

# MUTAÇÕES EM GENES DE REPARO ASSOCIADAS AO DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER COLORRETAL: RASTREIO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

*Data de aceite: 01/02/2024*

### **Elisa Favalessa de Freitas**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Bianca Alves Cabral**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Dowglas Barros Pereira**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Vinicius Eduardo Daleprane**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Sumaya Scherrer Senna Caetano**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Taissa dos Santos Uchiya**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Gabriel Mendonça Santana**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Luana Santos Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Thomas Erik Santos Louro**

Escola Superior de Ciências da  
Santa Casa de Misericórdia de Vitória  
(EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

### **Matheus Correia Casotti**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Elizeu Fagundes de Carvalho**

Universidade do Estado do Rio de Janeiro  
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

### **Iúri Drumond Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Débora Dummer Meira**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O câncer colorretal é o terceiro mais comum no Brasil. Dentre suas causas, a Síndrome de Lynch (LS) é uma das mais comuns de predisposição genética ao câncer. Variantes patogênicas estão associadas aos genes de reparo *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* e/ou *EPCAM*. **RELATO DE CASO:** V.S., homem, 41 anos. Relata perda ponderal de 10 kg nos últimos 4 meses, associada

a hiporexia e necessidade de hemotransfusão. Tio materno diagnosticado com LS. **RESULTADOS:** O uso de ferramentas de predição digital indicaram que a associação dos genes *MSH2* e *EPCAM* mutados aumenta o risco de aparecimento de neoplasia colorretal. **DISCUSSÃO:** O rastreio e o seguimento do paciente deve seguir protocolos específicos para o câncer colorretal hereditário não-poliposo (HNPCC), a fim de garantir a sobrevivência do paciente. **CONCLUSÃO:** A HNPCC é uma doença complexa, que demanda diagnóstico precoce e acompanhamento rigoroso. Seu manejo ainda é um desafio para a medicina. **PALAVRAS-CHAVE:** Neoplasias Colorretais Hereditárias sem Polipose 1. Neoplasias Colorretais 2. Proteína 2 Homóloga a MutS 3. Molécula de Adesão da Célula Epitelial 4.

## MUTATIONS IN REPAIR GENES ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF COLORECTAL CANCER: SCREENING, DIAGNOSIS AND TREATMENT

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Colorectal cancer is the third most common cancer in Brazil. Among its causes, Lynch Syndrome (LS) is one of the most common genetic predispositions to cancer. Pathogenic variants are associated with the repair genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* and/or *EPCAM*. **CASE REPORT:** V.S., male, 41 years old. Reported massive weight loss of 10 kg in the last 4 months, associated with hyporexia and the need for blood transfusion. Maternal uncle diagnosed with LS. **RESULTS:** The use of digital prediction tools indicated that the association of mutated *MSH2* and *EPCAM* genes increases the risk of colorectal neoplasia. **DISCUSSION:** Patient screening and follow-up should follow specific protocols for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) in order to ensure patient survival. **CONCLUSION:** HNPCC is a complex disease that requires early diagnosis and close monitoring. Its management is still a challenge for medicine. **KEYWORDS:** Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis 1. Colorectal Neoplasms 2. MutS Homolog 2 Protein 3. Epithelial Cell Adhesion Molecule 4.

## INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é o terceiro mais frequente no Brasil e o mais incidente no mundo. Hábitos de vida regulares no país, como consumo habitual de álcool e de alimentos ultraprocessados são fatores de risco para o desenvolvimento do tumor, mas há parcela relevante de origem hereditária. Dentre as mais conhecidas, está a Síndrome de Lynch.<sup>1</sup>

Conhecida também como síndrome de câncer colorretal hereditário não-polipóide (*Hereditary non-polypoid colorectal cancer* — HNPCC em inglês), a Síndrome de Lynch foi descrita pela primeira vez ao final do século XIX pelo patologista Aldred Warthin.<sup>2</sup> Essa predisposição de herança autossômica dominante é causada por variantes patogênicas nos genes de reparo de pareamento de DNA, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* e/ou *EPCAM*, que aumentam o risco de desenvolvimento de alguns tipos de câncer, sendo o câncer colorretal o mais incidente.<sup>3</sup>

Embora inicialmente associada principalmente ao aumento dos riscos de câncer colorretal, a Síndrome de Lynch revela sua complexidade, predispondo os indivíduos a uma ampla gama de malignidades, incluindo câncer cerebral, pancreático, de intestino delgado, do trato urinário superior e de bexiga urinária. Dessa forma, a identificação de

seus portadores é crucial na prevenção do câncer e na redução das taxas de mortalidade relacionadas à doença ao possibilitar estratégias de prevenção, rastreamento e tratamento precoce.<sup>3</sup>

## RELATO DE CASO

V.S, homem, 41 anos, branco, medindo 1,80m e pesando 75kg. Relata internação no último mês após diarreia crônica, com raias de sangue, perda ponderal de 10 kg nos últimos 4 meses, acompanhada por hiporexia, com necessidade de hemotransfusão por anemia grave. Nega tabagismo. Informa consumo de 4 litros de cerveja por semana, desde os 30 anos. Nega outras comorbidades. Afirma que sua mãe faleceu aos 54 anos por complicações de câncer de endométrio e seu tio materno realizou gastrectomia total após diagnóstico de síndrome de Lynch. Seu pai, 68 anos, é diabético. Sua irmã, 40 anos, possui hipotireoidismo. É casado com uma mulher e possui um filho de 21 anos, hígido. Diante desse quadro, ele procurou um geneticista e foi confirmado por sequenciamento genético que tanto o paciente quanto seu tio apresentam mutações em *EPCAM* e *MSH2* (Figura 1).

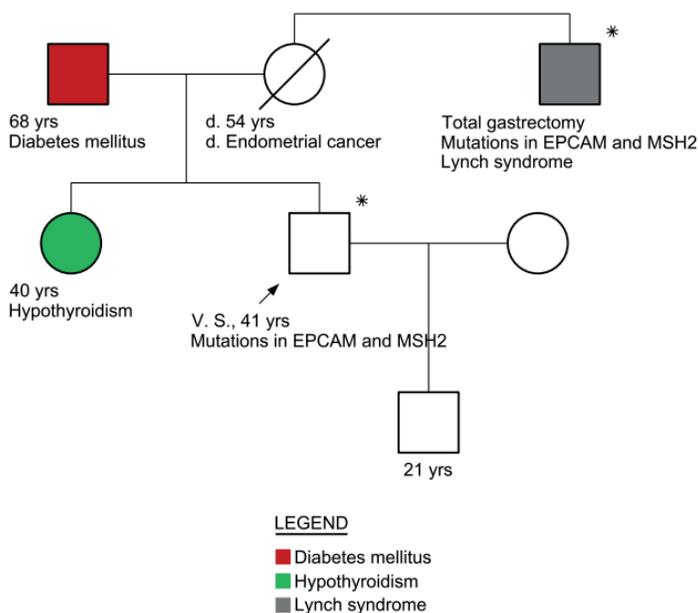


Figura 1. Heredograma do paciente descrito. O probando é indicado pela seta. Em cinza, está o tio com mutações similares e diagnóstico de Síndrome de Lynch.

