

A importância do diagnóstico precoce da Síndrome de Li- Fraumeni em pacientes com história familiar significativa de Câncer: uma revisão integrativa da literatura

The importance of early diagnosis of Li-Fraumeni Syndrome in patients with significant Cancer family history: an integrative literature review

DOI:10.34119/bjhrv6n3-360

Recebimento dos originais: 09/05/2023

Aceitação para publicação: 15/06/2023

Laura Falci Nahim

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: laurafalci2001@gmail.com

João Vitor Fernandes Souza

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: j.fernandesouza@outlook.com

Julia Resende Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: resendejulia099@gmail.com

João Júlio Dornas de Oliveira Nazareth

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: joaوجلodornas@gmail.com

Laura Janot Pacheco Muzzi Martins

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: laura.janot01@gmail.com

Enzo Donato Benevides

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: enzobenevides2001@gmail.com

Kym Sze Rodrigues

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: kymnze@hotmail.com

Luara Isabela dos Santos

Pós-Doutora em Imunologia

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: luara.santos@cienciasmedicasmg.edu.br

RESUMO

Introdução: A síndrome de Li Fraumeni é uma síndrome de predisposição ao câncer transmitida de forma autossômica dominante, decorrente em sua grande maioria de uma mutação no gene supressor de tumor TP53 localizado no éxon do braço curto do cromossomo 17, o qual possui função importante na regulação do ciclo celular e no controle da apoptose. Dessa forma, as mutações herdadas em tal gene resultam em uma divisão celular descontrolada e, conseqüentemente, em múltiplas neoplasias primárias. Os portadores da síndrome de Li Fraumeni apresentam alto risco de desenvolverem câncer, apresentando relação com diversos tumores malignos, como sarcoma, leucemia, câncer de mama e tumores do sistema nervoso central. **Objetivo:** Avaliar a importância do diagnóstico precoce da síndrome de Li-Fraumeni em pacientes com histórico familiar de câncer, de modo que o diagnóstico prévio da mutação propicie o aumento da sobrevivência dos indivíduos portadores, maior chance de prevenção contra o aparecimento de tumores e maior eficácia dos tratamentos. **Método:** Foi realizado um levantamento nas bases de dados PubMed, SciELO e Google acadêmico. Usaram-se descritores relacionados a síndrome de Li-Fraumeni e o diagnóstico precoce, em português e inglês. **Resultados:** Os objetivos e resultados foram ordenados e apresentados em uma tabela. **Conclusão:** O diagnóstico precoce com a detecção da mutação através do teste genético são de suma importância para a garantia de uma maior longevidade e qualidade de vida para os portadores através do acompanhamento médico e medidas de rastreamento. O acompanhamento a longo prazo com a realização de medidas preventivas e exames como ressonâncias magnéticas periodicamente podem detectar tumores em estágio inicial, facilitando o tratamento.

Palavras-chave: Síndrome de Li-Fraumeni, Câncer, genes p53, diagnóstico precoce.

ABSTRACT

Introduction: Li Fraumeni syndrome is a cancer predisposition syndrome transmitted in an autosomal dominant manner, resulting mostly from a mutation in the tumor suppressor gene TP53 located in the exon of the short arm of chromosome 17, which has an important role in regulation of the cell cycle and the control of apoptosis. Thus, mutations inherited in such a gene result in an uncontrolled cell division and, consequently, in multiple primary neoplasms. People with Li Fraumeni syndrome are at high risk of developing cancer, and are related to

several malignant tumors, such as sarcoma, leukemia, breast cancer and tumors of the central nervous system. Objective: Analyze the importance of early diagnosis of Li-Fraumeni syndrome in patients with a family history of cancer, so that the previous diagnosis of mutation provides increased survival of patients, greater chance of prevention against the appearance of tumors and greater efficiency of treatments. Method: A survey was carried out in the PubMed, SciELO and Google Academic databases. We used descriptors related to Li-Fraumeni syndrome and early diagnosis, in portuguese and english. Results: The objectives and results were ordered and presented in a chart. Conclusion: Early diagnosis with the detection of the mutation through genetic testing are of supreme importance to ensure greater longevity and quality of life for patients through medical monitoring and screening measures. Long-term follow-up with preventive measures and periodic exams such as MRI scans can detect tumors at an early stage, facilitating treatment.

