













A casuística do melanoma na síndrome de Li-Fraumeni, uma revisão da literatura

Case reports of melanoma in patients with Li-Fraumeni syndrome, a literature review

Dione Fernandes Tavares^{1,2*}, Gabriel A. Araújo Vieira Marcque², Helen V. de Santana Silva Lopes², Marco A. Vieira Andrade², Gustavo Pedreira Dantas³, Lucca Habib Brandão³, Mônica Andressa da Silva de Freitas⁴, Maria J. Lara Lamac Vieira Cunha⁵, Joanna Goes Castro Meira⁶, Larissa Souza Mario Bueno⁶, Polyanna Carôzo de Oliveira⁷, Laércio Moreira Cardoso-Júnior⁸, Victoria Chaves Ribeiro⁹, Renata Lopes Britto², Thiago Rhangel Gomes Teixeira¹⁰, Daniela Machado Pereira², Tainara Soares Carvalho², Rafaella Rodrigues Costa¹¹, and Paula Gomes Guerra¹²

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde (PPgMS); ²Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia (FMB/UFBA), Salvador, Bahia; ³Centro Universitário UniFTC (UniFTC), Salvador, Bahia; ⁴Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Recôncavo Baiano (CCS/UFRB), Santo Antônio de Jesus, Bahia; ⁵Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas), Betim; ⁶Serviço de Genética Médica, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia (SGM/COM-HUPES/UFBA), Salvador, Bahia; ⁷Departamento de Ciências da Vida, Universidade do Estado da Bahia (DCV/UNEB), Salvador, Bahia; ⁸Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCPA/UFRGS), Porto Alegre; ⁹Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ/USP), São Paulo; ¹⁰Serviço de Ortopedia e Traumatologia, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia (COMHUPES/UFBA), Bahia; ¹¹Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte; ¹²Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Brasil

Resumo

A síndrome de Li-Fraumeni (LFS) é uma doença autossômica dominante rara causada pela mutação do gene supressor tumoral TP53; esta síndrome está associada a várias doenças oncológicas malignas que geralmente se manifestam em indivíduos jovens e com história familiar de malignidade. Embora não exista uma associação direta com melanoma, a descrição de casos na literatura tem-se tornado frequente, assim como a associação com piores prognósticos. O objetivo foi demonstrar o estado da arte dos relatos/séries de casos de melanoma em indivíduos com diagnóstico genético de LFS. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura entre abril de 2021 e março de 2024, a partir das bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, utilizando os descritores «Síndrome de Li-Fraumeni», «Melanoma» e «Relato de caso» e os respectivos correspondentes em inglês. Foram encontrados 354 artigos, dos quais apenas 12 cumpriam os critérios de inclusão, demonstrando a história clínica dos indivíduos com melanoma, em associação ao diagnóstico pessoal ou familiar de LFS. Além disso, foi também especificada a metodologia utilizada no processo diagnóstico de cada um deles. O melanoma ainda é considerado um componente controverso e esporádico da LFS. No entanto, a avaliação dermatológica tem-se revelado uma ferramenta eficaz para rastrear lesões melanocíticas e continua a ser recomendada nestes pacientes.

Palavras chave: Melanoma. Síndrome de Li-Fraumeni. Síndromes neoplásicas hereditárias. Relatos de casos.

*Correspondence:

Dione Fernandes Tavares
E-mail: dionefernandestavares@gmail.com

Date of reception: 27-08-2024
Date of acceptance: 10-02-2025
DOI: 10.24875/RPO.M25000004

Available online: 08-04-2025
Rev. Port. Oncol. 2025;8(1):8-23
www.rponcologia.com

2976-0062 / 2025 © Sociedade Portuguesa de Oncologia. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Li-Fraumeni syndrome is a rare genetic disorder which is inherited in an autosomal dominant pattern and is associated with mutations in the TP53 gene. LFS is associated with different oncological malignant diseases that tend to be discovered in individuals of young age and with family history of this syndrome. Even though there is no direct relation with melanoma, the case reports in the literature are turning up to be frequent. There is also an increasing association with worse prognosis. The objective was to demonstrate the current knowledge of melanoma in patients with LFS, out of case reports. The researchers conducted an integrative literature review, between April 2021 and March 2024, using the databases from PubMed, SciELO e LILACS, with the descriptors “Li-Fraumeni Syndrome”, “Melanoma”, and “Case reports” and the correspondent descriptors in english. We found 354 articles, from which only 12 fulfilled the inclusion criteria by demonstrating individuals with clinical history of melanoma, in association with the diagnosis of LFS in themselves or in a family member. Melanoma is still considered a controversial and sporadic component of LFS. However, dermatological evaluation is turning up to be an effective tool for screening of melanocytic lesions, therefore it should be used for evaluation of these patients.

Keywords: Melanoma. Li-Fraumeni Syndrome. Neoplastic syndromes. Hereditary. Case reports.

Introdução

A síndrome de Li-Fraumeni (LFS) é uma doença de predisposição hereditária para cancro, com apresentações clínicas e moleculares heterogêneas, caracterizada por uma herança autossômica dominante e um início precoce de tumores em um ou mais indivíduos de uma família afetada. Diferentemente de outras síndromes de predisposição hereditária para cancro, predominantemente caracterizadas por câncros específicos e localizados, a LFS apresenta uma variedade de tipos de tumores, sendo mais comuns os osteossarcomas e sarcomas de tecidos moles, câncros da mama, tumores cerebrais, leucemias e carcinomas adrenocorticais¹.

O diagnóstico clínico clássico é realizado quando existe: a) um indivíduo com diagnóstico de sarcoma antes dos 45 anos; b) um parente de primeiro grau com qualquer tipo de cancro antes dos 45 anos, e c) um parente de primeiro ou segundo grau adicional na mesma linhagem que apresente cancro em qualquer idade¹.

A LFS também pode manifestar-se na forma *like*, denominada síndrome Li-Fraumeni-*like* (LFS-*like*). Esta apresentação clínica ocorre num indivíduo com qualquer cancro infantil, sarcoma, tumor cerebral ou tumor adrenocortical antes dos 45 anos de idade, associado a um parente de primeiro ou segundo grau com um tumor típico da LFS clássica em qualquer idade, e um parente de primeiro ou segundo grau adicional com qualquer tipo de cancro antes dos 60 anos².

Em relação aos aspetos genéticos da doença, a LFS apresenta uma alta penetrância ao longo da vida, sendo que, aos 50 anos de idade, as mulheres têm um risco geral mais elevado (93%) de desenvolver cancro em comparação aos homens (68%), assim como uma

idade mais precoce de início (29 anos nas mulheres vs. 40 anos nos homens)³. A síndrome está fortemente associada a mutações heterozigóticas no gene supressor tumoral *TP53*, localizado no cromossoma 17p13. Este gene codifica uma fosfoproteína tetramérica de 53 kDa, que se liga especificamente ao DNA e atua como um fator de transcrição. Mutações somáticas neste gene estão presentes em aproximadamente 50% dos câncros humanos, tornando o *TP53* o alvo mais comum de alterações genéticas no processo neoplásico³⁻⁵.

O melanoma é o tipo mais agressivo de cancro de pele e a sua incidência vem aumentando ao longo dos anos⁶. Embora não esteja diretamente associado à LFS, mutações no *TP53* são características de muitos tipos de câncros e vêm sendo associadas a piores prognósticos nos pacientes diagnosticados com melanoma^{7,8}. Mesmo não estando diretamente relacionados, têm sido comuns relatos de casos de portadores de LFS que desenvolvem melanoma.

