

**Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC**  
**Curso de Medicina**  
**Trabalho de Conclusão de Curso**

**Câncer de mama decorrente da síndrome de Li-Fraumeni: mutação  
R337H no gene TP53**

Gama-DF  
2021



(61) 3035-3900



[www.uniceplac.edu.br](http://www.uniceplac.edu.br)



Área Especial para Indústria  
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,  
Setor Leste, Gama, Brasília, DF  
CEP 72.445-020

**LETÍCIA PFEILSTICKER OLIVEIRA DE CARVALHO**

**Câncer de mama decorrente da síndrome de Li-Fraumeni: mutação R337H no gene TP53**

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof. Esp. Jobe Petter  
Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Ms. Natália Polidório Machado

Gama-DF  
2021



L331c

Carvalho, Letícia Pfeilsticker Oliveira de.  
Câncer de mama decorrente da síndrome de Li-Fraumeni: mutação R337H no gene TP53. / Letícia Pfeilsticker Oliveira de Carvalho. – 2021.

35 p. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC, Curso de Medicina, Gama-DF, 2021.

Orientação: Prof. Esp. Jobe Petter.

1. Câncer de mama. 2. Síndrome de Li-fraumeni. 3Gene TP53. I. Título.

CDU: 6



(61) 3035-3900



[www.uniceplac.edu.br](http://www.uniceplac.edu.br)



Área Especial para Indústria  
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,  
Setor Leste, Gama, Brasília, DF  
CEP 72.445-020

## LETÍCIA PFEILSTICKER OLIVEIRA DE CARVALHO

**Câncer de mama decorrente da síndrome de Li-Fraumeni:** mutação R337H no gene TP53

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof. Esp. Jobe Petter  
Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Ms. Natália Polidório Machado

Gama, 10 de junho de 2021.

### Banca Examinadora

---

Prof. Esp. Jobe Petter  
Orientador

---

Prof. Me. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha  
Examinador

---

Prof. Me. Flavio Jose Dutra de Moura  
Examinador





*Aos meus pais, por todo amor, carinho e  
pela torcida de sempre.*



(61) 3035-3900



[www.uniceplac.edu.br](http://www.uniceplac.edu.br)



Área Especial para Indústria  
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,  
Setor Leste, Gama, Brasília, DF  
CEP 72.445-020

## AGRADECIMENTOS

Nos últimos anos, contei com a ajuda de diversas pessoas que contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional. Além dos professores, que, com excelência, lecionaram o conteúdo curricular, tive o apoio dos meus familiares e dos meus amigos. Assim, deixo aqui registrado a minha enorme gratidão a todos os envolvidos.

Agradeço, primeiramente, a Deus por me dar saúde e força e por iluminar o meu caminho para que eu alcançasse os meus objetivos.

Agradeço à minha família, que sempre me deu suporte e proporcionou tudo o que fosse necessário para que pudesse realizar esta graduação. Destaco o agradecimento aos meus pais, Paulo Marcelo e Luciana, que sempre acreditaram em mim. Eles são exemplos de determinação e, principalmente, de amor. Sem eles não teria chegado até aqui. Agradeço aos meus irmãos, Paulo Victor e Olívia. Com eles próximos a caminhada ficou mais leve. Quero ressaltar também a contribuição dos meus avós, Liú Siú, Myrtô e Cláudio (em memória), pois demonstraram a relevância do estudo e acreditaram no meu potencial.

Agradeço ao Victor Hugo, por toda cumplicidade e amor de sempre. Obrigada por jamais ter me negado apoio, carinho e incentivo.

À minha grande amiga Giovana, obrigada pela convivência diária dos últimos anos. Foi gratificante dividir os momentos da faculdade com uma pessoa tão especial.

Ao meu orientador, Prof. Jobe Petter, que sempre me acolheu com carinho e fez com que a elaboração deste trabalho acontecesse de forma agradável. Essa monografia só pôde ser realizada com a sua contribuição e com o seu incentivo ao estudo.

À minha coorientadora, Prof.<sup>a</sup> Natália Polidório Machado, pelo valioso acompanhamento e pela paciência durante a elaboração deste trabalho. Obrigada por me inspirar a ser uma profissional competente. Você se tornou referência de médica e exemplo a ser seguido.

Por fim, agradeço a todos que conviveram comigo durante esses anos de graduação e contribuíram de alguma forma para deixá-los mais tranquilos e felizes.



## RESUMO

O presente trabalho aborda o impacto da síndrome de Li-Fraumeni com mutação R337H TP53 na ocorrência de câncer de mama em mulheres brasileiras. Essa síndrome é caracterizada por mutações germinativas no gene supressor tumoral, TP53, e está relacionada ao risco elevado do acometimento de certos tipos de câncer, sendo o de mama um dos mais comumente diagnosticados. A pesquisa demonstra que, especialmente no Brasil, a presença da mutação R337H no gene TP53 é elevada, o que contribui para a alta prevalência da síndrome de Li-Fraumeni no país. Por meio de pesquisas bibliográficas em diferentes bases de dados, esta monografia discorre sobre os mecanismos de oncogênese do gene TP53, bem como as particularidades da mutação R337H TP53, altamente prevalente no sul e no sudeste do país. Ao final, traz recomendações para pacientes com diagnóstico ou suspeita da síndrome de Li-Fraumeni no Brasil, a fim de orientá-los para a realização de um acompanhamento médico e para o aconselhamento genético do indivíduo e de sua família.

**Palavras-chave:** Câncer de mama. Síndrome de Li-Fraumeni. Gene TP53. R337H. Brasil.



## ABSTRACT

This paper addresses the impact of Li-Fraumeni syndrome with R337H TP53 mutation on the occurrence of breast cancer in Brazilian women. This syndrome is characterized by germline mutations in the tumor suppressor gene, TP53, and is related to an increased risk of developing some types of cancer, breast cancer being one of the most commonly diagnosed. The research shows that, especially in Brazil, the presence of the R337H mutation in the TP53 gene is high, which contributes to the increased prevalence of Li-Fraumeni syndrome in the country. Through literature searches in different databases, this monograph discusses the mechanisms of oncogenesis of the TP53 gene, as well as the particularities of the R337H TP53 mutation, highly prevalent in the south and southeast of the country. At the end, it provides recommendations for patients diagnosed with or suspected of having Li-Fraumeni syndrome in Brazil, in order to guide them towards medical follow-up and genetic counseling for the individual and their family.

