

CÂNCER COLORRETAL ASSOCIADO À VARIANTE PATOGÊNICA NO GENE *MSH2* - ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Data de aceite: 01/11/2023

Erick Zava

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

Alice Costa

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

Lívia Valle dos Santos Silveira

Lívia Soares de Jesus Pereira

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

Iúri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer colorretal (CCR) é o câncer de trato gastrointestinal mais comum e o terceiro maior em números de óbitos no mundo todo. **RELATO DE CASO:** Homem, 25 anos. Histórico familiar de câncer colorretal e variante patogênica no gene *MSH2*. **RESULTADOS:** Paciente possui mutação no gene *MSH2* e histórico familiar positivo para câncer colorretal. Cálculos demonstram que, em comparação com indivíduos não portadores dessa mutação, o paciente terá 23,34% de chance de risco a mais para desenvolver CCR aos 50 anos de idade. **DISCUSSÃO:** Apresentação dos multifatores desencadeantes de CCR. Sintomatologia e tipos de tratamentos. Principais síndromes relacionadas com o CCR. Os métodos de diagnóstico e abordagens em relação ao paciente e sua família. **CONCLUSÃO:** O câncer colorretal é marcado por diversas sequelas físicas e, principalmente, emocionais. A abordagem associada entre exames

clínicos, laboratoriais e genéticos são fundamentais para um rastreamento precoce e melhor tratamento do paciente e familiares.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer colorretal 1. Fatores de risco 2. Genética 3. Mutação 4. *MSH2* 5.

COLORECTAL CANCER ASSOCIATED WITH PATHOGENIC VARIANT IN THE *MSH2* GENE - GENETIC COUNSELING

ABSTRACT: INTRODUCTION: Colorectal cancer (CRC) is the most common cancer of the gastrointestinal tract and the third largest in number of deaths worldwide. **CASE REPORT:** Male, 25 years. Family history of colorectal cancer and pathogenic variant in the *MSH2* gene. **RESULTS:** The patient has a mutation in the *MSH2* gene and a positive family history for colorectal cancer. Calculations show that, compared to individuals who do not carry this mutation, the patient will have a 23.34% higher risk of developing CRC at 50 years of age. **DISCUSSION:** Presentation of the multifactors triggering RCC. Symptomatology and types of treatments. Main syndromes related to CRC. Diagnostic methods and approaches in relation to the patient and his family. **CONCLUSION:** Colorectal cancer is marked by several physical and, mainly, emotional sequelae. The associated approach between clinical, laboratory and genetic tests are fundamental for early screening and better treatment of the patient and family.

KEYWORDS: Colorectal cancer 1. Risk factors 2. Genetics 3. Mutation 4. *MSH2* 5

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é o câncer de trato gastrointestinal mais comum e a terceira maior causa de mortalidade relacionada ao câncer no mundo.¹ Anualmente, estima-se que a incidência de CCR é de 1,36 milhão de casos novos globalmente.² A literatura estabelece que a incidência de CCR aumenta significativamente após a 5ª década de vida e prossegue aumentando com o envelhecimento, sendo a faixa dos 50 anos a mais tradicional para o início de rastreamento para CCR^{1,2}. A maioria dos pacientes portadores de CCR possuem a doença de forma esporádica, enquanto um pequeno grupo apresenta mutações genéticas e hereditárias, como ocorre em indivíduos portadores de mutações no gene *MSH2*. O atraso no diagnóstico é um dos principais motivos para agravamento do CCR e sua alta taxa de mortalidade. Nesse sentido, é importante providenciar exames genéticos e traçar uma conduta apropriada para cada paciente, buscando seu bem-estar e o rastreamento de outros casos na família em caso de positivo para alguma síndrome genética.^{1, 2}

RELATO DE CASO

A.L., homem, 25 anos, mede 1,77 metros de altura e pesa 90 kg, comparece ao consultório para aconselhamento genético. Relata possuir histórico familiar curto de tumores colorretais: mãe já falecida (aos 55 anos) com diagnóstico de câncer de cólon aos 51 anos, e tio materno ainda vivo (com 57 anos), diagnosticado com câncer de cólon

aos 48 anos. Afirma que realizou painel genético para câncer colorretal, acusando variante patogênica no gene *MSH2*, a mesma mutação carregada por sua irmã (32 anos). Além desta, possui um irmão com 18 anos de idade. O paciente é tabagista (mais de 10 cigarros ao dia) e ingere bebidas alcoólicas ocasionalmente.

