

CÂNCER DE COLORRETAL: UMA ANÁLISE CLÍNICA E GENÉTICA SOBRE UM RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/11/2023

Ana Carolina Rodrigues Reisen

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Ester dos Santos Garcindo

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Maria Luísa Rodrigues Oliveira Roque

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Sumaya Scherrer Senna Caetano

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Lúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer colorretal (CCR) é um tipo de câncer que se desenvolve no cólon ou no reto e é um dos mais comuns dentre os diversos tipos de cânceres conhecidos. **RELATO DE CASO:** Paciente de 33 anos do sexo masculino, tabagista, relata dor abdominal, constipação, perda de apetite, abulia, fezes finas e hematoquezia. **RESULTADOS:** O paciente possui um risco relativo de ter cânceres ainda não diagnosticados de 80,5. Além disso, o risco de ocorrência, respectivamente, em portadores do gene e não portadores, para câncer colorretal, 40,15% e 4,26%. **DISCUSSÃO:** Análise de testes genéticos para identificação de genes associados à doença viabilizando o aconselhamento genético, e exames de rastreio que auxiliam no diagnóstico e prevenção. **CONCLUSÃO:** O paciente S.P tem uma mutação genética que aumenta o risco de câncer colorretal e outros tipos de câncer. A identificação precoce e o manejo adequado são essenciais. **PALAVRAS-CHAVE:** Câncer de colorretal 1. Fatores de Risco 2. MSH1 3. Mutação Genética 4. Testagem 5.

COLORECTAL CANCER: A CLINICAL AND GENETIC ANALYSIS OF A CASE REPORT

ABSTRACT: INTRODUCTION: Colorectal cancer (CRC) is a type of cancer that develops in the colon or rectum and is one of the most common among the various types of cancers known. **CASE REPORT:** A 33-year-old male patient, smoker, reports abdominal pain, constipation, loss of appetite, apathy, thin stools, and hematochezia. **RESULTS:** The patient has a relative risk of having undiagnosed cancers of 80.5. In addition, the risk of occurrence, respectively, in gene carriers and non-carriers, for colorectal cancer, 40.15% and 4.26%. **DISCUSSION:** Analysis of genetic tests to identify genes associated with the disease, enabling genetic counseling, and screening tests that assist in diagnosis and prevention. **CONCLUSION:** Patient S.P. has a genetic mutation that increases the risk of colorectal cancer and other types of cancer. Early identification and appropriate management are essential. **KEYWORDS:** Colorectal cancer 1. Risk Factors 2. MSH1 3. Mutation genetics 4. Testing 5.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é um dos mais comuns dentre os diversos tipos de cânceres conhecidos.¹ Sua incidência aumenta com a idade, embora nos últimos anos tenha ocorrido uma diminuição na incidência de CCR em indivíduos com mais de 50 anos e um aumento naqueles com menos de 50 anos.² Genética e fatores ambientais interagem definindo o risco de desenvolvimento de CCR, sendo reconhecido além do envelhecimento outros fatores desfavoráveis como obesidade, tabagismo e falta de exercício físico.^{3,4}

O diagnóstico é feito através de colonoscopia, que complementa achados radiológicos duvidosos e permite definir a região de instalação do tumor.¹ Biópsia deve ser realizada para definir as características histológicas da lesão, auxiliando na escolha do tratamento neoadjuvante pré-operatório.¹

Diversos genes estão envolvidos no CCR, determinando subtipos com aspectos morfológicos e histológicos diferentes, dentre os principais, estão os genes envolvidos na síndrome de Lynch, na polipose dos tipos adenomatosa, hamartosa e serrilhada.⁵

O rastreamento do CCR é importante, pois as lesões permanecem um longo período assintomáticas.^{1,6} Por isso, na maioria dos países, recomenda-se colonoscopia a partir dos 50 anos.⁶ Paralelamente a isso, na prevenção primária e secundária recomenda-se a prática regular de atividade física, a interrupção do uso de cigarro e uma dieta rica em fibras.⁴

RELATO DE CASO

S.P, homem, 33 anos, medindo 1,79 metros e pesando 77kg. Relata dor abdominal, constipação, perda de apetite, abulia, fezes finas e hematoquezia. Há 6 meses, realizou colonoscopia, sendo identificado tumor no cólon esquerdo. Relata tabagismo, cerca de 10 cigarros por dia há cerca de 9 anos. Nega etilismo. Relata que sua avó materna faleceu aos 55 anos, diagnosticada aos 49 anos com câncer colorretal. Mãe, 52 anos, diagnosticada aos 48 com câncer colorretal. Mãe apresenta teste genético com mutação positiva para o

gene *MSH1*. Tio materno, 56 anos, diagnosticado aos 53 com câncer de cólon. Irmão, 16 anos, sem alterações conhecidas.

RESULTADOS

O heredograma do paciente (Figura 1) foi montado utilizando o software “Invitae Family History Tool”.

