GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XV

Capítulo 41

CÂNCER COLORRETAL HEREDITÁRIO: SÍNDROME DE LYNCH E POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR

LUÍS ANDRÉ BENELLI[1]
HEITOR DA SILVA DE CAMPOS[1]
ISABELE FORMOLO DEBIASI[1]
LAURA ROSA FRANCESCONI[1]
GABRIELE STORMOSCKI[1]
FERNANDA ZANON MEZZOMO[1]
NICOLY SACHSER[1]
RAQUEL SIMÃO DIAS[1]
LESSANDRA RIGON SCHETTERT[1]
ANNA LAURA JAEGER[1]

[1]Discente - Curso de Medicina da Universidade Feevale.

Palavras-chave: *Câncer Colorretal; Síndrome de Lynch; Polipose Adenomatosa Familiar.*

EDITORA PASTEUR

DOI 10.59290/6329795051

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal hereditário corresponde a cerca de 5–10% dos casos de câncer colorretal e está associado a mutações germinativas que aumentam significativamente o risco de desenvolvimento precoce da doença. Entre as principais síndromes hereditárias destacam-se a síndrome de Lynch e a polipose adenomatosa familiar (PAF), ambas de grande relevância clínica devido à elevada predisposição ao câncer e à possibilidade de rastreamento e prevenção em indivíduos de risco.

A síndrome de Lynch é a forma mais comum de câncer colorretal hereditário e decorre, principalmente, de mutações nos genes responsáveis pelo reparo do DNA, como MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. Essas alterações promovem instabilidade genômica e aumentam o risco de neoplasias colorretais e extracolônicas, especialmente câncer de endométrio, ovário e trato gastrointestinal. Já a polipose adenomatosa familiar é causada, na maioria dos casos, por mutações no gene APC, caracterizando-se pelo surgimento de múltiplos pólipos adenomatosos no cólon e reto, com elevado potencial de transformação maligna quando não tratada precocemente.

Dessa forma, o reconhecimento dessas síndromes é fundamental para o diagnóstico precoce, aconselhamento genético e implementação de estratégias de vigilância e prevenção, contribuindo para redução da morbimortalidade associada ao câncer colorretal hereditário.

O objetivo deste capítulo é revisar os principais aspectos genéticos, fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos da Síndrome de Lynch e da Polipose Adenomatosa Familiar, com ênfase no rastreamento de indivíduos e familiares em risco, no aconselhamento genético e nas estratégias atuais de prevenção e seguimento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa, de caráter descritivo, elaborada a partir do conjunto de referências científicas reunidas pelos autores para a redação do capítulo. Foram considerados artigos de revisão, estudos observacionais, diretrizes de sociedades científicas, documentos institucionais e capítulos de referência relacionados ao câncer colorretal hereditário, com ênfase na Síndrome de Lynch e na Polipose Adenomatosa Familiar. Para a organização desta versão final, as referências já presentes no manuscrito foram conferidas quanto à correspondência com as citações no texto, duplicidades, autoria, ano, periódico e DOI quando disponível. Também foram consultadas diretrizes e fontes atualizadas para verificar pontos potencialmente desatualizados, especialmente triagem universal de deficiência do sistema MMR, vigilância colonoscópica conforme o gene envolvido e manejo da polipose adenomatosa familiar. O conteúdo foi organizado de forma descritiva nas categorias: bases genéticas e fisiopatologia; manifestações clínicas; critérios diagnósticos e rastreamento familiar; métodos moleculares e aconselhamento genético; tratamento, seguimento e perspectivas futuras. Por se tratar de revisão narrativa sem protocolo prospectivo de busca informado no arquivo original, não foram acrescentados números de artigos encontrados ou fluxograma de seleção que não pudessem ser documentalmente confirmados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bases genéticas e fisiopatologia da Síndrome de Lynch

A Síndrome de Lynch constitui a principal forma de câncer colorretal hereditário e representa importante condição genética associada ao desenvolvimento precoce de neoplasias, especialmente colorretais e endometriais (PALLATT *et al.*, 2025). Caracterizada por padrão

de herança autossômica dominante, essa síndrome resulta de alterações germinativas em genes envolvidos no sistema de reparo do DNA, favorecendo a instabilidade genômica e acelerando processos carcinogênicos (ABILDGAARD *et al.*, 2023). Nas últimas décadas, os avanços na genética molecular permitiram ampliar a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos relacionados à síndrome, contribuindo significativamente para o aprimoramento das estratégias de rastreamento, diagnóstico e terapêutica individualizada (LI *et al.,* 2021).