RESULTADOS

Por meio das informações contidas no relato de caso foi possível formular o heredograma familiar do paciente A.L. (Figura 1) e calcular os possíveis riscos que esse indivíduo possui através de diferentes plataformas (Figuras 2 e 3), em virtude de seu histórico familiar, painel genético e hábitos de vida. Além disso, foi analisado o risco do paciente desenvolver câncer nos próximos 10 anos (Quadro 1).

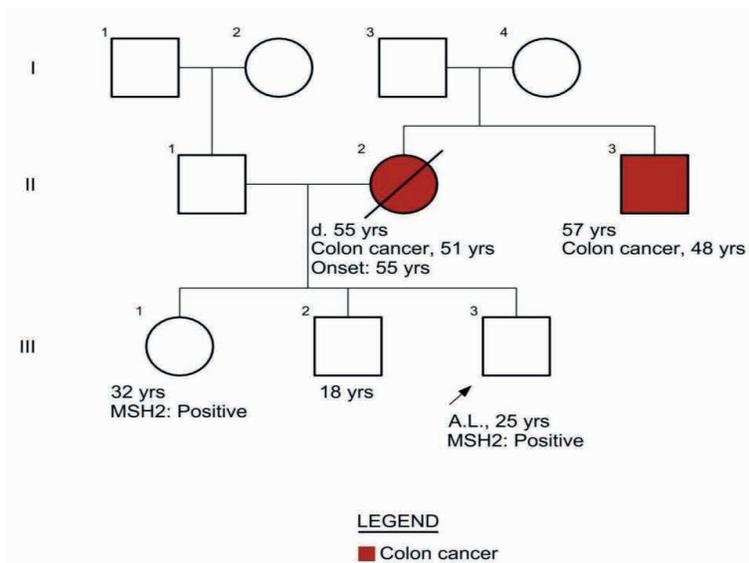


Figura 1. Heredograma do paciente A.L. Heredograma com os membros da família, com presença de história familiar positiva para câncer colorretal e de mutação do gene *MSH2*. Indivíduos destacados em vermelho desenvolveram câncer de cólon. Já os indivíduos 1 e 3 da geração III testaram positivo para *MSH2*.

Fonte: Plataforma Family History Tool - INVITAE.¹²

Quadro 1. Risco do indivíduo A.L. para desenvolver câncer nos próximos 10 anos. Quadro correlacionando o risco do indivíduo A.L. desenvolver diferentes tipos de câncer nos próximos 10 anos em função de seu histórico familiar e pessoal. Nessa plataforma o heredograma e o histórico familiar não foram contemplados no algoritmo, por isso o resultado é menor do que nas demais fontes.

Fonte: Plataforma Qcancer.¹³

blood	0.1%
colorectal	0.1%
lung	0%
gastro-oesophageal	0%
oral	0%
pancreatic	0%
prostate	0%
renal	0%

A imagem abaixo (Figura 2) mostra o risco para um homem de 25 anos e portador do gene *MSH2* desenvolver câncer até os 85 anos.

