Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 1, n.2, p. 68-73, ago./dez. 2023. DOI: 10.61229/mpj.v1i2.25

Edição Temática: Panorama da Assistência ao Câncer quando se integram às metodologias de análise genômica

VANTAGENS VS. CUSTOS DOS DIAGNÓSTICOS GENÉTICO-MOLECULARES DA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI NO BRASIL: o que já sabemos?

ADVANTAGES VS. COSTS OF GENETIC-MOLECULAR DIAGNOSES OF LI-FRAUMENI SYNDROME IN BRAZIL: what do we already know?

Marcos André Marques Portella
Instituto Mário Penna
e-mail:marcosaportella@yahoo.com.br

RESUMO

O papel dos genes está a tornar-se cada vez mais importante em todos os aspectos da medicina, nomeadamente no campo de rastreio do câncer hereditário. No Brasil, há maior prevalência da Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) em comparação ao mundo, devido à mutação fundadora no gene TP53 p.R337H e apesar do rastreio ser custo efetivo, ainda não é incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS) que ainda aguarda viabilizar a lei que incorpora o rastreio para mutação *BRCA*1 e *BRCA*2. Os pacientes brasileiros com SLF necessitam do engajamento da sociedade para que no futuro sejam reconhecidos e beneficiados com políticas de saúde pública.

Palavras-chave: neoplasias da mama; síndrome heredi Sistema Único de Saúde; câncer hereditário; síndrome de Li-Fraumeni; triagem genética.

ABSTRACT

The role of genes is becoming increasingly important in all aspects of medicine, particularly in the field of hereditary cancer screening. In Brazil, there is a higher prevalence of Li-Fraumeni Syndrome (LFS) compared to the world, due to the founder mutation in the TP53 p.R337H gene and, despite screening being cost effective, it is not yet incorporated into the Brazilian Unified Health System (SUS) which is still awaiting the implementation of the law that incorporates screening for BRCA1 and BRCA2 mutations. Brazilian patients with SLF need society's engagement so that they are recognized and benefited from public health policies in the future.

Keyword: *Unified Health System; hereditary cancer; Li-Fraumeni syndrome; genetic screening.*

Data de submissão:18/10/2023
Data de aprovação: 19/10/2023

1. APRESENTAÇÃO

O dia a dia de um ambulatório de oncologia no Sistema Único de Saúde (SUS) nunca é trivial, temos que sempre fazer mais com menos, ser mais espertos e mais rápidos do que no privado. Um cenário sempre desafiador.

Primeira consulta em um hospital público: paciente de 46 anos, acompanhado da irmã, encaminhado da cirurgia torácica para avaliação de tratamento adjuvante para sarcoma de alto grau de parede torácica, já operado. Diferente de outras áreas da oncologia, o arsenal terapêutico para sarcoma é o mesmo desde a década de 70. Isso pode ser frustrante, mas não deixa de ser um alívio, visto a angústia de não conseguir ofertar o mesmo cuidado entre o público e o privado devido ao abismo no acesso à tecnologia. Mas não neste dia.

Um irmão deste paciente faleceu aos 35 anos por sarcoma em 2020 tratado no Hospital Luxemburgo, mas não sabia o nome do médico. Não foi difícil saber os pormenores do irmão: tenho um ambulatório de sarcoma no Hospital Luxemburgo e logo lembrei do irmão, que abandonou o tratamento para um sinoviossarcoma por se recusar a amputar o braço. Para ficar mais evidente a possibilidade de uma síndrome hereditária, a irmã que o acompanhava teve câncer de mama aos 45 anos.

Por mais que seja trágica, do ponto de vista molecular, a história familiar do paciente é fascinante; o provável gene envolvido é o *TP53*, conhecido como guardião do genoma e, se ocorrer dano ao DNA, a proteína P53 desencadeia uma resposta baseada na regulação da transcrição de numerosos genes envolvidos no ciclo celular, reparo do DNA, apoptose, senescência e metabolismo celular; se o dano puder ser corrigido, segue o ciclo celular, se não, a P53 envia sinal para apoptose - termo criado para designar a morte celular programada.

Em 1969, Frederick P. Li e Joseph Fraumeni questionaram uma possível síndrome familiar, com a publicação de quatro famílias nas quais um par de crianças apresentava sarcomas de partes moles: três pares de irmãos e um conjunto de primos. Um dos pais de cada criança afetada desenvolveu câncer em idade precoce[1] e desde 1990 sabe-se que síndrome de Li-Fraumeni (SLF) se deve a alterações germinativas heterozigóticas do *TP53*[2].

