

Edição XVI

Oncologia e Hematologia

Capítulo 7

NEOPLASIAS HEREDITÁRIAS: DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO EM JOVENS

ANA CAROLINA MALDANER GRAEFF¹
ÁDRIA CARVALHO MONTEIRO¹
CINDY GIACOMELLI RIGO¹
EMANUELI LIVINALI ROSALEN¹
FERNANDA AUGUSTA DE BORTOLI DE CAMPOS¹
GABRIELE ROSSO FONTANA²
GABRIELI TONETTI CASONATTO²
GUSTAVO RATZLAFF BUENO¹
ISABELLA GOI SCARTON MONTEIRO¹
JENNIFER GABRIELLI LANZZARINI¹
LAURA WAVZENKIEVICZ²
LEONARDO RICCI CAIROS¹
MILENA MORAES¹
NATÁLIA GHETTINO¹
VITÓRIA PANIZ²

¹Discente - Medicina na Universidade de Passo Fundo.

²Discente – Medicina na Atitus Educação.

Palavras-Chave: Oncologia; Neoplasias Hereditárias; Jovens.

DOI

10.59290/9052532108

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As neoplasias hereditárias representam um conjunto de condições clínicas de grande importância no cenário oncológico atual, especialmente quando acometem indivíduos jovens. Estima-se que 10 a 15% de todos os tumores malignos são hereditários, configurando, assim, um subconjunto de grande valor epidemiológico. Dessa forma, o rastreamento dessas síndromes permite não apenas o diagnóstico precoce, mas também o desenvolvimento de estratégias de manejo direcionadas a defeitos germinativos específicos, ampliando a capacidade de prevenção e intervenção em estágios iniciais da doença (PONTI *et al.*, 2023).

Ultimamente, observa-se um aumento na incidência de variadas neoplasias em jovens, sobretudo o câncer colorretal de início precoce. Apesar da maioria dos casos serem esporádicos, síndromes hereditárias como a Síndrome de Lynch (SL) e a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) são responsáveis por 2 a 5% de todos os cânceres colorretais, podendo representar até 14 a 30% dos casos diagnosticados antes dos 50 anos. Nesse viés, esses tumores constantemente possuem comportamento mais agressivo, com estágios avançados ao diagnóstico, configurando desafios no manejo clínico (LUNDQVIST, *et al.*, 2022). Ademais, a PAF caracteriza-se pela formação de centenas a milhares de adenomas colorretais na adolescência, tendo risco de progressão aproximado de 100% para câncer colorretal antes dos 45 anos, caso não tenha uma intervenção cirúrgica profilática (AELVOET, *et al.*, 2022).

Outrossim, a Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) faz parte das síndromes hereditárias de predisposição ao câncer e apresenta um risco elevado de neoplasias de início precoce, principalmente para sarcomas, tumores do sistema nervoso central, carcinomas adrenocorticais e

câncer de mama, possuindo uma incidência global quase 24 vezes maior em comparação à população geral. (ACHATZ, *et al.*, 2025). Acerca dessa lógica, a Síndrome do Câncer Hereditário de Mama e Ovário (HBOC), também constitui uma importante condição genética, correspondendo em torno de 15% dos casos de câncer de mama, além de possuir risco aumentado para tumores mamários e ovarianos antes dos 50 anos, e maior predisposição para melanoma, câncer de pâncreas e próstata (YOSHIDA, 2021).

Portanto, este capítulo tem como objetivo descrever os principais aspectos genéticos, clínicos e diagnósticos das síndromes: de Lynch, do Câncer Hereditário de Mama e Ovário, de Li-Fraumeni e da Polipose Adenomatosa Familiar. Além disso, busca destacar o impacto epidemiológico e social, evidenciando a relevância da discussão das formas de rastreamento e terapêutica dessas condições ascendentes na população hodierna.