**Keywords:** Breast cancer. Li-Fraumeni syndrome. TP53. R337H. Brazil.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – O papel da p53 para a integridade do genoma.....21



## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fatores de risco para o câncer de mama.....	18
Quadro 2 – Critérios clínicos da síndrome de Li-Fraumeni e sua variante Li-Fraumeni- <i>like</i> .....	25



## LISTA DE GRÁFICO

Gráfico 1 – Tumores associados com mutações germinativas no TP53.....23



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAC	Carcinoma Adrenocortical
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LFL	Síndrome de Li-Fraumeni like
MDM2	<i>Murine Doble Minute 2</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MS	Ministério da saúde
SLF	Síndrome de Li-Fraumeni
SFL-like	Síndrome de Li-Fraumeni-like



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	15
<b>2.1. Objetivo geral</b> .....	15
<b>2.2. Objetivos Específicos</b> .....	16
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	16
<b>4. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	17
<b>4.1. Câncer de Mama: aspectos gerais</b> .....	17
<b>4.2. Gene TP53 e a carcinogênese</b> .....	20
<b>4.3. Síndrome de Li-Fraumeni (SLF)</b> .....	23
4.3.1. Definição e epidemiologia .....	23
4.3.2. Critérios diagnósticos .....	24
<b>4.4. Mutação R337H no gene TP53: “Li-Fraumeni brasileira”</b> .....	26
4.4.1. A mutação R337H TP53 .....	26
4.4.2. Impacto da mutação no desenvolvimento do câncer de mama no Brasil .....	27
<b>4.5. Recomendações para pacientes com diagnóstico ou suspeita da síndrome de Li-Fraumeni no Brasil</b> .....	28
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	29
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	31



## 1. INTRODUÇÃO

A presente monografia versa sobre a ocorrência do câncer de mama decorrente da síndrome de Li-Fraumeni (SLF). Delimita-se o estudo à mutação R337H TP53, a qual foi identificada pela primeira vez no Brasil em 2001 por Ribeiro *et al.* (2001).

O câncer de mama constitui um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2020), estima-se que o valor referente de novos casos de câncer de mama no Brasil, em 2020, seja de 66.280. No que se refere a mortalidade, esse número é de 18.295.

Os determinantes genéticos e hereditários são um dos fatores de risco mais relevantes para o câncer de mama (SILVA, 2015). Estima-se que entre 5 e 10% dos casos de câncer de mama sejam hereditários (BORRESEN *et al.*, 1992). O câncer hereditário constitui um verdadeiro desafio, já que sua detecção implica na necessidade de atenção diferenciada em relação aos casos esporádicos. É fundamental identificar os pacientes mais susceptíveis e os portadores de mutações, devido a possibilidade de recorrência na família e disponibilidade de estratégias de redução de risco (FERRAZ; CURRY, 2014).

Dentre as inúmeras mutações existentes que predispõe ao câncer de mama, a mutação no gene TP53 é uma das mais frequentes (OLIVIER; HOLLSTEIN; HAINAUT, 2010). O gene TP53 é considerado um gene supressor de tumor, já que seu produto, a proteína p53, é responsável por: parada transitória do ciclo celular; senescência e apoptose em resposta a danos ao Ácido Desoxirribonucléico (DNA); falta de nutrientes à célula; hipóxia; stress oxidativo e sinais hiperproliferativos. Não é à toa que, para a literatura médica, a proteína recebeu a designação de “guardião do genoma” (BIEGING *et al.*, 2014). Eventualmente, esse gene TP53 pode predispor ao câncer, como resultado de uma mutação somática ou, de forma mais rara, de uma mutação germinativa (OLIVIER; HOLLSTEIN; HAINAUT, 2010).

A síndrome de Li-Fraumeni (SLF) consiste em um distúrbio hereditário autossômico dominante caracterizado por anormalidades patogênicas na linha germinativa do gene da proteína p53 (TP53), que se manifesta por aumento da incidência e aparecimento precoce de doenças



malignas. Na ausência da proteína p53 ativada normal, as células contendo DNA danificado podem sobreviver e proliferar, o que contribui para a transformação maligna (FETT-CONTE, 2002; EVANS, 2021). Com efeito, estudos anteriores mostram que pessoas com mutações no gene TP53 possuem um risco de até 90% para o surgimento de diversas neoplasias ao longo da vida (MALKIN, 2011; FERRAZ; CURRY, 2014). O câncer de mama é um dos cânceres mais encontrados em pacientes com SLF (EVANS, 2021). De acordo com Costa *et al.* (2020), as mutações germinativas no gene TP53 são encontradas em 30-35% dos tumores invasivos de mama.

No Brasil, a SLF possui elevada importância, pois uma das mutações germinativas no gene TP53, nomeada R337H, é muito frequente no país, mais do que qualquer outra mutação germinativa do gene TP53 do mundo (GIACOMAZZI, 2012). Essa mutação foi identificada pela primeira vez em crianças com carcinoma adrenocortical (CAC) (MALKIN, 2011). Posteriormente, outros tipos de cânceres também foram associados à mutação, como os de cérebro, de cólon, de estômago, de tireóide, osteossarcoma e o câncer de mama (ASSUMPCÃO *et al.*, 2008; GIACOMAZZI *et al.*, 2014).

Dada a alta prevalência da mutação R337H TP53 no Brasil e sua repercussão na saúde pública, Andrade *et al.* (2016) sugerem a inclusão de critérios adicionais para detecção dos portadores de SLF na população brasileira. Conhecer a real prevalência da mutação no país e o seu impacto na ocorrência do câncer de mama pode ser fundamental para a elaboração de estratégias dedicadas à redução de risco.

Este estudo propõe abordar a síndrome de Li-Fraumeni (SLF) e a sua frequência significativamente aumentada no Brasil, tratando especificamente da mutação R337H no gene TP53 e o seu impacto, a partir de dados estatísticos, na ocorrência de câncer de mama. Ao final, pretende-se reunir as recomendações para pacientes com SLF no Brasil.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo geral



Revisar as publicações sobre o impacto da síndrome de Li-Fraumeni, decorrente da mutação R337H no gene TP53, na ocorrência de câncer de mama no Brasil.

## 2.2. Objetivos Específicos

- Descrever a Síndrome de Li-Fraumeni.
- Analisar a mutação R337H no gene TP53, levando em consideração o provável efeito fundador.
- Abordar como a mutação R337H TP53 pode provocar a carcinogênese da mama.
- Identificar dados da prevalência da mutação TP53 R337H em pacientes diagnosticados com carcinomas mamários no Brasil.
- Reunir as recomendações para pacientes com síndrome de Li-Fraumeni no Brasil.

## 3. METODOLOGIA

Esta monografia é uma revisão narrativa, realizada por pesquisa bibliográfica com utilização de livros, de artigos científicos, de teses e de dissertações, a fim de descrever a mutação R337H na síndrome de Li-Fraumeni e sua influência na ocorrência do câncer de mama em mulheres brasileiras.

