

**AVALIAÇÃO DA RESSONÂNCIA NUCLEAR
MAGNÉTICA RÁPIDA DE CORPO INTEIRO NA
DETECÇÃO DE TUMORES EM PACIENTES
PORTADORES DA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI**

DANIELE PAIXÃO PEREIRA

**Dissertação de Mestrado apresentada à
Fundação Antônio Prudente para obtenção do
grau de Mestre em Ciências**

Área de atuação: Oncologia

**Orientadora: Dr^a. Maria Isabel Waddington
Achatz**

Co-Orientador: Dr. Rubens Chojniak

São Paulo

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Pereira, Daniele Paixão

Avaliação da ressonância nuclear magnética rápida de corpo inteiro na detecção de tumores em pacientes portadores da Síndrome de Li-Fraumeni / Daniele Paixão Pereira – São Paulo, 2015.
100p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.

Orientadora: Maria Isabel Waddington Achatz.

Descritores: 1. SÍNDROME DE LI-FRAUMENI. 2. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA/uso diagnóstico. 3. PROGRAMAS DE RASTREAMENTO 4. GENES p53/genética. 5. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais e irmãos - por dividirem comigo esta jornada com carinho e compreensão; pelo incentivo na realização dos meus sonhos e na minha busca por crescimento pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, aos meus queridos pais - Neuza e José Enéas - e aos meus amados irmãos - Marcelo, Anamaria, Juliana, Júnior, Bruno e Beto - por estarem presentes em todos os momentos, compartilhando as alegrias e superando as dificuldades em minha trajetória de vida.

Agradeço a minha Orientadora, Dra. Maria Isabel Achatz, pela acolhida com carinho, pelo aprendizado e por me proporcionar tantas oportunidades.

Agradeço ao meu Co-orientador, Dr. Rubens Chojniak, pela disponibilidade, paciência, ensinamentos e ajuda - essenciais na condução desse trabalho.

Agradeço a todos os pacientes que participaram deste estudo.

Agradeço aos colegas do Departamento de Imagem do A.C. Camargo Cancer Center - Dr. Marcos Duarte Guimarães e Dr. Alex Dias, pela colaboração e disponibilidade.

Agradeço à querida equipe do Departamento de Oncogenética do A.C. Camargo Cancer Center - Amanda França, Gisleine Siqueira, Dra. Maria Nirvana Formiga, Dra. Rima Jibli, Kelvin Andrade, Karina Miranda, Carlos Fragoso, Fernanda Fortes, Cristina Starabay e Lisley Mambelli - pela amizade, ajuda e apoio.

À minha amiga-irmã Juliana Santos, pela amizade eterna, apoio incondicional e incentivo nos momentos de incerteza.

À querida Julina Lopes pelo carinho, apoio e conselhos de vida.

À amiga Adriana Alencar, pelas sugestões e suporte.

Ao Marco Aurélio, pela paciência e por guiar meus passos rumo à evolução e felicidade.

Ao Ricardo Akamine, pelo estímulo e apoio ao meu crescimento profissional – sem os quais eu não teria iniciado esse projeto.

À Tereza Macedo e toda a equipe da Medicina do Trabalho do A.C. Camargo Cancer Center, pela ajuda e amizade.

Aos funcionários da Pós Graduação e do Comitê de Ética em Pesquisa do A.C. Camargo Cancer Center pela ajuda e presteza.

Aos funcionários da Biblioteca do A.C. Camargo Cancer Center - em especial à Suely, por toda a colaboração e disponibilidade.

RESUMO

Pereira DP. **Avaliação da ressonância nuclear magnética rápida de corpo inteiro na detecção de tumores em pacientes portadores da Síndrome de Li-Fraumeni.** São Paulo; 2015. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: A Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) é uma síndrome autossômica dominante rara, relacionada a mutações germinativas no gene *TP53*, que predispõe a um alto risco de desenvolver múltiplos tumores em idade jovem, incluindo câncer de mama na pré-menopausa, sarcomas, carcinoma adrenocortical e tumores cerebrais. A adoção de estratégias de rastreamento para o diagnóstico precoce de tumores em portadores da LFS constitui um grande desafio devido ao amplo espectro tumoral. A ressonância nuclear magnética rápida de corpo inteiro (RMCI) tem sido indicada como exame de rastreamento na detecção de tumores, principalmente sarcomas, em portadores. No Brasil, a LFS apresenta um padrão de mutação diferente de outros lugares do mundo, com predomínio da mutação p.R337H em *TP53*, devido à ocorrência de um efeito fundador, com prevalência de 0,21-0,27% na população do Sul e Sudeste do país.

Objetivo: O objetivo deste estudo é avaliar a utilização da RMCI como estratégia de rastreamento na detecção de tumores em portadores da LFS.

Pacientes e Métodos: Um total de 96 RMCI foram realizadas em 61 portadores de mutações germinativas no gene *TP53*. Destes, 51 pacientes (51/61-83%) eram portadores da mutação p.R337H. Os exames foram realizados no período de 28 meses, sendo que 35 pacientes foram submetidos a duas RMCI com intervalo mínimo de 12 meses. **Resultados:** Do total de 96 RMCI realizadas, obtivemos uma taxa de positividade de 8,5%. Investigações adicionais com exames de imagem foram realizadas em todas as RMCI positivas para definição do diagnóstico. Foi necessária investigação invasiva com biópsia em dois casos (2%) nos quais exames

anatomopatológicos confirmaram os diagnósticos de lesões malignas, sendo um carcinoma de células renais e um condrossarcoma grau 1. Não houve indicação de procedimentos invasivos desnecessários. Ambas lesões malignas diagnosticadas foram detectadas em indivíduos assintomáticos na primeira RMCI a que foram submetidos e em estágio inicial, sendo tratadas com ressecção cirúrgica. Não foram necessários tratamentos adjuvantes de quimioterapia ou radioterapia. A RMCI apresentou alta taxa de sucesso em sua execução (97%) com baixa necessidade de sedação (3%), boa tolerância e aceitação. **Conclusão:** Os resultados deste estudo mostraram que o rastreamento baseado em RMCI é possível na maior parte dos portadores da LFS, permitindo a detecção de neoplasias malignas precocemente e com baixas taxas de reconvocação e de investigações invasivas. Assim, a RMCI pode ser uma importante ferramenta para detecção de tumores em pacientes portadores da LFS.

SUMMARY

Pereira DP. [Evaluation of rapid whole-body magnetic resonance as a screening strategy for cancer detection in patients with Li-Fraumeni syndrome]. São Paulo; 2015. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antonio Prudente].

Introduction: Li-Fraumeni syndrome (LFS) is a rare autosomal dominant syndrome related to germline mutations in the *TP53* gene. It predisposes to a high risk of developing multiple tumors at a young age, including breast cancer in pre-menopausal, sarcomas, carcinoma adrenocortical and brain tumors. The adoption of screening strategies for early diagnosis of tumors in LFS of carriers is a major challenge due to the diverse spectrum of tumors. The rapid whole-body magnetic resonance (RWB-MRI) has been indicated as a screening strategy of tumours for this patients, especially sarcomas. In Brazil, the LFS shows a different pattern of mutation elsewhere in the world, with predominance of p.R337H *TP53* mutation, due to the occurrence of a founder effect, with prevalence of 0.21-0.27% in south/southeast of the country. **Objective:** The aim of this study is to evaluate the use of RWB-MRI as a screening strategy for tumor detection in patients with LFS. **Patients and Methods:** A total of 96 RWB-MRI were performed in 61 carriers of germline mutations in the *TP53* gene. Of these, 51 patients (51/61-83%) carried the Brazilian founder mutation p.R337H. The RWB-MRI were performed in the period of 28 months, and 35 patients underwent two RWB-MRI with a minimum interval of 12 months. **Results:** A total of 96 RWB-MRI were performed with a positivity rate of 8.5%. Further investigation with imaging exams were performed in all the positive RWB-MRI to define the diagnosis. It required invasive investigation with biopsy in two cases (2%) in which histopathological results confirmed the diagnosis of malignancy, including one renal cell carcinoma and grade 1 chondrosarcoma. There was no indication of unnecessary invasive procedures. Both lesions were

detected in asymptomatic individuals in the first RWB-MRI and at an early stage, being treated with surgical resection. Adjuvant chemotherapy or radiation treatments were not necessary. RWB-MRI had a high success rate in its execution (97%) with low need for sedation (3%), good tolerance and acceptance. **Conclusion:** The results of this study showed that screening based on RWB-MRI is possible in most patients with LFS, enabling early detection of malignant tumors and with lower recall rates and invasive investigations. Thus, RWB-MRI can be an important tool for the detection of cancer in patients with LFS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Sítios tumorais descritos associados a mutações germinativas no gene <i>TP53</i>	23
Figura 2	Tipos de mutações germinativas no gene <i>TP53</i> dos 61 pacientes que realizaram a RMCI.....	46
Figura 3	Distribuição dos 61 portadores da LFS incluídos no estudo por faixa etária.....	47
Figura 4A	Porcentagem de tumores diagnosticados previamente ao estudo em 29 dos 61 portadores da LFS incluídos, acompanhados no Departamento de Oncogenética do ACCCC.....	50
Figura 4B	Porcentagem de tumores diagnosticados previamente ao estudo em 23 dos 51 portadores de mutação p.R337H no gene <i>TP53</i> incluídos, acompanhados no Departamento de Oncogenética do ACCCC.....	51
Figura 4C	Porcentagem de tumores diagnosticados previamente ao estudo em 6 dos 10 portadores de outras mutações no gene <i>TP53</i> incluídos, acompanhados no Departamento de Oncogenética do ACCCC.....	51
Figura 5	Fluxograma dos pacientes portadores da LFS selecionados para o estudo, número total de RMCI realizadas e os resultados obtidos.....	53
Figura 6	Fluxograma dos resultados obtidos com a realização da primeira RMCI realizada nos 61 portadores da LFS do ACCCC incluídos no estudo.....	55

Figura 7	Heredograma da Família LFS Y102.....	60
Figura 8	Primeira RMCI realizada na paciente Y0102T000.....	61
Figura 9	RNM Abdome/Pelve realizada na paciente Y0102T000.....	62
Figura 10	Heredograma da Família LFS Y352.....	63
Figura 11	Primeira RMCI realizada na paciente Y0352T000.....	64
Figura 12	RNM Bacia realizada na paciente Y0352T000.....	65
Figura 13	Fluxograma dos resultados obtidos com a realização da segunda RMCI realizada em 35 dos 61 portadores da LFS do ACCCC incluídos no estudo.....	70
Figura 14	RNM mamas realizada pela paciente Y0012T023.....	72
Figura 15	Mamografia realizada pela paciente Y0079T005.....	73
Figura 16	<i>Core biopsy</i> guiada por ultrassonografia realizada pela paciente Y0102T000.....	75
Figura 17	RNM crânio realizada pela paciente Y0352T000.....	76

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Características individuais e/ou familiares que sugerem a presença de uma Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer.....	3
Quadro 2	Critérios Clássicos da LFS.....	6
Quadro 3	Critérios de Chompret Modificado.....	8
Quadro 4	Critérios de Chompret versão 2015.....	9
Quadro 5	Pacientes portadores da LFS em acompanhamento no Departamento de Oncogenética do A.C Camargo Cancer Center	16
Quadro 6	Critérios clássicos de rastreamento.....	18
Quadro 7	Critérios para programa de rastreamento do UK National Screening Committee.....	18
Quadro 8	Estratégias de rastreamento para portadores de mutações germinativas no gene <i>TP53</i> propostas no Protocolo de Toronto..	26
Quadro 9	Estratégias de rastreamento para portadores de mutações germinativas no gene <i>TP53</i> propostas pela NCCN.....	28
Quadro 10A	Neoplasias malignas prévias diagnosticadas nos pacientes portadores da mutação p.R337H acompanhados no Departamento de Oncogenética do ACCCC incluídos no estudo.....	48

Quadro 10B	Neoplasias malignas prévias diagnosticadas nos pacientes portadores de outras mutações no gene <i>TP53</i> (não p.R337H) acompanhados no Departamento de Oncogenética do ACCCC incluídos no estudo.....	49
Quadro 11	Achados das sete RMCI com resultados positivos na primeira etapa do rastreamento e investigação complementar realizada nos sete dos 61 portadores da LFS incluídos.....	57
Quadro 12	Achado da RMCI com resultado positivo na segunda etapa do rastreamento e investigação complementar realizada em um dos 61 portadores da LFS incluídos.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCCC	A.C.Camargo Cancer Center
ADR	Carcinoma Adrenocortical
CAD	Coeficiente aparente de difusão
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
¹⁸F-FDG	¹⁸ F-flúor-2-deoxi-D-glicose
IARC	<i>International Agency for the Research on Cancer</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
LFL	Síndrome de Li-Fraumeni <i>like</i>
LFS	Síndrome de Li-Fraumeni
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada
RMCI	Ressonância nuclear magnética rápida de corpo inteiro
RNM	Ressonância nuclear magnética
SNC	Sistema nervoso central
SPHC	Síndrome de predisposição hereditária ao câncer
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UK NSC	<i>United Kingdom National Screening Committee</i>

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Incidência de Câncer no Mundo e no Brasil	1
1.2	Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer	2
1.3	Síndrome de Li-Fraumeni	4
1.4	Gene <i>TP53</i>	9
1.5	Síndrome de Li-Fraumeni no Brasil e a mutação p.R337H	11
1.6	Rastreamento	16
1.7	Rastreamento na Síndrome de Li-Fraumeni.....	22
1.8	Ressonância Nuclear Magnética Rápida de Corpo Inteiro	31
1.9	Imagem de Ressonância Nuclear Magnética ponderada na sequência de difusão	34
2	JUSTIFICATIVA.....	37
3	OBJETIVOS	39
3.1	Objetivo Principal.....	39
3.2	Objetivos Secundários.....	39
4	PACIENTES E MÉTODOS.....	40
4.1	Desenho do Estudo e Coleta de Dados	40
4.2	Aspectos Éticos	40
4.3	Crítérios de Elegibilidade	41
4.4	Realização da Ressonância Magnética de Corpo Inteiro no rastreamento dos portadores da Síndrome de Li-Fraumeni	42
4.5	Análise estatística.....	44
5	RESULTADOS.....	45
5.1	Resultados obtidos na realização da primeira Ressonância Magnética de Corpo Inteiro	54

5.1.1	Lesões malignas detectadas na primeira Ressonância Magnética de Corpo Inteiro: pacientes Y0102T000 e Y0352T000.....	58
5.1.2	Investigação complementar dos outros pacientes com resultado da primeira Ressonância Magnética de Corpo Inteiro positivo.....	65
5.2	Resultados obtidos na realização da segunda Ressonância Magnética de Corpo Inteiro	68
5.2.1	Investigação complementar da paciente com resultado da segunda Ressonância Magnética de Corpo Inteiro positivo.....	70
5.3	Outras neoplasias malignas detectadas durante o rastreamento dos pacientes portadores da Síndrome de Li-Fraumeni.....	71
6	DISCUSSÃO	77
7	CONCLUSÃO	89
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90

ANEXOS

Anexo 1 Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

Anexo 2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Anexo 3 Apresentação do projeto na categoria pôster no 64th *Annual Meeting of the American Society of Human Genetics* (ASHG), outubro/2014 em San Diego, Califórnia - EUA. (*Abstract/Program Number: 3475T*).

Anexo 4 Apresentação do projeto na categoria pôster no 2015 *ASCO Annual Meeting*, May 29 - June 2, 2015, Chicago, Illinois-EUA, resumo publicado na **J Clin Oncol** 2015; 33(15_suppl):1534. (*Abstract ID: 1534, PosterBoard #:358*).

Anexo 5 Certificado de apresentação do projeto na categoria E-Poster no XXVII Congresso Brasileiro de Genética Médica, 03 a 06 de junho de 2015, Ribeirão Preto-SP.

1 INTRODUÇÃO

1.1 INCIDÊNCIA DE CÂNCER NO MUNDO E NO BRASIL

A incidência de câncer no mundo vem crescendo a cada ano. Segundo as estimativas da Organização Mundial da Saúde-OMS, no ano de 2012 foram diagnosticados 14,1 milhões de casos novos de câncer em todo o mundo. Destes, cerca de 7,4 milhões ocorreram em homens (53%) e 6,7 milhões em mulheres (47%), acarretando no total de 8,2 milhões de mortes por câncer no mesmo ano. A taxa geral de incidência de câncer no mundo no ano de 2012 foi maior para os homens (205 por 100.000) do que mulheres (165 por 100.000). Os quatro tipos mais comuns de câncer no mundo são o câncer de pulmão, câncer de mama, câncer colorretal e câncer de próstata, correspondendo a aproximadamente 42% de todos os casos novos diagnosticados em 2012 (FERLAY et al. 2012).

De acordo com os dados do último censo demográfico realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2010, o Brasil possui uma população de mais de 190 milhões de habitantes, com uma estimativa de cerca de 202 milhões de habitantes em 2014. O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estimou para o ano de 2014 aproximadamente 576 mil novos casos de câncer no Brasil. Destes, o câncer de pele do tipo não melanoma (182 mil casos novos) é apontado como o de maior incidência na população brasileira, seguido pelo

câncer de próstata (70,42 casos novos a cada 100 mil homens), câncer de mama feminina (56,09 casos a cada 100 mil mulheres), câncer colorretal (15,44 casos novos a cada 100 mil homens e 17,24 a cada 100 mil mulheres), pulmão (16,79 casos novos a cada 100 mil homens e 10,75 a cada 100 mil mulheres), estômago (13,19 casos novos a cada 100 mil homens e 7,41 a cada 100 mil mulheres) e colo uterino (15,33 casos a cada 100 mil mulheres) (Ministério da Saúde 2014). Assim, o câncer é considerado como importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Desta forma, faz-se necessária a implementação de medidas que visem a prevenção primária (prevenção da ocorrência) e secundária (detecção precoce) da doença.

1.2 SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER

Com o avanço das técnicas de genética molecular, sabe-se que cerca de 5 a 10% dos cânceres estão relacionados a mutações genéticas herdadas (NAGY et al. 2004). Mutações germinativas em genes de reparo, genes supressores tumorais e oncogenes caracterizam as síndromes de predisposição hereditária ao câncer (SPHC) (TUCKER e FRIEDMAN 2002; GARBER e OFFIT 2005). Baseando-se na estimativa do Ministério da Saúde (2014) para ocorrência de 576 mil novos casos de câncer no Brasil no ano de 2014, estima-se que de 28 a 57 mil (5 a 10%) novos casos de câncer diagnosticados no país no mesmo ano possam ser hereditários. Estes casos

se inserem geralmente em famílias de alto risco nas quais, caso detectada a mutação germinativa, é possível a adoção de estratégias de prevenção e/ou redução de risco.

As SPHC predispõem os indivíduos portadores ao maior risco de desenvolvimento de tumores em idade precoce em comparação à população geral. A presença de algumas características tanto na história pessoal quanto familiar são sugestivas das síndromes de predisposição hereditária ao câncer (Quadro 1).

Quadro 1 – Características individuais e/ou familiares que sugerem a presença de uma Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer

Características das SPHC
(1) ocorrência de múltiplos tumores primários no mesmo órgão ou em órgãos diferentes; (2) tumores primários bilaterais em órgãos pares; (3) tumores multifocais; (4) diagnóstico em idade mais jovem do que o usual; (5) tumores de histologia rara; (6) acometimento em indivíduos de gênero geralmente não afetado; (7) associação de determinados tumores com outras características genéticas, defeitos congênitos ou outras doenças raras; (8) tumor associado a lesões cutâneas relacionadas a determinadas síndromes hereditárias como as genodermatoses; (9) história familiar de câncer, com presença de um familiar em primeiro grau com o mesmo tipo de tumor ou um tumor relacionado; (10) presença de dois ou mais familiares em primeiro grau com tumores no mesmo sítio, tumores de histologia rara ou tumores relacionados a uma síndrome de câncer hereditário; (11) ocorrência de vários casos de um determinado tipo de câncer afetando várias gerações de uma mesma família.

Fonte: Adaptado de WEBER et al. (2001) e LINDOR et al. (2008).

A maioria das SPHC apresenta herança autossômica dominante. Para a detecção dessas síndromes é necessária a avaliação clínica do indivíduo afetado e dos casos de câncer ocorridos na família. O levantamento da história pessoal e familiar de câncer, em pelo menos três gerações, é importante na avaliação quanto ao risco de câncer familiar e na detecção de possíveis portadores (MAI et al. 2012).

Hoje, com a maior disponibilidade de testes moleculares para o diagnóstico de mutações germinativas causadoras das síndromes de susceptibilidade ao câncer, é possível a detecção de portadores sintomáticos e assintomáticos em risco. O reconhecimento e diagnóstico de uma SPHC tem como objetivo proporcionar aos pacientes e seus familiares, estratégias de prevenção do câncer. A realização do aconselhamento genético e o manejo clínico adequado são fundamentais, uma vez que esses indivíduos necessitam acompanhamento multidisciplinar em longo prazo, com estratégias de prevenção e diagnóstico precoce através da realização de exames periódicos e intervenções preventivas em centros especializados, visando minimizar ou evitar o impacto de um diagnóstico de câncer.

1.3 SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

A Síndrome de Li-Fraumeni (LFS; OMIM #151623), descrita pela primeira vez por LI e FRAUMENI em 1969, é uma síndrome rara de predisposição hereditária ao câncer relacionada a mutações germinativas no

gene *TP53* (LI e FRAUMENI 1969a e b; MALKIN et al. 1990). Tem herança autossômica dominante e se caracteriza pelo alto risco de desenvolvimento de múltiplos tumores em indivíduos afetados, tanto na infância quanto no adulto jovem (SRIVASTAVA et al. 1990).

Os tumores mais frequentemente descritos na LFS são os sarcomas de partes moles e osteossarcomas, carcinoma adrenocortical (ADR), câncer de mama em mulheres na pré-menopausa, tumores cerebrais e leucemia (LI et al. 1988; MALKIN et al. 1990). Diversos outros tumores já foram descritos em portadores de mutações germinativas no gene *TP53*, incluindo câncer de pulmão, estômago, próstata, pâncreas, colorretal, melanoma, tumor de células germinativas, além de carcinoma de plexo coróide e tumor de Wilms (HARTLEY et al. 1989; GARBER et al. 1990; HARTLEY et al. 1993; VARLEY et al. 1997).

A LFS é uma síndrome de alta penetrância com expressividade variável. Estima-se que o risco de desenvolver câncer antes dos 30 anos seja de 50% e de 90% até os 60 anos de idade (BIRCH et al. 2001). Acredita-se que cerca de 15% dos portadores da mutação *TP53* irão desenvolver um segundo câncer primário, 4% poderão desenvolver um terceiro tumor e 2% uma quarta neoplasia. Portadores que apresentam tumor na infância são mais susceptíveis ao desenvolvimento de múltiplos tumores primários (HISADA et al. 1998). Segundo estudos realizados nos Estados Unidos da América e na Europa, estima-se que a prevalência de mutações germinativas no gene *TP53* seja de 1:5.000 a 1:20.000 (LALLOO et al. 2003; GONZALEZ et al. 2009). Mais recentemente, a ocorrência da

mutação fundadora p.R337H no gene *TP53* foi descrita em 1:370 a 1:470 indivíduos da população do sul e sudeste do Brasil (CUSTÓDIO et al. 2013; CAMINHA 2015).

O diagnóstico da LFS é inicialmente clínico. Pacientes que desenvolveram sarcomas em idade jovem, antes dos 45 anos e que possuem pelo menos um familiar em primeiro grau portador de qualquer câncer antes dos 45 anos, além de outro parente com câncer em idade precoce recebem o diagnóstico da LFS de acordo com os critérios clássicos da síndrome (LI et al. 1988) (Quadro 2).

Quadro 2- Critérios Clássicos da LFS.

CRITÉRIOS CLÁSSICOS DA LFS
Presença de todos os critérios abaixo: - Probando com sarcoma diagnosticado antes dos 45 anos - Um familiar em primeiro grau com qualquer câncer antes dos 45 anos - Um familiar em primeiro ou segundo grau com qualquer câncer antes dos 45 anos ou um sarcoma em qualquer idade.

Famílias que não preenchem os critérios clássicos da síndrome, mas que apresentam tumores relacionados em idade jovem, foram denominadas Li-Fraumeni *like* (LFL), ou Li-Fraumeni variante. Nestes casos, outros critérios adicionais foram propostos, que ficaram conhecidos como: (1) Critério de Birch, que inclui pacientes com câncer na infância ou sarcoma, tumor de sistema nervoso central (SNC) ou ADR antes dos 45 anos, que além disso possuem um familiar em primeiro ou segundo grau com tumor típico da LFS (sarcoma, câncer de mama, SNC, ADR ou leucemia) em qualquer idade e também um familiar em primeiro ou segundo grau com

qualquer câncer antes dos 60 anos e (2) Critério de Eeles, subdividido em dois tipos: Eeles 1, dois familiares em primeiro ou segundo grau com câncer típico da LFS diagnosticado sem qualquer idade (sarcoma, câncer de mama, tumor SNC, leucemia, ADR, melanoma, câncer de próstata, câncer pancreático); Eeles 2, que inclui probando com sarcoma em qualquer idade e mais um caso de câncer (podendo estar presentes no mesmo indivíduo): câncer de mama diagnosticado antes dos 50 anos e/ou tumor de SNC, leucemia, ADR, melanoma, câncer de próstata, câncer pancreático antes dos 60 anos ou sarcoma em qualquer idade (BIRCH 1994; EELES1995).

