62, 17 jun. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0099893>.

GONZALEZ KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, Han JH, Lowstuter K, Longmate J, Sommer SS, Weitzel JN. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1250-6. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6959. Epub 2009 Feb 9. PMID: 19204208.

KNUDSON AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971 Apr;68(4):820-3. doi: 10.1073/pnas.68.4.820. PMID: 5279523; PMCID: PMC389051.

KRATZ, Christian P.; ACHATZ, Maria Isabel; BRUGIÈRES, Laurence; FREBOURG, Thierry; GARBER, Judy E.; GREER, Mary-Louise C.; HANSFORD, Jordan R.; JANEWAY, Katherine A.; KOHLMANN, Wendy K.; MCGEE, Rose. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clinical Cancer Research*, [S.L.], v. 23, n. 11, p. 38-45, 31 maio 2017. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-0408>.

KUBBUTAT, Michael H. G.; JONES, Stephen N.; VOUSDEN, Karen H.. Regulation of p53 stability by Mdm2. *Nature*, [S.L.], v. 387, n. 6630, p. 299-303, maio 1997. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/387299a0>.

LALLOO, Fiona; VARLEY, Jennifer; ELLIS, David; MORAN, Anthony; O'DAIR, Lindsay; PHAROAH, Paul; EVANS, D Gareth R. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. *The Lancet*, [S.L.], v. 361, n. 9363, p. 1101-1102, mar. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12856-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12856-5).

LEVINE, Arnold J.; OREN, Moshe. The first 30 years of p53: growing ever more complex. *Nature Reviews Cancer*, [S.L.], v. 9, n. 10, p. 749-758, out. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2723>.

MAI, Phuong L.; BEST, Ana F.; PETERS, June A.; DECASTRO, Rosamma M.; KHINCHA, Payal P.; LOUD, Jennifer T.; BREMER, Renée C.; ROSENBERG, Philip S.; SAVAGE, Sharon A.. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer*, [S.L.], v. 122, n. 23, p. 3673-3681, 6 ago. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30248>.

MASCIARI S, Dewanwala A, Stoffel EM, Lauwers GY, Zheng H, Achatz MI, Riegert-Johnson D, Foretova L, Silva EM, Digianni L, Verselis SJ, Schneider K, Li FP, Fraumeni J, Garber JE, Syngal S. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med*. 2011 Jul;13(7):651-7. doi: 10.1097/GIM.0b013e31821628b6. PMID: 21552135; PMCID: PMC3595598.

MASTELLARO, Maria J.; SEIDINGER, Ana L.; KANG, Guolian; ABRAHÃO, Renata; MIRANDA, Eliana C. M.; POUNDS, Stanley B.; CARDINALI, Izilda A.; AGUIAR, Simone S.; FIGUEIREDO, Bonald C.; RODRIGUEZ-GALINDO, Carlos. Contribution of the TP53 R337H mutation to the cancer burden in southern Brazil: insights from the study of 55 families of children with adrenocortical tumors. *Cancer*, [S.L.], v. 123, n. 16, p. 3150-3158, 7 abr. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30703>.

PALMERO, Edenir Inêz; SCHÜLER-FACCINI, Lavínia; CALEFFI, Maira; ACHATZ, Maria Isabel Waddington; OLIVIER, Magali; MARTEL-PLANCHE, Ghyslaine; MARCEL, Virginie; AGUIAR, Ernestina; GIACOMAZZI, Juliana; EWALD, Ingrid Petroni. Detection of R337H, a germline TP53 mutation predisposing to multiple cancers, in asymptomatic women participating in a breast cancer screening program in Southern Brazil. *Cancer Letters*, [S.L.], v. 261, n. 1, p. 21-25, mar. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2007.10.044>.

PASKULIN DD, Giacomazzi J, Achatz MI, et al. Ancestry of the Brazilian TP53 c.1010G>A (p.Arg337His, R337H) Founder Mutation: Clues from Haplotyping of Short Tandem Repeats on Chromosome 17p. *PLoS One* 2015; 10:e0143262.

PICKSLEY, Steven M.; LANE, David P.. What the papers say: the p53:mdm2 autoregulatory feedback loop. *Bioessays*, [S.L.], v. 15, n. 10, p. 689-690, out. 1993. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/bies.950151008>.

SANDOVAL, Renata Lazari; MASOTTI, Cibele; MACEDO, Mariana Petaccia de; RIBEIRO, Maurício Fernando Silva Almeida; LEITE, Ana Carolina Rathsam; MEIRELES, Sibeles Inacio; BOVOLIN, Rodrigo Medeiros; SANTINI, Fernando Costa; MUNHOZ, Rodrigo Ramella; JARDIM, Denis Leonardo Fontes. Identification of the TP53p.R337H Variant in Tumor Genomic Profiling Should Prompt Consideration of Germline Testing for Li-Fraumeni Syndrome. *Jco Global Oncology*, [S.L.], n. 7, p. 1141-1150, dez. 2021. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/go.21.00097>.

TRKOVA, M.; HLADIKOVA, M.; KASAL, P.; GOETZ, P.; SEDLACEK, Z.. Is there anticipation in the age at onset of cancer in families with Li-Fraumeni syndrome? *Journal Of Human Genetics*, [S.L.], v. 47, n. 8, p. 381-386, ago. 2002. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s100380200055>.

VIEIRA, Igor Araujo; ANDREIS, Tiago Finger; FERNANDES, Bruna Vieira; ACHATZ, Maria Isabel; MACEDO, Gabriel S.; SCHRAMEK, Daniel; ASHTON-PROLLA, Patricia. Prevalence of the Brazilian TP53 Founder c.1010G>A (p.Arg337His) in Lung Adenocarcinoma: is genotyping warranted in all Brazilian patients?. *Frontiers In Genetics*, [S.L.], v. 12, p. 56-102, 2 fev. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2021.606537>.

VILLANI A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H, Novokmet A, Finlay J, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2011 Jun;12(6):559-67. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70119-X. Epub 2011 May 19. PMID: 21601526.

WOO, Richard A.; MCLURE, Kevin G.; LEES-MILLER, Susan P.; RANCOURT, Derrick E.; LEE, Patrick W. K.. DNA-dependent protein kinase acts upstream of p53 in response to DNA damage. *Nature*, [S.L.], v. 394, n. 6694, p. 700-704, ago. 1998. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/29343>.

YURGELUN, Matthew B.; ALLEN, Brian; KALDATE, Rajesh R.; BOWLES, Karla R.; JUDKINS, Thaddeus; KAUSHIK, Praveen; ROA, Benjamin B.; WENSTRUP, Richard J.; HARTMAN, Anne-Renee; SYNGAL, Sapna. Identification of a Variety of Mutations in Cancer Predisposition Genes in Patients With Suspected Lynch Syndrome. *Gastroenterology*, [S.L.], v. 149, n. 3, p. 604-613, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.006>.

ZHOU R, XU A, GINGOLD J, STRONG LC, ZHAO R, LEE DF. Li-Fraumeni Syndrome Disease Model: A Platform to Develop Precision Cancer Therapy Targeting Oncogenic p53. *Trends Pharmacol Sci*. 2017 Oct;38(10):908-927. doi: 10.1016/j.tips.2017.07.004. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28818333; PMCID: PMC5752137.