

Síndrome de Li-Fraumeni (LFS - em inglês): Informações para famílias com uma variante patogênica no gene TP53

O objetivo deste manual é fornecer informações detalhadas sobre o resultado do seu teste genético o qual você pode ler e discutir com seus profissionais médicos. Os pesquisadores continuarão a estudar o gene TP53, portanto, por favor, consulte seus profissionais médicos uma vez por ano para saber acerca de qualquer nova informação que possa ser importante para você e seus familiares. (Por favor, consulte a última página para um glossário de termos médicos que estão sublinhados neste documento.)

Você tem uma variante patogênica no gene TP53 . Isso significa que você pode ter a síndrome de Li-Fraumeni “clássica”

É importante saber que nossa compreensão do LFS está mudando e agora sabemos que nem todas as pessoas com variantes patogênicas no gene TP53 têm o mesmo nível de risco de câncer. Os riscos de câncer descritos neste folheto se aplicam a pessoas com a LFS “clássica”. Os riscos de câncer associados à sua variante patogênica TP53 podem ser menores.

O que é câncer hereditário?

- O câncer é uma doença comum. Uma em cada 3 pessoas nos Estados Unidos desenvolverá algum tipo de câncer em sua vida.
- Cerca de 5-10% dos cânceres (até 1 em 10) são hereditários. Um câncer hereditário ocorre quando uma pessoa nasce com uma variante patogênica (também conhecida como mutação) em um gene que aumenta a chance de desenvolver certos tipos de câncer. Uma variante patogênica pode ser passada de uma geração para a seguinte.
- Normalmente, as famílias com a LFS "clássica" apresentam uma ou mais das seguintes características:
 - Câncer de mama lobular em pessoas designadas como do sexo feminino ao nascer
 - Sarcomas ósseos e de tecidos moles
 - Tumores de cerebrais
 - Carcinoma cortical adrenal
 - Cânceres de início na infância
 - Indivíduos com mais de um diagnóstico de câncer (por exemplo, dois cânceres de mama, ou câncer de mama e de ovário)
 - Vários membros da família do mesmo lado da família afetados por esses cânceres

O que é uma variante patogênica?

- O DNA é o nosso material genético que é passado dos pais para o filho. Ele contém as instruções de como



nossos corpos se desenvolvem, crescem e funcionam. Um gene é um pequeno pedaço de DNA que tem uma função específica para cumprir no corpo. Alguns genes determinam características como cor dos olhos ou altura, enquanto outros genes estão envolvidos com nossa saúde.

- Todos nós temos variações em nossos genes que nos tornam diferentes uns dos outros. A maioria dessas variações não altera a maneira como nossos genes funcionam. No entanto, algumas variações impedem que um gene funcione corretamente. Este tipo de variação é chamada de variante ou mutação patogênica.

Por que ter essa variante patogênica causa um risco adicional para câncer?

- A função do gene *TP53* é prevenir o câncer. Ele é chamado de gene supressor de tumor. Quando funcionam corretamente, os genes supressores de tumor ajudam a prevenir o câncer, controlando o crescimento e a divisão das células.
- As pessoas nascidas com uma variante patogênica *do TP53* têm apenas uma cópia funcional do gene *TP53*, portanto, o risco de câncer é maior do que a média.

Quais são os riscos de câncer associados a essa variante patogênica?

O *TP53* é um gene importante para prevenir o câncer em muitas partes diferentes do corpo. Portanto, indivíduos com variantes patogênicas do *TP53* podem ter maior risco de desenvolver uma variedade de tipos diferentes de câncer ao longo da vida.