Atualmente, o critério proposto por CHOMPRET et al. (2001), revisado por TINAT et al. (2009), denominado critério de Chompret modificado, é o critério utilizado no diagnóstico da síndrome variante. Apresenta sensibilidade e especificidade estimadas de 82% a 95% e 47% a 58%, respectivamente (FREBOURG et al. 2001; GONZALEZ et al. 2009) (Quadro 3). Diferente dos outros critérios propostos, o critério de Chompret modificado propõe o diagnóstico mesmo quando há apenas um caso de câncer, em pacientes com diagnóstico de tumor de plexo coróide e carcinoma adrenocortical, independente da história familiar de câncer. A inclusão foi baseada num estudo onde foi avaliada a presença de mutações germinativas no gene *TP53* em um grupo de oito pacientes com diagnóstico de tumor de plexo coróide em idade jovem e um grupo de 21 pacientes com diagnóstico de carcinoma adrenocortical. Foram detectadas mutações germinativas em 100% dos pacientes com tumor de plexo coróide e em 67% dos pacientes com carcinoma adrenocortical, sugerindo-se assim, uma forte associação desses tumores com a LFS, principalmente se detectados na infância (GONZALEZ et al. 2009).

Quadro 3 - Critérios de Chompret Modificado.

CRITÉRIOS DE CHOMPRET MODIFICADO	
Presença de um dos seguintes:	
▪	Probando com tumor pertencente ao espectro de tumores da LFS (sarcoma de partes moles, osteossarcoma, tumor cerebral, câncer de mama pré-menopausa, ADR, leucemia, câncer de pulmão bronquíolo alveolar) antes dos 46 anos e um familiar em primeiro ou segundo grau com um tumor da LFS (exceto câncer de mama se o probando tem câncer de mama) antes dos 56 anos ou com múltiplos tumores;
▪	Probando com múltiplos tumores (exceto tumores múltiplos de mama), dois dos quais pertencentes ao espectro LFS e o primeiro antes dos 46 anos;
▪	Probando diagnosticado com ADR ou tumor de plexo coróide, independente da história familiar.

Um estudo publicado este ano, detectou a presença de mutações germinativas no gene *TP53* em 6% de pacientes com diagnóstico de câncer de mama antes dos 31 anos que não preenchiam os critérios de Chompret. Além disso, foi observado que o rabdomiossarcoma é o sarcoma de partes moles mais comum em portadores da LFS e a taxa de detecção de mutação em *TP53* em crianças com rabdomiossarcoma sem história pessoal ou familiar sugestiva da síndrome foi de 52%. Diante dos resultados encontrados, o grupo propôs uma nova versão para os critérios de Chompret, com a inclusão de pacientes com câncer de mama diagnosticado antes dos 31 anos, além de indivíduos com diagnóstico de rabdomiossarcoma (BOUGEARD et al. 2015) (Quadro 4).

Quadro 4 - Critérios de Chompret versão 2015.

CRITÉRIOS DE CHOMPRET VERSÃO 2015	
Apresentação Familiar	Probando com tumor pertencente ao espectro de tumores da LFS (sarcoma de partes moles, osteossarcoma, tumor cerebral, câncer de mama pré-menopausa, ADR) antes dos 46 anos e pelo menos um familiar em primeiro ou segundo grau com um tumor da LFS (exceto câncer de mama se o probando tem câncer de mama) antes dos 56 anos ou com múltiplos tumores
Múltiplos tumores primários	Probando com múltiplos tumores (exceto tumores múltiplos de mama), dois dos quais pertencentes ao espectro LFS e o primeiro diagnosticado antes dos 46 anos
Tumores raros	Probando diagnosticado com ADR, tumor de plexo coroide ou rabdomiossarcoma embrionário subtipo anaplásico, independente da história familiar
Câncer de mama em idade jovem	Câncer de mama diagnosticado antes dos 31 anos

1.4 GENE *TP53*

O *TP53* (OMIM *191170) é um gene supressor tumoral, localizado no braço curto do cromossomo 17 (17p13.1) contendo 11 éxons, sendo o primeiro deles não codificante. Produz a proteína p53 que exerce um papel importante em vários processos celulares, agindo na proliferação celular, apoptose e estabilidade do genoma (MALKIN et al. 1990; LEVINE et al. 1991). A p53 é ativada frente a situações de estresse ou dano celular. Interage em diversas vias celulares no mecanismo da carcinogênese e atua na inibição do ciclo celular, possibilitando seu reparo ou levando à apoptose, na tentativa de conter e proteger a propagação de células com danos no DNA. Além disso, sua ativação resulta em vários outros efeitos, incluindo a

manutenção da estabilidade genética, indução da diferenciação celular, produção de matriz extracelular, dentre outros. Na maioria dos cânceres em seres humanos, há perda da função da proteína p53 e mutações somáticas no gene *TP53* são responsáveis pela sua inativação em cerca de metade desses tumores (VOGELSTEIN et al. 2000).

Na década de 90, a LFS foi associada a mutações germinativas no gene *TP53*, transmitidas com herança autossômica dominante. Foi realizado um estudo com cinco famílias que apresentavam uma ou mais características da LFS que foram submetidas ao seqüenciamento da região codificante do gene *TP53*, sendo detectadas mutações germinativas nas cinco famílias testadas (MALKIN et al. 1990). Mutações germinativas no gene *TP53* são encontradas em cerca de 70% a 80% das famílias que preenchem os critérios clássicos da LFS (VARLEY 2003).

Até o momento, são mais de 760 mutações germinativas diferentes descritas no gene *TP53*, com cerca de 70% das mutações do tipo *missense*, decorrentes da substituição de um único nucleotídeo no domínio de ligação ao DNA, localizadas em regiões preferenciais (*hot spots*) e que promovem alterações no aminoácido da proteína p53. As mutações no gene *TP53* causam a inativação ou produção anômala da p53, com consequente falha no mecanismo de supressão tumoral, predispondo assim ao desenvolvimento de tumores malignos (OLIVIER et al. 2002; VARLEY 2003; PETITJEAN et al. 2007; International Agency for the Research on Cancer-IARC 2013). Mutações somáticas no gene *TP53* também são encontradas na maioria dos cânceres (PETITJEAN et al. 2007; OLIVIER et al. 2010).

1.5 SÍNDROME DE LI-FRAUMENI NO BRASIL E A MUTAÇÃO p.R337H

A população brasileira portadora da LFS apresenta um padrão de mutação diferente de outros lugares do mundo, com predomínio da mutação p.R337H (ACHATZ et al. 2007). A prevalência desta mutação na região sul e sudeste do Brasil é de aproximadamente 0,21% a 0,27% e possui uma penetrância menor que as outras mutações germinativas relacionadas à LFS. Os portadores apresentam um risco cumulativo de cerca de 50 a 60% para um amplo espectro de tumores (PIOVEZAN 2006; PALMERO et al. 2008; CUSTÓDIO et al. 2013; CAMINHA 2015).

A mutação p.R337H ocorre no domínio de oligomerização da proteína p53. A troca de uma arginina por uma histidina tende a desfazer o oligômero em condições de aumento do pH, impedindo que a proteína se ligue ao DNA. Desse modo, sua atividade pode ser interrompida em um determinado tecido dependendo de alterações bioquímicas locais, predispondo à ocorrência de tumores em sítios onde ocorrem variações de pH. Durante a embriogênese, alterações de pH intracelular podem ocorrer induzindo a apoptose, assim como em situações de remodelamento tissular. Diante dessas observações, foi formulada a hipótese de efeito tecido específico da mutação p.R337H, pois o aumento de pH em células apoptóticas da glândula adrenal inativam a p.R337H sobrevivendo ao processo de apoptose, podendo ocorrer proliferação e malignização destas células. (MCLURE e LEE 1998; DI GIAMMARINO et al. 2002).

No sul do Brasil, em 2001, foi observado o aumento na incidência de carcinomas adrenocorticais em crianças, ocorrendo 10 a 15 vezes mais frequentemente que no restante do mundo (RIBEIRO et al. 2001). O ADR é raro, com frequência aumentada em crianças portadoras da Síndrome de Beckwith-Wiedemann e em portadores da LFS (TANK e KAY 1980; LI et al. 1988; MALKIN et al. 1990; PARKIN et al. 1998).

No estudo conduzido por RIBEIRO et al. (2001), foram avaliadas 36 crianças portadoras de ADR, provenientes de 34 famílias, sendo 29 meninas e sete meninos com idade média de três anos ao diagnóstico, sem história familiar de câncer relevante. O DNA germinativo destes pacientes foi analisado para todas as regiões codificadoras do gene *TP53*. Nesse estudo, foi detectada uma mutação *missense* no éxon 10 do gene *TP53*, que gerava a troca de uma arginina por uma histidina no códon 337, afetando a região de oligomerização da proteína. A mutação denominada p.R337H foi encontrada em 35 crianças das 36 analisadas (97,2%) e foi considerada uma mutação tumor específica (RIBEIRO et al. 2001).

Frente à alta ocorrência de tumores adrenocorticais associados a mutação p.R337H verificada pelo grupo de RIBEIRO et al. (2001), foi iniciado em 2005 no estado do Paraná, um estudo para avaliar a frequência da mutação na população do estado. Os pesquisadores receberam o apoio do governo do Paraná, que incluiu o teste para detectar a ocorrência da mutação p.R337H na triagem neonatal, ou teste do pezinho, e mais de 171.000 crianças nascidas no estado foram testadas (CUSTÓDIO et al. 2013). Neste estudo, a mutação foi detectada em 461 crianças, com uma

prevalência estimada de 0,27%. Foi proposto um protocolo de vigilância para esses pacientes e, durante o período do estudo, 11 crianças portadoras da mutação p.R337H desenvolveram ADR, correspondendo a 2,39% (11/461) do total de portadores detectados enquanto que apenas 2 crianças dentre as não portadoras tiveram o diagnóstico de câncer adrenocortical no período (CUSTÓDIO et al. 2013). Assim, a Assembleia Legislativa do Estado do Paraná decretou no ano de 2008 o projeto de lei nº 268/2008, tornando-se obrigatória a realização do exame molecular de DNA para a detecção da mutação p.R337H no gene *TP53* em todos os recém-nascidos do estado.

Posteriormente, o estudo realizado por GARRITANO et al. (2010), demonstrou a existência de efeito fundador para a mutação p.R337H na região sul do Brasil. Foram selecionados 48 portadores da mutação p.R337H entre 11 famílias brasileiras estabelecidas no país há pelo menos três gerações e uma família de origem portuguesa, para análise do haplótipo do gene *TP53*. Os resultados obtidos demonstraram que os portadores da mutação carregavam o mesmo haplótipo, indicando que esta teria origem de um ancestral comum. A maioria dessas famílias são provenientes de cidades distribuídas ao longo de uma rota conhecida por ser a principal rota usada por comerciantes (tropeiros) portugueses nos séculos XVIII e XIX, sugerindo que a mutação p.R337H pode ter se originado de um fundador de origem portuguesa. A circunstância histórica e a penetrância relativamente baixa antes dos 30 anos podem ter contribuído para a manutenção dessa mutação patogênica na população (GARRITANO et al. 2010).

O espectro de tumores em famílias portadoras da mutação p.R337H é similar a outras mutações germinativas, porém observa-se que o ADR é duas vezes mais frequente nessas famílias, sugerindo que a mutação p.R337H acarrete elevada susceptibilidade a esse tumor. A penetrância de tumores ADR dessa mutação é estimada em 2,39% em crianças portadoras até os 5 anos de idade e acredita-se que chegue a 10% até os 12 anos de idade (FIGUEIREDO et al. 2006; CUSTÓDIO et al. 2013). No entanto, não se trata de uma mutação tumor específica como sugerida em estudos anteriores. Outros tumores foram verificados em famílias p.R337H brasileiras portadoras da LFS que manifestaram amplo espectro tumoral típico da síndrome, incluindo o câncer de mama em mulheres na pré-menopausa, tumores cerebrais, sarcomas de partes moles e ADR (ACHATZ et al. 2007).

Atualmente, 195 pacientes com diagnóstico molecular da LFS estão registrados no banco de dados do Departamento de Oncogenética do A.C.Camargo Cancer Center (ACCCC), incluindo 43 pacientes procedentes de outras instituições dos estados de São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. Dos 152 pacientes do ACCCC, 118 (77%) são portadores da mutação p.R337H e 34 (23%) são portadores de outras mutações patogênicas ou deleções no gene *TP53*. Todos os pacientes que realizaram o exame molecular receberam aconselhamento genético pré e pós teste. Dentre os 152 pacientes do ACCCC com teste positivo para mutação germinativa, 27 pacientes foram a óbito. Dos 125 restantes, 77 estão em acompanhamento periódico no

departamento de Oncogenética do ACCCC e realizam o rastreamento semestralmente com exames complementares para diagnóstico precoce de tumores. No entanto, 48 pacientes não estão em acompanhamento ambulatorial por diversos motivos, tais como perda de seguimento, acompanhamento médico na cidade de origem ou em outro serviço (Quadro 5). Do total dos 152 pacientes portadores da LFS em acompanhamento no departamento de Oncogenética, 89 (89/152 – 58,5%) pacientes foram diagnosticados previamente com câncer, um segundo tumor primário foi diagnosticado em 36 pacientes (36/152 – 23,7%) e destes, 15 pacientes (15/152 – 10,0%) tiveram diagnóstico de três ou mais neoplasias malignas.

Quadro 5 - Pacientes portadores da LFS em acompanhamento no Departamento de Oncogenética do A.C Camargo Cancer Center.

Tipo de Mutação em TP53	Número de Famílias	Número de Indivíduos	Óbitos	Em Rastreamento
p.R337H	43	118	16	65
p.R337C	1	1	0	0
p.T125T	2	9	1	6
p.K132X	1	2	0	1
p.V143M	1	1	1	0
p.P152L	1	2	1	0
p.V173M	1	3	1	0
p.H193R	1	1	0	0
p.M237I	1	1	0	0
p.R248Q	1	1	1	0
p.Val274_Cys277del	1	1	0	1
p.V197M	1	3	1	1
p.R213Q	1	1	1	0
p.H214Q	1	1	0	0
p.S241Y	1	1	1	0
IVS8+1G>A	1	3	1	2
del exon 4	1	1	1	0
del exon 5-11	1	1	1	0
p.R306X	1	1	0	1
Total	62	152	27	77

1.6 RASTREAMENTO

Rastreamento é definido pelo *United Kingdom National Screening Committee* (UK NSC) como um processo de identificação de pessoas aparentemente saudáveis que podem estar em maior risco para uma doença ou condição patológica, com o objetivo de reduzir o risco de um resultado adverso ou de fornecer informações sobre o risco (UK NSC 2015a). Consiste na realização de testes ou exames diagnósticos, preferencialmente de baixo custo, em uma população assintomática para determinada doença pré-clínica. Assim, o rastreamento é realizado em indivíduos que têm a

doença, mas que ainda não apresentam sintomas, visando prevenir ou retardar a doença avançada pela detecção e tratamento precoces, reduzindo assim a morbidade e mortalidade da doença entre os indivíduos rastreados, além de melhorar a qualidade de vida (COLE e MORRISON 1980; MORRISON 1992; Ministério da Saúde 2010).

O rastreamento não é isento de riscos, pois apesar de objetivar a detecção precoce de doença, pode acarretar em intervenções diagnósticas e/ou terapêuticas desnecessárias e, até mesmo, danosas aos indivíduos (TESSER 2006a e b). Os riscos dos programas de rastreamento, além dos efeitos adversos relacionados ao exame diagnóstico, também incluem resultados falso-negativos, falso-positivos, biópsias desnecessárias e danos psicológicos aos pacientes, como preocupação e ansiedade. Durante o rastreamento, um resultado de exame positivo nem sempre confirma o diagnóstico de câncer, pois geralmente outros exames complementares mais específicos serão necessários para estabelecer um diagnóstico definitivo. O paciente que será submetido ao rastreamento deverá ser informado dos riscos e benefícios dos procedimentos envolvidos e deve consentir sua realização.

WILSON e JUNGNER (1968) estabeleceram alguns critérios para a implantação de programas de rastreamento, objetivando determinar as condições mais adequadas para o rastreio, principalmente quando realizado pelo sistema público de saúde. Os critérios propostos considerados como "padrão-ouro" estão descritos no Quadro 6.

Quadro 6 - Critérios clássicos de rastreamento

Critérios clássicos de rastreamento de Wilson e Jungner
1. A condição a ser rastreada deve ser um importante problema de saúde 2. Deve haver um tratamento eficaz para pacientes com doença reconhecida 3. Deve haver condições disponíveis para diagnóstico e tratamento 4. Deve haver possibilidade de detecção precoce 5. Deve haver um método de detecção adequado 6. O método deve ser aceitável para a população 7. A história natural da doença deve ser bem conhecida 8. Deve haver uma política de saúde adequada para o seguimento desses pacientes 9. O custo (incluindo rastreamento e tratamento) deve ser compatível com o orçamento destinado ao sistema de saúde 10. Os riscos, físicos e/ou psicológicos, devem ser menores do que os benefícios. Fonte: WILSON e JUNGNER (1968).

Atualmente, baseando-se nos critérios de WILSON e JUNGNER (1968), outras abordagens mais ampliadas para determinar os critérios para rastreamento foram propostas, como a do UK NSC (2015b). (Quadro 7)

Quadro 7 - Critérios para programa de rastreamento do UK National Screening Committee.

Critérios para programa de rastreamento - UK National Screening Committee.
Idealmente, todos os seguintes critérios devem ser atendidos antes do rastreamento ser iniciado: A Condição 1. A doença deve representar um importante problema de saúde 2. A epidemiologia e a história natural da doença, incluindo o desenvolvimento do estado latente, devem ser bem conhecidas e deve haver um estágio pré-clínico (assintomático) detectável 3. Todas as intervenções eficazes de prevenção primária devem ser implementadas na medida do possível 4. Se os portadores de uma mutação são identificadas como resultado do rastreamento, a história natural das pessoas com essa condição deve ser entendida, incluindo as implicações psicológicas. O Teste 5. Deve haver um teste de rastreamento simples, seguro, preciso e validado 6. A distribuição dos valores de teste na população-alvo deve ser conhecida e um nível de corte adequado deve ser definido

Cont/ Quadro 7

7. O teste deve ser aceitável para a população
8. Deve haver uma política de saúde acordada sobre a continuação da investigação diagnóstica de indivíduos com um resultado positivo no rastreamento e sobre as opções disponíveis para esses indivíduos
9. Se o teste for para pesquisa de mutações genéticas, os critérios utilizados para selecionar o subconjunto de mutações a serem abrangidas pelo rastreamento, se todas as mutações possíveis não estão sendo testados, devem ser claramente definidos

O Tratamento

10. Deve haver um tratamento eficaz ou intervenção para pacientes identificados através da detecção precoce, com evidências de tratamento precoce levando a melhores resultados do que o tratamento tardio
11. Deve haver políticas baseadas em evidências sobre para quais indivíduos deve ser oferecido tratamento e o tratamento adequado a ser oferecido
12. O manejo clínico da condição e dos resultados dos paciente deve ser otimizado em todos os centros de saúde antes da participação em um programa de rastreamento

O Programa de Rastreamento

13. Deve haver evidência de que o programa de rastreio é eficaz na redução da mortalidade ou morbidade. Caso o rastreio se destine apenas à prestação de informações (ex. Síndrome de Down, triagem de portadores da fibrose cística), deve haver evidências que o teste mede o risco com precisão. As informações que são fornecidas sobre o teste e seu resultado deve ser compreensível para o indivíduo que está sendo rastreado
14. Deve haver evidências de que o programa de rastreio completo (teste, procedimentos diagnósticos, tratamento/intervenção) é clinicamente, social e eticamente aceitável para os profissionais de saúde e ao público
15. O benefício do programa de rastreio devem compensar o dano físico e psicológico (causada pelo teste, procedimentos de diagnóstico e tratamento)
16. O custo do programa de triagem (incluindo testes, diagnóstico e tratamento, administração, treinamento e garantia de qualidade) deve ser economicamente equilibrada em relação às despesas com assistência médica como um todo (avaliação de custo-benefício)
17. Todas as outras opções para gerenciar a condição devem ser consideradas, para garantir que nenhuma intervenção mais rentável poderia ser utilizada
18. Deve haver um plano de gestão e acompanhamento do programa de triagem e um conjunto de normas de controle de qualidade
19. Deve haver profissionais capacitados e instalações adequadas para teste, diagnóstico, tratamento e manutenção do programa antes do seu início
20. Informação baseada em evidências, explicação sobre as consequências do teste, investigação e tratamento, devem ser disponibilizados aos potenciais participantes para ajudá-los a fazer uma escolha informada
21. As decisões sobre parâmetros como critérios de elegibilidade para a redução do intervalo do rastreamento e para aumentar a sensibilidade do processo devem ser cientificamente justificável para o público
22. Se o rastreamento for para uma mutação genética, o programa deve ser aceitável para as pessoas identificadas como portadoras e outros membros da família.

O interesse em rastreamento em câncer é crescente e, cada vez mais, novas técnicas de imagem e protocolos são desenvolvidos para otimizar a avaliação e rastreamento de tumores em indivíduos portadores das SPHC, visando o diagnóstico precoce. Para que um programa de rastreamento seja efetivo, deve abranger a maioria da população susceptível para que ocorra redução da morbimortalidade. Além disso, um exame de imagem para ser útil como exame de rastreamento deve ter alta sensibilidade (capacidade de detectar indivíduos com a doença) e especificidade (capacidade de excluir o diagnóstico nos indivíduos que não tem a doença), para que resulte em pequenas taxas de resultados falso-positivos e falso-negativos. Deve ainda evitar o *overdiagnosis* (sobre diagnóstico) decorrente da detecção de uma condição subclínica (pseudo-doença) durante o rastreamento, diagnosticada antes de apresentar sinais e sintomas e que não necessita intervenção terapêutica. Isto ocorre quando há a detecção de um resultado falso-positivo ou quando uma condição benigna é erroneamente classificada como maligna (BLACK 2000).

A escolha adequada de um exame de imagem depende de vários fatores, como disponibilidade, confiabilidade, conforto para o paciente, tempo gasto na sua realização, necessidade de sedação e/ou anestesia, exposição à radiação e custo-benefício (MONSALVE et al. 2011). Diagnósticos incidentais inesperados podem ser frequentemente detectados pelos exames de rastreamento e resultados falso-positivos ou falso-negativos podem ocorrer, assim como a necessidade de exames

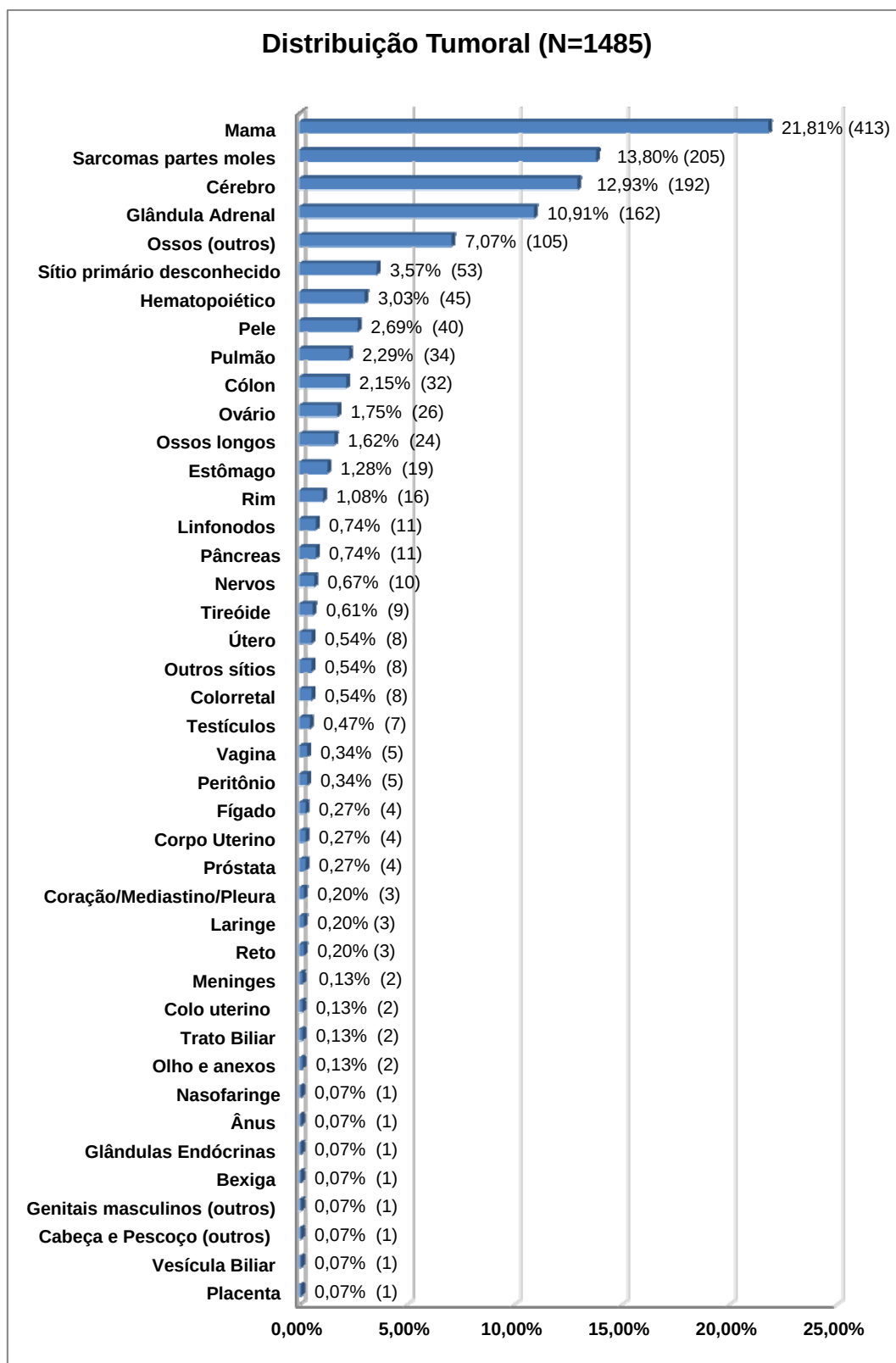
subsequentes em caso de resultados duvidosos (SCHAEFER e SCHLEMMER 2006).