MÉTODO

O seguinte capítulo caracteriza-se como um estudo descritivo de revisão de literatura, o qual analisou acerca de neoplasias hereditárias em pacientes jovens, enfatizando desafios no diagnóstico e formas de prevenção e buscou artigos acerca do tema por meio das bases de dados como PubMed, UpToDate e SciELO. Foram utilizados descritores relacionados a essa condição para uma pesquisa mais seletiva tais como “oncologia”, “neoplasias hereditárias”, “diagnóstico”, “manejo”, “pacientes adultos jovens”, “fatores de risco”. Os critérios de inclusão envolveram artigos publicados de 2020 até o mês de outubro de 2025, artigos publicados em português, espanhol e inglês. Foram selecionados artigos que abordassem de forma clara este tema, que tivessem o texto na íntegra por acesso gratuito e que atendessem à proposta do capítulo.

lo. Ao total, foram selecionados 23 artigos principais que foram citados ao decorrer deste trabalho, conforme critérios de inclusão e exclusão abordados previamente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bases genéticas

As síndromes de câncer hereditário (SCH) correspondem a cerca de 10% de todos os cânceres, embora muitas vezes não sejam reconhecidas de forma adequada. Elas surgem a partir de mutações que aumentam a predisposição ao desenvolvimento de tumores malignos e, na maioria dos casos, seguem um padrão de herança autossômica dominante, conferindo 50% de risco de transmissão aos descendentes (GARUTTI *et al.*, 2023).

As mutações humanas podem surgir em dois contextos: na linhagem germinativa e nas células somáticas. As mutações germinativas, presentes em óvulos, espermatozoides e suas células precursoras, são herdáveis e desempenham papel fundamental nas SCH. Já as mutações somáticas surgem em células do corpo ao longo da vida, não são transmitidas à prole e podem levar ao desenvolvimento de câncer (MEYERSON *et al.*, 2020). Assim, tanto as mutações germinativas quanto as somáticas têm impacto significativo na saúde.

Diversos genes estão associados às neoplasias hereditárias. Entre os mais estudados estão: BRCA1 e BRCA2 (ligados à síndrome de câncer de mama e ovário hereditário), MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e EPCAM (relacionados à Síndrome de Lynch), TP53 (Síndrome de Li-Fraumeni), além de PALB2, ATM, CHEK2, PTEN, CDH1, STK11 e MUTYH — este último associado à polipose e com padrão de herança recessivo (GARUTTI *et al.*, 2023).

A Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditário é causada principalmente por vari-

antes patogênicas em BRCA1 e BRCA2, responsáveis por quase 30% dos casos de câncer de mama hereditário. Variações em outros genes, como TP53, CHEK2, ATM, STK11, PALB2 e PTEN, também contribuem para aumentar o risco, evidenciando a complexidade das bases genéticas dessa doença. Ao longo da vida, portadoras de variantes patogênicas em BRCA1 ou BRCA2 podem apresentar até 85% de risco de desenvolver câncer de mama. Para câncer de ovário, o risco pode chegar a 46% em BRCA1 e 20% em BRCA2. Os genes BRCA participam de mecanismos essenciais de reparo do DNA, regulação do ciclo celular e controle da expressão gênica, atuando como importantes supressores tumorais (FREITAS *et al.*, 2025).

Outras síndromes genéticas também aumentam o risco de câncer de mama. A Síndrome de Li-Fraumeni, causada por variantes no gene TP53, pode elevar esse risco a até 85% (GARUTTI *et al.*, 2023). O TP53, frequentemente chamado de “guardião do genoma”, codifica uma proteína supressora tumoral envolvida na parada do ciclo celular, reparo do DNA, senescência, apoptose e regulação metabólica (FREBOURG *et al.*, 2020).

A Síndrome de Lynch, responsável por cerca de 3% dos cânceres colorretais, decorre de mutações germinativas nos genes de reparo de erros de pareamento MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. A perda da função dessas proteínas compromete o reparo do DNA, gera instabilidade de microssatélites e leva a um estado de hipermutabilidade, favorecendo a carcinogênese (GARUTTI *et al.*, 2023).

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é outro exemplo de SCH, resultando de uma mutação germinativa no gene APC. Esse gene supressor tumoral participa do controle da adesão celular e da regulação da interação entre β -catenina e E-caderina. A PAF se caracteriza pelo surgimento, ainda na adolescência, de centenas

a milhares de adenomas colorretais que, sem intervenção, quase inevitavelmente evoluem para carcinoma (GARUTTI *et al.*, 2023).