Foi realizada uma pesquisa manual nas bases de dados do PubMed (Medline), Cochrane, EMBASE e Scielo, analisando os artigos científicos identificados através dos seguintes descritores do MeSH (*Medical Subject Headings*): (“Li-Fraumeni Syndrome”) AND (“Breast Cancer”) AND (“Brazil”). Além disso, foram avaliadas as referências citadas nos artigos adquiridos. Foram incluídos estudos que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Para elegibilidade, foram consideradas as publicações em português, inglês e francês. Não foram impostas restrições na busca para data de publicação.

Verificada a relevância dos artigos pela análise dos títulos e dos resumos, foram excluídos os artigos em que não atendiam aos critérios de inclusão. Adquiriu-se, então, cópias completas dos



artigos. As referências apontadas nos artigos selecionados foram analisadas e extraídas as informações pertinentes para o presente estudo.

As informações foram extraídas de forma detalhada e cada documento avaliado individualmente, com a intenção de constatar quais poderiam ser incorporados à monografia.

## **4. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **4.1. Câncer de Mama: aspectos gerais**

O câncer constitui um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. De acordo com a *World Health Organization* (WHO, 2021), as neoplasias representam a segunda principal causa de morte na população.

O câncer de mama, ocasionado pela proliferação caótica de células do tecido mamário, é uma importante causa de morbidade e mortalidade para toda população (INCA, 2021). A taxa global para novos casos é de 2,3 milhões e a mortalidade é de 685.000. Entre as mulheres, representa a neoplasia mais comum e a mais letal na maioria dos países (SUNG; 2021).

O câncer de mama é uma doença multifatorial. Conforme representado na tabela 1, de acordo com o INCA (2021), os fatores de risco incluem fatores ambientais/comportamentais, hormonais/reprodutivos e genéticos/hereditários.



**Quadro 1** - Fatores de risco para o câncer de mama

FATORES AMBIENTAIS E COMPORTAMENTAIS	FATORES DA HISTÓRIA REPRODUTIVA E HORMONAL	FATORES GENÉTICOS E HEREDITÁRIOS*
Obesidade e sobrepeso após a menopausa;	Primeira menstruação antes de 12 anos;	História familiar de câncer de ovário;
Sedentarismo e inatividade física ;	Não ter tido filhos;	Casos de câncer de mama na família, principalmente antes dos 50 anos;
Consumo de bebida alcoólica;	Primeira gravidez após os 30 anos;	História familiar de câncer de mama em homens;
Exposição frequente a radiações ionizantes (Raios-X)	Para de menstruar (menopausa) após os 55 anos;	Alterações genética, especialmente nos genes BRCA1 e BRCA2
	Uso de contraceptivos hormonais (estrogênio-progesterona);	
	Ter feito reposição hormonal pós menopausa, principalmente por mais de cinco anos.	

Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2021).

O câncer de mama decorrente de alteração genética hereditária é pouco frequente e responde por, aproximadamente, 12% dos casos. Todavia, quando essas predisposições genéticas estão presentes, o risco é aumentado em até duas a três vezes para o desenvolvimento dessa neoplasia (DIAS *et al.*, 2017). A transformação neoplásica da mama por alterações genéticas é ocasionada por desregulações na função dos genes que agem na regulação positiva e negativa do crescimento celular, respectivamente, os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor (COELHO *et al.*, 2018). Dentre os genes que podem atuar na carcinogênese da mama os principais e de alta penetrância são: BRCA1/2, TP53 (síndrome de Li-Fraumeni), STK11 (Síndrome de Peutz-Jeghers), CDH1 (síndrome de câncer gástrico difuso hereditário), PALB2, MMR (síndrome de Lynch) e PTEN (síndrome do tumor hamartoma) (PESHKIN *et al.*, 2021).



Apesar da taxa de mortalidade do câncer de mama ser maior em países com baixo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), verificou-se uma taxa maior de incidência do câncer de mama em países com IDH alto ou muito alto. É possível que essa incidência aumentada em países com IDH mais elevado seja reflexo de um rastreamento mamográfico mais adequado nesses países. Além disso, é provável que o estilo de vida da população dos países com alto IDH aumente a prevalência dos fatores de risco, como por exemplo: obesidade, sedentarismo e consumo de álcool (HUANG *et al.*, 2021).

O diagnóstico do câncer de mama só é confirmado por meio da biópsia, mas a investigação prévia é realizada por meio do exame clínico da mama e por meio dos exames de imagem, como a mamografia, a ultrassonografia e a ressonância magnética (INCA, 2021).

O tratamento pode variar muito, a depender da apresentação do câncer de mama, da fase da doença e do tipo de tumor, mas a atenção multiprofissional é sempre necessária. As modalidades terapêuticas principais incluem: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia e terapia biológica (terapia alvo). Apesar dos avanços que vêm ocorrendo no tratamento do câncer de mama, o potencial curativo é pequeno quando o diagnóstico é tardio (INCA, 2021).

Quando o câncer é detectado no início e a terapia é instituída, o câncer de mama possui um bom prognóstico. O reconhecimento dos primeiros sinais e sintomas da doença por exploração clínica e o rastreamento mamográfico são consideradas as principais estratégias para evitar um diagnóstico atrasado (DIAS *et. al.*, 2017). No Brasil, o Ministério da Saúde (MS, 2014) recomenda a realização do rastreamento mamográfico, para mulheres com risco médio, entre 50 e 69 anos, de forma bianual. Em consonância com essa recomendação, um estudo realizado por Nelson *et al.* (2016) verificou uma redução do risco de mortalidade por câncer de mama de 25% a 31% para mulheres da faixa etária que realizaram o rastreamento mamográfico. Já quando o risco para o câncer de mama for elevado (por exemplo: pacientes com mutação de susceptibilidade conhecida, história de radiação torácica, etc.), as condutas de rastreio devem ser aprimoradas, com outras modalidades de exame ofertadas e realizações mais frequentes (ELMORE, 2021).



Com o crescimento da expectativa de vida e da prevalência de muitos fatores de risco, estima-se um aumento significativo na incidência do câncer de mama nos próximos anos (HUANG *et al.*, 2021). Dessa forma, o câncer de mama representa um verdadeiro desafio às políticas de saúde e exige estratégias voltadas à promoção, prevenção, tratamento e controle da doença (DIAS *et al.*, 2017).

#### 4.2. Gene TP53 e a carcinogênese

O gene TP53, localizado no braço curto do cromossomo 17 (17p13.1), é classificado como um gene supressor tumoral, pois codifica a proteína p53, que é responsável por impedir a transformação neoplásica.

Em situações de estresse celular, como dano ao DNA, hipóxia, expressão de oncogenes, a proteína p53 é ativada e atua desempenhando um importante papel antiproliferativo (TOLEDO; WAHL, 2006; BIEGING *et al.*, 2014).