Ao se avaliar a efetividade de um exame utilizado como rastreamento, alguns vieses de estudo podem ocorrer, que são: (1) Viés de seleção, quando os grupos comparados no estudo possuem características diferentes, podendo influenciar o desfecho; (2) Viés de tempo de antecipação, quando se compara a taxa de sobrevida entre duas populações e a população rastreada terá resultado melhor pois não se considera o período assintomático da história natural da doença; (3) Viés de tempo de duração, que ocorre devido à variação da velocidade de progressão da doença e de seu comportamento biológico; (4) Viés do sobre diagnóstico, que ocorre devido a detecção de pseudodoença ou doença latente, que permanecerá latente mesmo na ausência do rastreamento (GATES 2001).

O estabelecimento de um programa de rastreamento eficaz é um processo complexo (OBUCHOWSKI et al. 2001). Dessa forma, a implementação de um programa de rastreamento em pacientes portadores da LFS deve levar em consideração os critérios propostos pela literatura para rastreamento.

1.7 RASTREAMENTO NA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

Em vista do elevado risco de desenvolvimento de neoplasias primárias nos portadores da LFS, faz-se necessária a vigilância frequente desses indivíduos para que se consiga detectar os tumores precocemente, com maiores chances de sucesso no tratamento. O rastreamento nesses pacientes é dificultado pelo espectro tumoral amplo e variado. Segundo informações do banco de dados do *International Agency for the Research on Cancer* (IARC), são cerca de 1485 tumores descritos localizados em diversos órgãos, distribuídos em mais de 40 sítios tumorais, com predomínio dos tumores de mama (Figura 1) (PETITJEAN et al. 2007; IARC 2013).



Fonte: IARC (2013).

Figura 1 - Sítios tumorais descritos associados a mutações germinativas no gene *TP53*.

Os tumores mais comuns em crianças portadoras da síndrome são os osteossarcomas, ADR, tumores SNC e sarcomas de partes moles. Em adultos, os tumores predominantes são câncer de mama e sarcomas de partes moles (BOUGEARD et al. 2015).

Não há nenhum consenso estabelecido com estratégias de rastreamento para os pacientes portadores da LFS (VARLEY 2003).

O estudo realizado por VILLANI et al. (2011), no *The Hospital for Sick Children* (Sick Kids), em Toronto-Canadá, propôs um protocolo de rastreamento com exames bioquímicos e de imagem para diagnóstico precoce de tumores em portadores da LFS (Quadro 8). O estudo sugeriu a realização da ressonância nuclear magnética rápida de corpo inteiro (RMCI) tanto em pacientes adultos quanto pediátricos, como um método de rastreamento para osteossarcomas e sarcomas de partes moles, associada à ressonância nuclear magnética de crânio, exames para rastreamento de lesões de mama e colorretais em adultos, além de ultrassonografia abdominal e exames laboratoriais para detecção de ADR em crianças. Nesse estudo, foram avaliadas oito famílias portadoras da LFS, cujos indivíduos foram separados em dois grupos: o primeiro, com 18 indivíduos, que concordaram em participar do rastreamento realizando exames de acordo com o protocolo proposto e o segundo, com 16 indivíduos que por escolha própria decidiram por não realizar nenhum tipo de rastreamento. No período de seis anos em que o estudo foi conduzido, no grupo submetido ao rastreamento o protocolo identificou um total de 10 neoplasias em sete dos 18 portadores assintomáticos participantes. Foram diagnosticados cinco

tumores malignos (dois carcinomas de plexo coróide, dois carcinomas adrenocorticais e um sarcoma) e cinco lesões não malignas (três gliomas baixo grau, um adenoma de tireóide e uma síndrome mielodisplásica), com sobrevida desse grupo de 100% ao término do estudo. Desses tumores, um foi diagnosticado pela RMCI, sendo um sarcoma de partes moles (fibrohistiocitoma maligno) em uma paciente do sexo feminino de 30 anos de idade. Já no grupo sem rastreamento, 10 dos 16 indivíduos desenvolveram câncer, todos com apresentação sintomática. Foram diagnosticados dois carcinomas de plexo coróide, dois meduloblastomas, um rabdomiossarcoma, um osteossarcoma, um astrocitoma anaplásico, um neuroblastoma, uma leucemia mielóide aguda, um meningioma maligno, um carcinoma de pulmão e um carcinoma de mama. A sobrevida nesse grupo foi de 21% ao final do estudo (VILLANI et al. 2011).

Esse estudo mostrou a viabilidade da aplicação de um protocolo de rastreamento e da utilização da RMCI para portadores da LFS, uma vez que a detecção precoce de tumores permitiu abordagens de tratamento mais efetivas e maior sobrevida. Além disso, foi o primeiro estudo publicado que utilizou a RMCI para rastreamento de tumores em portadores da LFS (VILLANI et al. 2011).

Quadro 8 - Estratégias de rastreamento para portadores de mutações germinativas no gene *TP53* propostas no Protocolo de Toronto.

Rastreamento	Crianças portadoras de Mutação <i>TP53</i>
ADR	- Ultrassonografia abdominal e pélvica a cada 3-4 meses, - Análise Urina completa a cada 3-4 meses, - Exames de sangue a cada 4 meses: Beta-HCG, alfa-fetoproteína, 17-OH-Progesterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, androstenediona.
Tumor Cerebral	- Ressonância Nuclear Magnética de encéfalo anualmente.
Sarcoma ósseo e de partes moles	- Ressonância Nuclear Magnética rápida de corpo inteiro anualmente.
Leucemia ou Linfoma	- Exames de sangue a cada 4 meses: hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS), desidrogenase láctica (LDH).
Rastreamento	Adultos portadoras da Mutação <i>TP53</i>
Câncer de Mama	- Autoexame das mamas mensal a partir dos 18 anos, - Exame clínico das mamas a cada 6 meses, a partir dos 20-25 anos ou 5 a 10 anos antes do caso de câncer de mama mais precoce na família; - Mamografia e Ressonância Nuclear Magnética das mamas a partir dos 20-25 anos ou idade individualizada de acordo com história familiar; - Considerar mastectomia bilateral como redução de risco.
Tumor Cerebral	- Ressonância Nuclear Magnética de encéfalo anualmente.
Sarcoma ósseo e de partes moles	- Ressonância Nuclear Magnética rápida de corpo inteiro anualmente, - Ultrassonografia abdominal e pélvica a cada 6 meses
Câncer Colorretal	- Colonoscopia a cada 2 anos, a partir dos 40 anos ou 10 anos antes do caso mais precoce de câncer de cólon na família.
Melanoma	- Exame dermatológico anual.
Leucemia ou Linfoma	- Hemograma completo a cada 4 meses, - Dosagens de VHS e LDH a cada 4 meses.

Fonte: VILLANI et al. (2011).

Nos Estados Unidos, a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) publica anualmente diretrizes para o manejo e redução de risco por meio de exames de imagem em adultos portadores da LFS (Quadro 9). A estratégia proposta visa sobretudo, o rastreamento de lesões em mama através da mamografia e ressonância magnética de mamas iniciadas em idade jovem e lesões colorretais através de colonoscopia. No entanto, o rastreamento proposto para outros órgãos é inespecífico. A NCCN não sugere diretrizes específicas para crianças portadoras da síndrome.

Desde o ano de 2013, as diretrizes da NCCN sugerem como opção a utilização da RMCI para rastreamento de tumores, principalmente sarcomas ósseos e de partes moles, exceto os tumores de mama e colorretais, já que existem estratégias de rastreamento específicas para esses tumores. Em 2015, a NCCN passou a indicar formalmente a realização da RMCI anualmente. Atualmente, o Departamento de Oncogenética do ACCCC utiliza as diretrizes da NCCN para o acompanhamento dos pacientes portadores da síndrome.

Quadro 9 - Estratégias de rastreamento para portadores de mutações germinativas no gene *TP53* propostas pela NCCN.

Rastreamento	Adultos portadores da LFS
Mulheres em risco para Câncer de Mama	- Auto-exame das mamas a partir dos 18 anos. - Exame clínico das mamas a cada 6-12 meses, a partir dos 20-25 anos ou 5-10 anos antes do caso mais precoce na família (o que vier primeiro). Rastreamento da mama: - 20-29 anos: ressonância magnética das mamas (RNM Mamas) anualmente (preferível) ou mamografia (se a RNM mamas não estiver disponível); - 30-75 anos: RNM mamas e mamografia anual; - >75 anos: manejo individualizado; - Discutir mastectomia como redução de risco e AG sobre o grau de proteção, risco de câncer e opções de reconstrução.
Risco para outros tumores	- Exame físico anual abrangente, inclusive exame neurológico. - Radioterapia deve ser evitada quanto possível. - Considerar colonoscopia a cada 2-5 anos, a partir dos 25 anos ou 5 anos antes do caso mais precoce na família (o que vier primeiro). - Realizar exame dermatológico anual. - Realizar RMCI anualmente e a RNM de encéfalo pode ser avaliada em conjunto com a RMCI ou separadamente; - Rastreamento adicional de acordo com a história familiar; - Orientação sobre os sinais e sintomas de câncer.
Crianças em risco	- Informar pediatras sobre os riscos de tumores infantis em famílias afetadas.

Fonte: NCCN (2013).

Estudos prévios avaliaram o uso da tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) para rastreamento em portadores da LFS. A PET-CT é um exame de imagem que possibilita o escaneamento do corpo inteiro de maneira não invasiva, com potencial de detecção de tumores em estágio precoce. É utilizada em Oncologia para estadiamento tumoral e na avaliação de recidiva e resposta terapêutica (CHEN et al. 2004; SCHODER

e GONEN 2007). Sua utilização associada ao uso de uma molécula de glicose marcada com flúor radioativo, o ^{18}F -fluorodeoxiglicose (^{18}F -FDG), possibilita a aquisição de imagens da atividade metabólica glicolítica celular. As células tumorais malignas apresentam alto metabolismo glicolítico em comparação aos tecidos normais e esse maior consumo de glicose pode ser detectado pela ^{18}F -FDG (JUWEID e CHESON 2006). Porém, sua utilização expõe os indivíduos submetidos ao exame à radiação ionizante.

Em 2008, foi realizado um estudo avaliando-se a utilização da PET-CT com ^{18}F -FDG na detecção de neoplasias em pacientes assintomáticos portadores de mutação no gene *TP53* (MASCIARI et al. 2008). Neste estudo foi possível a detecção de tumores em estádios tratáveis em 20% dos pacientes participantes, sugerindo-se benefícios na utilização como exame de rastreio. Segundo o estudo, a dose de radiação recebida na realização de uma única PET-CT de corpo inteiro com ^{18}F -FDG equivale à metade do limite de exposição em um ano para trabalhadores expostos à radiação e é de duas a três vezes menor que a dose da radiação terapêutica (MASCIARI et al. 2008).

Após o estudo de MASCIARI et al. (2008), nas diretrizes da NCCN para a LFS foi sugerida a realização da PET-CT com ^{18}F -FDG como exame de rastreamento para neoplasias malignas. Diante disso, um estudo conduzido pelo Departamento de Oncogenética do ACCCC entre 2009 e 2011, avaliou o uso PET-CT com ^{18}F -FDG na detecção de tumores em 30 pacientes portadores da LFS. Uma concentração anormal de ^{18}F -FDG foi detectada em 20% (6/30) dos pacientes, sendo necessários outros exames

complementares para melhor avaliação e quatro pacientes necessitaram de biópsias. Foram confirmadas lesões malignas em três pacientes (3/30 - 10%), incluindo um câncer de pulmão (estádio IIB), um câncer de ovário (estádio IV) e um câncer de mama metastático. As outras lesões não malignas diagnosticadas nos 3 pacientes restantes incluem um cisto de Bartolin e hiperplasias linfonodais reacionais. O estudo apontou que a PET-CT com ^{18}F -FDG pode ser um exame apropriado para detecção de tumores em portadores da LFS (NOGUEIRA et al. 2015).

No entanto, alguns estudos sugerem evitar a exposição à radiação ionizante em pacientes portadores da LFS, devido ao risco aumentado de desenvolvimento de novas neoplasias primárias. Acredita-se que mutações germinativas no gene *TP53* levariam a uma maior sensibilidade para a carcinogênese radio-induzida (LIMACHER et al. 2001). O estudo realizado por HISADA et al. (1998) mostrou que, de um total de 30 pacientes portadores da LFS com múltiplos tumores primários, nove receberam tratamento com radioterapia para a primeira neoplasia e destes, seis desenvolveram um segundo tumor entre três a 22 anos após a exposição à radiação. Há ainda relatos na literatura de pacientes portadores da LFS que, após tratamento do primeiro câncer com radioterapia, desenvolveram tumores subsequentes como sarcomas de partes moles, câncer de pulmão e câncer colorretal (LIMACHER et al. 2001; SALMON et al. 2007). Um estudo recente mostrou que 30% dos portadores de mutação germinativa no gene *TP53* que receberam radioterapia para o tratamento de um tumor primário,

desenvolveram um segundo tumor em uma média de 10,7 anos após o tratamento (BOUGEARD et al. 2015).

Assim, a indicação da PET-CT com ^{18}F -FDG nesses pacientes deve ser cautelosa, embora não haja evidências de que de exposição à radiação com a sua realização possa ser um fator de risco para o desenvolvimento de novas neoplasias malignas. Diante disso, a utilização da RMCI em portadores da LFS mostra-se mais indicada em relação à PET-CT, devido à ausência de exposição à radiação ionizante.

Os pacientes portadores da LFS devem ser informados do espectro tumoral ao qual estão sob risco, da variedade de expressão da síndrome dentro de uma mesma família e das dificuldades em se realizar o rastreamento. Mesmo aqueles que já apresentaram algum tipo de neoplasia devem ser orientados a continuar realizando os exames de vigilância, devido ao risco de desenvolverem novos tumores primários. As diretrizes para rastreamento nesses pacientes permanecem incertas por falta de evidências de efetividade. Mais estudos são necessários para uma melhor avaliação da aplicação de protocolos de vigilância em longo prazo (HISADA et al. 1998).

1.8 RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA RÁPIDA DE CORPO INTEIRO

Com o avanço tecnológico e a modernização dos métodos de imagem, recentemente foi possível a adoção da ressonância nuclear magnética rápida de corpo inteiro (RMCI) como novo método de diagnóstico

radiológico na prática clínica. É uma técnica que consiste na aquisição de imagens de todo o corpo (crânio, tórax, abdome, pelve e extremidades) com o paciente posicionado em decúbito dorsal com as pernas estendidas e os braços alinhados ao longo do corpo. As imagens são obtidas nos planos axiais e coronais em sequências rápidas, e são utilizadas técnicas de reconstruções tridimensionais (SCHICK 2005; SCHMIDT et al. 2010; CANALE et al. 2014).

As sequências utilizadas são as sequências tradicionais T1, T2 e STIR em associação à sequência de difusão (VILANOVA e BARCELÓ 2008). A sequência em difusão vem sendo cada vez mais utilizada e pode fornecer informações sobre celularidade e necrose do tecido (PADHANI et al. 2009).

Cabe ressaltar que o principal objetivo da RMCI é a realização do rastreamento de lesões, não sendo utilizada para avaliação anatômica detalhada como os estudos de imagem dirigidos especificamente para uma determinada região do corpo (KAVANAGH et al. 2003).

A RMCI vem sendo utilizada no diagnóstico de várias doenças sistêmicas, inclusive na avaliação de neoplasias malignas (SCHMIDT et al. 2010). Apresenta alta resolução em partes moles, além de alta sensibilidade e especificidade na detecção de lesões malignas, sendo capaz de detectar um amplo espectro de lesões (LADD e LADD 2007; LADD 2009). Suas aplicações em Oncologia consistem na avaliação de metástases à distância, com elevado potencial para detecção e a caracterização de lesões hepáticas, cerebrais e ósseas; no estadiamento de neoplasias

hematológicas e também na avaliação de resposta terapêutica (LAUENSTEIN et al. 2006; CASALI et al. 2010; CANALE et al. 2014). Tem sido proposta também como exame de imagem para rastreamento precoce de tumores em pacientes portadores de síndromes de predisposição hereditária ao câncer (MONSALVE et al. 2011).

Suas principais vantagens são a ausência de exposição à radiação ionizante; a não utilização de contraste; ausência de efeitos adversos; a alta sensibilidade e especificidade na detecção de lesões malignas, além de ser utilizada em pacientes adultos e pediátricos (LADD e LADD 2007). Suas limitações consistem no tempo de realização com cerca de 30 minutos ou mais; a necessidade de sedação em alguns pacientes, principalmente em crianças, uma vez que é necessária a imobilização para a adequada obtenção das imagens; a detecção de lesões incidentais e resultados falso-positivos, que necessitam exames complementares ou mesmo a realização de biópsias; a disponibilidade limitada no país, sendo realizada em poucos centros com radiologistas experientes na técnica e o alto custo do equipamento e estrutura necessária. Ainda não há dados suficientes sobre a relação custo/benefício real para o paciente com a realização da RMCI (LAUENSTEIN et al. 2006).

As contra indicações para a realização da RMCI são as mesmas relacionadas a ressonância magnética. As contra indicações absolutas consistem em presença de marcapasso cardíaco, holter, implantes dentários magnéticos, prótese coclear metálica, fixadores ortopédicos metálicos externos, desfibrilador implantável, clips de aneurisma cerebral

ferromagnéticos, bombas de infusão e monitor de pressão intracraniana. Há também as contra indicações relativas, como claustrofobia, gravidez (devendo-se evitar no primeiro trimestre) e lactação (SHELLOCK e CRUES 2004, MRI Safety 2015).

A utilização da RMCI como método de rastreamento em pacientes assintomáticos na prática clínica ainda é controverso, principalmente porque é necessária a avaliação de sua efetividade na detecção precoce de tumores e da relação custo-benefício com implicações clínicas e psicológicas para os pacientes (SCHAEFER e SCHLEMMER 2006).

1.9 IMAGEM DE RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA PONDERADA NA SEQUÊNCIA DE DIFUSÃO

A técnica de imagem de ressonância magnética ponderada em difusão, muito utilizada na avaliação de isquemia cerebral, vem sendo cada vez mais utilizada como método diagnóstico para a avaliação do paciente com câncer (JOHNSTON et al. 2007; PADHANI et al. 2009; PADHANI 2011).

A obtenção de imagens em difusão baseia-se no movimento aleatório das moléculas de água gerado devido à agitação térmica nos espaços extracelular, intracelular e intravascular dos tecidos biológicos, chamado de movimento Browniano, que é influenciado pela celularidade e integridade das membranas celulares (TUNG et al. 2001; PADHANI et al. 2009). Quanto maior a celularidade e integridade das membranas do tecido, maior será a

restrição ao movimento das moléculas de água, como ocorre, por exemplo, no tecido tumoral. Por outro lado, o movimento das moléculas de água é menos restrito em áreas de baixa celularidade ou com maior ruptura de membranas. Assim, com a difusão é possível obter intensidade de sinal e contraste através da difusividade da água, que é variável entre os tecidos.

É possível realizar a análise qualitativa e quantitativa da difusão. A análise qualitativa pode ser realizada através da interpretação da intensidade de sinal nas imagens obtidas em diferentes valores de "b", um fator de atenuação medido em segundos por milímetro quadrado, relacionado com a força dos gradientes aplicados na difusão. Assim, quanto maior for o valor de b, mais forte é o coeficiente de difusão e maior o grau de atenuação de sinal (HERNETH et al. 2003; PADHANI et al. 2009). A análise quantitativa do sinal é calculada pelo coeficiente aparente de difusão (CAD), um parâmetro diretamente proporcional à difusão (PADHANI 2011). Tanto a análise quantitativa quanto a qualitativa podem ser influenciadas pela presença de barreiras que dificultam a difusão de moléculas de água, gerando níveis de contraste variados em diferentes tecidos. Assim, cada tipo de tecido biológico apresenta um nível de intensidade de sinal e CAD próprios (PADHANI et al. 2009; PADHANI 2011). Lesões malignas apresentam caracteristicamente uma combinação de maior celularidade, desorganização tecidual e aumento do espaço extracelular, que contribuem para o movimento reduzido das moléculas de água, gerando imagens hiperintensas em difusão e um valor baixo do CAD, enquanto que lesões benignas e tecidos normais apresentam valores mais elevados do CAD.

Alterações no CAD estão inversamente correlacionadas com as mudanças na celularidade (HAMSTRA et al. 2007; KOH e COLLINS 2007).

A obtenção de imagens em difusão é vantajosa, pois trata-se de um método não invasivo, rápido de executar, que não requer a administração de contraste intravenoso, sem exposição à radiação ionizante; além disso, fornece informações qualitativas e quantitativas, podendo ser útil na avaliação de lesões tumorais e no diagnóstico diferencial de lesões benignas e malignas (PADHANI et al. 2009).

Assim, a RMCI com difusão pode ser uma ferramenta promissora em Oncologia, podendo ser utilizada no rastreamento de tumores, além de auxiliar no diagnóstico diferencial de lesões benignas e malignas e na avaliação de resposta terapêutica (PADHANI et al. 2009).

2 JUSTIFICATIVA

A LFS é uma síndrome hereditária que predispõe ao alto risco para o desenvolvimento de câncer em idade precoce. Inicialmente descrita como uma síndrome rara na população mundial, atualmente é conhecida como uma síndrome sub-diagnosticada. No Brasil, esta síndrome é mais frequente do que em qualquer outro lugar no mundo. A prevalência da mutação p.R337H no gene *TP53* na região sul e sudeste do Brasil é alta, acometendo de 0,21 a 0,27% da população, tornando-se um desafio para a saúde pública do país (PIOVEZAN 2006; PALMERO et al. 2008; CUSTÓDIO et al. 2013; CAMINHA 2015).

Os portadores de mutações no gene *TP53* apresentam alto risco de desenvolvimento de um amplo espectro de tumores ao longo da vida. A mutação p.R337H tem penetrância diferente da maior parte das mutações germinativas conhecidas no gene *TP53*. No entanto, até o momento, estudos para caracterizar o risco para o desenvolvimento de tumores e a idade de desenvolvimento de câncer em portadores desta mutação não foram realizados.

Devido ao alto risco de desenvolvimento de câncer nos portadores da LFS, faz-se necessária a adoção de estratégias de rastreamento visando a detecção de tumores precocemente. O rastreamento nesses pacientes é dificultado pelo espectro tumoral amplo.

A RMCI é um exame de imagem que vem sendo utilizado no rastreamento de tumores em pacientes portadores de síndromes de predisposição hereditária ao câncer (MONSALVE et al. 2011). Sua utilização nos pacientes portadores da LFS foi avaliada pela primeira vez no estudo realizado por VILLANI et al. (2011) e vem sendo recomendada nas diretrizes da NCCN como parte da estratégia de rastreamento de tumores nos portadores da LFS desde 2013. A RMCI visa a detecção de tumores relacionados à síndrome, exceto tumores de mama e colorretais, uma vez que existem estratégias de rastreamento propostas especificamente para esses tumores.

Assim, como a RMCI vem sendo indicada pelas atuais diretrizes da NCCN e todos os pacientes acompanhados no Departamento de Oncogenética do ACCCC recebem a orientação e solicitação de exames de acordo com essas diretrizes, esse estudo se propõe avaliar a experiência inicial da utilização da RMCI no rastreamento dos pacientes portadores da síndrome acompanhados no departamento, principalmente nos portadores da mutação germinativa p.R337H no gene *TP53*, já que nenhum estudo sobre o assunto foi realizado no Brasil.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

O objetivo principal deste estudo é avaliar a experiência inicial com o uso da RMCI como exame de imagem no rastreamento de tumores relacionados em pacientes portadores da LFS acompanhados no Departamento de Oncogenética do ACCCC.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 1 Avaliar a aceitação e adesão ao método pelos indivíduos incluídos no estudo, assim como taxa de sucesso na execução da RMCI.
- 2 Avaliar a taxa de positividade dos resultados obtidos pela RMCI, a taxa de reconvocação, investigações adicionais necessárias e a taxa de detecção de câncer.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO E COLETA DE DADOS

Foi realizado um estudo observacional transversal, no qual foram analisados dados referentes aos resultados das RMCI realizadas no período de janeiro de 2013 a maio de 2015, pelos pacientes portadores de mutações germinativas no gene *TP53* em acompanhamento no Departamento de Oncogenética do ACCCC.

