

# A IMPORTÂNCIA DE TECNOLOGIAS QUE AUXILIAM NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE CÂNCER: APLICAÇÃO EM UM CASO DE SÍNDROME DE MUIR-TORRE

Data de aceite: 01/10/2024

### Lívia Barroca Vieira

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### Rafaela Falcão Fabres

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### Pedro Barbosa

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### Lúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

**RESUMO: Introdução:** A síndrome de Muir-Torre (MTS), uma variante rara da síndrome de Lynch, resulta de mutações nos genes *MMR*, aumentando o risco de tumores sebáceos e cânceres viscerais. O diagnóstico envolve avaliação clínica, histopatológica e genética. **Relato de caso:** Homem de 54 anos, com adenoma sebáceo e adenocarcinoma de cólon, avaliado com ferramentas como *ASK2ME* e *Qcancer*. **Resultados:** *ASK2ME* indicou mais de 20% de risco de câncer pancreático e do trato urinário. Valor muito mais alto que o risco da população não portadora do gene, que é de 1,5%. **Discussão:** A gestão multidisciplinar é crucial para diagnóstico precoce, rastreamento rigoroso, aconselhamento genético e intervenções terapêuticas. **Conclusão:** Dados orientam manejo e triagem do paciente. **PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome de Lynch 1. Síndrome de Muir-Torre 2.

## THE IMPORTANCE OF TECHNOLOGIES THAT HELP IN THE EARLY DIAGNOSIS OF CANCER: MUIR-TORRE SYNDROME

**ABSTRACT:** **Introduction:** Muir-torre syndrome (MTS), a rare variant of Lynch syndrome, results from mutations in *MMR* genes, increasing the risk of sebaceous tumors and visceral cancers. Diagnosis involves clinical, histopathological and genetic evaluation. **Case report:** 54-year-old man, with sebaceous adenoma and colon adenocarcinoma, evaluated with tools such as *ASK2ME* and Qcancer. **Results:** *ASK2ME* indicated a greater than 20% risk of pancreatic and urinary tract cancer. This value is much higher than the risk of the population not carrying the gene, which is 1.5%. **Discussion:** Multidisciplinary management is crucial for early diagnosis, rigorous screening, genetic counseling and therapeutic interventions. **Conclusion:** Data guides patient management and triage. **KEYWORDS:** Lynch Syndrome 1. Muir-torre syndrome 2.

### INTRODUÇÃO

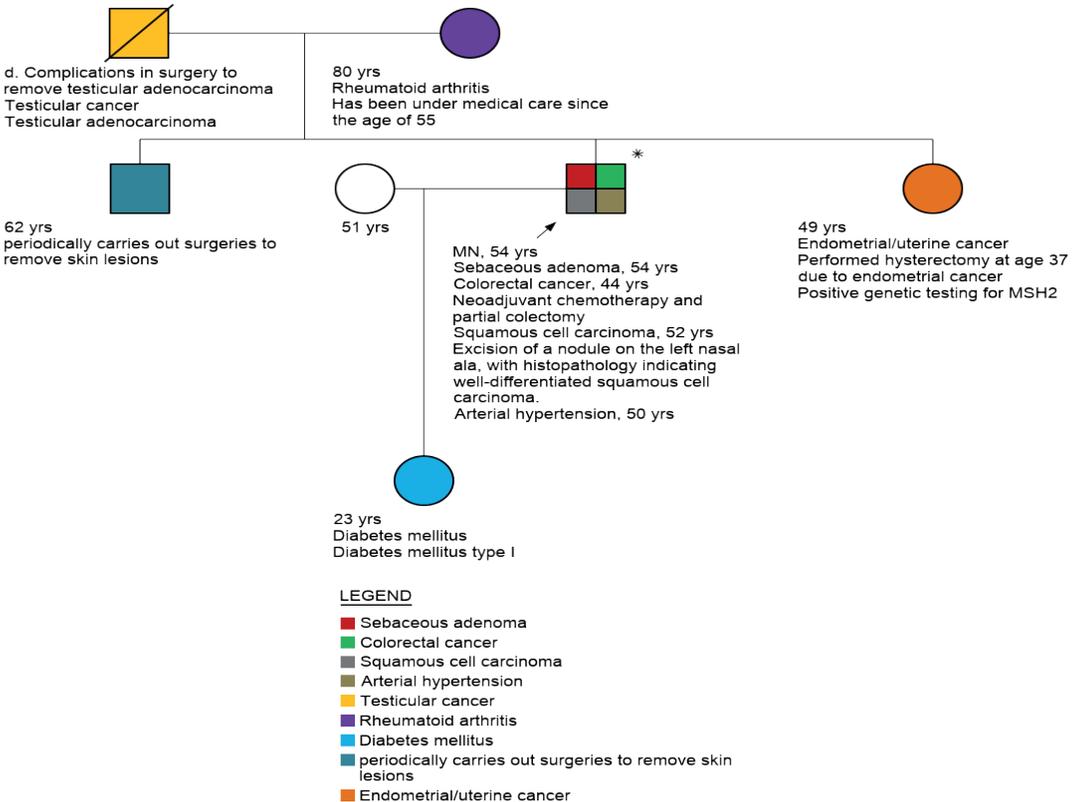
A Síndrome de Muir-Torre (MTS) representa uma variante rara da Síndrome de Lynch, também conhecida como câncer colorretal hereditário não poliposo (HNPCC). Trata-se de uma condição autossômica dominante, resultante de mutações germinativas em genes essenciais para o reparo de erros de pareamento de DNA (MMR), como *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*. Essas alterações genéticas comprometem a integridade do sistema de reparo do DNA, favorecendo um aumento expressivo na taxa de mutações e na predisposição ao desenvolvimento de neoplasias. Consequentemente, indivíduos com MTS apresentam um risco substancialmente elevado para uma diversidade de tumores cutâneos e viscerais, incluindo adenomas sebáceos, câncer colorretal e neoplasias do trato urinário.<sup>1,2</sup>

