



## CAPÍTULO 4

# SÍNDROME DE LYNCH: DIAGNÓSTICO PRECOCE E MANEJO PERSONALIZADO EM PACIENTE COM MUTAÇÃO *MLH1*

**Lucas Machado Rocha Castello**

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santo, Brasil

**Lucas Moscoso da Camara**

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santo, Brasil

**Matheus Correia Casotti**

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santo, Brasil

**Taissa dos Santos Uchiya**

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santo, Brasil

**Iúri Drumond Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santo, Brasil

**Débora Dummer Meira**

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santo, Brasil

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** A síndrome de Lynch é a principal causa de câncer colorretal hereditário, decorrente de mutações em genes de reparo do DNA, aumentando riscos múltiplos. **RELATO DE CASO:** Mulher de 48 anos com sintomas gastrointestinais, perda de peso e histórico familiar. Tia portadora de mutação *MLH1*, levando a maior suspeita da síndrome. **RESULTADOS:** Ferramentas como *Invitae*, *ASK2ME* e *Qcancer* evidenciaram risco elevado para câncer colorretal, endometrial e de intestino delgado. **DISCUSSÃO:** Mutações *MLH1* comprometem o reparo do DNA, enfatizando a necessidade de diagnóstico precoce e manejo personalizado. **CONCLUSÃO:** A detecção da mutação *MLH1* é crucial para intervenções personalizadas e melhora dos desfechos clínicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer Colorretal 1. *MLH1* 2. Mutações 3. Síndrome de Lynch 4.

## LYNCH SYNDROME: EARLY DIAGNOSIS AND PERSONALIZED MANAGEMENT IN A PATIENT WITH *MLH1* MUTATION

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Lynch Syndrome is the leading cause of hereditary colorectal cancer, resulting from mutations in DNA repair genes, which increase multiple cancer risks. **CASE REPORT:** A 48-year-old woman with gastrointestinal symptoms, weight loss, and a relevant family history. Her aunt's *MLH1* mutation heightened suspicion of the syndrome. **RESULTS:** Tools such as *Invitae*, *ASK2ME*, and *Qcancer* demonstrated a high risk for colorectal, endometrial, and small bowel cancers. **DISCUSSION:** *MLH1* mutations impair DNA repair, emphasizing the need for early diagnosis and personalized management. **CONCLUSION:** Detection of the *MLH1* mutation is crucial for tailored interventions and improved clinical outcomes.

Keywords: Colorectal Cancer 1. *MLH1* 2. Mutation 3. Lynch Syndrome 4.

### INTRODUÇÃO

A síndrome de Lynch é a principal causa de câncer colorretal hereditário, decorrente de mutações em genes de reparo do DNA, a qual também relaciona-se ao aumento de riscos de desenvolvimento de múltiplos tipos de câncer, como o endometrial e o gástrico. Essa condição autossômica dominante, responsável por aproximadamente 2% a 4% dos casos, envolve mutações em genes como *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* e *EPCAM*, que levam à instabilidade de microssatélites (MSI) e, conseqüentemente, a um risco elevado para cânceres colorretal, endometrial, ovariano, gástrico e de intestino delgado.<sup>9</sup>

Historicamente, a síndrome foi inicialmente descrita por A. S. Warthin em 1895 que, ao investigar a *Family G*, a qual corresponde à genealogia de câncer mais longa e detalhada que já foi estudada, identificou a predisposição familiar para diversas neoplasias, antecedendo as investigações posteriores de Henry T. Lynch, que na década de 1960 consolidaram o conceito de “*Cancer Family Syndrome*”<sup>1,12</sup>. Estudos revelam que, embora geralmente se manifeste na vida adulta, a Síndrome de Lynch (SL) pode ocorrer em crianças e adolescentes, demandando vigilância para o diagnóstico precoce.<sup>2</sup>

Além dos fatores genéticos, hábitos de vida como obesidade, consumo de álcool, tabagismo e uma dieta rica em carnes processadas também exercem influência significativa na progressão dos cânceres. Paralelamente, critérios clínicos como os de Amsterdam II e Bethesda desempenham um papel fundamental na identificação de indivíduos com risco elevado, orientando tanto a realização de testes genéticos quanto a análise de instabilidade de microssatélites. Nesse contexto, integrar aspectos psicossociais e considerar a sintomatologia do paciente torna-se indispensável para uma compreensão abrangente do quadro clínico, contribuindo para a exclusão de fatores confundidores e aprimorando a acurácia diagnóstica.<sup>5,10</sup>

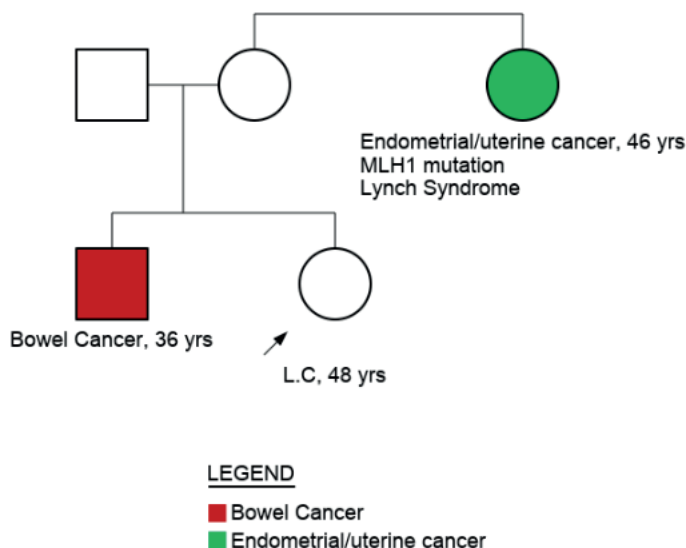
Diante do exposto, vale pontuar que recentes avanços na oncogenética permitiram abordagens terapêuticas personalizadas, como a imunoterapia para tumores com alta instabilidade de microssatélites, otimizando o prognóstico de pacientes de grupos de risco. Nesse sentido, essa abordagem tem melhorado a sobrevida e reduzido a recorrência, reforçando a necessidade de estratégias preventivas e de manejo que integrem conhecimentos históricos e moleculares para reduzir a morbimortalidade associada à síndrome. Logo, cabe explorar como que o diagnóstico precoce da SL pode viabilizar o manejo personalizado em pacientes com mutações conhecidas.<sup>4</sup>