A coleta de dados dos resultados da RMCI foi dividida em duas etapas distintas, sendo que na primeira etapa foram coletados os dados obtidos dos resultados da primeira RMCI realizada por cada um dos pacientes incluídos no estudo e na segunda etapa foram coletados os dados de uma segunda RMCI realizada cerca de 12 meses após a primeira, uma vez que a realização da RMCI tem periodicidade anual conforme as recomendações da NCCN adotadas pelo Departamento de Oncogenética do ACCCC.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente - A.C.Camargo Cancer Center-SP (Projeto de Pesquisa nº. 1832/13), sendo aprovado em 26 de dezembro de 2013 (Anexo 1).

Os pacientes incluídos no estudo foram esclarecidos em relação aos objetivos e métodos do estudo. Foi obtido consentimento informado de todos os indivíduos que concordaram em participar da pesquisa através de assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) - Anexo 2. Para pacientes pediátricos, foi obtido TCLE dos responsáveis.

4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos nesse estudo os pacientes portadores da LFS, acompanhados no Departamento de Oncogenética do ACCCC entre Janeiro de 2013 e Maio de 2015, elegíveis pelos seguintes critérios de inclusão:

- 1 Pacientes com diagnóstico confirmado por análise molecular do gene *TP53* com presença de mutação patogênica;
- 2 Pacientes sem evidência de neoplasia maligna atual;
- 3 Pacientes apresentando ou não história pregressa de câncer;
- 4 Pacientes de qualquer faixa etária;
- 5 Pacientes que não realizaram RMCI previamente ao estudo;
- 6 Pacientes que concordarem em participar do estudo, com assinatura do consentimento livre e esclarecido.

Os seguintes critérios de exclusão foram adotados:

- 1 Pacientes com câncer metastático;
- 2 Pacientes com contraindicações absolutas à realização da RMCI;
- 3 Gravidez ou lactação;
- 4 Pacientes que se recusaram a assinar o TCLE.

4.4 REALIZAÇÃO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO NO RASTREAMENTO DOS PORTADORES DA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

A RMCI foi solicitada para os pacientes portadores da LFS, pelo médico, durante as consultas de rotina no Departamento de Oncogenética do ACCCC. Sua realização teve periodicidade anual, de acordo com a preconização da NCCN, visando o rastreamento de tumores relacionados à LFS, exceto tumores de mama e colorretais, uma vez que existem estratégias de rastreamento proposta específicas para esses tumores. Como a RMCI foi considerada fundamental no protocolo de Toronto (Quadro 8) e é recomendada nas diretrizes da NCCN desde 2013, já faz parte da rotina de acompanhamento desses pacientes e não foi custeada pelos pesquisadores, sendo cobertas pelas fontes pagadoras habituais. Os pacientes incluídos no estudo não foram convocados fora da rotina necessária para o acompanhamento.

As RMCI foram realizadas em datas diferentes ao longo dos 28 meses do estudo, uma vez que os pacientes não foram convocados para a realização do exame. Resultados de RMCI realizadas antes da aprovação do CEP foram coletados após obtenção do TCLE dos pacientes.

A técnica de RMCI utilizada pelo Departamento de Imagem do ACCCC constitui na aquisição de imagens pelas técnicas spin eco e turbo spin eco através de sequências coronais ponderadas em T1 e em T2 STIR; e através de sequências axiais ponderadas em difusão STIR para pesquisa

de eventuais sítios de intensidade de sinal anômalo. Foram realizadas também reformatações dos planos coronais, reconstruções tridimensionais e fusão das sequências obtidas, para análise e interpretação das imagens. O aparelho utilizado é de 1,5 T (Signa Excite HD; GE Healthcare, Milwaukee, EUA) com bobina corpórea e poder de gradiente máximo de 33 mT/m e taxa de pulso de 160 mT/m/s, sem a administração de contraste paramagnético.

A interpretação das imagens das RMCI realizadas no ACCCC foi realizada por médicos radiologistas com experiência na técnica de RMCI, utilizando-se a estação de trabalho Advantage Windows versão 4.2_07; GE Healthcare, Milwaukee, EUA e para a análise da sequência de difusão foi utilizado o software comercial Functool; GE Healthcare, Milwaukee, EUA.

Após a realização da RMCI, todos os pacientes retornaram em suas consultas de rotina no Departamento de Oncogenética para avaliação dos resultados e continuidade do rastreamento e aconselhamento genético.

O resultado de cada RMCI foi considerado como: (1) positivo, caso apresentasse lesão classificada como suspeita para malignidade ou indeterminada e (2) negativo, caso apresentasse lesão classificada como provavelmente benigna ou ausência de lesões.

Os pacientes que apresentaram resultado da RMCI considerado como positivo, após retorno nas consultas de rotina no Departamento de Oncogenética, foram encaminhados para avaliação com outros especialistas e/ou investigação adicional com exames complementares, a critério do médico assistente. Os pacientes que apresentaram resultado da RMCI considerado como negativo, não necessitaram investigação complementar.

Neste estudo não houve grupo controle pois a RMCI é o exame padrão de cuidado para esses pacientes.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram utilizadas análises estatísticas descritivas para as variáveis de interesse para a descrição da casuística. Para a população do estudo foram obtidas características demográficas, sociais e clínicas. Para os resultados da RMCI foram descritas as seguintes variáveis radiológicas: (1) taxa de sucesso, correspondente a performance da RMCI, avaliada através do número de exames realizados sem complicações e sem necessidade de sedação/anestesia; (2) taxa de positividade, correspondente ao número de RMCI que apresentaram resultado positivo, com uma ou mais lesões suspeitas para malignidade ou lesões indeterminadas; (3) taxa de reconvocação, correspondente ao número de pacientes com necessidade de investigação complementar após o resultado da RMCI e (4) taxa de detecção de câncer, equivalente ao número de neoplasias malignas diagnosticadas pela RMCI.

Foram utilizadas frequências e porcentagens para a descrição dos resultados das variáveis do estudo.

5 RESULTADOS

Dos 77 pacientes portadores da LFS em acompanhamento ambulatorial no Departamento de Oncogenética do ACCC, um total de 61 pacientes provenientes de 23 famílias, foram incluídos no estudo, sendo a maioria (n=51, 83%) portadores de mutação p.R337H e o restante portadores de outras mutações germinativas no gene *TP53* (Figura2). Foram excluídos 16 pacientes, conforme os seguintes critérios de exclusão: dois não concordaram em realizar a RMCI e se recusaram a assinar o TCLE; duas pacientes foram excluídas por apresentar contra indicação à realização de RMCI, uma delas por gestação e a outra por antecedente de cirurgia ortopédica (osteostomia de fêmur direito) com fixação por placas e parafusos metálicos (aço inoxidável); três pacientes foram excluídos devido a tratamento atual de neoplasia maligna e os nove pacientes restantes, apesar da RMCI ter sido solicitada durante o período do estudo, não foi realizada. Estes pacientes que não foram selecionados para o estudo mantiveram acompanhamento no Departamento de Oncogenética.

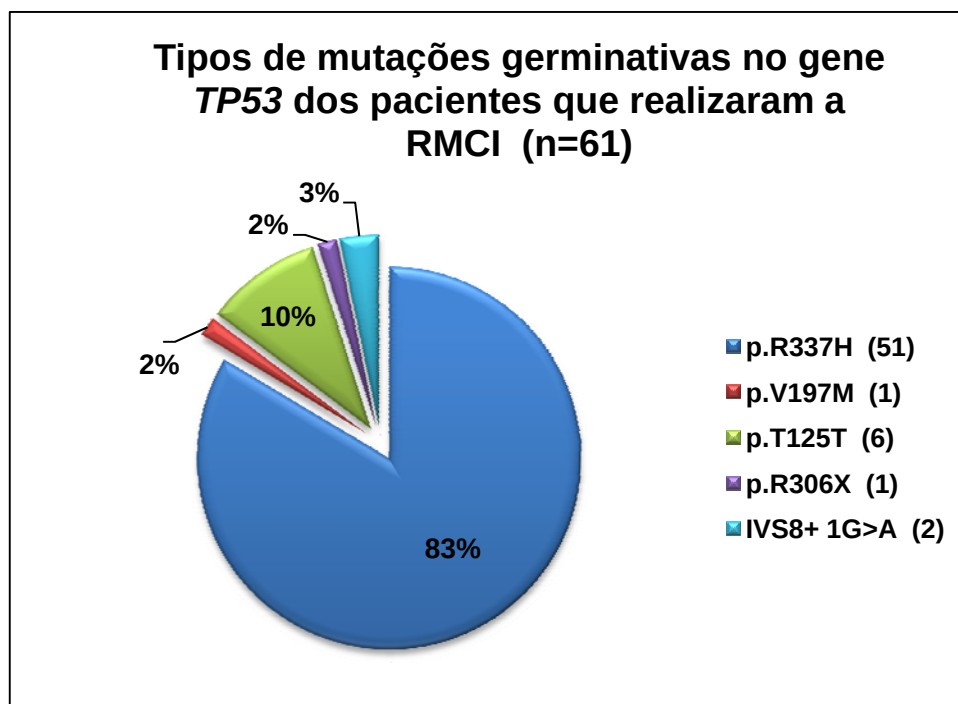


Figura 2 - Tipos de mutações germinativas no gene *TP53* dos 61 pacientes que realizaram a RMCI.

Dos pacientes incluídos no estudo, 37 são do sexo feminino (37/61 - 60%) e 24 do sexo masculino (24/61 - 40%), com idade no início do estudo variando entre 2 e 71 anos e idade média de 39 anos. A maioria dos pacientes é jovem, com idade igual ou inferior a 40 anos (34/61, 56%), com a predominância de indivíduos na faixa etária de 31 a 40 anos (17/61, 28%) (Figura 3).

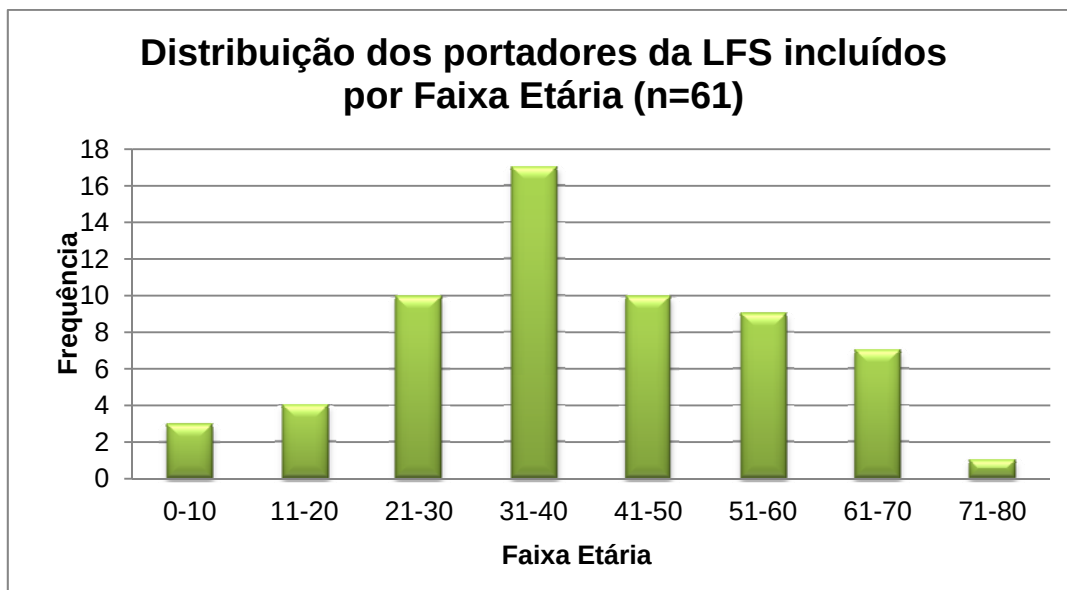


Figura 3 - Distribuição dos 61 portadores da LFS incluídos no estudo por faixa etária.

A metade dos pacientes incluídos (32/61, 52%) não apresentava história prévia de neoplasias malignas ao início do estudo. Dos 29 pacientes (29/61, 48%) restantes que apresentavam história prévia de câncer, 13 pacientes (13/61, 21%) tiveram diagnóstico de mais de um tumor primário. Destes, oito (13%) tiveram um segundo tumor, quatro (6,5%) tiveram um terceiro tumor primário e uma (2%) teve dez tumores primários. A maioria dos pacientes com história prévia de câncer é do sexo feminino (21/29 – 72%). As neoplasias malignas mais frequentes previamente diagnosticadas nesse grupo foram o câncer de mama (31%), seguida dos sarcomas de partes moles (25%), câncer de tireóide (13%) e carcinoma adrenocortical (11%) (Quadros 10A e B, Figuras 4A, B e C).

Quadro 10A - Neoplasias malignas prévias diagnosticadas nos pacientes portadores da mutação p.R337H acompanhados no Departamento de ACCCC, incluídos no estudo.

Identificação	Família	Mutação TP53	Sexo	Idade atual (anos)	Neoplasias Malignas Prévias (idade diagnóstico em anos)
Y0012T000	Y0012	p.R337H	F	47	Tireóide (28), Mama (42)
Y0012T007	Y0012	p.R337H	F	36	Não
Y0012T011	Y0012	p.R337H	M	37	Tireóide (32)
Y0012T012	Y0012	p.R337H	M	61	Tireóide (54)
Y0012T022	Y0012	p.R337H	M	68	Não
Y0012T023	Y0012	p.R337H	F	30	Não
Y0012T025	Y0012	p.R337H	F	49	Não
Y0012T026	Y0012	p.R337H	M	27	Não
Y0012T027	Y0012	p.R337H	M	67	Próstata (62)
Y0012T029	Y0012	p.R337H	F	52	Não
Y0012T044	Y0012	p.R337H	F	43	Não
Y0012T049	Y0012	p.R337H	F	62	Não
Y0012T055	Y0012	p.R337H	F	70	Mama (58;65)
Y0012T063	Y0012	p.R337H	M	68	Não
Y0012T076	Y0012	p.R337H	M	45	Não
Y0012T082	Y0012	p.R337H	M	25	Não
Y0012T084	Y0012	p.R337H	M	36	Não
Y0012T085	Y0012	p.R337H	M	37	Não
Y0012T089	Y0012	p.R337H	F	33	Mama (27;27)
Y0012T090	Y0012	p.R337H	M	37	Não
Y0012T091	Y0012	p.R337H	M	39	Não
Y0012T095	Y0012	p.R337H	M	17	Não
Y0015T000	Y0015	p.R337H	F	34	ADR (7), Rim (8)
Y0015T001	Y0015	p.R337H	M	73	Tireóide (70)
Y0015T003	Y0015	p.R337H	F	29	Tireóide (26)
Y0015T004	Y0015	p.R337H	F	29	Tireóide (24), Feocromocitoma (25)
Y0015T010	Y0015	p.R337H	F	61	Não
Y0015T011	Y0015	p.R337H	M	35	Não
Y0015T029	Y0015	p.R337H	F	32	Não
Y0027T004	Y0027	p.R337H	M	40	Não
Y0099T000	Y0099	p.R337H	F	41	Mama (32)
Y0099T001	Y0099	p.R337H	F	34	Não
Y0102T000	Y0102	p.R337H	F	19	Linfoma (7), SPM (10;10;10;12;14;14;14;16), ADR (10)
Y0102T001	Y0102	p.R337H	M	24	SNC (19)
Y0106T000	Y0106	p.R337H	F	52	Mama (43)
Y0131T001	Y0131	p.R337H	F	56	Mama (43), Tireóide (46)
Y0131T002	Y0131	p.R337H	F	10	Não
Y0154T000	Y0154	p.R337H	F	55	Mama (48)
Y0158T001	Y0158	p.R337H	F	54	Não
Y0171T000	Y0171	p.R337H	F	20	ADR (7m)
Y0171T001	Y0171	p.R337H	M	50	Não
Y0184T000	Y0184	p.R337H	M	60	ADR (50), Próstata (50), SPM (60)
Y0184T001	Y0184	p.R337H	M	33	Não
Y0187T000	Y0187	p.R337H	F	69	Mama (60; 63), Linfoma (60)
Y0228T000	Y0228	p.R337H	F	51	Mama (47), Pulmão (48), SPM (49)
Y0232T000	Y0232	p.R337H	F	57	Pâncreas (45), Mama (48)
Y0236T001	Y0236	p.R337H	M	40	Não
Y0241T000	Y0241	p.R337H	F	4	ADR (3)
Y0241T002	Y0241	p.R337H	F	25	Não
Y0242T001	Y0242	p.R337H	F	49	Não
Y0254T000	Y0254	p.R337H	F	33	Mama (31)

Legenda: ADR: Carcinoma adrenocortical; SNC: Sistema nervoso central; SPM: Sarcomas de partes moles.

Quadro 10B - Neoplasias malignas prévias diagnosticadas nos pacientes portadores de outras mutações no gene *TP53* (não p.R337H) acompanhados no Departamento de ACCCC, incluídos no estudo.

Identificação	Família	Mutação <i>TP53</i>	Sexo	Idade atual (anos)	Neoplasias Malignas Prévias (idade diagnóstico)
Y0065T001	Y0065	p.V197M	M	36	Pele (não melanoma) (30)
Y0079T005	Y0079	p.T125T	F	67	Não
Y0079T016	Y0079	p.T125T	F	43	Mama (36)
Y0097T000	Y0097	IVS8+ 1G>A	M	39	Rabdomiossarcoma (1), SPM (28;36)
Y0097T002	Y0097	IVS8+ 1G>A	F	5	ADR (6m)
Y0183T000	Y0183	p.T125T	F	54	Mama (44), Melanoma (47)
Y0183T001	Y0183	p.T125T	F	21	Não
Y0183T003	Y0183	p.T125T	F	64	Mama (62)
Y0183T005	Y0183	p.T125T	M	23	Não
Y0352T000	Y0352	p.R306X	F	29	Não

Legenda: ADR: Carcinoma adrenocortical; SPM: Sarcomas de partes moles.

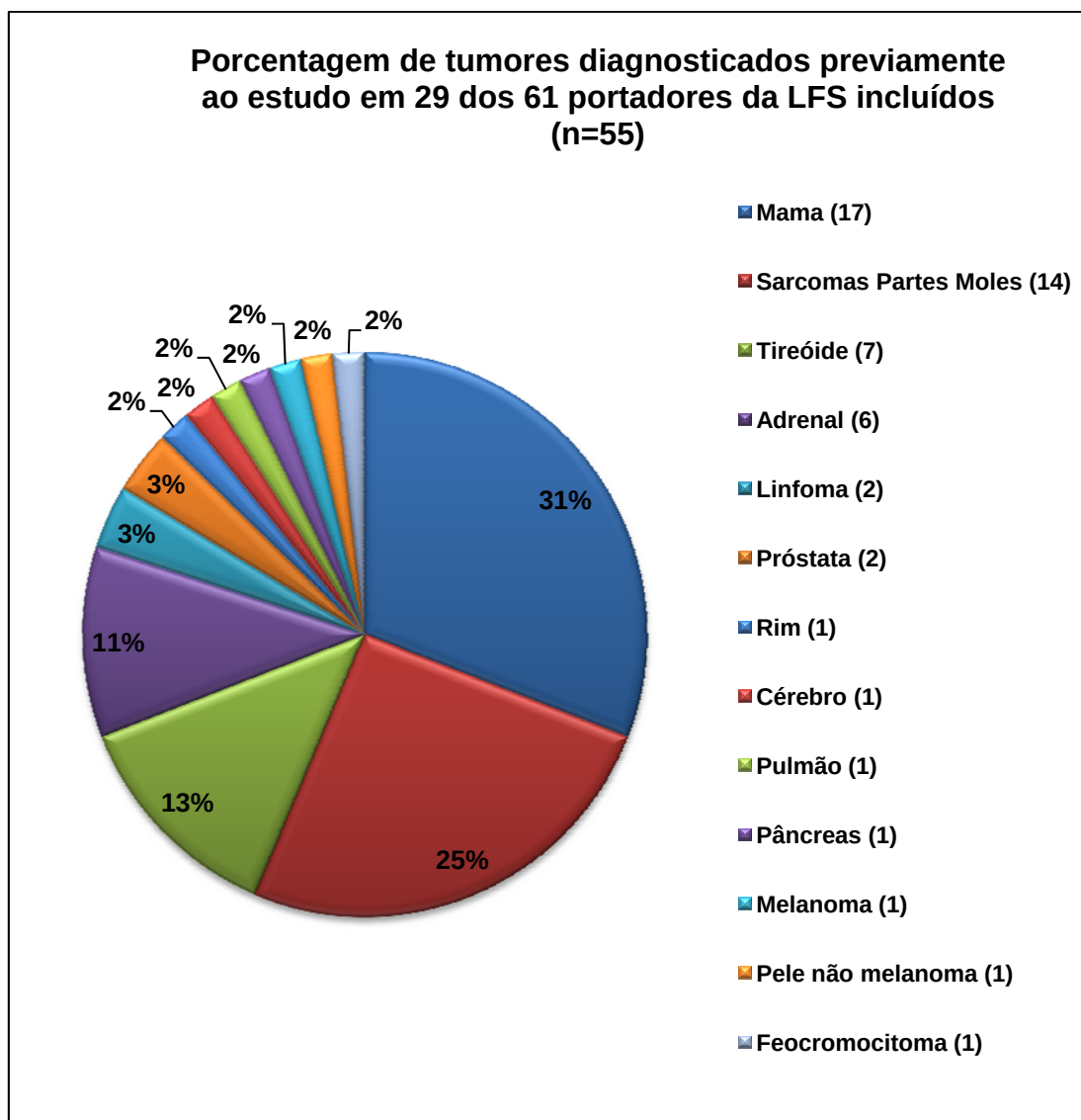


Figura 4A – Porcentagem de tumores diagnosticados previamente ao estudo em 29 dos 61 portadores da LFS incluídos, acompanhados no Departamento de Oncogenética do ACCCC.

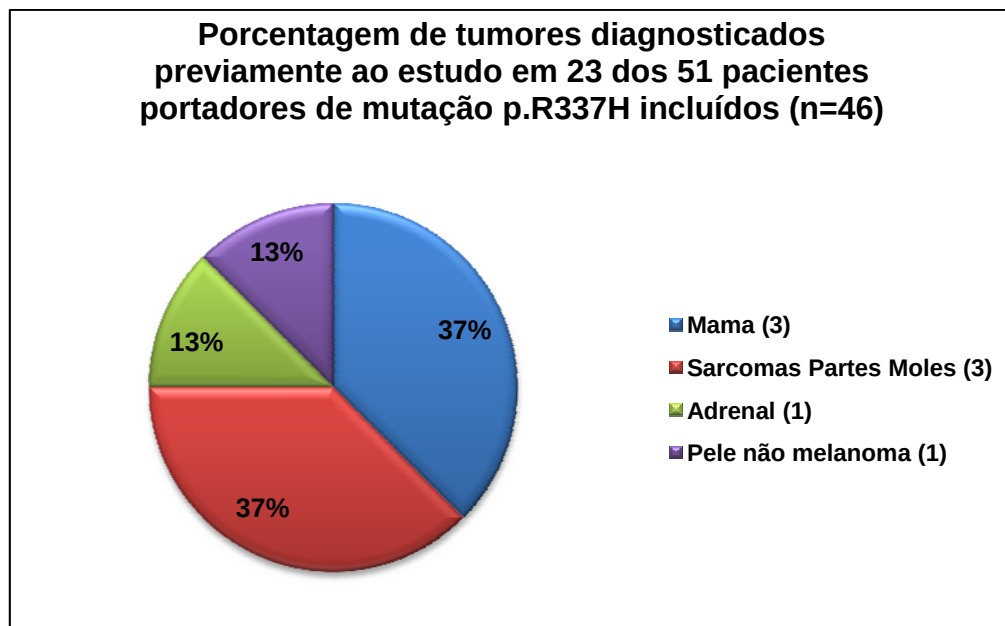


Figura 4B - Porcentagem de tumores diagnosticados previamente ao estudo em 23 dos 51 pacientes portadores de mutação p.R337H no gene *TP53* incluídos, acompanhados no Departamento de Oncogenética do ACCCC.

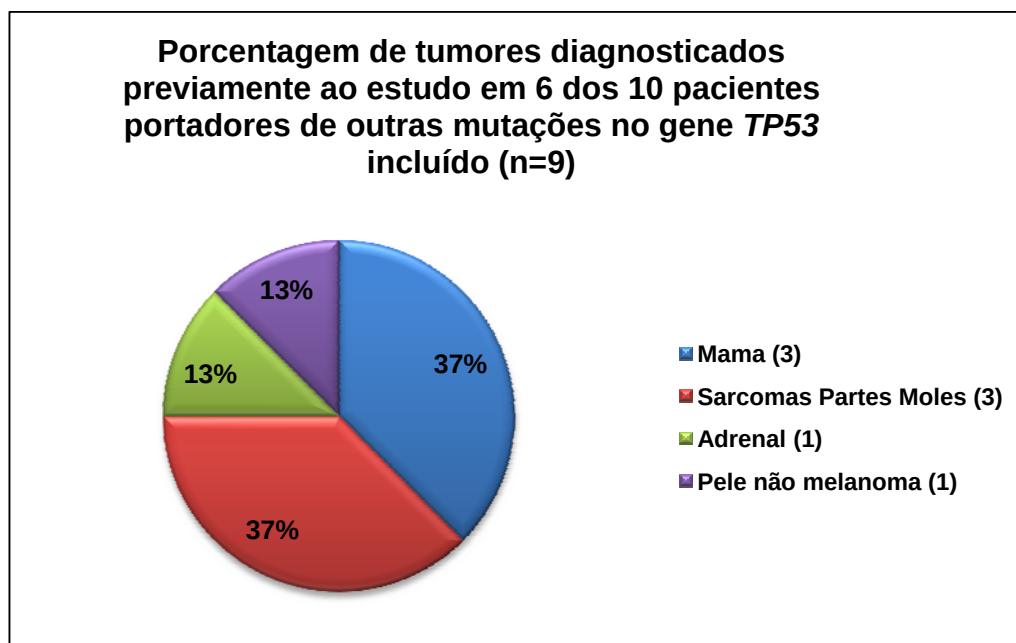


Figura 4C – Porcentagem de tumores diagnosticados previamente ao estudo em 6 dos 10 portadores de outras mutações no gene *TP53* incluídos, acompanhados no Departamento de Oncogenética do ACCCC.

