

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA**

**ANA BEATRIZ MODESTO GONÇALVES JUNQUEIRA
JULIANA ASSIS DE MORAES
LUIS FELIPE PEDROSO PAIVA**

**SINAIS DE ALERTA PARA INVESTIGAÇÃO DO CÂNCER COLORRETAL
HEREDITÁRIO**

**VOLTA REDONDA
2022**

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA**

**SINAIS DE ALERTA PARA INVESTIGAÇÃO DO CÂNCER COLORRETAL
HEREDITÁRIO**

Artigo apresentado ao curso de medicina do UniFOA como requisito parcial para a conclusão do módulo VIII.

Alunos:

Ana Beatriz M. Gonçalves Junqueira

Juliana Assis de Moraes

Luis Felipe Pedroso Paiva

Orientadora:

Prof.: Claudia Yamada Utagawa

VOLTA REDONDA

2022

Dedicamos este trabalho, primeiramente, a Deus, que tornou possível a realização do sonho de cursar medicina, e as nossas famílias, que nos apoiam nessa caminhada.

Agradecemos a todos os envolvidos neste trabalho, que, de alguma forma, contribuíram para a sua concretização. Em especial, a Profa. Dra. Claudia Yamada Utagawa e aos professores Igor Dutra Braz e Luiz Antônio da Silva Neves.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana,
seja apenas outra alma humana”

Carl Jung

RESUMO

O câncer colorretal é um dos tipos de câncer com maior prevalência na população, abrangendo 11% de todos os diagnósticos de câncer no mundo, sendo a terceira forma mais comum. As causas para o surgimento do CCR ainda são incertas, entretanto, 2 - 5% do total são atribuídos a síndromes hereditárias. Indivíduos com mutações germinativas, de caráter hereditário, apresentam maior predisposição a desenvolver novos cânceres, não só colorretais como em outros órgãos. Essas síndromes apresentam características clínicas como idade de aparecimento da doença, história familiar ou sintomas extraintestinais que podem servir de sinais de alerta para o norteamto do raciocínio clínico que conduza à decisão da investigação de uma possível doença hereditária. O objetivo desse trabalho foi elencar sinais e sintomas associados ao CCR hereditário e elaborar uma ferramenta que auxilie os médicos assistentes no encaminhamento dos pacientes em risco para avaliação e aconselhamento genético. Foi confeccionado um algoritmo de decisão baseado nos dados coletados que será divulgado em formato de folder para a equipe de saúde. Espera-se que o material educativo sensibilize e auxilie os médicos no encaminhamento de pacientes para o rastreio de síndromes hereditárias.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer colorretal; Síndromes Neoplásicas Hereditárias; Neoplasias Colorretais Hereditárias sem Polipose.

ABSTRACT

Colorectal cancer is one of the most prevalent cancers in the population, comprising 11% of all cancer diagnoses worldwide, and is the third most common form. The causes for the onset of CRC are still uncertain, however, 2-5% of the total are attributed to hereditary syndromes. Individuals with germline mutations, of hereditary character, have a greater predisposition to develop new cancers, not only colorectal but also in other organs. These syndromes present clinical features such as age of disease onset, family history, or extraintestinal symptoms that can serve as warning signs to guide the clinical reasoning that leads to the decision of investigating a possible hereditary disease. The objective of this study was to list signs and symptoms associated with hereditary RCC and to develop a tool to assist the attending physicians in referring patients at risk for genetic evaluation and counseling. A decision algorithm was developed based on the data collected, which will be disseminated in the form of a folder for the health care team. It is expected that the educational material will sensitize and assist physicians in referring patients for screening of hereditary syndromes.

KEY-WORDS: Colorectal cancer; Neoplastic Syndromes Hereditary; Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis.