Desta forma, levando-se em consideração a não-associação direta do melanoma com a LFS e a comum associação do cancro de pele melanoma em pacientes com diagnóstico de LFS, este trabalho tem o objetivo de realizar uma revisão de todos os casos publicados de indivíduos com diagnóstico de LFS que tiveram diagnóstico adicional de melanoma ao longo da vida.

Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, cujo intuito foi realizar o levantamento dos relatos ou séries de casos de melanoma em indivíduos ou famílias com diagnóstico de LFS. Realizou-se, em primeiro lugar, um estudo de caráter exploratório, visando dimensionar o

número de trabalhos indexados em diferentes bases de dados, dentre as quais foram consultadas: a) Scientific Electronic Library Online (SciELO) – (<http://www.scielo.org/php/index.php>); b) Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) – (<http://lilacs.bvsalud.org/>); e c) U. S. National Library of Medicine (PUBMED) – (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). A consulta foi realizada de abril de 2021 a março de 2024.

Após consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) – (<http://decs.bvs.br/>), elegeram-se os descritores «Síndrome de Li-Fraumeni», «Melanoma» e «Relatos de caso» para realização de estudo comparativo nas bases de dados SciELO e LILACS. Após consulta aos Medical Subject Headings (MeSH) – (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>), elegeram-se os descritores «Li-Fraumeni Syndrome» e «Case reports» para realização de estudo comparativo na base de dados PUBMED.

Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos de março de 1980 a março de 2024; em português ou inglês; e o desenho dos estudos deveria corresponder a relato ou série de casos, abordando pacientes que apresentaram diagnóstico clínico confirmado por meio de análise genética para a LFS e que desenvolveram melanoma em qualquer faixa etária. Critérios de exclusão utilizados: revisões de literatura independentemente da metodologia aplicada; relatos/séries sem o diagnóstico de melanoma. Devido à inexistência de trabalhos nas bases de dados SciELO e LILACS, utilizaram-se apenas trabalhos publicados na base PUBMED. Posteriormente à seleção final dos artigos, foram extraídas as seguintes informações: história clínica, história familiar, anatomia patológica, avaliação de possível metástase, análise molecular e tratamento proposto. A estratégia de busca detalhada pode ser observada na [figura 1](#), na seção dos resultados.

Resultados

Com base nas estratégias definidas para a busca, um total de 354 publicações foram selecionadas, das quais 107 foram excluídas pelos revisores após a leitura dos títulos e resumos. Depois da remoção no processo anterior, os 88 artigos remanescentes foram avaliados em etapas, excluindo as revisões, estudos não-relacionados com a LFS, estudos sem acesso ao texto integral (resumos) e ainda aqueles que não se enquadraram nos objetivos propostos para o estudo, possibilitando a inclusão final de seis estudos. Em

seguida, foi feita a avaliação das referências dos seis artigos de texto incluídos na síntese, nos quais foram encontrados outros seis trabalhos que preenchem os critérios de inclusão, totalizando 12 artigos incluídos na íntegra ([Tabela 1](#)).

Os trabalhos supramencionados foram então avaliados quanto aos dados epidemiológicos dos indivíduos estudados, a história clínica e os antecedentes familiares tumorais destes ([Tabela 2](#)).

Além destes dados, foram também tabeladas as informações quanto aos meios complementares de diagnóstico utilizados à época da investigação de cada indivíduo, nos trabalhos em estudo ([Tabela 3](#)).

Discussão

Como já citado anteriormente, a LFS é uma síndrome rara de predisposição hereditária para cancro, de herança autossômica dominante, causada por mutações da linha germinativa do gene *TP53* localizado no cromossoma 17. É associada ao início precoce de vários tipos de cancro – principalmente sarcomas de tecidos moles e ósseos, cancros da mama, tumores cerebrais, mielomas múltiplos, cancros do ovário e carcinomas adrenocorticais^{7,9}.

A associação de melanoma com síndromes de predisposição hereditária ao cancro foi relatada pela primeira vez em 1987. Porém, somente em 2011, houve associação específica de melanoma com LFS, quando, no primeiro relato de caso, foram diagnosticados cinco melanomas num único paciente com mutação germinativa de *TP53*^{14,15}. Embora a associação de melanoma e LFS seja considerada rara, relatamos e discutiremos diferentes casos publicados na literatura.

O primeiro caso traz um paciente de 41 anos, encaminhado ao serviço de dermatologia de um hospital universitário para a realização de dermatoscopia digital com mapeamento corporal total, devido ao diagnóstico de melanoma na região abdominal, concomitante ao de um leiomiossarcoma mandibular. Na avaliação, 3 das 385 lesões de pele avaliadas mostraram características dermatoscópicas atípicas, sendo realizadas biópsias que confirmaram a suspeita de melanoma. Tendo em consideração o histórico do caso relatado e a importante história familiar, conforme descrito na [tabela 3](#), foi indicada uma avaliação genética, na qual foi confirmada, por sequenciação, uma mutação patogénica no gene *TP53*, compatível com LFS. O indivíduo em questão tinha um historial importante de exposição solar, que, como se sabe, é um fator de risco para o desenvolvimento de melanoma. A sua mutação

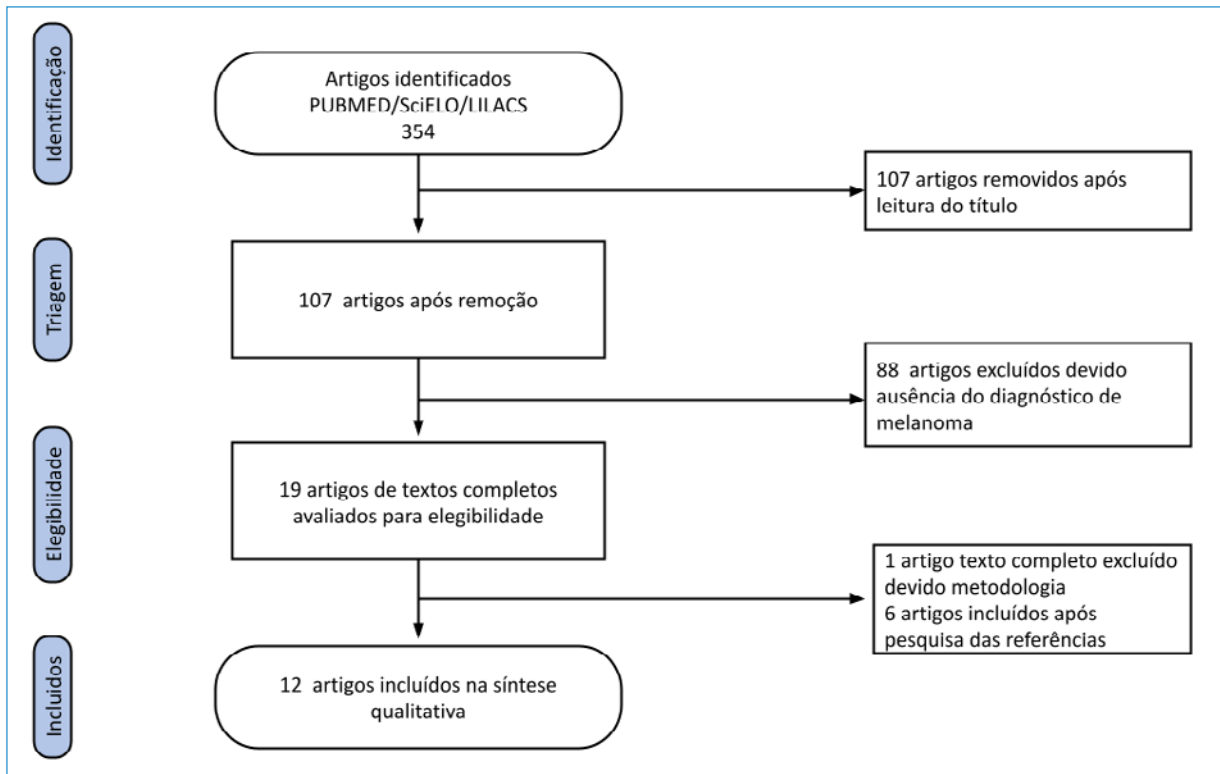


Figura 1. Estratégia de busca.

germinativa, somada à exposição solar, pode ter aumentado o risco, ou ter sido simplesmente uma mera coincidência⁹.