Noventa e seis RMCI foram realizadas nos 61 portadores de mutações germinativas no gene *TP53* incluídos, ao longo do período de 28 meses do estudo (janeiro de 2013 a maio de 2015), em duas etapas do rastreamento distintas. Na primeira etapa do rastreamento, os 61 pacientes realizaram a primeira RMCI em datas diferentes. Como a RMCI foi solicitada nas consultas com periodicidade anual, nesse estudo foi possível a obtenção de dados de resultados de uma segunda RMCI, realizada cerca de 12 meses após a primeira em 35 pacientes.

Do total de 96 RMCI realizadas, foram observadas baixas taxas de positividade (8,5%), de reconvocação (8,5%) e de investigações invasivas (2%). A taxa de sucesso na execução do exame foi elevada (97%) com pouca indicação de sedação/anestesia. A RMCI permitiu a detecção de neoplasias malignas em 2% dos exames (Figura 5).

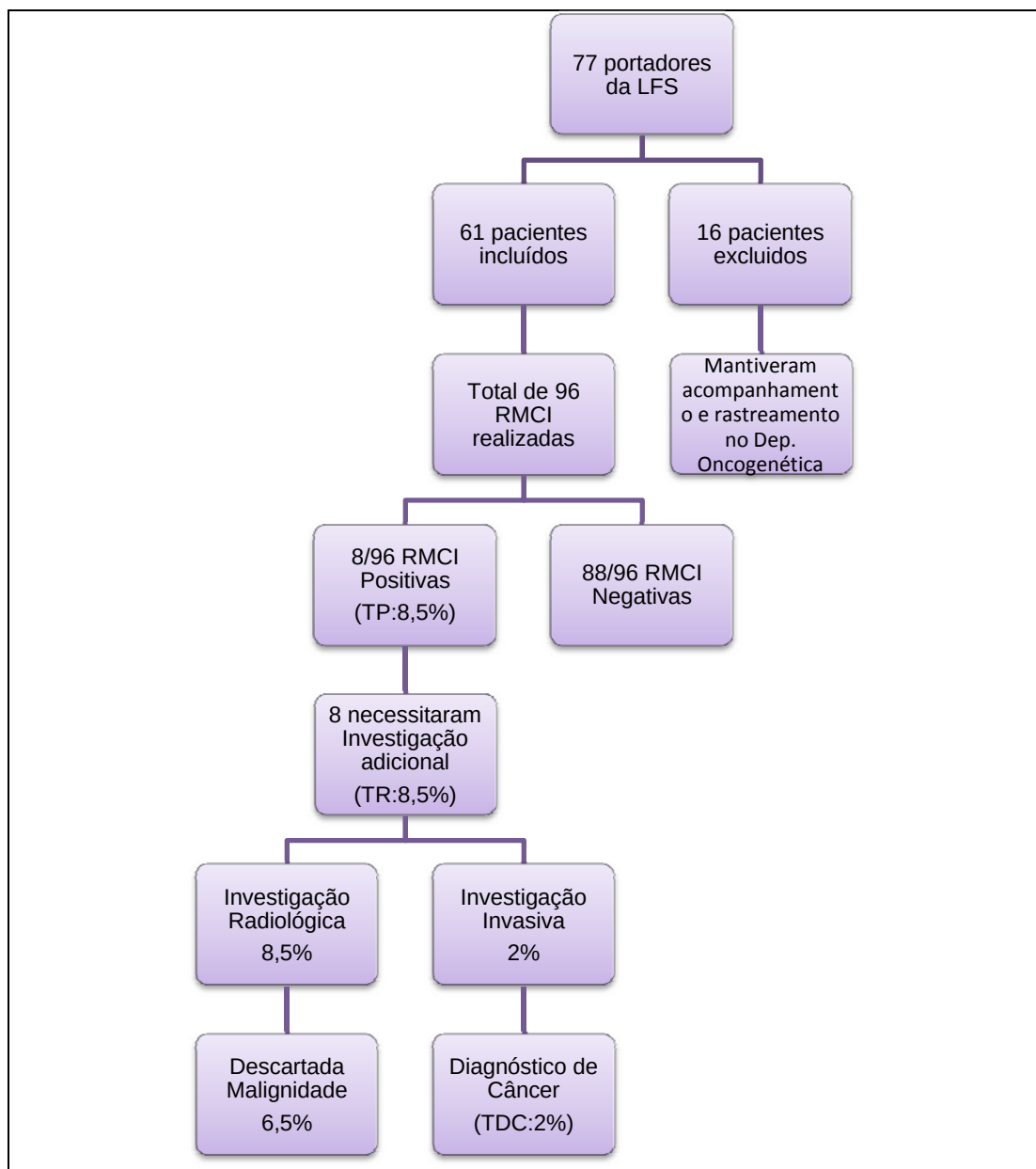


Figura 5 - Fluxograma dos pacientes portadores da LFS selecionados para o estudo, número total de RMCI realizadas e os resultados obtidos. TP: Taxa de Positividade; TR: Taxa de Reconvocação; TDC: Taxa de Detecção de Câncer.

5.1 RESULTADOS OBTIDOS NA REALIZAÇÃO DA PRIMEIRA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO

No período de Janeiro de 2013 a Maio de 2015, os 61 pacientes portadores da LFS incluídos no estudo realizaram a primeira RMCI. Os dados coletados do total de 61 primeiras RMCI realizadas, mostraram que sete (7/61 - 11,5%) tiveram resultado positivo, com uma taxa de positividade de 11,5% e 54 (54/61 - 88,5%) tiveram resultado negativo (Figura 6).

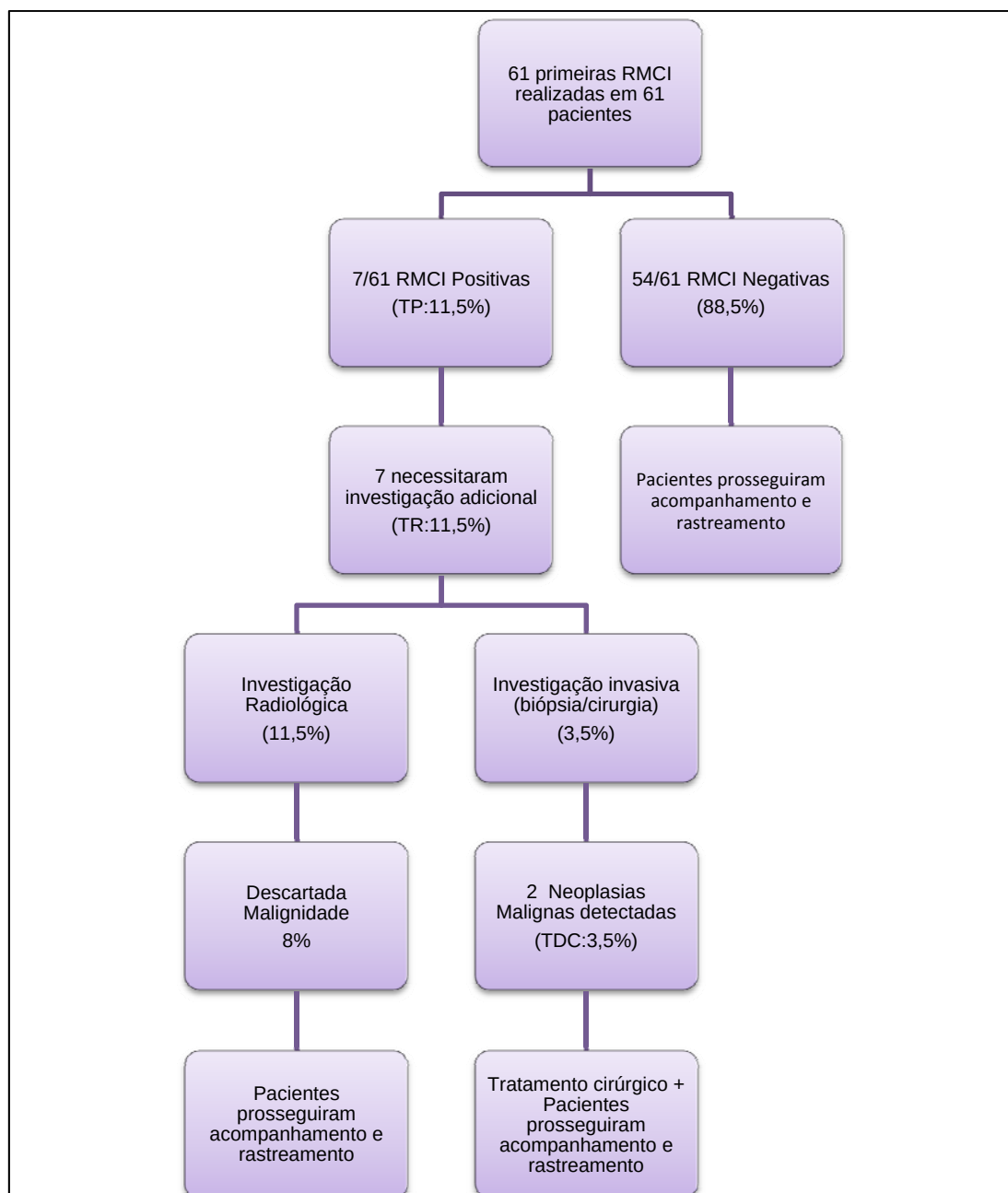


Figura 6 - Fluxograma dos resultados obtidos com a realização da primeira RMCI realizada nos 61 portadores da LFS do ACCCC incluídos no estudo. TP: Taxa de Positividade; TR: Taxa de Reconvocação; TDC: Taxa de Detecção de Câncer.

Foi necessária avaliação adicional com exames complementares de imagem em todos os casos positivos, com a taxa de reconvocação de 11,5%. Destes, apenas dois casos positivos (2/61 – 3,5%) levaram à investigação invasiva, com necessidade de biópsia e/ou cirurgia. Em ambos casos foram diagnosticadas neoplasias malignas. A taxa de detecção de câncer da primeira RMCI foi de 3,5%.

Após a realização de investigação adicional com exames complementares em cinco casos (5/61 – 8%) que apresentaram resultado da RMCI positivo (pacientes Y0012T044, Y0012T091, Y0079T016, Y0099T001 e Y0183T001) foram descartadas lesões malignas e os dois casos que necessitaram investigação invasiva apresentaram diagnóstico confirmado de câncer (pacientes Y102T000 e Y0352T000). Os exames adicionais realizados foram exames radiológicos como a RNM de crânio, ombro, abdome e pelve; TC de abdome e da coluna lombossacra; radiografia de clavícula e membro superior e cintilografia óssea (Quadro 11).

Quadro 11 – Achados das sete RMCI com resultados positivos na primeira etapa do rastreamento e investigação complementar realizada em sete dos 61 portadores da LFS incluídos.

ID Paciente	Sexo	Idade na 1ªRMCI (anos)	Mutação TP53	Resultado da RMCI	Avaliação Complementar
Y0012T044	F	40	p.R337H	Hipossinal em cabeça do úmero esquerdo	RNM ombro esquerdo
Y0012T091	M	37	p.R337H	Nódulo Hepático no segmento VII de 17 mm	TC de abdome
Y0079T016	F	41	p.T125T	Nódulo sacral inespecífico 20mm)	TC da coluna lombossacra
Y0099T001	F	34	p.R337H	Área nodular de baixo sinal em T1, alto sinal em STIR (centro com sinal de menor intensidade que na periferia) e hipersinal à difusão, medindo cerca de 17mm, localizada no retroperitônio, adjacente a região cefálica pancreática, sem aparente comunicação com o ducto pancreático, com características de formação cística de natureza a esclarecer.	RNM abdome
Y0102T000	F	17	p.R337H	(1) Imagens ovaladas corticais renais, bem delimitadas, com hipersinal em T1 e hipossinal em STIR, medindo 16 mm no polo inferior direito e 20 mm no polo superior esquerdo, devendo incluir cistos hemorrágicos no diagnóstico diferencial; (2) Imagem ovalada de 19 mm em clavícula esquerda (previamente descrita em TC prévia, correspondendo a lesão lítica/cisto ósseo); (3) Imagem alongada, fusiforme, de 33x12mm na projeção do trocânter menor do fêmur direito de baixa agressividade; (4) Pequena quantidade de líquido livre pélvico.	Radiografia clavícula + MID + Cintilografia Óssea + RNM abdome + Cirurgia
Y0183T001	M	19	p.T125T	Imagem no núcleo lenticular esquerdo 8mm	RNM crânio
Y0352T000	F	29	p.R306X	Imagem nodular com cerca de 35 x 28mm, de contornos regulares, com características de hipossinal em T1, hipersinal em STIR e Difusão, em partes moles profundas, junto a articulação sacro-ilíaca esquerda.	RNM pelve + Cirurgia

A avaliação da performance da primeira RMCI realizada nos 61 pacientes mostrou uma taxa de sucesso de 95% na execução do exame, com 58 das 61 RMCI realizadas sem qualquer complicação e em três casos (5%) foi necessária a utilização de sedação, sendo dois pacientes pediátricos e um paciente adulto que apresentou claustrofobia no momento do exame.

5.1.1 Lesões Malignas Detectadas na Primeira Ressonância Magnética de Corpo Inteiro: Pacientes Y0102T000 e Y0352T000

A paciente Y0102T000, 19 anos, sexo feminino, portadora de mutação p.R337H, apresentava história prévia de múltiplas neoplasias malignas quando foi incluída neste estudo, sendo: (1) linfoma de Hodgkin aos sete anos; (2) sarcoma de alto grau de escápula aos 10 anos; (3) fibrohistiocitoma maligno de glúteo aos 10 anos; (4) carcinoma de córtex de adrenal aos 10 anos; (5) sarcoma fusocelular de alto grau de coxa aos 10 anos; (6) sarcoma de alto grau histológico de malignidade com padrões pleomórfico, fusocelular e esclerosante em região supraescapular aos 12 anos; (7) sarcoma de alto grau histológico de malignidade de padrão esclerosante e fusocelular em região para vertebral aos 14 anos; (8) sarcoma de alto grau histológico de malignidade de padrão fusocelular em região interescapular aos 14 anos; (9) sarcoma de alto grau histológico de malignidade de padrão fusocelular e pleomórfico infiltrando derme reticular e hipoderme axila esquerda aos 14 anos e (10) sarcoma pleomórfico de alto grau em crista ilíaca aos 16 anos (Figura 7). A paciente estava assintomática

quando realizou a primeira RMCI como exame de rastreamento que demonstrou imagens ovaladas nas corticais renais, com hipersinal em T1 e hipossinal em STIR, de 16mm no polo inferior do rim direito e 20mm no polo superior do rim esquerdo (Figura 8). Para melhor avaliação das lesões, foi realizada ressonância magnética de abdome e pelve, que identificou imagem nodular de contornos irregulares, com septações de permeio e sinal heterogêneo predominantemente alto em T1 e intermediário em T2, com restrição na sequência de difusão e sem realce significativo pós contraste, medindo cerca de 23x18x18mm (LLxAPxCC) localizada no terço inferior do rim direito (Figura 9). A paciente foi submetida à nefrectomia parcial direita, com anatomopatológico compatível com carcinoma representado por células claras em arranjo papilífero, por vezes permeado por exsudato neutrofílico, centrado no córtex renal, medindo 1,9 x 0,7cm, com perfil imunohistoquímico associado aos achados morfológicos compatíveis com carcinoma de células renais, não classificável. O tumor renal foi detectado precocemente, com estadiamento T1AN0M0, estágio I.

Além da lesão já descrita, a primeira RMCI também evidenciou outras três lesões, que necessitaram de investigação: (1) imagem ovalada com hipossinal em T1 e hipersinal em STIR, medindo cerca de 19mm na projeção distal da clavícula esquerda, já descrita em exame tomográfico prévio, podendo corresponder à lesão lítica/cisto ósseo, (2) imagem alongada, fusiforme, bem delimitada, com cerca de 33 x 12mm na projeção do trocânter menor do fêmur direito com característica de hipossinal em T1 e hipersinal em STIR e difusão, com aspecto aparente de baixa agressividade e (3) pequena quantidade de líquido livre pélvico. Após avaliação do

departamento de Ortopedia, apesar das lesões em fêmur e clavícula já terem sido descritas em exames anteriores, foi solicitada radiografia de clavícula que não evidenciou alterações. Além desta avaliação, foi realizada radiografia de membro inferior direito evidenciando lesão radiolúcida com halo esclerótico no trocânter menor, além de cintilografia óssea com as áreas observadas correspondentes a sítios de atividade metabólica óssea anormal, presentes em estudo anterior, mantendo-se inalteradas cintilograficamente. As lesões foram consideradas de aspecto benigno pelos especialistas e a paciente prosseguiu com acompanhamento clínico e o rastreamento periódico.

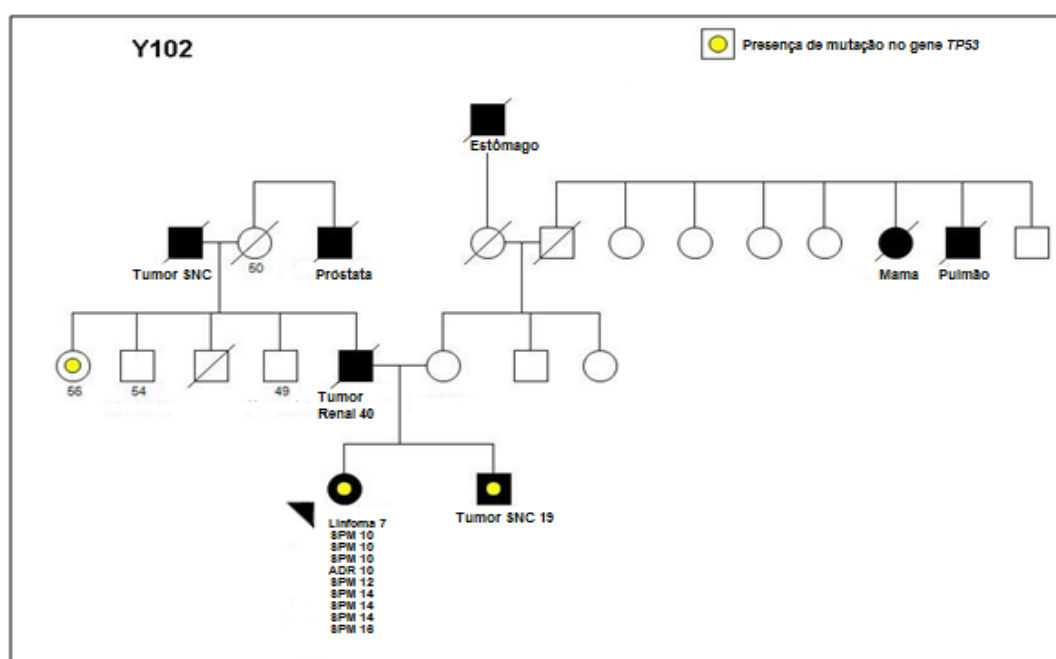


Figura 7 - Heredograma da Família LFS Y102. O probando Y0102T000 é indicado por uma seta; símbolo preto: paciente com tumor maligno; símbolo amarelo: paciente portador da mutação p.R337H; primeira informação abaixo do símbolo: idade atual; segunda informação: tipo de tumor e idade de diagnóstico. ADR: Carcinoma adrenocortical; SPM: Sarcoma de partes moles.

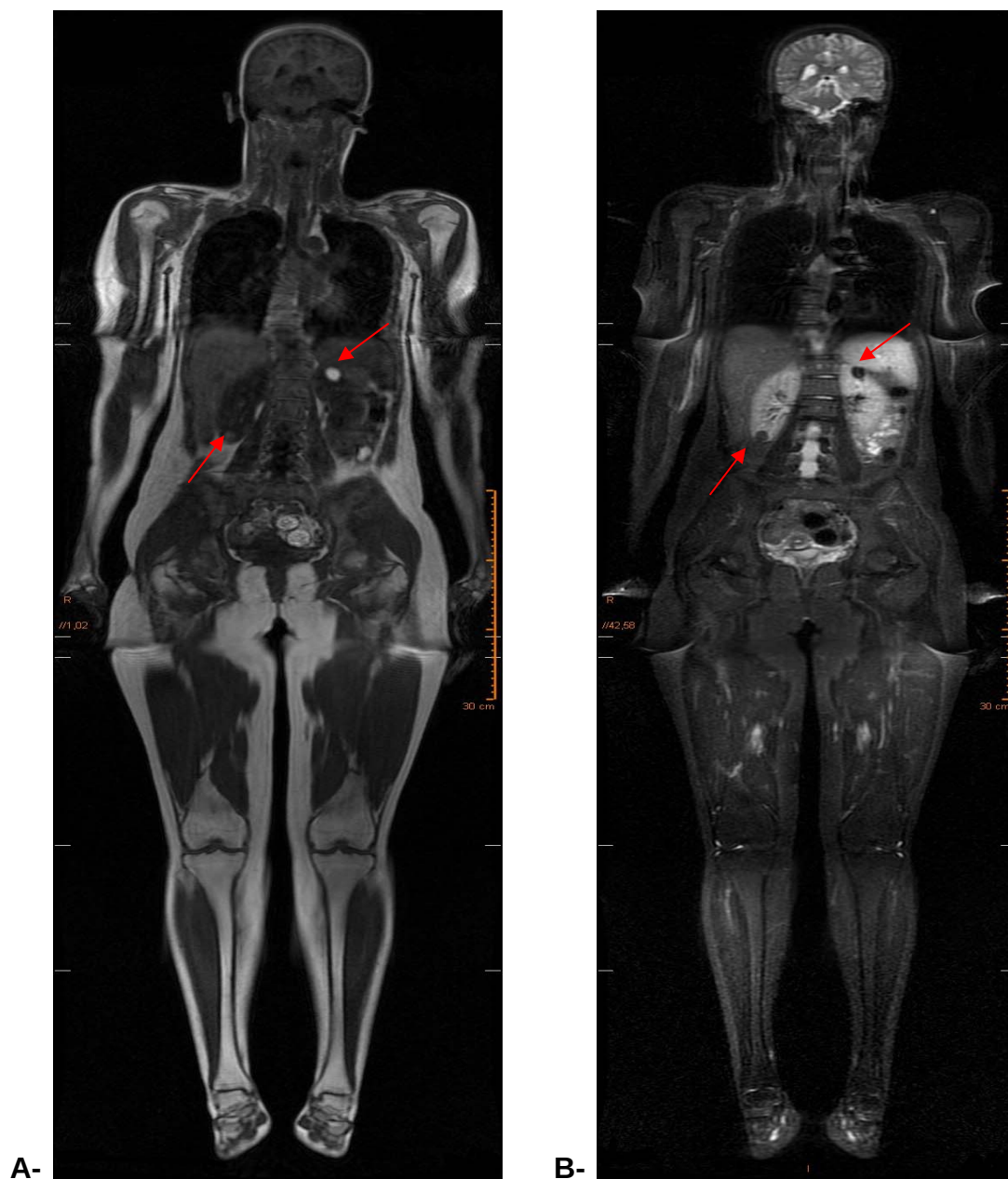


Figura 8 - Primeira RMCI realizada na paciente Y0102T000. A – RMCI em sequência ponderada em T1; B – RMCI em sequência ponderada em T2 STIR. Observa-se imagens ovaladas nas corticais renais (setas), com hipersinal em T1 e hipossinal em STIR, de 16mm no polo inferior do rim direito e 20mm no polo superior do rim esquerdo.



Figura 9 - RNM Abdome/Pelve realizada na paciente Y0102T000. Observa-se indica imagem nodular de contornos irregulares com septações de permeio e sinal heterogêneo predominantemente alto em T1 e intermediário em T2 medindo cerca de 23x18x18mm localizada no terço inferior do rim direito (seta).

A paciente Y0352T000, 29 anos, sexo feminino, portadora da mutação p.R306X no gene *TP53*, assintomática e sem história prévia de neoplasias malignas (Figura 10), realizou a primeira RMCI que evidenciou imagem nodular com cerca de 35 x 28mm (LL x AP), de contornos regulares, com características de hipossinal em T1, hipersinal em STIR e difusão, em partes moles profundas, junto à articulação sacroilíaca esquerda (Figura 11).