Diante do exposto, estima-se que a MTS corresponda a aproximadamente 1-9% dos casos de Síndrome de Lynch, embora sua prevalência exata permaneça indeterminada devido à sua raridade e à sobreposição de manifestações clínicas com outras patologias. Nesse sentido, o diagnóstico da MTS é intrinsecamente complexo, demandando uma abordagem integrada que inclui avaliação clínica, histopatológica e genética. Portanto, a suspeita diagnóstica é frequentemente levantada pela presença de múltiplas neoplasias sebáceas e viscerais em familiares, destacando a importância do reconhecimento precoce desses sinais para uma intervenção adequada.<sup>1-3</sup>

Este capítulo de livro tem como objetivo aprofundar o raciocínio clínico e delinear a conduta terapêutica mais apropriada em casos suspeitos de MTS, a partir da análise de um caso fictício. Para isso, serão empregadas ferramentas de oncogenética que estimam o risco do paciente desenvolver neoplasias em diferentes sistemas, integrando dados provenientes da anamnese, exame físico e exames complementares. Dessa forma, busca-se construir o pensamento médico necessário para o diagnóstico precoce da MTS e para a formulação de um prognóstico mais favorável.

## RELATO DE CASO

M.N., homem branco de 54 anos, medindo 1,69 m e pesando 75 kg. Queixa-se do surgimento de uma lesão eritematosa, pruriginosa e descamativa no trago direito há 2 meses, com crescimento progressivo, medindo aproximadamente 1,5 cm no maior diâmetro. Em exame de imuno-histoquímica, foi confirmado tratar-se de um adenoma sebáceo. O paciente foi diagnosticado com adenocarcinoma de cólon esquerdo aos 44 anos, tendo realizado quimioterapia neoadjuvante e colectomia parcial. Aos 52 anos, relata exérese de nódulo na asa nasal esquerda, com histopatológico indicando carcinoma espinocelular bem diferenciado. É hipertenso desde os 50 anos. Sua esposa de 51 anos é hígida e sua filha de 23 anos é diabética tipo 1. Na família, o pai faleceu aos 63 anos por complicações em cirurgia de retirada de adenocarcinoma testicular, enquanto a mãe, atualmente com 80 anos, faz acompanhamento para artrite reumatoide desde os 55 anos. Seu irmão mais velho, de 62 anos, é lavrador e realiza periodicamente cirurgias para retirada de lesões de pele. Sua irmã mais nova, de 49 anos, realizou histerectomia aos 37 anos por câncer de endométrio, com testagem genética positiva para *MSH2* ( Figura 1)