O segundo trabalho elencado neste artigo traz duas irmãs gêmeas idênticas, com diagnóstico clínico de LFS com história familiar importante, assim como o artigo anteriormente discutido. Numa das irmãs houve a confirmação molecular de LFS, apresentando mutação patogénica no gene *TP53*. Devido ao diagnóstico concomitante de melanoma em ambas, analisou-se também o gene *CDKN2A* –gene supressor tumoral– que foi associado à suscetibilidade ao melanoma, com base em famílias com alto risco de melanoma. Não foram encontradas mutações no *CDKN2A* em nenhuma das irmãs^{10,21}. Novamente, é notória a importância do acompanhamento com dermatoscopia e mapeamento corporal total para reconhecimento de atipias em lesões de pele e intervenções precoces.

No terceiro relato apresentado foram descritos dois casos isolados, não-familiares, de lesões melanocíticas cutâneas atípicas em crescimento, com despigmentação e prognóstico incerto, no contexto da LFS. Em ambos os casos, realizaram-se estudos clínicos, morfológicos e moleculares que ligaram as duas condições, indicando que elas poderiam representar um passo inicial para a melanogénese. Os autores

chamam atenção para que os médicos que acompanham pacientes com LFS necessitam de estar cientes desses primeiros sinais clínicos, como crescimento e despigmentação. Além disso, as características morfológicas (melanócitos epitelioides dérmicos) são comuns também a outros eventos de iniciação em várias origens moleculares, solicitando mais estudos de tais lesões¹¹.

O quarto relato de caso encontrado representa o primeiro caso relatado de LFS associado a melanoma das mucosas. Melanomas na região de cabeça e pescoço são raros, com desfechos geralmente desfavoráveis, principalmente em pacientes com doença nodal avançada como o caso elencado. O tratamento padrão inclui cirurgia e radioterapia adjuvante. Apesar do risco conhecido de malignidades primárias entre pacientes com LFS, a radioterapia adjuvante foi utilizada pesando o risco teórico e o benefício evidente. Neste caso, o risco teórico foi superado pela necessidade de obter o controlo locorregional para uma neoplasia agressiva. Nos casos em que a radioterapia é utilizada, o acompanhamento de longo prazo é necessário para determinar se uma outra malignidade primária se desenvolverá. No caso em questão, até ao trigésimo mês de *follow-up*, não foi encontrada nenhuma nova lesão ou sinal de nova metástase^{12,22,23}.

Tabela 1. Características gerais dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de LFS

Título	Ano	País	Revista	Metodologia	Ref.
A rare case of multiple cutaneous melanomas in Li-Fraumeni syndrome: A coincidental association or a component of the syndrome?	2019	Turquia	The Australasian Journal of Dermatology	Relato de caso	9
Familial melanoma associated with Li-Fraumeni syndrome and atypical mole syndrome: total-body digital photography, dermoscopy and confocal microscopy	2017	Espanha	Acta Dermato-Venereologica	Relato de caso	10
Atypical cutaneous melanocytic tumours arising in two patients with Li-Fraumeni syndrome	2017	França	Pathology	Relato de caso	11
Li-Fraumeni syndrome presenting as mucosal melanoma: Case report and treatment considerations	2017	EUA	Head & Neck	Relato de caso	12
Spitzoid melanoma in a child with Li-Fraumeni syndrome	2014	EUA	Pediatric and developmental pathology	Relato de caso	13
Multiple primary cutaneous melanomas in Li-Fraumeni syndrome	2011	EUA	JAMA Dermatology	Relato de caso	14
<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>TP53</i> , and <i>CDKN2A</i> germline mutations in patients with breast cancer and cutaneous melanoma	2007	Holanda	Familial Cancer	Série de casos	15
p53 germline mutation in a patient with Li-Fraumeni syndrome and three metachronous malignancies	2002	Alemanha	Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	Relato de caso	16
p53 expression in three separate tumours from a patient with Li-Fraumeni's syndrome	1993	Inglaterra	Journal of Clinical Pathology	Relato de caso	17
Familial malignant melanoma of the uvea and p53: A Victorian detective story	1993	Holanda	Survey of Ophthalmology	Série de casos	18
Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms	1990	EUA	Science	Série de casos	19
Malignant melanoma in families of children with osteosarcoma, chondrosarcoma, and adrenal cortical carcinoma	1987	Inglaterra	Journal of Medical Genetics	Série de casos	20

Ref.: referência; EUA: Estados Unidos da América.

No quinto relato de caso encontrado foi diagnosticado um melanoma spitzoide num campo previamente irradiado para tratamento de um carcinoma dos plexos coróides. O melanoma spitzoide é um subtipo de melanoma cutâneo que, frequentemente, apresenta dificuldade diagnóstica e, embora raro em crianças, compreende a maioria dos melanomas nessa faixa etária. Embora alguns casos de melanoma em adultos tenham sido relatados em pacientes com LFS, como nos casos anteriores aqui discutidos, a ocorrência de

um melanoma spitzoide num paciente pediátrico com LFS não havia sido relatada anteriormente¹³.

O sexto relato aqui abordado é também o primeiro relato de caso de múltiplos melanomas cutâneos primários associados a LFS. Neste caso, uma paciente jovem (32 anos), com diagnóstico prévio de sarcoma osteogénico de mandíbula aos 28 anos de idade, realizou dermatoscopia em consulta com dermatologista, tendo sido encontradas lesões melanocíticas atípicas em diferentes regiões, incluindo a região de radiação

Tabela 2. Características clínicas, antecedentes oncológicos e história familiar dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de LFS

