



CAPÍTULO 11

GENÉTICA E ONCOLOGIA DE PRECISÃO: SÍNDROME DE LYNCH E OS DESAFIOS DO CÂNCER COLORRETAL HEREDITÁRIO

Vitória de Oliveira de Melo

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

Fernanda Dazilio dos Reis

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

Arthur Augusto Patrício da Silva Batista

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

Ludmila Coelho Mendonça

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Iúri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: A Síndrome de Lynch (LS) é a principal forma hereditária de câncer colorretal, causada por mutações nos genes de reparo do DNA. O diagnóstico envolve critérios clínicos, testes moleculares e sequenciamento genético. **RELATO DE CASO:** M.R., 52 anos, com sintomas gastrointestinais, sangramento retal e perda de

peso. Histórico familiar e mutação *MSH6* indicam LS, enquanto o exame físico sugere neoplasia colorretal. **RESULTADOS:** Paciente com risco de 50,05% de desenvolver câncer colorretal. **DISCUSSÃO:** LS apresenta risco aumentado para diversos tumores, tornando essencial a identificação precoce por métodos clínicos e genéticos. A integração entre aconselhamento genético, rastreamento e terapias personalizadas é fundamental para otimizar o manejo da síndrome. **CONCLUSÃO:** Ferramentas como o Qcancer ajudam a avaliar riscos e a necessidade de rastreio e as diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) orientam a conduta, garantindo melhor qualidade de vida para pacientes e familiares.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer colorretal hereditário 1. Diagnóstico precoce 2. Genética 3. Instabilidade de microssatélites (MSI) 4. Síndrome de Lynch 5.

GENETIC AND PRECISION ONCOLOGY: LYNCH SYNDROME AND THE CHALLENGES OF HEREDITARY COLORECTAL CANCER

ABSTRACT: INTRODUCTION: Lynch Syndrome (LS) is the leading hereditary form of colorectal cancer, caused by mutations in DNA mismatch repair genes. Diagnosis involves clinical criteria, molecular testing, and genetic sequencing. **CASE REPORT:** M.R., 52 years old, presenting with gastrointestinal symptoms, rectal bleeding, and weight loss. Family history and *MSH6* mutation indicate LS, while physical examination suggests colorectal neoplasia. **RESULTS:** The patient with a 50.05% risk of developing colorectal cancer. **DISCUSSION:** LS have an increased risk for various tumors, making early identification through clinical and genetic methods essential. The integration of genetic counseling, screening, and personalized therapies is crucial to optimizing syndrome management and reducing its impact. **CONCLUSION:** Tools like Qcancer assist in evaluating risks and the need for screening and National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines guide conduct, ensuring better quality of life for patients and their families.

KEYWORDS: Hereditary Colorectal Cancer 1. Early Diagnosis 2. Genetics 3. Microsatellite Instability (MSI) 4. Lynch Syndrome 5.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal pode se desenvolver de forma esporádica ou estar associado a síndromes genéticas hereditárias, como a Síndrome de Lynch, a principal forma de predisposição hereditária a essa neoplasia. A síndrome de Lynch é uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer causada principalmente por mutações da linha germinativa em genes de reparo de incompatibilidade de DNA (MMR), sendo eles: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*. É a causa mais comum de câncer colorretal hereditário e está associado a risco aumentado de vários outros tipos de câncer, incluindo câncer endometrial, ovariano, estomacal e do trato urinário.¹⁻⁶

A Síndrome de Lynch é uma condição hereditária causada por mutações nos genes *MMR* (*Mismatch Repair*)¹, responsáveis pelo mecanismo de reparo de incompatibilidades do DNA. Essas mutações resultam em uma deficiência na correção de erros que ocorrem naturalmente durante a replicação do material genético. Em células normais, quando há falhas no pareamento de bases nitrogenadas, o sistema de reparo de incompatibilidade atua para corrigir esses erros e garantir a estabilidade genômica. No entanto, em indivíduos com mutações nos genes *MMR*, essa função é comprometida, permitindo que os erros de replicação se acumulem ao longo do tempo. Um dos principais efeitos dessa deficiência é a instabilidade de microssatélites (MSI – *Microsatellite Instability*), um fenômeno caracterizado por alterações na quantidade de repetições curtas e altamente repetitivas de DNA. Como essas sequências são particularmente sensíveis a erros de replicação, a falha no reparo leva a mutações em regiões críticas do genoma, favorecendo o desenvolvimento de tumores, especialmente no cólon e no reto.^{4-5,7}

A presença de MSI elevada é um marcador molecular frequentemente utilizado para identificar casos de câncer colorretal associados à Síndrome de Lynch. Sendo uma síndrome hereditária, possui prevalência estimada de 1 em 100 a 1 em 180 indivíduos, e é responsável por aproximadamente 3% dos casos de câncer colorretal ou endometrial não selecionados e 10-15% dos tumores deficientes em *MMR*.^{4,6} Indivíduos com síndrome de Lynch têm risco significativamente maior de desenvolver câncer colorretal (30-73%) e câncer endometrial (30-51%) ao longo da vida. Também enfrentam risco elevado para outros tipos de câncer incluindo trato geniturinário, trato gastrointestinal, cérebro e próstata.⁸⁻¹⁰ Esse risco elevado se deve à natureza autossômica dominante da síndrome, ou seja, a presença de uma única cópia mutada do gene *MMR* já é suficiente para aumentar drasticamente a chance de desenvolvimento de neoplasias. Além disso, os tumores nesses pacientes tendem a surgir mais precocemente do que na população geral, muitas vezes antes dos 50 anos, o que reforça a importância da triagem genética e do rastreamento precoce em famílias com histórico da doença. Em indivíduos com a mutação para Lynch, a obesidade pode também se associar aos maiores índices de câncer colorretal.¹¹

Inicialmente diagnosticada com base nos critérios de Amsterdã, que apresentam limitações quanto à sensibilidade, a Síndrome de Lynch passou a ser identificada por abordagens mais modernas, como testes tumorais para instabilidade de microssatélites (MSI) e imuno-histoquímica (IHC) para expressão de proteínas *MMR*. Além disso, técnicas avançadas, como sequenciamento de última geração, permitem a detecção de variantes patogênicas nos genes de reparo de incompatibilidades do DNA (*Mismatch Repair - MMR*), essenciais para o diagnóstico dessa síndrome hereditária.^{2-3,5}