Fonte: INVITAE.<sup>4</sup>

## RESULTADOS

A análise dos dados e da história familiar do paciente por meio de plataformas digitais revelou informações sobre o risco e a probabilidade do desenvolvimento de câncer nesse paciente. Os resultados apresentam uma visão abrangente e detalhada, permitindo uma avaliação mais precisa, sendo que cada plataforma é direcionada para uma área de enfoque específica, como história familiar ou sintomatologia.

### QCancer

Por meio da análise realizada na plataforma *QCancer*, foi possível inferir que existe um risco estimado de 23.88% do paciente em questão já apresentar um quadro de câncer não diagnosticado. A plataforma fornece uma classificação do risco associado a cada um dos tipos de câncer, incluindo colorretal, sanguíneo, pulmonar, entre outros. Destaca-se, particularmente, o risco de câncer colorretal, atingindo a marca de 22.43% para a possibilidade de o paciente apresentar um câncer colorretal não diagnosticado (Figura 2).<sup>5</sup>

Câncer	Tipo	Risco
Sem câncer		76,12%
Qualquer câncer		23,88%
	colorretal	22,43%
	sangue	0,67%
	outro	0,62%
	gastroesofágico	0,07%
	pulmão	0,02%
	pancreático	0,02%
	testicular	0,02%
	próstata	0,01%
	trato renal	0,01%

Figura 2. Tabela de resultados da análise da plataforma *QCancer*. A tabela demonstra haver um risco de 23.88% de que esse paciente já possua um câncer não diagnosticado de qualquer tipo. Há uma chance de 22,43% de que esse câncer seja colorretal.

Fonte: *QCancer*.<sup>5</sup>

### Ask2me

A plataforma *Ask2me* estima o risco de desenvolvimento de câncer da idade atual do paciente até os 85 anos de acordo com determinada mutação genética apresentada. Nesse caso, o paciente apresenta mutações em *EPCAM* (*Epithelial Cell Adhesion Molecule*) e *MSH2* (*MutS Homolog 2*). Variantes patogênicas de *EPCAM* e *MSH2* são responsáveis pela Síndrome de Lynch (Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose; HNPCC) (Figura 3).<sup>6</sup>

Para a mutação no gene *EPCAM*, que se relaciona com o câncer colorretal, a plataforma *Ask2me* mostra que o risco de desenvolvimento de câncer colorretal aumenta progressivamente até os 85 anos, sendo que, nessa idade, o risco é de 88,8% (Figuras 4 e 5).<sup>6</sup>

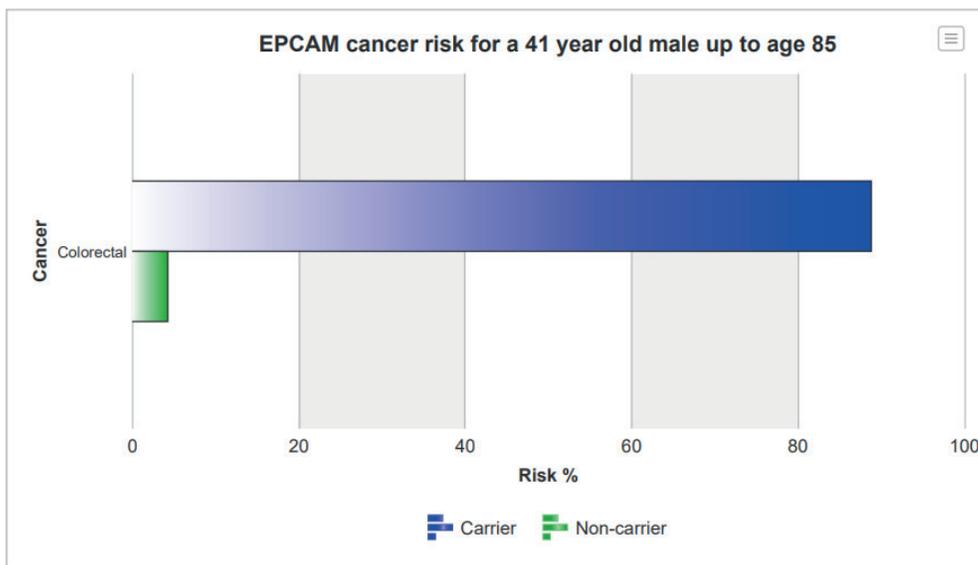


Figura 3. Gráfico com risco de desenvolvimento de câncer colorretal em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *EPCAM*. A primeira linha representa o risco para portadores da mutação, enquanto a segunda linha representa o risco para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores desta mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolver câncer colorretal ao longo da vida, em comparação com indivíduos não portadores.

Fonte: Ask2me.<sup>6</sup>

Age	Carrier %	Non-carrier %
46	15.49	0.1
51	29.73	0.3
56	43.38	0.62
61	56.29	1.02
66	67.8	1.56
71	77.35	2.23
76	83.46	2.98
81	86.91	3.72
85	88.8	4.24

Figura 4. Tabela com risco de desenvolvimento de câncer colorretal em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *EPCAM*. A primeira coluna representa o risco para portadores da mutação, enquanto a segunda coluna representa o risco para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores desta mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolver câncer colorretal ao longo da vida, em comparação com indivíduos não portadores.

Fonte: Ask2me.<sup>6</sup>

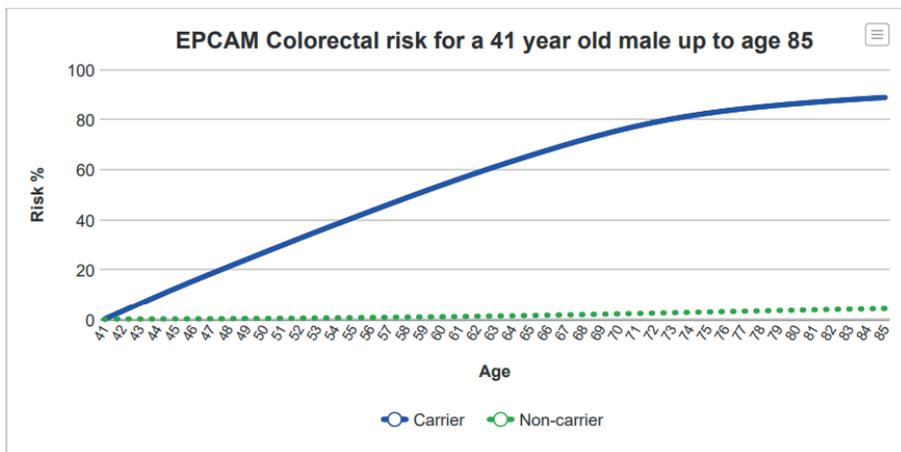


Figura 5. Gráfico com risco de desenvolvimento de câncer colorretal em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *EPCAM*. A linha azul representa o risco para portadores da mutação, enquanto a linha verde representa o risco para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores desta mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolver câncer colorretal ao longo da vida, em comparação com indivíduos não portadores.