## RELATO DE CASO

L.C., mulher parda de 48 anos, com 1,67 m de altura e 70 kg. Refere episódios de dor abdominal em cólica, associada à alteração no hábito intestinal, com períodos alternados de diarreia e constipação, além de sangue oculto detectado no exame de fezes realizado há cerca de seis meses. Nas últimas 3 semanas, notou piora do desconforto abdominal e presença de sangue vivo nas evacuações, acompanhados de fadiga progressiva e perda não intencional de 4 kg. Na história familiar, destaca-se o diagnóstico de câncer de endométrio em sua tia materna aos 46 anos e câncer de intestino delgado de seu irmão, aos 36 anos. Durante a investigação genética de sua tia, foi identificada uma mutação germinativa no gene *MLH1*, caracterizando a Síndrome de Lynch, uma condição hereditária associada ao aumento do risco de neoplasias malignas. Ao exame físico, apresentava abdome discretamente distendido, sem massas palpáveis, e toque retal evidenciando lesão endurecida na parede anterior do reto.

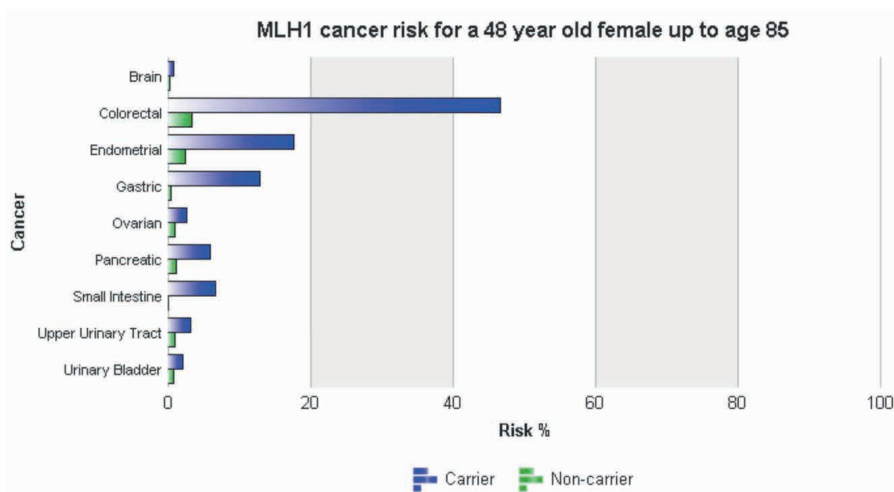
## RESULTADOS

O relato do caso nos permite, com o uso da ferramenta *Invitae Family History Tool*, elaborar o heredograma da paciente L.C. (Figura 1). A análise do *pedigree* auxilia na visualização clara dos dados da paciente e de seus familiares, possibilitando a formulação de hipóteses diagnósticas através da análise de risco para desenvolvimento dos diferentes tipos de cânceres hereditários. Nesse caso, é importante observar a tia de L.C., que foi diagnosticada com câncer de endométrio e uma mutação germinativa no gene *MLH1*, característica da Síndrome de Lynch, e o irmão dela, diagnosticado com câncer de intestino delgado.<sup>8</sup>

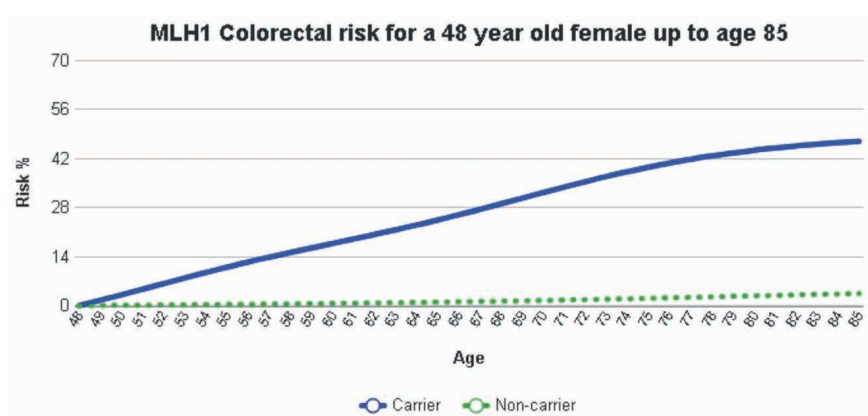


**Figura 1:** Heredograma da paciente L.C. com presença de mutação do gene *MLH1*. Em verde, tia materna com presença de câncer de endométrio. Em vermelho, irmão com câncer de intestino. Endometrial/uterine cancer (câncer de endométrio/uterino); yrs, years (anos); *MLH1* mutation (mutação do *MLH1*); Lynch Syndrome (Síndrome de Lynch); Bowel cancer (cancer de intestino); Legend (legenda). Fonte: Invitae.<sup>8</sup>