Sumário

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 9 |
| 2 | METODOLOGIA | 11 |
| 3 | RESULTADOS | 12 |
| | 3.1 DESENVOLVIMENTO DO ALGORITMO DE DECISÃO | 15 |
| | 3.2 DISCUSSÃO..... | 17 |
| 4 | CONCLUSÃO | 19 |
| 5 | REFERÊNCIAS | 20 |

1 INTRODUÇÃO

O Câncer Colorretal (CCR), denominado Adenocarcinoma Colorretal, manifesta-se a partir de uma série de mutações genéticas e/ou epigenéticas das células glandulares epiteliais do intestino grosso, atribuindo-lhes certa vantagem seletiva. Ao sofrer o processo de replicação, a hiperproliferação dessas células, com elevada taxa de sobrevivência, ocasiona um adenoma benigno, que com o decorrer do tempo, pode evoluir para um carcinoma e metástase (1). O CCR apresenta alta prevalência na população, abrangendo 11% de todos os diagnósticos de câncer no mundo, sendo a terceira forma mais comum de câncer (1). Além disso, é responsável, anualmente, por mais de 8% de todas as mortes mundiais(2). De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer -INCA, no Brasil foi estimado para 2020 em torno de 40990 novos casos de CCR, com uma taxa de mortalidade em torno de 50% (3).

As causas para o surgimento do CCR ainda são incertas, entretanto, dois a cinco por cento do total de CCR são atribuídos a síndromes hereditárias, ou seja, mutações gênicas transmitidas pela linhagem germinativa de uma geração para a próxima geração(2). Os pacientes com síndromes hereditárias de CCR apresentam risco elevado de recorrência de novos cânceres, não só de cólon e reto, mas também em outros órgãos como estômago, mama, ovário, endométrio, pâncreas, tireoide, bexiga, pele, cérebro, entre outros, dependendo da mutação do gene envolvido(4). Além disso, essas mutações podem estar presentes também em seus familiares, aumentando também o risco de câncer nesses indivíduos(5). Essas síndromes podem apresentar manifestações clínicas extraintestinais variáveis como alterações dermatológicas, dentárias e tumores primários em outros órgãos(6,7), portanto, os dados da história pessoal e familiar de um paciente com CCR podem ser úteis como sinais de alerta para detecção de pacientes com síndromes de câncer hereditário.

O processo de carcinogênese nessas síndromes são distintos, porém a maioria é estabelecida por mutações em diversos genes que exercem papel na instabilidade genética do DNA e no controle da proliferação celular (7). O conhecimento e detecção das principais mutações em genes de linhagens germinativas é essencial para o entendimento das alterações genéticas e dos mecanismos moleculares envolvidos nessas síndromes(2).

A incidência de casos e os índices de mortalidade por CCR têm impactado significativamente na saúde da população. O CCR é uma doença possível de ser evitada e curada, dada a sua lenta progressão maligna, o que permite uma janela de oportunidades para o reconhecimento e a vigilância dos sujeitos com maior risco, incluindo os pacientes com síndromes de câncer hereditário, possibilitando estratégias de rastreamento de forma direcionada(8).

Os testes genéticos vêm sendo adotados com crescente frequência para identificar pacientes com mutações na linhagem germinativa que predisõem as síndromes herdadas do CCR. Contudo, há uma preocupação dos profissionais envolvidos no cuidado desses pacientes em definir quem são os indivíduos alvos da testagem e qual exame deve ser indicado para cada síndrome (9). Essas dificuldades atingem tanto médicos da atenção primária, quanto especialistas que lidam com esses pacientes e suas famílias: cirurgiões, oncologistas, gastroenterologistas, ginecologistas, patologistas entre outros. Além disso, deve-se considerar o impacto do resultado do estudo molecular para o paciente, demandando sempre a necessidade do aconselhamento genético antes e depois do exame. É necessário, portanto, maior clareza sobre a relação do CCR hereditário com o processo de aconselhamento genético (AG) e a disponibilidade de testes moleculares (4).

O reconhecimento das síndromes hereditárias de CCR e o encaminhamento dos pacientes em risco para o rastreamento genético contribuem, significativamente, no diagnóstico precoce, gerenciamento, tratamento e prevenção dos pacientes e seus familiares (9,10).

Esse artigo tem como objetivo elencar as principais características clínicas que possam servir de sinais de alerta para a pesquisa de CCR hereditário e construir um algoritmo de decisão que auxilie os médicos no encaminhamento precoce dos pacientes em risco para investigação genética.

Assim, propomos um conjunto de critérios para a prática clínica, tornando a tomada de decisão para o encaminhamento dos pacientes com suspeita de CCR hereditário mais assertiva e menos desafiadora para os médicos assistentes.