Fonte: Ask2me.<sup>6</sup>

Já para a mutação no gene *MSH2*, a plataforma considera o risco de desenvolvimento dos cânceres cerebral, colorretal, pancreático, de intestino delgado, do trato urinário superior e de bexiga urinária (Figura 6).<sup>6</sup>

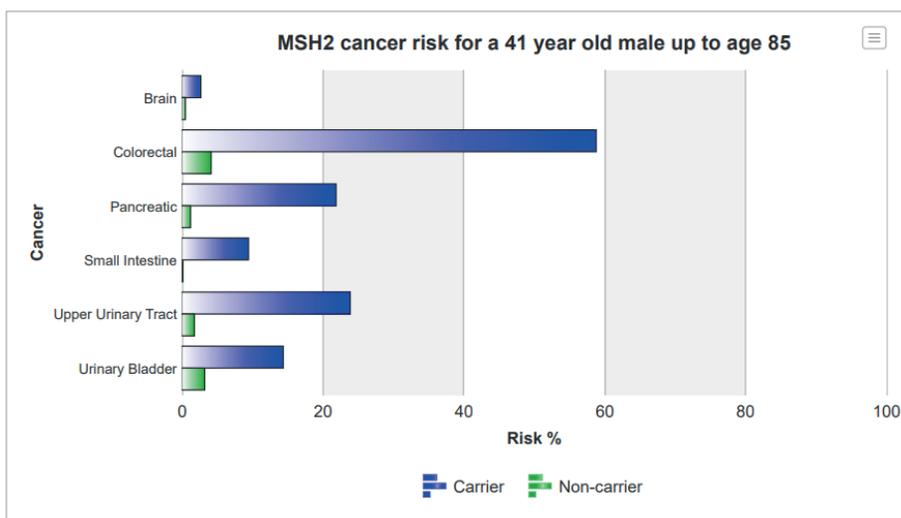


Figura 6. Gráfico com risco de desenvolvimento de câncer cerebral, colorretal, pancreático, de intestino delgado, do trato urinário superior e de bexiga urinária em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. As linhas azuis consideram o risco para portadores da mutação e as verdes para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolvimento destes cânceres quando comparados a não portadores.

Fonte: Ask2me.<sup>6</sup>

Aos 85 anos, é demonstrado que o paciente teria 2,64% de risco de desenvolver um câncer cerebral (Figuras 7 e 8).<sup>6</sup>

Age	Carrier %	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound	Non-carrier %
46	0.03	0	0.03	0.03
51	0.07	0	0.1	0.06
56	0.16	0	0.3	0.1
61	0.34	0	0.66	0.16
66	0.62	0	1.23	0.23
71	1.06	0	2.12	0.31
76	2.07	0	3.97	0.4
81	2.59	0	4.86	0.48
85	2.64	0.53		

Figura 7. Tabela com risco de desenvolvimento de câncer cerebral em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A primeira coluna considera o risco para portadores da mutação e a última para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento no risco de desenvolvimento de câncer cerebral, que se acentua com o aumento da idade.

Fonte: Ask2me.<sup>6</sup>

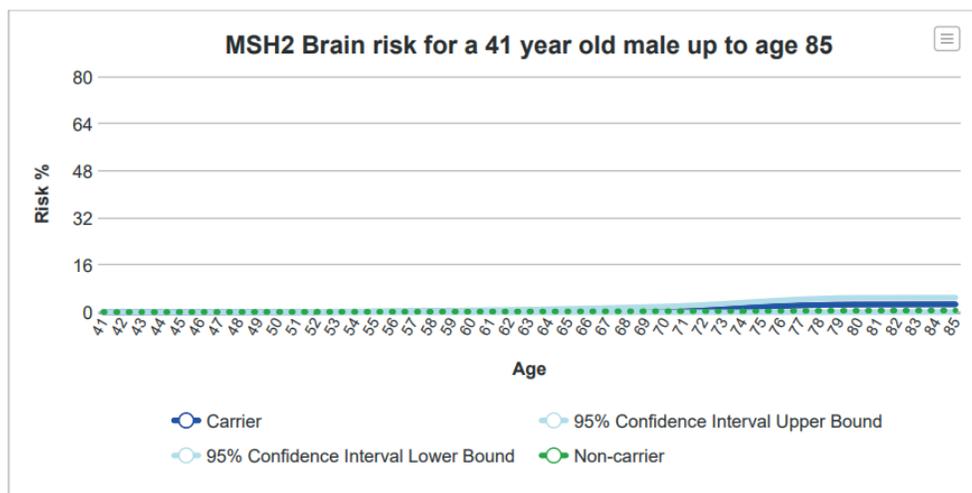


Figura 8. Gráfico com risco de desenvolvimento de câncer cerebral em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A linha azul representa o risco para portadores da mutação, enquanto a linha verde representa o risco para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um leve aumento no risco de desenvolvimento de câncer cerebral, que se acentua com o aumento da idade.

Fonte: Ask2me.<sup>6</sup>

Para o câncer colorretal, a mutação em *MSH2* aumenta significativamente o risco de desenvolvimento desse câncer, sendo este de 58,81% aos 85 anos para um paciente de 41 anos (Figuras 9 e 10).<sup>6</sup>

Age	Carrier %	Non-carrier %
46	7.95	0.1
51	19.04	0.3
56	28.92	0.62
61	35.1	1.02
66	40.57	1.56
71	47.28	2.23
76	53.32	2.98
81	57.16	3.72
85	58.81	4.24

Figura 9. Tabela com risco de desenvolvimento de câncer colorretal em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A primeira coluna considera o risco para portadores da mutação e a segunda para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer colorretal ao envelhecer.

Fonte: Ask2me.<sup>6</sup>

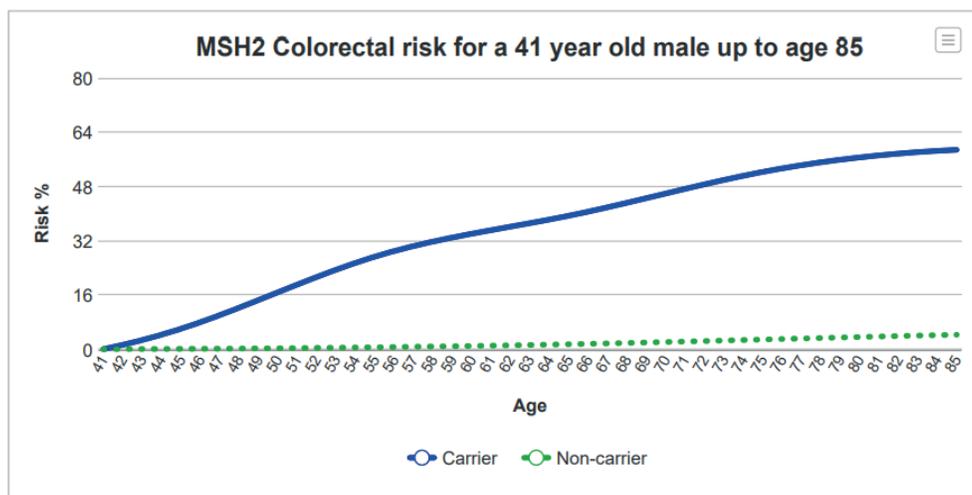


Figura 10. Gráfico com risco de desenvolvimento de câncer colorretal em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A linha azul representa o risco para portadores da mutação, enquanto a linha verde representa o risco para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer colorretal, que se acentua com o aumento da idade.