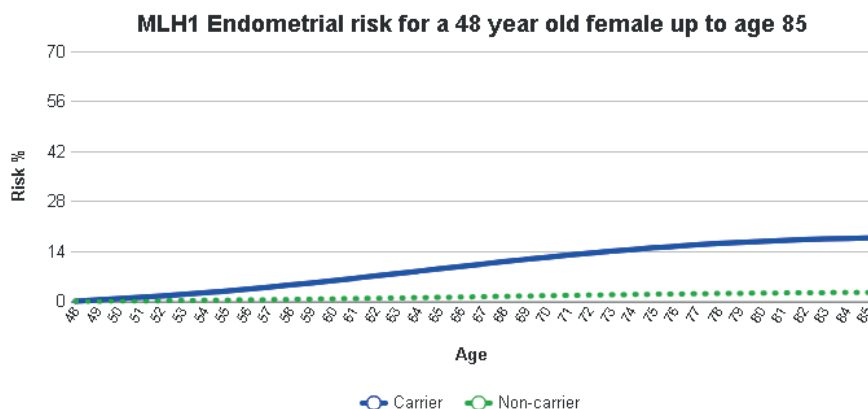
Ademais, outras plataformas podem ser utilizadas no direcionamento do caso. Nesse contexto, foi calculado o risco do desenvolvimento de diversos tipos de câncer na medida em que a paciente envelhece (Figuras 2, 3, 4 e 5), utilizando a plataforma *ASK2ME - All Syndromes Know to Man Evaluator* (Avaliador de todas as síndromes conhecidas pelo homem). O gráfico demonstra que pacientes de 48 anos com mutação no gene *MLH1* tem um alto risco de desenvolver câncer colorretal até os 85 anos, bem como um risco considerável de desenvolver câncer de endométrio e câncer de intestino delgado.<sup>6</sup>



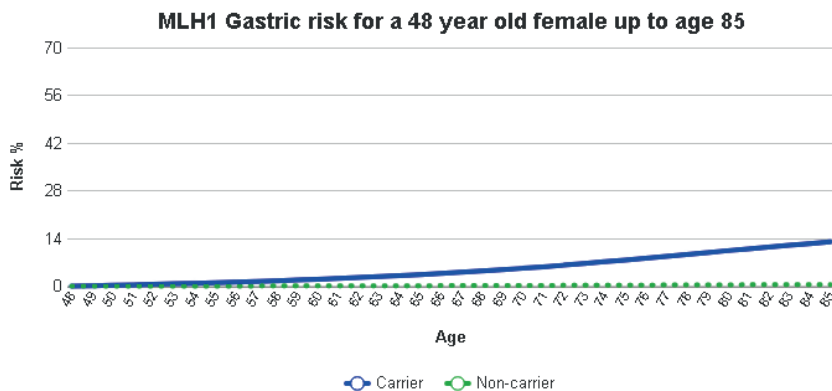
**Figura 2:** O gráfico representa a probabilidade de uma paciente de 48 anos do sexo feminino desenvolver diversos tipos de câncer até os 85 anos ao possuir (linhas azuis) ou não possuir (linhas verdes) a variante patogênica do gene *MLH1*. Nota-se que em todos os casos o portador da mutação terá um maior risco de desenvolver o câncer. *MLH1* cancer risk for a 48 year old female up to age 85 (risco de câncer associado ao *MLH1* para uma mulher de 48 anos até os 85 anos); brain cancer (câncer cerebral); colorectal cancer (câncer colorretal); endometrial cancer (câncer de endométrio); gastric cancer (câncer de estômago); ovarian cancer (câncer de ovário); pancreatic cancer (câncer de pâncreas); small intestine (câncer de intestino delgado); upper urinary tract cancer (); urinary bladder cancer (câncer de bexiga urinária); carrier (portador); non-carrier (não portador). Fonte: Ask2Me.<sup>6</sup>



**Figura 3:** O gráfico representa a probabilidade de uma paciente de 48 anos do sexo feminino desenvolver câncer de colorretal até os 85 anos ao possuir (linha azul contínua) ou não possuir (linha verde pontilhada) a variante patogênica *MLH1*. Aos 48 anos de idade, um paciente apresenta aproximadamente 0% de chance de desenvolver o câncer, possuindo ou não a variante patogênica. Aos 85 anos de idade, um paciente portador possui 48,6% de chance de desenvolver o câncer, enquanto um não portador possui 3,44% de chance de desenvolver o câncer. Age (idade). Fonte: Ask2Me.<sup>6</sup>



**Figura 4:** O gráfico representa a probabilidade de uma paciente de 48 anos do sexo feminino desenvolver câncer de endométrio até os 85 anos ao possuir (linha azul contínua) ou não possuir (linha verde pontilhada) a variante patogênica *MLH1*. Aos 48 anos de idade, um paciente apresenta cerca de 0% de chance de desenvolver o câncer, possuindo ou não a variante patogênica. Aos 85 anos de idade, um paciente portador possui 17,72% de chance de desenvolver o câncer, enquanto um não portador possui 2,47% de chance de desenvolver o câncer. Fonte: Ask2Me.<sup>6</sup>



