

Síndrome de Li-Fraumeni e Câncer de Mama Luminal A: Desafios no Acompanhamento de Paciente em Remissão

Kamilla Fernanda Oliveira da Silva Reis Corrêa; FCECON – Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas; kamilla-reis@hotmail.com;

William Hiromi Fuzita; Oncologia Sensumed/Oncoclínicas;

Lia Mizobe Ono; FCECON/ Oncologia Sensumed/Oncoclínicas;

Caio César Motta das Neves; FCECON;

Thamirys Lima do Amaral Silva; Oncologia Sensumed/Oncoclínicas;

Alfredo Coimbra Reich; FCECON/ Oncologia Sensumed/Oncoclínicas;

1. Introdução

O câncer de mama permanece como a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres em todas as regiões do País, com exceção da região norte, onde a neoplasia de colo uterino ainda predomina o cenário, representando um importante problema de saúde pública em âmbito global¹. Entre os subtipos, o luminal A caracteriza-se por alta expressão de receptores hormonais, baixo índice proliferativo e ausência de amplificação do receptor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano (HER2), apresentando, de modo geral, evolução favorável^{2,3}.

No câncer de mama os medicamentos mais utilizados com comprovação de eficácia, são os inibidores de aromatase, o anastrozol e os moduladores seletivos de receptor de estrogênio, o tamoxifeno⁴. A hormonioterapia adjuvante, constitui a base terapêutica nesse subtipo, sendo responsável por reduzir taxas de recorrência e mortalidade^{5,6}. No entanto, o uso prolongado do tamoxifeno, pode estar associado a eventos adversos, como alterações endometriais e repercussões sobre o metabolismo ósseo, reforçando a necessidade de acompanhamento clínico regular^{7,8}.

A identificação de síndromes hereditárias de predisposição ao câncer, como a síndrome de Li-Fraumeni, tornou-se fundamental na prática oncológica atual. Essa condição, relacionada a mutações germinativas no gene da proteína tumoral TP53, embora rara, é responsável por aproximadamente 1% dos casos hereditários de câncer de mama e apresenta prevalência estimada entre 1:5.000 e 1:20.000 indivíduos⁹. Portadores dessa mutação possuem risco cumulativo de 70% a 90% de desenvolver neoplasias ao longo da vida, frequentemente em idades precoces, com maior impacto entre mulheres¹⁰. A ocorrência no sexo feminino é de 93%, principalmente devido ao câncer de mama, enquanto o acometimento na população masculina é de 68%^{11,12,13}.

Esses dados evidenciam a importância do diagnóstico molecular para o direcionamento de estratégias de prevenção, rastreamento e aconselhamento genético familiar. Diante disso, reforça-se a necessidade de considerar a inclusão da pesquisa do gene TP53 em protocolos de testagem genética de rotina em pacientes selecionados,

especialmente aqueles com diagnóstico de câncer em idade precoce ou com histórico familiar sugestivo^{12,14}.

Portanto, o objetivo deste estudo é relatar o caso de uma paciente de 49 anos que foi diagnosticada em 2019, com síndrome de Li-Fraumeni durante o tratamento para câncer de mama.

2. Relato de Caso

Paciente E.A.D.R.S., 49 anos, sexo feminino, portadora de talassemia e anemia falciforme. Em julho de 2017, foi submetida a setorectomia e biópsia de linfonodo sentinela da mama esquerda. O exame anatomopatológico confirmou carcinoma invasivo de mama (pT_{1a}pN₀M₀), classificado como luminal A pela imuno-histoquímica (RE 100%, RP 70%, HER2 negativo, Ki-67 de 10%).

Foi instituída hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno 20 mg/dia, mantida continuamente desde então. Durante sete anos de acompanhamento, apresentou boa tolerância, referindo apenas fogachos leves, sem intercorrências graves, mantendo ECOG-0.

Exames de imagem periódicos, incluindo ressonância magnética de crânio, tomografia de tórax e abdome, colonoscopia e ultrassonografias, não evidenciaram recidiva ou metástases. Em 2024, a densitometria óssea demonstrou osteopenia avançada (T-score coluna lombar -2,4; fêmur -2,3), atribuída ao uso prolongado de tamoxifeno. A paciente mantém suplementação de cálcio e vitamina D, com adiamento do início de tratamento farmacológico específico devido a tratamento odontológico.