Síndrome de Lynch

A Síndrome de Lynch (SL), ou *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer* (HNPCC), é uma condição hereditária causada por variantes patogênicas germinativas nos genes de reparo de incompatibilidades do DNA — MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 — ou por deleções no gene EPCAM, configurando um padrão de herança autossômica dominante. Trata-se de uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer colorretal e endometrial com maior prevalência, mas ainda assim pode aumentar o risco de malignidades como câncer de ovário, próstata, trato urinário, estômago, pâncreas, intestino delgado, cérebro e pele. O câncer colorretal associado à SL apresenta peculiaridades clínicas relevantes, surgindo precocemente — geralmente entre 44 e 61 anos — e predominantemente no cólon proximal, com progressão acelerada de adenocarcinoma, estimada em cerca de 35 meses, em contraste quando comparado com os 10 a 15 anos observados nos casos esporádicos. Entre portadores de mutações patogênicas em MLH1, MSH2 ou MSH6, o risco cumulativo de câncer colorretal aos 70 anos pode variar entre 20% e 60%, dependendo do gene afetado e do sexo do portador (COSTA *et al.*, 2023).

Embora não existam critérios diagnósticos universais, a suspeita clínica deve ser levantada em indivíduos com câncer colorretal ou endometrial antes dos 50 anos, história familiar sugestiva envolvendo tumores do espectro da síndrome em múltiplas gerações, ou em casos de tumores sincrônicos ou metacrônicos. A análise inicial inclui a investigação de deficiência no sistema de reparo do DNA por meio de imunohistoquímica e testes de instabilidade de mi-

crossatélites, que possibilitam identificar perda de expressão das proteínas MMR e direcionar o diagnóstico molecular definitivo. A maioria dos portadores pode permanecer assintomática por muitos anos, o que destaca a importância da detecção precoce e da vigilância ativa em famílias de alto risco (KASTRINOS *et al.*, 2021).

Uma vez confirmado o diagnóstico, o manejo envolve estratégias de vigilância rigorosa, com colonoscopias realizadas a cada 1 a 3 anos, iniciando entre 25 e 35 anos, dada a rápida evolução tumoral associada à síndrome. Recomenda-se ainda exame clínico anual a partir dos 25 a 30 anos, com atualização periódica do histórico familiar e acompanhamento por profissionais familiarizados com as manifestações da SL. Após a identificação de um caso índice, inicia-se o teste genético em cascata para familiares de primeiro grau, permitindo reconhecer precocemente novos portadores e instituir medidas preventivas antes do surgimento da malignidade. Medidas gerais de redução de risco, como cessação do tabagismo, atividade física regular, dieta equilibrada, manutenção de peso saudável, limitação do consumo de álcool, vacinação adequada e proteção solar, também devem ser discutidas, embora os dados específicos sobre o impacto dessas modificações em portadores da síndrome ainda sejam limitados (COSTA *et al.*, 2023).

Nas mulheres, o risco aumentado — estimado entre 40% e 60% — de câncer endometrial torna fundamental o acompanhamento anual com ginecologista, podendo-se considerar ultrassonografia transvaginal ou biópsia endometrial em situações selecionadas. Entretanto, o rastreamento rotineiro não é universalmente recomendado devido ao risco de sobrediagnóstico e baixa relação custo-efetividade, sendo que a cirurgia redutora de risco pode ser indicada para aquelas que já completaram a paridade ou optam por medidas mais definitivas. Assim, a

abordagem integrada e multidisciplinar é essencial para reduzir a morbimortalidade associada à Síndrome de Lynch, garantir intervenção precoce e oferecer suporte clínico, educacional e psicossocial às famílias afetadas (UPTODATE, 2025).

Síndrome de Li-Fraumeni

A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é uma condição genética hereditária que se manifesta por neoplasias malignas, geralmente em idade precoce. Isso ocorre devido a mutações em um gene responsável pela supressão tumoral, resultando em uma predisposição aumentada ao desenvolvimento de neoplasias malignas durante toda a vida do paciente. Esse gene, por ser de herança autossômica dominante, comumente se manifesta em mais de um membro da mesma família (EVANS & HANSON, 2025). Por esses motivos, é de extrema importância o rastreamento e acompanhamento do paciente e de seus familiares periodicamente após a confirmação com testes genéticos. Existe ainda a dificuldade no diagnóstico, que requer alta suspeição e atenção a critérios de investigação, já que as manifestações neoplásicas são tão distintas e podem ter diversos outros fatores causais, muito mais prevalentes que a síndrome genética (FREBOURG *et al.*, 2020).