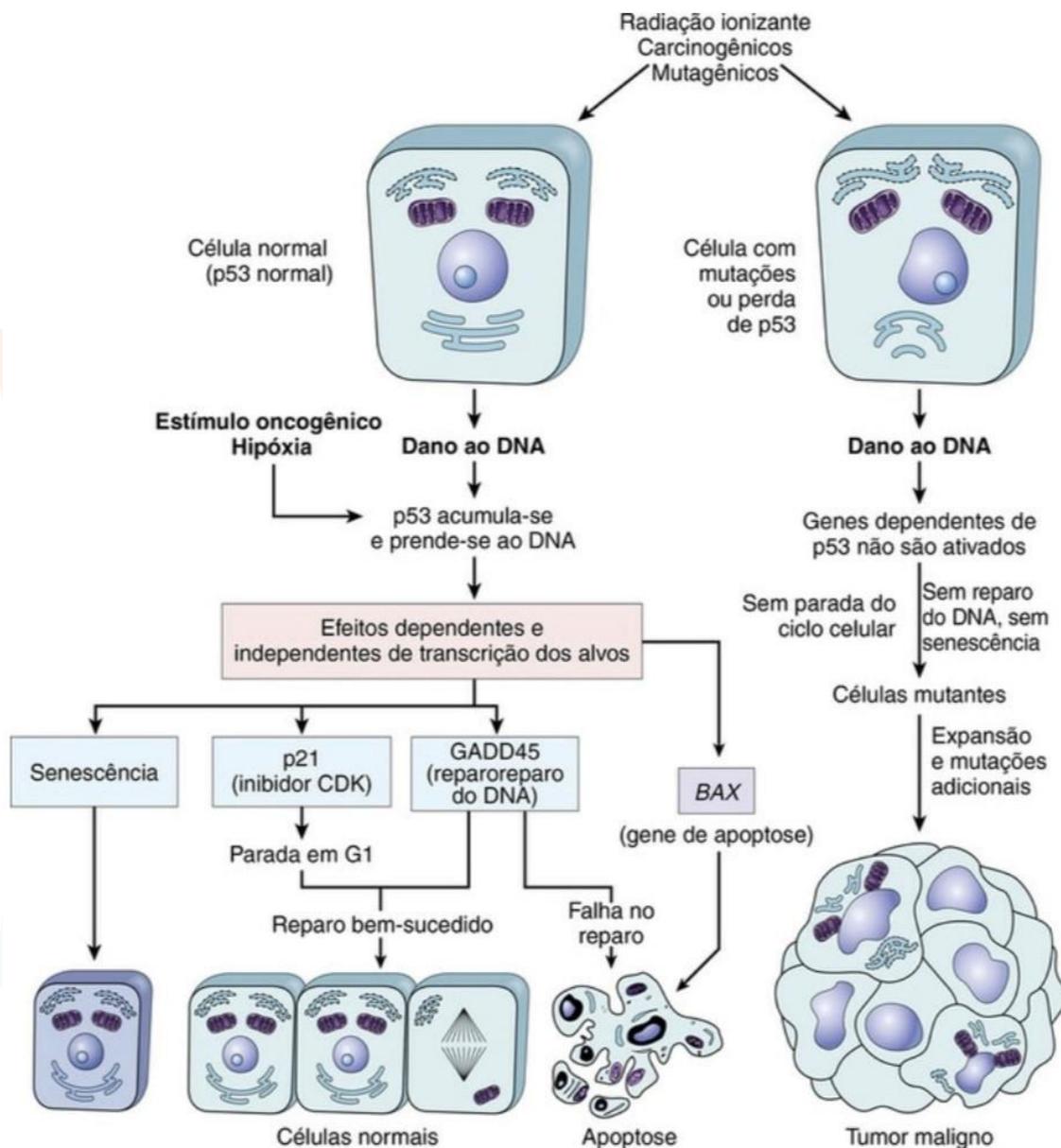
A proteína p53 é regulada negativamente pela proteína *Murine Doble Minute 2* (MDM2), que se liga ao domínio de transativação da p53 e forma um complexo p53/MDM2. Em situações de estresse, a p53 é fosforilada, reduz afinidade com MDM2 e passa a atuar em prol da integridade genômica, como “guardiã do genoma” (BOURDON, 2007; BIEGING *et al.*, 2014).

Quando ativada, a proteína p53 age verificando a qualidade da replicação nas fases do ciclo celular (G0, G1, S, G2, M). Acredita-se que a proteína p53 exerça atividade, especificamente, nas fases G1, G2 e M (LIMA *et al.*, 2012).

Os mecanismos pelos quais a proteína p53 evita que uma célula anormal complete a divisão celular envolvem a ativação da parada temporária do ciclo celular (quiescência), a indução da parada permanente do ciclo celular (senescência) ou a morte celular programada (apoptose). Dessa forma, realizando reparos e, até mesmo, o descarte da célula, a p53 evita que uma célula anormal e defeituosa complete o processo de divisão celular (BIEGING *et al.*, 2014). A figura 1 retrata o papel da p53 para a integridade do genoma.



**Figura 1** - O papel da p53 para a integridade do genoma



Fonte: KUMAR *et al.*, (2010).

Com a mutação no gene TP53, a função da p53 é prejudicada e as células geneticamente danificadas se proliferam e contribuem para a transformação maligna (BIEGING *et al.*, 2014).



Reafirmando o papel do gene TP53 na carcinogênese, estudos identificaram que mais de 50% das neoplasias apresentam algum tipo de defeito neste gene (MILLER *et al.*, 2005; SOUSSI; LOZANO, 2005).

As mutações mais frequentes que ocorrem no gene TP53 são do tipo “sentido trocado” (*missense*, em inglês), ou seja, causam alterações de um único aminoácido em muitas posições diferentes. A depender do tipo e da localização da mutação, é possível perceber diferentes padrões e evoluções dessa disfunção (OLIVIER; HOLLSTEIN; HAINAUT, 2010).