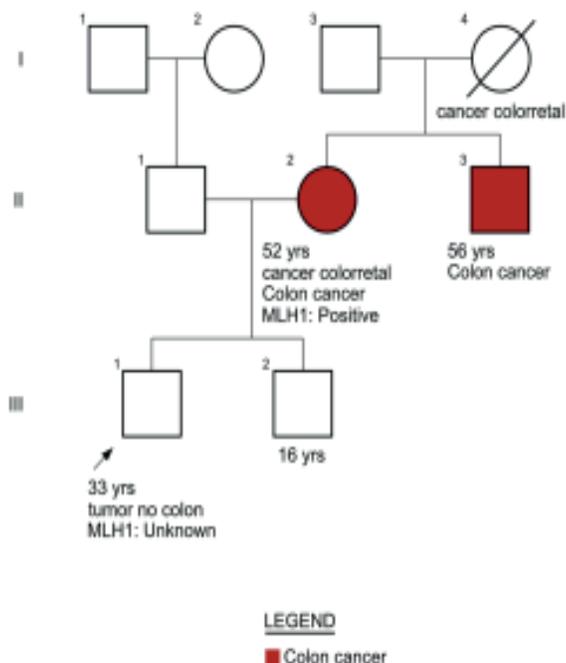


Figura 1: Heredograma do paciente. Nota-se rica história familiar de câncer colorretal e presença da mãe com mutação para o gene *MSH1*.

Fonte: INVITAE. ²⁵

A imagem abaixo (Quadro 1) mostra resultados da probabilidade estimada de desenvolvimento de diferentes tipos de câncer com base nas informações do histórico familiar. Os resultados foram obtidos por meio da utilização da plataforma “Qcancer”, que utiliza algoritmos e dados epidemiológicos para calcular o risco individualizado de câncer com base nas informações fornecidas. Tais dados referem-se ao risco de 4,83% do paciente desenvolver um câncer ainda não identificado e, correspondentemente, uma chance de 95,17% de estar limpo. Fica evidente, também, que os dados para a probabilidade do paciente desenvolver câncer colorretal é prevalente, sendo de 3,66%. Enquanto os dados relativos a outros cânceres, sangue, pancreático, gastroesofágico, testicular, trato renal, pulmão e próstata, respectivamente, possuem risco de 0,93%, 0,11%, 0,06%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0% e 0%. ²⁶

Quadro 1. Risco de o paciente ter cânceres ainda não diagnosticados. Risco de não ter câncer: 95,17%; Risco de ter qualquer forma de câncer: 4,83%.

Fonte: "QCancer".²⁶

Câncer	Tipo	Risco
Sem câncer		95,17%
Qualquer câncer		4,83%
	Colorretal	3,66%
	Outro	0,93%
	Sangue	0,11%
	Pancreático	0,06%
	Gastroesofágico	0,03%
	Testicular	0,02%
	Trato Renal	0,01%
	Pulmão	0%
	Próstata	0%

Uma pessoa típica, sem sintoma, doença prévia ou histórico familiar importante, tem 0,06% de risco de ter um câncer ainda não diagnosticado. Enquanto o paciente em questão possui o risco de 4,83% de possuir cânceres ainda não diagnosticados. Além de possuir um risco relativo de 80,5% de o paciente ter cânceres ainda não diagnosticados (Quadro 2).²⁶

Quadro 2. Risco de o paciente ter cânceres ainda não diagnosticados. Na imagem, nota-se que tal risco corresponde a 4,83% com um risco relativo de 11,3 vezes maior ao paciente.

Fonte: QCancer.²⁶

A pontuação do paciente no QCancer	4,83%
A pontuação de uma pessoa típica com a mesma idade e sexo *	0,06%
Risco Relativo **	80,5

* Isso é derivado de todas as pessoas da idade e sexo do paciente sem nenhum sintoma, doença anterior ou histórico familiar.

** O risco relativo do paciente é o risco relativo do paciente dividido pelo risco da pessoa típica.

O software "ASK2ME" calculou o risco para ocorrência de cânceres colorretal, cerebral, gástrico, pancreático, de intestino delgado, de trato urinário e de bexiga urinária, para portadores e não-portadores de *MLH1*, demonstrando associação extremamente significativa para o câncer colorretal (Figura 2). Nesse âmbito, considerando-se as especificações supracitadas, o risco de ocorrência, respectivamente, em portadores do gene e não portadores, para câncer colorretal, 40,15% e 4,26%, gástrico, 28,42% e 0,91%, pancreático, 6,79% e 1,33%, de intestino delgado, 9,56 e 0,25%, de trato urinário, 6,46% e 1,8%, e bexiga urinária, 7,94% e 3,16%.²⁴