Keywords: Li-Fraumeni Syndrome, Neoplasms, genes, p53, early diagnosis.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma patologia multifatorial decorrente sobretudo de alterações genéticas, fatores ambientais e estilo de vida. A oncogênese – estudo dos genes relacionados com o processo cancerígeno - permitiu uma compreensão ampla das influências genéticas que acarretam alterações no funcionamento celular adequado. Tumores hereditários ocorrem a partir de uma predisposição herdada, que tem como origem alterações germinativas as quais conferem a seu portador um risco de câncer significativamente maior que o da população. Mutações germinativas ocorridas em genes de reparo e genes supressores de tumor são a causa principal destes tumores. Existem três grupos de genes que possuem maior tendência a serem afetados, sendo eles os promotores do crescimento (proto-oncogenes), os inibidores do crescimento celular (genes supressores de tumor) e os genes que regulam o programa de morte celular (apoptose). A mutação do gene p53 (supressor de tumor) é, entretanto, a principal alteração genética encontrada no câncer humano, tendo uma incidência de 50% dos tumores.¹

O gene TP53 localiza-se no éxon do braço curto do cromossomo 17, e é responsável por codificar a síntese de uma fosfoproteína nuclear expressa em todas as células. Essa proteína é responsável por reduzir o tempo do ciclo celular de forma que a célula tenha mais oportunidade para conferir a qualidade do DNA e assim entrar na fase de duplicação. Quando a reparação dos danos do DNA não tiver sucesso, a proteína p53 pode estimular a apoptose (morte celular programada). Existem outros mecanismos que participam da proteção contra mutações, sendo todos eles essenciais para a garantia da integridade do organismo contra o acúmulo de mutações genéticas.¹

Mutações germinativas em genes diretamente ligados ao controle celular, os genes supressores de tumor, genes de reparo e oncogenes, levam a maior predisposição para o

desenvolvimento de tumores hereditários. É importante ressaltar que a maioria dessas síndromes tem penetrância incompleta, ou seja, indivíduos podem ser portadores da mutação patogênica e nunca desenvolverem câncer. Na maioria das mutações ocorre a inativação de ambos os alelos do gene p53 de modo aleatório, sendo fundamental, dessa forma, dois acontecimentos distintos na célula somática para a formação de tumores. Entretanto, com menor ocorrência, algumas pessoas herdam um alelo p53 mutante, necessitando apenas uma ocorrência que comprometa a única cópia normal existente deste gene. Nesse caso, essas pessoas são portadoras de uma síndrome autossômica dominante rara, a Síndrome de Li-Fraumeni, e apresentam uma probabilidade vinte e cinco vezes maior de desenvolverem tumores malignos, tais como sarcomas, tumores de mama, linfomas e leucemias.¹

A predisposição ao câncer característica da síndrome de Li-Fraumeni decorre de mutações herdadas no gene supressor de tumor p53, o que resulta em uma divisão celular descontrolada e, conseqüentemente, em múltiplas neoplasias primárias. Em alguns casos, mutações em outros genes podem desencadear a Síndrome de Li-Fraumeni. Todavia, a maioria dos portadores da síndrome apresentam mutações germinativas do TP53. Ademais, existem famílias que não expressam completamente o fenótipo clássico da síndrome, sendo classificadas como Li-Fraumeni like ou Li-Fraumeni variante.²

O diagnóstico clínico da síndrome de Li-Fraumeni apresenta critérios, os quais incluem a presença de sarcoma no probando durante a infância ou em idade jovem (antes dos 45 anos) associado a família de primeiro grau com qualquer câncer antes dos 45 anos além de outro parente de primeiro ou segundo grau com diagnóstico de câncer antes dos 45 anos ou sarcoma em qualquer idade. Nesse contexto, o teste genético realizado através do sequenciamento do gene TP53 é indicado para os pacientes cujo quadro corresponde aos critérios diagnósticos clínicos. Desse modo, caso a mutação seja detectada, o acompanhamento das famílias afetadas faz-se essencial.

2 OBJETIVO

Avaliar a importância do diagnóstico precoce da síndrome de Li-Fraumeni em pacientes com histórico familiar de câncer, de modo que o diagnóstico prévio da mutação propicie o aumento da sobrevivência dos indivíduos portadores, maior chance de prevenção contra o aparecimento de tumores e maior eficácia dos tratamentos.