- A seguir está um resumo dos riscos de câncer associados ao LFS “clássico” (Os riscos de câncer associados à sua variante específica do *TP53* podem ser menores.):
 - Os cânceres mais comuns que ocorrem em famílias com LFS “clássico” são sarcomas, câncer de mama, tumores cerebrais e carcinomas corticais adrenais.
 - Muitos outros cânceres foram observados em famílias com LFS “clássica”, como colorretal, esôfago, estômago, células renais, leucemia, linfoma, pulmão, pele, câncer de tireoide não medular e neuroblastomas.
 - Para pessoas designadas como mulheres ao nascer, o risco de câncer ao longo da vida é > 90%, com cerca de 50% desenvolvendo câncer aos 30 anos. Para pessoas designadas como do sexo masculino ao nascer, o risco de câncer ao longo da vida é > 70%, com cerca de 50% desenvolvendo câncer aos 46 anos.
 - Aproximadamente 40-50% dos indivíduos com LFS “clássico” desenvolverão um segundo câncer. Foi relatado que alguns indivíduos têm três ou mais cânceres.
- Os números acima são mostrados como um intervalo. Isso porque nem todas as famílias/indivíduos têm exatamente o mesmo grau de risco. Os riscos podem ser influenciados pelos fatores ambientais, estilo de vida, histórico médico pessoal, histórico de câncer na família e outros fatores genéticos ou desconhecidos.

É possível corrigir a variante patogênica?

Infelizmente, ainda não é possível corrigir uma variante patogênica no gene *TP53*. No entanto, é possível mudar seus tratamentos médicos e certos aspectos em seu estilo de vida. Seu profissional(is) de saúde trabalhará(ão) com você para discutir essas opções e criar um plano de assistência médica que seja ideal para você.

Quais são as recomendações de assistência médica?

As recomendações de cuidados médicos para pessoas com LFS “clássico” se concentram principalmente na vigilância e na cirurgia. É importante observar que há limitações no rastreamento de muitos dos cânceres associados ao LFS “clássico” e que as recomendações médicas diferem para crianças e adultos (veja as tabelas abaixo). Também é importante entender que as recomendações médicas para sua variante patogênica *TP53* específica podem ser diferentes das descritas abaixo.

Monitoramento:

O propósito do monitoramento (também chamado de "rastreamento") é diagnosticar o câncer em um estágio tão precoce quanto possível. Embora os cientistas e médicos não possam impedir que um câncer se desenvolva, a detecção precoce é



importante. Quando um câncer é detectado precocemente, é mais provável que seja tratado com sucesso. Há métodos de monitoramento muito bons para alguns, mas não para todos os tipos de câncer. As recomendações de vigilância estão disponíveis para adultos e crianças com LFS “clássico”

Tipo de câncer	ADULTOS: Recomendações de monitoramento
Câncer de mama (designados do sexo feminino ao nascer)	<p>Conscientização sobre os seios a partir dos 18 anos de idade e informe as alterações ao seu médico</p> <p>Colonoscopia a partir dos 6-12 anos (ou antes, com base no histórico familiar); repetir a cada 20 ou 2 anos.</p> <p>Idade 20-29: Exame anual de ressonância magnética mamária com contraste (ou antes, com base na história familiar).</p> <p>Idade 30-75: Mamografia anual com consideração da tomossíntese e exame de ressonância magnética mamária com contraste</p> <p>Idade > 75: O controle deve ser considerado individualmente</p>
Câncer do intestino delgado	<p>Colonoscopia a partir dos 2-5 anos (ou antes, com base no histórico familiar); repetir a cada 25 ou 2 anos. história da família).</p>
Outros riscos de câncer	<p>Exame físico abrangente a cada 6 a 12 meses, incluindo exame neurológico e cutâneo.</p> <p>A consciência dos sinais e sintomas de cânceres raros é fundamental.</p> <p>Exame dermatológico anual a partir dos 18 anos.</p> <p>Ressonância magnética cerebral anual.</p> <p>Ressonância magnética anual de corpo inteiro, se disponível.</p> <p>Educação sobre sinais e sintomas de câncer neurológico com resposta imediata aos sintomas.</p> <p>Pediatras devem ser informados sobre o risco de câncer infantil</p> <p>Adaptado da Diretriz Genética de Mama/Ovário da National Comprehensive Cancer Network,</p>

Adaptado da Diretriz Genética de Mama/Ovário da National Comprehensive Cancer Network, Versão 3.2023. *Por favor, observe que estas são diretrizes gerais. Diretrizes específicas para pacientes individuais e famílias podem ser diferentes.*