A *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) estabelece diretrizes específicas para a seleção de pacientes que devem ser submetidos a esses testes, sendo os critérios de Bethesda revisados amplamente utilizados para essa triagem. Entre os critérios, destacam-se: diagnóstico de câncer colorretal antes dos 50 anos; presença de tumores sincrônicos e metacrônicos relacionados à Síndrome de Lynch, independentemente da idade; câncer colorretal com características histológicas específicas em pacientes com menos de 60 anos; histórico familiar de câncer colorretal ou outros tumores associados à síndrome, especialmente quando há pelo menos um caso diagnosticado antes dos 50 anos; e a ocorrência da doença em dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau, independentemente da idade. Esses critérios auxiliam na identificação precoce da síndrome e no direcionamento de estratégias de rastreamento e prevenção para indivíduos em risco.¹²⁻¹³

Este capítulo tem como objetivo definir os critérios diagnósticos da Síndrome de Lynch, explorando suas bases genéticas, dados epidemiológicos e os principais testes laboratoriais utilizados na identificação da mutação. Além disso, discutiremos as diretrizes atuais para rastreamento e manejo da síndrome, complementando a abordagem com a análise detalhada de um caso clínico, exemplificando a aplicação prática desses critérios no diagnóstico e na tomada de decisão terapêutica e aconselhamento genético.

RELATO DE CASO

M.R., mulher branca de 52 anos, com 1,64 m de altura e 78 kg. Refere episódios frequentes de desconforto abdominal, descritos como sensação de plenitude e cólica no quadrante superior direito, associados a náuseas intermitentes e falta de apetite. Apresenta alteração no padrão intestinal desde os últimos seis meses, com episódios esporádicos de diarreia e, em algumas ocasiões, constipação. Há cerca de quatro meses, foi identificado sangue oculto nas fezes durante exame de rotina. Nas últimas duas semanas, o quadro se agravou com o surgimento de sangue vivo nas evacuações, além de cansaço extremo e perda involuntária de 3 kg. Na história familiar, destaca-se o câncer colorretal em sua mãe, diagnosticada aos 55 anos, e em sua irmã, aos 48 anos. Além disso, sua avó materna faleceu devido a câncer de cólon aos 72 anos e um tio paterno foi diagnosticado com câncer de intestino delgado aos 58 anos. Durante a investigação genética de sua mãe, foi identificada uma mutação germinativa no gene MSH6, caracterizando a Síndrome de Lynch, associada a um risco elevado de cânceres intestinais. No exame físico, o abdome apresenta-se discretamente distendido e doloroso à palpação no quadrante superior direito, sem massas palpáveis. O toque retal revela um nódulo endurecido na parede anterior do reto.

RESULTADOS

Os resultados obtidos se pautaram na análise do caso, por meio de correlação com ferramentas e softwares especializados para estimativa do risco de desenvolvimento de neoplasias, levando em consideração o histórico familiar, hábitos de vida e as predisposições genéticas do paciente. Nesse contexto destaca-se a elaboração de um heredograma (Figura 1) que ilustra a história familiar da paciente, por meio da utilização da plataforma *Invitae Family History Tool*. Pela utilização dessa abordagem, é possível compreender de forma mais aprofundada os fatores hereditários que podem estar associados ao quadro clínico e a análise por meio do pedigree que elucida os vínculos de parentesco entre os membros da família, sendo ferramenta essencial para identificar critérios para realização de testes genéticos.¹⁴

Por meio da utilização da plataforma Qcancer, foi realizado o cálculo de risco da paciente possuir um câncer, já que é uma ferramenta preditiva desenvolvida para estimativa de riscos individuais de desenvolvimento de diversos tipos de câncer com base em dados clínicos e fatores de risco. É uma ferramenta criada no Reino Unido, que utiliza modelos estatísticos avançados e algoritmos validados que auxiliam na identificação precoce de neoplasias, considerando variáveis como idade, sexo, histórico familiar, hábitos de vida, sintomas clínicos e comorbidades. Seu uso é especialmente relevante para síndromes hereditárias, como a síndrome de Lynch, já que permite a estratificação de risco e o encaminhamento adequado para exames genéticos e rastreamento precoce. O cálculo da paciente em questão foi obtido (Quadro 1) e foram observadas algumas análises preditivas sobre o quadro em questão.¹⁵

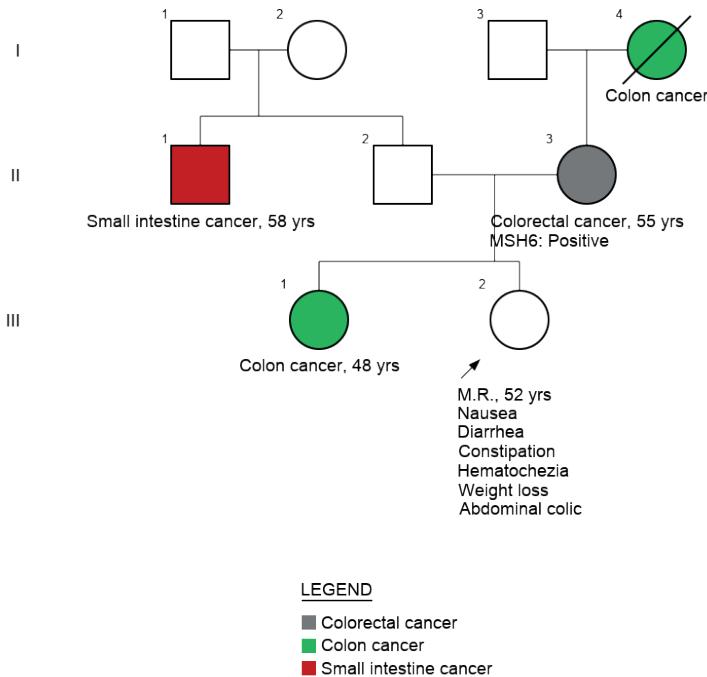


Figura 1: Heredograma de MR com presença de histórico familiar positivo para mutação no gene *MSH6*. Em verde destacam-se dois indivíduos com câncer de colo, um deles 48 anos e outro de idade desconhecida, ambas mulheres afetadas. Em cinza destaca-se o indivíduo com câncer colorretal, 55 anos com *MSH6* positivo. Em vermelho destaca-se um homem com câncer do intestino delgado, 58 anos.¹⁴