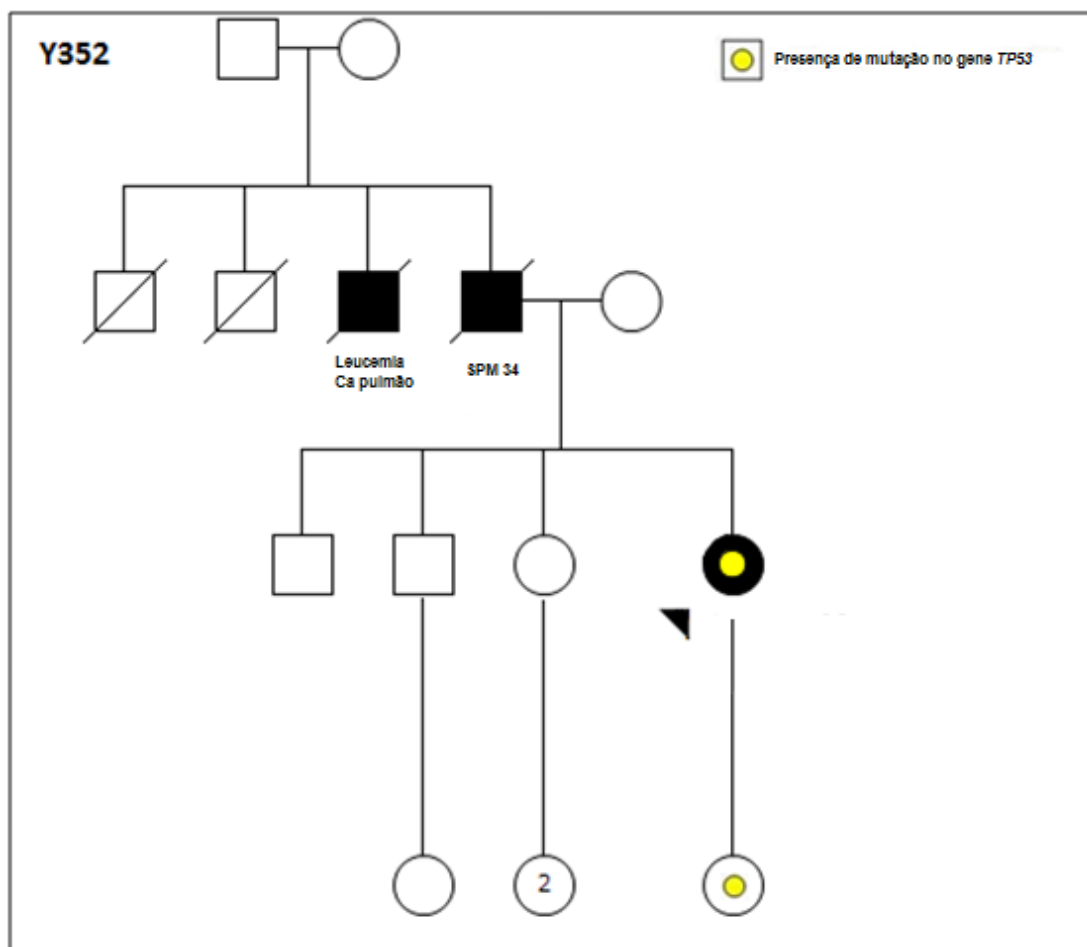


Figura 10 - Heredograma da Família LFS Y352. O probando Y0352T000 é indicado por uma seta; símbolo preto: paciente com tumor maligno; símbolo amarelo: paciente portador da mutação p.R306X; informação abaixo do símbolo: tipo de tumor e idade de diagnóstico. SPM: Sarcoma de partes moles.

Para melhor caracterização do achado, foi realizada ressonância nuclear magnética de bacia e pelve, que identificou uma lesão expansiva sólida de contornos lobulados, com sinal e realce heterogêneos, destacando-se alto sinal em T2 e focos de baixo sinal no interior, medindo 4,3 x 3,4 x 3,0cm, localizada em região pósterio-inferior da articulação sacroilíaca esquerda, apresentando irregularidade da cortical óssea da margem sacral com tênue edema ósseo, associado a componentes lesionais

insinuados no espaço articular e em partes moles posteriores, com possibilidade de lesão de natureza condral (Figura 12). A paciente foi submetida à ressecção cirúrgica da lesão com exame anatomopatológico compatível com condrossarcoma grau 1 histológico com origem em osteocondroma.

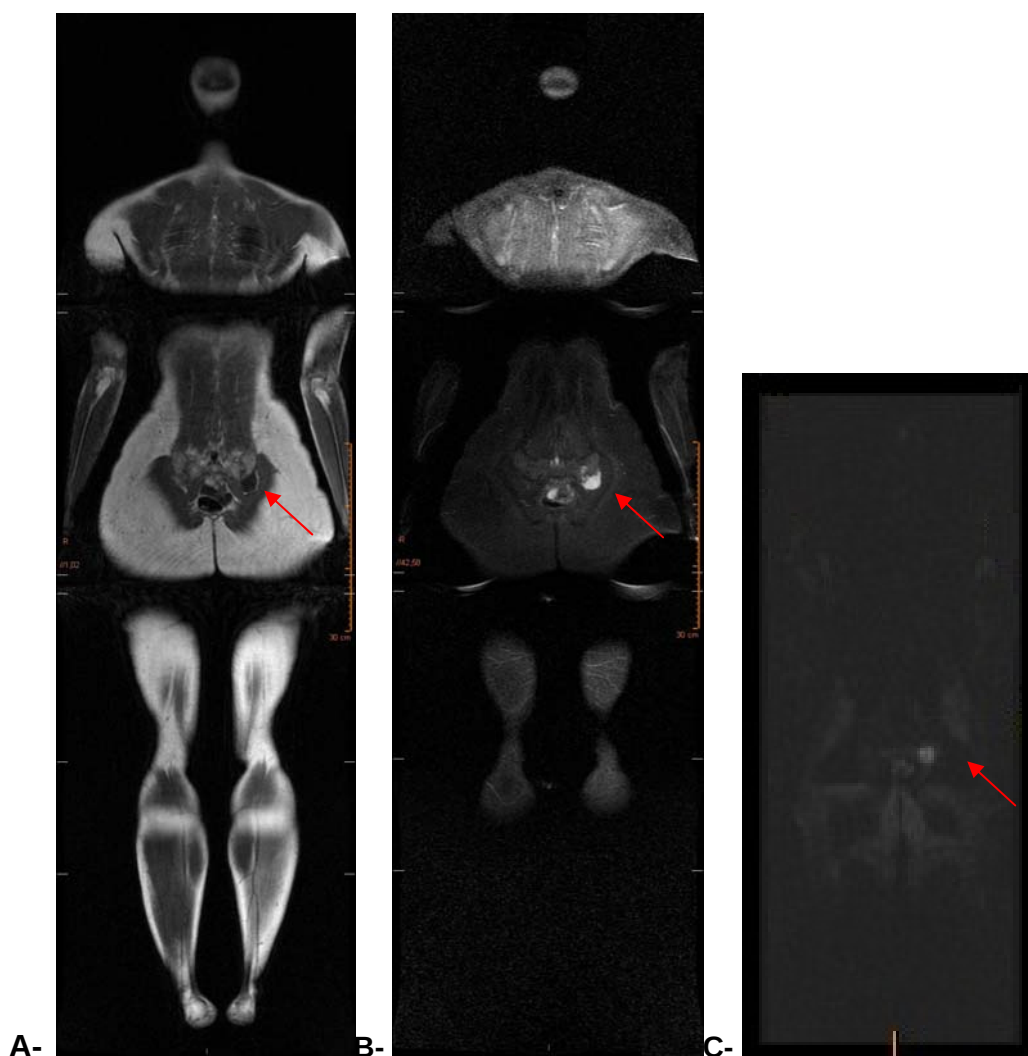


Figura 11 - Primeira RMCI realizada na paciente Y0352T000. A – RMCI em sequência ponderada em T1; B – RMCI em sequência ponderada em STIR; C – RMCI em sequência ponderada em difusão. Observa-se imagem nodular com cerca de 35 x 28mm (LL x AP), de contornos regulares, com características de hipossinal em T1, hipersinal em STIR e difusão, em partes moles profundas, junto a articulação sacro-ilíaca esquerda (seta).



Figura 12 - RNM Bacia realizada na paciente Y0352T000. Observa-se imagem ponderada em T2 com Saturação de gordura: lesão expansiva sólida de contornos lobulados, com sinal e realce heterogêneos, destacando-se alto sinal em T2 e focos de baixo sinal no interior, medindo 4,3 x 3,4 x 3,0cm, localizada no aspecto pósterio-inferior da articulação sacroilíaca esquerda (seta), apresentando irregularidade da cortical óssea da margem sacral com tênue edema ósseo, associado a componentes lesionais insinuados no espaço articular e em partes moles posteriores, com possibilidade de lesão de natureza condral.

5.1.2 Investigação Complementar dos outros Pacientes com Resultado da Primeira Ressonância Magnética de Corpo Inteiro Positivo

Os pacientes Y0012T044, Y0012T091, Y0079T016, Y0099T001 e Y0183T001 apresentaram resultado da primeira RMCI positivo, sendo indicada a avaliação adicional com exames radiológicos. Após investigação adicional com exames de imagem foram descartadas lesões malignas nos cinco casos e não houve indicação de investigação invasiva com biópsia e/ou cirurgia.

A paciente Y0012T044, 43 anos, sexo feminino, portadora de mutação p.R337H no gene *TP53*, sem história prévia de neoplasias, realizou

a primeira RMCI que evidenciou área de hipossinal em T1 com focos de alto sinal em STIR em topografia de trocânter maior da cabeça umeral esquerda, de aspecto inespecífico. Após avaliação clínica, foi solicitada a RNM de ombro esquerdo para melhor avaliação, que evidenciou ectasia vascular. A lesão foi considerada de aspecto benigno e a paciente foi orientada a manter o acompanhamento clínico e o rastreamento para LFS.

O paciente Y0012T091, 39 anos, sexo masculino, portador de mutação p.R337H, sem história prévia de neoplasia maligna, apresentou na primeira RMCI uma imagem nodular com baixo sinal em T1, alto sinal em STIR e restrição à difusão, localizada no segmento hepático VII, medindo 17mm. Foi realizada correlação com tomografia computadorizada de abdome para melhor caracterização da lesão, que evidenciou nódulo hepático no lobo direito, compatível com hemangioma e pequena lesão hepática no lobo esquerdo correspondente a cisto. A lesão foi considerada de aspecto benigno e a paciente foi orientada a prosseguir o rastreamento anual para LFS.

A paciente Y0079T016, 43 anos, sexo feminino, portadora de mutação p.T125T no gene *TP53*, com antecedente de câncer de mama aos 36 anos, apresentou na primeira RMCI uma imagem nodular com hipersinal na difusão e STIR e isossinal em T1, bem delimitada, localizada na linha média do terço superior do sacro, medindo cerca de 20mm, de aspecto inespecífico. Foi realizado estudo complementar com tomografia computadorizada de coluna lombossacra que evidenciou focos de esclerose em hemicorpo vertebral direito de L1 e nas regiões acetabulares,

compatíveis com enostoses. A lesão foi considerada de aspecto benigno e a paciente foi orientada a prosseguir o rastreamento anual para LFS.

Na paciente Y0099T001, 34 anos, sexo feminino, portadora de mutação p.R337H no gene *TP53*, sem antecedente de câncer, foi detectada na primeira RMCI área nodular de baixo sinal em T1, alto sinal em STIR (centro com sinal de menor intensidade que na periferia) e hipersinal à difusão, medindo cerca de 17 mm, localizada no retroperitônio, adjacente à região cefálica pancreática, sem aparente comunicação com o ducto pancreático, com características de formação cística de natureza a esclarecer. Foi realizado estudo complementar com ressonância nuclear magnética de abdome para avaliação pancreática e retroperitoneal com melhor caracterização do achado, que evidenciou formação cística unilocular, parcialmente exofítica, de paredes finas, medindo cerca de 17,8 x 16,5mm, localizada na cabeça do pâncreas, sem sinais de comunicação com o sistema ductal pancreático no protocolo utilizado, correspondendo a um lesão cística unilocular. A lesão foi considerada de aspecto benigno e a paciente foi orientada a prosseguir o rastreamento anual para LFS.

No paciente Y0183T001, 20 anos, sexo masculino, portador de mutação p.T125T no gene *TP53*, sem antecedente de câncer, foi detectada na primeira RMCI imagem arredondada com cerca de 8,0mm, bem delimitada, com características de hipossinal em T1 e hipersinal em T2 e à difusão, localizada na topografia de núcleo lentiforme esquerdo, podendo corresponder a pequena área de gliose/encefalomalácia. Foi feita correlação com a ressonância magnética de crânio, que evidenciou imagem cística na

cauda do putâmen esquerdo, com sinal semelhante ao líquido, apresentando um vaso em seu interior, compatível com espaço perivascular aumentado ou espaço de Virchow-Robin. A lesão foi considerada de aspecto benigno e a paciente foi orientada a prosseguir rastreamento anual para LFS.

Todos os cinco pacientes prosseguiram o acompanhamento clínico e o rastreamento no departamento de Oncogenética.

5.2 RESULTADOS OBTIDOS NA REALIZAÇÃO DA SEGUNDA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO

A segunda RMCI foi solicitada nas consultas de rotina no Departamento de Oncogenética do ACCCC, 12 meses após a primeira RMCI. Durante o período de 28 meses no qual o estudo foi conduzido, foi possível a obtenção de dados da segunda RMCI realizada como exame de rastreamento de tumores em 35 dos 61 pacientes (35/61-57%) portadores da LFS incluídos. Dos 26 outros pacientes incluídos que não realizaram a segunda RMCI, 18 ainda não estavam no prazo da realização do exame e oito pacientes não retornaram para prosseguir o rastreamento ou não realizaram a segunda RMCI solicitada até o término deste estudo.

Do total de 35 RMCI realizadas pela segunda vez, apenas uma (1/35 – 3%) apresentou resultado positivo, com uma taxa de positividade de 3% e 34 apresentaram resultado negativo. A única RMCI com resultado positivo ocorreu na paciente Y0102T000, que já havia sido diagnosticada na primeira RMCI com um carcinoma renal. Foi necessária avaliação adicional com

exame complementar de imagem, que descartou a suspeita de malignidade da lesão e não foi necessária investigação invasiva com biópsia e/ou cirurgia (Quadro 12).

Quadro 12 - Achado da RMCI com resultado positivo na segunda etapa do rastreamento e investigação complementar realizada em um dos 61 portadores da LFS incluídos.

ID Paciente	Sexo	Idade na 2ºRMCI (anos)	Mutação <i>TP53</i>	Resultado da RMCI	Avaliação Complementar
Y0102T000	F	18	p.R337H	Espessamento de aspecto nodular da glândula adrenal direita, de 15mm, de aspecto indeterminado.	RNM abdome

A taxa de reconvocação da segunda RMCI foi de 3% e não foram detectadas lesões malignas. A avaliação da performance da segunda RMCI realizada em 35 pacientes, mostrou uma taxa de sucesso de 100%, todas foram realizadas sem qualquer complicação e sem necessidade da utilização de sedação/anestesia (Figura 13).

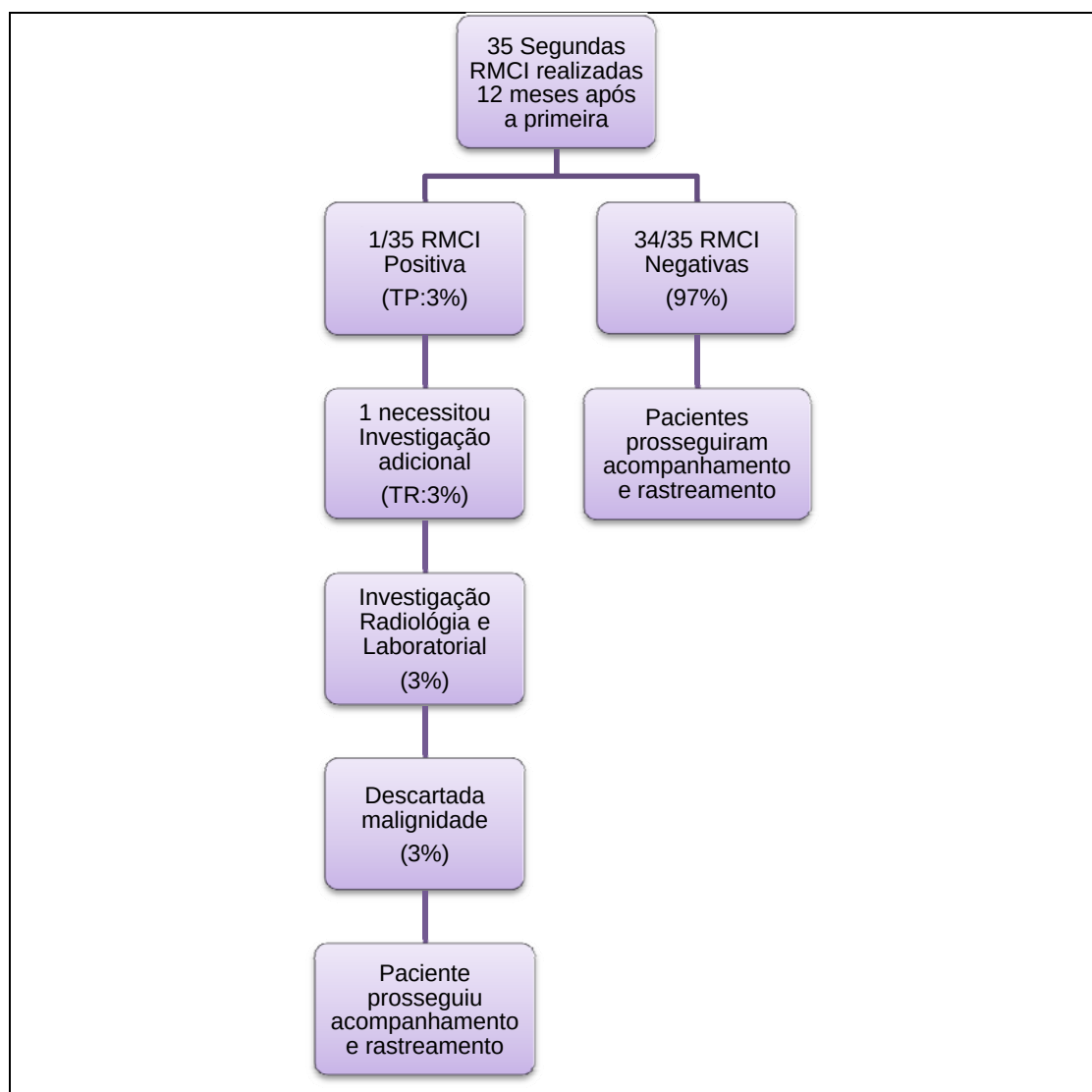


Figura 13 - Fluxograma dos resultados obtidos com a realização da segunda RMCI realizada em 35 dos 61 portadores da LFS do ACCCC incluídos no estudo.

5.2.1 Investigação Complementar da Paciente com Resultado da Segunda Ressonância Magnética de Corpo Inteiro Positivo

A paciente Y0102T000, 19 anos, sexo feminino, portadora de mutação p.R337H, com antecedente de 11 neoplasias primárias já descritas previamente, apresentou na segunda RMCI um espessamento de aspecto nodular da glândula adrenal direita com hipossinal em T1, hipersinal em

STIR e difusão, com cerca de 15 mm, de aspecto indeterminado, não visualizado na primeira RMCI. Foi solicitada a RNM de abdome, que evidenciou nódulo em glândula adrenal à direita, caracterizado retrospectivamente em RNM de abdome prévia, sem alterações significativas. Foram realizados também exames laboratoriais sem alterações. Após avaliação clínica multidisciplinar com Pediatria, Núcleo de Tumores Colorretais, Endocrinologia, Urologia e Oncogenética a lesão foi caracterizada como benigna e optou-se por acompanhamento clínico da lesão.

5.3 OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS DETECTADAS DURANTE O RASTREAMENTO DOS PACIENTES PORTADORES DA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

Os 61 pacientes incluídos neste estudo, além de realizarem a RMCI, também realizaram os outros exames para o rastreamento de tumores propostos pelo protocolo de Toronto e pela NCCN (Quadros 8 e 9). Esses exames fazem parte do rastreamento para os portadores da LFS e foram solicitados periodicamente durante as consultas de rotina no departamento de Oncogenética do ACCCC.

Durante o período em que este estudo foi conduzido, além das neoplasias malignas detectadas pela RMCI, foram diagnosticadas outras seis lesões malignas em cinco dos 61 pacientes incluídos, detectadas por outros métodos.

A paciente Y0012T023, sexo feminino, 30 anos, portadora de mutação p.R337H no gene *TP53*, sem antecedente de neoplasia maligna, realizou RNM de mamas (como indicado pela NCCN para rastreamento de lesões de mama na LFS) com detecção de um nódulo regular na mama direita, medindo 18 x 17 x 15mm, apresentando aumento em sua dimensão em relação aos exames anteriores (Figura 14). Essa mesma lesão já havia sido descrita previamente pela RNM de mamas realizada há um ano antes, com dimensões de 13 x 10 x 8mm. Assim, devido ao aumento da lesão, foi indicada a ressecção segmentar de mama direita periareolar e o exame anatomopatológico foi compatível com carcinoma ductal *in situ*, padrão sólido, grau 3 nuclear, com comedonecrose de 5,8mm e tumor *phylloides* histologicamente benigno de 1,8 x1,5cm às 12h em mama direita.

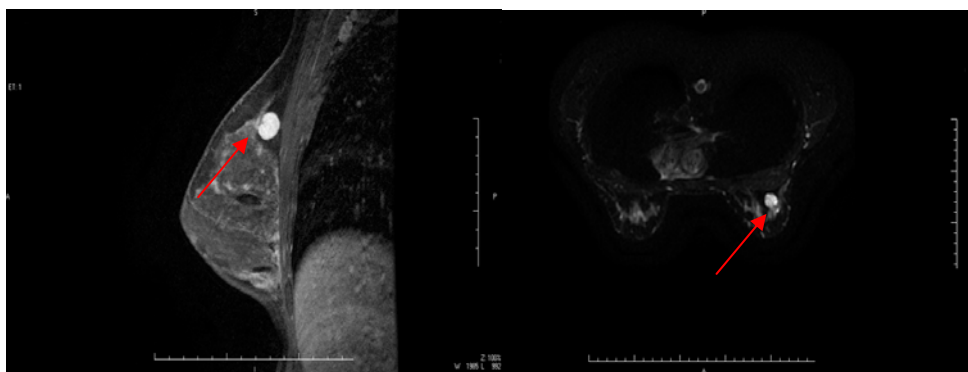


Figura 14 - RNM mamas realizada pela paciente Y0012T023. Observa-se nódulo regular na mama direita de 18x17x15mm (seta), com aumento em relação aos exames anteriores.

A paciente Y0079T005, sexo feminino, 67 anos, portadora de mutação p.T125T no gene *TP53*, sem antecedente de neoplasia maligna, realizou mamografia durante o rastreamento (como indicado pela NCCN

para rastreamento de lesões de mama na LFS), sendo detectada uma imagem nodular com contornos lobulados, localizada no quadrante súpero-medial da mama esquerda, medindo 7x5mm, com classificação *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) 0 (Figura 15). Foi indicada a ressecção do nódulo em mama esquerda, com anatomopatológico compatível com leiomiossarcoma de alto grau.



Figura 15 - Mamografia realizada pela paciente Y0079T005. Observa-se imagem nodular com contornos lobulados, localizada no quadrante súpero-medial da mama esquerda, medindo 7x5mm, classificação BI-RADS 0 (seta).

A paciente Y0102T000, 19 anos, sexo feminino, portadora de mutação p.R337H no gene *TP53*, com antecedente de 11 neoplasias primárias já descritas previamente, com resultado das duas RMCI positivo e com detecção de neoplasia maligna na primeira RMCI (carcinoma renal), notou ao auto-exame, o surgimento de uma lesão nodular sólida palpável em fossa cubital esquerda cerca de três meses após a realização da segunda RMCI. Para a avaliação da lesão, foi realizada ultrassonografia do antebraço esquerdo que evidenciou lesão com efeito de massa, sólida, hipoeecóica e heterogênea, com fluxo periférico abundante e pouco fluxo

central, de contornos regulares, medindo 2,1 x 1,4 x 1,7cm na porção proximal da região ventral do antebraço esquerdo. Em seguida foi indicada a *core biopsy* guiada por ultrassonografia que detectou lesão nodular sólida hipoecóica e bem delimitada, de localização intramuscular na fossa cubital esquerda, medindo 2,6 x 2,2 x 1,5cm (Figura 16). O exame anatomopatológico foi compatível com sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grau de malignidade, rico em células gigantes multinucleadas tipo osteoclasto. A paciente foi submetida à ressecção cirúrgica do tumor, de medidas 5,3 x 3,0 x 2,2cm. Foi feita a análise retrospectiva da segunda RMCI realizada três meses antes do diagnóstico, visando a identificação da lesão em fossa cubital, e a mesma não foi detectada pela técnica, possivelmente por tratar-se de uma lesão de rápida progressão. Foi surpreendente verificar a rápida progressão do tumor que estava indetectável na segunda RMCI, sendo diagnosticado três meses após com dimensões de 2,1 x 1,4 x 1,7cm e medindo 5,3 x 3,0 x 2,2cm na ressecção cirúrgica realizada cerca de 2 meses após o diagnóstico.

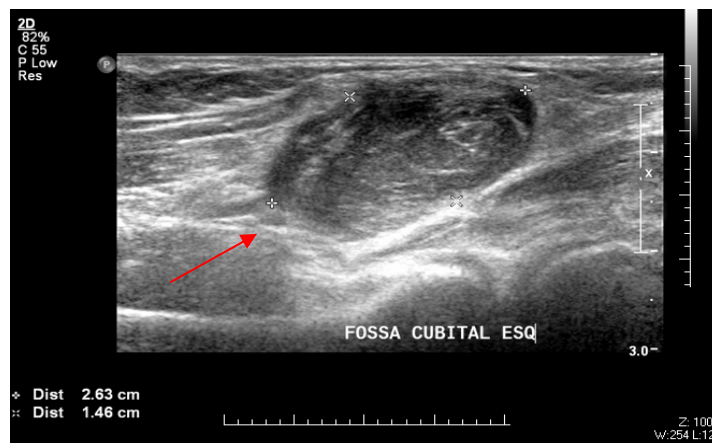


Figura 16 - *Core biopsy* guiada por ultrassonografia realizada pela paciente Y0102T000. A seta indica lesão nodular sólida hipoeecóica e bem delimitada, de localização intramuscular na fossa cubital esquerda, medindo 2,6 x 2,2 x 1,5cm.