**Figura 5:** O gráfico representa a probabilidade de uma paciente de 48 anos do sexo feminino desenvolver câncer de estômago até os 85 anos ao possuir (linha azul contínua) ou não possuir (linha verde pontilhada) a variante patogênica *MLH1*. Aos 48 anos de idade, um paciente apresenta por volta de 0% de chance de desenvolver o câncer, possuindo ou não a variante patogênica. Aos 85 anos de idade, um paciente portador possui 12,97% de chance de desenvolver o câncer, enquanto um não portador possui 0,5% de chance de desenvolver o câncer. Fonte: Ask2Me.<sup>6</sup>

Entretanto, a plataforma *ASK2ME* não considera alguns fatores que influenciam no desenvolvimento, ou não, de câncer. Desse modo, utilizou-se de maneira complementar, a plataforma *Qcancer*, que inclui informações como histórico familiar, sintomas que podem estar associados aos cânceres, como perda de peso não intencional, alguns tipos de sangramento, dores, inchaço abdominal, entre outros. Assim, é possível avaliar a possibilidade de um paciente possuir um câncer, porém ainda não detectado (Figura 6). Desse modo, estima-se que a paciente em questão, possui um risco de 45,87% de possuir um câncer ainda não detectado, em que destacam-se o risco de apresentar um câncer colorretal (35,3%) e o risco de apresentar um câncer de ovário (8,32%).<sup>7</sup>

Câncer	Tipo	Risco
Sem câncer		54,13%
Qualquer câncer		45,87%
	colorretal	35,3%
	ovário	8,32%
	outro	1,46%
	sangue	0,28%
	pancreático	0,26%
	seios	0,1%
	gastroesofágico	0,04%
	trato renal	0,03%
	uterino	0,03%
	cervical	0,02%
	pulmão	0,02%

**Figura 6.** O quadro apresenta a distribuição dos riscos de ocorrência para diferentes tipos de câncer em um paciente de 48 anos do sexo feminino. Observa-se que há 54,13% de probabilidade desse paciente não apresentar nenhum tipo de câncer, enquanto 45,87% desenvolvem algum tipo de neoplasia. Em relação às manifestações neoplásicas, o subtipo mais frequente é o colorretal (35,3%), seguido pelo câncer de ovário (8,32%), “outro” (1,46%), câncer de sangue (0,28%), pancreático (0,26%), de seios (0,1%), gastroesofágico (0,04%), de trato renal (0,03%), uterino (0,02%), cervical (0,02%) e pulmonar (0,02%). Fonte: Qcancer.<sup>7</sup>

## DISCUSSÃO

A Síndrome de Lynch, também conhecida como Câncer Colorretal Hereditário Não Poliposo (HNPCC), representa uma condição hereditária autossômica dominante caracterizada por predisposição aumentada ao desenvolvimento de câncer colorretal e outros tipos de neoplasias. Dentre os cânceres mais incidentes, destacam-se: endometrial, gástrico e intestinal - representando a principal condição associada à predisposição genética ao câncer de cólon (correspondendo de 2% a 4% de todos os casos). Esta síndrome é causada por mutações germinativas em genes de reparo do DNA, principalmente *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*, as quais comprometem a capacidade celular de corrigir erros durante a replicação do DNA, acelerando o processo de carcinogênese.<sup>9</sup>

Os critérios diagnósticos para a Síndrome de Lynch evoluíram ao longo do tempo, iniciando com os Critérios de Amsterdam I (1991), os quais focavam exclusivamente no câncer colorretal. Posteriormente, foram desenvolvidos os Critérios de Amsterdam II (1999), que ampliaram o espectro de tumores associados à síndrome, incluindo cânceres de endométrio, intestino delgado, ureter e pelve renal. Ambos os critérios exigem pelo menos três familiares afetados, com pelo menos duas gerações sucessivas acometidas e um caso diagnosticado antes dos 50 anos de idade, além da exclusão de polipose adenomatosa familiar (PAF).<sup>9</sup>

Atualmente, os Critérios de Bethesda Revisados, estabelecidos em 2004, representam uma abordagem mais sensível e abrangente para a identificação de casos suspeitos, ao mesmo tempo em que orientam de forma mais precisa a indicação de investigação molecular. Nesse contexto, esses critérios consideram fatores como: câncer colorretal diagnosticado antes dos 50 anos; presença de cânceres colorretais sincrônicos ou metacrônicos ou outros tumores associados à síndrome; características histológicas específicas no câncer colorretal diagnosticado antes dos 60 anos; câncer colorretal em parentes de primeiro grau com tumores associados à síndrome, com um deles diagnosticado antes dos 50 anos; e câncer colorretal em dois ou mais parentes com tumores associados à síndrome, independentemente da idade.<sup>9</sup>

O caso de L.C., mulher de 48 anos com sintomas sugestivos de câncer colorretal, apresenta características clínicas e antecedentes familiares fortemente associados à Síndrome de Lynch. Seus sintomas incluem alteração do hábito intestinal com episódios alternados de diarreia e constipação, presença de sangue nas fezes, desconforto abdominal, fadiga e perda não intencional de peso. Além disso, o achado de uma lesão endurecida na parede anterior do reto durante o exame físico reforça a suspeita de malignidade, embora ainda não confirmada histologicamente.<sup>9</sup>

Além disso, a história familiar da paciente constitui elemento fundamental para o diagnóstico da Síndrome de Lynch. Seu irmão desenvolveu câncer de intestino delgado aos 36 anos, e sua tia materna foi diagnosticada com câncer de endométrio



aos 46 anos, ambos abaixo dos 50 anos, marco importante nos critérios diagnósticos. A investigação genética realizada na tia materna revelou uma mutação germinativa no gene *MLH1*, fornecendo evidência molecular definitiva da presença da síndrome na família.<sup>9</sup>