As principais observações apresentadas pelo cálculo envolveram risco elevado de desenvolvimento de qualquer tipo de câncer de 70,73%, em contrapartida a chance de não ter câncer é de 29,27%. O risco de desenvolver câncer se sobrepõe ao de não desenvolver, o que reforça a necessidade de monitoramento contínuo da paciente. Dentre os principais tipos, há uma predominância de câncer colorretal, com risco expressivo de 50,02% que sugere forte predisposição genética ou fatores de riscos específicos associados. Além do alto risco para câncer colorretal, ela também possui risco significativo para câncer de ovário (16,8%), que embora bem menor que o colorretal, ainda indica probabilidade considerável que também reflete a relação genética e hormonal.¹⁵

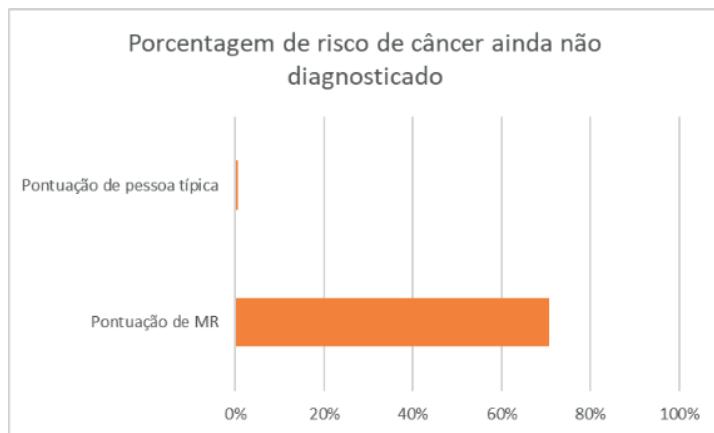
Quadro 1: Risco de MR ter um câncer ainda não diagnosticado com base em fatores de risco e dados clínicos, destacando-se o alto risco de desenvolver qualquer tipo de câncer (70,73%) com ênfase no câncer colorretal (50,05%) , calculado via plataforma Qcancer.¹⁵

Câncer	Tipo	Risco
Sem câncer		29,27%
Qualquer câncer		70,73%
	colorretal	50,05%
	ovário	16,8%
	outro	2,27%
	pancreático	1,21%
	sangue	0,16%
	seios	0,07%
	gastroesofágico	0,07%
	pulmão	0,04%
	trato renal	0,04%
	cervical	0,01%
	uterino	0,01%

A predominância do risco para câncer colorretal, aliada a elevada probabilidade global de câncer, reforça a necessidade de rastreamento intensivo, por meio de exame como colonoscopias periódicas e exames genéticos específicos que serão discutidos ainda à frente. A presença de risco moderado para câncer de ovário pode justificar a investigação ginecológica mais frequente também. A baixa probabilidade de outros cânceres não os exclui, mas sugere que os principais focos devem estar na prevenção e diagnóstico colorretal.¹⁵

Quando comparado a população geral, o risco estimado para uma pessoa típica da mesma idade e sexo sem histórico familiar ou sintomas relevantes é de 0,65%, sugerindo que na ausência de fatores predisponentes, a chance de câncer seria extremamente baixa, o que contrasta fortemente com a pontuação elevada do caso, que está resumido no gráfico 1. Quanto ao risco relativo calculado pela mesma plataforma, indica 108,8 que significa probabilidade mais de 100 vezes maior de desenvolver câncer quando comparado com uma pessoa sem fatores de risco conhecidos. Esse valor reforça o impacto do histórico familiar, da predisposição genética e possivelmente de outros fatores clínicos e ambientais associados.¹⁵

Gráfico 1: Gráfico de barra comparativos entre a porcentagem de um indivíduo sem histórico familiar e fatores de risco de estar com um câncer não diagnosticado e de MR com risco que ultrapassa os 70%.¹⁵



Apresentação dos Valores Preditivos Positivos (PPV) para câncer colorretal com base em sintomas individuais, apresentações repetidas e combinações de sintomas (Figura 2).¹⁶

Constipation	Diarrhoea	Rectal bleeding	Loss of Weight	Abdominal pain	Abdominal tenderness	Abnormal rectal exam	Haemoglobin 10–13 g dL ⁻¹	Haemoglobin <10 g dL ⁻¹	
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 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 12, 4.3	2.9	Diarrhoea
		6.8	4.7	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	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 2: Valores preditivos positivos (PPV) para câncer colorretal com base em sintomas individuais, apresentações repetidas e combinações de sintomas. A linha superior mostra o PPV de cada sintoma isolado. As células na diagonal representam o PPV quando o mesmo sintoma ocorre repetidamente. As demais células indicam o PPV para combinações de sintomas. A cor amarela significa PPV acima de 1%, laranja PPV acima de 2,5% (risco 10x maior que o normal) e vermelho PPV acima de 5% (risco acima de 20x maior que o normal). Fonte: Hamilton et al., 2005¹⁶

O risco basal de câncer colorretal é de 0,25%. A primeira linha resume o PPV de cada sintoma isolado, sendo as células na diagonal indicando quando o mesmo sintoma ocorre duas vezes ou mais. Os principais achados se resumem a sinais individuais que apresentam maior risco, sendo sangramento retal com risco de 3,4%, hemoglobina abaixo de 10g/dL com risco de 3,1%, perda de peso com 1,2% e dor abdominal com 1,1%. Dentre as combinações de sintomas com alto PPV tem-se: sangramento retal e diarreia com 6,8% (classificado em vermelho), perda de peso e anormalidade no exame retal com 6,4% (classificado em vermelho), dor abdominal e anemia com Hb menor que 10g/dL com 6,9% (classificado em vermelho) e sensibilidade abdominal com anemia severa com PPV maior que 10% (classificado em vermelho intenso).¹⁶