3 MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa elaborada para analisar a importância do diagnóstico precoce da síndrome de Li-Fraumeni e o risco de desenvolvimento de câncer. Para a elaboração do trabalho foram contemplados arquivos científicos, criteriosamente selecionados, de modo a garantir maior embasamento e coesão à revisão. Os dados utilizados foram coletados a partir de casos clínicos, relatos de casos e estudos qualitativos e quantitativos que abordam o diagnóstico prévio da LFS e a sua relevância, com data de publicação entre 2001 e 2019.

Para a seleção dos artigos utilizados na realização da revisão foram feitas buscas bibliográficas em bibliotecas virtuais e em bases de dados eletrônicas tais como: PubMed, Scielo e Google Acadêmico. O principal idioma dos artigos é o inglês, seguido pelo português. Na busca utilizaram-se os seguintes descritores: "síndrome de Li-Fraumeni", "câncer" "gene TP53" e "diagnóstico precoce". Todos os recursos utilizados para a elaboração desse material foram devidamente referenciados, visando conferir a devida credibilidade aos autores.

A elaboração da revisão teve início em abril de 2020, a partir da pesquisa e leitura de arquivos científicos. Após a leitura de algumas referências sobre o assunto, houve a exclusão daqueles artigos que não atendiam o objetivo da pesquisa e não apresentavam resultados relevantes para o trabalho. Sendo assim, ao final da investigação foram escolhidos 8 artigos julgados adequados para dar continuidade ao trabalho.

4 RESULTADOS

A tabela a seguir demonstra uma exposição dos principais objetivos e resultados dos 8 artigos originais analisados para o desenvolvimento dessa de revisão integrativa acerca do tema proposto.

Tabela 1: Compilação dos artigos usados para construção desta revisão integrativa.

Autor/ ano de publicação	Título do artigo	Objetivo do artigo	Principais resultados
TAK, Casey R, et al./2018. ⁶	Cost-effectiveness of early cancer surveillance for patients with Li-Fraumeni syndrome	Utilizar um modelo analítico de decisão de Markov que foi desenvolvido a partir de uma perspectiva de pagador terceirizado para estimar a relação custo-benefício da vigilância rotineira do câncer ao longo da vida de um paciente com síndrome de Li-Fraumeni.	Os modelos mostrados custam US \$ 46,496 e US \$ 117,102 e renderam de 23 a 27 anos de vida para as estratégias de não vigilância e vigilância, respectivamente. O ICER para a vigilância precoce do câncer versus nenhuma vigilância foi de US \$ 17 125 por ano de vida adicional ganho.
Pinto FN, Prudente FVB, Gonçalves MS, Silva PDV, Giglio A./2002. ¹	Mutação do gene p53 induzindo predisposição hereditária ao câncer:	Relatar o caso de uma paciente feminina de 37 anos, que apresenta uma significativa história familiar de câncer, bem	Foi contemplada a pesquisa da mutação do p53 para os familiares da paciente com história de câncer e para os filhos, a fim de