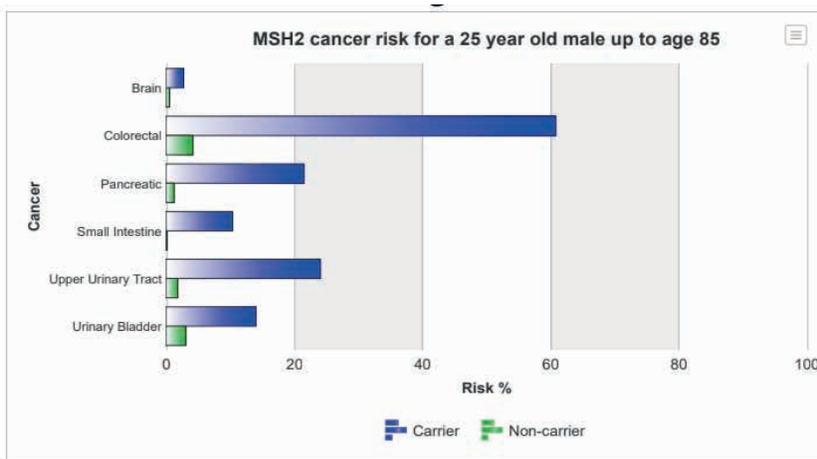


Figura 2. Gráfico ilustrando a chance de desenvolvimento de diferentes tipos de câncer até os 85 anos, em indivíduo de 25 anos portador (azul) ou não portador (verde) da variante patogênica *MSH2*.

Fonte: Plataforma Ask2Me.¹⁴

As variantes patogênicas no gene *MSH2*, embora com dados insuficientes para produzir uma estimativa de risco, também estão associadas aos seguintes cânceres:

gástrico, hepatobiliar, rim, próstata, carcinoma sebáceo, uréter. Variantes patogênicas no *MSH2* também estão associadas às seguintes doenças benignas: ceratoacantoma, adenoma sebáceo. O produto proteico de *MSH2* forma heterodímeros com *MSH3* e *MSH6*, que ajudam a reparar os erros de replicação do DNA. A perda da função de *MSH2* aumenta o risco de formação de tumor. Abaixo (Figura 3) (Quadro 2), pode-se observar o risco de câncer colorretal aumentando consideravelmente a partir dos 25 anos de idade em portadores da mutação em comparação aos não portadores. Outros genes com os quais o *MSH2* interage incluem: *ATM*, *ATR*, *BLM*, *BRCA1*, *EXO1*, *MLH1*, *MRE11*, *MSH6*, *NBS1*, *PMS2*, *RAD50*, *SLX4/BTBD12*, *SMARCA1*. Variantes patogênicas bialélicas no *MSH2* também são responsáveis pela Síndrome da Deficiência de Reparo de Incompatibilidade Constitucional (CMMR-D), que apresenta herança autossômica recessiva.³ Além disso, foi calculado o risco para um homem de 25 anos portador de *MSH2* desenvolver CCR até os 85 anos (Quadro 2).

Risco para um homem de 25 anos portador de *MSH2* desenvolver CCR até os 85 anos (Figura 3).

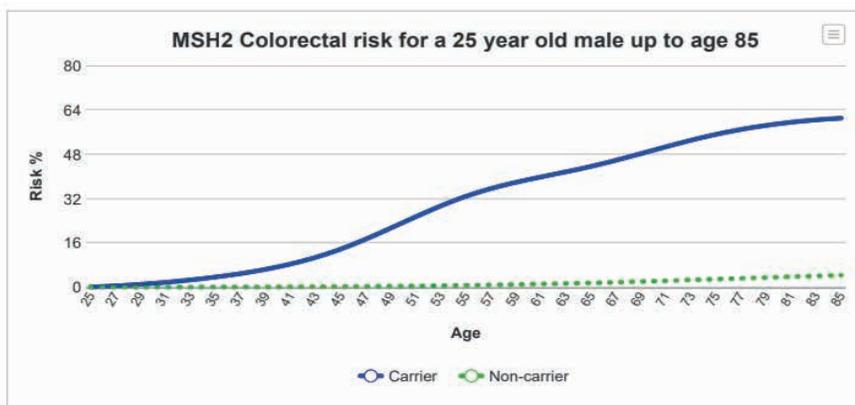


Figura 3. Gráfico ilustrando o risco aumentado de um indivíduo do sexo masculino desenvolver cancer colorretal em função do gene *MSH2* ao longo dos anos quando comparado à um indivíduo, de mesmo sexo e idade, não portador da mutação.

Fonte: Plataforma Ask2Me.¹⁴

Quadro 2. Quadro ilustrando o risco de um indivíduo do sexo masculino desenvolver cancer colorretal em função do gene *MSH2* ao longo dos anos quando comparado a um indivíduo, de mesmo sexo e idade, não portador da mutação.

