



Síndrome de Li-Fraumeni em paciente jovem com carcinoma colorretal

Li-Fraumeni syndrome in a young patient with colorectal carcinoma

DOI: 10.56238/isevjhv3n2-008

Recebimento dos originais: 15/03/2024

Aceitação para publicação: 05/04/2024

Priscila Buosi Rodrigues Rigolin

Clínica Médica, Universidade do Oeste Paulista

Jussara de Almeida Bruno

Cardiologista, Universidade do Oeste Paulista

Matheus de Souza Camargo

Graduando em Medicina, Universidade Do Oeste Paulista

Renata Thomé Oliani

Graduanda em Medicina, Universidade do Oeste Paulista

Maria Clara do Nascimento Perpétuo

Graduanda em Medicina, Universidade do Oeste Paulista

Enrico de Oliveira Teixeira

Graduando em Medicina, Universidade do Oeste Paulista

Ana Luísa Rampazzo Czadotz

Graduanda em Medicina, Universidade do Oeste Paulista

Luisa Queiroz Pettinatte

Graduanda em Medicina, Universidade do Oeste Paulista

Yago Mendonça Gervasoni

Graduando em Medicina, Universidade do Oeste Paulista

Mirella Freire Bassan

Graduanda em Medicina, Universidade do Oeste Paulista

Alberto Benedito Sãovesso Froio Lourenço

Graduando em Medicina, Universidade do Oeste Paulista

Guilherme Rodrigues Ragassi

Graduando em Medicina, Universidade do Oeste Paulista

RESUMO

A síndrome de Li-Fraumeni é caracterizada como uma mutação do gene TP53, pertencente a linhagem de genes supressores de tumor. Pacientes com mutações nesse gene acumulam, ao longo da vida, uma probabilidade bastante aumentada para o desenvolvimento de diversos tipos de tumores malignos. Este relato tem por objetivo principal relatar um caso clínico de paciente jovem, acometido por uma neoplasia de cólon, cujos exames laboratoriais e anatomopatológicos



indicavam instabilidades de microssatélites. Foi feita uma pesquisa em prontuários dos atendimentos, exames e cirurgias aos quais o paciente foi submetido para coleta de dados importantes. As informações obtidas foram comparadas como que está presente na literatura científica e médica, e foi possível concluir, embora não haja o teste genético específico que detecte a mutação do gene TP53 nesse paciente, que o mesmo apresenta alterações significativas em segmentos do DNA, compatível com síndrome de Li-Fraumeni.

Palavras-chave: Li-Fraumeni, TP53, Neoplasia.

1 INTRODUÇÃO

O gene TP53, localizado no cromossomo 17p13.1 é um importante supressor de tumor. Pertencentes ao grupo de codificadores da P53, ajudam na manutenção de funções celulares complexas, reparo de DNA, metabolismo, apoptose, estabilidade genômica e outras funções biológicas essenciais a vida ¹. Existe uma gama bastante ampla de tumores que são predispostos nos pacientes que possuem essa alteração genética, desde tumores cerebrais até carcinomas adrenocorticais. Alguns achados específicos, moleculares e genéticos, ajudam no rastreamento e diagnóstico dessa síndrome ².

As mutações do TP53 são uma condição hereditária, motivo pelo qual a Síndrome de Li-Fraumeni é conhecida como “síndrome hereditária do câncer relacionado a TP53”. A incidência é aproximadamente 1:5000. Existe uma variação bastante ampla entre diferentes regiões e que carregam a mutação ^{2,3,5}. No Brasil, por exemplo, a frequência chega a ser de 1:300 em algumas regiões do país, devido a combinações específicas de mutações sucessivas. Em média, o primeiro tumor em pacientes com síndrome de Li-Fraumeni irá aparecer aos 25 anos. Até os 30 anos, as chances são de 50%. Aos 60 anos, as chances são de 90%. Mulheres apresentam risco de ter neoplasia superior ao dos homens, devido a grande incidência de câncer de mama ⁴.

As manifestações da síndrome em pacientes portadores da mutação não possuem qualquer alteração fenotípica decorrente da mesma. O diagnóstico, portanto, é guiado por história familiar e características do tumor. Existe um classe de tumores, chamada de tumores centrais, que correspondem a 70% dos cânceres decorrentes da síndrome. Dentre os tumores centrais, o câncer de mama é o mais frequente, com incidência em torno de 30%. Sarcomas representam mais 25% dos demais casos. Tumores do sistema nervoso central e carcinomas adrenocorticais completam a lista ⁴.