Tipo de câncer	CRIANÇAS: Recomendações de monitoramento (do nascimento aos 18 anos)
Adrenocortical carcinoma	<p>Ultrassonografia do abdome e da pelve a cada 3-4 meses</p> <p>Exame de sangue (testosterona, sulfato de desidroepiandrosterona e androstenediona) recomendado se a ultrassonografia for insatisfatória</p>
Tumor de cerebral	Ressonância magnética cerebral anual
Sarcoma de tecidos moles e ossos	Ressonância magnética anual de corpo inteiro.
Outros riscos de câncer	<p>Exame físico abrangente a cada 3-4 meses</p> <p>Educação sobre sinais e sintomas de câncer neurológico com resposta imediata aos sintomas.</p> <p>Pediatras devem ser informados sobre o risco de câncer infantil</p>



Adaptado da Associação Americana para Pesquisa do Câncer, Recomendações de rastreamento do câncer para indivíduos com síndrome de Li-Fraumeni, 2017. *Por favor, observe que estas são diretrizes gerais. Diretrizes específicas para pacientes individuais e famílias podem ser diferentes.*

Opções de cirurgia de redução de risco:

O objetivo da cirurgia de redução de risco é reduzir o risco de câncer, removendo o tecido saudável antes que o câncer se desenvolva. Isso também é chamado de cirurgia profilática. A cirurgia de redução de risco não elimina a chance de ter câncer, mas diminui muito as chances.

- **Mastectomia bilateral com redução de risco (RRBM - em inglês):** Essa cirurgia remove o tecido mamário saudável para reduzir a chance de câncer de mama em mais de 90%. Aqueles que consideram o RRBM podem ter dúvidas sobre suas opções de reconstrução mamária (a reconstrução dos montículos mamários por meio de implantes ou tecidos), que podem ser discutidas com um cirurgião mamário especialmente treinado. Como existem ferramentas eficazes de monitoramento do câncer de mama, as pessoas com LFS "clássico" podem escolher o monitoramento como uma alternativa aceitável à RRBM. Decidir entre o RPBM e o monitoramento é uma decisão muito pessoal, portanto, é importante considerar cuidadosamente os benefícios e as desvantagens de cada opção, que podem ser discutidos com profissionais médicos especialmente treinados.

Outras recomendações:

Pessoas com variantes patogênicas no gene *TP53* são especialmente sensíveis aos efeitos cancerígenos da radiação. Portanto, a exposição excessiva à radiação deve ser evitada quando possível, especialmente para aqueles com LFS "clássico".

Quem devo consultar para meu atendimento médico?

É importante encontrar médicos nos quais você confie para tratamentos de acompanhamento a longo prazo. Seus clínicos gerais podem fornecer alguns desses tratamentos. Em alguns casos, você pode precisar consultar médicos especialmente treinados. Ficaremos contentes em fornecer-lhe referências para especialistas no Mass General conforme necessário.

Como posso viver um estilo de vida saudável para diminuir o risco de desenvolver câncer?

Todos devem seguir um estilo de vida saudável, mas isso pode ser ainda mais importante para quem tem um risco maior de câncer. De acordo com a American Cancer Society, um estilo de vida saudável inclui:

- Evitar o tabaco.
- Manter um peso saudável.
- Realizar atividades físicas regulares.
- Manter uma dieta saudável com muitas frutas e legumes.
- Limitar-se a não mais do que 1-2 bebidas alcoólicas por dia.
- Proteger sua pele e olhos do sol.
- Conhecer seu próprio corpo e histórico médico, seu histórico familiar e seus riscos.
- Fazer check-ups regulares e testes de triagem de câncer.

Quais são as chances de que meus membros da família também tenham a variante patogênica?

- **Seus filhos:** Cada um de seus filhos tem 50% de chance de herdar a cópia normal (funcional) do gene *TP53* e 50% de chance de herdar a variante patogênica do *TP53* (a cópia não funcional). Como uma variante patogênica do *TP53* pode estar associada a um risco aumentado de câncer de início na infância, o teste genético para menores deve ser considerado. Seu conselheiro genético discutirá os testes genéticos de seus filhos com você.
- **Seus irmãos e outros parentes:** A maioria dos indivíduos com uma variante patogênica do gene *TP53* herdou de um de seus pais. Na maioria dos casos, irmãos de uma pessoa com uma variante patogênica do gene *TP53* têm 50% de chance de ter a mesma variante patogênica. Além disso, outros membros da família (como pais, primos, tias, tios) podem também correr o risco de ter a variante patogênica.
 - Até 20% dos indivíduos com uma variante patogênica *TP53* têm uma variante patogênica de novo (ou "nova"), o que significa que eles são os primeiros na família a ter a variante patogênica. Irmãos



de indivíduos que têm uma variante patogênica de novo têm apenas um pequeno risco de ter a variante patogênica *TP53*. No entanto, mesmo se houver suspeita de uma variante patogênica nova, a consultoria e o teste genético ainda são recomendados para os irmãos.