Por ter sido o primeiro caso identificado em sua família, não foi realizada investigação genética no diagnóstico inicial. O teste foi solicitado apenas em 2019, quando então foi detectada mutação germinativa no gene TP53, confirmando a síndrome de Li-Fraumeni. Esse achado reforça a relevância de realizar a testagem molecular mesmo em casos aparentemente esporádicos, que podem impactar a conduta clínica, necessário o encaminhamento para aconselhamento genético e a inclusão em protocolos de rastreamento ampliado. Além disso, discutiu-se a importância da extensão da investigação genética a familiares de primeiro grau, como medida preventiva.

Atualmente, a paciente encontra-se em remissão oncológica, sob seguimento multidisciplinar, mantendo hormonioterapia adjuvante e vigilância periódica.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da [Instituição], sob parecer nº [xxxxxx], emitido em [data], conforme Resolução CNS nº 466/2012 e Carta Circular nº 166/2018-CONEP.

3. Discussão

O subtipo do câncer de mama, luminal A corresponde a uma das apresentações mais prevalentes do câncer de mama e está associado a melhor prognóstico em

comparação a outros subtipos moleculares^{1,2}. O tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio, amplamente utilizado como hormonioterapia adjuvante, apresenta eficácia comprovada na redução de risco de recorrência tumoral e aumentou a sobrevida de pacientes com câncer de mama positivo para receptor de estrogênio, principalmente quando utilizado por períodos prolongados^{3,5}. Alguns dos efeitos colaterais mais comuns são: fogachos, cefaleia, alteração no ciclo menstrual e tontura¹³. Apesar de seus benefícios, há relatos de complicações como osteopenia e alterações endometriais, como o aumento de risco para câncer endometrial, reforçando a necessidade de monitoramento constante, para minimizar os riscos^{6,7}. No presente caso, o achado de osteopenia avançada após sete anos de tratamento ilustra a importância desse acompanhamento⁸.

A singularidade do caso reside na detecção de mutação germinativa em TP53, confirmando a síndrome de Li-Fraumeni, condição hereditária rara, porém de grande impacto clínico. Estudos apontam risco cumulativo de até 90% para desenvolvimento de neoplasias nesses pacientes, frequentemente em idade precoce, com predomínio de tumores de mama, sarcomas, tumores do SNC e adrenocorticais^{9,10}. Curiosamente, mulheres portadoras costumam apresentar câncer de mama em subtipos mais agressivos, como o triplo negativo; a ocorrência em luminal A, como neste caso, é menos comum^{11,15}.

Outro aspecto relevante é o risco familiar. A paciente descrita foi o primeiro caso identificado em sua família, fato que atrasou a realização da testagem genética, que foi realizada somente em 2019. Esse cenário é relativamente frequente em regiões fora do eixo Sul-Sudeste do Brasil, onde a mutação fundadora TP53 p.R337H não é prevalente¹⁶. Nessas situações, os casos tendem a ser esporádicos e muitas vezes só são reconhecidos após o diagnóstico inicial, reforçando a necessidade de considerar a inclusão precoce de testes genéticos em protocolos clínicos, mesmo na ausência de histórico familiar.

A detecção de mutação germinativa - TP53, que confirmou a síndrome de Li-Fraumeni, evidencia a relevância do diagnóstico molecular não apenas para a paciente, mas também medidas preventivas para familiares em risco. Apesar de sua baixa incidência populacional, a síndrome é responsável por cerca de 1% dos casos hereditários de câncer de mama e prevalência mundial estimada em 1:5.000 a 1:20.000 indivíduos, que tem o risco de até 90% de desenvolvimento de câncer ao longo da vida^{11,12,16}. Esse dado reforça a necessidade de estratégias de prevenção baseadas na testagem genética e no rastreamento ampliado.

O aconselhamento genético, aliado a protocolos de rastreamento intensivo, como o proposto por Villani et al.¹⁷, tem se mostrado eficaz na detecção precoce de neoplasias e na redução da mortalidade. A ampliação da testagem genética, deve ser considerada como estratégia de rotina em pacientes oncológicos selecionados, uma vez que sua identificação precoce possibilita intervenções preventivas e impacta diretamente na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes e seus familiares.