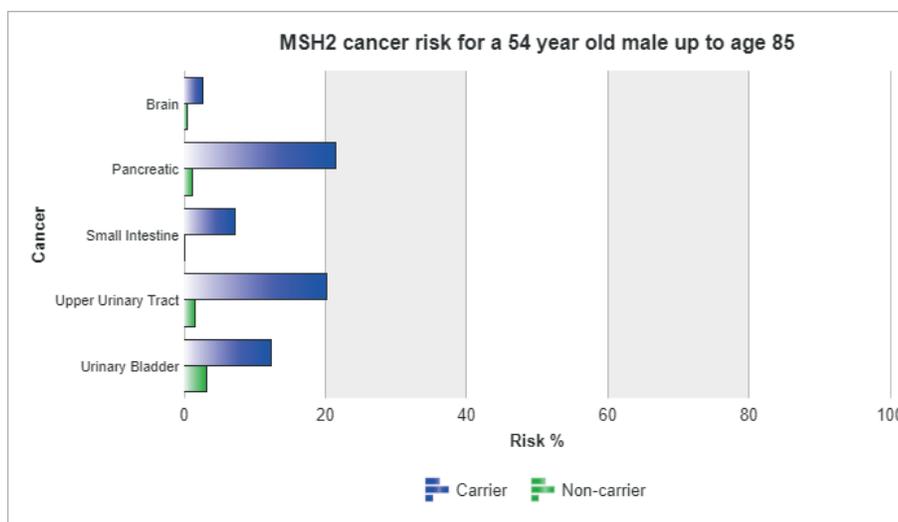
**Figura 1:** Heredograma do paciente M.N. O diagnóstico de adenoma sebáceo é um dos aspectos mais relevantes no heredograma, pois esse tipo de tumor cutâneo é raro e pode estar associado a síndromes de câncer hereditário, como a síndrome de Muir-Torre. A presença desse adenoma sebáceo pode indicar a necessidade de investigação genética e acompanhamento clínico mais rigoroso para o paciente e seus familiares. Além disso, o histórico patológico progressivo de adenocarcinoma de cólon esquerdo e carcinoma espinocelular é relevante, pois também são tumores típicos da MTS. Fonte: Invitae<sup>16</sup>

## RESULTADOS

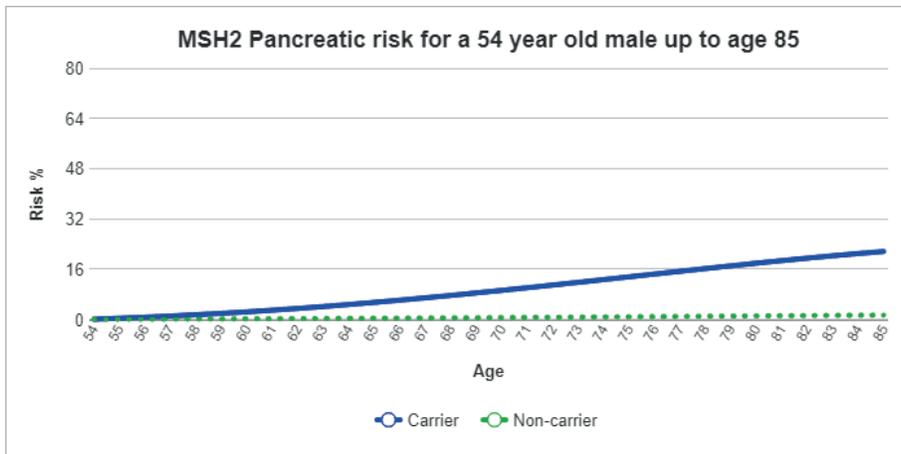
### ASK2ME

A primeira ferramenta a ser utilizada foi a *ASK2ME*, que considera a idade, o gene com a mutação deletéria, a história prévia do câncer e as cirurgias profiláticas para calcular o risco de câncer de um determinado paciente. Sendo assim, para estimar as chances do paciente M.N., foi selecionado o gene *MSH2*, gênero masculino, idade de 54 anos e câncer colorretal prévio.<sup>4</sup>

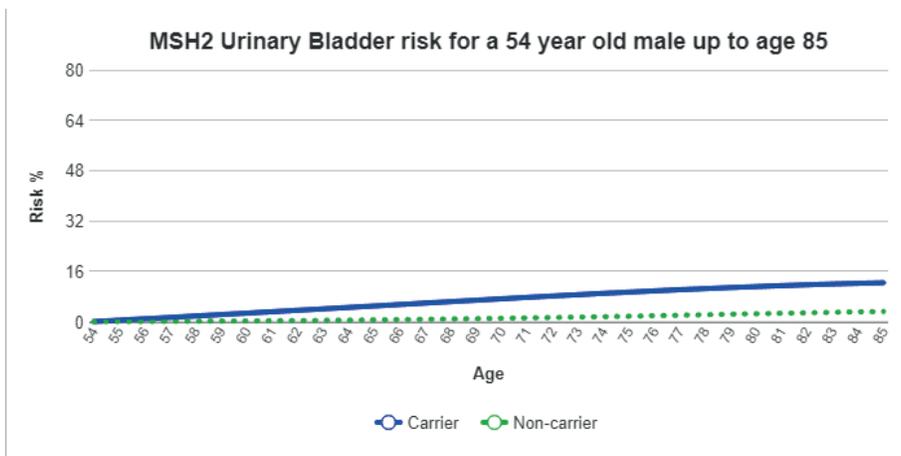
Os resultados obtidos indicam uma associação entre as variantes patogênicas no gene *MSH2* e o desenvolvimento de neoplasias em diversas localizações, incluindo trato urinário superior, bexiga, cérebro, pâncreas e intestino delgado (Figura 2). A probabilidade de indivíduos portadores dessa mutação desenvolverem câncer pancreático até os 85 anos é de 21,58%, enquanto o risco de câncer no trato urinário superior é de 20,22%. Ademais, observa-se que, com o avanço da idade, esses riscos aumentam progressivamente, acentuando a disparidade entre portadores e não portadores da mutação (Figura 3, 4 e 5).<sup>4</sup>