Ao analisar o caso frente aos Critérios de Bethesda Revisados, observa-se que a paciente atende a múltiplos parâmetros: idade próxima ao limite de 50 anos, presença de parente de primeiro grau com tumor associado à síndrome diagnosticado antes dos 50 anos, e ocorrência de tumores relacionados à síndrome em pelo menos dois familiares. Em relação aos Critérios de Amsterdam II, o caso também se aproxima da definição, envolvendo três membros da família com cânceres característicos da síndrome, afetando duas gerações sucessivas, com pelo menos um caso diagnosticado antes dos 50 anos.<sup>4,9</sup>

A confirmação molecular da mutação no gene *MLH1* na família da paciente fornece suporte adicional ao diagnóstico de Síndrome de Lynch neste contexto clínico. Este achado genético, combinado com a apresentação clínica e histórico familiar, indica a necessidade de investigação genética específica na paciente, além de colonoscopia e outros exames para confirmação diagnóstica e estadiamento do provável câncer colorretal, bem como seguimento rigoroso e rastreamento de outras neoplasias potencialmente associadas à síndrome.<sup>9</sup>

A investigação diagnóstica da Síndrome de Lynch segue uma abordagem sistemática que integra avaliação clínica, história familiar e testes moleculares. O processo inicia com a construção detalhada do heredograma abrangendo pelo menos três gerações, documentação de todos os cânceres na família com respectivas idades ao diagnóstico e aplicação dos Critérios de Amsterdam e Bethesda Revisados. A avaliação molecular inclui testes realizados em tecido tumoral, como análise da instabilidade de microssatélites (MSI) e imunoistoquímica para proteínas de reparo do DNA (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*), sendo que a ausência de expressão dessas proteínas ou a detecção de MSI-alto sugere fortemente a presença da síndrome.<sup>4,9</sup>

Os testes genéticos constituem a etapa confirmatória e incluem sequenciamento dos genes MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* e eventualmente *EPCAM*), preferencialmente por tecnologia de nova geração (NGS), além da análise de grandes rearranjos através de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), a qual é uma técnica molecular avançada utilizada para detectar alterações no número de cópias de sequências genômicas específicas, sendo particularmente importante no diagnóstico da Síndrome de Lynch e outros cânceres hereditários, além de investigação da hipermetilação do promotor do *MLH1* para distinguir casos esporádicos de hereditários. O aconselhamento genético é componente essencial em todas as fases do processo diagnóstico, oferecendo orientação pré e pós-teste sobre as implicações dos resultados, planejamento de seguimento e extensão da

investigação aos familiares de primeiro grau, que têm risco de 50% de herdar a mutação associada à síndrome, permitindo assim a implementação de protocolos de rastreamento intensificado para detecção precoce de neoplasias associadas.<sup>9</sup>

A confirmação do diagnóstico de câncer colorretal requer uma abordagem multidisciplinar, sendo a colonoscopia completa o procedimento diagnóstico padrão-ouro. Durante este exame, é possível visualizar diretamente a lesão suspeita, avaliar suas características macroscópicas (tamanho, morfologia, localização) e realizar biópsia para análise histopatológica. O diagnóstico definitivo é estabelecido pelo exame anatomopatológico, que confirma a presença de células neoplásicas, classifica o tipo histológico (adenocarcinoma em aproximadamente 95% dos casos), determina o grau de diferenciação celular e identifica características específicas como invasão linfovascular, invasão perineural e padrão de crescimento. Em casos que a biópsia por colonoscopia não é tecnicamente viável, pode-se recorrer à biópsia guiada por imagem ou à análise da peça cirúrgica após ressecção.<sup>9</sup>

O estadiamento do câncer colorretal baseia-se predominantemente no sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e da *Union for International Cancer Control* (UICC). Este sistema avalia três componentes fundamentais: o tumor primário (T), que caracteriza a profundidade de invasão na parede intestinal, desde lesões *in situ* (Tis) até tumores que invadem estruturas adjacentes (T4b); o comprometimento linfonodal regional (N), que varia desde ausência de metástases linfonodais (N0) até envolvimento de sete ou mais linfonodos (N2b), incluindo a categoria N1c para depósitos tumorais extranodais; e a presença de metástases à distância (M), que podem estar ausentes (M0) ou presentes em um órgão (M1a), múltiplos órgãos (M1b) ou no peritônio (M1c). A combinação destes parâmetros permite a classificação em estágios que variam de 0 a IV, cada um com implicações prognósticas e terapêuticas específicas.<sup>9</sup>

O processo de estadiamento envolve uma abordagem multimodal que combina avaliação clínica, radiológica e patológica. O estadiamento clínico (cTNM) utiliza dados obtidos por exame físico, colonoscopia, tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve, ressonância magnética pélvica (particularmente importante para tumores retais) e, em casos selecionados, PET-CT. Já o estadiamento patológico (pTNM), considerado mais preciso, baseia-se na análise macroscópica e microscópica da peça cirúrgica, avaliando a profundidade de invasão tumoral, contagem de linfonodos (recomenda-se pelo menos 12), status das margens cirúrgicas e presença de invasão linfovascular e perineural. Complementarmente, biomarcadores moleculares como instabilidade de microsatélites, mutações em *KRAS*, *NRAS* e *BRAF*, expressão de proteínas MMR e perfis de assinatura genética fornecem informações adicionais com impacto na definição da estratégia terapêutica, especialmente relevantes em casos associados à Síndrome de Lynch, permitindo uma abordagem mais personalizada e precisa para cada paciente.<sup>9</sup>