Fonte: Ask2me.<sup>6</sup>

Para o câncer pancreático, o risco de desenvolvimento é de 21,84% aos 85 anos para um paciente de 41 anos com mutação em *MSH2* (Figuras 11 e 12).<sup>6</sup>

Age	Carrier %	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound	Non-carrier %
46	0.33	0.15	0.71	0.02
51	1	0.46	2.14	0.06
56	2.28	1.06	4.85	0.13
61	4.36	2.04	9.18	0.25
66	7.34	3.47	15.21	0.42
71	11.03	5.27	22.4	0.64
76	15.11	7.29	29.96	0.89
81	19.11	9.33	37	1.16
85	21.84	1.34		

Figura 11. Tabela com risco de desenvolvimento de câncer pancreático em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A primeira coluna considera o risco para portadores da mutação e a última para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer pancreático ao decorrer da vida.

Fonte: Ask2me.<sup>6</sup>

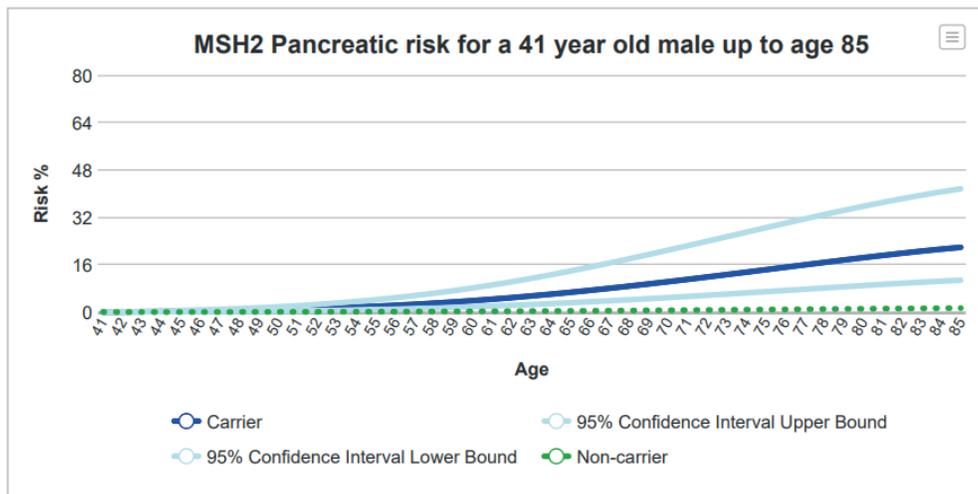


Figura 12. Gráfico com risco de desenvolvimento de câncer pancreático em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A linha azul representa o risco para portadores da mutação, enquanto a linha verde representa o risco para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer pancreático.

Fonte: Ask2me.<sup>6</sup>

Já para o câncer de intestino delgado, o risco de desenvolvimento é de 9,51% aos 85 anos para um paciente de 41 anos com mutação em *MSH2* (Figuras 13 e 14).<sup>6</sup>

Age	Carrier %	Non-carrier %
46	0.9	0.01
51	1.97	0.02
56	3.2	0.04
61	4.56	0.06
66	5.91	0.09
71	7.11	0.13
76	8.16	0.18
81	9.04	0.22
85	9.51	0.24

Figura 13. Tabela com risco de desenvolvimento de câncer de intestino delgado em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A primeira coluna considera o risco para portadores da mutação e a última para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer de intestino delgado.

Fonte: Ask2me.<sup>6</sup>

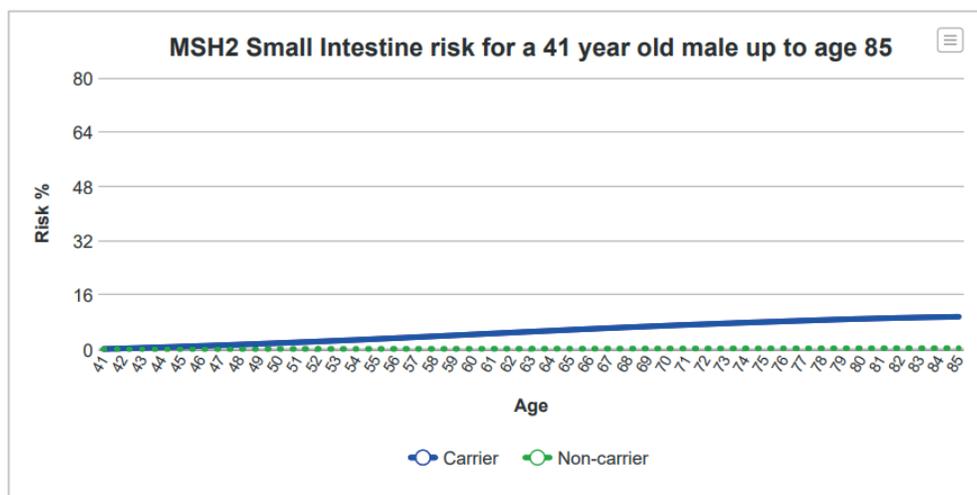


Figura 14. Gráfico com risco de desenvolvimento de câncer de intestino delgado em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A linha azul representa o risco para portadores da mutação, enquanto a linha verde representa o risco para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento no risco de desenvolvimento de câncer de intestino delgado.

Fonte: Ask2me.<sup>6</sup>

Foi demonstrado, também, que o risco de desenvolvimento de câncer do trato urinário superior é de 24,02% aos 85 anos para um paciente de 41 anos com mutação em *MSH2* (Figuras 15 e 16).<sup>6</sup>

Age	Carrier %	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound	Non-carrier %
46	1.14	0.11	2.28	0.07
51	3.77	1.44	6.26	0.17
56	7.62	3.93	11.43	0.32
61	11.94	6.87	17.06	0.52
66	15.85	9.49	22.25	0.78
71	19.17	11.65	26.73	1.11
76	21.79	13.38	30.27	1.42
81	23.49	14.51	32.55	1.7
85	24.02	1.86		

Figura 15. Tabela com risco de desenvolvimento de câncer de trato urinário superior em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A primeira coluna considera o risco para portadores da mutação e a última para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer de trato urinário.

Fonte: Ask2me.<sup>6</sup>

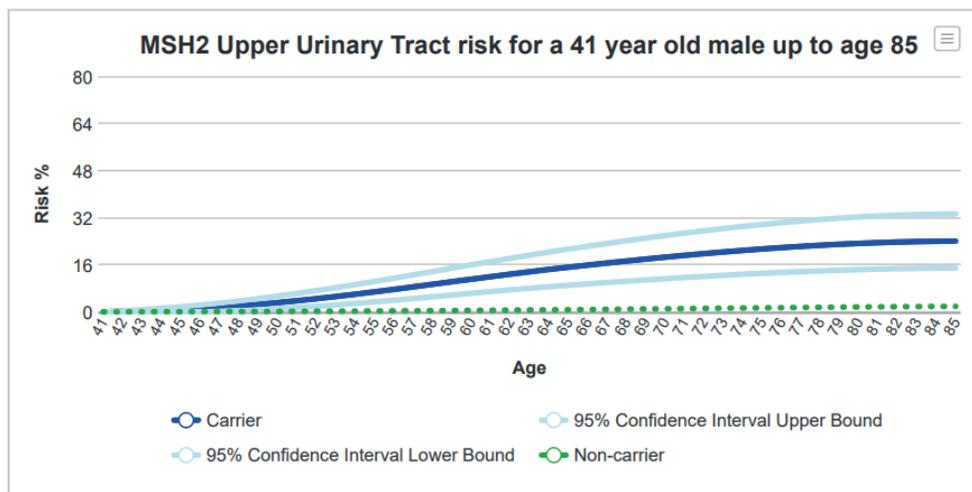


Figura 16. Gráfico com risco de desenvolvimento de câncer de trato urinário superior em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A linha azul representa o risco para portadores da mutação, enquanto a linha verde representa o risco para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento no risco de desenvolvimento de câncer de trato urinário.