Fonte: Plataforma Ask2Me.¹

Age	Carrier %	Non-carrier %
30	1.34	0.01
35	3.63	0.04
40	7.33	0.08
45	13.73	0.17
50	23.34	0.34
55	32.73	0.64
60	38.79	1.01
65	43.54	1.5
70	49.4	2.13
75	55.09	2.86
80	58.92	3.59
85	60.93	4.24

DISCUSSÃO

O câncer colorretal é uma doença que se apresenta com caráter multifatorial, sendo resultado de hábitos de vida, fatores ambientais e genéticos. No Brasil, é o segundo tipo de câncer mais frequente entre mulheres e o terceiro entre homens. Apesar dessa alta incidência no país, o Sistema único de saúde ainda não possui um programa específico para rastreamento dos pacientes assintomáticos.² Basicamente todos os casos esporádicos de CCR possuem adenomas como lesões precursoras, assintomáticos na maioria dos casos, podendo ser diagnosticados pelos exames de rastreamento.² Os adenomas podem evoluir para carcinoma. É comum os pacientes estarem sintomáticos ao receber o diagnóstico positivo.² Os sintomas mais comuns para a CCR incluem dores abdominais, seguido de emagrecimento, alterações de hábito intestinal, hematoquezia e anemia.^{1,2} Em relação ao estadiamento, pacientes com idade inferior a 50 anos apresentam concentração de casos mais graves, estadiados em EC III e EC IV.² Nos pacientes com idade superior a 50 anos, é mais comum encontrar concentração de casos em estadiamento EC II e EC IV.²

O tratamento para CCR consiste na combinação de quimioterapia (QT), radioterapia (RT) e cirurgia. O tratamento administrado antes da cirurgia curativa é denominado terapia neoadjuvante, que consiste em RT e QT visando a redução do tamanho do tumor.¹ O tratamento cirúrgico pode tanto promover a completa remoção do tumor primário, órgãos,

estruturas comprometidas e metástases indicadas como também ser uma medida paliativa, aliviando ou reduzindo os sintomas em pacientes já em estágios sem perspectiva de cura. A abordagem operatória deve ser realizada com uma excisão do segmento acometido, com amplas margens de segurança, além de incluir os linfáticos regionais e suprimento vascular. Ademais, realiza-se uma segunda terapia após a cirurgia de ressecção tumoral, denominada terapia adjuvante, buscando exterminar possíveis micrometástases remanescentes. Desse modo, há uma redução nas recidivas e aumenta-se o potencial de cura do tumor.¹

O surgimento de pólipos adenomatosos ocorre em aproximadamente 75% de maneira esporádica, nos demais casos se relacionam a condições hereditárias como a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF); o Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose (HNPCC), também denominada síndrome de Lynch; a Síndrome do Adenoma Plano; Polipose Juvenil Familiar e Síndrome de Peutz-Jeghers.¹ Dentre os fatores de risco para CCR, destacam-se: obesidade visceral, tabagismo, alimentação rica em carnes, gorduras animais, carboidratos refinados e produtos industrializados. Logo, fatores como a atividade física e a manutenção de um peso adequado podem diminuir o risco de desenvolver a doença.^{1,4} Dentre as relações de hereditariedade, algumas síndromes mais comuns podem ser destacadas.

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é uma doença autossômica dominante, responsável por cerca de 1% de todos os cânceres colorretais, nos quais os pacientes desenvolvem centenas de adenomas no cólon e reto. A causa genética da PAF é a mutação do gene *adenomatous polyposis coli (APC)*, localizado no cromossomo *5q21*. Pacientes com PAF enfrentam câncer colorretal inevitável, geralmente por volta dos 40 anos, caso se recusem a realizar a colectomia preventiva. Além de adenomas, os pacientes com PAF podem desenvolver outros cânceres, como câncer de tireoide, duodeno, pâncreas ou hepatoblastoma.^{1,5} O Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose (HNPCC) ou síndrome de Lynch é uma condição autossômica dominante causada pela mutação em um dos genes responsáveis pelo reparo do DNA (*hMSH2*; *hMLH1*; *hPMS1* e *hPMS2*; *MSH6*).^{1,5,10}