Ref.	Sexo	Idade	Avaliação clínica	Tumores prévios	Histórico familiar
Akay, et al. 2019 ⁹	M	41 anos	Paciente encaminhado ao Serviço de Dermatologia para realização de dermatoscopia e mapeamento corporal total, devido a diagnóstico prévio de melanoma expansivo em região abdominal. Ao exame físico, foram identificadas 385 máculas e pápulas hiperpigmentadas atípicas, de 0,3 a 1,8 cm, localizadas principalmente no tronco e membros superiores. Das 285 lesões de pele encontradas, três possuíam características dermatoscópicas atípicas, sendo indicada a biópsia. Três meses depois, foi detetada nova lesão atípica em couro cabeludo que também foi biopsiada. Relato de exposição solar excessiva com história importante de queimaduras solares prévias. Classificação na escala de Fitzpatrick: II.	Diagnosticado simultaneamente com leiomiossarcoma mandibular.	Avó paterna com história de carcinoma de pulmão. Pai com diagnóstico de osteossarcoma, que morreu devido a metástase pulmonar. Dois tios paternos com diagnóstico de carcinoma de próstata, duas tias com leucemia e uma tia com carcinoma de mama. Os dois filhos do tio mais velho foram diagnosticados com carcinoma de pulmão e os três filhos do tio mais novo foram diagnosticados com carcinoma de mama e morreram antes dos 30 anos.
Giavedoni, et al. 2017 ¹⁰	F	28 anos	Dois irmãs gémeas idênticas, de 28 anos, ambas com diagnóstico clínico de LFS, apresentavam lesões de pele atípicas e foram incluídas num protocolo clínico na Unidade de melanoma de um hospital em Barcelona. Caso 1: diagnóstico de melanoma <i>in situ</i> no tornozelo. Foram encontrados 103 nevos entre 2 e 5 mm e 14 nevos entre 5 e 10 mm; muitas dessas lesões apresentavam padrão atípico. Relato de moderada exposição solar, com proteção adequada. Histórico de dez sessões de bronzeamento artificial. Classificação na escala de Fitzpatrick: III. Caso 2: na dermatoscopia apresentava 90 nevos entre 2 e 5 mm e 15 nevos entre 5 e 10 mm. Duas lesões atípicas foram encontradas com o acompanhamento e biopsiadas. Também relatada exposição solar moderada com adequada proteção solar. Histórico de cinco sessões de bronzeamento artificial. Classificação na escala de Fitzpatrick: III.	Caso 1: múltiplos câncros, incluindo: mama, adrenal e osteossarcoma de costela. Caso 2: carcinoma ductal <i>in situ</i> da mama diagnosticado em 2003.	O pai das irmãs tinha cancro de origem desconhecida com metástases no fígado, ossos e pulmões. Tio paterno com cancro de pele de tipo incerto, possivelmente melanoma, e outro com diagnóstico de cancro desconhecido. Tia com melanoma ocular. Avó paterno com tumor na veia cava e um primo paterno com tumor no sistema nervoso central.

(*Continua*)

Tabela 2. Características clínicas, antecedentes oncológicos e história familiar dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de LFS (*continuada*)

Ref.	Sexo	Idade	Avaliação clínica	Tumores prévios	Histórico familiar
Jacquemus, et al. 2017 ¹¹	Caso 1: F Caso 2: M	Caso 1: 5 anos Caso 2: 27 anos	Caso 1: encaminhado ao hospital devido a um nódulo acrómico na região lombar, medindo cerca de 7 mm de diâmetro, de crescimento rápido recente. Caso 2: encaminhado ao hospital para avaliação de nevo abdominal, heterogeneamente pigmentado de aproximadamente 7 mm.	Caso 1: carcinoma adrenocortical com 1 ano de idade. Recentemente diagnosticada com uma leucemia mieloide aguda. Caso 2: carcinoma adrenocortical e carcinoma do plexo coroide na infância e um neurinoma aos 14 anos.	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.
Klein, et al. 2017 ¹²	F	21 anos	Foi observada uma lesão pigmentada na cavidade oral na região maxilar e, subsequentemente, apresentou uma massa cervical ipsilateral de aumento progressivo.	Não descrito.	O pai, o tio e três primos faleceram com leucemia e eram positivos para a mutação germinativa <i>TP53</i> . A irmã e os sobrinhos da paciente são positivos para a mutação germinativa <i>TP53</i> e um sobrinho teve diagnóstico de leucemia. O avô faleceu de um cancro desconhecido com <i>status</i> de mutação desconhecido.
Kolipara, et al. 2014 ¹³	M	3 anos	Paciente acompanhado desde os quatro meses de idade, devido a um carcinoma dos plexos coroídeos. Apresentou um nódulo rosa, indolor de 1 cm, na região retroauricular do couro cabeludo. Inicialmente, foi considerada uma lesão reativa à válvula de derivação ventrículo-peritoneal proximal, como um granuloma piogénico. A lesão foi ressecada e encaminhada para anatomia patológica.	Carcinoma do plexo coroídeo aos quatro meses.	A história familiar era significativa para melanoma; o avô materno apresentava história de uma ressecção cirúrgica de um melanoma que não necessitou de tratamento adicional.
Curjel-Lewandrowski, et al. 2011 ¹⁴	F	32 anos	Em avaliação dermatológica, foram identificadas múltiplas máculas e pápulas hiperpigmentadas atípicas com tamanhos de 0,4 a 1,3 cm. O exame dermatoscópico de cinco lesões pigmentadas revelou características dermatoscópicas atípicas, sendo indicada a realização de biópsia.	Sarcoma osteogénico da mandíbula aos 28 anos.	Irmão diagnosticado com três melanomas malignos cutâneos, tendo falecido aos 37 anos de presumível metástase.
Monnerat, et al. 2007 ¹⁵	Caso 1: F Caso 2: F	Caso 1: 74 anos Caso 2: 43 anos	Caso 1: paciente com diagnóstico de melanoma cutâneo aos 65 anos; portadora conhecida de mutações nos genes <i>TP53</i> e <i>BRCA2</i> , pertencente a uma família que não cumpre os critérios clássicos da síndrome de Li-Fraumeni. Caso 2: paciente apresentou história de múltiplos melanomas cutâneos primários aos 43 anos; portadora conhecida de mutação nos genes <i>TP53</i> e <i>BRCA2</i> .	Caso 1: cancro de mama e de ovário aos 69 anos e cancro de cólon aos 74 anos. Caso 2: sem cânceros prévios.	Caso 1: irmã com diagnóstico de cancro de mama aos 75 anos, sendo que esta também possui a mutação confirmada para os genes <i>TP53</i> e <i>BRCA2</i> , irmão com diagnóstico de cancro de cólon aos 66 anos; outros familiares com história de cancro de bexiga e carcinoma de cabeça e pescoço. Caso 2: dois familiares de primeiro grau com mutação para os genes <i>TP53</i> e <i>BRCA2</i> , sem relato de carcinoma entre os familiares.

(Continua)

Tabela 2. Características clínicas, antecedentes oncológicos e história familiar dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de LFS (*continuada*)