Diante da complexidade do paciente oncológico, o tratamento do câncer colorretal segue uma abordagem multidisciplinar, adaptada às características específicas de cada paciente. O pilar fundamental é o tratamento cirúrgico com intenção curativa, que varia conforme a localização do tumor. Para o câncer de cólon, as opções incluem colectomia segmentar com margens adequadas e linfadenectomia regional, priorizando abordagens minimamente invasivas como cirurgia laparoscópica ou robótica quando realizadas por equipes experientes. No câncer de reto, a excisão total do mesorreto é um princípio técnico fundamental para tumores do reto médio e distal, com diversas opções cirúrgicas que priorizam a preservação esfinteriana sempre que possível.<sup>9</sup>

Quanto ao tratamento sistêmico, ele inclui quimioterapia adjuvante para câncer de cólon, com recomendações específicas conforme o estágio da doença. Os esquemas quimioterápicos mais utilizados incluem o FOLFOX (5-fluorouracil, leucovorina e oxaliplatina), CAPOX/XELOX (capecitabina e oxaliplatina), FOLFIRI (5-fluorouracil, leucovorina e irinotecano), além de fluoropirimidinas isoladas como 5-FU e capecitabina. Na doença metastática, além da ressecção cirúrgica quando tecnicamente viável, utilizam-se esses regimes quimioterápicos associados ou não a terapias-alvo como bevacizumabe (anti-VEGF), cetuximabe e panitumumabe (anti-EGFR), dependendo do perfil molecular do tumor.<sup>9,13</sup>

Ademais, a NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), a qual representa uma aliança de 33 centros oncológicos de excelência nos Estados Unidos que desenvolve diretrizes clínicas fundamentais para o manejo de diversos tipos de cânceres, inclusive o câncer colorretal em pacientes com Síndrome de Lynch, recomenda que pacientes com doença estágio III de baixo risco podem ser tratados com um esquema mais curto de quimioterapia adjuvante (3 meses), enquanto casos de alto risco (T4 e/ou N2) se beneficiam de 6 meses de tratamento. Para o câncer de reto localmente avançado, o tratamento neoadjuvante com quimiorradioterapia ou radioterapia de curso curto é recomendado antes da cirurgia, que tradicionalmente ocorre entre 6-8 semanas após o término da neoadjuvância.<sup>4,9</sup>

Diante do exposto, a fim de personalizar o tratamento, a avaliação molecular, considerando biomarcadores como instabilidade de microssatélites, mutações em *RAS* e *BRAF*, e fusão *NTRK*, têm implicações terapêuticas importantes. Após o tratamento, recomenda-se um seguimento rigoroso com exames clínicos e laboratoriais periódicos, incluindo história clínica, exame físico, CEA (antígeno carcinoembrionário), colonoscopia e tomografia computadorizada, conforme protocolos estabelecidos. Esta abordagem multidisciplinar oferece a melhor oportunidade de controle da doença e qualidade de vida para pacientes com câncer colorretal, devendo as decisões de tratamento serem tomadas por equipe especializada, considerando as características individuais de cada caso.<sup>9</sup>

Segundo as diretrizes da NCCN, a monitorização após tratamento do câncer colorretal é estruturada principalmente para pacientes com estágios II e III, já que a maioria das recorrências (90%) ocorre em 5 anos, com concentração nos primeiros 2 anos. O protocolo recomendado inclui: consultas médicas e exame físico a cada 3-6 meses nos primeiros 2 anos e depois semestralmente até 5 anos; dosagem de CEA no mesmo intervalo; tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve a cada 6-12 meses inicialmente e depois anualmente; e colonoscopia 1 ano após a cirurgia, repetindo após 3 anos se normal e, posteriormente, a cada 5 anos. Nos primeiros dois anos a vigilância é mais intensiva, relaxando progressivamente a frequência até completar cinco anos de acompanhamento. Este seguimento deve ser realizado em pacientes clinicamente aptos para novas intervenções, com o objetivo de detectar precocemente recorrências potencialmente curáveis. Exames como hemograma, pesquisa de sangue oculto nas fezes, provas de função hepática, radiografia torácica e PET scan não são recomendados na rotina de vigilância.<sup>9</sup>

Além disso, as diretrizes da NCCN fornecem recomendações específicas para rastreamento de outras neoplasias em pacientes com câncer colorretal, especialmente quando há suspeita de síndromes genéticas hereditárias. Por exemplo, para pacientes com câncer colorretal sem evidência de síndromes hereditárias, o rastreamento de outras neoplasias geralmente segue as diretrizes populacionais padrão para rastreamento de cada tipo de câncer, como mamografia anual a partir dos 40 anos para o câncer de mama e dosagem do Antígeno Prostático Específico (PSA) a partir dos 45 anos para o câncer de próstata. Todavia, deve-se considerar o histórico pessoal e familiar para determinar se o paciente tem risco aumentado para outros tipos de câncer, podendo ser necessário adiantar esses exames de rastreamento em pacientes de risco.<sup>4,9</sup>