A coloração da figura 2 destaca quais sintomas combinados exigem maior atenção na triagem e investigação diagnóstica, mostrando como certos sintomas e sua repetição aumentam significativamente o risco de câncer colorretal, reforçando a necessidade de um rastreio adequado, principalmente em pacientes com múltiplos fatores de risco. No que se refere à correlação dos valores e da clínica, os indivíduos com múltiplos sintomas, especialmente as combinações de alto risco, devem ser investigados imediatamente para câncer colorretal. Aqueles de sintomas isolados, como constipação ou diarreia tem PPV baixo, mas se forem recorrentes ou associados a outros sinais como perda de peso ou anemia, o risco aumenta consideravelmente.¹⁶

No que tange às mutações e genes mais frequentemente mutados, eles estão resumidos abaixo (Tabela 1). Sendo um comparativo entre os dados do Brasil e da Suécia, no Brasil as maiores mutações envolvem o gene *MSH2* sendo responsável por 56% dos casos de mutações patogênicas identificadas. No caso de MR, na família foi identificada a mutação em *MSH6*, que representa uma parcela de 9% dos casos no Brasil.¹⁷ Na Suécia, a mutação mais frequente é do gene *MLH1*, sendo responsável por uma parcela de 40% dos casos de síndrome de Lynch. Vale ressaltar ainda que dentre os dados identificados em revisão de demais artigos, Lagerstedt-Robinson identifica os tipos de mutação a mais frequente que são em sítios de splicing em *MLH1*, enquanto de deslocamento de quadro mais frequentes em *MSH2* e *MSH6*, as grandes deleções são notáveis em *MLH1*, *MSH2* e *PMS2*.¹⁸

Tabela 1: Tabela da porcentagem de mutações nos genes para Síndrome de Lynch com comparação entre o Brasil e a Suécia. Destaca-se no Brasil, maior porcentagem de mutação em MSH2 (56%) e MLH1 (33%) em contraste com a Suécia que apresenta maior percentual de mutações em MLH1 (40%) e MSH2 (36%). Fonte: Lagerstedt-Robinson et al., 2016¹⁸ e Carneiro et al., 2015¹⁷

Gene	Brasil	Suécia
MLH1	33%	40%
MSH2	56%	36%
MSH6	9%	18%
PMS2	raras	6%

DISCUSSÃO

A Síndrome de Lynch (LS) ou Câncer de cólon hereditário sem polipose (HNPPC) é uma condição autossômica dominante de penetrância incompleta que predispõe ao câncer colorretal hereditário. É a forma mais comum de câncer colorretal hereditário atingindo aproximadamente 1 a cada 300 pessoas. A grande porcentagem de tumores colônicos no cólon proximal é uma de suas características mais marcantes, sendo que os tumores apresentam tendência a serem não polipóides e por isso o termo HNPPC não é tão apropriado para nomear essa condição. Ela é causada por uma mutação monoalélica nos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *PMS1* ou *EPCAM*, que constituem genes de reparo *MisMatch (MMR)*, exceto o gene *EPCAM* que, quando afetado, leva a inativação do gene *MSH2* devido a sua proximidade com o promotor desse gene. Esses genes são responsáveis por identificar e reparar incompatibilidades de nucleotídeos que ocorrem durante a replicação do DNA. As mutações nesses genes proporcionam o desenvolvimento de instabilidade de microsatélites, que pode ser detectada por meio de PCR ou pela identificação de perda de expressão proteica em um dos genes *MMR* por imunohistoquímica.¹⁸⁻²¹

As mutações mais detectadas em pacientes com LS são em *MLH1* e *MSH2*, correspondendo a 70-80% dos casos. Os outros genes apresentam mutações em frequências menores e sugere-se que mutações em *MSH6* afetam famílias com LS atípica, na qual a manifestação é mais tardia, tem menor incidência de câncer colorretal e alta incidência de câncer endometrial. Estudos demonstraram que 20,7% dos pacientes com câncer na região nordeste do Brasil apresentam mutações nos genes associados a HNPCC, sendo *MSH2* o gene mais frequentemente mutado. Na região sudeste, estudos apontam prevalência de 4,1% dos pacientes com câncer endometrial que tem essa síndrome, com maior frequência da mutação em *MSH6*, que inclusive foi a mutação identificada na mãe da paciente.^{17,22-23}

A síndrome de Lynch (LS) aumenta a predisposição ao desenvolvimento de diversos tipos de câncer, incluindo ovário, estômago, trato urinário (rins, pelve renal, ureter, bexiga e, em homens, próstata), pâncreas, trato hepatobiliar, intestino delgado e cérebro. Além disso, apresenta subsíndromes específicas, como a síndrome de Muir-Torre, caracterizada por adenomas de glândulas sebáceas e queratoacantomas; a síndrome de Turcot, que associa tumores do sistema nervoso central (glioblastomas e meduloblastomas) ao câncer de cólon; e a Deficiência do Reparo Mismatch Constitucional (CMMRD), causada por mutação bialélica nos genes *MMR*, levando ao desenvolvimento de tumores cerebrais, sarcomas, tumores hematológicos, manchas café com leite e câncer colorretal desde a infância.¹⁸⁻²¹

De acordo com dados da plataforma Qcancer (Quadro 1), a paciente apresenta um risco elevado de desenvolver câncer (70,73%) em comparação com outras pessoas da mesma idade e sexo (0,65%). Especificamente, seu risco para câncer colorretal é de 50,05%, e para câncer de ovário, 16,8%. A análise do valor preditivo positivo (PPV) para sintomas isolados revelou um risco de 3,4% para sangramento retal, 1,2% para perda de peso e 1,1% para dor abdominal. Considerando combinações sintomáticas, destacam-se riscos aumentados para sangramento retal e diarreia (6,8%), perda de peso e anormalidade no exame retal (7,4%), diarreia e anormalidade no exame retal (11%), entre outros. Diante disso, a paciente apresenta múltiplas combinações de sintomas com risco elevado para câncer colorretal, tornando essencial o rastreio e monitoramento imediato.^{6,18-21}