A doença se inicia com uma mutação ou deleção do gene nomeado Tumor Protein 53 (TP53 ou P53), localizado no cromossomo 17p13.1, ou pela herança desse gene já mutado, e essa alteração se multiplica e prolifera pelos meios de divisão celular, inclusive de células germinativas (AEDMA & KASI, 2023). O gene P53 é, em condições normais, responsável por retardar o ciclo celular de células malignas e sinalizar para o início da apoptose, ou seja, a morte celular programada. Portanto, a falta desse gene ou a falha na sua função permite a proliferação e multiplicação de células atípicas e o

crescimento de tumores (EVANS & HANSON, 2025).

Pacientes portadores da Síndrome de Li-Fraumeni desenvolvem câncer de forma mais frequente e mais precoce em relação à população geral. Diversos tumores podem ser relacionados à doença, sendo os mais característicos: sarcomas ósseos e de tecidos moles, câncer de mama, tumores de sistema nervoso central e tumores adrenocorticais (EVANS & HANSON, 2025). Estudos demonstraram que o risco de desenvolvimento de qualquer tipo de neoplasia maligna até os 50 anos de idade é de 92,4% para mulheres e 59,7% para homens, e é estimado que 50% dos tumores relacionados à SLF ocorreram aos 30-31 anos em mulheres e aos 46 anos em homens, com uma média de idade de início da primeira neoplasia de 28 e 17 anos, respectivamente (SCHNEIDER *et al.*, 2025). Além disso, o risco de desenvolvimento de um segundo tumor primário também é bastante aumentado, e ocorre em mais de 40% dos portadores da variante genética do TP53, com intervalos de tempo muito variáveis entre os tumores, e frequentemente após tratamentos baseados em quimio ou radioterapia (FREBOURG *et al.*, 2020; SCHNEIDER *et al.*, 2025).

O diagnóstico da SLA se dá por critérios clínicos e testes genéticos, com um painel multigênico ou um sequenciamento de gene único, para a identificação de variante patogênica, deleção ou duplicação do gene P53 (SCHNEIDER *et al.*, 2025). O avanço desses testes tem permitido um maior número de diagnósticos, no entanto, ainda não são de amplo acesso, e são indicados quando preenchidos critérios de suspeição clínica, com base nos critérios clássicos, baseados na descrição original da síndrome de Li-Fraumeni, ou nos critérios de Chompret, desenvolvidos mais recentemente, que são mais abrangentes e permitem ampliar os casos suspeitos (EVANS & HANSON, 2025).

Com base nessa pré-seleção clínica, os pacientes são referenciados a aconselhamento genético sempre que houver risco de um P53 de variante patogênica familiar, onde será definida, individualmente, a necessidade dos testes genéticos, que detectam apenas cerca de 70% a 75% dos casos, ou a investigação de diagnósticos diferenciais. Se os testes confirmarem a presença da mutação, os pacientes devem ser aconselhados com relação ao acompanhamento e rastreio periódico de neoplasias, assim como pacientes de alto risco, com histórico prévio pessoal ou familiar de tumores relacionados à SLF (AEDMA e KASI, 2023; FREBOURG *et al.*, 2020). Para isso, podem ser utilizados exames complementares de imagem e laboratoriais, além do exame clínico, que é imprescindível. Existem protocolos, como o *Genetic Tumor Risk Syndromes* (GENTURIS) e o protocolo de Toronto, que ajudam o médico a definir a periodicidade e o tipo de exames necessários para esse rastreamento, com base no histórico pessoal, familiar, idade de diagnóstico e tipo de câncer (FREBOURG *et al.*, 2020).

A estratégia mais eficaz e que deve ser priorizada no controle da Síndrome de Li-Fraumeni é o acompanhamento e rastreio direcionado, atentando à minimização da perda de seguimento dos pacientes. Para isso, é de grande importância o reconhecimento das neoplasias características, dos padrões familiares da síndrome e a utilização dos critérios de suspeição clínica para boa indicação do aconselhamento genético e posterior investigação e acompanhamento contínuo, para fins de prevenção, detecção precoce e cura.