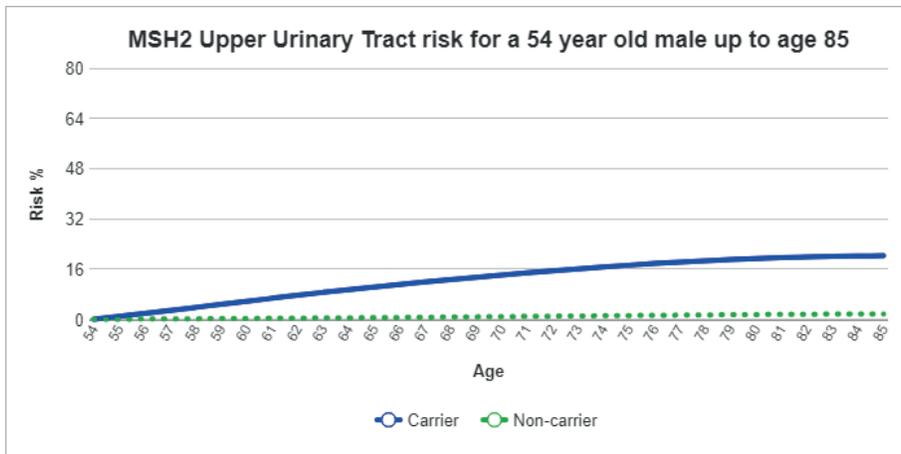
**Figura 2:** O gráfico em barras mostra os órgãos com maior risco de câncer para homens de 54 anos com gene *MSH2* mutado até seus 85 anos. Câncer pancreático e o de trato urinário superior apresentam os maiores riscos para o portador da mutação. **Fonte:** ASK2ME<sup>4</sup>



**Figura 3:** O gráfico demonstra um aumento do risco de câncer pancreático entre portadores do gene *MSH2* mutado em comparação com os não portadores dessa mutação à medida em que a idade avança. Aos 85 anos, o risco dos portadores pode ser até 16x maior que a média populacional. **Fonte:** ASK2ME<sup>4</sup>



**Figura 4:** O gráfico demonstra um aumento do risco de câncer de bexiga entre portadores do gene *MSH2* mutado em comparação com os não portadores dessa mutação à medida em que a idade avança. Aos 85 anos, o risco dos portadores é 12,35%, enquanto a média populacional é de 3,22%. **Fonte:** ASK2ME<sup>4</sup>



**Figura 5:** O gráfico demonstra um aumento do risco de câncer de trato urinário superior entre portadores do gene *MSH2* mutado em comparação com os não portadores dessa mutação à medida em que a idade avança. Aos 85 anos, o risco dos portadores é cerca de 11x maior que a média populacional. **Fonte:** ASK2ME<sup>4</sup>

Apesar dos dados serem insuficientes para determinar o risco exato, a ferramenta é útil para evidenciar que portadores das variantes de *MSH2* possuem maiores chances de desenvolver diversas neoplasias. Nesse sentido, além dos tumores trabalhados, vale destacar os cânceres de trato gastrointestinal, renal e cutâneo, assim como lesões benignas: ceratoacantoma e adenoma sebáceo. Diante da perda da função de *MSH2*, não são formados heterodímeros responsáveis pelo reparo da replicação do DNA, aumentando o risco de formação de tumores. Ainda, outros genes com os quais o *MSH2* interage e podem ter sua ação antiproliferativa reduzida incluem: *ATM*, *ATR*, *BLM*, *BRCA1*, *EXO1*, *MLH1*, *MRE11*, *MSH6*, *NBS1*, *PMS2*, *RAD50*, *SLX4/BTBD12* e *SMARCAD1*.<sup>4-6</sup>

## Cancer research UK

O *Cancer Research UK* é um site que financia e divulga pesquisas com objetivo de prevenir, diagnosticar e tratar o câncer. Um exemplo dessa produção científica é o artigo “Características clínicas do câncer colorretal antes do diagnóstico: um estudo de caso-controle de base populacional”, que fornece um esquema (Figura 6) que ajuda a identificar quais características e combinações de características estão mais associadas ao risco de câncer colorretal, permitindo um melhor monitoramento e diagnóstico precoce.<sup>14</sup>