Estudos mostram que portadoras de mutações em *MSH6* apresentam maior risco de desenvolver câncer de endométrio. Além disso, mulheres com mutações em *MLH1*, *MSH2* e *MSH6* possuem um risco progressivo de câncer ginecológico a partir dos 40 anos de idade. No caso da síndrome de Lynch (LS), o risco cumulativo de câncer de endométrio varia entre 28% e 60%, enquanto na população geral esse risco é de apenas 2%. Como a paciente possui um parente de primeiro grau com mutação em *MSH6*, ela tem maior probabilidade de se enquadrar nesses riscos.^{1,11,20}

Mutações em *MLH1* apresentam predomínio de câncer colorretal, com menor frequência de cânceres extra colônicos em comparação com mutações em *MSH2*. Pacientes mais velhos com mutações em *MSH2* e *MLH1* têm maior associação com câncer do trato urinário e gastrointestinal superior, além de um risco elevado para câncer de próstata. Mutações em *PMS2* podem causar excesso de pólipos, mas com menor frequência de câncer¹. Já a deleção do gene *EPCAM*, ao silenciar *MSH2*, pode reduzir a frequência de cânceres extra colônicos; contudo, dependendo da proximidade da deleção com *MSH2*, pode aumentar o risco de câncer endometrial. Além disso, indivíduos com *HPPNC* apresentam um risco cumulativo ao longo da vida de 54% a 74% em homens e 30% a 52% em mulheres para câncer colorretal, comparado a 5% na população geral.^{1,10,20}

Os critérios de diagnóstico da síndrome de Lynch (LS) são baseados no Critério de Amsterdam I, que exige pelo menos três parentes com câncer colorretal confirmado histologicamente, sendo que: pelo menos um deles deve ser parente de primeiro grau dos outros dois, o câncer deve afetar pelo menos duas gerações sucessivas, um dos pacientes deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos e é necessário excluir a possibilidade de polipose adenomatosa familiar (FAP). Além disso, existe o Critério de Amsterdam II, que inclui tumores extra-colônicos. Nesse caso, os critérios são: pelo menos três familiares com câncer associado à LS, sendo no mínimo um parente de primeiro grau das gerações sucessivas, pelo menos um dos tumores diagnosticado antes dos 50 anos, verificação patológica dos tumores sempre que possível e exclusão de FAP em todos os casos.¹

Após a descoberta da associação entre a instabilidade microssatélite (MSI) e a LS, foram estabelecidas as Diretrizes de Bethesda, que determinam a necessidade de teste de MSI com base nos seguintes critérios: câncer colorretal diagnosticado antes dos 50 anos, presença de tumores colorretais sincrônicos ou metacrônicos, ou outros tumores relacionados à LS independentemente da idade, câncer colorretal com histologia de alta instabilidade microssatélite em paciente com menos de 60 anos, tumor associado à LS diagnosticado antes dos 50 anos em pelo menos um parente de primeiro grau e tumor relacionado à LS diagnosticado em qualquer idade em pelo menos dois parentes de primeiro ou segundo grau. Dentro desses critérios, a paciente apresenta mais de um parente de primeiro grau com câncer de colôn, incluindo uma irmã diagnosticada antes dos 50 anos. Além disso, há histórico familiar de câncer de intestino delgado, que também está relacionado à síndrome de Lynch (Figura 1).¹

No entanto, somente essas diretrizes geralmente não são suficientes para completar o diagnóstico da síndrome de Lynch (LS) devido à baixa sensibilidade. Por isso, são necessárias outras medidas para o estadiamento, como a realização de colonoscopias regulares para portadores de mutações nos genes *MMR*. Esse exame deve ser realizado a cada 2 ou 3 anos para mutações em *MLH1*, *MSH2* e *MSH6* e a cada 5 anos para mutações em *PMS2*. A vigilância deve iniciar aos 25 anos para portadores de *MLH1* e *MSH2* e aos 35 anos para mutações em *MSH6* e *PMS2*. Além disso, o Consenso Internacional de Manchester recomenda a triagem de câncer ginecológico em mulheres com risco de LS. Para câncer endometrial, o rastreamento é indicado principalmente em casos diagnosticados antes dos 60 anos, especialmente se houver histórico de tumores associados à LS ou parentes de primeiro grau com tumores relacionados à síndrome. Já o rastreamento para câncer de ovário é recomendado para pacientes diagnosticadas antes dos 50 anos ou com histologia não serosa e não mucinosa, independentemente da idade.^{24,25}

Mulheres com predisposição a LS devem realizar vigilância anual para câncer endometrial a partir dos 25 anos, considerando que sintomas como sangramento anormal, perda de peso, inchaço, alterações do hábito intestinal, sintomas urinários recorrentes e dor abdominal são sinais de alerta para câncer ginecológico. O câncer colorretal pode ser tratado cirurgicamente por meio de colectomia subtotal com anastomose ileosigmoidal ou colectomia total com anastomose ileorretal, sendo esse tratamento recomendado para portadores de mutações em *MLH1* e *MSH2*, mas não recomendado para portadores de mutações em *MSH6* e *PMS2*, nos quais pode ser feita apenas a ressecção colônica. Além disso, alguns hábitos de vida influenciam no risco de câncer colorretal em pacientes com LS. Tabagismo, obesidade e etilismo aumentam esse risco, enquanto a prática regular de atividade física e o uso diário de pelo menos 75 mg de ácido acetilsalicílico ajudam a reduzi-lo.^{24,25}

De acordo com as diretrizes do NCCN¹²⁻¹³, a abordagem do câncer retal é dividida em dois grandes grupos para estadiamento e tratamento: pacientes sem suspeita ou comprovação de metástases à distância e pacientes com suspeita ou comprovação de metástases à distância. Para pacientes cujo câncer retal ainda não apresenta sinais de metástase, a conduta recomendada inclui: biópsia para confirmação histológica do diagnóstico; teste de instabilidade de microsatélites (*MMR/MSI*) para avaliar deficiência no reparo do DNA, impactando prognóstico e tratamento; revisão patológica para garantir precisão no diagnóstico e classificação do tumor; colonoscopia para avaliação da extensão do tumor e detecção de outras lesões no cólon; proctoscopia, se necessária, para análise mais minuciosa do reto; tomografia computadorizada (TC) de tórax e TC ou ressonância magnética (RM) de abdômen para excluir metástases ocultas.¹²⁻¹³