Nesses indivíduos, o câncer se desenvolve na faixa dos 40 anos. Além do câncer colorretal, os pacientes e seus familiares correm o risco de uma ampla variedade de outros tipos de câncer tais como adenocarcinoma endometrial, gástrico, de intestino delgado, hepatobiliar e ovariano. Indivíduos com uma mutação no gene *HNPCC* têm um risco de aproximadamente 80% ao longo da vida de desenvolver câncer de cólon ou reto.^{1,5}

A Polipose Juvenil Familiar é uma afecção rara e faz parte do grupo das poliposes hamartomatosas familiares (PHF).⁶ É uma síndrome autossômica dominante que pode ser desencadeada por mutações no gene *SMAD4/DPC4*. Caracteriza-se pelo aparecimento de 10 ou mais pólipos hamartomatosos (juvenis) no trato gastrointestinal, predominando no cólon. Costuma manifestar-se entre 4 e 14 anos de idade. Alguns pólipos adquirem focos adenomatosos apesar da natureza hamartomatosa das lesões com chance de tornarem-se malignos. As polipectomias seriadas por via colonoscópica permitem a remoção de pólipos

evitando-se lesões adenomatosas ou displásicas, bem como reduzir os sintomas clínicos. O tratamento por via cirúrgica é agressivo, feito por colectomia total ou proctocolectomia total restaurativa com bolsa ileal se o reto estiver muito acometido.⁶

Por fim, a Síndrome de Peutz-Jeghers é uma doença autossômica dominante caracterizada por polipose hamartomatosa do trato gastrointestinal, associada à pigmentação melânica cutâneo-mucosa.⁷ Provavelmente ocorre devido a uma mutação do gene *STK11 (LKB1)* no Cromossomo 19, que representa um gene que suprime o aparecimento de câncer. O tratamento cirúrgico é indicado principalmente para os casos de obstrução, sangramento e intussuscepção. O ideal é que estes procedimentos sejam conservadores (polipectomias ou ressecções segmentares), buscando não comprometer ainda mais o estado nutricional desses indivíduos.⁷

Com o grande desenvolvimento tecnológico nos últimos 20 anos, a capacidade de identificar as alterações genéticas específicas que causam ou predispõem a doenças aumentou consideravelmente.⁸ Em primeira análise, esses avanços na pesquisa contribuíram muito para o melhor entendimento dos mecanismos básicos que causam doenças, porém à medida que estão sendo incorporados à prática clínica promovem uma verdadeira revolução na maneira como praticamos a medicina moderna.⁸

Assim, a incorporação das tecnologias de diagnóstico genético na prática clínica mostra-se benéfica, possibilitando o diagnóstico mais específico de várias doenças. No entanto, como acontece com a incorporação de qualquer nova tecnologia médica, a ampla disponibilidade de testes genéticos também criou dúvidas, dificuldades e dilemas médicos e éticos.⁸ Os benefícios dos testes devem sempre superar os riscos oferecidos. A identificação de mutações pode levar a intervenções com grande impacto na qualidade de vida do paciente. Desta forma, mutações de significado incerto ou desconhecido na gênese do câncer devem ser interpretadas com cautela, testes negativos são considerados “não informativos” e não são definitivos para a ausência de risco. Com isso, um resultado negativo não pode desmotivar o paciente a seguir estratégias de rastreamento populacionais. Inúmeras mutações não são conhecidas e esforços devem ser continuamente estimulados para o desenvolvimento de novos estudos sobre a biologia molecular das neoplasias.⁸

O teste deve ser sempre voluntário. Recomenda-se fornecer o termo de consentimento livre e esclarecido, após explicação detalhada dos objetivos e possíveis consequências da testagem.⁹ O documento deve conter informações sobre o propósito da realização do teste, possibilidades de resultados negativos, positivos, de significado incerto, considerações financeiras, aspectos psicológicos, confidencialidade, e ainda informar sobre alternativas possíveis à testagem genética.⁹