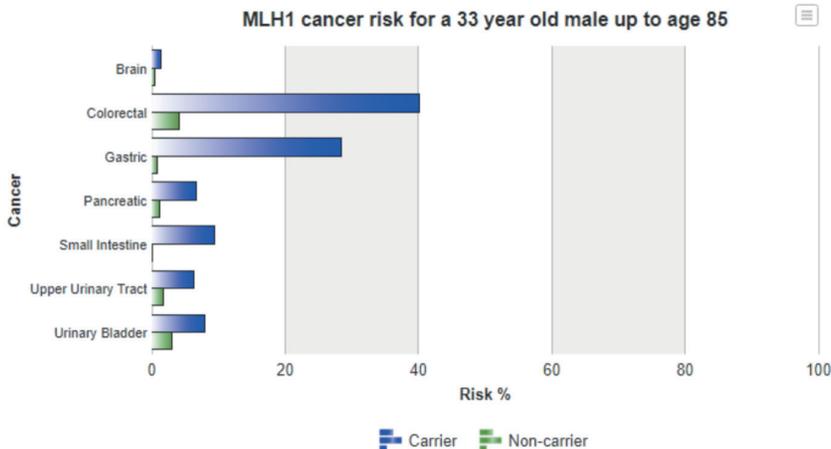


Figura 2: Risco de desenvolver câncer colorretal para um homem portador de mutação de *MLH1* de 33 anos até 85 anos.

Fonte: ASK2ME.²⁴

Um paciente portador do gene *MLH1* apresenta um aumento de risco de 0%, aos 33 anos de idade, para 40,15%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer colorretal. Já os pacientes que não são portadores do gene *MLH1* apresentam um aumento de 0%, aos 33 anos de idade, para 4,26%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de mama (Figura 3).²⁴

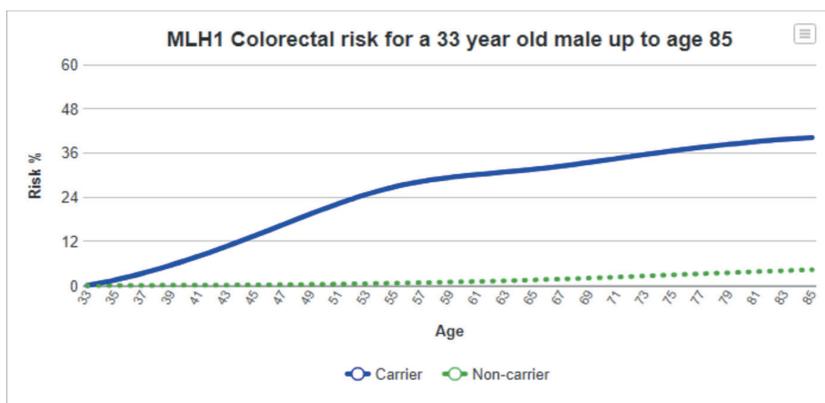


Figura 3. Risco de desenvolvimento de câncer de colorretal pelo paciente se ele for portador de *MLH1* (azul) ou não (verde) de acordo com a idade, entre 33 e 85 anos.

Fonte: ASK2ME.²⁴

DISCUSSÃO

Os cânceres de cólon e reto são tumores malignos de origem adenoepitelial, acometendo inicialmente o tecido epitelial do intestino e depois alcançando tecidos adjacentes, nódulos linfáticos próximos e, após atingirem a corrente sanguínea, órgãos distantes^{1,5}. Os tumores do lado direito do cólon cursam com anemia por deficiência de ferro, enquanto os do lado esquerdo cursam com alterações no padrão das fezes, tornando-se afiladas e escuras, hematoquezia e alternância entre diarreia e constipação.^{1,6} O CCR também é relacionado a emagrecimento, anorexia e astenia, fadiga, angina de peito e palpitações.¹

Na maioria dos casos de CCR (70%-90%), ocorre desenvolvimento no modelo adenoma-carcinoma-metástase, no qual as células-tronco do fundo das criptas intestinais adquirem características aberrantes, configurando inicialmente um pólipó adenomatoso benigno que evolui para um CCR em um período de 10 a 15 anos.²

Os métodos de rastreio mais comuns são a colonoscopia e a pesquisa de sangue nas fezes.⁶ Durante a colonoscopia, os pólipos do cólon podem ser removidos e as biópsias obtidas.⁶ A recomendação é que o rastreamento se inicie aos 50 anos em indivíduos que não tem histórico familiar de cólon ou reto.⁶ No caso de um parente de primeiro grau diagnosticado com câncer de cólon ou reto, o rastreamento deve começar 10 anos antes do diagnóstico da pessoa em questão.⁶

Com base no sistema TMN, o estadiamento do câncer colorretal é resumido da seguinte forma: Estádio I: o tumor está confinado à mucosa (IA), ou à camada muscular do cólon ou do reto (IB); Estádio II: o tumor está confinado à serosa que reveste o cólon ou reto (IIA) ou que atingiu órgãos vizinhos (IIB); Estádio III: ocorre comprometimento dos linfonodos regionais ao cólon ou reto, variando quanto à quantidade de linfonodos acometidos, poupando ou não órgãos/estruturas adjacentes (IIIA a IIIC); Estádio IV: ocorre comprometimento de órgãos à distância, variando conforme a quantidade de sítios acometidos (IVA a IVB) e se há ou não comprometimento peritoneal (IVC).⁷