Constipation	Diarrhoea	Rectal bleeding	Loss of Weight	Abdominal pain	Abdominal tenderness	Abnormal rectal exam	Haemoglobin 10–13 g dl <sup>-1</sup>	Haemoglobin <10 g dl <sup>-1</sup>	
0.42 0.3, 0.5	0.94 0.7, 1.1	2.4 1.9, 3.2	1.2 0.9, 1.6	1.1 0.9, 1.3	1.1 0.8, 1.5	1.5 1.0, 2.2	0.97 0.8, 1.3	2.3 1.6, 3.1	PPV as a single symptom
0.81 0.5, 1.3	1.1 0.6, 1.8	2.4 1.4, 4.4	3.0 1.7, 5.4	1.5 1.0, 2.2	1.7 0.9, 3.4	2.6 0.9, 2.7	1.2 0.6, 2.7	2.6	Constipation
	1.5 1.0, 2.2	3.4 2.1, 6.0	3.1 1.8, 5.5	1.9 1.4, 2.7	2.4 1.3, 4.8	11	2.2 1.2, 4.3	2.9	Diarrhoea
		6.8	4.7 1.9, 5.3	3.1 1.9, 5.3	4.5	8.5	3.6	3.2	Rectal bleeding
			1.4 0.8, 2.6	3.4 2.1, 6.0	6.4	7.4	1.3 0.7, 2.6	4.7	Loss of weight
				3.0 1.8, 5.2	1.4 0.3, 2.2	3.3	2.2 1.1, 4.5	6.9	Abdominal pain
					1.7 0.8, 3.7	5.8	2.7	>10	Abdominal tenderness

**Figura 6:** Os valores preditivos positivos (VPPs) para câncer colorretal foram analisados considerando características individuais, apresentações repetidas e combinações de sintomas, com um risco inicial de 0,25%. A primeira linha mostra o VPP para cada característica isolada, enquanto as células na diagonal indicam o VPP quando a mesma característica é observada duas vezes, como no caso de constipação repetida. As demais células representam o VPP para a combinação de duas características diferentes. As células com sombreamento amarelo indicam VPPs acima de 1%, as com sombreamento âmbar indicam VPPs acima de 2,5%, sugerindo um risco cerca de 10 vezes maior que o normal, e as sombreadas em vermelho indicam VPPs acima de 5%, aproximando-se de um risco 20 vezes maior que o normal. **Fonte:** Clinical features of colorectal cancer before diagnosis a population-based case-control study. British Journal of Cancer. 2005,93:399- 405.<sup>14,17</sup>

## Qcancer

O *Qcancer* avalia os sintomas apresentados pelo paciente juntamente com seus riscos individuais para calcular a probabilidade de presença de uma neoplasia maligna ainda não diagnosticada. Para o paciente M.N., foram inseridos os seguintes dados na plataforma: idade de 54 anos, altura de 169 cm e peso de 75 kg. O resultado indicou um risco de 0,7% de o paciente apresentar um câncer não identificado, com uma probabilidade correspondente de 99,3% de estar livre da doença (Figura 7). Dessa forma, em um grupo de 100 pessoas com fatores de risco semelhantes, espera-se que uma delas tenha um câncer não diagnosticado, enquanto as outras 99 não apresentem a doença.<sup>15</sup>

Cancer	Type	Risk
No cancer		99.3%
Any cancer		0.7%
	other	0.19%
	prostate	0.14%
	blood	0.1%
	colorectal	0.09%
	gastro-oesophageal	0.05%
	lung	0.05%
	renal tract	0.04%
	pancreatic	0.02%
	testicular	0.01%

**Figura 7:** A tabela mostra a chance do paciente ter um câncer não diagnosticado. Diante dos dados, ele apresenta 99,3% de chance de não ter um câncer e, caso contrário, a maior probabilidade é que esse seja localizado na próstata. Fonte: Qcancer <sup>15</sup>

## DISCUSSÃO

Na investigação da Síndrome de Muir-Torre, tanto critérios clínicos quanto genéticos são considerados na história pregressa pessoal (HPP) e história da doença atual (HDA) do paciente. Segundo a classificação de Mayo, o diagnóstico clínico da síndrome pode ser confirmado quando o paciente atinge uma pontuação  $\geq 2$  pontos nessa escala, apresentando alta acurácia diagnóstica. Os critérios avaliados são:<sup>18</sup>

- Idade < 60 anos na primeira apresentação de tumores sebáceos, como adenomas, epiteliomas ou carcinomas sebáceos (pontuação = 1);
- Presença de dois ou mais tumores sebáceos na HPP (pontuação = 2);
- História pessoal de câncer relacionado à síndrome de Lynch (pontuação = 1);
- História familiar de câncer relacionado à síndrome de Lynch (pontuação = 1).