Fonte: Ask2me.<sup>6</sup>

E, por fim, demonstra-se que o risco de desenvolvimento de câncer de bexiga urinária é de 14,38% aos 85 anos para um paciente de 41 anos com mutação em *MSH2* (Figuras 17 e 18).<sup>6</sup>

Age	Carrier %	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound	Non-carrier %
46	0.42	0.03	1.28	0.03
51	1.84	0.08	3.84	0.08
56	3.81	0.25	6.96	0.19
61	5.88	0.96	10.05	0.39
66	7.98	2.06	13.11	0.72
71	10.08	3.31	16.21	1.24
76	11.98	4.58	19.05	1.89
81	13.52	5.69	21.3	2.64
85	14.38	3.19		

Figura 17. Tabela com risco de desenvolvimento de câncer de bexiga urinária em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A primeira coluna considera o risco para portadores da mutação e a última para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento no risco de desenvolvimento de câncer de bexiga urinária.

Fonte: Ask2me.<sup>6</sup>

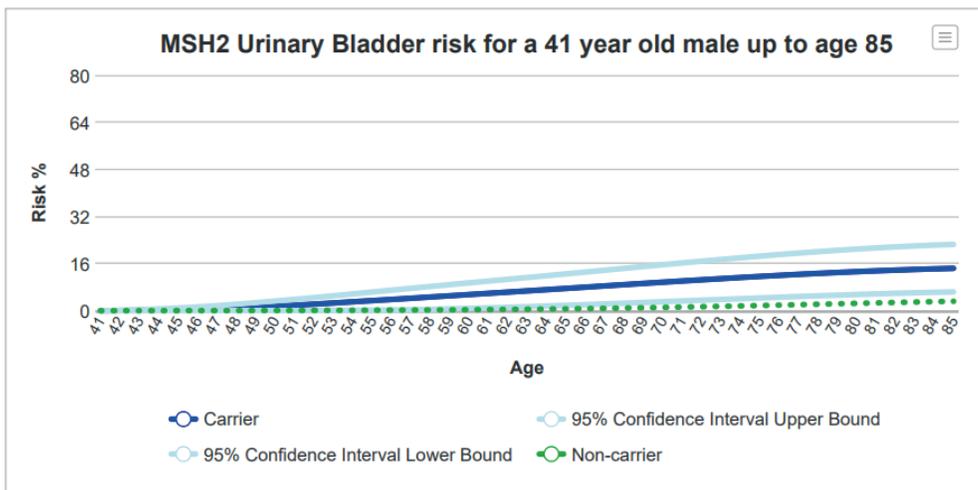


Figura 18. Gráfico com risco de desenvolvimento de câncer de bexiga urinária em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A linha azul representa o risco para portadores da mutação, enquanto a linha verde representa o risco para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento no risco de desenvolvimento de câncer de bexiga urinária.

Fonte: Ask2me.<sup>6</sup>

## Cancer Risk Assessment Tools

Na tabela do câncer colorretal, o paciente apresenta um Valor Preditivo Positivo (VPP) de 4,7%, com sintomas de anemia grave e perda de peso. Um VPP de 4,7% representa um risco intermediário, sendo que isso significa que o risco de desenvolvimento de câncer colorretal para esse paciente é 10 vezes o normal da população (Figura 19).<sup>7</sup>

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

Figura 19. Tabela para estimativa do desenvolvimento de câncer colorretal. A tabela indica o risco de desenvolvimento de câncer colorretal com base na combinação dos sintomas apresentados pelo paciente e em um VPP, demonstrando que a associação de sintomas mais graves, como concentração de hemoglobina menor que 10 g/dL e sensibilidade abdominal, estão ligadas a um maior risco de desenvolvimento desse câncer.

Fonte: Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters T. *Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. British Journal of Cancer.*<sup>7</sup>

## INVITAE

Através do heredograma realizado pela plataforma INVITAE, pode-se visualizar o histórico familiar do paciente. O paciente, V.S., de 41 anos, apresenta mutações em *EPCAM* e *MSH2* e possui um filho hígido. A irmã, de 40 anos, possui hipotireoidismo e o pai, de 68 anos, é diagnosticado com diabetes mellitus. Em relação ao histórico familiar de câncer, observa-se que a mãe do paciente faleceu aos 54 anos por complicações do câncer de endométrio, enquanto o tio materno é portador da síndrome de Lynch, também com mutações em *EPCAM* e *MSH2*, além de ter realizado uma gastrectomia total (Figura 1).<sup>4</sup>

## DISCUSSÃO

No Brasil, o câncer de cólon e reto ocupa a terceira posição dentre os mais frequentes, desconsiderando os tumores de pele não melanoma. As maiores incidências para homens e mulheres estão na região Sudeste. Espera-se que surjam 45630 novos casos de câncer colorretal anualmente de 2023 a 2025, correspondendo a um risco estimado de 21,10 casos por 100 mil habitantes. Mundialmente, em 2020, o câncer de cólon e reto foi o terceiro tumor mais incidente (10%), com mais de 1,9 milhão de novos casos. Além dos fatores de risco comportamentais, como consumo regular de álcool e tabaco e baixo consumo de fibras, componentes genéticos ou hereditários são relevantes como causa dessa enfermidade.<sup>1</sup>

Cerca de 20% dos cânceres colorretais estão associados às síndromes de predisposição hereditária.<sup>5</sup> As alterações genéticas bem delimitadas representam menos de 5% de toda etiologia, a Síndrome de Lynch (frequência alélica de 1:350 a 1:1.700) e a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) (frequência alélica de 1:10.000) são as formas mais comuns. Ambas são desordens autossômicas dominantes, sendo a primeira associada a alterações nos genes de reparo por *mismatch* e a segunda a sequência típica adenoma-carcinoma.<sup>8</sup>

A PAF foi a primeira síndrome a ser bem descrita. Posteriormente, a notificação de câncer colorretal sem a polipose acentuada foi nominada “*hereditary nonpolyposis colorectal cancer*” (HNPCC), ou “câncer colorretal hereditário sem polipose”. A partir de observações clínicas, a HNPCC relacionada com tumores cerebrais foi denominada síndrome de Turcot; já quando relacionada a neoplasias sebáceas e queratoacantomas, síndrome de Muir-Torre. A identificação dos mecanismos moleculares das três síndromes constatou que as duas últimas também são devido a alterações nos genes de reparo por *mismatch*, tornando-as parte do espectro clínico da síndrome de Lynch.<sup>9</sup>

A Síndrome de Lynch é causada por alterações na linhagem germinativa dos genes de reparo por *mismatch*, sendo *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2* os mais comuns. Apesar de *EPCAM* (molécula de adesão epitelial) não ser um gene de reparo, sua proximidade física faz com que rearranjos genômicos provoquem o silenciamento por hipermetilação de *MSH2* nos tecidos em que é expresso. Além do câncer colorretal, a síndrome aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de endométrio, ovário, estômago, trato urinário, pâncreas, trato biliar e neoplasias sebáceas da pele.<sup>10,11</sup>