Para o tratamento, a cirurgia tem o objetivo de remover todo o crescimento do tumor com margens cirúrgicas limpas.⁶ Como a maioria dos CCRs se desenvolve a partir de pólipos preexistentes, a remoção de pólipos resulta na diminuição da incidência de CCR.⁵ A quimioterapia pós-operatória tem potencial de reduzir a recorrência e é o tratamento de escolha para a doença disseminada, embora em alguns casos a cirurgia possa ser usada para remover as metástases.⁶ O câncer de colo e o câncer de reto apresentam diferenças como por exemplo o uso da radioterapia, que é fundamental no tratamento do câncer retal e de utilidade limitada no câncer de cólon.⁶

Recomendam-se abordagens diferentes de acordo com o estágio do tumor.⁷ No estágio I, no qual o paciente tem alta probabilidade de cura, não se indica tratamento adjuvante, apenas a ressecção cirúrgica.⁷ No estágio II, além da ressecção cirúrgica, é

realizada discussão quanto a quimioterapia adjuvante de acordo com a estratificação de risco. No estágio III, após a ressecção cirúrgica, segue-se quimioterapia adjuvante por 3 a 6 meses a depender do risco de recidiva.⁷ No estágio IV, priorizam-se tratamentos sistêmicos tais como a quimioterapia.⁷ Vale ressaltar que mesmo em estágio avançado da doença, grande parte dos pacientes apresentam benefício de tratamento cirúrgico em algum momento do tratamento.⁷

Existem muitos fatores de risco para o CCR, sendo os principais a idade e o histórico familiar.⁶ 10% a 20% de todos os pacientes com CCR apresentam história familiar positiva e ~5% de todos os casos de CCR estão ligados a uma síndrome hereditária conhecida de CCR detectável por teste de linhagem germinativa.² Doenças inflamatórias do intestino e enterite regional também aumentam a chance de desenvolvimento de CCR.^{2,6}

Diversos estudos indicam que atividade física, uso diário de aspirina e vitamina D com cálcio parecem ter um efeito protetor, bem como aumento do consumo de fibras, vegetais e frutas e redução do consumo de carne, que mostra redução do risco de câncer especialmente na parte esquerda.^{4,6}

O CCR é dividido em dois grandes grupos de acordo com a sua manifestação: poliposo e não-poliposo.⁵ Identificar os genes associados ao grupo não-poliposo tem se mostrado desafiador devido à ausência de genes importantes de alta penetrância e pela complexidade de se estabelecerem associações causais levando em consideração também os fatores de risco de vida e ambientais.⁵ Dentre os genes conhecidos, destacam-se os codificadores de proteínas que atuam no reparo mismatch: *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2S* e *EPCAM*.⁵

Já o tipo poliposo pode ser dividido em 4 classes: adenomas, hamartomas, mistos e serrilhados.⁵ Os genes relacionados aos adenomas podem ser dominantes, como *APC*, *POLE* e *POLD1* ou recessivos, como *MUTYH* e *NTHL1*.⁵ Os genes relacionados aos hamartomas são *STK11*, *SMAD4*, *BMPR1A* e *PTEN*. Mutações em *GREM1* e *RNF43* são responsáveis, respectivamente pelo desenvolvimento de pólipos mistos e serrilhados.⁵

No relato apresentado o paciente apresenta mutação em *MLH1*, ou seja, Lynch positivo, o que significa um aumento no risco para outros tipos de câncer colorretal, como câncer de estômago, intestino delgado e trato urinário.⁶

A realização de testes genéticos desempenha um papel crucial no diagnóstico precoce, no tratamento personalizado e no gerenciamento do risco dessa doença.⁸ No entanto, diversos fatores podem afetar a acessibilidade e a implementação desses testes, incluindo alterações psicológicas pessoais, discriminações socioeconômicas, dificuldades na realização dos exames e possíveis dificuldades de inserção no mercado de trabalho.⁹

Uma das preocupações que podem surgir ao considerar testes genéticos para câncer colorretal é o impacto psicológico que o resultado pode ter.¹⁰ Ansiedade e depressão são comumente relatadas em pessoas que se submetem a esses testes, especialmente quando há histórico familiar da doença.¹⁰ O medo de receber um resultado positivo pode

ser avassalador e desencadear preocupações sobre o futuro, bem como a possível transmissão genética para a próxima geração.¹⁰ É essencial que os profissionais de saúde estejam preparados para fornecer apoio emocional e aconselhamento adequado durante todo o processo de teste e diagnóstico.¹⁰

Além das questões emocionais, as disparidades socioeconômicas podem influenciar significativamente a realização dos testes genéticos para câncer colorretal.⁹ A falta de acesso a serviços de saúde adequados, incluindo exames genéticos, pode ser um desafio para indivíduos de comunidades marginalizadas ou com recursos limitados.⁹ Isso pode resultar em atrasos no diagnóstico e tratamento, diminuindo as chances de sobrevivência e a eficácia dos cuidados.⁹ É crucial promover políticas de saúde que visem reduzir essas desigualdades, garantindo que todos tenham acesso igualitário a testes genéticos e tratamentos adequados.⁹