Por se tratar de uma síndrome decorrente de uma mutação genética bastante específica, e este campo da medicina ainda não ser totalmente investigado e acessível, ao longo do tempo foram desenvolvidos alguns critérios para diagnosticar pacientes como portadores, ou não, da síndrome



de Li-Fraumeni. Os critérios clássicos envolvem o diagnóstico de um sarcoma antes dos 45 anos, um parente de primeiro grau com diagnóstico de câncer antes de 45 anos e um parente de até segundo grau com qualquer câncer que tenha aparecido antes dos 45 anos, ou sarcoma em qualquer idade ^{3,6}.

Um aspecto importante a ser levado em consideração em pacientes com Li-Fraumeni é a epigenética. Foi observado que pacientes da mesma família, portadores da síndrome, apresentam manifestações heterogêneas e idades médias do primeiro tumor diferentes. Sabe-se a interação como o ambiente pode modular o risco de desenvolvimento de neoplasias, sobretudo a exposição à radiação ionizante. Foi demonstrado que pacientes que foram submetidos a exames diagnósticos ou procedimentos que usassem radiação apresentaram uma tendência elevada para surgimento de tumores primários nas mesmas áreas expostas ³.

Os cânceres associados a mutações do gene TP53 geralmente tem uma fase pré-sintomática bastante precoce, que se detectada antes de manifestações mais severas, pode garantir melhor terapia e prognóstico mais favorável. Os testes validados atualmente mostram que diagnósticos precoces em pacientes com câncer de mama e câncer colorretal reduzem os níveis de letalidade ³. O diagnóstico precoce exige acompanhamento genético familiar e apoio multidisciplinar, fato esse que encontra obstáculos em países como Brasil, onde testes genéticos estão sendo lentamente incorporados ao Sistema Único de Saúde ⁶.

2 OBJETIVO

O Brasil é um dos países com maior incidência de pacientes com mutações do gene TP53 ⁴. Compreender melhor essa síndrome e viabilizar meios para que seja feito um rastreio, sobretudo em populações mais predispostas às mutações, é importante para detecção precoce e tratamento adequado para diversos tipos de câncer que podem surgir em decorrência de Li-Fraumeni. Entender como rastreios genéticos podem beneficiar milhares de pacientes no país pode alterar a forma como as esferas superiores da saúde enxergam o tema, e agilizar sua incorporação do SUS, favorecendo tratamentos mais personalizados e com melhores resultados.

3 MÉTODOS

Foi feita uma pesquisa no histórico de um paciente do sexo masculino, baseada em prontuários médicos. Além disso, foi feita uma pesquisa em bases de dados, como Pubmed e Lilacs, para comparar os achados com o que está disponível na literatura mais atual. O seguinte estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Regional de Presidente Prudente, e seguiu todas as



orientações do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

4 RELATO DO CASO

Paciente jovem, com 20 anos na data do primeiro atendimento, sexo masculino, foi admitido, via referência da unidade básica de saúde de sua cidade, no dia 14 de agosto de 2020, para investigação de epigastralgia que persistia há 1 mês. O paciente tinha uma endoscopia digestiva alta laudada do mês de julho do mesmo ano, que não apresentou qualquer evidência de úlceras ou outras lesões do trato digestório alto. O paciente era portador crônico de gastrite e tinha teste positivo *Helicobacter pylori* (HP). Nessa consulta com a gastroenterologia, o diagnóstico de saída foi gastrite e duodenite, e o paciente recebeu prescrição de tratamento padrão.

No dia 01/06/2021, menos de 1 ano depois da primeira consulta com a gastroenterologia do hospital, o paciente retorna ao serviço com uma queixa bastante similar a anterior: epigastralgia há 1 mês, com abdome globoso. A endoscopia mais recente ainda era a de 2020, o quadro de gastrite seguia moderado com o tratamento, mas o paciente estava anêmico. Para investigação da anemia, foi solicitada a internação do mesmo. Foi questionado sobre antecedentes familiares de neoplasia, e o mesmo afirmou que não haviam parentes próximos que tivessem desenvolvido qualquer câncer ao longo da vida.