Ref.	Sexo	Idade	Avaliação clínica	Tumores prévios	Histórico familiar
Pöttsch, et al. 2002 ¹⁶	F	33 anos	Diagnóstico de melanoma aos 22 anos, no pé esquerdo, superficial, com estadiamento pT1N0M0.	Leiomiossarcoma aos 22 anos e cancro de mama aos 30 anos.	Irmão diagnosticado com astrocitoma aos 21 anos; mãe diagnosticada com cancro de mama, tendo falecido aos 26 anos devido ao mesmo. Outras doenças são citadas em familiares por parte materna, com os respetivos graus de parentesco: cancro de próstata (quarto grau), cancro de estômago (terceiro grau) e carcinoma de laringe (quarto grau).
King, et al. 1993 ¹⁷	M	20 anos	Paciente acompanhado desde os três anos de idade, devido a rabdomiossarcoma embrionário. Em avaliação aos 20 anos foi detetado nódulo em couro cabeludo, sendo indicada a realização de biópsia.	Rabdomiossarcoma embrionário aos três anos e condrossarcoma na quinta costela direita aos 15 anos.	Mãe falecida em consequência de carcinoma de mama disseminado aos 37 anos; irmão morreu aos quatro anos após ressecção subtotal de meduloblastoma cerebeloso; irmã com carcinoma adrenocortical ressecado aos 22 meses.
Jay, et al. 1993 ¹⁸	Caso 1: F Caso 2: F	Caso 1: 38 anos Caso 2: 20 anos	Caso 1: crescimento de tumor posterior à esclera no olho esquerdo, de coloração mosqueada entre preto e branco; apresentou amaurose aos 38 anos, durante a sua sexta gestação. Possuía ainda história de visão turva durante uma das gestações prévias, aos 34 anos. Veio a falecer 13 meses após início da amaurose, durante outra gravidez, com autópsia referindo tumor disseminado, com metástases encontradas em fígado, gânglios axilares e inguinais, e pele. Caso 2: diagnóstico aos 20 anos, tendo também evoluído com amaurose durante a gravidez, e foi submetida a enucleação de olho esquerdo; falecimento dois meses após a cirurgia, secundário a metástases da doença.	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.	Caso 1: pai com história de olho inflamado, com posterior redução de tamanho e história de enucleação cirúrgica desse olho; uma das irmãs morreu aos 40 anos, secundariamente a cancro de mama metastático e tinha também história de enucleação de um olho; uma irmã gémea teve um olho removido cirurgicamente, também após uma gestação; a paciente teve ainda duas filhas diagnosticadas com melanoma maligno, sendo que uma delas também foi diagnosticada com cancro de mama; duas netas com história de melanoma maligno. Caso 2: a segunda paciente é uma das filhas da paciente anterior, a qual foi diagnosticada com melanoma maligno, mas não com cancro de mama.
Malikin, et al. 1990 ¹⁹	Caso 1: M Caso 2: M	Caso 1: 54 anos Caso 2: 45 anos	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.	Ambos os pacientes são da mesma família, sendo que, com relação ao caso 2. Caso 2: um familiar de primeiro grau (filho) desenvolveu sarcoma de tecidos moles aos cinco anos, e posteriormente, osteosarcoma aos 21 anos; um familiar de primeiro grau (Caso 1) desenvolveu melanoma aos 54 anos; um familiar de primeiro grau (mãe) desenvolveu carcinoma uterino aos 66 anos; um familiar de segundo grau (tia) desenvolveu carcinoma bilateral da mama aos 68 anos.

(*Continua*)

Tabela 2. Características clínicas, antecedentes oncológicos e história familiar dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de LFS (*continuada*)

Ref.	Sexo	Idade	Avaliação clínica	Tumores prévios	Histórico familiar
Hartley, et al. 1987 ²⁰	Caso 1: F Caso 2: F Caso 3: M Caso 4: F Caso 5: F Caso 6: M Caso 7: F	Caso 1: 31 anos Caso 2: 36 anos Caso 3: 58 anos Caso 4: 70 anos Caso 5: 36 anos Caso 6: 32 anos Caso 7: 66 anos	Caso 1: paciente apresentava lesão verrucosa na coxa direita desde o nascimento, que aos 31 anos de idade evoluiu em tamanho e iniciou sangramento. Após excisão, foi confirmado diagnóstico de melanoma maligno. Caso 2: paciente desenvolveu melanoma maligno em região malar direita aos 36 anos, em região onde apresentava nevo intradérmico de longa data. Caso 3: paciente apresentou enucleação de olho direito aos 58 anos, secundário a melanoma maligno da coróide. Caso 4: paciente morreu aos 70 anos, com o diagnóstico de melanoma maligno no antebraço direito. Caso 5: paciente nasceu com edema não-especificado no olho direito, para o qual fez repetidas excisões, tendo finalmente sido diagnosticado um melanoma maligno no limbo da conjuntiva, aos 36 anos. A paciente apresentava-se bem 10 anos após, tendo, no entanto, desenvolvido lesões de queratose seborreica no braço esquerdo, nas mamas e nas costas. Caso 6: paciente apresentou lesão pigmentada, pedunculada, sangrante na região pré-auricular esquerda, em crescimento há seis meses, onde anteriormente se encontravam máculas de efélides. A lesão foi clinicamente diagnosticada como melanoma maligno e excisada. Caso 7: a certidão de óbito da paciente revelou o diagnóstico de melanoma maligno da órbita aos 66 anos.	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito. Caso 3: não descrito. Caso 4: não descrito. Caso 5: não descrito. Caso 6: não descrito. Caso 7: não descrito.	Caso 1: filha com condrossarcoma do úmero direito, diagnosticada aos 14 anos; pai com lesões efélicas características de carcinoma de células basais, além de uma massa mediastínica, que não foi biopsiada, diagnosticada aos 63 anos. Caso 2: irmão com diagnóstico de osteossarcoma no fêmur direito, diagnosticado aos 14 anos; mãe diagnosticada com adenocarcinoma produtor de mucina no estômago aos 61 anos; pai com diagnóstico de lipoma, removido aos 62 anos. Caso 3: neta com diagnóstico de osteossarcoma na tíbia direita aos 13 anos. Caso 4: neta apresentou diagnóstico de carcinoma de córtex adrenal aos 9 anos. Caso 5: sobrinho apresentou diagnóstico de sarcoma osteogénico no fêmur direito aos 14 anos; pai apresentou diagnóstico de carcinoma pulmonar aos 61 anos; um tio apresentou diagnóstico de cancro do pâncreas aos 63 anos; um primo apresentou diagnóstico de linfoma mesentérico aos 43 anos. Caso 6: sobrinho foi diagnosticado com condrossarcoma mesenquimatoso no perónio esquerdo aos dois anos; Caso 7: bisneto apresentou osteossarcoma de fêmur direito, aos 10 anos; neto apresentou papiloma pigmentado de células basais, no abdómen, sem evidência de malignidade.

M: masculino; F: feminino.

Tabela 3. Exames complementares, avaliação genética e tratamento dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de síndrome de Li-Fraumeni