As dificuldades específicas relacionadas à realização dos exames genéticos também podem ser um obstáculo significativo para algumas pessoas.¹¹ Estes testes requerem procedimentos específicos, como coleta de amostras de sangue ou saliva, que precisam ser feitos em centros especializados.¹¹ Para aqueles que vivem em áreas remotas, com falta de acesso a serviços de saúde especializados, a realização desses exames pode ser especialmente desafiadora.¹¹ A falta de conhecimento sobre os testes genéticos e a baixa literacia em saúde também podem dificultar a conscientização e o acesso adequado a esses serviços.¹¹

Outra preocupação é a possível discriminação que as pessoas podem enfrentar ao se submeterem a testes genéticos para câncer colorretal.¹² As informações genéticas podem ter implicações significativas em várias áreas da vida, incluindo emprego e seguro saúde.¹² O medo de discriminação no local de trabalho, como ser recusado em uma promoção ou ser demitido com base em informações genéticas, pode levar à relutância em buscar testes genéticos.¹² É importante promulgar leis e políticas que protejam os indivíduos de discriminação com base em informações genéticas, garantindo a privacidade e a confidencialidade dos resultados dos testes.¹²

Por fim, as possíveis dificuldades de inserção no mercado de trabalho também podem afetar a decisão de realizar testes genéticos para câncer colorretal.¹² Algumas pessoas podem temer que um resultado positivo possa prejudicar suas perspectivas de emprego ou limitar suas oportunidades profissionais.¹² No entanto, é importante lembrar que a maioria das leis de proteção de emprego, como a Lei de Portabilidade e Responsabilidade do Seguro de Saúde (HIPAA) nos Estados Unidos, proíbe a discriminação com base em informações genéticas.¹³

A Organização Mundial da Saúde (OMS) destaca a importância de adotar medidas de prevenção, detecção precoce e acesso ao tratamento para garantir um controle adequado do câncer colorretal. Dentro dessas medidas, a detecção precoce é particularmente enfatizada, pois quanto mais cedo o câncer for identificado, melhores serão as perspectivas

de tratamento e cura.²⁰ Em uma elaboração do INCA com base na *U.S. Preventive Services Task Force, 2016*; o perfil epidemiológico de risco para câncer de colorretal foi classificado da seguinte forma (Quadro 3):¹⁴

Quadro 3. Classificação de risco para câncer colorretal.

Fonte: *Deteção Precoce do Câncer MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).*¹⁴

Médio risco	Homens e mulheres de 50 a 75 anos sem história pessoal ou familiar de câncer de intestino
Alto risco	Homens e mulheres com história familiar de câncer colorretal (incluindo síndromes hereditárias como polipose adenomatosa familiar, síndrome de Lynch, entre outras), história pessoal de doença inflamatória do intestino ou história pessoal de câncer (intestino, ovário, útero ou mama)

Vários são os testes e métodos utilizados para o rastreamento de CCR. Esses testes podem ser divididos em dois grupos principais:²¹

- Testes baseados em fezes: Esses testes são realizados para verificar sinais de câncer nas fezes. Eles são menos invasivos e mais fáceis de serem realizados, mas geralmente requerem uma frequência maior de repetição para uma detecção efetiva.²¹

- Exames visuais (estruturais): Esses exames examinam a estrutura do cólon e do reto em busca de áreas anormais. Eles podem ser realizados utilizando endoscópios, que são instrumentos com uma pequena câmera de vídeo na extremidade, ou por meio de exames de imagem especiais, como radiografias. Esses exames oferecem uma visão direta das possíveis alterações no intestino.²¹

A imagem abaixo (Quadro 4) apresenta os métodos mais comumente utilizados para o rastreamento do câncer colorretal, juntamente com suas características (U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE et al., 2016).²⁰

Quadro 4. Métodos e características dos exames para o rastreamento do câncer colorretal.

Fonte: *Deteção Precoce do Câncer* MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).¹⁴

Exames de rastreamento	Descrição
Sangue oculto nas fezes gualaco (g-FOBT)	identifica a presença de hemoglobina humana e animal, além de ser sensível à peroxidase proveniente de alimentos. Necessita restrição alimentar (carne vermelha e suplementos de vitamina C) nos três dias anteriores à coleta para evitar falsos-positivos.
Testes imunquímicos fecais (FIT)	Utiliza anticorpos para a deteção da hemoglobina humana intacta ou os produtos da sua degradação nas fezes. pode ser qualitativo (para deteção da presença da hemoglobina) ou quantitativo (oferecendo resultado numérico da concentração de hemoglobina). Apresenta maior especificidade em comparação com o g-FOBT.
Colonoscopia	Permite a visualização do cólon e do reto. Requer menor frequência no rastreamento. O rastreio e a confirmação diagnóstica de casos com resultados positivos podem ser realizados durante o mesmo exame, já que é possível retirar as lesões (pólipos). É necessário preparo intestinal adequado e sedação.
Retossigmoidoscopia	Permite visualizar a parte final do intestino grosso, o sigmóide e o reto. Pode ser rígida (mais adequada para o exame retal) ou flexível (atingindo a parte inferior do cólon). Exige preparo, e, se necessário, sedação.