A análise dos resultados do teste, por se tratar de uma interpretação complexa, deve incluir uma reavaliação personalizada levando em conta a história pessoal, familiar, exame físico e exames complementares do paciente. Deve-se revelar o resultado ao paciente com o teste já interpretado, explicando o significado dos achados, as limitações

do teste, e o impacto médico e psicológico sobre os indivíduos em questão. Da mesma forma, os indivíduos portadores de síndromes de câncer hereditário devem ser estimulados a comunicar familiares sobre o resultado e o possível risco para o desenvolvimento do câncer hereditário. Dentro de uma mesma família, os indivíduos devem ter autonomia para decidir se desejam ou não realizar a investigação. Entretanto, indivíduos que não desejam realizar teste mas apresentam risco potencialmente elevado, devem ser encarados como tal frente às decisões terapêuticas. Por ser uma área nova dentro da medicina e sem muitas respostas, o impacto social associado a um resultado de um teste genético ainda não está bem definido. A possível discriminação associada a uma mutação genética está em discussão e ainda não é regulamentada. Exemplo disso é a consequência de um resultado na aquisição de um plano de saúde ou seguro de vida por parte do paciente acometido⁹. Desta forma, o resultado de um teste genético deve ser sempre confidencial e discutido somente com o indivíduo em questão.⁹

Em casos de histórico familiar consistente e diagnóstico da Síndrome de Lynch, como é o caso do paciente abordado neste capítulo, é essencial a realização de métodos de rastreamento o mais precocemente possível, sendo recomendada a realização de colonoscopia de vigilância a cada 1 a 2 anos a partir dos 20-25 anos ou 10 anos mais jovem do que o caso mais precoce na família.¹⁰ Além do método citado, é imprescindível a realização de teste imunohistoquímico para verificação das mutações presentes, visto que é a primeira frente de investigação da doença.¹⁰

Graças aos avanços das pesquisas a respeito de como prevenir CCR em pessoas com a Síndrome de Lynch, sabe-se hoje que o uso de aspirina 600 mg/dia de forma profilática pode reduzir o risco de desenvolver adenomas.^{11, 12}

Além do rastreamento para CCR, pacientes que possuem a síndrome de Lynch devem fazer triagem contínua para outros tipos de câncer, como o de rim e os de endométrio e ovário nas mulheres. Essa triagem deve ser realizada por meio de aspiração endometrial ou ultrassonografia transvaginal anuais em casos de câncer de endométrio -este servindo para o de ovário também- e dosagem anual dos níveis séricos de CA 125 para detectar o câncer de ovário. Ademais, histerectomia e ooforectomia profiláticas também são opções. Já para o câncer renal, a urinálise pode ser utilizada para o monitoramento.¹⁰

Devido a importância gênica/familiar da síndrome de Lynch, parentes de primeiro grau dos pacientes com essa condição devem fazer testes genéticos para saber se possuem essa síndrome também. Se nenhum teste genético for feito, é de grande importância a realização de colonoscopia a cada 1 a 2 anos a partir dos 20 anos, e anualmente depois dos 40 anos. Outrossim, os parentes de 1º grau do sexo feminino devem ser examinados anualmente a procura de câncer endometrial e ovariano.^{10, 11}

CONCLUSÃO

O câncer colorretal, em especial os causados pela Síndrome de Lynch, como relatado neste estudo, são marcados por diversas sequelas físicas e, principalmente, emocionais. Sobre estas podemos destacar os casos de famílias que são assoladas e até mesmo perdem seus entes queridos, podendo destacar a morte da mãe do paciente em estudo, por conta dessa enfermidade.

Além disso, o fato dessa síndrome não causar somente CCR faz com que os pacientes com essa condição tenham sempre atenção redobrada com diversos outros tipos de câncer, em destaque o de rim, ovário e endométrio. Outro cuidado especial a ser tomado é referente aos parentes, principalmente os de primeiro grau, de pacientes com a enfermidade; sendo aconselhado a realização de testes genéticos e/ou colonoscopia regulares para a detecção de possíveis adenomas.