	relato de um caso da síndrome de Li-Fraumeni	como história pessoal de seis diferentes tumores primários (um de cólon, um nevus displásico, um de ovário e três de mama).	investigar a presença da mutação. Tal recomendação, entretanto, não foi seguida pela paciente.
VILLANI, Anita, et al./2011. ³	Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study	Mostrar a viabilidade e os potenciais benefícios clínicos de um protocolo de vigilância prático que utiliza modalidades bioquímicas e de imagem não invasivas para o tratamento de pacientes com tumores esporádicos da síndrome de Li-Fraumeni.	O estudo mostra a viabilidade do uso de modalidades bioquímicas e de imagem não invasivas em um programa de vigilância estruturado e abrangente para detectar cânceres assintomáticos entre portadores da mutação da linha germinativa TP53 em famílias com síndrome de Li-Fraumeni e indica uma potencial vantagem de sobrevivência com essa abordagem.
BALLINGER, Mandy L., BEST Ana, MAI, Phuong L., et al./2017. ⁴	Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging A Meta analysis	Avaliar a utilidade clínica da ressonância magnética de corpo inteiro na linha de base na detecção de cânceres assintomáticos em um estágio curável em portadores de mutação da linha germinativa TP53.	A ressonância magnética de corpo inteiro aumenta significativamente o armamento disponível para os médicos que buscam aumentar a probabilidade de detecção precoce de tumores e subsequente melhora dos resultados na população portadora de mutação no gene TP53 e altamente propensa a câncer
MAI, Phuong L, et al./2016. ⁷	Risks of First and Subsequent Cancers Among TP53 Mutation Carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort	Estimar o risco cumulativo e os riscos anuais para o primeiro e o segundo câncer entre portadores da mutação TP53 (TP53 positivo [TP531]) usando o software estatístico MATLAB.	O estudo concluiu que o risco de câncer foi alto e variou em relação ao sexo, idade e tipos de tumores. É necessário personalizar o tratamento, com isso, os resultados poderão contribuir para estimativas mais verdadeiras do risco de câncer e ajudar a complementar guias de rastreamento.
ZHOU, Ruoji, et al./2017. ⁸	Li-Fraumeni Syndrome Disease Model: A Platform to Develop Precision Cancer Therapy Targeting Oncogenic p53	Discutir como as metodologias desenvolvidas recentemente podem ser integradas à plataforma de células-tronco pluripotentes induzidas por LFS (iPSC) para desenvolver terapia de câncer de precisão.	Os modelos de doença de LFS oferecem plataformas únicas para estudar e modelar cânceres associados a p53 mutantes (consulte Questões pendentes). A integração de LFS-iPSCs e iPSCs mutantes p53 projetadas na modelagem de câncer oferece uma fonte valiosa para estudo mecanístico e descoberta de medicamentos.
JHAVERI, Ami P., BALE, Allen, LOVICK, Niki, et al./2015. ⁹	The Benefit and Burden of Cancer Screening in Li-Fraumeni Syndrome: A Case Report	Relatar um caso de uma jovem com síndrome de Li-Fraumeni que inicialmente apresentava sarcoma aos 11 anos de idade e desenvolveu um total de cinco neoplasias malignas aos 28 anos de idade.	Concluiu m objetivo importante no reconhecimento e no diagnóstico imediato de uma síndrome hereditária do câncer é proporcionar a oportunidade para pacientes e famílias de buscar estratégias de prevenção do câncer, de modo que o impacto de um diagnóstico de câncer possa ser minimizado ou evitado por completo.

<p>NICHOLS, Kim E., MALKIN, David, GARBER, Judy E., et al./2001.¹⁰</p>	<p>Germ-line p53 Mutations Predispose to a Wide Spectrum of Early-onset Cancers</p>	<p>Entendimento mais completo das manifestações neoplásicas das mutações da linha germinativa p53 e sua utilidade para aconselhamento genético, vigilância do câncer e intervenções precoces em portadores.</p>	<p>Embora a triagem para o câncer seja dificultada pela diversidade de cânceres em portadores de mutações na p53 e pela baixa sensibilidade da maioria dos testes de triagem, as experiências de sobrevivência dos membros da família com LFS devem melhorar com os avanços na quimioprevenção e outras intervenções.</p>
---	---	---	---

5 DISCUSSÃO

Diante dos estudos realizados sobre o tema, pode-se inferir que, apesar de não haver tratamento para a síndrome em questão, o diagnóstico precoce é de suma importância para a garantia de uma maior longevidade e qualidade de vida para os portadores. Os critérios diagnósticos clínicos da síndrome de Li-Fraumeni incluem a presença de sarcoma no probando durante a infância ou em idade jovem (antes dos 45 anos). Dessa forma, o teste genético pode ser realizado em adultos, jovens ou crianças em caso de suspeita da síndrome e, caso a mutação esteja presente, o acompanhamento clínico da família afetada pode detectar tumores em estágio inicial e aumentar a sobrevida.

O espectro tumoral da síndrome de Li-Fraumeni é extenso e diverso, o que dificulta seu rastreamento. Dessa forma, exames periódicos devem ser realizados em famílias diagnosticadas com a síndrome como medida preventiva para a detecção de possíveis tumores. O acompanhamento deve incluir exames de imagens para investigação de recidivas e possíveis novos tumores com um programa personalizado de rastreamento em familiares de primeiro e segundo grau. Ademais, faz-se importante a elaboração de um heredograma a partir das informações coletadas, com informações sobre todos os familiares, afetados com câncer ou não, grau de parentesco, tipo de tumor e idade ao diagnóstico.