No Brasil, o rastreamento do câncer colorretal é atualmente estabelecido pelo Caderno de Atenção Primária sobre o Rastreamento (CAB 29). De acordo com as recomendações desse documento, é recomendado que pessoas com idade entre 50 e 75 anos realizem o teste de sangue oculto nas fezes a cada dois anos. Caso haja sinais e sintomas suspeitos ou alterações no teste de sangue oculto, é indicada a realização de colonoscopia ou retossigmoidoscopia para uma avaliação mais detalhada.¹⁶

Como medida preventiva ao surgimento de CCR, vários estudos indicam que o uso regular de aspirina e outros anti-inflamatórios não esteroides, como ibuprofeno e naproxeno, está associado a um menor risco de câncer colorretal e pólipos. No entanto, esses medicamentos podem causar efeitos colaterais significativos, como irritação gástrica e sangramento, que podem superar os benefícios para a maioria das pessoas.¹⁸ Portanto, a maioria dos médicos não recomenda o consumo desses medicamentos apenas para prevenir o câncer colorretal. A decisão de usá-los deve ser individualizada, considerando a avaliação dos riscos e benefícios para cada paciente.¹⁷

A realização de cirurgias profiláticas para o câncer colorretal é uma ação que pode ser considerada em casos de alto risco, como em síndromes genéticas predisponentes ao câncer colorretal, como a síndrome de Lynch ou Câncer Colorretal Hereditário Não-

Poliposo (HNPCC).¹⁸ Nos casos em que pacientes sabidamente portadores do defeito genético herdado e sem câncer, existe controvérsia na realização ou não de uma colectomia total profilática (com anastomose íleo-retal), pois como a penetrância do gene que causa a doença está entre 80% e 90%, poderia estar operando um grupo de pacientes desnecessariamente.¹⁸ Há uma tendência mundial em não realizar cirurgia profilática, sendo a conduta mais aceita o seguimento rigoroso com colonoscopia anual ou bianual, iniciando-se na idade de 25 anos, além de endoscopia digestiva alta e exames de imagem abdominal e pélvica.¹⁸

A mutação genética que causa a síndrome de Lynch, responsável pelo aumento do risco de câncer colorretal, pode ser herdada de um dos pais, que também tem a síndrome, ou pode surgir espontaneamente na pessoa, sem histórico familiar. A herança é do tipo autossômica dominante, o que significa que basta ter um dos alelos mutados para manifestar a síndrome.¹⁹ Além da mutação genética, existem outros fatores que podem influenciar o desencadeamento da síndrome de Lynch, como a idade, o estilo de vida e o ambiente. A maioria dos casos de câncer colorretal associados à síndrome ocorre entre os 40 e os 50 anos, mas pode acontecer mais cedo ou mais tarde. Alguns hábitos, como fumar, consumir álcool, ter uma dieta rica em gordura e pobre em fibras, e levar uma vida sedentária, podem aumentar o risco de câncer. Além disso, alguns fatores ambientais, como a exposição a radiações ou substâncias químicas, podem danificar o DNA e contribuir para o surgimento de tumores.²⁰

A educação acerca dos sinais e sintomas do câncer colorretal, especialmente daqueles associados às variantes patogênicas de *MLH1*, é vital para o diagnóstico precoce da síndrome de Lynch, e para um melhor prognóstico. Uma forma de identificar uma família com risco de desenvolver a síndrome de Lynch é realizar um teste genético. O teste genético consiste na análise molecular do DNA para verificar alterações no gene *MLH1*. O teste genético pode ser indicado para pessoas que têm histórico familiar ou pessoal de CCR, como no paciente do caso, ou outros cânceres relacionados à síndrome, especialmente se ocorrerem em idade precoce ou em múltiplos órgãos.²¹

O teste genético pode ter vários benefícios para o paciente e sua família. Ele pode ajudar no diagnóstico precoce da síndrome, permitindo a adoção de medidas preventivas, como a realização de colonoscopias periódicas, como citado no quadro 4, a remoção de pólipos ou a cirurgia profilática. Ele também pode orientar a escolha da melhor terapia para o paciente, caso ele já tenha desenvolvido o câncer. Além disso, ele pode auxiliar no planejamento familiar, informando sobre o risco de transmissão da mutação para os filhos e possibilitando o uso de técnicas de reprodução assistida para evitar a passagem do alelo mutante *MLH1*.²¹