Polipose adenomatosa familiar

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é uma síndrome hereditária de predisposição ao câncer colorretal, causada por mutações germinativas no gene APC, com herança autossômica

dominante. O início geralmente ocorre na adolescência, com o aparecimento de dezenas a milhares de pólipos adenomatosos no cólon e reto, podendo evoluir para carcinoma antes dos 40 anos se não houver intervenção. Além das manifestações intestinais, podem ocorrer alterações extracolônicas, como pólipos gástricos, tumores desmoides, osteomas e lesões pigmentadas na retina, que auxiliam no reconhecimento clínico precoce (YEN *et al.*, 2022).

A suspeita de síndrome hereditária deve ser levantada diante de casos familiares de câncer colorretal precoce, presença de mais de 10 pólipos adenomatosos ou achados extracolônicos compatíveis. Em jovens, a ausência de sintomas específicos e a sobreposição com doenças intestinais benignas dificultam o diagnóstico inicial, exigindo investigação ativa em famílias com histórico sugestivo. A confirmação diagnóstica depende da análise molecular do gene APC, sendo o teste genético essencial não apenas para o paciente, mas também para o rastreamento de familiares em risco (ZAFFARONI *et al.*, 2024).

O rastreamento genético e o aconselhamento familiar constituem pilares fundamentais na prevenção da PAF. A detecção de mutações deve ser acompanhada por acompanhamento especializado, orientando a realização de colonoscopias seriadas a partir dos 12 anos e avaliação periódica de órgãos extracolônicos. O aconselhamento deve envolver discussões sobre herança, opções reprodutivas e impacto psicossocial do diagnóstico, especialmente em adolescentes. A abordagem multidisciplinar garante não apenas a prevenção do carcinoma colorretal, mas também o suporte emocional e educacional às famílias afetadas (KYRIAKIDIS *et al.*, 2023).

Câncer de mama e ovário hereditário

A síndrome de câncer de mama e ovário hereditário (HBOC) caracteriza-se por predisposi-

ção a tumores mamários e ovarianos com início mais precoce do que na população geral, representando uma parcela significativa dos casos hereditários de câncer de mama (YOSHIDA, 2020).

A portadora de variantes patogênicas em BRCA1 tende a apresentar tumores de início mais jovem e com maior frequência de fenótipo triple-negative, enquanto portadoras de BRCA2 apresentam maior associação com tumores hormônio-receptores positivos; estas diferenças moleculares influenciam tanto a apresentação clínica quanto decisões terapêuticas (DUBSKY *et al.*, 2024). Por esse motivo as diretrizes atuais recomendam vigilância intensificada em portadoras ou indivíduos de alto risco — com início de vigilância por imagem em idades precoces (ex.: ressonância/mamografia a partir da metade dos 20 anos em muitos protocolos) e discussão individualizada sobre medidas de redução de risco (como salpingo-ooforectomia profilática) conforme o genótipo e preferências da paciente (DALY *et al.*, 2023).

A suspeita de síndrome hereditária deve ser levantada por sinais clínicos e familiares objetivos, incluindo câncer de ovário em qualquer idade, diagnóstico de câncer de mama em idades jovens (especialmente ≤ 45 anos), carcinoma mamário triplo-negativo ou carcinoma de mama em homem, múltiplos primários relacionados na mesma pessoa ou ocorrência de casos relacionados em familiares de primeiro e segundo grau; esses padrões aumentam a probabilidade de um defeito germinativo de alto impacto (DUBSKY *et al.*, 2024). Além disso, um histórico familiar com vários casos de câncer de mama/ovário, presença de variantes fundadoras em populações específicas ou diagnóstico de tumores associados a outros genes de alta penetrância também deve orientar encaminhamento para avaliação genética (DALY *et al.*, 2023).