A base genética da Síndrome de Lynch está associada a mutações patogênicas germinativas nos genes responsáveis pelo sistema de reparo de incompatibilidades do DNA, denominado *Mismatch Repair* (MMR) (ABILDGAARD *et al.*, 2023). Entre os genes mais frequentemente relacionados encontram-se MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, além do gene EPCAM, cuja deleção pode ocasionar silenciamento epigenético de MSH2 (ABILDGAARD *et al.*, 2023; ITO *et al.*, 2024). O sistema MMR desempenha papel essencial na manutenção da estabilidade genômica, atuando continuamente na identificação e correção de falhas geradas espontaneamente durante a replicação celular, como erros de pareamento de bases nitrogenadas, inserções e deleções de pequenos fragmentos nucleotídicos (LI *et al.,* 2021).

Em condições fisiológicas, proteínas codificadas pelos genes do sistema MMR atuam de maneira integrada para detectar e reparar alterações replicativas antes da progressão do ciclo celular. Esse mecanismo garante preservação da integridade do material genético e evita acúmulo de mutações potencialmente deletérias (ABILDGAARD *et al.*, 2023). Entretanto, quando ocorre perda funcional decorrente de mutações hereditárias, a eficiência do reparo celular é comprometida, permitindo que erros genéticos persistam e se acumulem progressivamente. Como consequência, instala-se um estado de instabilidade genômica que favorece a transformação neoplásica e aumenta significativamente a predisposição ao desenvolvimento tumoral (MIOLO *et al.*, 2024).

A expressão clínica da síndrome apresenta importante heterogeneidade genética, uma vez que diferentes genes do sistema MMR estão associados a perfis distintos de risco e comportamento clínico (HELDERMAN *et al.,* 2021). Estudos recentes demonstram que mutações nos genes MLH1 e MSH2 geralmente estão associadas a maior penetrância, maior risco cumulativo de câncer colorretal e surgimento precoce das neoplasias, além de maior predisposição ao desenvolvimento de tumores extracolônicos (HELDERMAN *et al.,* 2021). Por outro lado, alterações em MSH6 e PMS2 tendem a apresentar penetrância reduzida, comportamento clínico mais variável e desenvolvimento tumoral relativamente tardio (HELDERMAN *et al.,* 2021). Essa variabilidade reforça a relevância da caracterização molecular individualizada para estratificação de risco, definição de protocolos de rastreamento e planejamento do seguimento clínico (ABILDGAARD *et al.,* 2023).

A fisiopatologia da Síndrome de Lynch está intimamente relacionada à deficiência do sistema MMR e à consequente instabilidade de microssatélites (*Microsatellite Instability* – MSI), considerada uma das principais assinaturas moleculares da síndrome (ABILDGAARD *et al.*, 2023). Microssatélites consistem em sequências repetitivas curtas do DNA distribuídas ao longo do genoma e particularmente suscetíveis a erros durante a replicação celular. Em indivíduos sem alterações genéticas, esses erros são rapidamente reconhecidos e corrigidos pelas proteínas do sistema MMR. Contudo, quando o reparo genético se encontra compro-

metido, tais falhas deixam de ser corrigidas, levando ao acúmulo progressivo de alterações moleculares (MIOLO *et al.*, 2024).

Esse processo resulta em mutações envolvendo genes essenciais ao controle do ciclo celular, apoptose, diferenciação celular e reparação tecidual, favorecendo proliferação descontrolada e sobrevivência de células geneticamente alteradas. Genes como TGFBR2, BAX e ACVR2A, frequentemente acometidos em tumores com elevada instabilidade de microssatélites, exemplificam alterações secundárias decorrentes da deficiência reparadora e contribuem diretamente para progressão tumoral (LI *et al.,* 2021). Dessa forma, o comprometimento funcional do sistema MMR não apenas promove aumento da carga mutacional, mas também altera vias celulares fundamentais para homeostase tecidual e controle proliferativo.

A carcinogênese na Síndrome de Lynch pode ser compreendida à luz da hipótese dos "dois eventos" (*two-hit hypothesis*), frequentemente utilizada para explicar tumores hereditários. Nesse modelo, o indivíduo nasce portador de uma mutação germinativa em um dos alelos dos genes do sistema MMR, constituindo um primeiro evento predisponente (ABILDGAARD *et al.*, 2023). O desenvolvimento tumoral ocorre, em geral, após uma segunda alteração somática adquirida que compromete completamente a função do gene remanescente. A partir dessa perda funcional bialélica, estabelece-se deficiência completa do sistema de reparo do DNA, favorecendo intensa instabilidade genômica e acelerando significativamente o processo de transformação maligna (MIOLO *et al.*, 2024).

Em comparação ao câncer colorretal esporádico, a progressão tumoral associada à Síndrome de Lynch ocorre de forma mais acelerada. Enquanto a sequência adenoma-carcinoma clássica pode desenvolver-se ao longo de muitos anos na população geral, indivíduos portadores da síndrome frequentemente apresentam intervalo reduzido entre alterações celulares iniciais e surgimento tumoral, em razão da intensa carga mutacional associada à deficiência do sistema MMR (LI *et al.,* 2021). Essa característica fisiopatológica justifica a adoção de protocolos rigorosos de vigilância clínica e rastreamento precoce (CASTILLO-ITURRA *et al.,* 2024).