A situação se repete, só que desta vez não é acesso a uma nova linha de tratamento disponível na Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) mas sem previsão de acesso no SUS, o problema é falta de acesso ao cuidado: o paciente, para confirmar ser portador da SLF, deve ser testado para mutação germinativa no gene

TP53, teste este não disponível no sistema público.

O impacto no cuidado é ainda maior do que se imagina, há necessidade realizar radioterapia adjuvante para o sarcoma operado que pode ser deletéria para os portadores da síndrome devido a uma segunda neoplasia, secundária à radiação[3].

O irônico da falta de acesso a testes para câncer hereditário no SUS é a filosofia da Política Nacional de Atenção Oncológica (PNAO), dito o "controle do câncer" e não "tratamento do câncer", nada mais alinhado com este propósito do que disponibilizar testes para rastrear indivíduos com alto risco para neoplasia.

Com esse objetivo, o primeiro passo para desenvolver um programa eficaz de gestão de risco para síndrome hereditária é definir a magnitude do risco de câncer em portadores de mutações específicas e recomendações de rastreio baseada em evidências[4].

O estado da arte do manejo da SLF é ditado pelo protocolo de Toronto através de recomendações para a triagem e o manejo, permitindo diagnóstico precoce e melhorando a sobrevida global[3]. Em crianças, as recomendações são realizar exame clínico e ultrassonografia abdominal a cada 6 meses, ressonância magnética (RM) de corpo inteiro (WB-MRI, *whole-body* MRI) anual e ressonância magnética cerebral a partir do primeiro ano de vida. Em adultos, a vigilância deve incluir exame clínico anual, WBMRI, RM de mama em mulheres de 20 a 65 anos e RM de cérebro até 50 anos.

Apesar do custo elevado, a ressonância magnética rápida anual de corpo inteiro (WB-MRI) permite o diagnóstico de neoplasias malignas em até 9% dos casos, além de evitar a exposição à radiação em portadores assintomáticos em uma coorte de 44 portadores da mutação germinativa *TP53*. Com esta tecnologia a maioria dos cânceres é diagnosticado em estágio inicial permitindo ser tratados com intenção curativa. O rastreamento do câncer de mama em mulheres faz parte das estratégias, que foram demonstradas eficazes na detecção precoce de cânceres[3].

A incorporação do protocolo de Toronto no País será impactante porque temos uma maior prevalência da SLF em comparação ao mundo, devido à mutação fundadora no gene *TP53* c.1010G>A; p.Arg337His (p.R337H), que codifica a proteína P53. Essa variante foi descrita inicialmente em crianças com carcinoma adrenocortical no Sul e Sudeste do país. Estudos anteriores estimaram que a mutação *TP53* p.R337H ocorre a uma frequência de cerca de 1:300 indivíduos (0,3%) nestas regiões, o que é muito mais elevado do que a frequência estimada de outras mutações germinativas em *TP53*[5]. Os portadores da variante *TP53* p.R337H apresentam uma penetrância mais baixa, com um risco cumulativo de câncer ao longo da vida de 50 a 60%. Estima-se que 15 a 20% desenvolverão câncer antes dos 30 anos, comparado a 50% dos pacientes

com a forma clássica da síndrome[8]. O espectro tumoral é semelhante ao de outros portadores de outras mutações em *TP53*, porém, há maior ocorrência de carcinomas adrenocorticais, câncer papilífero de tireoide, câncer renal e adenocarcinoma pulmonar. O câncer de mama é o tumor mais frequente em mulheres portadoras de *TP53* p.R337H, com idade média de início de 40 anos, enquanto a média de início do diagnóstico na LFS clássica ocorre aos 32 anos[5,6].

Considerando que temos aproximadamente 300.000 portadores de TP53 pR337H no País, é de se esperar a inviabilidade financeira da incorporação do protocolo de Toronto. Este questionamento foi objeto de estudo nacional publicado no The Lancet em 2022, no qual foi desenvolvido um modelo analítico de decisão de Markov para estimar a relação custo-efetividade de 1.000 portadores de SLF sob vigilância e estratégias de não vigilância ao longo da vida de um paciente[7]. O principal resultado foi a relação custo-efetividade incremental (RCEI), expressa como custo por ano de vida adicional ganho, comparando estratégias de vigilância e não vigilância em portadores de *TP53* p.R337H. O estudo demonstrou que para as mulheres, um custo médio de 2.222 dólares e 14.640 dólares e rendeu 22 e 26,2 anos de vida para estratégias de não vigilância e vigilância, respectivamente. A RCEI para vigilância precoce do câncer o versus nenhuma vigilância foi de 2.982 dólares por ano de vida adicional ganho. Para os homens, o modelo prevê custos médios de vida de 1.165 dólares e 12.883 dólares e anos de vida médios de 23,5 e 26,3 para estratégias de não vigilância e vigilância, respectivamente. Isso equivale a uma RCEI de US$ 4.185 por ano de vida adicional. A vigilância teve 64% e 45% de probabilidades de ser a estratégia mais custo-efetiva para a detecção precoce do câncer em portadores do sexo feminino e masculino, respectivamente. O estudo conclui que é custo-efetivo implementar o rastreio para SLF no País dentro da perspectiva do SUS[7].