Já para pacientes com Síndrome de Lynch, o rastreamento para diversos tipos de neoplasia é variado. No caso de rastreamento de câncer de endométrio, por exemplo, é controversa a sua realização. Nesse sentido, embora não haja evidência conclusiva sobre sua eficácia, a biópsia endometrial é reconhecida como um procedimento diagnóstico altamente sensível e específico, sendo recomendada a cada 1-2 anos, iniciando-se aos 30-35 anos, pelas diretrizes do NCCN. Adicionalmente, a ultrassonografia transvaginal pode ser realizada em mulheres na pós-menopausa, apesar de suas limitações em sensibilidade e especificidade. Adicionalmente, o câncer de ovário representa um desafio particular no rastreamento, pois os métodos de detecção precoce têm eficácia limitada mesmo na população geral. Considerando o risco aumentado em portadoras da Síndrome de Lynch, a NCCN permite que o rastreamento seja considerado a critério médico, utilizando ultrassonografia transvaginal e/ou teste sérico CA-125, frequentemente combinados para maximizar a detecção, apesar das limitações desses métodos.<sup>9</sup>

Quanto ao câncer gástrico, o tipo predominante na Síndrome de Lynch é o adenocarcinoma de tipo intestinal. Reconhecendo a associação entre infecção por *Helicobacter pylori*, gastrite atrófica crônica e subsequente desenvolvimento de metaplasia intestinal, as diretrizes recomendam o rastreo e o tratamento da infecção por *H. pylori* como medida preventiva nessa população de alto risco. Já para o câncer de intestino delgado, cujos locais mais comuns na Síndrome de Lynch são o duodeno e o íleo, a vigilância de rotina não é consensual entre as diversas diretrizes. A NCCN distingue-se por sugerir que a endoscopia por cápsula pode ser considerada a partir dos 30-35 anos, com repetição a cada 2-3 anos, oferecendo uma abordagem mais proativa para esta neoplasia extracolônica.<sup>9</sup>

Diretrizes padrões atuais endossadas pela NCCN e pelo *American College of Medical Genetics and Genomics* recomendam testes tumorais universais para todos os pacientes com câncer colorretal recém-diagnosticado, que incluem teste baseado em reação em cadeia da polimerase para instabilidade de microssatélites e imuno-histoquímica (IHC) para proteínas MMR.<sup>9,14</sup>

O Teste de Instabilidade de Microssatélites (MSI) representa um método fundamental na investigação da Síndrome de Lynch, baseando-se na identificação de erros no sistema de reparo do DNA. Esta técnica destaca-se pela alta sensibilidade diagnóstica, já que aproximadamente 90% dos tumores colorretais associados à Síndrome de Lynch apresentam instabilidade de microssatélites, contrastando com apenas cerca de 15% dos tumores esporádicos. A análise por PCR identifica alterações no comprimento das sequências repetitivas de DNA (microssatélites), que normalmente mantêm tamanho constante em células sem mutações nos genes de reparo, tornando este teste uma ferramenta valiosa para estratificar pacientes com maior probabilidade de apresentarem a síndrome.<sup>9</sup>

A Imuno-histoquímica (IHC), por sua vez, avalia diretamente a expressão das proteínas de reparo do DNA (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*) no tecido tumoral. Este método não apenas contribui para o diagnóstico da Síndrome de Lynch, mas também oferece a vantagem adicional de indicar qual gene específico está comprometido, baseando-se no padrão de perda de expressão proteica observado. Por exemplo, a ausência de expressão das proteínas *MLH1* e *PMS2* sugere um defeito primário no gene *MLH1*, enquanto a perda isolada de *MSH2* aponta para alteração neste gene. Esta especificidade torna a IHC especialmente útil para direcionar a testagem genética subsequente, otimizando o processo diagnóstico e reduzindo custos ao identificar precisamente qual gene deve ser investigado na análise germinal.<sup>9,14</sup>

Por fim, o diagnóstico da síndrome de Lynch, como no caso de L.C., representa um profundo impacto psicológico que vai além dos aspectos puramente médicos. Pacientes diagnosticados com esta condição genética frequentemente enfrentam

sentimentos de ansiedade, depressão e medo, não apenas relacionados ao câncer atual, mas também à possibilidade de desenvolver outras neoplasias no futuro. Este impacto é intensificado quando há histórico familiar significativo, como o caso da paciente que teve uma tia com câncer de endométrio e um irmão com câncer de intestino delgado.<sup>11</sup>

A natureza hereditária da síndrome gera preocupações sobre a transmissão da mutação para os descendentes, provocando sentimentos de culpa nos portadores e ansiedade sobre o futuro familiar. A comunicação do risco genético torna-se um desafio particular, envolvendo decisões difíceis sobre como e quando informar outros membros da família, considerando que estes podem não estar preparados para lidar com essa informação. Para pacientes em idade reprodutiva, o diagnóstico influencia significativamente as decisões sobre ter filhos, incluindo considerações sobre o risco de transmissão genética.<sup>11</sup>

Os sintomas físicos e o tratamento do câncer afetam significativamente a autoimagem e identidade do paciente. No caso apresentado, a perda não intencional de peso e a fadiga progressiva podem impactar a capacidade funcional da paciente e, conseqüentemente, sua identidade social e profissional. Além disso, o estigma associado ao câncer e as mudanças físicas podem levar ao isolamento social e diminuição da qualidade de vida.<sup>11</sup>

A necessidade de vigilância médica intensiva e contínua gera um estresse crônico conhecido como “fadiga de vigilância”, além de ansiedade antecipatória antes dos exames e a chamada “síndrome da espada de Dâmocles” - a sensação constante de ameaça à saúde. A incerteza sobre o futuro torna-se uma característica permanente na vida destes pacientes, com cada exame trazendo o temor de um novo diagnóstico.<sup>11</sup>