Outro aspecto relevante da fisiopatologia da síndrome envolve mecanismos epigenéticos relacionados à regulação gênica. Em alguns casos, alterações na expressão funcional dos genes do sistema MMR ocorrem não apenas por mutações estruturais, mas também por mecanismos epigenéticos, como hipermetilação promotora e silenciamento gênico (ABILDGAARD *et al.*, 2023). O gene EPCAM, por exemplo, pode desencadear o silenciamento epigenético de MSH2, ampliando a suscetibilidade tumoral (ITO *et al.*, 2024). Esses achados demonstram que a carcinogênese hereditária associada à Síndrome de Lynch ultrapassa mecanismos estritamente mutacionais, envolvendo processos regulatórios complexos capazes de influenciar expressão gênica e comportamento tumoral.

Adicionalmente, estudos recentes destacam o papel do microambiente tumoral e da resposta imunológica na progressão da doença. A elevada carga mutacional observada nos tumores com deficiência do sistema MMR promove formação de neoantígenos tumorais capazes de estimular intensa resposta imune local, frequentemente evidenciada pela presença de infiltrado linfocitário significativo (PASTOR; SCHLOM, 2021). Entretanto, apesar do reconhecimento imunológico inicial, mecanismos de evasão tumoral podem surgir durante a progressão da doença, permitindo sobrevivência e proliferação celular contínua. Esse fenômeno possui implicações terapêuticas importantes, especial-

mente no desenvolvimento de imunoterapias direcionadas, como os inibidores de *checkpoint* imunológico, que vêm demonstrando resultados promissores em tumores classificados como MSI-alto e deficientes do sistema MMR (PASTOR; SCHLOM, 2021).

Além dos fatores genéticos clássicos, pesquisas recentes vêm explorando a influência da microbiota intestinal na carcinogênese associada à Síndrome de Lynch. Alterações na composição microbiana intestinal parecem modular processos inflamatórios, integridade epitelial e metabolismo celular, podendo influenciar susceptibilidade tumoral em indivíduos geneticamente predispostos (LI *et al.,* 2021). Embora esses mecanismos ainda estejam em investigação, os achados sugerem interação complexa entre predisposição genética, ambiente intestinal e progressão neoplásica.

Outro avanço importante refere-se à incorporação de tecnologias de sequenciamento genético de nova geração (*Next Generation Sequencing* – NGS), que vêm permitindo identificação mais detalhada de variantes genéticas raras, biomarcadores moleculares e perfis específicos de progressão tumoral (ITO *et al.*, 2024). A aplicação dessas ferramentas fortalece abordagens de medicina personalizada, possibilitando melhor definição prognóstica e desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas individualizadas (ABILDGAARD *et al.*, 2023).

Dessa maneira, a compreensão aprofundada das bases genéticas e fisiopatológicas da Síndrome de Lynch constitui elemento central para o entendimento do câncer colorretal hereditário. O reconhecimento dos mecanismos relacionados à deficiência do sistema MMR, à instabilidade de microssatélites, aos processos epigenéticos e às interações imunológicas e moleculares permitiu avanços expressivos no diagnóstico, rastreamento e manejo clínico da síndrome (ABILDGAARD *et al.,* 2023). Nesse contexto, a integração entre genética molecular, fisiopatologia tumoral e medicina personalizada representa uma das principais estratégias para redução da morbimortalidade e melhoria do prognóstico dos indivíduos acometidos.

Polipose Adenomatosa Familiar: genética e manifestações clínicas

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é uma síndrome hereditária de predisposição ao câncer colorretal caracterizada pelo desenvolvimento progressivo de múltiplos adenomas colorretais, geralmente em número superior a cem, associados a elevado risco de transformação maligna. A doença apresenta padrão de herança autossômica dominante e corresponde a aproximadamente 1% dos casos de câncer colorretal, sendo causada predominantemente por mutações germinativas no gene *adenomatous polyposis coli* (APC), localizado no cromossomo 5q21-q22. A elevada penetrância da síndrome faz com que, na ausência de intervenção adequada, o risco cumulativo de desenvolvimento de câncer colorretal se aproxime de 100% ao longo da vida (CHURCH *et al.*, 2025; YEN *et al.*, 2022).

O gene APC exerce importante função supressora tumoral por meio da regulação da via Wnt/β-catenina, mecanismo fundamental para o controle da proliferação e diferenciação celular no epitélio intestinal. Em condições fisiológicas, a proteína APC participa do complexo responsável pela degradação intracelular da β-catenina. Entretanto, mutações patogênicas promovem acúmulo dessa proteína no núcleo celular, resultando em ativação constitutiva de genes relacionados à proliferação celular e carcinogênese. Aproximadamente 20% a 30% dos casos de PAF decorrem de mutações de novo, sem história familiar previamente conhecida (DITONNO *et al.*, 2023).