Apesar destes dados, os pacientes com SLF ainda estão estagnados desde 2013 aguardando viabilizar o início da política de rastreio no SUS na forma de detecção de mutações em *BRCA*1 e BRAC2 conforme Lei 6262/2013, que obriga o SUS a oferecer o teste para mulheres com pelo menos dois parentes com câncer de mama com menos de 50 anos de idade.

O mundo está vivendo atualmente uma epidemia de câncer em idade precoce, em especial câncer de mama e colón conforme estudos internacionais que apontam aumento de 81% desde 1990, principalmente por mudança de hábitos de vida como ocidentalização da dieta rica em gordura e uso adoçantes[8]. Estes dados são corroborados em estudos nacionais, que apontam que 13 % das mulheres brasileiras afetadas têm menos de 40 anos e tipos mais agressivos, como triplo negativo, comparado com 3%, mundialmente[9]. Doze porcento destes casos se devem a câncer

hereditário, o que torna fundamental este diagnóstico para melhor intervenção das pacientes e familiares[10].

Existe um longo percurso para ser seguido pela população brasileira com SLF, que apesar de seu reconhecimento e manejo ser custo-efetivo, necessita da aprovação do rastreio em câncer de mama para inaugurar políticas públicas com esse objetivo.

Os pacientes brasileiros com SLF estão presentes entre nós, mas não são sequer reconhecidos para se beneficiarem do diagnóstico precoce de neoplasias curáveis.

É imprescindível o conhecimento e engajamento da população para sensibilização da classe política para assegurar o "controle do câncer", elemento central da Política Nacional de Atenção Oncológica.

REFERÊNCIAS

1. Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? Ann Intern Med. 1969 Oct;71(4):747-52. doi: 10.7326/0003-4819-71-4-747.

2. Srivastava S, Zou ZQ, Pirollo K, Blattner W, Chang EH. Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. Nature. 1990 Dec 20-27;348(6303):747-9. doi: 10.1038/348747a0.

3. Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheim R, Evans DG; European Reference Network GENTURIS. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. Eur J Hum Genet. 2020 Oct;28(10):1379-1386. doi: 10.1038/s41431-020-0638-4.

4. McBride KA, Ballinger ML, Killick E, Kirk J, Tattersall MH, Eeles RA, et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. Nat Rev Clin Oncol. 2014 May;11(5):260-71. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.41.

5. Wasserman JD, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, Ribeiro RC, Rodriguez-Galindo C, Zambetti GP, Malkin D. Prevalence and functional consequence of TP53 mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study. J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):602-9. doi: 10.1200/JCO.2013.52.6863.

6. Matzenbacher Bittar C, de Araújo Rocha YM, Vieira IA, Rosset C, Andreis TF, Sartor ITS, et al. Clinical and molecular characterization of patients fulfilling Chompret criteria for Li-Fraumeni syndrome in Southern Brazil. PLoS One. 2021 Sep 16;16(9):e0251639. doi: 10.1371/journal.pone.0251639.

7. Frankenthal IA, Alves MC, Tak C, Achatz MI. Cancer surveillance for patients with Li-

Fraumeni Syndrome in Brazil: A cost-effectiveness analysis. Lancet Reg Health Am. 2022 May 7;12:100265. doi: 10.1016/j.lana.2022.100265.

8. Pan H, Zhao Z, Deng Y, Zheng Z, Huang Y, Huang S, Chi P. The global, regional, and national early-onset colorectal cancer burden and trends from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. BMC Public Health. 2022 Oct 12;22(1):1896. doi: 10.1186/s12889-022-14274-7.

9. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Bines J, et al. Advanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). J Glob Oncol. 2019 Nov;5:1-10. doi: 10.1200/JGO.19.00263.

10. Ugai T, Sasamoto N, Lee HY, Ando M, Song M, Tamimi RM, et al. Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications. Nat Rev Clin Oncol. 2022 Oct;19(10):656-673.doi: 10.1038/s41571-022-00672-8.