No mesmo dia da internação, a sorologia para HP veio negativa para imunoglobulina M (IgM) e positiva para imunoglobulina G (IgG). A causa da epigastralgia continuou associada ao quadro crônico de gastrite e duodenite, mas foi solicitada uma nova endoscopia, que foi realizada já no dia seguinte. O laudo do exame não acusou qualquer anormalidade no esôfago, estômago ou duodeno. Foi realizado um teste de urease, que apresentou resultado negativo.

O paciente foi então submetido a outros exames para investigação mais completa, e todos apresentaram resultados normais, exceto pela tomografia de abdome e pelve, que evidenciou um “acentuado espessamento parietal concêntrico heterogêneo com áreas hipoatenuantes de permeio configurando formação expansiva de contornos lobulados medindo cerca de 10,9 cm x 10,5 cm no cólon descendente no hipocôndrio e flanco esquerdos associados a discreto borramento da gordura mesentérica e linfonodomegalias adjacentes e pequenas formações nodulares sugerindo lesão de natureza neoplásica primária”, conforme descrito no próprio laudo do exame.

No mesmo dia, o paciente foi submetido a uma videocolonoscopia para investigação mais precisa da formação possivelmente neoplásica vista na tomografia. A vista por esse exame revelou uma lesão ulcero-vegetante em cólon descendente, com pontos de necrose e coberto por uma rede de fibrina., classificado pelo médico que emitiu o laudo como sendo Borrmann III. Pela

friabilidade da neoplasia e sua dimensão, não foi possível realizar dimensionamento pela videocolonosopia. Foi realizada coleta de material, que seguiu para biópsia.

O relatório anatomopatológico confirmou um adenocarcinoma colônico, de origem epitelial, moderadamente diferenciado, infiltrativo e ulcerado. Com as evidências de imagem e confirmação laboratorial, a abordagem cirúrgica foi tida como melhor opção, e a cirurgia ocorreu no dia 08/06, sem qualquer intercorrência ou complicação. Foi realizada uma colectomia total, com ileorreto-anastomose L-L. Parte do material foi encaminhada para outra análise anatomopatológica. O resultado descrevia um adenocarcinoma moderadamente diferenciado, mucossecretor, infiltrando até a subserosa do cólon, medindo cerca de 14 cm no maior eixo. Não foram detectados linfonodos pericólicos acometidos, omento e margens cirúrgicas também estavam limpos. Pelos critérios de Duke, o tumor estava na categoria B (T3, N0, M0).

Foi realizada uma imunomicroscopia a partir do material da colectomia total: o resultado mostrava instabilidade de microssatélite, sugestivo de mutação germinativa no gene MSH2. O mesmo exame foi realizado em tecido proveniente do cólon descendente, e não da massa tumoral em si. O resultado reafirmava um adenocarcinoma colônico infiltrativo, mas evidenciou a perda de expressão nuclear dos genes MSH2 e MSH6, altamente sugestivo de Síndrome de Lynch.

Imagem 1 – imunomicroscopia feita a partir do material da colectomia total

IMUNOMICROSCOPIA		
Material PRODUTO DE COLECTOMIA TOTAL		
Dados Clínicos BLOCO: BHR-21/2623 (2)		
Hipótese Diagnóstica TUMOR DE CÓLON ESQUERDO		
Método Imunohistoquímica automatizada com o sistema Ventana-Roche (BenchMark Ultra), utilizando anticorpos pré-diluídos (Monoclonais e/ou Policlonais) e meios de detecção ultraView DAB e OptiView DAB.		
Resultado		
Marcador (Anticorpos)	Clone	Expressão
Cytoqueratin	AE1, AE3	Positivo.
MLH1	G168-728	Negativo.
MSH2	G219-1129	Negativo.
MSH6	SP93	Negativo.
PMS2	MRQ-28	Positivo.
Pten	SP170	Negativo.

Fonte: os autores.

Imagem 2 - imunomicroscopia feita a partir de biópsia de cólon descendente

IMUNOMICROSCOPIA		
Material BIÓPSIA DE CÓLON DESCENDENTE		
Dados Clínicos BLOCO: BHR-21/2569		
Hipótese Diagnóstica ADENOCARCINOMA		
Método Imunohistoquímica automatizada com o sistema Ventana-Roche (BenchMark Ultra), utilizando anticorpos pré-diluídos (Monoclonais e/ou Policlonais) e meios de detecção ultraView DAB e OptiView DAB.		
Resultado		
Marcador (Anticorpos)	Clone	Expressão
CDX-2	EPR2764Y	Positivo.
MLH1	G168-728	Expressão nuclear intacta.
MSH2	G219-1129	Ausência de expressão nuclear.
MSH6	SP93	Ausência de expressão nuclear.
PMS2	MRQ-28	Expressão nuclear intacta.
SATB2	EP281	Positivo.