A expressão clínica da PAF apresenta importante heterogeneidade fenotípica, frequentemente relacionada à localização da mutação no gene APC. A forma clássica caracteriza-se pelo desenvolvimento de centenas a milhares de pólipos adenomatosos distribuídos ao longo do cólon e reto, geralmente ainda durante a adolescência. Em contraste, a forma atenuada da PAF apresenta menor número de adenomas, acometimento predominante do cólon proximal e aparecimento mais tardio do câncer colorretal. Estudos demonstram significativa correlação genótipo-fenótipo, especialmente entre mutações localizadas na região central do gene APC e manifestações clínicas mais exuberantes. (KANTH *et al.*, 2022; YEN *et al.*, 2022).

As manifestações clínicas intestinais estão diretamente relacionadas à extensa polipose adenomatosa. Embora muitos pacientes permaneçam assintomáticos nos estágios iniciais, os sintomas mais frequentemente observados incluem sangramento retal, anemia ferropriva, diarreia, dor abdominal, alteração do hábito intestinal e perda ponderal. A progressão adenoma-carcinoma ocorre de maneira acelerada nesses indivíduos, tornando a PAF uma das síndromes hereditárias com maior risco de malignização colorretal (KARSTENSEN *et al.*, 2023).

Além do acometimento intestinal, a PAF apresenta amplo espectro de manifestações extracolônicas, responsáveis por importante morbidade. O trato gastrointestinal superior pode apresentar pólipos gástricos e adenomas duodenais, especialmente em região periampular, os quais representam relevante causa de mortalidade após a colectomia profilática. Outra manifestação de destaque corresponde aos tumores desmoides, lesões fibroproliferativas localmente agressivas frequentemente associadas a cirurgias abdominais prévias. Além disso, outras alterações extracolônicas incluem osteomas mandibulares, alterações dentárias, cistos epidermoides, hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina (CHRPE), adenomas da tireoide, hepatoblastoma e tumores do sistema nervoso central. A associação entre polipose intestinal, osteomas e tumores de partes moles caracteriza a síndrome de Gardner, considerada variante fenotípica da PAF. Já a associação com neoplasias cerebrais, especialmente meduloblastomas, é denominada síndrome de Turcot. (CHURCH *et al.*, 2025; KARSTENSEN *et al.*, 2023).

O diagnóstico da PAF baseia-se na associação entre história familiar, achados endoscópicos e testes moleculares. A identificação de múltiplos adenomas colorretais em indivíduos jovens deve levantar suspeita para síndromes hereditárias de predisposição ao câncer. Atualmente, o sequenciamento genético para pesquisa de mutações no gene APC possui papel fundamental na confirmação diagnóstica e na identificação precoce de familiares sob risco. Dessa forma, o reconhecimento das bases genéticas e das manifestações clínicas da PAF possui papel essencial na prevenção do câncer colorretal hereditário e no adequado seguimento multidisciplinar desses pacientes. (CHURCH *et al.*, 2025; YEN *et al.*, 2022).

Critérios diagnósticos e rastreamento familiar

O reconhecimento precoce das síndromes hereditárias associadas ao câncer colorretal representa uma etapa fundamental na prevenção, no diagnóstico precoce e na redução da mortalidade relacionada à doença. No caso da Síndrome de Lynch e da Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), responsáveis pela maior parte dos casos de câncer colorretal hereditário, a aplicação correta dos critérios diagnósticos, associada ao rastreamento familiar sistematizado, torna-se essencial para a identificação de indivíduos com alto risco. (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2025).

A investigação é particularmente importante em indivíduos com diagnóstico antes dos 50 anos de idade e também em famílias com múltiplos casos da doença em diferentes gerações. Além disso, deve-se dar atenção redobrada a pacientes com diagnóstico precoce de câncer colorretal, presença de tumores primários e história familiar de neoplasias associadas. (MONAHAN *et al.*, 2020).

Na Síndrome de Lynch, os critérios clínicos tradicionalmente utilizados incluem os critérios de Amsterdam II e os critérios revisados de Bethesda. Os critérios de Amsterdam II foram desenvolvidos com elevada especificidade para identificação familiar da síndrome e incluem: presença de pelo menos três familiares com neoplasias relacionadas à Síndrome de Lynch; acometimento de pelo menos duas gerações sucessivas; um dos casos diagnosticado antes dos 50 anos; e exclusão de Polipose Adenomatosa Familiar. As neoplasias relacionadas incluem câncer colorretal, câncer de endométrio, intestino delgado, ureter e pelve renal. Apesar de sua importância histórica, os critérios de Amsterdam II apresentam sensibilidade limitada, não sendo capazes de identificar todos os indivíduos afetados. Dessa forma, foram desenvolvidos os critérios revisados de Bethesda, utilizados principalmente para selecionar pacientes candidatos à investigação molecular complementar. Entre os critérios de Bethesda, destacam-se: câncer colorretal diagnosticado antes dos 50 anos; presença de tumores colorretais sincrônicos ou metacrônicos; histologia sugestiva de instabilidade de microssatélites em pacientes jovens; e história familiar positiva para neoplasias associadas à síndrome (GIARDIELLO *et al.*, 2014; MONAHAN *et al.*, 2020).