De acordo com o estudo observacional realizado por Villani et al (2011), um acompanhamento clínico com o objetivo de supervisão e rastreamento do desenvolvimento de novos tumores em pacientes diagnosticados com a síndrome de Li Fraumeni, apresenta resultados positivos para a sobrevida dos probandos devido ao diagnóstico precoce e ao acompanhamento médico. Foi mostrado nesse estudo que, em muitos pacientes, a detecção precoce de um tumor permite a possibilidade de um tratamento localizado, impedindo a exposição de um tratamento sistemático. No estudo, todos os pacientes diagnosticados com tumor no grupo de vigilância estavam vivos no final do acompanhamento enquanto apenas 21% dos pacientes que não estavam sob supervisão e rastreamento através de exames periódicos

como ressonâncias magnéticas sobreviveram até o final do estudo. Esses resultados apresentam implicações para o uso de práticas de triagem genética preditiva e estratégias de vigilância clínica, os quais são desencorajadas para pacientes com síndrome de Li-Fraumeni devido à falta de evidências dos benefícios de um diagnóstico precoce de malignidades nesses indivíduos.

A detecção da mutação no gene TP53 através do teste genético permite que os indivíduos afetados tenham conhecimento sobre a predisposição genética ao câncer além de identificar familiares portadores mesmo que assintomáticos. Dessa forma, com o acompanhamento médico, pode-se reduzir o risco envolvido na síndrome através de protocolos de conduta e rastreamento. Além disso, segundo Hartmann et al 2001, medidas de intervenções preventivas (cirurgias profiláticas e quimioprofilaxia) apresentam eficiência na redução do risco de câncer em portadores de mutação em diferentes genes, sendo portanto vantajoso o conhecimento precoce do indivíduo sobre sua condição patológica.

Diante disso, o diagnóstico precoce apresenta benefícios às famílias portadoras da síndrome de Li Fraumeni, possibilitando um acompanhamento a longo prazo, com a realização de exames de rastreamento como ressonâncias magnéticas, na frequência necessária, a fim de que possíveis lesões e tumores sejam detectados em estágio inicial, facilitando o tratamento. De acordo com Ballinger et al 2017, a ressonância magnética de corpo inteiro pode ser importante na detecção precoce de tumores em estágio inicial em portadores da mutação no gene TP53, apresentando utilidade clínica em relação ao risco de câncer dos indivíduos diagnosticados com a síndrome. Nesse contexto, faz-se necessário ressaltar que o câncer de mama ocorre com frequência significativamente maior do que outros tumores na síndrome de Li-Fraumeni, atingindo até 30% de todas as mulheres portadoras da síndrome. Nessa perspectiva, o rastreamento de pacientes portadores deve ser realizado com foco principal no diagnóstico precoce de tumores de mama. A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda estratégias de rastreamento, as quais são descritas na tabela abaixo.

Tabela 2- Protocolo de rastreamento para pacientes portadores da SLF e LFL (National Comprehensive Cancer Network-NCCN 2008 adaptado)

Rastreamento para o câncer de mama
<ul style="list-style-type: none">• Treinamento para o autoexame da mama mensal a partir dos 18 anos.• Exame clínico das mamas semestral a partir dos 20-25 anos ou 5 a 10 anos antes do tumor de mama ocorrido em familiar jovem.• Mamografia e ressonância magnética das mamas anual a partir dos 20-25 anos ou 5 a 10 anos antes do tumor de mama ocorrido em familiar jovem.• Orientar sobre a possibilidade de mastectomia, avaliando caso a caso, levando em consideração a proteção, redução de risco e opções de reconstrução.
Outros riscos para o câncer
<ul style="list-style-type: none">• Orientar sobre limitações no rastreamento de diversas lesões associadas à LFS. Devido ao maior risco para o desenvolvimento de mais de um tumor primário, screening deve ser realizado em pacientes Li-Fraumeni que

sobreviveram a um primeiro câncer com bom prognóstico.

- Exame clínico anual com foco na detecção de tumores raros e novos tumores primários, incluindo avaliação neurológica e dermatológica.
- Considerar a inclusão de colonoscopia a cada 2-5 anos a partir de 25 anos.
- Acompanhamento direcionado à história familiar de câncer • Explicar ao paciente os sinais e sintomas do câncer.
- Orientar familiares sobre o risco e sobre a importância do teste genético.

6 CONCLUSÃO

A partir da revisão bibliográfica realizada para a execução deste trabalho, conclui-se a importância do diagnóstico precoce da síndrome de Li-Fraumeni na prevenção e no tratamento de cânceres associados à doença. A partir do diagnóstico prévio da LFS, é possível prevenir contra o aparecimento de tumores através de medidas intervencionais (cirurgias profiláticas e quimioprofilaxia), além de possibilitar a adoção de um tratamento localizado ao invés de expor o paciente a um tratamento sistemático (reduz a agressividade dos tratamentos) e o aumento da longevidade e da qualidade de vida dos indivíduos portadores da síndrome.