Fonte: os autores

O paciente foi então encaminhado para seguimento ambulatorial com a proctologia, além do apoio de assistência social, psicologia e nutrição que foram oferecidos. O médico proctologista que recebeu o caso solicitou uma consulta com a oncologia para discutir a necessidade de quimioterapia. O paciente foi orientado sobre cuidados pós-operatórios e foi solicitado o exame de antígeno carcinoembrionário (CEA).

A consulta com a oncologia ocorreu na semana seguinte; o paciente referia estar bem, negou qualquer comorbidade anterior e disse ser etilista social e tabagista. Uma informação relevante, e que até então não havia sido mencionada em qualquer consulta anterior, e inclusive desqualificou a informação inicial de que não havia história de neoplasia na família, ocorreu nesta consulta. O paciente se recordou que seu avô materno morrera em decorrência de um câncer de cólon com apenas 50 anos de idade. Além disso, seu avô paterno também morreu em decorrência de um câncer, mas este no estômago, aos 60 anos. A presença de neoplasias malignas em parentes próximos trouxe um novo olhar para o acompanhamento ambulatorial do paciente. Nesta consulta, que ocorreu em julho de 2021, o CEA do paciente estava em 6,2 ng/mL.

Nas consultas subsequentes, com a proctologia e a oncologia do hospital, o paciente referia estar bem, com hábito intestinal normal, boa aceitação da dieta prescrita pelo serviço de nutrição e sem qualquer sinal ou sintoma anormal ou preocupante. Os níveis de CEA nos meses de agosto e setembro se mantiveram entre 2,7 e 2,8 ng/mL. Tomografias de abdome, tórax e pelve realizadas no período não evidenciaram recidivas da neoplasia ou problemas na cicatrização. Na consulta de setembro, foi solicitada uma retossigmoidoscopia flexível (RSF) e seguimento do CEA.



A retossigmoidoscopia flexível, realizada em novembro de 2021, não ocorreu tão bem quanto poderia, pois houve problemas no preparo do cólon. Entretanto, foram evidenciadas lesões polipoides no cólon. Foi sugerido que fosse realizada uma colonoscopia, para melhor avaliação das lesões, com o paciente adequadamente preparado e sedado.

Na consulta com a proctologia do mês de dezembro, o CEA do paciente havia caído para 1,0ng/mL. Em discussão com a oncologia, ficou decidido que não seria feita a quimioterapia. Diante do resultado da retossigmoidoscopia flexível, o proctologista solicitou novas tomografias e continuação do seguimento do CEA. Na consulta com a oncologia, realizada no mesmo mês, foi solicitada a colonoscopia, para investigação dos pólipos hiperplásicos detectados na RSF. A equipe de oncologia prescreveu ácido acetilsalicílico ao paciente, uma vez que há evidências de benefícios do uso da medicação em casos de novos tumores colônico. Não foi possível fazer o encaminhamento do paciente a um geneticista pelo centro de regulação local. **Foi agendado um retorno para o mês de março de 2022, que até o momento da redação deste texto, ainda não havia acontecido.**

Em fevereiro de 2022, foi realizada a colonoscopia, agora com preparo adequado. Ao exame, foi evidenciada a presença de lesões polipóides sessais no reto, variando entre 3 e 7 mm, recobertas com mucosa enantemática. Foram realizadas polipectomias, e não houveram intercorrências durante os procedimentos.

5 RESULTADOS

Embora este seja um caso clínico ainda em andamento, é possível destacar pontos importantes na abordagem inter-especialidades que aconteceu. A rápida tomada de decisões da equipe entre a suspeita de uma neoplasia e a conduta cirúrgica adotada foram determinantes para o sucesso do tratamento. O tumor original não apresentou sinais de recidiva. O paciente teve boa aceitação da dieta e recuperou qualidade de vida, sendo acompanhado ambulatorialmente apenas. Os pólipos detectados na retossigmoidoscopia flexível foram removidos, sem intercorrências, durante a última colonoscopia realizada. Agora, o paciente deve seguir sendo monitorado ambulatorialmente e para avaliações da recuperação das polipectomias e se haverá necessidade de reabordagem futuramente.