As ferramentas de rastreamento genético atuais baseiam-se em técnicas de sequenciamento de nova geração e painéis multigênicos que permitem identificar variantes patogênicas em BRCA1/2 e em outros genes de risco (ex.: PALB2, CHEK2, ATM), embora o uso de painéis aumente também a taxa de variantes de significado incerto (VUS), exigindo interpretação cuidadosa e seguimento (LERNER-ELLIS *et al.*, 2020). O aconselhamento genético pré e pós-teste é essencial para explicar implicações clínicas, opções de vigilância, medidas de redução de risco e para coordenar o rastreamento em parentes (*cascade testing*), e modelos de “*mainstreaming*” e de tele-genética têm sido propostos para ampliar o acesso sem perder a qualidade do suporte psico-genético. (DUBSKY *et al.*, 2024). Finalmente, as diretrizes clínicas recomendam que a decisão sobre quem testar e como gerir portadores seja tomada em contexto multidisciplinar (oncologia, genética, ginecologia, cirurgia e apoio psicológico), com ênfase em rastreamento familiar e em estratégias individualizadas de prevenção e tratamento (DALY *et al.*, 2023).

Estratégias de rastreamento

A vigilância intensificada é uma das principais estratégias utilizadas para reduzir a mortalidade associada às neoplasias hereditárias. Esse acompanhamento contínuo permite o diagnóstico precoce de tumores, muitas vezes antes do surgimento de sintomas clínicos, o que aumenta consideravelmente as chances de tratamento curativo.

Nos casos da síndrome de Lynch, o rastreamento deve incluir exames ginecológicos regulares, colonoscopias e ultrassonografia transvaginal, conforme a faixa etária e o risco individual. Essas medidas visam detectar lesões precursoras e neoplasias em estágio inicial, reduzindo a necessidade de intervenções mais agres-

sivas. Estudos recentes demonstram que protocolos estruturados de vigilância permitem a detecção precoce de tumores, o que potencialmente melhora os desfechos clínicos (OMRAN *et al.*, 2022).

As cirurgias redutoras de risco são indicadas quando a probabilidade de desenvolvimento de determinados tipos de câncer é elevada, mesmo com vigilância rigorosa. Esses procedimentos têm como objetivo remover órgãos ou tecidos com alta suscetibilidade tumoral antes do aparecimento de qualquer lesão.

Entre as intervenções mais estudadas estão a salpingo-ooforectomia profilática em mulheres portadoras de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, e a histerectomia associada à ooforectomia em portadoras da síndrome de Lynch. Ambas as cirurgias mostraram redução significativa da incidência de câncer ginecológico, além de contribuir para o aumento da sobrevida global dessas pacientes.

A escolha pelo momento ideal da cirurgia depende de fatores como idade, desejo reprodutivo e histórico familiar, sendo sempre necessária uma avaliação multidisciplinar. Estudos recentes destacam que essa conduta profilática é o método mais eficaz de prevenção para mulheres de alto risco, principalmente quando associada à vigilância regular e aconselhamento genético (CONTE *et al.*, 2023).

Já as terapias direcionadas têm revolucionado o manejo das neoplasias hereditárias ao permitirem abordagens específicas conforme o perfil molecular do tumor. Os inibidores de PARP se destacam no tratamento de pacientes com mutações nos genes BRCA1/2, atuando sobre o reparo do DNA e promovendo morte seletiva das células tumorais (MASTRODOMENICO *et al.*, 2023).

Além disso, em tumores com deficiência de reparo de mismatch, como os associados à síndrome de Lynch, as imunoterapias com inibido-

res de checkpoint demonstraram eficácia significativa, representando uma alternativa moderna e promissora para esses casos (MASTRODOMENICO *et al.*, 2023). Essas terapias individualizadas mostram que compreender o perfil genético de cada paciente é fundamental para orientar tanto o tratamento quanto as medidas preventivas.

CONCLUSÃO

As neoplasias hereditárias se apresentam de modo relevante na área da oncologia contemporânea, sendo sua crescente incidência na população jovem um fator desafiador. Primariamente, esse aumento da incidência de tumores em jovens ocorre pela manifestação de Síndromes de Câncer Hereditário (SCH) - Síndrome de Lynch (SL), Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), Síndrome de Li Fraumeni (SLF) e Câncer hereditário de Mama e Ovário (HBOC) - as quais apresentam uma série de características em comum que reforçam seu impacto. Tais características envolvem: manifestação familiar, comportamento agressivo, risco cumulativo ao longo da vida e início prematuro. Esses elementos corroboram os desafios clínicos e reforçam a importância do diagnóstico clínico precoce.