2 METODOLOGIA

Foi realizado uma revisão de literatura, de caráter exploratório, nos bancos de dados do Pubmed, Scielo e Cochrane entre os anos de 2016 a 2021, usando os descritores “Colorectal Cancer” and “Risk Assessment” or “Genetic Counseling” or “Genetic Testing” or “Hereditary cancer”. Selecionamos artigos de revisão sistemática, metanálises, ensaios clínicos e estudos observacionais, excluindo série de casos e relatos de casos. Características baseadas na clínica, anamnese, exame físico, história familiar, epidemiologia, histopatologia da lesão, manifestações clínicas associadas a alterações intestinais e extraintestinais relacionadas ao CCR hereditário foram compilados a partir desse levantamento de literatura e comparados com o *NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology* (12). Os achados clínicos relevantes encontrados, classificados por frequência de aparecimento, foram utilizados para embasar a construção de uma ferramenta, em formato de um algoritmo, para nortear a tomada de decisão sobre a necessidade ou não de investigação.

3 RESULTADOS

As síndromes hereditárias de CCR são usualmente classificadas em síndrome de câncer colorretal não polipoide (em inglês, *hereditary nonpolyposis colorectal cancer* – HNPCC), conhecida como Síndrome de Lynch (SL), e em síndromes polipoideas, definida pela presença de múltiplos pólipos colorretais, sendo as principais: Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), a Polipose associada MUTYH (MAP), a Síndrome de Polipose Juvenil (JPS) e a Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS)(6,).

A Síndrome de Lynch (SL) é a causa mais comum de CCR, implicando em 2% a 4% dos casos recém diagnosticados, sendo característico CCR de início precoce. Apresenta um risco aumentado de alterações extraintestinais, possuindo alta penetrância, com um espectro tumoral amplo e com tempo de progressão de malignidade de pólipos estimado em cerca de 35 meses(2,6,7).

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) possui uma incidência de 1:10.000 e representa, aproximadamente, 1% dos CCRs, sendo dividida em clássica e atenuada. Apresentam-se comumente no final infância ou início da adolescência(7,10). Em sua apresentação clássica, cerca da metade dos paciente desenvolvem pólipos adenomatosos aos 15 anos de idade e 95% os desenvolvem até 35 anos. Em relação à PAF atenuada, são avaliados pacientes entre 40 a 50 anos contendo de 10 a 100 adenomas cumulativos para um possível diagnóstico(2,7). Por meio da clínica e da avaliação do exame físico e laboratorial, é possível reconhecer pacientes portadores da PAF. Na maioria dos casos é identificado alterações benignas como cistos epidermóides, e no exame de colonoscopia, podem ser observados centenas a milhares de pólipos nos cólons e reto. Posteriormente ao seu reconhecimento, os pacientes devem ser investigados por meio da endoscopia digestiva alta, visto a recorrente frequência de pólipos no estômago e duodeno (10).

Na Polipose associada MUTYH (MUTYH-PAM) o desenvolvimento dos pólipos colorretais ocorre por volta de 40 anos, aproximadamente 0,3% a 1% dentre todos os CRCs. Essa síndrome caracteriza-se pelo aparecimento de 10 a 100 adenomas colorretais e possui risco ao longo da vida para CCR de, aproximadamente, 43% para quase 100%, com idade média de 40 a 48 anos (7,12,13).

A Síndrome da Polipose Juvenil (SPJ) apresenta incidência de 1:100.000, com estimativa de 9% a 50% de desenvolver câncer gastrointestinal, além de 17% a 22% serem encontrados em pacientes com idade de 12 a 35 anos (4,6,12). A confirmação histológica se dá pela presença de, pelo menos, 5 pólipos juvenis do colón e/ou reto ou qualquer número de pólipos juvenis, quando localizados no trato gastrointestinal, excluindo-se o colón e/ou reto(8).

Os pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers (SPJe) apresentam uma associação de pigmentação mucocutânea e aparecimento de múltiplos pólipos, possuindo uma prevalência de 1:50 000 a 1:200 000 (8,10). Os pacientes manifestam nos primeiros 10 anos de vida sintomas abdominais, possuindo alto risco de desenvolverem câncer gastrointestinal e extradigestivo com sintomatologia antes dos 20 anos em cerca de 50% dos casos (5). Os indivíduos afetados por PJS possuem durante a vida 90% de chances de manifestar diversos tipos de câncer, como gastrointestinal (70%) e de mama (50%) (7). Além disso, entre 10 e 64 anos existe a possibilidade do desenvolvimento da doença em 93% dos pacientes (2,12).