Ref.	Imagem	Patologia	Análise Genética	Tratamento
Akay, et al. 2016 ⁹	Não descrito.	A avaliação histopatológica das três lesões atípicas iniciais demonstrou melanoma <i>in situ</i> , melanoma <i>in situ</i> surgindo num nevo congênito, e melanoma surgindo num nevo displásico, ambos com Breslow de aproximadamente 0,4 mm. A biópsia do couro cabeludo foi compatível com lesão melanocítica severamente atípica com comportamento biológico desconhecido, sem critérios suficientes para diagnosticar a lesão como melanoma.	Devido à história pessoal e familiar, foi realizada sequenciação genética, através do método Sanger, com uma amostra de sangue periférico e foi detetada a alteração NML_000546.5: c.323_329dup (p.Leu111Phefs) no exão 4 do gene <i>TP53</i> , uma variante patogénica associada à síndrome de Li-Fraumeni.	Não descrito.
Giavedoni, et al. 2017 ¹⁰	Não descrito.	Caso 1: a anatomia patológica foi compatível com melanoma <i>in situ</i> com regressão. Caso 2: a biópsia foi compatível com melanoma <i>in situ</i> e melanoma invasivo precoce com índice de Breslow de 0,6 mm.	Devido ao diagnóstico clínico de LFS, foi indicada a realização de análise genética. Apenas o caso 1 aceitou a realização do teste genético, onde uma mutação no gene <i>TP53</i> foi confirmada. A avaliação de <i>CDKN2A</i> foi negativa em ambas.	Não descrito.
Jacquemus, et al. 2017 ¹¹	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.	Caso 1: o exame histológico mostrou lesão assimétrica com expansão nodular dérmica lateral. Os melanócitos no nódulo exibiram morfologia epiteloide com grandes núcleos ovais e amplo citoplasma amelanótico. O pleomorfismo citonuclear estava presente, bem como a atividade mitótica, atingindo até 4 mitoses/mm na área avaliada. A imuno-histoquímica mostrou forte marcação nuclear de p53 nos melanócitos epiteloídes restritos à área nodular e, em contraste, fraca expressão focal no componente convencional lateral. Caso 2: O exame histológico mostrou uma proliferação melanocítica de composto assimétrico. O componente juncional exibiu áreas de grandes ninhos agrupados de melanócitos numa epiderme hiperplásica e papilomatosa, alternando com áreas contendo apenas pequenos ninhos ou melanócitos lentiginosos. Na derme superior, os melanócitos	Caso 1: a hibridização genómica comparativa (CGH) realizada no nódulo mostrou um perfil quase haploide com monossomia de todos os cromossomas, excluindo os pares 4, 7, 15, 20 e 21. A sequenciação de DNA de <i>TP53</i> encontrou uma mutação p.R273H (substituição de nucleotídeo c.818G > A) no exão 8, correspondendo à mutação germinativa conhecida. Caso 2: a CGH mostrou um ganho isolado na região 7q. A análise de <i>zoom</i> sugeriu um possível rearranjo de <i>BRAF</i> . A sequenciação de RNA definiu ainda mais a alteração molecular como um rearranjo do gene <i>AGK</i> (e2) - <i>BRAF</i> (e8). Nenhuma perda de heterozigotia foi detetada especialmente no cromossoma 17. A sequenciação de DNA de <i>TP53</i> mostrou uma mutação p.R248W no exão 7 (substituição de nucleotídeo c.742 > T), correspondendo à mutação da linha germinativa conhecida.	Em ambos os casos, as lesões foram removidas por excisão cirúrgica.

(Continua)

Tabela 3. Exames complementares, avaliação genética e tratamento dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de síndrome de Li-Fraumeni (continuada)

Ref.	Imagem	Patologia	Análise Genética	Tratamento
Klein, et al. 2017 ¹²	A tomografia computadorizada de cabeça e pescoço, num corte axial, revelou um defeito cortical no maxilar e extensa adenopatia do lado esquerdo. O estadiamento com uma tomografia por emissão de positrões revelou adenopatia hipermetabólica dos níveis cervicais I, II e III, sem evidência de metástase à distância. Uma ressonância magnética do cérebro não revelou metástases intracranianas.	estavam dispostos em ninhos dispersos e células isoladas, às vezes associadas a um fundo fibrocolagenoso denso. Os melanócitos eram de citologia nevoide e epitelioide com células grandes, um núcleo frequentemente hiperclomático ou nucleolado com pleomorfismo leve. A imuno-histoquímica mostrou forte expressão de p53 em melanócitos juncionais e dérmicos.	Devido à idade precoce no diagnóstico e forte história familiar de malignidade, o paciente foi submetido à pesquisa de mutação germinativa do gene <i>TP53</i> , que confirmou o diagnóstico de LFS.	A paciente foi submetida a uma maxilectomia posterior esquerda, esvaziamento cervical radical modificado esquerdo e reconstrução de partes moles com retalho anterolateral livre da coxa. A avaliação patológica confirmou melanoma da mucosa totalmente ressecado e múltiplas metástases cervicais nos níveis II a IV, com extensão extracapsular. Devido às características patológicas de alto grau, a paciente foi tratada com radioterapia pos-operatória, com 60 Gy em 5 frações. No acompanhamento de 30 meses, a paciente estava livre da doença, sem evidência de recidiva local, regional, distante, ou um segundo tumor primário.
Kollipara, et al. 2014 ¹³	As tomografias computadorizadas de cabeça, pescoço, tórax, abdómen e pelve foram negativas para doença metastática.	Histologicamente, a lesão apresentava: células fusiformes predominantemente atípicas e ninhos de células epitelioides; pleomorfismo nuclear e várias mitoses atípicas nas células tumorais dérmicas; ninhos juncionais raros. A lesão era predominantemente dérmica, envolvendo a margem profunda da excisão. As células tumorais envolveram a derme reticular e o tecido adiposo subcutâneo. O tumor tinha espessura de Breslow de 6,5 mm. A imuno-histoquímica mostrou que as células	Devido à presença de duas doenças malignas e mielodisplasia relacionada com a terapêutica, suspeitou-se de uma síndrome de predisposição ao cancro subjacente, como LFS. A sequenciação do gene <i>TP53</i> , realizada no sangue periférico, revelou uma mutação heterozigótica <i>missense</i> no exão 8, que resultou na alteração de G para T no nucleotídeo 880.	Foi realizada a ressecção cirúrgica do tumor e, após resultado histológico, foi necessária uma segunda abordagem para ampliação das margens. A segunda excisão do tumor residual foi completa com margens livres.

(Continua)

Tabela 3. Exames complementares, avaliação genética e tratamento dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de síndrome de Li-Fraumeni (continuada)

Ref.	Imagem	Patologia	Análise Genética	Tratamento
Curjel-Lewandrowski, et al. 2011 (14)	Não descrito.	fusiformes atípicas eram fortemente positivas para S100 e negativas para p16. Marcadores melanocíticos mais específicos, incluindo HMB45, tirosinase e Melan-A, foram negativos, mas NK1-C3 e p53 foram focalmente positivos. A lesão foi diagnosticada como melanoma spitzoide. A biópsia do gânglio sentinela não mostrou evidência de metástases nos dois gânglios excisados.	Dada a apresentação incomum, a paciente foi encaminhada para aconselhamento genético e o teste revelou uma mutação germinativa heterozigótica no gene <i>TP53</i> , em amostra de sangue periférico. Especificamente, uma mudança C → G no nucleotídeo 13151 foi detetada, resultando numa substituição de arginina por glicina no códon 158 no exão 5. A mãe e a irmã da paciente tiveram resultados negativos para qualquer mutação de <i>p53</i> .	A paciente foi submetida a ampla excisão local e biópsia de gânglio sentinela para todos os melanomas primários, com exceção da lesão mandibular, e nenhuma evidência de doença metastática foi encontrada.
Monnerat, et al. 2007 ¹⁵	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.	Foi realizada sequencição genética, a partir de amostras de sangue, seguida de PCR com auxílio de <i>kits</i> específicos. Caso 1: foi detetada a mutação deletéria no gene <i>TP53</i> , R110L, não descrita na base de dados genéticos IARC. Caso 2: foi detetada a mutação deletéria no gene <i>TP53</i> , R248Q, descrita nove vezes na base de dados IARC.	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.
Pötzsch, et al. 2002 ¹⁶	Não descrito.	Análise histológica compatível com melanoma maligno.	A análise genética revelou mutação do gene <i>TP53</i> no exão 7, códon 248.	Ressecção cirúrgica da lesão.
King, et al. 1993 ¹⁷	Não descrito.	O exame histológico mostrou ilhas de células com citoplasma anfófilo e núcleos fusiformes com nucléolos eosinofílicos proeminentes. Verificou-se um pronunciado pleomorfismo nuclear e atividade mitótica. A epiderme sobrejacente estava ulcerada. As células tumorais apresentaram forte coloração positiva para a proteína S100. Análise compatível com melanoma maligno de células fusiformes.	A análise do DNA extraído dos linfócitos sanguíneos deste paciente mostrou a presença de uma mutação germinativa do gene <i>TP53</i> , com defeito no códon 248 (paciente 11-4 na família 5). A coloração imuno-histoquímica com anticorpo para a proteína p53 mostrou que a maioria dos núcleos do rabdomiossarcoma eram fortemente positivos. Muitos dos núcleos do melanoma também coraram positivamente.	Foi realizada a ressecção cirúrgica da lesão.