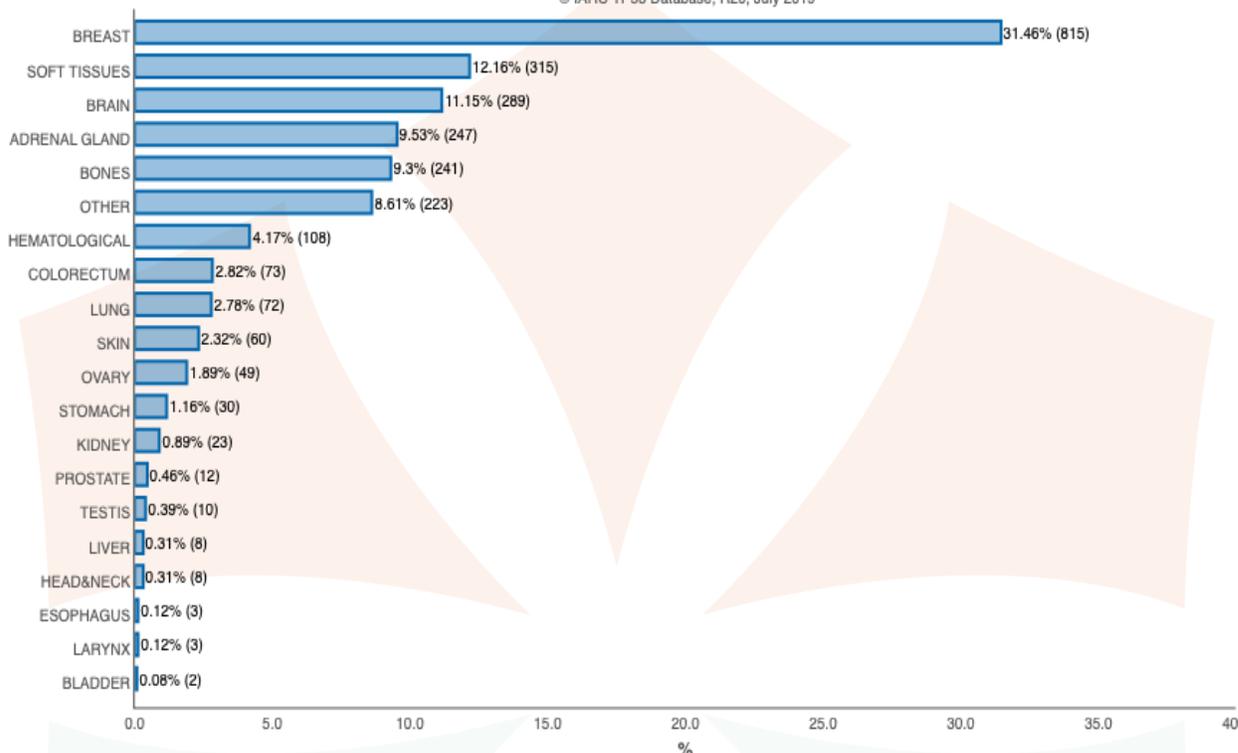
A mutação no TP53 pode ser somática ou, de forma menos frequente, germinativa. As mutações somáticas do gene TP53 ocorrem em inúmeros tipos de cânceres e em taxas extremamente altas (OLIVIER; HOLLSTEIN; HAINAUT, 2010). Os tumores que estão mais relacionados com as mutações somáticas do TP53 são (em ordem): colorretal, pulmão, mama, órgãos genitais femininos e cabeça e pescoço (PETITJEAN *et al.*, 2007).

Já as mutações da linha germinativa do TP53 denotam a síndrome de Li-Fraumeni (SLF), doença com predisposição elevada para o câncer de início precoce (BIRCH *et al.*, 2001; OLIVIER *et al.*, 2003). Para essas mutações genéticas, os mais comuns são (em ordem): mama, sarcoma de partes moles, sistema nervoso central (SNC), glândula adrenal e tumores ósseos (PETITJEAN *et al.*, 2007). Efetivamente, conforme representado no gráfico 1, de acordo com a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, 2020), os carcinomas mamários são responsáveis por 31,46% dos diagnósticos de neoplasias em adultos com mutação da linha germinativa do gene TP53.



**Gráfico 1 - Tumores associados com mutações germinativas no TP53**  
**Tumors Associated with TP53 germline mutations (N = 2591)**

© IARC TP53 Database, R20, July 2019



Fonte: IARC, 2020.

### 4.3. Síndrome de Li-Fraumeni (SLF)

#### 4.3.1. Definição e epidemiologia

A síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é uma doença autossômica dominante rara, caracterizada pela herança de uma mutação no gene TP53 (ACHATZ, 2008). Os indivíduos afetados herdam um alelo mutado de TP53 e ficam predispostos ao desenvolvimento tumoral (VARLEY *et al.*, 1997).

Os portadores de SLF possuem alto risco para a ocorrência de câncer em diferentes sítios e para múltiplos tumores primários (ACHATZ, 2008). A SLF está associada ao risco elevado para o desenvolvimento de câncer de mama, sarcomas, tumores cerebrais, leucemias e carcinoma adrenocortical em crianças (FETT-CONTE, 2002; EVANS, 2021; IARC, 2020).



Enquanto a população geral possui um risco de aproximadamente 1% para o desenvolvimento de tumores antes dos 40 anos de idade, pessoas com SLF têm um risco de 50%. Já na faixa etária de 60 anos, a situação é ainda mais alarmante, sendo esse risco de 90%. (BIRCH *et al.*, 2001).

Reafirmando a raridade da síndrome, um estudo realizado por Gonzales *et al.*, (2009) verificou uma frequência de aproximadamente 1/23.000 indivíduos com mutação germinativa no TP53, nos Estados Unidos e na Europa.

A síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é pouco relatada e, possivelmente, subdiagnosticada. Logo, sua real prevalência no mundo ainda não é bem conhecida (ANDRADE, 2016).

#### 4.3.2. Critérios diagnósticos

Como a SLF é extremamente heterogênea, sua detecção pode ser uma tarefa difícil de ser realizada. O diagnóstico definitivo depende da identificação de uma variante patogênica do gene p53 da proteína tumoral (TP53) ou uma deleção ou duplicação (EVANS, 2021).

Para definir quais pacientes ou famílias são candidatos para a análise molecular, a literatura médica definiu alguns critérios clínicos para auxiliar no diagnóstico da SLF (EVANS, 2021). O critério clínico clássico da SLF foi definido por: presença de um indivíduo diagnosticado com sarcoma antes dos 45 anos de idade e um familiar de primeiro grau com câncer antes dos 45 anos de idade e um familiar de primeiro ou segundo grau diagnosticados com câncer antes dos 45 anos de idade ou sarcoma em qualquer idade (LI *et al.*, 1988).

Entretanto, foi observado que algumas famílias apresentavam apenas características parciais dos fenótipos exigidos para o diagnóstico clássico. Assim, o termo Li-Fraumeni *like* (LFL) foi designado. A síndrome de Li-Fraumeni *like* inclui as famílias que, embora não cumpram na totalidade a definição clássica, são positivas para mutações germinativas no TP53 e, portanto, recebem parâmetros diagnósticos menos restritos (BIRCH *et al.*, 1994; ANDRADE *et al.*, 2016) (tabela 2).