Embora não tenha sido possível realizar acompanhamento com geneticista, ficou evidente, pelos exames de imunomicroscopia, alterações a nível de DNA que podem ter sido as responsáveis pelo desenvolvimento da neoplasia maligna no paciente. A presença de histórico familiar positivo para câncer nos avós e o desenvolvimento precoce do adenocarcinoma colônico falam muito a favor



da síndrome de Li-Fraumeni neste paciente.

6 DISCUSSÃO

A síndrome de Li-Fraumeni é caracterizada por uma mutação germinativa no gene TP53, gene responsável pela codificação do gene supressor tumoral p53. Com as alterações genéticas que compõe a síndrome, o indivíduo portador da mutação acaba ficando suscetível a diversos tipos de neoplasias ao longo da vida, a maioria se manifestando precocemente ⁶. Como não existem alterações fenotípicas que auxiliem na suspeita clínica, é impossível, sem rastreio genético, determinar quais crianças são portadoras ou não da síndrome. Histórico familiar positivo de câncer, sobretudo precocemente, é o principal sinal de alerta, entretanto, pouco auxilia no diagnóstico precoce; geralmente, se suspeita de Li-Fraumeni quando o paciente já tem câncer ⁴.

A relação entre fenótipo e genótipo estão no centro das atenções das pesquisas científicas sobre as mutações germinativas do gene TP53. É cada vez mais evidente que diferentes tipos de mutação estão associadas a diferentes níveis de risco de desenvolvimento de cânceres específicos. Reconhecer essas diferenças é fundamental na era atual, uma vez que pode-se pensar em terapias específicas, criadas individualmente para indivíduos portadores de diferentes mutações. Deve-se levar em conta, ainda, que o mosaïcismo, diferença de penetrância entre mutações e alelos distintos podem favorecer o surgimento de novas formas não clássicas da síndrome, e por isso, conhecer melhor as características intrínsecas das mutações é essencial para melhorar o prognóstico dos pacientes ³.

Estudos multicêntricos recentes mostraram que pacientes portadores da síndrome de Li-Fraumeni que tiveram diagnóstico precoce possuem uma sobrevida consideravelmente superior àqueles que não foram diagnosticados precocemente. Pacientes sem rastreio e diagnóstico tiveram uma sobrevida global de 59,6% em 5 anos, contra 88,8% daqueles cujo diagnóstico foi feito antes de qualquer manifestação da síndrome ². Pesquisas mostram que a detecção precoce de câncer de mama e colorretal são fatores de prognóstico positivo nos pacientes que desenvolvem essas neoplasias malignas. Embora não haja nenhum estudo publicado sobre essa evidencia especificamente em pacientes portadores de Li-Fraumeni, o câncer de mama é o mais incidente em mulheres com a síndrome, e portanto, prever a manifestação neoplásica pode ser extremamente benéfico para essa população ^{3,4}.

Embora o rastreio genético para detecção precoce da síndrome de Li-Fraumeni possa ser uma realidade palpável em alguns países ricos, no Brasil a realidade é bastante diferente. No caso relatado, por exemplo, foi impossível fazer o encaminhamento do paciente para um geneticista,



pela indisponibilidade de profissionais no sistema único de saúde. O exame que fez surgir a suspeita de uma síndrome a nível de DNA foi a imunomicroscopia, que revelou instabilidade de microssatélite do gene MS2 no tecido proveniente do tumor, e perda de expressão genica nos genes MSH2 e MSH6 no tecido colônico da região da colectomia.

Os microssatélites são a parte do DNA composta por “repetições” de sequências muito pequenas de nucleotídeos, com no máximo 6 deles. Essas repetições permeiam o genoma, e ajudam a torná-lo único entre os indivíduos: a forma como essas sequências repetitivas se dispõe, sua composição e a frequência com que aparecem tornam cada indivíduo único. Além disso, os microssatélites são marcadores da função das genes reparadores de DNA. Se são detectadas muitas alterações na composição ou disposição dessas pequenas estruturas, tem-se um indicio de que os mecanismos de reparo de DNA não estão exercendo bem suas funções de evitar proliferação de tecidos anômalos ⁷.