Atualmente, com os avanços das diretrizes internacionais, recomenda-se triagem universal para deficiência do sistema de reparo do DNA (*mismatch repair* – MMR) em todos os casos recém-diagnosticados de câncer colorretal. Essa investigação pode ser realizada por meio da pesquisa de instabilidade de microssatélites (MSI) ou pela imunohistoquímica das proteínas MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. Essa estratégia aumentou significativamente a capacidade diagnóstica da Síndrome de Lynch, sobretudo em indivíduos que não preenchem integralmente os critérios clínicos clássicos. (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2025).

O rastreamento familiar na Síndrome de Lynch possui papel central na prevenção do câncer colorretal, uma vez que a síndrome se caracteriza como condição autossômica dominante, na qual familiares de primeiro grau apresentam risco aproximado de 50% de herdar a variante patogênica. Assim, após a identificação de um caso, recomenda-se o aconselhamento familiar e a investigação direcionada aos parentes em risco. Nesses casos, indica-se a colonoscopia, principal método de vigilância desses indivíduos. Diretrizes atuais recomendam individualizar o início e o intervalo da colonoscopia conforme o gene envolvido: para MLH1 e MSH2, em geral aos 20–25 anos, ou 2–5 anos antes do caso mais precoce da família, com repetição a cada 1–2 anos; para MSH6 e PMS2, o início pode ser mais tardio, em torno de 30–35 anos, com intervalos de 1–3 anos, conforme a diretriz e o risco individual. Além do rastreamento colorretal, indivíduos com Síndrome de Lynch podem necessitar de acompanhamento para neoplasias extracolônicas, especialmente câncer de endométrio e ovário em mulheres. Dependendo da história familiar, podem ser indicadas estratégias complementares de vigilância ginecológica, urinária e gastrintestinal (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2025).

Na PAF os critérios diagnósticos baseiam-se principalmente na identificação de múltiplos adenomas colorretais, sendo o diagnóstico clás-

sico definido pela presença de 100 ou mais pólipos adenomatosos no cólon e reto. Apesar disso, existem formas atenuadas da doença que podem apresentar menor número de adenomas, dificultando o reconhecimento clínico precoce. (KANTH *et al.*, 2022; YEN *et al.*, 2022).

Sendo assim, o rastreamento familiar na PAF deve iniciar precocemente devido ao desenvolvimento dos pólipos ainda na adolescência. Em indivíduos pertencentes a famílias acometidas, recomenda-se a realização de retossigmoidoscopia ou colonoscopia periódica a partir dos 10 aos 12 anos de idade. Quando os adenomas são identificados, o seguimento passa a ser anual. A vigilância endoscópica contínua é fundamental na PAF devido ao risco extremamente elevado de progressão para câncer colorretal ao longo da vida. Além disso, indivíduos acometidos necessitam de acompanhamento para manifestações extracolônicas, incluindo adenomas duodenais, tumores desmoides e neoplasias da tireoide (CHURCH *et al.*, 2025; MONAHAN *et al.*, 2020).

Outro aspecto relevante refere-se ao rastreamento em cascata (*cascade screening*), estratégia baseada na investigação sistemática de familiares de indivíduos diagnosticados com síndromes hereditárias. Essa abordagem possibilita a identificação precoce de portadores assintomáticos e a implementação de medidas preventivas antes do desenvolvimento de neoplasias invasivas (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2025).

Dessa forma, os critérios diagnósticos clínicos e as estratégias de rastreamento familiar representam pilares fundamentais no manejo do câncer colorretal hereditário. A identificação precoce de indivíduos sob risco elevado permite a implementação de protocolos de vigilância adequados, contribuindo significativamente para a redução da incidência, o diagnóstico em estágios iniciais e a melhora da sobrevida desses pacientes (MONAHAN *et al.*, 2020).

Métodos diagnósticos moleculares e aconselhamento genético

O câncer colorretal hereditário representa aproximadamente 5–10% de todos os casos de neoplasia colorretal. As duas principais síndromes associadas são a Síndrome de Lynch e a PAF, ambas caracterizadas por herança autossômica dominante, alta penetrância e início precoce da doença. O reconhecimento dessas condições, através das técnicas de biologia molecular, permite não apenas o diagnóstico mais preciso, mas também precoce, além da implementação de estratégias eficazes de rastreamento, prevenção e tratamento individualizado, com impacto significativo na redução da mortalidade. Nesse contexto, os métodos diagnósticos moleculares e o aconselhamento genético tornaram-se pilares fundamentais no manejo dessas síndromes hereditárias (CHEN *et al.*, 2022; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2025).