(Continua)

Tabela 3. Exames complementares, avaliação genética e tratamento dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de síndrome de Li-Fraumeni (continuada)

Ref.	Imagem	Patologia	Análise Genética	Tratamento
Jay, et al. 1993 ¹⁸	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.	<p>Ambas as peças cirúrgicas se encontravam bem preservadas em potes num museu em Londres, permitindo a sua análise genética. Imuno-histoquímica mostrou fraca positividade S100 (DAKO Z311, técnica peroxidase-antiperoxidase [P-A-P]). No entanto, não foi possível demonstrar positividade HMB 45, um marcador mais específico para melanócitos (DAKO M634, P-A-P). Foi realizada imuno-histoquímica para o gene supressor tumoral p53 (CM-1, P-A-P), com resultado positivo para as peças das duas pacientes examinadas, quando comparadas com controlo.</p> <p>Caso 1: histopatologia de úvea do olho comprometida com melanoma maligno; peça corada com hematoxilina e eosina, apresentando tumor com células fusiformes, em aproximação de 280X.</p> <p>Caso 2: histopatologia também identificou melanoma maligno.</p>	<p>A maioria das células nas áreas mais celulares do condrossarcoma foi positiva, embora muito poucas células nas partes mais diferenciadas tenham reagido. As células normais em tecido adjacente aos três tumores não mostraram imunorreatividade à proteína p53 usando este anticorpo.</p> <p>Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.</p>	<p>A evisceração do olho comprometido foi realizada em ambos os casos, sem demais informações.</p>
Malkin, et al. 1990 ¹⁹	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.	<p>Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.</p>	<p>Foi realizada a análise genética do familiar que desenvolveu sarcoma de tecidos moles e osteossarcoma (não foi diretamente dos indivíduos em que foi diagnosticado melanoma) para mutação do gene p53, sendo encontrada uma transição de C para T no primeiro nucleotídeo do códon 248.</p>	<p>Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.</p>

(Continua)

Tabela 3. Exames complementares, avaliação genética e tratamento dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de síndrome de Li-Fraumeni (continuada)

Ref.	Imagem	Patologia	Análise Genética	Tratamento
Hartley, et al. 1987 ²⁰	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito. Caso 3: não descrito. Caso 4: não descrito. Caso 5: não descrito. Caso 6: não descrito. Caso 7: não descrito.	Caso 1: melanoma maligno invasivo, com componente adjacente <i>in situ</i> de disseminação superficial. Caso 2: melanoma maligno nodular. Caso 3: melanoma maligno invasivo. Caso 4: melanoma maligno. Caso 5: melanoma maligno invasivo. Caso 6: peça histológica foi perdida antes da confirmação do diagnóstico histológico. Caso 7: melanoma maligno.	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito. Caso 3: não descrito. Caso 4: não descrito. Caso 5: não descrito. Caso 6: não descrito. Caso 7: não descrito.	Caso 1: foi submetida à excisão com margens livres. Caso 2: foi biopsiado, porém sem demais informações. Caso 3: foi biopsiado, porém sem demais informações. Caso 4: foi biopsiado, porém sem demais informações. Caso 5: foi biopsiado, porém sem demais informações. Caso 6: excisão sem análise anatomopatológica. Caso 7: não descrito.

prévia para tratamento do sarcoma. As lesões foram biopsiadas e confirmadas para melanoma. Assim como nos trabalhos anteriores, os autores não conseguem determinar se o melanoma poderia ser parte constituinte da LFS, mas chamam a atenção para que novas pesquisas sejam realizadas¹⁴. Um possível viés nesse trabalho seria a exposição a radiação prévia, assim como no quarto relato de caso¹² aqui discutido, visto que a exposição a radiação aumenta o risco de desenvolvimento de diferentes tipos de câncros²³.

Numa série de casos, correspondente ao sétimo artigo incluído na síntese qualitativa deste artigo, avaliando os genes *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* e *CDKN2A* em pacientes com cancro da mama e melanoma cutâneo, dois indivíduos, não-consanguíneos, apresentaram mutações nos genes *BRCA2* e *TP53* concomitantes. Ambos desenvolveram, em diferentes períodos da vida, cancro da mama e melanoma. Embora essa série de casos não explore a fundo a história clínica dos mesmos, a descrição enriquece bastante a presente discussão ao relatar essa associação pela primeira vez na literatura¹⁵.

O relato de uma mulher de 32 anos, em 2002, é o oitavo artigo incluído nessa síntese qualitativa. Foi encaminhada para realização de aconselhamento genético devido a uma história pessoal prévia de leiomiossarcoma aos 22 anos, melanoma maligno aos 26 anos, cancro da mama aos 30 anos e história familiar muito importante para suspeição de uma síndrome de predisposição hereditária para cancro. Todos os três tumores desse indivíduo foram tratados cirurgicamente. O trabalho discutido levanta a questão de que, atendendo à raridade das mutações germinativas do gene *TP53* e à diversidade das suas manifestações clínicas, a terapêutica e o aconselhamento genético para famílias com diagnóstico de LFS devem ser aplicados com base em estudos clínicos, envolvendo acompanhamento multidisciplinar, com especialistas em oncologia, psicologia e genética médica e molecular. Assim como em todos os demais trabalhos, também se discutiu a possível inclusão do melanoma como componente raro no espectro da síndrome¹⁶.

Na década de 90, antes mesmo de se pensar em dermatoscopia e muito menos em mapeamento corporal total, alguns relatos já eram descritos, principalmente sobre pacientes em acompanhamento após tratamento contra o cancro, como é o caso do nono artigo aqui discutido. No relato de caso em questão, o caso índice era acompanhado desde os três anos de idade, devido a rabiomiossarcoma embrionário, tendo desenvolvido também condrossarcoma na quinta

costela direita aos 15 anos. Em avaliação de seguimento aos 20 anos, o paciente apresentou um nódulo no couro cabeludo, tendo a biópsia sido compatível com melanoma maligno de células fusiformes. No trabalho em questão, os autores avaliaram a expressão da proteína p53 nos três diferentes tumores através de imuno-histoquímica. As células nas áreas mais celulares dos três tumores foram positivas e as células normais, em tecido adjacente aos três tumores, não mostraram imunorreatividade para a proteína p53 usando este anticorpo, correspondendo ao primeiro relato de caso a descrever e levantar a questão se a expressão de p53 em tumores estaria ligada ou não com o prognóstico do paciente¹⁷.

Em 1905, foi descrita pela primeira vez uma família com história de quatro gerações com diagnóstico de melanoma uveal associado a cancro da mama. A história familiar foi atualizada, em 1993, através de fontes genealógicas secundárias para determinar a origem destas doenças na família, que foi datada aproximadamente do início do século XIX, onde obtiveram os primeiros registos. Além disso, como as peças cirúrgicas dos tumores da família estavam guardadas num museu, as amostras seguiram para investigações imuno-histoquímicas e mostraram p53 mutante na amostra de melanoma uveal, após 150 anos. Esta família não só representa o primeiro relato da associação de LFS com melanoma uveal, mas provavelmente também representa o exemplo mais antigo da LFS registado. Esse estudo compõe o décimo trabalho da nossa síntese qualitativa^{18,24}.