Além disso, para esse grupo ainda são sugeridos exames laboratoriais, incluindo hemograma completo, perfil químico do sangue e dosagem do antígeno carcinoembrionário (CEA), um marcador tumoral útil para acompanhamento da doença. Para uma avaliação mais detalhada, recomenda-se RM de pelve com ou sem contraste para determinar a profundidade da invasão tumoral e envolvimento de linfonodos, ultrassonografia endorretal em casos onde a RM for inconclusiva ou para lesões superficiais, e avaliação com terapeuta enterostômico, se necessário, para planejamento pré-operatório e educação sobre estomias. Nessa fase, FDG-PET/CT (Tomografia por Emissão de Pósitrons com 18-FDG) não é indicado, pois não acrescenta informações relevantes ao estadiamento inicial. Também é essencial uma avaliação multidisciplinar, incluindo oncologistas, cirurgiões e radioterapeutas, para definir o melhor plano terapêutico e discutir possíveis riscos de infertilidade, com aconselhamento sobre opções de preservação da fertilidade.¹²⁻¹³

Para pacientes cujo câncer já apresenta metástase confirmada ou suspeita em órgãos como fígado e pulmões, a abordagem diagnóstica é mais ampla. Os exames recomendados incluem colonoscopia, proctoscopia, TC de tórax e TC ou

RM de abdômen, além de RM de pelve com ou sem contraste. Exames laboratoriais como hemograma completo, perfil químico do sangue, dosagem do CEA e exames moleculares também fazem parte da avaliação. Dessa forma, de acordo com o perfil da paciente, caso ela tenha câncer retal, ela se enquadraria na conduta do primeiro grupo, visto que não há confirmações nem suspeitas de metástases com base em seu quadro sintomático. No entanto, se forem identificadas metástases, a paciente deverá realizar os exames adicionais indicados para o segundo grupo, garantindo assim a melhor abordagem terapêutica para o seu caso.¹³

O NCCN¹³ estabelece que a abordagem do câncer retal é dividida em dois grupos para estadiamento e tratamento: pacientes sem suspeita ou comprovação de metástases à distância e pacientes com suspeita ou comprovação de metástases à distância. Para aqueles sem sinais de metástase, a conduta recomendada inclui biópsia para confirmação histológica, teste de instabilidade de microssatélites (MMR/MSI) para avaliar deficiência no reparo do DNA, revisão patológica para garantir a precisão do diagnóstico e colonoscopia para avaliar a extensão do tumor e detectar outras lesões.¹³

Além disso, nesses casos a proctoscopia pode ser realizada para exame detalhado do reto, enquanto TC de tórax e TC/RM de abdômen são indicadas para descartar metástases ocultas. Também são necessários exames laboratoriais, como hemograma completo, perfil químico do sangue e dosagem do antígeno carcinoembrionário (CEA), além da RM de pelve com ou sem contraste para avaliar a invasão tumoral e envolvimento linfonodal. Em casos onde a RM for inconclusiva, a ultrassonografia endorrectal pode ser recomendada. Caso haja necessidade de estomia, é indicada avaliação com terapeuta enterostômico. Ademais, a equipe multidisciplinar deve discutir o caso para definição do melhor plano terapêutico e, quando necessário, oferecer aconselhamento sobre preservação da fertilidade. O uso de FDG-PET/CT não é indicado nesta fase, pois não agrupa informações relevantes ao estadiamento inicial.¹³

Já para os pacientes com suspeita ou comprovação de metástases, a abordagem diagnóstica deve incluir colonoscopia, proctoscopia, TC de tórax, TC/RM de abdômen e RM de pelve. Além disso, exames laboratoriais, como hemograma, perfil químico do sangue e dosagem do CEA, devem ser realizados, assim como exames moleculares para melhor definição do tratamento. Dessa forma, considerando o quadro clínico da paciente, ela se enquadraria no primeiro grupo, visto que ainda não há confirmação nem suspeita de metástases. No entanto, caso sejam identificadas metástases, a paciente deverá realizar os exames adicionais recomendados para o segundo grupo, garantindo uma abordagem terapêutica mais precisa e eficaz.¹³

Ademais, o NCCN também aponta certos hábitos de vida relacionados ao menor risco de desenvolver câncer colorretal, como atividade física regular, consumo de frutas e vegetais *in natura* e suplementação da dieta para corrigir deficiências. Por outro lado, o uso de tabaco, consumo de carne vermelha e processados, alto ou moderado consumo de álcool, obesidade e baixos níveis de vitamina D estão associados ao aumento do risco de desenvolver câncer colorretal.¹³

A depressão e ansiedade são distúrbios psiquiátricos que afetam as faces emocionais e psicossociais. O transtorno depressivo é descrito como uma condição de tristeza profunda e a ausência de desejo em práticas prazerosas, enquanto o transtorno de ansiedade se caracteriza por meio de preocupações excessivas e medos fortes. Como consequência, sintomas como sudorese, tremores, medo, taquicardia e taquipneia são esperados. Dessa forma, ao realizar testes genéticos, é fundamental considerar que impactos psicológicos como os mencionados podem estar presentes no cotidiano do paciente testado. Por isso, torna-se essencial a elaboração de estratégias para a entrega de resultados positivos que indiquem o diagnóstico de câncer colorretal, a fim de evitar que os pacientes se sintam desprotegidos e desconfortáveis durante esse processo.^{26,27}

Além disso, a realização desses testes revela uma discriminação socioeconômica, uma vez, que em grande parte, são inacessíveis devido ao alto custo. A falta de informações sobre como solicitar estes exames também contribui para a segregação da sociedade, dividindo-a entre aqueles que têm condições financeiras para pagar pelos testes e aqueles que não possuem esse poder aquisitivo.^{26,28}