No caso relatado, foi detectada a instabilidade em microssatélite no tecido tumoral, o que reforça o fato de que os mecanismos de reparação de DNA estavam disfuncionais, o que permitiu que tecido anômalo se proliferasse desordenadamente. Além disso, a imunomicroscopia realizada em tecido proveniente da biópsia do cólon evidenciou ausência de expressão nuclear dos genes MSH6 e MSH2, ligados à reparação do DNA. É uma evidência de que o paciente está exposto a novos cânceres no futuro, uma vez que seus mecanismos de defesa contra o surgimento destes está praticamente silenciado.

Uma das principais dificuldades no seguimento desses pacientes é a limitação de informações sobre o tipo de mutação que eles carregam, que dificulta um tratamento individualizado. Outro aspecto importante é a interação com o ambiente. O tabagismo deixa os portadores de mutações do TP53 cerca de 3 vezes mais suscetíveis a câncer de pulmão quando comparados aos portadores que não fumam. Outra evidência bastante importante é a relação de novos tumores em regiões expostas a radiação ionizante. Pacientes que tiveram áreas do corpo expostas a radiação, seja para diagnóstico ou tratamento, e portavam Li-Fraumeni, tiveram ocorrência acima da média de novos tumores nessas mesmas regiões ³.

Esse é um dado extremamente relevante, pois pode mudar completamente as alternativas de tratamento de alguns pacientes onde a radioterapia fosse uma opção, por exemplo. Não existem estudos quantitativos que expressem o quanto pacientes que possuem a mutação do gene TP53 e são expostos a radioterapia ficam mais suscetíveis ao desenvolvimento de um novo tumor, mas a existência dessa relação pode ditar a forma como é gerido o tratamento ³. A carência de estudos relativos a esse tema é evidente na comunidade científica.



Fica claro, portanto, que há uma necessidade de promover avanços científicos na genética médica no que compete a Síndrome de Li-Fraumeni. O Brasil é um dos países que possui a maior incidência da síndrome na população; enquanto a média é de 1:2000 até 1:5000 entre a Europa e o norte da América, algumas regiões brasileiras possuem mutações específicas do p53 que chegam a uma incidência de 1:300⁴. Desenvolver formas de diagnosticar precocemente a síndrome nos portadores, para que seja feito o seguimento familiar adequado é fundamental para que se reduzam os índices de mortalidade.

Estudos já comprovaram o excelente impacto do diagnóstico precoce na sobrevivência de pacientes com síndrome de Li-Fraumeni². Num país com uma das maiores incidências da mutação no mundo, é necessário que se debatam meios de redistribuir os recursos e viabilizar o rastreio desses pacientes antes que se tornem pacientes da oncologia dos hospitais do país.

7 CONCLUSÃO

Em relação ao paciente que teve seu caso relatado, o mesmo segue em acompanhamento pelas equipes de proctologia e oncologia do hospital, sendo monitorado regularmente através de exames de imagem e dosagem do antígeno carcinoembrionário. As consultas e exames mais recentes não evidenciam qualquer atividade tumoral ou recidiva no tumor colônico abordado cirurgicamente. O desempenho das equipes multidisciplinares tem sido extremamente satisfatório com os recursos que estão disponíveis e o paciente segue levando uma vida livre de limitações, uma vez que teve seu tumor diagnosticado a tempo de evitar maiores complicações.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver qualquer potencial conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade deste trabalho científico.



REFERÊNCIAS

Correa H. Li-Fraumeni syndrome. 5. Ed. J Pediatr Genet; 2016.

Dutzamnn CM, Vogel J, Kratz CP, Pajtler KW, Pfister SM, Dörgeloh BB. Ein update zum Li-Fraumeni syndrom. 40. Ed. Pathologe; 2019

McBride KA, Ballinger ML, Killick E, Kirk J, Tatersall MHN, Eeles RA et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. 11. Ed. Nat Ver Clin Oncol; 2014.

Alcalde BM, Alcázar MV, Romera IM, Ibor BL. The importance of Li-Fraumeni syndrome, a hereditary cancer predisposition disorder. 119. Ed. Arch Argent Pediatr; 2021.

Foulkes WD, Polak P. Li-Fraumeni Syndrome in the Cancer Genomics Era. 113. Ed. JNCI Natl Cancer Inst; 2021.

Ossa CA, Molina G, Cock-Rada AM. Síndrome de Li-Fraumeni. 36. Ed. Biomédica; 2016.

Pinho, MSL. Câncer colorretal com instabilidade de microssatélites: uma doença diferente. Ed. Rev Bras Coloproct; 2002.