A paciente Y0352T000, 29 anos, sexo feminino, portadora da mutação p.R306X no gene *TP53*, sem história prévia de neoplasia, além do diagnóstico de um condossarcoma de baixo grau pela primeira RMCI, também teve o diagnóstico de uma neoplasia de sistema nervoso central durante o estudo. No mesmo período em que foi realizada a RMCI, foi realizada também a RNM de crânio, solicitada como parte do rastreamento proposto para a LFS pelo protocolo de Toronto e pela NCCN. A RNM de crânio detectou uma área oval com hipersinal em T2/FLAIR, com efeito tumefativo na substância branca na região anterior e média do giro frontal superior esquerdo, medindo cerca de 1,6 x 0,7cm, sem realce evidente pelo contraste; apresentando alto sinal central mais conspícuo na sequência de difusão (Figura 17). A paciente foi avaliada pela neurocirurgia, sendo indicada a ressecção cirúrgica da lesão. O exame anatomopatológico foi compatível com astrocitoma difuso grau II. Desta forma, a paciente obteve pelo rastreamento adequado o diagnóstico precoce de um condrossarcoma grau 1 e um astrocitoma grau II sincrônicos.

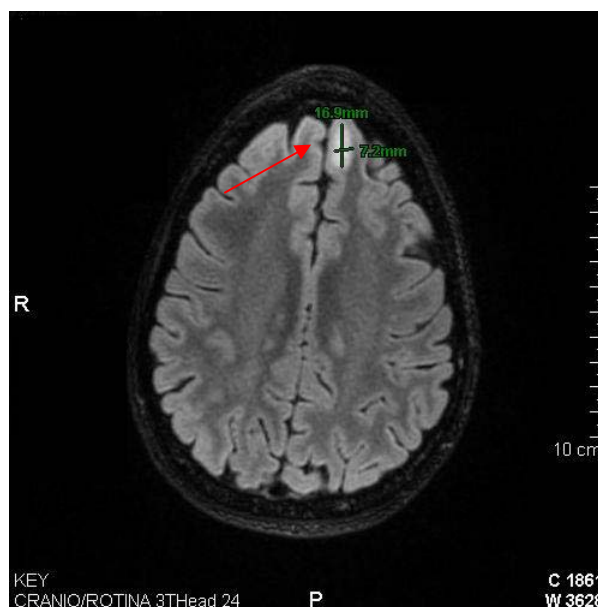


Figura 17 - RNM crânio realizada pela paciente Y0352T000. A seta indica área oval com hipersinal em T2/FLAIR e efeito tumefativo na substância branca do aspecto anterior e médio do giro frontal superior esquerdo, medindo cerca de 1,6 x 0,7 cm e sem realce evidente pelo contraste.

O paciente Y0065T001, sexo masculino, 36 anos, portador da mutação p.V197M no gene *TP53*, com antecedente de câncer de pele do tipo não melanoma aos 30 anos, realizou dermatoscopia como parte do rastreamento proposto para a LFS pelo protocolo de Toronto, sendo detectadas duas lesões malignas: um melanoma *in situ* em pele de coxa direita e um melanoma *in situ* em pele de região lombossacra.

Isso demonstra a importância da realização de um protocolo de rastreamento em sua íntegra, como sugerido pelo estudo de VILLANI et al. (2011) e pelas diretrizes da NCCN. A RMCI deve ser realizada como um método complementar aos outros exames propostos.

6 DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a experiência inicial do uso da RMCI no rastreamento de tumores em pacientes portadores da LFS acompanhados no Departamento de Oncogenética do ACCCC.

Atualmente já existem estratégias de rastreamento estabelecidas para muitas síndromes de predisposição ao câncer, como a Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditário e a Síndrome de Lynch, nas quais a adoção de um rastreamento com exames periódicos e intervenções redutoras de risco tem demonstrado redução da morbimortalidade em portadores. Na LFS, a adoção de um protocolo de rastreamento visando a detecção precoce de tumores é um desafio devido ao amplo espectro tumoral, podendo afetar vários órgãos. Até o momento, apenas o estudo de VILLANI et al. (2011) sugeriu estratégias para o manejo para portadores da LFS.

A RMCI é uma técnica de imagem que vem sendo amplamente utilizada em Oncologia. Desde 2011, foi sugerida a sua inclusão no rastreamento de tumores em pacientes portadores de mutações germinativas no gene *TP53* para diagnóstico precoce de tumores primários. No estudo de VILLANI et al. (2011), foi avaliada a aplicação de um protocolo de rastreamento compostos por vários exames laboratoriais e radiológicos, com ênfase na RMCI que, quando associados, levaram à redução da morbimortalidade e também benefícios psicossociais em portadores da LFS. Foram avaliados 18 pacientes assintomáticos (inclusive crianças) portadores

da LFS, acompanhados durante o período de seis anos. Esse protocolo de rastreamento possibilitou a detecção de cinco neoplasias malignas em estágio inicial e cinco lesões não malignas, com sobrevida de 100% ao final do estudo.

Após o estudo de VILLANI et al. (2011), a NCCN sugeriu em suas diretrizes a realização da RMCI para rastreamento de tumores na LFS, passando a indicá-la formalmente em 2015. Além da RMCI, a NCCN recomenda em suas diretrizes para o rastreamento na LFS a realização da mamografia e ressonância magnética das mamas anualmente, uma vez que as pacientes portadoras de mutação no gene *TP53* apresentam alto risco para desenvolver câncer de mama. Além disso, é indicado o rastreamento de lesões colorretais com a utilização da colonoscopia com periodicidade entre dois a cinco anos e ressonância de crânio anualmente para tumores de SNC. Para o nosso grupo de pacientes portadores da LFS em rastreamento no departamento de Oncogenética do ACCCC, os exames de imagem recomendados pela NCCN são solicitados nas consultas de rotina, assim como a RMCI, desde o ano de 2013.

O presente estudo foi realizado em pacientes brasileiros com diagnóstico da LFS, visando a avaliação inicial da utilização da RMCI como exame de rastreamento de tumores malignos. Foram incluídos 61 pacientes portadores de mutações germinativas no gene *TP53*, provenientes de 23 famílias.

A maioria (83%) dos pacientes incluídos são portadores da mutação p.R337H. A predominância dessa mutação é explicada por sua alta

frequência no sul e sudeste do Brasil devido ao efeito fundador presente nessa região, com uma prevalência estimada de 0,21-0,27% (PIOVEZAN 2006; PALMERO et al. 2008; CUSTÓDIO et al. 2013; CAMINHA 2015). Seus portadores apresentam alto risco ao longo da vida para o desenvolvimento de câncer, com uma penetrância que pode chegar a 70% ao longo da vida e, com o desenvolvimento de tumores em idade mais tardia em comparação as mutações clássicas da LFS. Cerca de 15% dos portadores p.R337H desenvolve câncer até os 30 anos, em comparação a portadores de outras mutações em *TP53* que apresentam um risco de 50% até os 35 anos (HISADA et al. 1998; BOUGEARD et al. 2003; GONZALEZ et al. 2009; GARRITANO et al. 2010).

A maioria dos indivíduos incluídos em nosso estudo são mulheres e o grupo é predominantemente jovem, com idade média de 39 anos. Dos 61 pacientes incluídos, 48% (n=29) apresentava história prévia de câncer quando o estudo foi iniciado. Em análise retrospectiva realizada pelo departamento de Oncogenética, verificou-se que desses 29 pacientes, 13 (45%) tiveram diagnóstico de mais de um tumor primário, quatro (14%) foram diagnosticados com uma terceira neoplasia maligna e um (3%) recebeu o diagnóstico de quatro ou mais lesões malignas primárias. Nossa casuística de pacientes com múltiplos tumores primários é semelhante ao relatado recentemente pelo grupo francês, que encontrou 43% de portadores apresentando mais de uma neoplasia maligna primária (BOUGEARD et al. 2015). Porém, observando esses dados, notamos uma divergência em relação à literatura, pois estima-se que cerca de 15% dos portadores de

mutação germinativa no gene *TP53* irão desenvolver um novo câncer primário, 4% poderão desenvolver um terceiro tumor e 2% uma quarta neoplasia. Assim, é importante salientar que, pacientes portadores da LFS que já tiveram diagnóstico de câncer, devem manter o rastreamento devido ao risco de desenvolver mais de uma lesão maligna primária (HISADA et al. 1998).

Ao analisarmos separadamente os pacientes portadores de mutação p.R337H incluídos neste estudo, 45% apresentavam antedecente de câncer. Destes, 23% tiveram o diagnóstico até os 30 anos, número mais elevado em comparação ao achado descrito na literatura de 15% para os portadores da LFS.

A maioria dos nossos 29 pacientes com antecedente prévio de câncer são mulheres (72%), provavelmente devido a maior prevalência do câncer de mama nesse grupo. O câncer de mama foi o tumor predominante, correspondendo a 31% dos casos, seguido do sarcoma de partes moles (25% dos tumores), câncer papilífero de tireóide (13%) e carcinoma adrenocortical (11%). Ao comparamos nossos achados com o banco de dados do IARC, observamos uma semelhança no predomínio de tumores malignos de mama (31% *versus* 21,8%, respectivamente) e sarcomas de partes moles (25% *versus* 13,8%, respectivamente) e uma divergência quanto ao terceiro tipo de tumor predominante, o câncer de tireóide, observado em 13% dos nossos pacientes, sendo que no IARC a prevalência mundial de câncer de tireóide é de 0,61% dentre todos os tumores do amplo espectro da LFS. Nossa constatação deve-se a uma maior detecção de

câncer de tireóide nos pacientes portadores de mutação p.R337H em comparação a outras mutações no gene *TP53* (ACHATZ 2008). Este dado é sugestivo de que o carcinoma papilífero de tireóide seja um câncer típico do espectro de tumores LFS p.R337H.

Informações obtidas do banco de dados de portadores de mutações no gene *TP53* do IARC apontam os tumores cerebrais como o terceiro tipo de tumor mais comum (12,93%) na LFS. Surpreendentemente, os tumores de sistema nervoso central corresponderam a apenas 2% de todos os casos de câncer detectados em nossos pacientes com LFS. O quarto tumor mais comum encontrado em nosso grupo foi o carcinoma adrenocortical, que também ocupa a mesma posição no banco de dados do IARC (PETITJEAN et al. 2007; IARC 2013).

Do total de 96 RMCI realizadas no período do estudo, foi observada uma pequena taxa de positividade que resultou em uma baixa taxa de reconvocação para a realização de investigação complementar, predominantemente radiológica. Houve indicação de investigação invasiva com biópsia e/ou cirurgia para a avaliação de lesões suspeitas em apenas dois casos, e em ambos, o exame anatomopatológico confirmou o diagnóstico de neoplasia maligna, sendo um carcinoma renal de células claras e um condrossarcoma grau 1, detectados em estágio inicial. Assim, a utilização da RMCI em nosso estudo possibilitou a detecção de duas neoplasias malignas em dois dos 61 pacientes, sem causar indicação de procedimentos invasivos desnecessários ou morbidade. No manuscrito de

VILLANI et al. (2011) não há descrição se a realização da RMCI gerou investigação complementar.

A detecção precoce de ambos os tumores pela RMCI em pacientes assintomáticos permitiu que fossem tratados apenas com ressecção cirúrgica, evitando a necessidade de tratamentos adjuvantes com quimioterapia ou radioterapia. No estudo de VILLANI et al. (2011), com a utilização da RMCI foi possível a detecção de um sarcoma de partes moles também em estágio precoce tratado apenas com cirurgia.

Além disso, foi observado que a RMCI apresentou uma alta taxa de sucesso em sua execução, com mínima indicação de sedação/anestesia, boa tolerância a aceitação pelos pacientes.

Se compararmos a taxa de positividade entre a primeira RMCI realizada e a segunda, nota-se uma redução na taxa de positividade, o que gerou ainda menor necessidade de investigação adicional com exames complementares. Observa-se também aumento na taxa de sucesso na execução do exame, com redução da necessidade de sedação.

Na literatura, a avaliação da RMCI na detecção de lesões malignas tem demonstrado altas taxas de sensibilidade (87,5%) e especificidade (99,2%) (WANG et al. 2010). O desenvolvimento da técnica da RMCI com imagens ponderadas em difusão além das sequências convencionais, tem mostrado grande potencial para detecção de neoplasias malignas, além de apresentar benefícios por ser uma técnica não invasiva e que não requer a exposição à radiação ionizante ou contraste (PADHANI et al. 2009).

Vale ressaltar que uma das principais vantagens da utilização da RMCI para rastreamento em pacientes portadores de mutações germinativas em *TP53* é a ausência de exposição à radiação ionizante. Estudos anteriores avaliaram a utilização da PET-CT como exame de rastreamento em pacientes com LFS, sendo possível a detecção de tumores em estádios tratáveis em 10 a 20% dos pacientes participantes, sugerindo-se benefícios na utilização como exame de rastreio (MASCIARI et al. 2008; NOGUEIRA et al. 2015). Porém, recomenda-se evitar o uso de radiação ionizante em pacientes portadores da LFS, devido ao risco aumentado de desenvolvimento de novas neoplasias primárias radioinduzidas observados em alguns estudos (LIMACHER et al. 2001; STRONG 2003; MASCIARI et al. 2008; BOUGEARD et al. 2015). Diante deste cenário, a indicação de exames de imagem isentos de radiação, como a RMCI, torna-se mais adequada para esses pacientes.

Dentre as limitações descritas da RMCI, tem-se a necessidade de sedação principalmente em pacientes pediátricos devido ao seu tempo de duração. Outras limitações importantes referem-se à baixa disponibilidade, uma vez que são poucos os serviços de Radiologia no país que realizam a técnica e o alto custo. No Brasil, são poucos os centros que realizam a técnica, o que dificulta o acesso ao exame para pacientes portadores da LFS acompanhados em outros serviços do país. Não foram realizados ainda estudos em relação ao custo/benefício do exame.

Um grande desafio observado no rastreamento de portadores da LFS é o manejo de pacientes pediátricos. Estima-se que o risco para o

desenvolvimento de câncer nas duas primeiras décadas de vida em portadores seja de 30 a 40% (NICHOLS et al. 2001). Segundo as diretrizes da NCCN, médicos pediatras devem ser informados sobre os riscos de tumores infantis em famílias afetadas, mas não há indicação de nenhum exame específico para essa faixa etária. O protocolo de Toronto propôs a realização de exames específicos para crianças portadoras da LFS, principalmente para rastreamento do carcinoma adrenocortical, tumores cerebrais e câncer hematológico, além dos sarcomas com a utilização da RMCI anualmente. Não há uma definição da idade de início para indicação da RMCI e a utilização em crianças é controversa devido a necessidade de sedação, uma vez que não é um procedimento isento de riscos. A sedação nesses casos é indicada para manter a criança imóvel durante realização do exame para a adequada obtenção das imagens. Em nosso estudo, foram incluídos três pacientes com idade inferior a 10 anos, sendo necessária a utilização da sedação em dois desses pacientes – de dois e três anos de idade - na realização da primeira RMCI. Não foram detectadas neoplasias malignas em crianças portadoras da LFS incluídas. Cabe ressaltar que os estudos que avaliaram a PET-CT no rastreamento de pacientes portadores da LFS não incluíram pacientes dessa faixa etária (MASCIARI et al. 2008; NOGUEIRA et al. 2015). Estudos subsequentes com uma amostra mais significativa de pacientes pediátricos serão necessários para determinar a utilidade da RMCI em crianças portadoras e para definição da idade ideal a ser indicada para se iniciar o rastreamento com a RMCI.

No período em que o estudo foi conduzido, os pacientes elegíveis para a realização da RMCI também foram submetidos aos demais exames preconizados pela NCCN e sugeridos pelo protocolo de Toronto, pois todos estes fazem parte do rastreamento adotado pelo departamento de Oncogenética (VILLANI et al. 2011; NCCN 2015). Além das duas neoplasias malignas detectadas pela RMCI, foram detectadas por outros métodos seis outras lesões em cinco dos 61 pacientes, sendo um carcinoma *in situ* de mama diagnosticado pela RNM das mamas, um leiomiossarcoma de alto grau em mama detectado pela mamografia, um sarcoma de partes moles diagnosticado pelo auto-exame e ultrassonografia, um astrocitoma grau II detectado pela RNM de crânio e dois melanomas cutâneos *in situ* detectados na dermatoscopia. É válida a observação de que o sarcoma de partes moles foi detectado pelo auto-exame e pela ultrassonografia realizada cerca de três meses após a realização da segunda RMCI pela paciente. A análise retrospectiva da RMCI mostrou que a lesão era indetectável, fato possivelmente justificado pela rápida progressão do tumor em questão. Isso evidencia que a RMCI deve ser realizada como um método complementar de rastreamento em relação aos outros exames propostos pela NCCN e pelo protocolo de Toronto.

Esse estudo pode apresentar um viés de seleção, pois em nossa casuística, há um predomínio de pacientes jovens, com idade igual ou inferior a 40 anos e a maioria é portadora da mutação p.R337H no gene *TP53*, mais prevalente no Brasil que no resto do mundo, cuja penetrância é menor e mais tardia em comparação a outras mutações clássicas da LFS

(PIOVEZAN 2006; PALMERO et al. 2008; GARRITANO et al. 2010; CUSTÓDIO et al. 2013; CAMINHA 2015). Isso pode ter contribuído para a pequena taxa de detecção de tumores malignos pela RMCI observada.

Poucos estudos foram realizados sobre métodos de rastreamento em pacientes portadores da LFS e nenhum estudo sobre o assunto havia sido realizado no Brasil. O único estudo publicado na literatura sobre o uso da RMCI em portadores da LFS até o momento, foi o estudo de VILLANI et al. (2011). Atualmente, existem quatro outros grupos no mundo com estudos em andamento com a utilização da RMCI em pacientes portadores da LFS. Um deles, realizado no *Institute of Cancer Research* - Reino Unido, iniciado em 2012, é um estudo caso-controle com o objetivo de avaliar a RMCI como exame de imagem de rastreamento em portadores da LFS entre 18 e 60 anos de idade; outro em andamento no *Gustave Roussy Cancer Campus* - França, ensaio clínico fase III, randomizado, iniciado em 2011 com estimativa de término em 2018 com o objetivo de avaliar a eficácia da RMCI na detecção precoce de tumores em portadores de mutação germinativa no gene *TP53*; também um estudo sendo realizado no *Peter MacCallum Cancer Institute* - Austrália, no período de 2013 ao final de 2015, para avaliar a prevalência e incidência de lesões em portadores de mutação no gene *TP53* e Neurofibromatose tipo 1, utilizando RMCI e outros exames diagnósticos e outro estudo sendo conduzido sobre o assunto no *Dana-Farber Cancer Institute* - Estados Unidos. Esses quatro estudos ainda não publicaram seus dados na literatura.

Embora o objetivo do rastreamento de tumores nas SPHC seja fornecer benefícios ao minimizar a necessidade de tratamentos agressivos, possibilitar melhor qualidade de vida e reduzir a morbimortalidade, pode causar danos psicossociais aos portadores submetidos a uma triagem intensiva com exames complementares. A realização de exames periódicos visando o possível diagnóstico de câncer pode gerar ansiedade, preocupação excessiva, angústia, medo e fadiga. Existem poucos estudos na literatura sobre os benéficos e malefícios da adoção de rastreamento em pacientes portadores da LFS, até mesmo pela dificuldade em se definir um rastreamento na síndrome diante do amplo espectro tumoral e variável idade de início. Um estudo realizado por LAMMENS et al. (2010) com portadores da LFS e familiares, apontou que os benefícios relatados pelos pacientes submetidos ao rastreamento foram a detecção precoce do câncer e a sensação de controle e segurança; enquanto que as barreiras mais apontadas para a adesão foram que a realização de rastreamento pode causar preocupação desnecessária, ser impraticável ou inconveniente (LAMMENS et al. 2010). Porém, o estudo mostrou que a adesão ao rastreamento não parece causar qualquer dano psicológico significativo nesses pacientes, já que não houve diferença estatística significativa nos níveis de estresse e/ou preocupação entre pacientes que aderiram ou não ao rastreamento (LAMMENS et al. 2010).

Em nosso estudo, observamos uma alta adesão dos pacientes com diagnóstico de LFS do departamento de Oncogenética do ACCCC ao acompanhamento periódico e realização de exames para rastreamento. Dos

152 pacientes com diagnóstico da LFS do ACCCC, excluindo-se os pacientes que foram a óbito, a maioria (62%) está em acompanhamento ambulatorial periódico no departamento. Vale ressaltar que 41% desses pacientes residem na cidade de São Paulo, enquanto que a maior parte (59%) é procedente de outras cidades da região ou de outros estados, como Minas Gerais, Paraná e Rio de Janeiro. Dos pacientes em acompanhamento, 80% realizaram ao menos uma RMCI. Observamos que apenas 13% dos pacientes que realizaram a primeira RMCI não retornaram para o acompanhamento dentro da periodicidade proposta para a realização da segunda RMCI, de 12 meses após a primeira.

É fundamental que todos os portadores da LFS sejam orientados em relação aos potenciais benefícios e encargos envolvidos na realização de um rastreamento para a detecção de câncer e que seja fornecido apoio psicossocial para esses pacientes.

O presente estudo contribui para avaliar a utilização da RMCI no rastreamento de tumores nesses pacientes, principalmente nos portadores da mutação p.R337H com alta prevalência no país, frente à necessidade e importância da adoção de uma estratégia de rastreamento com a utilização de diferentes exames de imagem devido ao amplo espectro tumoral presente na LFS. Estudos em longo prazo são necessários para a melhor avaliação da RMCI como exame de rastreamento para portadores da LFS.

7 CONCLUSÃO

- Neste estudo foi observado que a RMCI é um exame factível para o rastreamento de tumores em portadores da LFS, com boa aceitação e adesão, além de elevada taxa de sucesso na execução do exame (97%), tendo sido mínima a indicação de sedação/anestesia.
- Foram baixas as taxas de positividade nos exames de RMCI (8,5%) e de reconvocação (8,5%).
- Os exames complementares necessários foram predominantemente radiológicos e a pequena proporção de investigação invasiva (2%) foi realizada sempre para lesões diagnosticadas como neoplasias malignas.
- O rastreamento baseado em RMCI permitiu a detecção de câncer em 2% dos exames, sendo essas neoplasias diagnosticadas em estágio inicial possibilitando o tratamento cirúrgico com intenção curativa, sem a necessidade de tratamentos adjuvantes com quimioterapia ou radioterapia.
- Isso sugere que a RMCI pode ser uma importante ferramenta de imagem para detecção de tumores em associação aos demais exames propostos para a LFS. No entanto, estudos em longo prazo são necessários para a melhor avaliação da RMCI como exame de rastreamento em portadores da LFS.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Achatz MIW, Olivier M, Calvez FL, et al. The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families. **Cancer Lett** 2007; 245:96-102.

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].

Black WC. Overdiagnosis: An underrecognized cause of confusion and harm in cancer screening. **J Natl Cancer Inst** 2000; 92:1280-2.

Birch JM. Li-Fraumeni syndrome. **Eur J Cancer** 1994; 30A:1935-41.

Birch JM, Alston RD, McNally RJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. **Oncogene** 2001; 20:4621-8.

Bougeard G, Brugieres L, Chompret A, et al. Screening for TP53 rearrangements in families with the Li-Fraumeni syndrome reveals a complete deletion of the TP53 gene. **Oncogene** 2003; 22:840-6.

Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome from TP53 Mutation Carriers. **J Clin Oncol** 2015 May 26. [Epub ahead of print].

Caminha IP. **Prevalência da mutação germinativa TP53 p.R337H na região metropolitana de Campinas e cidades circunvizinhas**. Campinas; 2015. [Tese de Doutorado-Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP].

Canale S, Vilcot L, Ammari S, et al. Whole body MRI in paediatric oncology. **Diagn Interv Imaging** 2014; 95:541-50.

Casali PG, Blay JY; ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of experts. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol** 2010; 21 Suppl 5:198-203.

Chen YK, Ding HJ, Su CT, et al. Application of PET and PET-CT imaging for cancer screening. **Anticancer Res** 2004; 24:4103-8.

Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. **J Med Genet** 2001; 38:43-7.

Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. **J Natl Cancer Inst** 1980; 64:1263-72.

Custódio G, Parise GA, Kiesel Filho N, et al. Impact of neonatal screening and surveillance for the TP53 R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. **J Clin Oncol** 2013; 31:2619-26.

Di Giammarino EL, Lee AS, Cadwell C, et al. A novel mechanism of tumorigenesis involving pH-dependent destabilization of a mutant p53 tetramer. **Nat Struct Biol** 2002; 9:12-6.

Eeles RA. Germline mutations in the TP53 gene. **Cancer Surv** 1995; 25:101-24.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. **GLOBOCAN 2012, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base**. 2012. Available from: <URL:<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> r> [2015 jan 10].