No entanto, o teste genético também pode apresentar algumas limitações e desafios. Ele pode não detectar todas as mutações possíveis nos genes relacionados à síndrome, gerando resultados falso-negativos ou inconclusivos. Ele também pode revelar mutações

cujo significado clínico ainda é desconhecido, gerando incertezas e ansiedade no paciente. Além disso, ele pode trazer implicações éticas, psicológicas e sociais para o paciente e sua família, como o estigma, a discriminação, a culpa ou o conflito em decorrência do histórico de câncer familiar. Por isso, é importante que o paciente receba um aconselhamento genético antes e depois do teste, para esclarecer suas dúvidas, expectativas e implicações do resultado.²¹

CONCLUSÃO

Com base nos resultados dos testes genéticos e no histórico familiar, fica evidente que o paciente apresenta uma susceptibilidade genética ao câncer colorretal. A mutação no gene *MLH1*, associada à síndrome de Lynch, aumenta o risco de desenvolvimento não apenas do câncer colorretal, mas também de outros tipos de câncer, como o câncer de estômago, intestino delgado e trato urinário.

O rastreamento e a detecção precoce são fundamentais para o manejo do câncer colorretal. Recomenda-se que pessoas com histórico familiar de câncer colorretal comecem o rastreamento mais cedo, cerca de 10 anos antes do diagnóstico do parente mais jovem. No caso desse paciente, devido ao histórico familiar e à mutação genética, é necessário um acompanhamento rigoroso, incluindo colonoscopias regulares e outros exames recomendados.

O tratamento do câncer colorretal depende do estágio da doença, mas geralmente envolve cirurgia para remover o tumor, seguida de quimioterapia adjuvante, se necessário. A decisão sobre o tratamento deve ser individualizada e considerar as características específicas do paciente.

A realização de testes genéticos desempenha um papel importante no diagnóstico precoce, no tratamento personalizado e no gerenciamento do risco de câncer colorretal. No entanto, existem desafios associados aos testes genéticos, como o impacto psicológico, as disparidades socioeconômicas, as dificuldades de acesso aos exames e a possível discriminação. É fundamental garantir o suporte emocional adequado, promover a igualdade de acesso aos testes genéticos e implementar políticas de proteção contra a discriminação com base em informações genéticas.

Em resumo, o caso do paciente S.P ressalta a importância da identificação de uma susceptibilidade genética ao câncer colorretal e a necessidade de um acompanhamento rigoroso, incluindo o rastreamento e o tratamento adequado. O suporte emocional, a conscientização sobre os testes genéticos e a redução das desigualdades no acesso aos cuidados de saúde são elementos essenciais para o manejo eficaz dessa condição.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

REFERÊNCIAS

1. LIMA, Jéssica Ferreira de *et al.* CÂNCER COLORRETAL, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO: revisão de literatura. *Arquivos do Mudi*, Maringá, v. 23, n. 3, p. 315-329, 2019. Acesso em 20 julho de 2023.
2. LI, Jiexi; MA, Xingdi; CHAKRAVARTI, Deepavali; SHALAPOUR, Shabnam; DEPINHO, Ronald A.. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes & Development*, [S.L.], v. 35, n. 11-12, p. 787-820, jun. 2021. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/gad.348226.120>. Acesso em 20 julho de 2023.
3. DEKKER, Evelien; TANIS, Pieter J; A VLEUGELS, Jasper L; KASI, Pashtoon M; WALLACE, Michael B. Colorectal cancer. *The Lancet*, [S.L.], v. 394, n. 10207, p. 1467-1480, out. 2019. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32319-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32319-0). Acesso em 20 julho de 2023.
4. NCCN. Available from: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/col_orectal_screening.pdf. Acesso em 20 julho de 2023.
5. VALLE, Laura. Recent Discoveries in the Genetics of Familial Colorectal Cancer and Polyposis. *Clinical Gastroenterology And Hepatology*, [S.L.], v. 15, n. 6, p. 809-819, jun. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.09.148>. Acesso em 20 julho de 2023.
6. HARALDSDÓTTIR, Sigurdís; EINARSDÓTTIR, Hulda M.; SMÁRADÓTTIR, Agnes; GUNNLAUGSSON, Aðalsteinn; HÁLFDÁNARSON, Þorvarður R.. Krabbamein í ristli og endaparmi - yfirlitsgrein. *Læknablaðið*, [S.L.], v. 2014, n. 02, p. 75-82, 1 fev. 2014. *Læknablaðið/The Icelandic Medical Journal*. <http://dx.doi.org/10.17992/ibl.2014.02.531>. Acesso em 25 julho de 2023.
7. Colon Cancer Treatment [Internet]. National Cancer Institute. Cancer.gov; 2022 [cited 2023 Jul 14]. Available from: https://www.cancer.gov/types/colorectal/patient/colon-treatment-pdq#_112. Acesso em 25 julho de 2023.
8. Petersen GM, Brensinger JD, Johnson KA, Giardiello FM. Genetic testing and counseling for hereditary forms of colorectal cancer. *Cancer*. 1999 Dec 1;86(11 Suppl):2540-50. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19991201)86:11+<2540::aid-cnrc11>3.0.co;2-8. PMID: 10630180. Acesso em 25 julho de 2023.