Pacientes com pontuação  $\geq 2$  são considerados de alto risco para MTS e devem ser submetidos a testes genéticos para identificar variantes associadas à síndrome. No caso do paciente M.N., ele é classificado como alto risco (pontuação total = 4), pois ele apresentou um adenoma sebáceo antes de 60 anos, dois tumores sebáceos na HPP e sua irmã foi diagnosticada com câncer endometrial, relacionado à síndrome de Lynch.<sup>18,23</sup>

Mesmo para pacientes com pontuação < 2, é recomendado realizar biópsia e imunohistoquímica em tumores sebáceos para a detecção de proteínas do sistema de reparo de erros de pareamento de DNA, como MSH2, MLH1, MSH6 e PMS2. Este teste atua como triagem inicial para a suspeita de MTS, com VPP estimado para a síndrome de 55% para tumores sebáceos não selecionados com perda de *MSH2* e *MSH6*, 100% para tumores com perda de *MLH1* e *MSH6*, e 100% para aqueles que apresentam perda de todas as três

proteínas. Contudo, mesmo na ausência do teste genético, é altamente recomendável que esses pacientes e seus familiares de risco realizem colonoscopias regulares, considerando a significativa probabilidade de herança do gene mutado e o consequente aumento no risco de desenvolvimento de neoplasias associadas à síndrome, como o câncer colorretal.<sup>4,22</sup>

Diante do exposto, a identificação da Síndrome de Muir-Torre acarreta implicações substanciais na condução clínica dos pacientes. A Síndrome de Lynch, que abrange MTS, é correlacionada a um risco expressivamente elevado de câncer colorretal, além de outras neoplasias associadas. À luz do exposto, a ferramenta *ASK2ME*, ao considerar os dados clínicos individualizados do paciente, destacou um risco aumentado para neoplasias intestinais, pancreáticas e do trato urinário para M.N, orientando de maneira mais precisa o raciocínio clínico e as abordagens de rastreamento.<sup>4,19</sup>

Em primeiro plano, o tratamento do câncer colorretal prioritariamente envolve intervenções cirúrgicas e terapias sistêmicas. Nesse ínterim, conforme as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), a colectomia com ressecção dos linfonodos regionais é o tratamento primário recomendado. Já em casos de tumores volumosos (estadiamento T4), a abordagem cirúrgica deve ser associada à terapia neoadjuvante, que utiliza fármacos previamente à cirurgia para reduzir o tumor e facilitar sua remoção. Entre os esquemas terapêuticos, destaca-se o CAPEOX, composto por Capecitabina, que se converte em 5-fluorouracil (5-FU) e inibe a síntese de DNA em células neoplásicas, e Oxaliplatina, que interfere na replicação do DNA, promovendo a morte celular. Outra opção é o regime FOLFOX, que combina 5-FU, Leucovorina (potencializadora do 5-FU) e Oxaliplatina, todos administrados por via intravenosa, oferecendo uma abordagem eficaz em casos avançados. Em contrapartida, nos casos em que a cirurgia não é viável, indica-se radioterapia e cuidados paliativos.<sup>6,24</sup>

Além da intervenção cirúrgica, o monitoramento pós-operatório é uma etapa crucial no tratamento do câncer colorretal. Após um ano da cirurgia, recomenda-se a realização de colonoscopia, a ser repetida no prazo de um ano se um adenoma avançado for detectado; na ausência de achados relevantes, o exame deve ser repetido em três anos. Para neoplasias em estágios avançados, o seguimento clínico deve incluir exame físico e histórico médico a cada 3 a 6 meses nos primeiros dois anos, seguido de avaliações semestrais durante um total de cinco anos. Assim, o sucesso terapêutico não se limita à remoção tumoral, mas se estende à vigilância contínua para garantir o controle da doença e reduzir o risco de recidiva.<sup>6</sup>

Em relação ao rastreio, recomenda-se a realização de colonoscopia de alta qualidade a partir dos 20-25 anos, ou 2-5 anos antes da idade de diagnóstico mais precoce na família, com repetições a cada 1-2 anos. O uso diário de aspirina pode ser considerado para reduzir o risco futuro de câncer colorretal, com a decisão sobre sua utilização e dosagem personalizada, levando em conta fatores de risco, benefícios, efeitos adversos e planos reprodutivos. Por fim, avaliações adicionais devem considerar fatores específicos

como idade avançada, alergias, uso de anticoagulantes e infecção por *H. pylori*, e a eficácia da aspirina pode variar entre portadores de diferentes mutações.<sup>23</sup>

Em segundo plano, os tumores cutâneos representam as neoplasias mais emblemáticas da Síndrome de Muir-Torre, com destaque para o adenoma sebáceo, considerado o marcador específico da condição. Clinicamente, essas lesões se apresentam como pápulas amareladas ou da cor da pele, com diâmetro geralmente inferior a 0,5 cm, localizando-se predominantemente em regiões como tronco, cabeça e pescoço. Dada a frequência com que os tumores sebáceos antecedem o surgimento de neoplasias internas, a realização de testes moleculares nestas lesões é essencial para o diagnóstico precoce da síndrome. O manejo dos adenomas sebáceos, por sua vez, envolve a excisão cirúrgica, uma abordagem eficaz para o tratamento dessas lesões benignas. Portanto, exames dermatológicos anuais podem ser úteis para identificação precoce da síndrome.<sup>20,21,23</sup>