Os genes de reparo por *mismatch* têm a função de manter a estabilidade genômica a partir da correção de erros de base única, inserção e exclusão que ocorrerem durante a replicação do DNA. Seu funcionamento inadequado provoca instabilidade de microssatélites, característico dos tumores da Síndrome de Lynch e aproximadamente 15% dos tumores esporádicos. Assim, os indivíduos afetados são portadores de um alelo não funcionante desses genes e, se o segundo é perdido/danificado, a célula perde parte da sua capacidade de correção durante a replicação, favorecendo o desenvolvimento de tumores.<sup>10</sup>

Conforme o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), o protocolo para investigação e para síndrome de Lynch é (Figura 20):<sup>12</sup>

### **Critérios para avaliação da Síndrome de Lynch (LS), com base no histórico pessoal ou familiar de câncer**

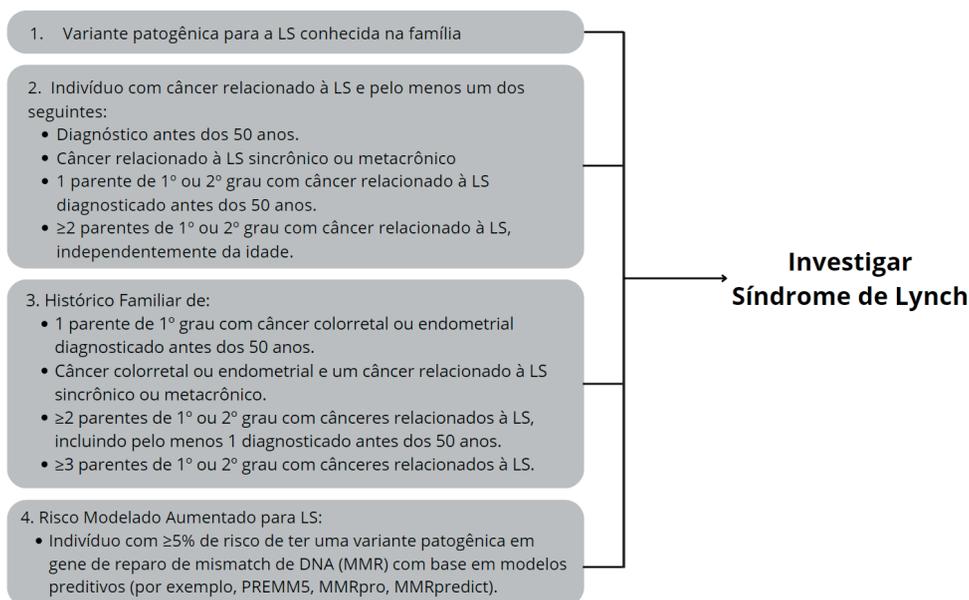


Figura 20. Critérios para avaliação da Síndrome de Lynch conforme o NCCN.

Fonte: NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology* (NCCN Guidelines®).<sup>12</sup>

O diagnóstico direcionado para Síndrome de Lynch baseia-se em critérios clínicos ou estudos laboratoriais, que ainda são de acesso limitado no Brasil e no mundo.<sup>5</sup> O primeiro protocolo data de 1991, chamado de critérios de Amsterdã I. Ele foi atualizado em 1999 com o reconhecimento das manifestações extracolônicas da síndrome, chamando-se então critérios de Amsterdã II. Apesar de serem utilizados clinicamente, ambos foram desenvolvidos como critérios de pesquisa, com ênfase na especificidade e não na sensibilidade (Figuras 21 e 22).<sup>9</sup>

1. Três ou mais familiares com CCR histologicamente confirmado, sendo um deles parente de 1º grau dos outros dois.
2. Pelo menos duas gerações sucessivas afetadas.
3. Pelo menos um dos CCR diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
4. Exclusão de polipose adenomatosa familiar (PAF) do cólon.

Figura 21. Critérios de Amsterdã I, também conhecidos como “regra 3-2-1”.

Fonte: Estudo das mutações germinativas nos genes de reparo de *EPCAM* em pacientes com suspeita Síndrome de Lynch.<sup>10</sup>

1. Três ou mais familiares com um tumor do espectro da SL histologicamente confirmado (CCR, endométrio, intestino delgado, ureter e pélvis renal), sendo um deles parente de 1º grau dos outros dois.
2. Pelo menos duas gerações sucessivas afetadas.
3. Pelo menos um dos tumores diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
4. Exclusão de PAF do cólon.

Figura 22. Critérios de Amsterdã II, com adição de câncer extracolônico.

Fonte: Estudo das mutações germinativas nos genes de reparo e *EPCAM* em pacientes com suspeita Síndrome de Lynch.<sup>10</sup>

O National Cancer Institute (NCI), em 1997, incluiu mais pré-requisitos, chamados agora de critérios de Bethesda. Em 2002 foi realizada uma revisão, na qual a necessidade de preencher os critérios de Amsterdã foi removida, assim como a necessidade de diagnóstico de adenoma de cólon antes dos 40 anos. Apesar da aplicabilidade dos questionários clínicos, ¼ dos pacientes são perdidos por esse método de diagnóstico, além disso, a sua multiplicidade provoca conflitos na escolha de qual utilizar (Figuras 23 e 24).<sup>10</sup>

1. Indivíduos pertencentes a famílias que preenchem os critérios de Amsterdã.
2. Indivíduos com dois tumores do espectro da SL, incluindo CCR sincrônicos e metacrônicos ou tumores extracolônicos associados.
3. Indivíduos com CCR e um parente de 1º grau com CCR e/ou tumor extracolônicos associado à SL e/ou adenoma do cólon, um dos tumores diagnosticados antes dos 45 anos e o adenoma antes dos 40.
4. Indivíduos com CCR diagnosticado antes dos 45 anos.
5. Indivíduos com CCR do cólon direito, com padrão indiferenciado (sólido/cribriforme) na histologia, diagnosticado antes dos 45 anos.
6. Indivíduos com CCR com células em anel de sinete (>50%) diagnosticado antes dos 45 anos.
7. Adenomas do cólon diagnosticados antes dos 40 anos.

Figura 23. Critérios de Bethesda.

Fonte: Estudo das mutações germinativas nos genes de reparo e *EPCAM* em pacientes com suspeita Síndrome de Lynch.<sup>10</sup>

1. Indivíduos com CCR diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
2. Indivíduos com CCR sincrônicos ou metacrônicos, ou associação com outros tumores do espectro da SL, independente da idade.
3. Indivíduos com CCR com características histológicas de instabilidade de alto grau (infiltrado linfocitário, reação Crohn-like, tumores mucinosos ou com diferenciação em lanel de sinetel ou padrão de crescimento medular) diagnosticado em idade inferior a 60 anos.
4. Indivíduos com CCR e um ou mais parentes de 1º grau com um tumor do espectro da SL, sendo um dos tumores diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
5. Indivíduos com CCR e dois ou mais parentes de 1º ou 2º grau com tumores do espectro da SL, independente da idade.

Figura 24. Critérios de Bethesda revisados.