No quadro 1 estão descritas as principais manifestações clínicas das síndromes de câncer colorretal hereditário, os genes envolvidos e os padrões de herança genética, assim como a idade de aparecimento da doença, manifestações extraintestinais, e os principais cânceres associados.

| Síndrome de CCR hereditário | Idade de início | Manifestação colorretal | Manifestações extraintestinais | Cânceres/tumores associados | Genes envolvidos | Padrão de herança |
|---------------------------------------|-----------------|---|--|---|-------------------------------|-----------------------|
| S. Lynch (SL) | <50 anos | Câncer colorretal não poliposo hereditário (HNPCC) | Manchas café com leite Sardas axilares Manchas hiperpigmentadas Agenesia do corpo caloso Heterotopia de substância cinzenta Cistos intracerebrais Tumores benignos do trato genitúrinário | Tumor de Pele, Tumor de SNC, Câncer TGI, Câncer de Pâncreas, Câncer do Trato Biliar, Carcinoma de Endométrio, Câncer Ovariano, Câncer de Mama, Câncer de Próstata, Leucemia, Linfoma. | MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM | Autossômico dominante |
| Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) | 15-40 anos | > Ou = 100 pólipos adenomatosos | Cistos epidérmicos Fibromas Lipomas Aumento da pigmentação da pele Queilóide Hipertrófia congênita do epitélio pigmentar da retina Osteomas cranianas Osteomas endosteais e exosteais Tumor desmóide Odontoma | Tumor de Pele, Tumor Hepático, Meduloblastoma, Câncer TGI, Câncer de Pâncreas, Carcinoma de Tireoide, Carcinoma Adrenal | APC | Autossômico dominante |
| Polipose associada MUTYH (MUTYH-PAAM) | 40-48 anos | 10 a 100 pólipos (adenomas, podem ser misturados com pólipos serrilhados) | Cistos epidérmicos Adenoma de glândulas sebáceas Epiteliomas Lipomas Cistos maxilares Hipertrófia congênita do epitélio da retina Pólipos no endométrio e nos ovários | Tumor de pele, Câncer TGI, Câncer de Bexiga, Tumores de Endométrio, Tumores Ovarianos, Câncer de Mama | MUTYH | Autossômico recessivo |
| Síndrome da polipose juvenil (SPJ) | 12-35 anos | Múltiplos pólipos juvenis (> 3) | Telangiectasia (pele, boca e nariz) Tumor desmóide | Câncer TGI e Câncer de Pâncreas | SMADH4 e BMPR1A | Autossômico dominante |
| Síndrome de Peutz Jeghers (SPJc) | 10 – 64 anos | Pólipos tipo Peutz Jeghers | Lesões pigmentadas mucocutâneas Hipocratismos digitais Pólipos ureterais Cistos Ovarianos | Câncer TGI, Câncer de Pâncreas, Câncer Uterino, Tumores Ovarianos, Câncer de Mama | STK11 | Autossômico dominante |

Fonte: os autores.

3.1 – DESENVOLVIMENTO DO ALGORITMO DE DECISÃO

A partir dos dados coletados, foi confeccionado um algoritmo de decisão para o encaminhamento para avaliação e aconselhamento genético que leva em consideração a história familiar do paciente, seu histórico pessoal de CCR, idade de aparecimento de CCR ou de pólipos intestinais, presença de sinais clínicos extraintestinais, presença de outros cânceres primários e achados de colonoscopia. Na colonoscopia busca-se quantificar o número de pólipos e classificar o tipo histopatológico por meio da biópsia. No caso, foi utilizada como referência de alerta, a presença de dez ou mais pólipos, assim como a classificação microscópica de pólipos harmatomatosos, adenomatosos, serrilhados e juvenis. Os sinais clínicos relevantes detectados ao exame físico estão relacionados no quadro 1, assim como os tipos de câncer primário. Na história familiar deve-se buscar a presença de CCR ou de outros tipos de câncer ou a presença de pólipos intestinais em parentes de 1º (pais, irmãos e filhos), 2º (tios, avós ou netos) e 3º grau (primos, bisavós ou bisnetos). Na avaliação genética serão verificados os critérios de indicação ou não para testes moleculares, além da realização do aconselhamento genético pré-testagem.