Somado a isso, algumas empresas já estão utilizando testes genéticos como critério de seleção para vagas de emprego, permitindo que empregadores descubram se um candidato possui predisposição para algum tipo de câncer. Isso pode resultar na eliminação desse candidato do processo seletivo, pois a empresa pode evitar a contratação de alguém que, no futuro, poderia desenvolver um câncer e necessitar de afastamento do trabalho. Portanto, as dificuldades psicológicas, financeiras e discriminatórias associadas à realização de testes genéticos precisam ser amplamente estudadas, a fim de garantir um acesso mais equitativo e humanizado a essas tecnologias.^{26,28}

Mutações em células que estão em fase de mitose podem resultar em células neoplásicas. No entanto, isso ocorre se ambos os alelos foram inativados. No CCR, ambos os alelos são inativados por mutações somáticas, hipermetilações ou deleções, um processo que pode levar anos para acontecer. Vale frisar, que existem três principais classes de genes mutados: Oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo de DNA.²⁹

Os oncogenes envolvidos nesse câncer incluem os genes *K-RAS*, *H-RAS* e *N-RAS*, todos pertencentes à família *RAS*. Esses genes produzem proteínas que garantem a proliferação celular e, para que ocorra um ganho de função, basta que apenas um alelo seja mutado. Os genes supressores de tumor relacionados ao CCR são *APC* e *p53*. As primeiras mutações ocorrem no gene *APC*, resultando na formação de proteínas truncadas (PTT). Já as mutações no gene *p53* coincidem com a transição de adenoma para carcinoma invasivo. Desse modo, identificar mutações no gene *p53* é fundamental, pois tem importância prognóstica no CCR. Por fim, os genes de reparo de DNA são responsáveis pela substituição de nucleotídeos com o pareamento incorreto, com isso, as mutações nesses genes estão relacionadas a LS.²⁹

Para a detecção dessas mutações há testes diretos e indiretos. Os testes diretos, identificam diretamente a variante genética, como no caso do sequenciamento de DNA. Todavia, é um método de alto custo e trabalhoso. Por esse motivo, os testes indiretos são mais utilizados, como a cromatografia desnaturante líquida de alta performance (DHPLC) que vai abranger a reação em cadeia de polimerase (PCR). Comparada com a abordagem direta, essa técnica apresenta um custo mais baixo e é até oito vezes mais rápida. Outro exemplo de teste indireto é o Teste da PTT, que se baseia na diferença de deslocamento de uma proteína mutada em uma eletroforese em gel. Sendo assim, mutações de *APC*, e de *MHL1* e *MSH2* indicam um risco elevado no desenvolvimento de CCR.²⁹

O rastreamento de CCR deve ser feito de uma maneira sistemática: Identificação dos indivíduos elegíveis, estratificação do risco, administração dos testes, escolha do método de triagem em parceria com o paciente, análise dos resultados e acompanhamento daqueles com o teste positivo. Umas das modalidades de triagem são os testes de triagem estrutural que vão detectar pólipos e câncer usando a endoscopia e a radiologia.^{12,13}

No entanto, a colonoscopia é o exame mais completo para realização da triagem de CCR. Isso é demonstrado pelos resultados de estudos que demonstraram um grande impacto desse exame e da polipectomia na redução da incidência e da mortalidade do CCR. A sigmoidoscopia flexível, colonografia tomográfica computadorizada, teste de sangue oculto nas fezes, teste imunoquímico fecal e teste de DNA de fezes baseado em FIT-DNA ou multiativo são responsáveis também pela ajuda na triagem do CCR. Os pólipos que forem encontrados na colonoscopia devem ser retirados, deve-se também observar se há pólipos serrilhados no cólon ascendente, visto que eles são associados a maior risco de CCR. Junto disso, portadores da LS estão sujeitos a terem um início precoce do câncer colorretal. Nesse caso, cirurgia profilática, que consiste em remover o cólon antes do surgimento de algum sintoma ou sinal de CCR, podem ser realizadas.^{12-13,29}

Terapias gênicas estão em constante desenvolvimento, e já existem inúmeros estudos sobre o receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR) que é uma glicoproteína, e é importante mediador para o crescimento, diferenciação e sobrevivência celular. Assim, o desenvolvimento de agentes que bloqueiam essa via é extremamente importante para a redução de células neoplásicas. Ademais, estudos demonstram que a combinação de cetuximab com oxaliplatina, leucovorin e fluorouracil apresenta resultados superiores em comparação ao uso isolado de fluorouracil, como tratamento para o CCR metastático. Paralelamente a esses tratamentos, a prática regular de atividade física e a adoção de uma dieta saudável estão associadas à redução do risco de câncer colorretal. Vale ressaltar que quanto mais cedo essas práticas forem incorporadas ao cotidiano, maiores serão os benefícios para a saúde ao longo da vida.^{12-13,29}

CONCLUSÃO

A LS é a condição que predispõe ao câncer colorretal mais comum, portanto, sendo imprescindível a realização do aconselhamento genético e do rastreio e monitoramento no caso de pacientes com histórico familiar associado a essa síndrome.

Foi visto também a relevância do uso de plataformas como o Qcancer para avaliar o possível risco de o paciente já possuir câncer e o PVV de acordo com o quadro sintomático do paciente, permitindo avaliar a necessidade da realização do rastreio imediato para câncer colorretal. Isso foi possível a partir dos cálculos de riscos realizados pela plataforma, destacando-se o risco elevado da paciente ter câncer colorretal não diagnosticado (50,05%) (Quadro 1). Ademais, destacam-se PPV com riscos elevados para combinações de sintomas apresentados pela paciente em questão como sangramento retal e diarreia (6,8%), perda de peso e anormalidade no exame retal (7,4%), diarreia e anormalidade no exame retal (11%) (Figura 2). A obtenção desses dados, permitem reforçar a necessidade de confirmação da suspeita de câncer colorretal na paciente. A análise do heredograma também reforçou o elevado risco da paciente para LS, devido ao histórico familiar de tumores relacionados a essa síndrome e de mutação em MSH6 confirmada em parente de primeiro grau.

Ainda se conclui que as diretrizes do NCCN são extremamente eficazes para nortear os exames a serem feitos para o estadiamento e diagnóstico, assim como para adotar a conduta terapêutica mais eficaz para cada estágio do câncer. Portanto, a abordagem genética de indivíduos com histórico de tumores frequentes no seio familiar deve ser feita para garantir o correto rastreio e monitoramento de possíveis novos casos entre os familiares de forma a poder manejar os casos e permitir aos pacientes a melhor qualidade de vida possível.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa possui vinculação ao NGHM - Núcleo de Genética Humana e Molecular/UFES.