Considerando que as Síndromes de Câncer Hereditário têm como base alterações genéticas, é fundamental entender que sua ocorrência deriva de mutações em genes responsáveis pela supressão tumoral e pelo reparo do DNA. Os principais genes alterados, em cada síndrome são: MLH1 e MSH2 na Síndrome de Lynch; gene APC, na Polipose Adenomatosa Familiar; BRCA1 e BRCA2 na Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditário; variantes do TP53 na Síndrome de Li Fraumeni. O conhecimento das alterações desses genes promove um melhor rastreio, diagnóstico e, consequentemente, uma intervenção mais adequada.

Do ponto de vista epidemiológico, avalia-se que o tipo mais comum de lesão maligna são os tumores colorretais, associados diretamente à Síndrome de Lynch (SL) e a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF). Quanto a PAF, sua manifestação mais importante ocorre por meio do desenvolvimento de pólipos adenomatosos no cólon e reto que, se não abordados adequadamente, podem evoluir para câncer (CA) colorretal antes dos 40 anos. Sua suspeita se eleva a partir de achados em exames de colonoscopia ou outras manifestações extracolônicas, cujos sintomas são dificilmente notados em pacientes jovens. Esse fato ilustra o papel fundamental da investigação ativa em famílias com histórico de PAF ou CA colorretal. Assim como na PAF, manifestações de tumores colorretais e extracolônicos podem levantar suspeita de Síndrome de Lynch, outra síndrome oriunda de alterações em vias genéticas que exige um olhar vigilante a fim de evitar a evolução maligna do quadro.

No entanto, na ausência de lesões focais ou tipicamente colorretais, há tumores, como os derivados da Síndrome de Li Fraumeni (SLF), que podem se desenvolver de forma difusa. Provenientes de mutações no gene TP53, os pacientes podem desenvolver malignidades em múltiplos sítios. Tais tumores podem ser de diferentes tipos, podendo atingir os tecidos conjuntivos, Sistema Nervoso Central, até mesmo câncer de mama. Essa clínica variada deve ser avaliada com atenção, objetivando o melhor seguimento ao paciente.

Além dessas, a Síndrome de câncer de mama e ovário hereditário (HBOC) recebe grande

destaque e representa uma parcela significativa dos cânceres de mama na população jovem, sendo o fenótipo triple-negative o mais frequente - principalmente por variações no gene BRCA1. Portadoras de alterações em BRCA2 têm maior associação com tumores hormônio-receptores, características moleculares que guiam o tratamento. Nesse contexto, é indicada a vigilância intensificada em portadoras da alteração genética, pacientes de alto risco e aqueles com suspeita. Consideram-se fatores de suspeita da HBOC sinais clínicos e familiares objetivos, sendo CA de ovário em qualquer idade, CA de mama precoce, fenótipo *triple-negative*, histórico familiar e outros padrões cuja investigação é fundamental para a decisão terapêutica mais adequada.