Figura 1. Algoritmo de decisão para encaminhamento para avaliação genética de pacientes com suspeita de CCR hereditário.



Fonte: Os autores

Após a confecção do algoritmo, foi elaborado um material educativo em formato de folder para os médicos que assistem esses pacientes, objetivando ampliar o conhecimento sobre o CCR hereditário e auxiliar na tomada de decisão para o encaminhamento dos pacientes em risco para a avaliação (Figura 2).



Figura 2. Folder

3.2 DISCUSSÃO

O CCR têm um impacto significativo na saúde, apresentando alta incidência. De acordo com o *Global Cancer Observatory*, da Organização Mundial da Saúde (12), o CCR é o terceiro câncer com maior índice de mortalidade, sendo o quarto mais diagnosticado no mundo. Dos diagnosticados cerca de 30% possuem histórico familiar. Aqueles que possuem um parente de primeiro grau com a doença, sofrem um risco de dois a quatro vezes maior de desenvolver um CCR, em relação a população em geral. Pacientes com histórico familiar, portanto, demandam ainda mais atenção e cuidado, ilustrando a necessidade de uma maior conscientização sobre essa condição (1).

No Brasil, segundo Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2020, foram estimados 40990 novos casos de CCR, sendo 20520 em homens e 20470 em mulheres. O número de mortes registrados foi de 20578, sendo 10191 do sexo masculino e 10385 do sexo feminino (3).

O trabalho se torna relevante quando consideramos os números de pacientes com CCR na região do Médio Paraíba e do município de Volta Redonda. Segundo os dados do DATASUS, analisando os indicadores de morbidade hospitalar, entre 2015 a 2019, as taxas de internação por neoplasia maligna de cólon, reto e ânus estimadas seriam de 88 pessoas com CCR em um ano no município de Volta Redonda, com população estimada de 200.000 habitantes e de 437 indivíduos para o Médio Paraíba, para uma região com aproximadamente um milhão de habitantes. Considerando que 2 a 5% dos casos de CCR são hereditários, entre 9 a 22 pacientes com CCR diagnosticados no Médio Paraíba, anualmente, podem ser síndromes de câncer hereditário, repercutindo no prognóstico e risco genético de recorrência de tumores nesses pacientes e em seus familiares, principalmente os parentes de primeiro grau.

Se considerarmos ainda a mortalidade em cinco anos (2015-2019), calculada por 100.000 habitantes por neoplasia maligna de cólon, reto e ânus no Médio Paraíba, o número estimado seria de 100 indivíduos falecidos por essa causa, o que representa um número significativo, uma vez que parte desses pacientes poderiam ter sido acompanhados para prevenção de novos tumores.

Portanto, o conhecimento dos sinais de alerta para CCR hereditário, pelos médicos generalistas e especialistas, como gastroenterologistas, cirurgiões, ginecologistas e patologistas são essenciais para a detecção precoce dos pacientes com CCR em

risco. Por outro lado, os sinais alertas podem representar também uma estratégia inicial para a detecção precoce de CCR em pacientes ainda não diagnosticados, pois funcionariam como “porta de entrada” para investigação e rastreamento de tumores em fase inicial, aumentando, conseqüentemente, a chance de um melhor prognóstico e tratamento bem sucedido.

A apresentação e conhecimento dos sinais de alerta podem direcionar os pacientes para o rastreio e a realização de testes genéticos para o diagnóstico de CCR hereditário. Inicialmente, o rastreio molecular pode aumentar a taxa de casos diagnosticados, incluindo familiares em risco, porém, a longo prazo, essa estratégia pode propiciar o diagnóstico precoce, e aumento a sobrevivência desses pacientes.

O material educativo (folder) tem como propósito expandir o conhecimento sobre os sinais e sintomas relacionados ao CCR hereditário para profissionais da área da saúde. Inicialmente, no município de Volta Redonda, promovendo aos médicos maior conscientização sobre uma possível suspeita da doença, direcionando prováveis pacientes com suspeita de CCR para uma busca de avaliação genética.