Em particular, a síndrome de Lynch decorre de mutações germinativas em genes responsáveis pelo sistema de reparo de pareamento incorreto do DNA (*Mismatch Repair* – MMR), principalmente os genes MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, além de deleções nos genes EPCAM. Com a perda da função desses genes, ocorre o acúmulo de erros replicativos, especialmente em regiões repetitivas do DNA (microssatélites), fenômeno conhecido como instabilidade de microssatélites (MSI). Esse mecanismo resulta em hipermutabilidade genômica e carcinogênese acelerada (CHEN *et al.*, 2022).

Na síndrome de Lynch, a investigação inicia-se com testes de triagem no tecido tumoral, especialmente a análise de instabilidade de microssatélites (MSI) por PCR, que identifica tumores com deficiência no sistema de reparo do DNA (MMR). Paralelamente, a imuno-histoquímica (IHQ) avalia a expressão das proteínas

MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, sendo que a ausência de expressão de uma ou mais proteínas sugere deficiência funcional do gene correspondente (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2025).

A análise de MSI detecta alterações no comprimento de sequências repetitivas do DNA tumoral. Tumores podem ser classificados como MSI-high (MSI-H), MSI-low (MSI-L) ou estáveis (MSS). A presença de MSI-H é altamente sugestiva de deficiência do sistema MMR, mas não confirma isoladamente a Síndrome de Lynch, pois alterações esporádicas, especialmente a hipermetilação do promotor de MLH1, também podem produzir esse fenótipo (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2025).

Após a triagem tumoral, procede-se ao teste genético germinativo. O sequenciamento de nova geração (*Next Generation Sequencing* – NGS) revolucionou o diagnóstico molecular ao permitir análise simultânea de múltiplos genes associados a síndromes hereditárias. Atualmente, painéis multigênicos incluem genes MMR e outros genes relacionados à predisposição ao câncer colorretal hereditário. Nos casos com perda de MLH1, é mandatória a investigação de metilação do promotor de MLH1 ou mutação em BRAF, a fim de excluir formas esporádicas (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2025).

Já a PAF, ela é causada por mutações germinativas no gene APC, localizado no cromossomo 5q21-q22. A perda da função do APC promove proliferação celular descontrolada e formação de múltiplos pólipos adenomatosos no cólon, com risco praticamente inevitável de progressão para carcinoma na ausência de intervenção (DITONNO *et al.*, 2023).

Na polipose adenomatosa familiar, o diagnóstico molecular baseia-se principalmente na identificação de variantes germinativas patogênicas no gene APC. A investigação deve contemplar sequenciamento e análise de deleções/duplicações, pois parte das alterações envolve rearranjos maiores; técnicas como MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) podem complementar a análise e aumentar a sensibilidade diagnóstica (YEN *et al.*, 2022).

Em indivíduos com fenótipo de polipose, mas sem mutação detectável em APC, deve-se considerar investigação para outras síndromes de polipose, especialmente a polipose associada ao gene MUTYH (MAP), que apresenta padrão de herança autossômica recessiva. Nesses casos, o NGS com painéis multigênicos permite avaliação simultânea de APC, MUTYH, NTHL1, POLE, POLD1 e outros genes associados à predisposição hereditária ao câncer colorretal (CHEN *et al.*, 2022; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2025).

A avaliação molecular deve sempre ser integrada à correlação clínico-endoscópica, sendo a presença de centenas a milhares de pólipos adenomatosos à colonoscopia altamente sugestiva da forma clássica da PAF, mesmo antes da confirmação genética. Dessa forma, a abordagem diagnóstica dessas síndromes é baseada na integração entre achados moleculares e clínicos, permitindo diagnóstico preciso, identificação de familiares em risco e implementação de estratégias preventivas eficazes (YEN *et al.*, 2022).

O aconselhamento genético é um componente central no manejo das síndromes hereditárias de câncer colorretal, envolvendo avaliação de risco, testagem e seguimento longitudinal. As indicações para aconselhamento são: diagnóstico de câncer colorretal antes dos 50 anos, história familiar sugestiva de herança autossômica dominante, presença de múltiplos tumores relacionados e polipose intestinal. Avaliar o risco familiar, com a construção do heredograma com pelo menos três gerações é essencial e são muito usados os critérios clínicos

como os de Amsterdã II e Bethesda revisados (SYNGAL *et al.*, 2015).