Diante disso, a partir do entendimento clínico, epidemiológico e genético das Síndromes de Câncer Hereditário, vê-se a importância do estudo contínuo e atualizado de cada uma das síndromes e suas características, a fim de promover a detecção precoce e, conseqüentemente, evitar desfechos mais graves. Ademais, estratégias de prevenção como rastreamento intensificado, profilaxia e identificação de fatores de risco familiar são fundamentais para mitigar o efeito na população jovem. Baseado no discutido ao longo do capítulo, as estratégias de detecção e prevenção devem ser somadas a medidas terapêuticas acompanhadas de suporte psicológico e familiar, promovendo uma abordagem integrada e humanizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHATZ, M. I. *et al.* Update on cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Clinical Cancer Research*, v. 31, n. 10, p. 1831-1840, 2025. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-3301.
- AEDMA, S. K.; KASI, A. Li-Fraumeni Syndrome. Em: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, ago. 2023.
- AELVOET, A. S. *et al.* Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis: new insights. *Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology*, v. 58-59, p. 101793, 2022. DOI: 10.1016/j.bpg.2022.101793.
- CONTE, C. *et al.* Hereditary Women's Cancer: Management and Risk-Reducing Surgery. *Medicina*, v. 59, p. 300, 2023. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- COSTA, L. F. *et al.* Síndrome de Lynch: uma abordagem diagnóstica, evolução clínica e revisão. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 5, p. 21402-21409, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n5-168.
- DALY, M. B.; PAL, T.; MAXWELL, K. N. *et al.* NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 21, n. 10, p. 1000-1010, 2023. doi: 10.6004/jnccn.2023.0051.
- DUBSKY, P.; JACKISCH, C.; PALUCH-SHIMON, S. *et al.* BRCA genetic testing and counseling in breast cancer: how do we meet our patients' needs? *npj Breast Cancer*, v. 10, art. 77, 2024. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- EVANS, D. G.; HANSON, H. Li-Fraumeni Syndrome. Em: WEN, P. Y.; MAKI, R. G. (Ed.). *UpToDate*. Out. 2025. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/li-fraumeni-syndrome>. Acesso em: 15 nov. 2025. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- FREBOURG, T. *et al.* Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *European Journal of Human Genetics*, v. 28, p. 1379-1386, 2020. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- FREITAS, R. M. D. *et al.* Hereditary breast cancer – what we have learned in the last decade. *Mastology*, v. 31, p. e20210041, 2021. DOI: 10.29289/2594539420210041.
- GARUTTI, M. *et al.* Hereditary Cancer Syndromes: A Comprehensive Review with a Visual Tool. *Genes*, v. 14, n. 1025, p. 1-27, 2023. DOI: 10.3390/genes14051025.
- KASTRINOS, F. *et al.* Gene-specific variation in colorectal cancer surveillance strategies for Lynch syndrome. *Gastroenterology*, v. 161, n. 2, p. 453-462.e15, 2021. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.04.010.
- KYRIAKIDIS, F. *et al.* Updated perspectives on the diagnosis and management of familial adenomatous polyposis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, v. 19, p. 1-12, 2023. DOI: 10.2147/TCRM.S394061.
- LERNER-ELLIS, J.; MIGHTON, C.; LAZARO, C. *et al.* Multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer in the province of Ontario. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, v. 147, n. 3, p. 871-879, 2021. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- LUNDQVIST, E. *et al.* Hereditary evaluation and genetic counselling in young individuals with colorectal cancer in a population-based cohort. *Surgical Oncology*, v. 41, p. 101741, 2022. DOI: 10.1016/j.suronc.2022.101741.
- MASTRODOMENICO, L. *et al.* Personalized Systemic Therapies in Hereditary Cancer Syndromes. *Genes*, v. 14, p. 684, 2023. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- MEYERSON, W. *et al.* Origins and characterization of variants shared between databases of somatic and germline human mutations. *BMC Bioinformatics*, v. 21, n. 227, p. 1-22, 2020. DOI: 10.1186/s12859-020-3508-8.
- OMRAN, M. *et al.* Whole-Body MRI Surveillance—Baseline Findings in the Swedish Multicentre Hereditary TP53-Related Cancer Syndrome Study (SWEP53). *Cancers*, v. 14, p. 380, 2022. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.

PONTI, G. *et al.* Hereditary breast and ovarian cancer: from genes to personalized medicine. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 185, p. 154680, 2023. DOI: 10.1080/10408363.2023.2234488.

SCHNEIDER, K. *et al.* Li-Fraumeni Syndrome. Em: ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M. *et al.* (Ed.). *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, maio 2025.

UPTODATE, Inc. Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): Cancer screening and management. In: CONNOR, R. F. (Ed.). *UpToDate*. Wolters Kluwer, 2025. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/lynch-syndrome-hereditary-nonpolyposis-colorectal-cancer-cancer-screening-and-management>. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.

YEN, T. *et al.* APC-associated polyposis conditions. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, 2022. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.

YOSHIDA, R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*, v. 28, n. 6, p. 1167–1180, 2020. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.

ZAFFARONI, G. *et al.* Updated European guidelines for clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP), MUTYH-associated polyposis (MAP) and related syndromes. *British Journal of Surgery*, v. 111, n. 5, p. 523–539, 2024. DOI: 10.1093/bjs/znad059.