Figueiredo BC, Sandrini R, Zambetti GP, et al. Penetrance of adrenocortical tumors associated with the germline TP53 R337H mutation. **J Med Genet** 2006; 43:91-6.

Frebourg T, Abel A, Bonaiti-Pellie C, et al. Li-Fraumeni syndrome: update, new data and guidelines for clinical management. **Bull Cancer** 2001; 88:581-7.

Garber JE, Burke EM, Lavally BL, et al. Choroid plexus tumors in the breast cancer-sarcoma syndrome. **Cancer** 1990; 66:2658-60.

Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. **J Clin Oncol** 2005; 23:276-92.

Garritano S, Gemignani F, Palmero EI, et al. Detailed haplotype analysis at the TP53 locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect. **Hum Mutat** 2010; 31:143-50.

Gates, TJ. Screening for cancer: evaluating the evidence. **Am Fam Physician** 2001; Feb 1;63(3):513-22.

Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. Beyond Li-Fraumeni syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. **J Clin Oncol** 2009; 27:1250-6.

Hamstra DA, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion magnetic resonance imaging: a biomarker for treatment response in oncology. **Clin Oncol** 2007; 25:4104-9.

Hartley AL, Birch JM, Kelsey AM, Marsden HB, Harris M, Teare MD. Are germ cell tumors part of the Li-Fraumeni cancer family syndrome? **Cancer Genet Cytogenet** 1989; 42:221-6.

Hartley AL, Birch JM, Tricker K, et al. Wilms' tumor in the Li-Fraumeni cancer family syndrome. **Cancer Genet Cytogenet** 1993; 67:133-5.

Herneth AM, Guccione S, Bednarski M. Apparent diffusion coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization. **Eur J Radiol** 2003; 45:208-13.

Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF, Li FP. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. **J Natl Cancer Inst** 1998; 90:606-11.

[IARC] International Agency for Research on Cancer. **R17**, nov 2013. Available from: <URL:<http://p53.iarc.fr/TP53GermlineMutations.aspx>> [2015 abr 9].

[IBGE] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **População: censos demográficos**. 2010. Disponível em: <URL:<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm>> [2015 abr 1].

Johnston KC, Wagner DP, Wang XQ, et al. Validation of an acute ischemic stroke model: does diffusion-weighted imaging lesion volume offer a clinically significant improvement in prediction of outcome? **Stroke** 2007; 38:1820-5.

Juweid ME, Cheson BD. Current concepts: positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. **New Engl J Med** 2006; 354:496-50.

Kavanagh E, Smith C, Eustace S. Whole-body turbo STIR MR imaging: controversies and avenues for development. **Eur Radiol** 2003; 13:2196-205.

Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. **AJR Am J Roentgenol** 2007; 188:1622-35.

Ladd SC, Ladd ME. Perspectives for preventive screening with total body MRI. **Eur Radiol** 2007; 17:2889-97.

Ladd SC. Whole-body MRI as a screening tool? **Eur J Radiol** 2009; 70:452-62.

Laloo F, Varley J, Ellis D, et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. **Lancet** 2003; 361:1101-2.

Lammens CR, Bleiker EM, Aaronson NK, et al. Regular surveillance for Li-Fraumeni Syndrome: advice, adherence and perceived benefits. **Fam Cancer** 2010; 9:647-54.

Lauenstein TC, Semelka RC. Emerging techniques: whole-body screening and staging with MRI. **J Magn Reson Imaging** 2006; 24:489-98.

Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. **Nature**. 1991; 351:453-6.

Limacher JM, Frebourg T, Natarajan-Ame S, et al. Two metachronous tumors in the radiotherapy fields of a patient with Li-Fraumeni syndrome. **Int J Cancer** 2001; 96:238-42.

Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: A familial syndrome? **Ann Intern Med** 1969a; 71:747-52.

Li FP, Fraumeni JF Jr. Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. **J Natl Cancer Inst** 1969b; 43:1365-73.

Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. **Cancer Res** 1988; 48:5358-62.

Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH; National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention, Community Oncology and Prevention Trials Research Group. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes – second edition. **J Natl Cancer Inst Monogr** 2008:1-93.

Mai PL, Malkin D, Garber JE, et al. Li-Fraumeni syndrome: report of a clinical research workshop and creation of a research consortium. **Cancer Genet** 2012; 205:479-87.

Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germline p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. **Science** 1990; 250:1233-8.

Masciari S, Van den Abbeele AD, Diller LR, et al. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome. **JAMA** 2008; 299:1315-9.

McLure KG, Lee PW. How p53 binds DNA as a tetramer. **EMBO J** 1998; 17:3342- 50.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Normas e Manuais Técnicos-Cadernos de Atenção Primária, Série A, nº 29: rastreamento**. 2010. Disponível em: <URL:http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcad29.pdf> [2015 jan 12]

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer Jose Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2014 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2014.

Monsalve J, Kapur J, Malkin D, Babyn PS. Imaging of cancer pre-disposition syndromes in children. **Radiographics** 2011; 31:263-80.

Morrison AS. **Screening in chronic disease**. 2nd ed. New York; Oxford University Press; 1992. Capítulo 1; p.3-20.

MRI Safety. **The list**. Available from: <URL:http://www.mrisafety.com/TheList_search.asp>[2015 mar 10].

Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. **Oncogene** 2004; 23:6445-70.

[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. **Clinical practice guidelines in oncology: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian**. Version 1 2013 Available from: <URL:<http://www.nccn.org/professionals/physician>> [2015 abr 10].

Nichols KE, Malkin D, Garber JE, Fraumeni Jr. JF, Li FP. Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2001; 10:83-7.

Nogueira ST, Lima EN, Nóbrega AF, et al. (18)F-FDG PET-CT for Surveillance of Brazilian Patients with Li-Fraumeni Syndrome. **Front Oncol** 2015; 5:38.

Obuchowski NA, Graham RJ, Baker ME, Powell KA. Ten criteria for effective screening: their application to multislice CT screening for pulmonary and colorectal cancers. **AJR Am J Roentgenol** 2001; 176:1357-62.

Olivier M, Eeles R, Hollstein M, Khan MA, Harris CC, Hainaut P. The IARC TP53 database: new online mutation analysis and recommendations to users. **Hum Mutat** 2002; 19:607-14.

Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. **Cold Spring Harb Perspect Biol** 2010; 2:a001008.

OMIM Database. **Online mendelian inheritance in man**. Available from: <URL:www.omim.org> [2015 jun 1].

Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. **Neoplasia** 2009;11:102-25.

Padhani AR. Diffusion magnetic resonance imaging in cancer patients management. **Semin Radiat Oncol** 2011; 21:119-40.

Palmero EI, Schuler-Faccini L, Caleffi M, et al. 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 Lett** 2008; 261:21-5.

Parkin DM, Kramárová E, Draper GJ, et al. **International incidence of childhood cancer, v.II**. Lyon: IARC; 1998. (IARC Scientific Publication, n° 144)

Petitjean A, Achatz MI, Borresen-Dale AL, Hainaut P, Olivier M. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. **Oncogene** 2007; 26:2157-65.

Piovezan GC. **Prevalência do alelo TP53 R337H no Estado do Paraná.** Curitiba; 2006. [Dissertação de Mestrado-Universidade Federal do Paraná].

Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. **Proc Natl Acad Sci USA** 2001; 98:9330-5.

Salmon A, Amikam D, Sodha N, et al. Rapid development of post-radiotherapy sarcoma and breast cancer in a patient with a novel germline 'de-novo' TP53 mutation. **Clin Oncol (R Coll Radiol)** 2007; 19:490-3.

Schaefer JF, Schlemmer HP. Total-body MR-imaging in oncology. **Eur Radiol** 2006; 16:2000-15.

Schick F. Whole-body MRI at high field: technical limits and clinical potential. **Eur Radiol** 2005; 15:946-59.

Shellock FG, Crues JV. MR procedures: biologic effects, safety, and patient care. **Radiology** 2004; 232:635-52.

Schmidt G, Dinter D, Reiser MF, Schoenberg SO. The uses and limitations of whole-body magnetic resonance imaging. **Dtsch Arztebl Int** 2010; 107:383-9.

Schoder H, Gonen M. Screening for cancer with PET and PET-CT: potencial and limitations. **J Nucl Med** 2007; 48:4S-18S.

Srivastava S, Zou ZQ, Pirollo K, et al. Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. **Nature** 1990; 348:747-9.

Strong LC. General keynote: hereditary cancer: lessons from Li-Fraumeni syndrome. **Gynecol Oncol** 2003; 88:S4-7; discussion S11-3.

Tank ES, Kay R. Neoplasms associated with hemihypertrophy, Beckwith-Wiedemann syndrome and aniridia. **J Urol** 1980; 124:266-8.

Tesser CD. Medicalização social (I): o excessivo sucesso do epistemicídio moderno na saúde. **Interface (Botucatu)** 2006a; 10:61-76.

Tesser CD. Medicalização social (II): limites biomédicos e propostas para a clínica na atenção básica. **Interface (Botucatu)** 2006b; 10:347-62.

Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. **J Clin Oncol** 2009; 27:108-09.

Tucker T, Friedman JM. Pathogenesis of hereditary tumors: beyond the "two-hit" hypothesis. **Clin Genet** 2002; 62:345-57.

Tung GA, Evangelista P, Rogg JM, Duncan JA. Diffusion-weighted MR imaging of rim-enhancing brain masses: is markedly decreased water diffusion specific for brain abscess? **AJR AmJ Roentgenol** 2001; 177:709-12.

[UK NSC] UK National Screening Committee. **What is screening?** Available from: <URL:<http://www.screening.nhs.uk/screening>> [2015a mar 05].

[UK NSC] UK National Screening Committee. **Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme.** Available from: <URL:<http://www.screening.nhs.uk/criteria>> [2015b mar 05].

Varley JM, Evans DG, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome - a molecular and clinical review. **Br J Cancer** 1997; 76:1-14.

Varley JM. Germline. TP53 mutations and Li-Fraumeni syndrome. **Hum Mutat** 2003; 21:313-20.

Villani A, Tabori U, Schiffman JD, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. **Lancet Oncol** 2011; 12:559-67.

Vilanova JC, Barceló J. Diffusion-weighted whole-body MR screening. **Eur J Radiol** 2008; 67:440-7.

Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. **Nature** 2000; 408:307-10.

Wang JW, Zhao S, Liu Y, Li J, Xu LM. Preliminary study on the validity of whole body diffusion-weighted imaging for the detection of malignant lesions. [abstract] *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2010; 32:304-8.

Weber W, Estoppey J, Stoll H. Familial cancer diagnosis. **Anticancer Res** 2001; 21:3631-5.

Wilson JMG, Jungner G. **Principles and practice of screening for disease**. 1968. Principles of early disease detection; p.26-39. (Public Health Papers, 34). Available from: <URL:http://whqlibdoc.who.int/php/who_php_34.pdf> [2015 jan 18].

Anexo 1 - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



**A.C. Camargo
Cancer Center**

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 26 de dezembro de 2013.

A

Dra. Maria Isabel Waddington Achatz.

Aluna: Daniele Paixão Pereira (Mestrado).

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1832/13

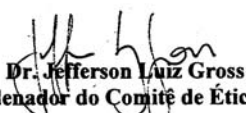
“Avaliação da efetividade do rastreamento precoce de tumores em pacientes portadores da Síndrome de Li-Fraumeni”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 10/12/2013, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 12/11/2013, aprovaram a realização do projeto (datado de 2013), o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Versão 1.0) e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Declaração Sobre o Plano de Recrutamento dos Sujeitos de Pesquisa, Circunstâncias e Responsáveis Pela Obtenção do TCLE;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Oncogenética;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Oncogenética;
- Cronograma do Estudo;
- Orçamento Financeiro-Detalhado.

NOTA: Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross

1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/2

Anexo 2 – Termo De Consentimento Livre E Esclarecido (TCLE)

A.C.Camargo Cancer Center – Fundação Antonio Prudente

Rua Prof. Antônio Prudente, 211. Liberdade. – Tel.2189-5181

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Obrigatório para Pesquisa Clínica em Seres Humanos- Resolução CNS 466/12 e
Resolução CNS 251/97 do Ministério da Saúde.

I- DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME DO PACIENTE:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:**SEXO:** M F
DATA DE NASCIMENTO:...../...../.....
ENDEREÇO:.....**Nº:**..... **APTO:**
BAIRRO:.....**CIDADE:**
CEP:.....**TELEFONE:**DDD (.....)
2.RESPONSÁVEL LEGAL:.....
NATUREZA(grau de parentesco, tutor, curador etc.):.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE:..... **SEXO:** M F
DATA DE NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:**Nº:**..... **APTO:**
BAIRRO:.....**CIDADE:**
CEP:.....**TELEFONE:**DDD(.....)

II-DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1.TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO NA DETECÇÃO PRECOCE DE TUMORES EM PACIENTES PORTADORES DA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI.**

2. PESQUISADOR PRINCIPAL: Maria Isabel Alves de Souza Waddington Achatz.
CARGO/FUNÇÃO: Chefe e Médica Geneticista do Departamento de Oncogenética do Hospital A.C. Camargo.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: RISCO MÍNIMO. O risco envolvido nesse estudo pode ser a quebra de confidencialidade das informações, porém os pesquisadores se comprometem a manter suas informações em sigilo.

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

III- INFORMAÇÕES A(O) PACIENTE

O(A) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo que tem como objetivo avaliar se os exames complementares utilizados no acompanhamento dos pacientes com a Síndrome de Li-Fraumeni podem ajudar no diagnóstico de tumores em estágio inicial. Este documento fornece informações sobre o estudo para o qual está sendo convidado a participar.

IV- REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. OBJETIVOS DA PESQUISA

Você foi convidado(a) a participar deste estudo, pois você é portador(a) de uma síndrome hereditária chamada de Síndrome de Li-Fraumeni. Os portadores da Síndrome de Li-Fraumeni têm alto risco para desenvolver câncer e por isso precisam realizar exames regulares para o diagnóstico precoce das lesões (rastreamento). O objetivo deste estudo é definir qual o melhor rastreamento para detectar tumores em estágio inicial nos portadores da síndrome.

2. JUSTIFICATIVA DA PESQUISA

Para obter maior conhecimento clínico e científico do câncer, médicos e pesquisadores desta instituição desenvolvem estudos de pesquisa. Pela pesquisa é possível conhecer melhor os mecanismos das doenças e oferecer novas possibilidades de diagnósticos e tratamentos. A Síndrome de Li-Fraumeni é uma doença genética rara e hereditária, na qual você tem alto risco para o desenvolvimento de câncer. Os tumores mais comuns nessa síndrome são os sarcomas, tumores cerebrais (sistema nervoso central), tumores adrenocorticais (glândula adrenal) e câncer de mama de início em idade jovem. Esses cânceres podem surgir devido a uma falha em um dos genes que controlam o crescimento das células, o gene *TP53*. Os genes contêm informações que determinam como as células do organismo devem funcionar. Quando ocorrem alterações (mutações) na sequência desses genes, o risco para desenvolver tumores é maior. Este estudo tem a intenção de investigar através da análise dos resultados, se os exames realizados periodicamente no acompanhamento da doença são eficazes em detectar esses possíveis tumores em estágio inicial, possibilitando tratamento adequado, evitando longos tratamentos e internações.

3. PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS E PROPÓSITOS

Você veio hoje para sua consulta de rotina, que inclui a realização periódica de alguns exames laboratoriais e de imagem (como exames de sangue, urina, ultrassonografia, ressonância, colonoscopia, mamografia em mulheres), pois você é portador da Síndrome de Li-Fraumeni. Neste estudo, os resultados dos seus exames serão anotados e comparados aos de outros pacientes que também são portadores da mesma síndrome. Ao final do estudo, pretendemos definir os melhores exames a serem realizados rotineiramente que possam auxiliar na detecção de tumores em estágio inicial, facilitando o tratamento. Serão discutidas as implicações desse resultado para você e sua família. Não haverá nenhum custo adicional e você não receberá nenhum tipo de remuneração financeira pela participação neste estudo.

4. BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS

O maior benefício que poderá ser obtido é a melhor definição dos exames mais adequados para o rastreamento de pacientes portadores de uma condição semelhante a sua. Com isso, o tratamento pode tornar-se mais fácil, com maiores chances de sucesso.

5. CONFIDENCIALIDADE

A sua identidade será preservada, sendo que somente os membros da equipe médica e da Comissão de Ética em Pesquisa terão acesso aos registros. A confidencialidade de suas informações será mantida. Apenas as pessoas envolvidas nesse estudo terão acesso às informações. Seu nome e informações pessoais não serão incluídos em nenhum outro estudo de pesquisa. A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se a qualquer momento. A recusa ou desistência da participação nesse estudo não irá prejudicar seu acompanhamento médico e tratamento.

6. DANOS RELACIONADOS À PESQUISA

Qualquer dano resultante do seu tratamento será avaliado e tratado de acordo com os benefícios e cuidados a que você tem direito. Ao assinar este formulário de consentimento você não está abrindo mão de qualquer um dos seus direitos legais.

7. ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

Os pesquisadores se comprometem a dar informação atualizada ao longo do estudo, caso este seja o seu desejo. Você poderá receber, a qualquer tempo, resposta a qualquer pergunta ou

esclarecimento sobre procedimentos, riscos e benefícios ligados à pesquisa e ao tratamento e que poderá ser informado quanto ao desenvolvimento de novos exames relacionados.

Contatos do pesquisador: Maria Isabel Alves de Souza Waddington Achatz. Segunda á sexta das 7h às 17h. Telefone: (011) 2189-5181/2189-5180.

VI. INFORMAÇÕES SOBRE O PESQUISADOR:

Pesquisadora responsável pelo acompanhamento da pesquisa:

Dra. Maria Isabel Waddington Achatz CRM – 105322

Departamento de Oncogenética do Hospital A.C.Camargo Cancer Center - São Paulo.

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211 – 1º subsolo/ Bloco A – São Paulo

TELEFONES PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS, REAÇÕES ADVERSAS OU QUALQUER DÚVIDA SOBRE O ESTUDO: (011) 2189-5181/ 2189-5180

Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital A.C.Camargo Cancer Center/SP pelo telefone (11) 2189-5000 - ramais 2069 ou 5020 de segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 17 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas.

VII. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

Esse termo de consentimento será assinado em duas vias: uma via será entregue a você e a outra via será arquivada com o pesquisador.

VIII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após ter compreendido os termos desse termo, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de

Assinatura do participante da pesquisa
ou responsável legal

Assinatura do Pesquisador
(carimbo ou nome legível)

Anexo 3 - Apresentação do projeto na categoria pôster no *64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (ASHG)*, outubro/2014 em San Diego, Califórnia – EUA (*Abstract/Program Number: 3475T*).

Evaluation of rapid whole-body magnetic resonance as screening strategy for early cancer detection in Li-Fraumeni syndrome patients.

M. Achatz^{1, 2}, D. Paixao¹, M. D. Guimaraes³, A. Nogueira¹, R. Chojniak³

1) Department of Oncogenetics, A.C.Camargo Cancer Center, Sao Paulo, Brazil; 2) International Research Center, A.C.Camargo Cancer Center; 3) Department of Imaging, A.C.Camargo Cancer Center.

Li-Fraumeni Syndrome (LFS) is a rare autosomal dominant syndrome that predisposes to a high-risk for developing multiple early onset cancers that includes breast, sarcomas, brain and adrenocortical carcinoma. It is related to germline mutations in *TP53* gene. Screening strategies for early diagnosis in carriers constitutes a major challenge due to the wide tumor spectrum. Rapid whole body MRI (RWB-MRI) has been proposed as a screening strategy according to the Toronto protocol and its effectiveness needs to be accessed in different populations. In Brazil, there is a high prevalence of *TP53* mutation carriers due to the occurrence of a founder mutation, p.R337H *TP53*, detected in 0.3% of South and Southeastern Brazilian population. This mutation occurs in the oligomerization domain and has a lower penetrance than regular DNA binding domain mutations in the *TP53* gene. Moreover, due to genetic modifiers, tumors occur at a later age than in the regular LFS carriers. This was probably one of the reasons why the mutation spread to such proportions in Brazil. This constitutes a public health issue since its occurrence may be present in a large number of people in the most populated area in the country. The aim of this study is to evaluate the efficacy of RWB-MRI for early cancer detection in p.R337H *TP53* mutation carriers and compare it to classical LFS mutation carriers. RWB-MRI was performed in 33 *TP53* germline mutation carriers, including 29 cases with p.R337H. One malignant lesion was detected in an eighteen years-old p.R337H female carrier. RWB-MRI evidenced bilateral renal cortical alterations. Images were further confirmed with abdominal MRI which showed a solid lesion with enhancement in right kidney and a lesion with benign aspects in the left kidney. Lesion in the right kidney was surgically removed and anatomic-pathological findings indicated a papillary renal cell carcinoma. Incidental findings were detected in two out of the 33 patients. Further imaging techniques were done to detail diagnosis and no unnecessary biopsies were performed. No lesions were detected among the classical LFS carriers. The same cohort will further undergo WB-MRI in a 12 and 14 month interval. Preliminary results from this study demonstrated the effectiveness of RWB-MRI in detecting one case of a malignant lesion among 29 p.R337H LFS patients. It indicates that this might be an important imaging tool for early detection in LFS p.R337H *TP53* mutation carriers.

Anexo 4 - Apresentação do projeto na categoria pôster *no 2015 ASCO Annual Meeting*, May 29 - June 2, 2015, Chicago, Illinois-EUA, resumo publicado na **J Clin Oncol** 2015; 33(15_suppl):1534. (*Abstract ID*: 1534, *Poster Board #*:358).

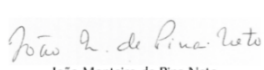
Evaluation of rapid whole-body magnetic resonance as screening strategy for early cancer detection in 57 Brazilian Li-Fraumeni syndrome patients.

Daniele Paixao, Marcos Duarte Guimaraes, Amanda Franca Nobrega, David Malkin, Rubens Chojniak and Maria Isabel Waddington Achatz
A.C.Camargo Cancer Center, Sao Paulo, Brazil; AC Camargo Cancer Center, Sao Paulo, Brazil; The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil

Abstract1534

Background: Li-Fraumeni Syndrome (LFS) is a rare autosomal dominant syndrome associated with germline mutations in *TP53* gene. Carriers have a high risk for developing multiple early onset cancers, most commonly breast cancer, sarcomas, brain and adrenocortical carcinomas. Screening strategies for early diagnosis in carriers constitute a major challenge due to the diverse spectrum and ages of onset of tumors. Rapid whole body MRI (RWB–MRI) has been proposed as a screening strategy. In Brazil, there is a high prevalence of a founder mutation (p.R337H *TP53*) present in 0.3% of the South/Southeastern Brazilian population. Due to genetic modifiers, tumors occur at a later age in p.R337H carriers. **Methods:** The aim of this study is to evaluate the efficacy of RWB–MRI as a screening strategy in p.R337H *TP53* carriers and in classical LFS mutation carriers. A total of 84RWB–MRI were performed in 57 *TP53* germline mutation carriers (49 p.R337H *TP53*), including 27 patients who performed a second exam 12 months after the first RWB–MRI. **Results:** Two malignant lesions were detected by RWB–MRI: (1) in a 19–year old p.R337H female carrier RWB–MRI demonstrated bilateral renal cortical alterations, confirmed with abdominal MRI which showed an enhancing solid lesion in the right kidney. The lesion was surgically removed and pathological findings confirmed a papillary renal cell carcinoma; (2) in a 30 year old p.R337H female carrier, RWB–MRI detected a solid right breast nodule. Breast MRI detected two solid lesions. Biopsy of each lesion confirmed diagnoses of a ductal carcinoma in situ and benign phyllodes tumor, respectively. Incidental findings were detected in 26/57 patients and further imaging modalities were performed in 9/26 cases which ruled out malignancies and no unnecessary biopsies were performed. No malignant lesions were detected in 8 classical LFS patients. **Conclusions:** Preliminary results from this study demonstrate the feasibility and effectiveness of RWB–MRI in detecting malignant lesions among 49 p.R337H *TP53* mutation carriers.

Anexo 5 - Certificado de apresentação do projeto na categoria E-Pôster no XXVII Congresso Brasileiro de Genética Médica, 03 a 06 de junho de 2015, Ribeirão Preto-SP.

 XXVII Congresso Brasileiro de Genética Médica 3 a 6 de junho de 2015 Ribeirão Preto SP I CONGRESSO BRASILEIRO DE ENFERMAGEM EM GENÉTICA E GENÔMICA	Realização  SBGM Sociedade Brasileira de GENÉTICA MÉDICA		CERTIFICADO
Certificamos que DANIELE PAIXÃO PEREIRA apresentou o trabalho: "AVALIAÇÃO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO COMO ESTRATÉGIA DE RASTREAMENTO PARA A DETECÇÃO PRECOCE DE TUMORES EM PACIENTES PORTADORES DA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI" Autores: "Daniele Paixão Pereira, Marcos Duarte Guimarães, Amanda França de Nóbrega, Rubens Chojniak, Maria Isabel Achatz" na Sessão de E-PÔSTER durante o XXVII Congresso Brasileiro de Genética Médica, realizado no período de 3 a 6 de junho de 2015, em Ribeirão Preto - SP. Ribeirão Preto, 6 de junho de 2015.			
 Prof. Dr. Victor Evangelista de Faria Ferraz Presidente do XXVII Congresso Brasileiro de Genética Médica	 João Monteiro de Pina Neto Vice-Presidente do XXVII Congresso Brasileiro de Genética Médica		