Em seguida, vale comentar que pacientes com mutação no gene *MSH2*, associada à Síndrome de Lynch, requerem estratégias de vigilância personalizadas para os diferentes tipos de câncer. Para o câncer urotelial (pelve renal, ureteres e bexiga), por exemplo, a vigilância rotineira não é claramente justificada, mas exames de urina anuais a partir dos 30-35 anos podem ser considerados em indivíduos com histórico familiar significativo. Já no caso do câncer pancreático, o rastreamento é recomendado para aqueles com histórico familiar relevante, iniciando entre os 50 anos ou 10 anos antes da idade de diagnóstico do familiar mais jovem, por meio de ressonância magnética ou ultrassonografia endoscópica. Por fim, no câncer cerebral, a ênfase está na educação sobre sintomas neurológicos iniciais, uma vez que não há estratégia de rastreamento estabelecida.<sup>4,23</sup>

Em pacientes do sexo feminino portadoras de variantes patogênicas associadas à MTS, o câncer endometrial constitui uma preocupação premente. A vigilância rigorosa é essencial, recomendando-se que essas pacientes relatem prontamente qualquer sangramento uterino anormal ou pós-menopausa, com a biópsia endometrial sendo o método preferencial para diagnóstico precoce. Embora a histerectomia total não tenha impacto significativo na mortalidade, ela pode reduzir a incidência de câncer endometrial e é considerada uma estratégia de redução de risco. Portanto, a triagem deve incluir biópsias endometriais a cada 1-2 anos a partir dos 30-35 anos, com o ultrassom transvaginal não sendo recomendado para rastreamento devido à sua baixa sensibilidade e especificidade, especialmente em pacientes pré-menopausa. Assim, como essa condição envolve questões reprodutivas complexas, o aconselhamento genético é fundamental - podendo abordar alternativas como fertilização in vitro com teste genético pré-implantacional, a fim de avaliar a transmissão da mutação.<sup>23</sup>

Em síntese, a abordagem da Síndrome de Muir-Torre demanda uma integração refinada entre avaliação clínica e genética para assegurar uma gestão eficaz. A aplicação dos critérios de Mayo proporciona uma identificação precisa de pacientes de alto risco, como ilustrado pelo caso de M.N., e orienta a necessidade de testes genéticos e monitoramento

regular. O aconselhamento genético, por sua vez, fortalece a comunicação entre médico e paciente, abordando questões cruciais como sobrevida e planejamento familiar. Assim, uma abordagem personalizada e holística é imperativa para garantir a detecção precoce, o tratamento eficaz e a mitigação dos riscos associados a essa síndrome.<sup>18,21-23</sup>

## CONCLUSÃO

A integração de tecnologias de diagnóstico genético na prática clínica tem transformado a medicina moderna, permitindo diagnósticos mais precisos e intervenções direcionadas. Plataformas como *Cancer Research UK*, *Qcancer* e *ASK2ME* desempenham papéis distintos: a primeira mantém os profissionais informados, a segunda auxilia na hipótese diagnóstica de MTS, e a terceira é essencial para a identificação precoce de neoplasias malignas. Essas ferramentas não só facilitam a detecção precoce de condições de risco, mas também orientam estratégias de monitoramento e intervenção mais eficazes, possibilitando a salvaguarda de vidas e a otimização dos recursos de saúde com cuidados mais personalizados para pacientes de alto risco.

No entanto, o exame clínico e o aconselhamento genético desempenham papéis centrais na gestão de indivíduos em risco, orientando a implementação de estratégias terapêuticas e de vigilância adequadas. No caso do paciente MN, que atende aos critérios da classificação de Mayo para a Síndrome de Muir-Torre e já foi submetido a uma colectomia parcial, recomenda-se a realização de colonoscopia a cada três anos, além de monitoramento específico do trato urinário e do pâncreas devido ao elevado risco de neoplasias, conforme indicado pela plataforma *ASK2ME*. Além disso, a testagem genética da filha de MN para variantes patogênicas associadas à MTS é crucial. Se o resultado for positivo, a paciente deverá iniciar exames de rastreio, como colonoscopias anuais, a partir dos 34 anos - 10 anos antes do diagnóstico precoce de carcinoma sebáceo de seu pai, que ocorreu aos 44 anos.