Fonte: Estudo das mutações germinativas nos genes de reparo e *EPCAM* em pacientes com suspeita Síndrome de Lynch.<sup>10</sup>

O diagnóstico por testes moleculares pode ser dado pelo estudo de microssatélites, no qual se observa o tamanho dessas regiões, já que por defeitos de reparação, ela é menor nos tumores quando comparados ao tecido regular. Ou pelo método imunohistoquímico, a fim de avaliar a perda da expressão das proteínas de reparo do DNA associados à síndrome. É possível ainda realizar o sequenciamento genético para as regiões codificantes dos genes associados.<sup>10</sup>

A realização de testes genéticos para o diagnóstico aborda a necessidade de uma equipe de aconselhamento genético, preparada para discutir tópicos ligados a esse tipo de doença, já que o processo e o resultado podem gerar sentimentos além de ansiedade e angústia. Dessa forma, o câncer ainda é visto pela sociedade como uma enfermidade temida e estigmatizada, apesar da esperança atual de tratamento e cura. Para o portador da síndrome de Lynch, a condição pode provocar ainda a culpa de transmitir doença para sua família. Seu estado também pode ser afetado pelo desconforto e constrangimento aos exames de rastreio, dificultando a prevenção.<sup>9, 10</sup>

Os custos inerentes à doença configuram outra dificuldade para os portadores desde o diagnóstico. Dessa forma, a dependência do sistema público, em função do longo tempo de espera por certos tipos de atendimento, pode ser deletéria, assim como dos planos de saúde particulares, que podem não querer arcar com determinados exames. Há ainda possíveis dificuldades de inserção no mercado de trabalho, já que além dos custos com seguro de saúde, indivíduos com a síndrome podem precisar de licenças médicas frequentes. Por fim, há o estigma pelo desconhecimento da doença.<sup>9, 10</sup>

O quadro a seguir resume vantagens e desvantagens relacionadas aos diferentes métodos de identificação.<sup>11</sup>

Estratégia de diagnóstico	Vantagens	Desvantagens
História Clínica (baseada nos critérios de Amsterdã e Bethesda)	Barato, pode ser usado por indivíduos com ou sem histórico de câncer	Baixa sensibilidade, uso inconsistente, difícil de lembrar os critérios
Teste do tumor por instabilidade de microssatélite e/ou imunohistoquímica das proteínas de reparo	Custo-benefício, altamente sensível para pacientes com câncer colorretal e endometrial na busca por Lynch	Não pode ser usado por indivíduos sem histórico de câncer, sensibilidade/especificidade mal definida para cânceres/tumores além do endometrial ou o colorretal, de resultados variáveis
Modelos clínicos de predição	Custo-benefício, pode ser usado por indivíduos com ou sem histórico de câncer	Modelos não consideram os resultados dos testes moleculares, desempenho abaixo do normal em populações de pacientes com câncer de endométrio

Quadro 1. Atributos dos níveis de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal.

Fonte: adaptação de *Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes*.<sup>13</sup>

Ainda que o paciente do caso não se encaixe nos quatro critérios apresentados, os testes preditivos apresentados nos resultados já indicam a possibilidade da Síndrome de Lynch. A proposta central da plataforma *QCancer* concentra-se na análise da sintomatologia do paciente. Nesse contexto, foram inseridas na plataforma informações específicas sobre o paciente em análise, tais como idade, *status* de não fumante, consumo diário de mais de 3 unidades de álcool, histórico familiar de câncer gastrointestinal, ocorrência de perda de peso não intencional, sangramento retal, mudanças nos hábitos intestinais, presença de anemia, bem como dados relacionados à altura e ao peso do indivíduo.<sup>5</sup>

Enquanto isso, a plataforma *Ask2me* estima o desenvolvimento de câncer com base nas mutações apresentadas, ou seja, considera aspectos moleculares, fornecendo maior precisão ao diagnóstico.<sup>6</sup> Por fim, as *Risk Assessment Tools* (RATs) são baseadas em algoritmos que estimam o risco de um paciente ter um câncer não diagnosticado, expresso como o VPP, com base em seus sintomas atuais. A ferramenta inclui uma série de tabelas para 15 tipos de câncer, codificadas por cores para representar faixas de VPP, em que menor que 1% é representado por branco, entre 1 e 2% por amarelo, entre 2 e 5% por laranja e maior que 5% por vermelho.<sup>14</sup>

A fim de comprovar a presença da anomalia no paciente avaliado, o indicado pelo NCCN é a análise dos genes associados à doença por meio de um painel genético para a síndrome e para outras mutações associadas ao câncer colorretal. Ainda, o NCCN recomenda a testagem do filho do probando, já que há presença de variantes patogênicas de Lynch na família (tio).<sup>12</sup>

Dentre os hábitos de vida associados ao câncer colorretal estão: comer alimentos altamente processados, especialmente carne vermelha, tabagismo, consumo de álcool

excessivo e não praticar exercícios físicos. Ser do sexo masculino, diabete, obesidade, doença inflamatória intestinal e histórico familiar de câncer também são relacionados.<sup>8, 11, 15</sup> Conforme o NCCN, há três níveis de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal: médio, aumentado e alto (Quadro 2).<sup>12</sup>

Risco	Determinantes	Conduta
Médio	A partir de 45 anos e ausência de outros fatores de risco importantes	Rastreio (visual ou com base nas fezes) indicado entre 45 e 75 anos, com variações até os 86*
Aumentado	Família biológica com histórico de câncer colorretal ou pólipos pré-câncer avançados	Rastreio iniciado antes dos 40 anos* e remoção de pólipos
	Paciente com câncer colorretal ou pólipos que aumentam o risco de câncer	
	Paciente com doenças inflamatórias intestinais (retocolite ulcerativa ou colite por doença de Crohn)	
Alto	Paciente com Síndrome de Lynch ou Síndromes de polipose (PAF clássica ou atenuada)	Rastreio a partir de 20 – 25 anos*

\*Nota-se que o rastreio também segue espaçamentos conforme cada caso.

Quadro 2. Atributos dos níveis de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal.

Fonte: adaptação de *NCCN Guidelines for Patients*.<sup>12</sup>

O paciente relatado deveria ter sido acompanhado desde os 20 anos. Apesar da mãe não ter sido diagnosticada com Lynch, a presença do tio com linhagem patogênica e o tipo de câncer associado a sua morte (endométrio) já indicam a necessidade de maior atenção ao caso. Dessa forma, indica-se a testagem de seu filho, que está na idade de início de rastreio de câncer de cólon. Para ele, a primeira colonoscopia deve ser feita entre 20 e 25 anos, com repetição a cada 1-3 anos caso nada seja encontrado. A presença de adenomas ou adenocarcinomas modifica essa conduta.<sup>12</sup>

Em relação aos portadores da Síndrome de Lynch, o rastreio precoce é necessário a fim de reduzir morbidade e mortalidade, já que a doença progride de forma mais rápida nesses casos. Em relação ao câncer de endométrio, as pacientes reconhecem usualmente os sintomas associados, como sangramento anormal e dor. Não há evidências significativas para a recomendação de biópsias endometriais como rastreio, assim como não há para os outros cânceres presentes na síndrome.<sup>9</sup>

O estadiamento dos tumores é dado conforme a classificação TNM: profundidade de invasão local (T), comprometimento dos linfonodos (N) e presença de metástase distantes (M). A determinação desses parâmetros é conforme a histopatologia da lesão identificada via colonoscopia. Essa classificação é válida para orientação e prognóstico conforme o *Union Internationale Contre le Cancer (UICC)* (Figura 25).<sup>8</sup>

	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1/T2	N0	M0
Stage II	T3/T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
Stage III	Any	N+	M0
IIIA	T1-T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Stage IV	Any	Any	M+
IVA	Any	Any	M1a
IVB	Any	Any	M1b

Figura 25. Estadiamento dos tumores colorretais conforme a classificação TNM.