**Quadro 2 - Critérios clínicos da síndrome de Li-Fraumeni e da variante Li-Fraumeni *like***

Critérios clínicos	Descrição
SLF - Clássico (Li, Fraumeni et al., 1988)	<p><b>I</b> - Sarcoma na infância ou em idade jovem ( ≤45 anos) <u>e</u></p> <p><b>II</b> - familiar de 1º grau com qualquer câncer em idade jovem ( ≤ 45 anos) <u>e</u></p> <p><b>III</b> - familiar de 1º ou 2º graus com diagnóstico de câncer em idade jovem ( ≤ 45 anos) <u>ou</u> sarcoma em qualquer idade.</p>
LFL – Brich (Birch, Hartley et al. , 1994)	<p><b>I</b> - Câncer na infância (qualquer idade) ou sarcoma, tumor SNC ou CAC ( ≤ 45 anos) <u>e</u></p> <p><b>II</b> – familiar de 1º ou 2º graus com câncer típico da SLF (Sarcoma, CM, tumor SNC, CAC ou leucemia) em qualquer idade <u>e</u></p> <p><b>III</b> – familiar de 1º e 2º graus com qualquer câncer &lt; 60 anos;</p>
LFL – 1 Eeles (Eeles, 1995)	<p>1 <b>I</b> – presença de 2 familiares de 1º e 2º graus com tumor típico da SLF em qualquer idade (sarcoma, Cm, tumor SNC, CAC, leucemia, melanoma, câncer de próstata, câncer de pâncreas);</p> <p>2 <b>I</b> – diagnóstico de sarcoma em qualquer idade <u>e</u></p> <p><b>II</b> – diagnóstico de pelo menos outros 2 tumores em familiares de 1º e 2º graus (podendo estar presentes no mesmo indivíduo): Cm &lt; 50 anos, tumor de SNC, leucemia, CAC, melanoma, câncer de próstata, câncer de pâncreas &lt; 60 anos <u>ou</u> sarcoma em qualquer idade;</p>
LFL – Chompret (Frebourg, Abel et al. , 2001)	<p><b>I</b> - diagnóstico de sarcoma, tumor SNC, CM ou CAC &lt; 36 anos <u>e</u></p> <p><b>II</b> - familiar de 1º e 2º graus com câncer (qualquer um dos descritos acima, exceto Cm se o probando teve CM) <u>ou</u> familiar com múltiplos tumores primários em qualquer idade <u>ou</u></p> <p><b>III</b> - múltiplos tumores primários, incluindo dois tumores que sejam do tipo: sarcoma, tumor SNC, CM ou CAC, com o primeiro tumor diagnosticado &lt; 36 anos independente da história familiar <u>ou</u></p> <p><b>IV</b> - CAC em qualquer idade, independente da história familiar;</p>
LFL – Chompret Modificado (Bougeard Sesbue et al., 2008; Tinat, Bougeard et al., 2009)	<p><b>I</b> - caso índice com câncer típico da SLF (sarcoma, Cm, tumor SNC, CAC, leucemia e carcinoma brônquio alveolar de pulmão &lt; 46 anos <u>e</u></p> <p><b>II</b> – familiar de 1º e 2º graus com câncer típico da SLF &lt; 56 anos (exceto CM se o caso índice tiver tumor) <u>ou</u> múltiplos tumores <u>ou</u></p> <p><b>III</b> – paciente índice com múltiplos tumores, sendo pelo menos dois do espectro da SLF e o primeiro com &lt; 46 anos <u>ou</u></p> <p><b>IV</b> - CAC ou carcinoma de plexo coróide em qualquer idade ou Cm &lt; 336 anos sem mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2;</p>

Fonte: GIACOMAZZI (2012).



#### 4.4. Mutação R337H no gene TP53: “Li-Fraumeni brasileira”

##### 4.4.1. A mutação R337H TP53

No Brasil, a síndrome de Li-Fraumeni (SLF) e a variante *like* (LFL) possuem elevada importância, pois foi observado uma alta prevalência da mutação germinativa R337H no gene TP53 no país. Essa mutação é caracterizada pela troca de uma Arginina (R) por uma Histidina (H) no códon 337 do éxon 10 do gene TP53 e foi identificada pela primeira vez em crianças com carcinoma adrenocortical (MALKIN, 2011). Posteriormente, outros tipos de cânceres também foram associados à mutação, como os de cérebro, de cólon, de estômago, de tireóide, osteossarcoma e o câncer de mama (ASSUMPÇÃO et al., 2008; GIACOMAZZI et al., 2014).

A mutação R337H TP53 possui particularidades importantes, já que a apresentação clínica de famílias com síndrome de Li-Fraumeni-*like* (SFL-*like*) no Brasil demonstrou variações importantes no padrão e no espectro tumoral, fato evidenciado pelo surgimento de tumores que nunca haviam sido descritos como parte da SLF/LFL, como de papila duodenal e ampola de Vater (ACHATZ, 2008).

O risco de câncer ao longo da vida em um paciente com mutação R337H TP53 é semelhante ao de outras mutações da linha germinativa do TP53, considerando as definições para SLF e para LFL. Entretanto, a mutação R337H demonstrou ter uma baixa penetrância quando comparada com outras mutações do gene TP53 (FIGUEIREDO *et al.*, 2006). Para Garritano *et al.* (2010), a principal hipótese que defende a propagação da “Li-fraumeni brasileira” ao longo das gerações é a penetrância relativamente reduzida da mutação quando comparada a outras mutações germinativas no gene do TP53, permitindo que a maioria dos portadores tenham filhos antes de desenvolver o câncer e propaguem a mutação.

Em decorrência da alta frequência da mutação R337H TP53 na população brasileira, maior do que em qualquer outra parte do mundo, alguns autores sugerem que a mutação tenha surgido no Brasil a partir de um ancestral comum. Pinto *et al.* (2004) realizaram um estudo de comparação de polimorfismos intragênicos e evidenciaram diferentes frequências alélicas entre os pacientes



portadores de mutação e a população normal, reforçando a hipótese de um efeito fundador. As famílias com mutação R337H estão localizadas, em sua maioria, ao longo de um eixo rodoviário historicamente conhecido como a principal via utilizada pelos mercadores de origem portuguesa nos séculos XVIII e XIX (“Estrada dos Tropeiros”). (ACHATZ, 2008; GARRITANTO *et al.*, 2010). Assim, acredita-se que o antepassado fundador era possivelmente de origem portuguesa (ACHATZ, 2008). De fato, fora do Brasil, o R337H foi relatado apenas uma vez, em uma família de origem portuguesa que foi encaminhada a um centro na França para testes genéticos (CHOMPRET *et al.*, 2000; GARRITANTO *et al.*, 2010).

A incidência da mutação R337H no gene TP53 é significativamente alta no Brasil (PALMERO *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2015). Em um estudo realizado no Paraná, foram analisados 171.649 recém-nascidos, sendo que 461 foram positivos para a mutação (CUSTÓDIO *et al.*, 2013). A frequência estimada da mutação R337H é de 0,3% (PALMERO *et al.* 2008; SILVA *et al.*, 2015). Como a mutação se concentra principalmente no sul e no sudeste do país, regiões com mais de 105 milhões de habitantes, estima-se que cerca de 300.000 indivíduos tenham a mutação no Brasil (ACHATZ, 2008).