As estratégias de rastreamento e prevenção na Síndrome de Lynch incluem colonoscopia periódica, com idade de início e intervalo ajustados ao gene envolvido e à história familiar, além da avaliação individualizada do risco de neoplasias extracolônicas. Na PAF, a vigilância endoscópica inicia-se precocemente e a cirurgia profilática é indicada conforme a carga de pólipos, possibilidade de controle endoscópico e acometimento retal, mantendo-se o rastreamento de manifestações extracolônicas (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2025; CHURCH *et al.*, 2025).

Além disso, o aconselhamento deve abordar aspectos reprodutivos, incluindo diagnóstico genético pré-implantacional (PGT-M) e diagnóstico pré-natal, especialmente em famílias com histórico de formas agressivas da doença (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2025).

A integração entre métodos moleculares e aconselhamento genético é fundamental no manejo do câncer colorretal hereditário. A identificação precoce de indivíduos em risco permite intervenções preventivas eficazes, reduzindo significativamente a morbimortalidade associada. A prática clínica moderna exige abordagem multidisciplinar, envolvendo oncologistas, geneticistas, gastroenterologistas e profissionais de saúde mental, consolidando a oncogenética como pilar essencial da medicina de precisão (CHEN *et al.*, 2022).

Tratamento, seguimento e perspectivas futuras no câncer colorretal hereditário

O câncer colorretal hereditário compreende síndromes genéticas associadas ao aumento do risco de neoplasias colorretais, destacando-se a Síndrome de Lynch e a PAF. O manejo dessas condições envolve estratégias de prevenção, rastreamento, tratamento cirúrgico e acompanhamento contínuo, visando reduzir a morbimortalidade e proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes. A abordagem terapêutica deve ser individualizada, considerando o perfil genético, a idade do paciente, a presença de lesões malignas e o risco de desenvolvimento de novos tumores (KIM & BODMER, 2021).

Na Síndrome de Lynch, o tratamento do câncer colorretal segue princípios semelhantes aos utilizados nos tumores esporádicos, porém com maior atenção ao risco elevado de tumores sincrônicos e metacrônicos. A colectomia segmentar pode ser realizada em casos selecionados, entretanto muitos especialistas recomendam colectomias ampliadas devido à maior probabilidade de novos cânceres ao longo da vida. Além do tratamento cirúrgico, pacientes com Síndrome de Lynch devem realizar colonoscopia periódica, geralmente a cada um ou dois anos, permitindo diagnóstico precoce e remoção de lesões precursoras (NOLANO *et al.*, 2023).

Nos últimos anos, a imunoterapia passou a representar um importante avanço terapêutico na Síndrome de Lynch. Tumores associados à deficiência do sistema de reparo do DNA apresentam alta instabilidade de microssatélites, característica relacionada à melhor resposta aos inibidores de checkpoint imunológico, como pembrolizumabe e nivolumabe. Estudos recentes demonstram resultados promissores no controle tumoral e aumento da sobrevida desses pacientes, consolidando a medicina personalizada como uma das principais perspectivas futuras no tratamento do câncer colorretal hereditário (THERKILDSEN *et al.*, 2021).

Na PAF, o tratamento possui caráter predominantemente preventivo, visto que os pacientes apresentam centenas a milhares de pólipos adenomatosos e risco próximo de 100% de evolução para câncer colorretal quando não tratados. A colectomia profilática é considerada a

principal medida terapêutica, podendo ser realizada por meio de proctocolectomia total ou colectomia com preservação retal, dependendo da extensão da doença e das características clínicas do paciente. Após o procedimento cirúrgico, o seguimento continua sendo indispensável, já que ainda existe risco de desenvolvimento de adenomas e neoplasias em segmentos remanescentes do trato gastrointestinal (DITONNO *et al.*, 2023).

O seguimento dos indivíduos com câncer colorretal hereditário deve ocorrer de forma multidisciplinar, envolvendo médicos, geneticistas, psicólogos e profissionais da enfermagem. O aconselhamento genético possui papel fundamental tanto para os pacientes quanto para seus familiares, permitindo identificação precoce de indivíduos de risco e implementação de medidas preventivas adequadas. Além disso, o avanço dos testes moleculares e das terapias-alvo tende a ampliar as possibilidades diagnósticas e terapêuticas nos próximos anos, favorecendo intervenções cada vez mais precoces e eficazes (ABILDGAARD *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

A análise das principais síndromes de câncer colorretal hereditário evidencia que o reconhecimento precoce da Síndrome de Lynch e da PAF modifica de forma relevante a prevenção, o diagnóstico e o tratamento. A caracterização molecular, associada à história familiar e aos achados endoscópicos, permite identificar indivíduos assintomáticos sob risco e instituir vigilância antes do desenvolvimento de neoplasias invasivas. Na Síndrome de Lynch, a deficiência do sistema MMR e a instabilidade de microssatélites têm implicações diagnósticas e terapêuticas, inclusive para seleção de imunoterapia em cenários apropriados. Na PAF, a elevada carga de adenomas torna indispensáveis a vigilância precoce e a avaliação oportuna de cirurgia profilática. O seguimento deve permanecer individualizado e multidisciplinar, considerando o gene envolvido, o fenótipo, a história familiar e as manifestações extracolônicas. A expansão dos painéis multigênicos e o refinamento da medicina de precisão tendem a ampliar a identificação de famílias em risco e a personalização das estratégias de prevenção e tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABILDGAARD, A.B. *et al.* Lynch syndrome, molecular mechanisms and variant classification. British Journal of Cancer, v. 128, p. 726–734, 2023. DOI: 10.1038/s41416-022-02050-5.