Por fim, destaca-se que a coexistência de comorbidades hematológicas crônicas, como talassemia e anemia falciforme, adiciona complexidade ao manejo, exigindo maior integração multiprofissional e individualização das estratégias terapêuticas¹⁸.

4. Conclusões

O presente relato reforça a importância do acompanhamento minucioso as pacientes com câncer de mama, neste caso específico, luminal A, em uso de hormonioterapia adjuvante, destacando tanto os benefícios clínicos quanto os riscos associados. No caso descrito, a manutenção do uso de tamoxifeno por vários anos possibilitou controle adequado da doença, embora tenha resultado em alterações ósseas observadas ao decorrer do tratamento, ressaltando a necessidade de vigilância periódica dos efeitos colaterais.

Assim, o caso desta paciente resalta o papel do teste e aconselhamento genético, da investigação em familiares e de acompanhamento multidisciplinar. Além disso, recomenda-se a inclusão da pesquisa do gene TP53 e de outros genes que tenham predisposição hereditária, seja considerada para protocolos de rastreamento genético de rotina em pacientes oncológicos que tenham fatores de risco, visando ampliar a detecção precoce e reduzir assim, a morbimortalidade associada a essas síndromes hereditárias consideradas raras.

Palavras-chave: Síndrome de Li-Fraumeni; Câncer de mama; Tamoxifeno; Aconselhamento genético.

Divulgação

O (s) autor (es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, o Congresso Pan-Amazônico de Oncologia detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação deste resumo, por meio eletrônico.

5. Referências

1. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>.
2. Sandoval RL, Bottosso M, Polidorio N, et al. TP53-associated early breast cancer: new observations from a large cohort. J Natl Cancer Inst. 2024;116(8):1246–1254. doi: 10.1093/jnci/djae074.
3. Hosseini MS. Current insights and future directions of Li-Fraumeni syndrome. Discov Oncol. 2024;15(1):561. doi: 10.1007/s12672-024-01435-w.
4. Guimarães HS, Pinto RR. Hormônioterapia no tratamento do câncer de mama: uma revisão literária. Brazilian Journal of Development. 2021;7(11):106641-106648. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/39895/pdf>.
5. Hosonaga M, et al. Case series of Li-Fraumeni syndrome: carcinogenic mechanisms in breast cancer with TP53 pathogenic variant carriers. Breast Cancer. 2024; 31:988–996. DOI: 10.1007/s12282-024-01612-3.

6. Shrebati A, et al. Adjuvant radiotherapy in early breast cancer for Li-Fraumeni syndrome patients: a critical review. *Cancers (Basel)*. 2025;17(7):1206. doi: 10.3390/cancers17071206.
7. Teissonnière M, et al. Bone effects of anti-cancer treatments in 2024. *Calcif Tissue Int*. 2025; 27;116(1):54. doi: 10.1007/s00223-025-01362-0.
8. Kwon M, et al. Effects of Anticancer Therapy on Osteoporosis in Breast Cancer Patients: A Nationwide Study Using Data from the National Health Insurance Service-National Health Information Database. *J Clin Med*. 2025;14(3):732. doi: 10.3390/jcm14030732.
9. Lobo-Martins S, et al. Extended adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: finding the individual balance. *ESMO Open*. 2025. 10(5):105057. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105057.
10. Love RR, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1992; 326(13):852-856, 1992. doi: 10.1056/NEJM199203263261302.
11. Bougeard G, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2345–2352. doi: 10.1200/JCO.2014.59.5728.
12. SBOC – Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes para o manejo do câncer de mama hereditário. 2023. Disponível em: <https://www.s boc.org.br>.
13. Batista FL; Nardin JM.; Avaliação da relação entre o perfil de segurança e a farmacocinética do Tamoxifeno no tratamento do câncer de mama. 2018, 16 f. Monografia (Graduação em Biomedicina). Centro Universitário Autônomo do Brasil-UniBrasil, Curitiba, PR.
14. DeVita VT, et al. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2024.
15. Masciari S, et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(3):1125–1130. doi: 10.1007/s10549-012-1993-9.
16. Mai PL, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer*. 2016;122(23):3673–81. doi: 10.1002/cncr.30248.
17. Villani A, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1295–1305. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30249-2.
18. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008;86(6):480–487. doi: 10.2471/blt.06.036673.