Uma questão, entretanto, que ainda deve ser enfrentada é que, atualmente, os testes moleculares só são ofertados na saúde complementar, conforme o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde (ANS) (14). Os pacientes da rede pública não têm acesso a tais exames, exigindo, portanto, ampliação desse direito à todos os pacientes em risco e seus familiares.

4 CONCLUSÃO

A compreensão acerca das síndromes hereditárias de CCR representa uma estratégia inicial para o encaminhamento dos pacientes portadores para o rastreamento genético. Isso contribui, de maneira expressiva no diagnóstico precoce, tratamento e prevenção dos pacientes e seus familiares (9,10). Com isso, propomos um conjunto de critérios para a avaliação clínica através de um algoritmo de decisão para uma possível investigação hereditária. Em adendo, produzimos um folder informativo visando a ampliação do conhecimento sobre as síndromes hereditárias do CCR, com intuito de atingir profissionais da área da saúde, desde médicos generalistas na rede primária de saúde aos especialistas em atendimento. Esse trabalho se justifica pela relevância e possível impacto no número de pacientes com CCR, que podem ser diagnosticados e tratados precocemente na nossa região, reduzindo a morbimortalidade.

5 REFERÊNCIAS

1. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przegląd Gastroenterol* [Internet]. 2019 [citado 1º de outubro de 2020];14(2):89–103. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6791134/>
2. Brosens LAA, Offerhaus GJA, M Giardiello F. Hereditary Colorectal Cancer: Genetics and Screening. *Surg Clin North Am* [Internet]. outubro de 2015 [citado 2 de outubro de 2020];95(5):1067–80. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4555838/>
3. Instituto Nacional do Câncer [home page na internet]. Câncer de Intestino [acesso em 5 mar 2022]. Disponível em <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino>.
4. Al-Sukhni W, Aronson M, Gallinger S. Hereditary colorectal cancer syndromes: familial adenomatous polyposis and lynch syndrome. *Surg Clin North Am*. agosto de 2008;88(4):819–44, vii.
5. Patel R, Hyer W. Practical management of polyposis syndromes. *Frontline Gastroenterol* [Internet]. outubro de 2019 [citado 19 de outubro de 2020];10(4):379–87. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6788137/>
6. Kim JY, Byeon JS. Genetic Counseling and Surveillance Focused on Lynch Syndrome. *J Anus Rectum Colon* [Internet]. 25 de abril de 2019 [citado 19 de outubro de 2020];3(2):60–8. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jarc/3/2/3_2019-002/_article
7. Ma H, Brosens LAA, Offerhaus GJA, Giardiello FM, de Leng WWJ, Montgomery EA. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology (Phila)*. janeiro de 2018;50(1):49–59.
8. Tezcan G, Tunca B, Ak S, Cecener G, Egeli U. Abordagem molecular da patogênese genética e epigenética do câncer colorretal de início precoce. 2016;8:17.
9. Lynch HT, Boland CR, Rodriguez-Bigas MA, Amos C, Lynch JF, Lynch PM. Who should be sent for genetic testing in hereditary colorectal cancer syndromes? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de agosto de 2007;25(23):3534–42.
10. Valadão M, Castro L dos S. Câncer colo-retal hereditário. *Rev Colégio Bras Cir* [Internet]. junho de 2007 [citado 14 de outubro de 2020];34(3):193–200. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0100-69912007000300011&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
11. Gupta S, Weiss JM, Axell L, Burke CA, May-Lee C, Chung DC et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2021. (1).

12. World Health Organization [home page na internet]. Global Cancer Observatory [acesso em 16 mar 2022]. Disponível em <https://gco.iarc.fr/>.
13. Poulsen MLM, Bisgaard ML. MUTYH Associated Polyposis (MAP). *Curr Genomics* [Internet]. setembro de 2008 [citado 19 de outubro de 2020];9(6):420–35. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2691665/>
14. Brasil. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde 2018. Brasília (DF): Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS); 2018. 151 p. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/ANEXO/RN/Anexo_II_DUT_Rol_2018_alterado.pdf. Acesso em: (26/04/2022)