CASTILLO-ITURRA, J. *et al.* Colonoscopic surveillance in Lynch syndrome: guidelines in perspective. Familial Cancer, v. 23, p. 459–468, 2024. DOI: 10.1007/s10689-024-00414-y.

CHEN, L. *et al.* Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics and precision medicine. Biomedicines, v. 10, n. 12, p. 3207, 2022. DOI: 10.3390/biomedicines10123207.

CHURCH, J. *et al.* Management of inherited adenomatous polyposis syndromes. Diseases of the Colon & Rectum, v. 68, n. 2, p. 173–199, 2025. DOI: 10.1097/DCR.0000000000003072.

DITONNO, I. *et al.* Molecular pathways of carcinogenesis in familial adenomatous polyposis. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 6, p. 5687, 2023. DOI: 10.3390/ijms24065687.

GIARDIELLO, F.M. *et al.* Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome. Gastroenterology, v. 147, n. 2, p. 502–526, 2014. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.001.

HELDERMAN, N.C. *et al.* The diverse molecular profiles of Lynch syndrome-associated colorectal cancers are highly dependent on underlying germline mismatch repair mutations. Critical Reviews in Oncology/Hematology, v. 163, p. 103338, 2021. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103338.

ITO, T. *et al.* Incidence and molecular characteristics of deficient mismatch repair conditions across nine different tumors and identification of germline variants involved in Lynch-like syndrome. International Journal of Clinical Oncology, v. 29, p. 953–963, 2024. DOI: 10.1007/s10147-024-02518-y.

KANTH, P. *et al.* Hereditary colorectal polyposis and cancer syndromes: a primer on diagnosis and management. The American Journal of Gastroenterology, v. 117, n. 10, p. 1578–1598, 2022. DOI: 10.1038/ajg.2017.212.

KARSTENSEN, J.G. *et al.* Cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Gastroenterology, v. 165, n. 3, p. 681–695, 2023. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.010.

KIM, J.C.; BODMER, W.F. Genotypic and phenotypic characteristics of hereditary colorectal cancer. Annals of Coloproctology, v. 37, n. 6, p. 368–381, 2021. DOI: 10.3393/ac.2021.00878.0125.

LI, X. *et al.* Recent advances in Lynch syndrome. Experimental Hematology & Oncology, v. 10, n. 1, p. 37, 2021. DOI: 10.1186/s40164-021-00231-4.

MIOLO, G. *et al.* Null mismatch repair proteins expression reveals the temporal molecular events in Lynch syndrome-related cancers. Diagnostics, v. 14, n. 9, p. 888, 2024. DOI: 10.3390/diagnostics14090888.

MONAHAN, K.J. *et al.* Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the BSG/ACPGBI/UKCGG. Gut, v. 69, n. 3, p. 411–444, 2020. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319915.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Genetics of colorectal cancer (PDQ®): health professional version. Bethesda: National Cancer Institute, 2025.

NOLANO, A. *et al.* Hereditary colorectal cancer: state of the art in Lynch syndrome. Cancers, v. 15, n. 1, p. 75, 2023. DOI: 10.3390/cancers15010075.

PALLATT, S. *et al.* A brief review of Lynch syndrome: understanding the dual cancer risk between endometrial and colorectal cancer. Oncology Reviews, v. 19, 1549416, 2025. DOI: 10.3389/or.2025.1549416.

PASTOR, D.M.; SCHLOM, J. Immunology of Lynch Syndrome. Current Oncology Reports, v. 23, n. 8, 2021. DOI: 10.1007/s11912-021-01085-z.

SYNGAL, S. *et al.* ACG Clinical Guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. The American Journal of Gastroenterology, v. 110, n. 2, p. 223–262, 2015. DOI: 10.1038/ajg.2014.435.

THERKILDSEN, C. *et al.* An update on immune checkpoint therapy for the treatment of Lynch syndrome. Clinical and Experimental Gastroenterology, v. 14, p. 181–197, 2021. DOI: 10.2147/CEG.S278054.

YEN, T. *et al.* APC-Associated Polyposis Conditions. In: ADAM, M. P. *et al.* GeneReviews®. Seattle: University of Washington, 2022.