Por fim, a doença abordada nesse estudo ainda possui poucas informações de como serem evitadas efetivamente, mas estudos em andamento demonstram avanços em relação a ações profiláticas, como o uso de aspirinas.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos 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. Célio E, Casimiro N, Do M, Lopes Casimiro S, Felipe, Barbosa O, et al. COLORRETAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA [Internet]. Available from: https://editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2018/TRABALHO_EV108_MD1_SA1_ID1339_21052018213358.pdf
2. Silva FMMD, Duarte RP, Leão CCA, Vissoci CM, Alvarenga ALAT, Ramos ABS, et al. Colorectal cancer in patients under age 50: a five-year experience. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões [Internet]. 2020 May 29;47. Available from: <https://www.scielo.br/rj/rcbc/a/pXZqmpbcdtwbFLz9NDNkQTP/?lang=en>
3. Pacheco-Pérez LA, Ruíz-González KJ, de-la-Torre-Gómez ACG, Guevara-Valtier MC, Rodríguez-Puente LA, Gutiérrez-Valverde JM. Environmental factors and awareness of colorectal cancer in people at familial risk. Revista Latino-Americana de Enfermagem [Internet]. 2019;27. Available from: <https://www.scielo.br/r/rlae/a/7ffZb4dVYSZr7QwdDVR9kgD/?lang=en#>

4. Petersen GM, Brensinger JD, Johnson KA, Giardiello FM. Genetic testing and counseling for hereditary forms of colorectal cancer. *Cancer*. 1999 Dec 1;86(S11):2540–50.
5. Torres Neto J da R, Santiago RR, Prudente ACL, Mariano DR, Brito HL de F, Torres FA do P, et al. Polipose juvenil: relato de 2 casos. *Revista Brasileira de Coloproctologia*. 2010 Jun;30(2):221–7.
6. Andrade AC de, Carvalho Júnior E, Dantas K da S, Sousa JS de, Morais RKP de. Síndrome de Peutz-Jeghers: relato de caso. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2008 Jun;35(3):210–1.
7. PARECER TÉCNICO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA MÉDICA E GENÔMICA SOBRE TESTES GENÉTICOS VOLUME 1 RECOMENDAÇÕES SOBRE A QUALIDADE TÉCNICA E LAUDO DOS PRINCIPAIS EXAMES EM GENÉTICA MÉDICA [Internet]. 2018. Available from: <https://www.sbgm.org.br/uploads/PARECER%20T%C3%89CNICO%20DA%20SOCIEDADE%20BRASILEIRA%20DE%20GEN%C3%89TICA%20M%C3%89DICA%20E%20GEN%C3%94MICA%20SOBRE%20TESTES%20GEN%C3%89TICOS%20FINAL.pdf>
8. Konzen D, Goldschmidt F, Moura P, André B, Fay P. TESTES GENÉTICOS EM SÍNDROMES DE CÂNCER HEREDITÁRIO: COMO PROCEDER? [Internet]. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/881094/testes-geneticos-em-sindromes-de-cancer-hereditario-como-proceder.pdf>
9. Nguyen M. Síndrome de Lynch [Internet]. Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD; 2021 [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/tumores-do-trato-gastrintestinal/s%C3%ADndrome-de-lynch>
10. Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, Barkun A, Adams MA, Dorn SD, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2021 Apr 4];149(3):777–82. Available from: <https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085%2815%2901031-8/fulltext>
11. Brasil O. Estudo CAPP2 avalia uso de aspirina na profilaxia primária para câncer colorretal relacionado à Síndrome de Lynch [Internet]. *Oncologia Brasil*. 2020 [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://oncologiabrasil.com.br/estudo-capp2-avalia-uso-de-aspirina-na-profilaxia-primaria-para-cancer-colorretal-relacionado-a-sindrome-de-lynch/>
12. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/edit/035E09CE-0839-11ED-AC3F-D2C0F39619A7>
13. Qcancer(male) [Internet]. www.qcancer.org. [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://www.qcancer.org/male/>
14. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/show.php>