REFERÊNCIAS

1. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nature Reviews Cancer*. 2015 Feb 12;15(3):181–94.
2. Cohen SA, Pritchard CC, Jarvik GP. Lynch Syndrome: From Screening to Diagnosis to Treatment in the Era of Modern Molecular Oncology. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2019 Aug 31;20(1):293–307.
3. Tomita N. Introduction: Lynch syndrome—its molecular mechanism and current topics. *International Journal of Clinical Oncology*. 2018 May 9;24(9):997–8.
4. Cerretelli G, Ager A, Arends MJ, Frayling IM. Molecular pathology of Lynch syndrome. *The Journal of Pathology*. 2020 Apr;250(5):518–31.
5. Li X, Liu G, Wu W. Recent advances in Lynch syndrome. *Experimental Hematology & Oncology* [Internet]. 2021 Jun 12;10(1). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40164-021-00231-4>
6. Peltomäki P, Nyström M, Mecklin JP, Seppälä TT. Lynch Syndrome Genetics and Clinical Implications. *Gastroenterology*. 2023 Jan;164(5).
7. Tamura K, Kaneda M, Futagawa M, Takeshita M, Kim S, Nakama M, et al. Genetic and genomic basis of the mismatch repair system involved in Lynch syndrome. *International Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 Jul 4;24(9):999–1011. Available from: http://website60s.com/upload/files/120_2.pdf
8. Nassour AJ, Jain A, Hui N, Siopsis G, Symons J, Woo H. Relative Risk of Bladder and Kidney Cancer in Lynch Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2023 Jan 13;15(2):506.
9. Haraldsdottir S, Hampel H, Wei L, Wu C, Frankel W, Bekaii-Saab T, et al. Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. *Genetics in Medicine* [Internet]. 2014 Jul;16(7):553–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4289599/#:~:text=Males%20with%20Lynch%20syndrome%20had>

10. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, ten Broeke SW, Plazzer JP, Nakken S, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genetics in Medicine*. 2019 Jul 24;22(1):15–25.
11. Power RF, Doherty DE, Parker I, Gallagher DJ, Lowery MA, Cadoo KA. Modifiable Risk Factors and Risk of Colorectal and Endometrial Cancers in Lynch Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO precision oncology*. 2024 Feb 1;8(8).
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Colon Cancer [Internet]. Version 1.2024. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2024 [citado em 18 mar. 2025]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Rectal Cancer [Internet]. Version 1.2024. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2024 [citado em 18 mar. 2025]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
14. Login - Invitae Family History Tool [Internet]. Invitae.com. 2025 [cited 2025 Apr 2]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/edit/7D9F03F0-F44A-11EF-993B-4E4C266FA8B0>
15. QCancer [Internet]. www.qcancer.org. Available from: <https://www.qcancer.org/>
16. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case–control study. *British Journal of Cancer*. 2005 Aug;93(4):399–405.
17. Carneiro da Silva F, Ferreira JR de O, Torrezan GT, Figueiredo MCP, Santos ÉMM, Nakagawa WT, et al. Clinical and Molecular Characterization of Brazilian Patients Suspected to Have Lynch Syndrome. Suzuki H, editor. *PLOS ONE*. 2015 Oct 5;10(10):e0139753.
18. Lagerstedt-Robinson K, Rohlin A, Aravidis C, Melin B, Nordling M, Stenmark-Askmalm M, et al. Mismatch repair gene mutation spectrum in the Swedish Lynch syndrome population. *Oncology Reports* [Internet]. 2016 Nov 1;36(5):2823–35. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/or/36/5/2823>.
19. Pellat A, Netter J, Perkins G, Cohen R, Coulet F, Parc Y, et al. [Lynch syndrome: What is new?]. *Bulletin Du Cancer* [Internet]. 2019 Jul 1;106(7-8):647–55.
20. Schneider R, Schneider C, Jakobetz C, Fürst A, Mösllein G. Gender-Specific Aspects of Lynch Syndrome and Familial Adenomatous Polyposis. *Viszeralmedizin* [Internet]. 2014 Apr 1;30(2):82–8.

21. Yurgelun MB, Hampel H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2018 May;38(38):101–9.
22. Sant'Ana RO, Silva-Fernandes IJ de L, Aquino PL, De Arruda LM, Bitencourt F da S, Luciano MC dos S, et al. Prevalence and clinical correlations of Lynch syndrome (LS) in northeast Brazil. Journal of Clinical Oncology. 2023 Jun 1;41(16_suppl):e22547–7.
23. Alves C, Santis JO, Lorena Alves Teixeira, Andreotti G, Thalita J, Vanessa, et al. Lynch syndrome identification in a Brazilian cohort of endometrial cancer screened by a universal approach. 2020 Oct 1;159(1):229–38.
24. Seppälä TT, Latchford A, Negoi I, Sampaio Soares A, Jimenez-Rodriguez R, Sánchez-Guillén L, et al. European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. British Journal of Surgery. 2021 May 1;108(5):484–98.
25. Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, Bosse T, Burn J, Cornes JM, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. Genetics in Medicine. 2019 Oct;21(10):2390–400.
26. Cândida, I. et al. ansiedade e depressão em pacientes com câncer: associação com aspectos clínicos e adesão ao tratamento oncológico. cogitare enfermagem, v. 29, 1 jan. 2024.
27. Gattás, g. J. F.; segre, m.; wünsch filho, v. Genética, biologia molecular e ética: as relações trabalho e saúde. Ciência & saúde coletiva, v. 7, p. 159–167, 2002.
28. Azambuja loch, f. De. Testes genéticos preditivos: uma reflexão bioético jurídica. Revista de bioética y derecho, n. 30, p. 92–108, 2014.
29. Parreira, f. C. Et al. Aspectos genéticos do câncer colorretal e seu impacto no manejo da doença. [Www.rmmg.org](http://www.rmmg.org), v. 23, n. 2, p. 221–227, [s.d.]