9. Gatto EM, Walker RH, Gonzalez C, Cesarini M, Cossu G, Stephen CD, Balint B, Rodríguez-Violante M, Jankovic J, Morgante F, Jinnah HA; Rare Movement Disorders Study Group of the International Parkinson Disease, Movement Disorders Society. Worldwide barriers to genetic testing for movement disorders. *Eur J Neurol*. 2021 Jun;28(6):1901-1909. doi: 10.1111/ene.14826. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33730413. Acesso em 25 julho de 2023.
10. Landsbergen KM, Prins JB, Brunner HG, Kraaimaat FW, Hoogerbrugge N. Genetic testing for Lynch syndrome in the first year of colorectal cancer: a review of the psychological impact. *Fam Cancer*. 2009;8(4):325-37. doi: 10.1007/s10689-009-9239-7. Epub 2009 Mar 28. PMID: 19330464; PMCID: PMC2771129. Acesso em 25 de agosto de 2023.
11. King E, Mahon SM. Genetic Testing: Challenges and Changes in Testing for Hereditary Cancer Syndromes. *Clin J Oncol Nurs*. 2017 Oct 1;21(5):589-598. doi: 10.1188/17.CJON.589-598. PMID: 28945723. Acesso em 25 de agosto de 2023.
12. Leslie M, Strauser DR, McMahon B, Greco C, Rumrill PD Jr. The Workplace Discrimination Experiences of Individuals with Cancer in the Americans with Disabilities Act Amendments Act Era. *J Occup Rehabil*. 2020 Mar;30(1):115-124. doi: 10.1007/s10926-019-09851-4. PMID: 31359226. Acesso em 25 de agosto de 2023.
13. Freedman RS, Cantor SB, Merriman KW, Edgerton ME. 2013 HIPAA Changes Provide Opportunities and Challenges for Researchers: Perspectives from a Cancer Center. *Clin Cancer Res*. 2016 Feb 1;22(3):533-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2155. PMID: 26832744. Acesso em 25 de agosto de 2023.
14. Detecção Precoce do Câncer MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [Internet]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/deteccao-precoce-do-cancer.pdf>. Acesso em 25 de agosto de 2023.
15. Colorectal Cancer Screening Tests I Sigmoidoscopy & Colonoscopy [Internet]. Cancer.org. 2019 [cited 2023 Jul 14]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/screening-tests-used.html>. Acesso em 25 de agosto de 2023.
16. Rastreamento MINISTÉRIO DA SAÚDE [Internet]. Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf. Acesso em 20 de julho de 2023.
17. Gajah Digital Marketing. Prevenção do câncer colorretal - Clínica de Oncologia e Infusão de Medicamentos [Internet]. Oncocentrocuritiba.com.br. 2023 [cited 2023 Jul 14]. Available from: <https://www.oncocentrocuritiba.com.br/blog/prevencao-do-cancer-colorretal-2#:~:text=Muitos%20estudos%20mostraram%20que%20pessoas,de%20c%C3%A2ncer%20colorretal%20e%20p%C3%B>. Acesso em 20 de julho de 2023.
18. Valadão M, Castro S. Câncer colorretal hereditário. 2007 Jun 1 [cited 2023 Jul 14];34(3):193–200. Available from: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/HJ4httpNj8QbfVjjsNL974Xq/>. Acesso em 20 de julho de 2023.
19. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2004 Feb 18;96(4):261–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933058/>. Acesso em 20 de julho de 2023

20. Lynch syndrome: MedlinePlus Genetics. medlineplus.gov. [cited 2023 Jul 16]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/lynch-syndrome#>. Acessado em 20 de julho de 2023.
21. Saúde FM e. Câncer colorretal hereditário não poliposo (HNPCC) › Revisão de Artigos [Internet]. Fleury Medicina e Saúde. 2008. Available from: <https://www.fleury.com.br/medico/artigos-cientificos/cancer-colorretal-hereditario-nao-poliposo-hnpcc>. Acesso em 20 de julho de 2023.
22. DE GENÉTICA, Departamento ; SCHNEIDER, Nayê. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS ANÁLISE DO GENE MSH6 EM PACIENTES COM SÍNDROME DE LYNCH. [s.l.: s.n., s.d.]. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/117911/000967016.pdf>>. Acesso em: 31 ago. 2023.
23. Câncer colorretal: Fatores de risco e a importância do rastreamento | Vida Saudável [Internet]. Vida Saudável | Conteúdos produzidos pelo Hospital Israelita Albert Einstein | O blog Vida Saudável é produzido pelo Hospital Israelita Albert Einstein, onde você encontra conteúdos sobre saúde em geral, bem-estar e qualidade de vida. 2023 [Acesso em 21 de Julho de 2023]. Available from: <https://vidasaudavel.einstein.br/cancer-colorretal-fatores-de-risco-e-a-importancia-do-rastreamento/>
24. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/show.php>
25. Login - Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com [acessado 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/login/?next=/>
26. Qcancer(female) [Internet]. qcancer.org. [acessado 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://qcancer.org/female/index.php>