Portanto, a aplicação cuidadosa dessas abordagens permite um acompanhamento metódico e oportuno, tanto para o paciente MN quanto para seus familiares em potencial, garantindo a detecção precoce e a intervenção adequada diante de riscos elevados. Esse modelo de cuidado não apenas melhora o prognóstico dos indivíduos afetados, mas também otimiza as estratégias de monitoramento e tratamento, promovendo um manejo mais preciso e personalizado das condições associadas à síndrome.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa não possui vinculação a nenhum programa de pós-graduação

## REFERÊNCIAS

1. Le S, Ansari U, Mumtaz A, Malik K, Patel P, Doyle A, Khachemoune A. Lynch Syndrome and Muir-Torre Syndrome: An update and review on the genetics, epidemiology, and management of two related disorders. *Dermatol Online J*. 2017 Nov. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29447627/>> Acesso em: 06/07/2024
2. Duarte M, Milikowski C. Gastrointestinal polyposis with associated cutaneous manifestations. *Pathology*. 2022 Mar;54(2):157-166. doi: 10.1016/j.pathol.2021.08.009. Epub 2021 Nov 9. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34763900/>> Acesso em 06/07/2024
3. Mahalingam M. MSH6, Past and Present and Muir-Torre Syndrome-Connecting the Dots. *Am J Dermatopathol*. 2017 Apr;39(4):239-249. doi: 10.1097/DAD.0000000000000633. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28323777/>> Acesso em: 06/07/2024
4. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™. [cited 2024 Aug 08] Available from: <https://ask2me.org/>
5. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, Robson ME. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2016 Sep;13(9):581-8.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Colorectal.
7. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb;110(2):223-62; quiz 263. doi: 10.1038/ajg.2014.435 Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25645574/>> acesso em : 06/07/2024
8. Chhibber, V., Dresser, K. & Mahalingam, M. *MSH-6*: extending the reliability of immunohistochemistry as a screening tool in Muir-Torre syndrome. *Mod Pathol* 21, 159–164 (2008). <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800997>
9. Ponti, G., & Ponz de Leon, M. (2005). Muir-Torre syndrome. *The Lancet Oncology*, 6(12), 980-987.
10. Cohen, P. R., & Kohn, S. R. (2011). Muir-Torre syndrome: the spectrum of sebaceous gland neoplasia and extra-cutaneous malignancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64(4), 824-835.
11. Win, A. K., Lindor, N. M., Jenkins, M. A. (2012). Risk of colorectal cancer in individuals with Muir-Torre syndrome and Lynch syndrome. *International Journal of Cancer*, 131(10), 2304-2311.
12. Vasen, H. F. A., Blanco, I., Aktan-Collan, K., Gopie, J. P., Alonso, A., Aretz, S., et al. (2013). Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*, 62(6), 812-823.
13. Hampel, H., & de la Chapelle, A. (2011). The search for unaffected individuals with Lynch syndrome: do the ends justify the means? *Cancer Prevention Research*, 4(1), 1-5. Link
14. Cancer Research UK. Cancer Research UK [Internet]. Cancer Research UK. CRUK; 2024. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/>
15. Qcancer [Internet]. [www.qcancer.org](http://www.qcancer.org). Available from: <https://www.qcancer.org/>

16. found N author. Genetic testing services: DNA testing for better health [Internet]. Available from: <https://www.invitae.com/>
17. found N author. Figure - PMC - PubMed Central (PMC) [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2361578/figure/fig2/>
18. Roberts ME, Riegert-Johnson DL, Thomas BC, Rumilla KM, Thomas CS, Heckman MG, Purcell JU, Hanson NB, Leppig KA, Lim J, Cappel MA. A clinical scoring system to identify patients with sebaceous neoplasms at risk for the Muir-Torre variant of Lynch syndrome. *Genet Med*. 2014 Sep;16(9):711-6. Epub 2014 Mar 06.
19. John AM, Schwartz RA. Muir-Torre syndrome (MTS): An update and approach to diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Mar;74(3):558-66
20. Singh RS, Grayson W, Redston M, Diwan AH, Warneke CL, McKee PH, Lev D, Lyle S, Calonje E, Lazar AJ. Site and tumor type predicts DNA mismatch repair status in cutaneous sebaceous neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2008 Jun;32(6):936-42.
21. Ponti G, Losi L, Di Gregorio C, Roncucci L, Pedroni M, Scarselli A, Benatti P, Seidenari S, Pellacani G, Lembo L, Rossi G, Marino M, Lucci-Cordisco E, Ponz de Leon M. Identification of Muir-Torre syndrome among patients with sebaceous tumors and keratoacanthomas: role of clinical features, microsatellite instability, and immunohistochemistry. *Cancer*. 2005;103(5):1018.
22. Abbas O, Mahalingam M. Cutaneous sebaceous neoplasms as markers of Muir-Torre syndrome: a diagnostic algorithm. *J Cutan Pathol*. 2009;36(6):613.
23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric.
24. Alberto F. Sobrero, Thierry Andre, Jeffrey A Meyerhardt, et al. Overall survival (OS) and long-term disease-free survival (DFS) of three versus six months of adjuvant (adj) oxaliplatin and fluoropyrimidine-based therapy for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): Final results from the IDEA (International Duration Evaluation of Adj chemotherapy) collaboration. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 4004).