#### 4.4.2. Impacto da mutação no desenvolvimento do câncer de mama no Brasil

O câncer de mama é a principal neoplasia que acomete pacientes adultos com alteração R337H TP53 (MATHIAS *et al.*, 2020).

Palmero *et al.*, (2008) avaliaram 750 mulheres saudáveis de Porto Alegre e identificaram uma frequência genotípica de 0,27% (2/750) para R337H. As duas pacientes que tiveram mutação identificada não se encaixavam em todos os critérios clínicos para o diagnóstico de síndrome de Li-Fraumeni (SLF) clássica, mas tinham histórico de câncer de mama.

Gomes *et al.* (2012) relataram frequência genotípica do R337H de 0,5% (2/390) em mulheres com diagnóstico de câncer de mama no Rio de Janeiro. Ademais, as duas pacientes que eram positivas para a mutação R337H tinham câncer de mama antes dos 40 anos de idade, além de outros casos de câncer na família.



Giacomazzi *et al.* (2014) relataram frequência genotípica alta (8,6%, 70/815) em uma coorte de pacientes com diagnóstico de câncer de mama sem história familiar, do Rio Grande do Sul e São Paulo. Além disso, a mutação R337H foi mais observada em mulheres diagnosticadas antes dos 45 anos de idade (12%) do que em mulheres diagnosticadas após os 55 anos (5%).

Em um estudo feito para avaliar a frequência da variante TP53 R337H em pacientes com diagnóstico de câncer de mama esporádico no estado do Paraná, dezenove pacientes foram identificadas com a mutação dentre 805 mulheres. Assim, a frequência da variante foi de 2,36% para os casos esporádicos de câncer de mama avaliados (MATHIAS *et al.*, 2020).

#### **4.5. Recomendações para pacientes com diagnóstico ou suspeita da síndrome de Li-Fraumeni no Brasil**

Para pacientes que atendam aos critérios clínicos para a síndrome de SLF-*like*, a testagem para variantes patogênicas do gene TP53 deve ser aconselhada. Além disso, é importante a realização da vigilância de pacientes que já tiveram cânceres do espectro SLF/ LFL ou que são portadores conhecidos de mutação no gene TP53. O aconselhamento genético pode ser fundamental para outros membros da família (EVANS, 2021).

Alguns autores são contra a realização de testes para variantes patogênicas do gene TP53 em pacientes com câncer de início precoce sem história familiar ou múltiplos tumores primários, principalmente devido à baixa prevalência estimada de casos positivos para essas pessoas e à carga psicossocial induzida por um teste genético de TP53 (ANDRADE *et al.*, 2016). Em contrapartida, em um estudo com um total de 100 pacientes com câncer de mama de início precoce ( $\leq 35$  anos), foram analisadas mutações da linha germinativa em BRCA1, BRCA2 e TP53, e foram encontradas mutações em 11%, 6% e 5%, respectivamente, sugerindo que o rastreamento da mutação TP53 deve ser considerado para esses pacientes (LEE *et al.*, 2012).

A vigilância do câncer de mama é feita pelo autoexame mensal da mama, o exame clínico por um profissional de saúde duas vezes por ano e por exames de imagem anuais. O rastreamento não invasivo pode começar por volta dos 18 a 20 anos, e o diagnóstico por imagem deve começar



aos 20 a 25 anos. A mastectomia com redução de risco também pode ser uma opção para algumas mulheres. (EVANS, 2021).

Considerando que a prevalência da mutação R337H TP53 é significativamente maior no Brasil do que em qualquer outro lugar do mundo, em especial no sul e no sudeste, Andrade *et al.* (2016) defendem que os testes devem ser oferecidos para as mulheres afetadas por câncer de mama antes dos 45 anos, independentemente da história familiar. A inclusão deste grupo de pacientes pode evitar o subdiagnóstico e o aconselhamento genético inadequado.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta monografia abordou o câncer de mama decorrente da síndrome de Li-Fraumeni (SLF), especificamente, a mutação R337H da linha germinativa no gene TP53, cuja incidência no Brasil é elevada e prevalente entre a população do sul e do sudeste do país.

Os estudos apontaram que a mutação no Brasil, provavelmente, surgiu de um ancestral português comum, já que todas as famílias pesquisadas possuíam o mesmo painel na comparação de polimorfismos intragênicos e se estabeleceram, em sua maioria, no eixo rodoviário que foi a principal via utilizada pelos mercadores de origem portuguesa nos séculos XVIII e XIX, conhecido como "Estrada dos Tropeiros".

Ao longo do trabalho, verificou-se que a causa do índice elevado dessa mutação no Brasil decorre da penetrância relativamente reduzida da R337H quando comparada a outras mutações germinativas no gene do TP53, o que permite que a maioria dos portadores tenham filhos antes de desenvolver o câncer, propagando, assim, a mutação para os seus descendentes.

O câncer de mama induzido por mutação R337H no gene supressor tumoral TP53 se mostrou elevado no sul e no sudeste do país. Embora haja discordância na literatura médica, a prevalência dos estudos mostrou também a importância da realização de testes para variantes do TP53 em pacientes com câncer de mama precoce no Brasil, independente da história familiar, pois os benefícios da testagem preponderam sobre eventuais efeitos psíquicos negativos, haja vista que



a incidência da mutação R337H mostrou-se elevada nos diagnósticos de câncer de mama precoce no Brasil.

Assim, conclui-se que o diagnóstico molecular da síndrome de Li-Fraumeni (SLF) possibilita orientar pacientes para a realização de um acompanhamento médico rigoroso e para o aconselhamento genético do indivíduo e de sua família.



## REFERÊNCIAS

ACHATZ, Maria Isabel Alves de Souza et al. 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. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2008.

ANDRADE, Kelvin C. et al. Early-onset breast cancer patients in the South and Southeast of Brazil should be tested for the TP53 p. R337H mutation. **Genetics and molecular biology**, v. 39, n. 2, p. 199-202, 2016.

ANDRADE, Raissa Coelho. Caracterização molecular de pacientes com suspeita clínica de síndrome de Li-Fraumeni e Li-Fraumeni *like*. Tese (Doutorado em Oncologia) - Instituto Nacional de Câncer. 2016.

ASSUMPCÃO, Juliana G. et al. Association of the germline TP53 R337H mutation with breast cancer in southern Brazil. **BMC cancer**, v. 8, n. 1, p. 1-6, 2008.

BIEGING, Kathryn T.; MELLO, Stephano Spano; ATTARDI, Laura D. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. **Nature Reviews Cancer**, v. 14, n. 5, p. 359-370, 2014.

BIRCH, Jillian M. et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. **Cancer research**, v. 54, n. 5, p. 1298-1304, 1994.

BIRCH, Jillian M. et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. **Oncogene**, v. 20, n. 34, p. 4621-4628, 2001.