- **Planejamento familiar:** Alguns pacientes podem ter dúvidas sobre a transmissão de uma variante patogênica do *TP53* para uma criança. Existem opções reprodutivas que podem ser usadas para diminuir a chance de transmitir uma variante patogênica do gene *TP53* para uma criança. Se você quiser saber mais sobre essas opções, entre em contato com seu consultor genético para um encaminhamento.

A carta que você recebeu do seu consultor genético dará recomendações mais específicas sobre quais parentes são candidatos para testes genéticos. No entanto, sinta-se à vontade para entrar em contato com mais perguntas.

Onde posso encontrar mais informações?

Sinta-se à vontade para nos contatar se tiver alguma dúvida ou se gostaria de recursos adicionais. Algumas pessoas acham útil conversar com outras pessoas com variantes patogênicas do *TP53* que tenham dúvidas semelhantes. Ficaríamos contentes em organizar isso para você se estiver interessado(a).

A seguir está uma lista de fontes adicionais de informações e suporte:

MGH Center for Cancer Risk Assessment
MGH Centro para Avaliação de Risco de Câncer
www.massgeneral.org/ccra
(617) 724-1971

American Cancer Society
Sociedade Americana do Câncer
www.cancer.org
(800) 227-2345

National Cancer Institute's Cancer Information Service
Serviço de Informações sobre Câncer do Instituto Nacional do Câncer
www.cancer.gov/aboutnci/cis
(800) 4-CANCER

Li-Fraumeni Syndrome Association
www.lfsassociation.org
(855) 239-LFSA

Living LFS
www.livinglfs.org
(844) LFS-CALL



Glossário de termos de genética do câncer:

- **Designado como do sexo feminino no nascimento/ Designado como do sexo masculino no nascimento:** Refere-se ao sexo que um médico ou parteira usa para descrever uma criança ao nascer com base em sua anatomia externa.
- **Célula:** A unidade estrutural básica e funcional de qualquer coisa viva. Cada célula é um pequeno recipiente de produtos químicos e água envolvida em uma membrana. O corpo humano é composto por 100 trilhões de células formando todas as partes do corpo, como os órgãos, ossos e o sangue.
- **DNA:** O ácido desoxirribonucleico, ou DNA, é o material genético que é passado dos pais para a criança, o que dá as instruções de como nossos corpos se desenvolvem, crescem e funcionam diariamente.
- **Detecção precoce:** O processo de encontrar câncer quando está apenas começando a se desenvolver.
- **Gene:** Um gene é um pequeno pedaço de DNA que fornece instruções para uma característica específica.
- **Traço herdado:** Uma característica que é passada dos pais para o/a filho(a).
- **Risco de câncer ao longo da vida:** A chance de que uma pessoa desenvolva o câncer em sua vida. Isso às vezes é definido como a chance de desenvolver câncer com a idade de 75 ou 80 anos.
- **Variante patogênica:** Uma mudança em um gene que o impede de funcionar corretamente. Também chamado de mutação.
- **Cirurgia de redução de risco:** Cirurgia para remover tecido saudável ou órgãos antes que o câncer se desenvolva. Também é chamado de cirurgia profilática.
- **Monitoramento:** Exames de rastreamento ou procedimentos para procurar sinais precoces de desenvolvimento de câncer ou retorno do câncer (recorrência).
- **Síndrome:** Um conjunto de sinais e sintomas que aparecem juntos e caracterizam uma doença ou condição médica.
- **Gene supressor de tumor:** Quando funcionam corretamente, os genes supressores de tumor previnem o desenvolvimento do câncer, controlando o crescimento das células.