Fonte: Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. Lancet. *Stage* — estágio; *Any* — qualquer.<sup>8</sup>

O desenvolvimento de tumores colorretais demanda remoção cirúrgica. As opções de tratamento envolvem equipes multidisciplinares, associadas positivamente com uma taxa reduzida de margens de ressecção circunferencial para pacientes com câncer de cólon e de cirurgia de metástase para pacientes com doença em estágio IV.<sup>8</sup>

O tratamento cirúrgico padrão para o câncer retal é a excisão total do mesorreto, que remove o reto juntamente com o mesorreto ao redor e o envelope circundante, a fáscia mesorretal. Esse procedimento é importante porque leva consigo a maioria dos linfonodos e depósitos tumorais relacionados. Em relação ao câncer de cólon, a extensão da cirurgia é predeterminada pela localização do tumor e pelos vasos de irrigação. Do mesmo modo, o tumor e os vasos linfáticos associados são removidos. Dentre as técnicas operatórias, a cirurgia aberta deixou de ser a única viável. A ressecção laparoscópica atingiu resultados a longo prazo idênticos aos da primeira, além de melhorias em relação à necessidade de transfusões de sangue, ao retorno da motilidade intestinal, e ao tempo de internação hospitalar.<sup>8</sup>

O tratamento neoadjuvante (realizado antes da cirurgia, visando reduzir a lesão) é indicado com clareza apenas para pacientes com a doença em estágio III. A excisão mesorretal já provocou taxas de recidivas reduzidas. A duração do tratamento também é dada conforme os estágios. A quimioterapia é recomendada para todos os pacientes com câncer de cólon em estágio III, dado que o risco de recorrência está entre 15% e

50%. O regime mais comum contém fluorouracil, sendo a capecitabina uma alternativa. Recomenda-se o fluorouracil para estágio II apenas com alto risco de recidiva. Em relação às metástases, as ressecáveis no fígado e no pulmão são submetidas à cirurgia. As irressecáveis são tratadas com quimioterapia paliativa.<sup>8</sup>

Com base nos resultados, o paciente do caso deve fazer uma colonoscopia para identificação, avaliação da lesão e determinação da conduta cirúrgica. Caso seja identificado adenoma, os pólipos devem ser removidos pela via endoscópica com colonoscopias de acompanhamento a cada 1-2 anos. Se o caso enquadrar-se em adenocarcinoma, o provável, avalia-se a remoção do órgão segmentar ou estendida, conforme o cenário e os fatores de risco. Se o cólon e o reto forem mantidos, o mesmo acompanhamento a cada 1-2 anos via colonoscopia deve ser feito.<sup>12</sup>

## CONCLUSÃO

A Síndrome de Lynch, uma condição hereditária que aumenta o risco de diversos tipos de câncer, destaca-se como um desafio para a saúde pública. À medida que o câncer colorretal se posiciona como o terceiro mais frequente no Brasil, a compreensão aprofundada da síndrome torna-se crucial, visto que esse é um dos principais tumores associados às suas mutações. À luz dessa compreensão, a detecção precoce dessas variantes patogênicas nos genes de reparo de pareamento de DNA revela-se estratégica para melhores prognósticos, dado o potencial maligno dessas anomalias genéticas.

A identificação precoce dos portadores da doença é essencial para a implementação de estratégias de prevenção, rastreamento e tratamento. No caso apresentado, embora não seja possível afirmar que o paciente seja portador de uma síndrome genética, há indicação para a montagem de um painel genético para investigação de Síndrome de Lynch e para outras doenças associadas ao câncer colorretal de caráter hereditário. Os desafios associados ao diagnóstico, incluindo critérios clínicos e estudos laboratoriais de acesso limitado, destacam a necessidade de avanços na disponibilidade e na acessibilidade de métodos de identificação.

As plataformas digitais apresentadas ao longo do texto representam um avanço significativo no campo da medicina preventiva, oferecendo uma abordagem acessível e conveniente para identificar potenciais riscos de desenvolvimento de câncer. Nesse sentido, ao combinar informações sobre sintomatologia, características individuais dos pacientes e história familiar, essas ferramentas possibilitam que indivíduos, em conjunto a profissionais de saúde, tomem medidas proativas em relação à sua saúde com acompanhamento médico adequado.

Em última análise, uma compreensão aprofundada da Síndrome de Lynch, aliada a esforços coordenados de prevenção, detecção e tratamento precoce, pode contribuir significativamente para a redução das taxas de mortalidade relacionadas ao câncer

colorretal e outras malignidades associadas. A busca contínua por avanços científicos, a melhoria na acessibilidade aos testes genéticos e a prestação abrangente de suporte aos pacientes são fundamentais para enfrentar esse desafio complexo.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesse envolvidos neste trabalho.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [Internet]. 2022. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
2. Boland CR, Lynch HT. The History of Lynch Syndrome. *Familial Cancer*. 2013 Apr 2;125:145–57. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10689-013-9637-8>
3. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, de la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, et al. Identification of Lynch Syndrome Among Patients With Colorectal Cancer. *JAMA*. 2012 Oct 17;308(15):1555. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23073952/>
4. Invitae Family History Tool [Internet]. [familyhistory.invitae.com](http://familyhistory.invitae.com). Available from: <https://familyhistory.invitae.com/>
5. Qcancer [Internet]. [www.qcancer.org](http://www.qcancer.org). Available from: <https://www.qcancer.org/>
6. ASK2METM - All Syndromes Known to Man Evaluator™ [Internet]. [ask2me.org](http://ask2me.org). Available from: <https://ask2me.org/>
7. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case–control study. *British Journal of Cancer*. 2005 Aug;93(4):399–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16106247/>
8. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2014;383(9927):1490–502. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225001>
9. Cohen S, Leininger A. The genetic basis of Lynch syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *The Application of Clinical Genetics*. 2014 Jul;147. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25161364/>
10. Marques A. Estudo Das Mutações Germinativas Nos Genes De Reparo E Epcam Em Pacientes Com Suspeita Síndrome De Lynch. 2018 Jan 29; Available from: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/52998>
11. Biller LH, Syngal S, Yurgelun MB. Recent advances in Lynch syndrome. *Familial Cancer*. 2019 Jan 9;18(2):211–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30627969/>

12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal [Internet]. Nccn.org. 2023. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf)

13. Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018 Feb 27;68(3):217–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29485237/>

14. Cancer decision support tools overview [Internet]. Cancer Research UK. 2016. Available from: [https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/diagnosis/suspected-cancer-referral-best-practice/clinical-decision-support-tools-overview#CDS\\_Overview0](https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/diagnosis/suspected-cancer-referral-best-practice/clinical-decision-support-tools-overview#CDS_Overview0)