Ademais, é importante ressaltar que os arquivos mostram a eficácia da vigilância da síndrome a partir de exames periódicos tais como modalidades bioquímicas e de imagem, sendo ambas utilizadas na detecção de tumores assintomáticos em pacientes portadores da mutação do gene TP53. O acompanhamento médico a longo prazo é importante para que possíveis tumores sejam detectados em estágio inicial, o que facilita o tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Pinto FN, Prudente FVB, Gonçalves MS, Silva PDV, Giglio A. Mutação do gene p53 induzindo predisposição hereditária ao câncer: relato de um caso da síndrome de Li-Fraumeni. Rev Med (São Paulo). 2002; 81 (1/4): 42-46
2. Rede nacional de câncer familiar: manual operacional / Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro: INCA, 2009.
3. VILLANI, Anita et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. The Lancet. Oncology. v. 12, p. 559–67, Junho, 2011.
4. HARTMANN, L. C.; SELLERS, T. A.; SCHAID, D. J.; FRANK, T. S.; SODERBERG, C. L.; SITTA, D. L.; FROST, M. H.; GRANT, C. S.; DONOHUE, J. H.; WOODS, J. E.. Efficacy of Bilateral Prophylactic Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Gene Mutation Carriers. **Jnci Journal Of The National Cancer Institute**, [s.l.], v. 93, n. 21, p. 1633-1637, 7 nov. 2001. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/93.21.1633>.
5. BALLINGER, Mandy L.; BEST, Ana; MAI, Phuong L.; KHINCHA, Payal P.; LOUD, Jennifer T.; PETERS, June A.; ACHATZ, Maria Isabel; CHOJNIK, Rubens; COSTA, Alexandre Balieiro da; SANTIAGO, Karina Miranda. Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging. **Jama Oncology**, [s.l.], v. 3, n. 12, p. 1634, 1 dez. 2017. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.1968>.
6. TAK, Casey R.; BILTAKI, Eman; KOHLMANN, Wendy; MAESE, Luke; HAINAUT, Pierre; VILLANI, Anita; MALKIN, David; SHERWIN, Catherine M.t.; BRIXNER, Diana I; SCHIFFMAN, Joshua D.. Cost-effectiveness of early cancer surveillance for patients with Li-Fraumeni syndrome. **Pediatric Blood & Cancer**, [s.l.], v. 66, n. 5, p. 1-8, 4 fev. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.27629>.
7. MAI, Phuong L.; BEST, Ana F.; PETERS, June A.; DECASTRO, Rosamma M.; KHINCHA, Payal P.; LOUD, Jennifer T.; BREMER, Renée C.; ROSENBERG, Philip S.; SAVAGE, Sharon A.. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. **Cancer**, [s.l.], v. 122, n. 23, p. 3673-3681, 6 ago. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30248>.
8. ZHOU, Ruoji; XU, An; GINGOLD, Julian; STRONG, Louise C.; ZHAO, Ruiying; LEE, Dung-fang. Li-Fraumeni Syndrome Disease Model: a platform to develop precision cancer therapy targeting oncogenic p53. : A Platform to Develop Precision Cancer Therapy Targeting Oncogenic p53. **Trends In Pharmacological Sciences**, [s.l.], v. 38, n. 10, p. 908-927, out. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2017.07.004>.
9. JHAVERI, Ami P., BALE, Allen, LOVICK, Niki, et al. The Benefit and Burden of Cancer Screening in Li-Fraumeni Syndrome: A Case Report. The Yale Journal of Biology and Medicine, v. 88, p. 181- 185, Junho, 2015.

10. NICHOLS, Kim E., MALKIN, David, GARBER, Judy E., et al. Germ-line p53 Mutations Predispose to a Wide Spectrum of Early-onset Cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* v. 10, p. 83–87, Fevereiro, 2001.
11. DITCHI, Yoan, BROUDIN, Chloé, EL DAKDOUKI, Yolla, et al. Low risk of invasive lobular carcinoma of the breast in carriers of *BRCA1* (hereditary breast and ovarian cancer) and *TP53* (Li- Fraumeni syndrome) germline mutations. *Breast J.*, p. 1-4, 2018.