Ainda nos anos 90, um estudo descreveu mutações de linhagem germinativa numa síndrome familiar de cancro da mama, sarcomas e outras neoplasias, chamando a atenção para dois casos (pai e filho) com diagnóstico de melanoma numa família com critérios clínicos, hoje, mais bem elucidados. Nessa família, ainda que não diretamente nos casos índices de melanoma, foi confirmada a presença de mutações germinativas no gene *TP53*. Este é um dos trabalhos mais antigos já publicados sobre o tema, compondo o décimo primeiro artigo incluído na nossa síntese qualitativa¹⁹.

No décimo segundo e último trabalho incluído, são descritos sete casos de melanoma maligno, numa família com diagnóstico de osteossarcoma e condrossarcoma, em crianças. Nos anos 80, a apresentação de doenças malignas infantis (carcinoma adrenal cortical, osteossarcoma, condrossarcoma, retinoblastoma) ainda era discutida como síndrome SBLA (do inglês *sarcoma, breast, leukemia and adrenocortical*

tumor syndrome), nome inicialmente dado ao que conhecemos hoje como LFS. A associação desta síndrome com melanoma maligno é discutida no trabalho em questão, e é proposta a hipótese de que, em algumas famílias, o melanoma maligno pode ser outra manifestação do mesmo defeito genético que resulta em suscetibilidade a tumores característicos do que chamamos hoje de LFS. Esse trabalho é pioneiro em tentar associar o melanoma, no largo espetro, à LFS²⁰.

Conclusão

A LFS é uma doença autossómica dominante rara causada pela mutação do gene supressor tumoral *TP53*. Está associada a várias doenças malignas que se apresentam em idade jovem e à presença de história familiar positiva para esta síndrome.

A avaliação dermatológica, com a realização de dermatoscopia digital e mapeamento corporal total, demonstrou ser uma efetiva ferramenta de rastreio de lesões melanocíticas, nos casos aqui elencados.

Nenhum dos trabalhos analisados conseguiu provar uma associação direta da LFS com melanoma. Até ao momento, apenas associações esporádicas e controversas foram relatadas entre LFS e melanoma, sendo necessários mais estudos para uma melhor investigação.

Contribuições dos autores

Todos os autores contribuíram na conceção e desenho do trabalho; e aquisição, análise, interpretação dos dados, redação e revisão crítica. Todos os autores aprovaram a versão final para publicação.

Financiamento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior –Brasil (CAPES)– Código de Financiamento 001.

Conflito de interesses

Nada a declarar.

Considerações éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta pesquisa não foram realizados experimentos em seres humanos nem em animais.

Confidencialidade, consentimento informado e aprovação ética. O estudo não envolve dados pessoais de pacientes nem requer aprovação ética. As diretrizes SAGER não se aplicam.

Declaração sobre o uso de inteligência artificial. Os autores declaram que não utilizaram nenhum tipo de inteligência artificial generativa para a redação deste manuscrito.

Referências

- Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res.* 1988;48(18):5358-62.
- Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res.* 1994;54(5):1298-304.
- Gonzalez KD, Buzin CH, Noltner KA, Friedrick D, Barbuto D, et al. High frequency of de novo mutations in Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet.* 2009;46(10):689-93.
- Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM, Lofson NA, Rinker-Schaeffer CW, Brody JR, et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med.* 2011;13(7):651-7.
- Hainaut P, Hollstein M. p53 and human cancer: the first ten thousand mutations. *Adv Cancer Res.* 2000;77:81-137.
- Soengas MS, Lowe SW. Apoptosis and melanoma chemoresistance. *Oncogene.* 2003;22(20):3138-51.
- Soussi T, Bérout C. Assessing TP53 status in human tumours to evaluate clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* 2001;1(3):233-40.
- Li W, Sanki A, Karim RZ, Thompson JF, Soon Lee C, Zhuang L, et al. The role of cell cycle regulatory proteins in the pathogenesis of melanoma. *Pathology.* 2006;38(4):287-301.
- Akay BN, Okcu Heper A, Topcu V, Farabi B. A rare case of multiple cutaneous melanomas in Li-Fraumeni syndrome: A coincidental association or a component of the syndrome?. *Australas J Dermatol.* 2019;60(3):e214-e216.
- Giavedoni P, Ririe M, Carrera C, Puig S, Malvehy J. Familial Melanoma Associated with Li-Fraumeni Syndrome and Atypical Mole Syndrome: Total-body Digital Photography, Dermoscopy and Confocal Microscopy. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(6):720-3.
- Jacquemus J, Perron E, Pissaloux D, Alberti L, de la Fouchardière A. Atypical cutaneous melanocytic tumours arising in two patients with Li-Fraumeni syndrome. *Pathology.* 2017;49(7):801-5.
- Klein JD, Kupferman ME. Li-Fraumeni syndrome presenting as mucosal melanoma: Case report and treatment considerations. *Head Neck.* 2017;39(2):E20-E22.
- Kollipara R, Cooley LD, Horii KA, Durham BH, Pettenati MJ, et al. Spitzoid melanoma in a child with Li-Fraumeni syndrome. *Pediatr Dev Pathol.* 2014;17(1):64-69.
- Curjel-Lewandrowski C, Speetzen LS, Cranmer L, Warneke JA, Loescher LJ. Multiple primary cutaneous melanomas in Li-Fraumeni syndrome. *Arch Dermatol.* 2011;147(2):248-50.
- Monnerat C, Chompert A, Kannengieser C, De Pauw A, Avril MF, Stoppa-Lyonnet D, et al. BRCA1, BRCA2, TP53, and CDKN2A germline mutations in patients with breast cancer and cutaneous melanoma. *Fam Cancer.* 2007;6(4):453-61.
- Pötsch C, Voigtländer T, Lübbert M. p53 Germline mutation in a patient with Li-Fraumeni Syndrome and three metachronous malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002;128(8):456-60.
- King P, Craft AW, Malcolm AJ. p53 expression in three separate tumours from a patient with Li-Fraumeni's syndrome. *J Clin Pathol.* 1993;46(7):676-7.
- Jay M, McCartney AC. Familial malignant melanoma of the uvea and p53: a Victorian detective story. *Surv Ophthalmol.* 1993;37(6):457-62.
- Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms [published correction appears in *Science.* 1993;259(5097):878]. *Science.* 1990;250(4985):1233-8.
- Hartley AL, Birch JM, Marsden HB, Harris M. Malignant melanoma in families of children with osteosarcoma, chondrosarcoma, and adrenal cortical carcinoma. *J Med Genet.* 1987;24(11):664-8.
- Malkin D. Li-fraumeni syndrome. *Genes Cancer.* 2011;2(4):475-84.
- Limacher JM, Frebourg T, Natarajan-Ame S, Bergerat JP. Two metachronous tumors in the radiotherapy fields of a patient with Li-Fraumeni syndrome. *Int J Cancer.* 2001;96(4):238-42.
- Heymann S, Delaloue S, Rahal A, Caron O, Frebourg T, Barreau L, et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiat Oncol.* 2010;5:104.
- Parsons JH. Some anomalous sarcomata of the choroid. Case 4. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1905; 25:205-11.