BØRRESEN, Anne-Lise et al. Screening for germ line TP53 mutations in breast cancer patients. **Cancer research**, v. 52, n. 11, p. 3234-3236, 1992.

BOURDON, Jean-Christophe. p53 and its isoforms in cancer. **British journal of cancer**, v. 97, n. 3, p. 277-282, 2007.

CHOMPRET, Agnes et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. **British journal of cancer**, v. 82, n. 12, p. 1932-1937, 2000.

COELHO, Aline Silva et al. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. **RBAC**, v. 50, n. 1, p. 17-21, 2018.



COSTA, Eduardo Silvestre Vaz et al. Prevalence and clinical implications of the TP53 pR337H mutation in Brazilian breast cancer patients a systematic literature review. **Mastology (Impr.)**, p. 1-8, 2020.

CUSTÓDIO, Gislaine et al. Impact of neonatal screening and surveillance for the TP53 R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 20, p. 2619, 2013.

DIAS, Amanda de Araújo et al. Update on the Major Aspects Related to Breast Cancer. 2017.

ELMORE, Joann G.; ARONSON, M. D. Screening for breast cancer: Strategies and recommendations. UpToDate. 2021. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 22/04/2021.

EVANS, Gareth D. Li-Fraumeni syndrome. UpToDate. 2021. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 17/04/2021.

FERRAZ, Victor Evangelista de Faria; CURY, Nathalia Moreno. Como o ginecologista pode orientar mulheres com antecedentes familiares de câncer?. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 36, n. 8, p. 335-339, 2014.

FETT-CONTE, Agnes C.; SALLES, A. B. C. F. A importância do gene p53 na carcinogênese humana. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 24, n. 2, p. 85-89, 2002.

FIGUEIREDO, Bonald C. et al. Penetrance of adrenocortical tumours associated with the germline TP53 R337H mutation. **Journal of medical genetics**, v. 43, n. 1, p. 91-96, 2006.

GARRITANO, Sonia 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. **Human mutation**, v. 31, n. 2, p. 143-150, 2010.

GIACOMAZZI, J. et al. Prevalence of the TP53 p.R337H mutation in breast cancer patients in Brazil. **PLoS One**.17;9(6), 2014.

GIACOMAZZI, Juliana. Prevalência da mutação germinativa TP53 p. R337H em indivíduos com tumores do espectro da Síndrome de Li-Fraumeni. 2012.

GOMES, Magda CB et al. The R337H mutation in TP53 and breast cancer in Brazil. **Hereditary cancer in clinical practice**, v. 10, n. 1, p. 1-4, 2012.



GONZALEZ, Kelly D. et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 8, p. 1250-1256, 2009.

HUANG, Junjie et al. Global incidence and mortality of breast cancer: a trend analysis. **Aging (Albany NY)**, v. 13, n. 4, p. 5748, 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA/MS). Instituto Nacional do Câncer, 2021. Câncer de mama. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-demama>>. Acesso em: 25 de mar. de 2021.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IRCA/WHO). International Agency for Research on Cancer. IARC TP53 Database. Disponível em: <<https://p53.iarc.fr/TP53GermlineMutations.aspx>>. Acesso em: 03 de dez. De 2020.

KUMAR, Vinay et al. Robbins & Cotran bases patológicas das doenças. In: **Robbins & Cotran bases patológicas das doenças**. 2010. p. 1458-1458.

LEE, Daphne SC et al. Comparable frequency of BRCA1, BRCA2 and TP53 germline mutations in a multi-ethnic Asian cohort suggests TP53 screening should be offered together with BRCA1/2 screening to early-onset breast cancer patients. **Breast Cancer Research**, v. 14, n. 2, p. 1-8, 2012.

LI, Frederick P. et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. **Cancer research**, v. 48, n. 18, p. 5358-5362, 1988.

LI, Frederick P.; FRAUMENI, Joseph F. Prospective study of a family cancer syndrome. **Jama**, v. 247, n. 19, p. 2692-2694, 1982.

LIMA, Caroline Rocha de Oliveira et al. Gene p53: principais mutações em neoplasias e terapia gênica anticâncer. **Ciência Rural**, v. 42, n. 5, p. 845-853, 2012.

MALKIN, D. Li-fraumeni syndrome. *Genes Cancer*. (4):475-84, 2011.

MATHIAS, Carolina et al. Frequency of the TP53 R337H variant in sporadic breast cancer and its impact on genomic instability. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-12, 2020.

MILLER, Lance D. et al. An expression signature for p53 status in human breast cancer predicts mutation status, transcriptional effects, and patient survival. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 38, p. 13550-13555, 2005.



MINISTÉRIO DA SAÚDE. Câncer de mama: é preciso falar disso / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. - Rio de Janeiro: Inca, 2014.

NELSON, Heidi D. et al. Effectiveness of breast cancer screening: systematic review and meta-analysis to update the 2009 US Preventive Services Task Force recommendation. **Annals of internal medicine**, v. 164, n. 4, p. 244-255, 2016.

OLIVIER, Magali et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. **Cancer research**, v. 63, n. 20, p. 6643-6650, 2003.

OLIVIER, Magali; HOLLSTEIN, Monica; HAINAUT, Pierre. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 2, n. 1, p. a001008, 2010.

PALMERO, Edenir Inêz 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 letters**, v. 261, n. 1, p. 21-25, 2008.

PESHKIN, Beth N. et al. Overview of hereditary breast and ovarian cancer syndromes associated with genes other than BRCA1/2. UpToDate. 2021. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 23/04/2021.

PETITJEAN, Audrey et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. **Human mutation**, v. 28, n. 6, p. 622-629, 2007.

PINTO, Emilia M. et al. Founder effect for the highly prevalent R337H mutation of tumor suppressor p53 in Brazilian patients with adrenocortical tumors. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, n. 5, p. 647-650, 2004.

RIBEIRO, Raul C. et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 16, p. 9330-9335, 2001.

SILVA, André V. da. et al. Síndromes de câncer de mama e ovário hereditárias: O que fazer em 2015?. **Rev Bras Mastologia**, v. 24, n. 3, p. 82-87, 2015.

SOUSSI, T.; LOZANO, Guillermina. p53 mutation heterogeneity in cancer. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 331, n. 3, p. 834-842, 2005.



SUNG, Hyuna et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

TOLEDO, Franck; WAHL, Geoffrey M. Regulating the p53 pathway: in vitro hypotheses, in vivo veritas. **Nature Reviews Cancer**, v. 6, n. 12, p. 909-923, 2006.

VARLEY, J. M. et al. A detailed study of loss of heterozygosity on chromosome 17 in tumours from Li-Fraumeni patients carrying a mutation to the TP53 gene. **Oncogene**, v. 14, n. 7, p. 865-871, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2021. Breast cancer. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>>. Acesso em: 25 de mar. de 2021.