Apesar destes desafios, muitos pacientes desenvolvem mecanismos de enfrentamento eficazes. Intervenções psicossociais como aconselhamento genético adequado, grupos de apoio específicos, abordagem familiar integrada e psicoterapia individual são fundamentais para ajudar os portadores da síndrome de Lynch a lidar com a ansiedade, depressão e incerteza. Uma abordagem integral, que considere não apenas o tratamento do câncer, mas também os aspectos psicossociais da condição hereditária, é essencial para proporcionar cuidado adequado a esses pacientes.<sup>11</sup>

## CONCLUSÃO

A Síndrome de Lynch emerge como um significativo paradigma na oncologia atual, demonstrando a essencial integração entre avanços genômicos, abordagens terapêuticas personalizadas e cuidados psicossociais abrangentes. A identificação da mutação *MLH1*, característica desta condição hereditária, revela-se determinante para o diagnóstico precoce e manejo adequado de neoplasias associadas, como evidenciado no caso de L.C., que apresenta histórico familiar expressivo de cânceres relacionados à síndrome.

O diagnóstico molecular da Síndrome de Lynch, facilitado por métodos como análise de instabilidade de microssatélites e imuno-histoquímica para proteínas de reparo do DNA, transformou o panorama diagnóstico com sua elevada sensibilidade, permitindo identificação de aproximadamente 90% dos tumores colorretais relacionados à síndrome. A evolução dos parâmetros diagnósticos, dos Critérios de Amsterdam iniciais até os atuais Critérios de Bethesda Revisados, culminou nas diretrizes contemporâneas que preconizam testes universais para pacientes com câncer colorretal recém-diagnosticado, evidenciando uma transição paradigmática para a medicina de precisão.

O desenvolvimento tecnológico trouxe recursos bioinformáticos que enriqueceram significativamente a avaliação diagnóstica e terapêutica. A ferramenta *Invitae* viabilizou a construção de heredograma detalhado e identificação precisa da mutação *MLH1* na linhagem familiar da paciente. Somado a isso, a plataforma *ASK2ME* proporcionou cálculos dinâmicos das probabilidades de desenvolvimento de neoplasias, com especial atenção aos cânceres colorretal, endometrial e gástrico, por meio de representações gráficas que facilitaram a visualização temporal dos riscos. A integração com a ferramenta *Qcancer* possibilitou correlacionar dados epidemiológicos, clínicos, sintomatológicos e fatores ambientais, enriquecendo o manejo personalizado do caso.

A convergência dessas tecnologias avançadas – *Invitae*, *ASK2ME* e *Qcancer* – ampliou a segurança diagnóstica e fundamentou decisões terapêuticas mais precisas, permitindo visualização de riscos em diversos cenários e faixas etárias. Esta integração de recursos fortaleceu a robustez metodológica do estudo e sua aplicabilidade na prática clínica, sendo fundamental para o desenvolvimento analítico do caso apresentado.

A estratégia terapêutica multidisciplinar baseada nos protocolos da NCCN exemplifica a aplicação prática da medicina personalizada no contexto da Síndrome de Lynch. Esta abordagem integra cirurgia com intenção curativa, quimioterapia adaptada ao estágio da doença e perfil molecular tumoral, e vigilância intensificada pós-tratamento. A avaliação molecular e aconselhamento genético reduzem riscos e orientam intervenções oportunas, enquanto terapias neoadjuvantes, adjuvantes e imunoterapia direcionada potencializam respostas em tumores com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência de reparo (dMMR).

O protocolo de vigilância transcende o acompanhamento convencional pós-tratamento oncológico, abrangendo monitoramento estruturado com exames clínicos, marcadores tumorais e estudos de imagem, além de rastreamento específico para múltiplas neoplasias extracolônicas, refletindo compreensão da natureza sistêmica da síndrome e compromisso com detecção precoce como elemento central na redução de morbimortalidade.

Para além da visão biomédica, destaca-se o significativo impacto psicossocial da Síndrome de Lynch. Os portadores enfrentam não apenas o desafio do diagnóstico oncológico presente, mas também a perspectiva constante de desenvolvimento de múltiplas neoplasias ao longo da vida. Esta permanente percepção de ameaça, amplificada pela necessidade de vigilância médica contínua, frequentemente resulta em fadiga de vigilância e ansiedade antecipatória. A natureza hereditária adiciona complexidade ao quadro psicossocial, gerando preocupações sobre transmissão genética aos descendentes e desafios na comunicação de riscos aos familiares.

É proposta, portanto, uma abordagem biopsicossocial integrada que reconheça o impacto multidimensional desta condição genética. Esta perspectiva holística deve incorporar aconselhamento genético psicologicamente informado, grupos de apoio específicos para portadores de síndromes hereditárias, intervenção psicológica individualizada e abordagem familiar sistêmica. A capacitação dos profissionais de saúde quanto aos aspectos psicossociais da síndrome é fundamental, enfatizando comunicação sensível e identificação precoce de sofrimento psicológico.

Em síntese, a Síndrome de Lynch evidencia a evolução da oncologia para um modelo que harmoniza conhecimento genômico avançado, terapêutica personalizada e atenção integral aos aspectos biopsicossociais. O estudo ressalta que intervenções personalizadas, suporte psicossocial adequado e monitoramento sistemático podem otimizar desfechos clínicos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes predispostos a estas neoplasias, transcendendo a dicotomia tradicional entre cuidados biomédicos e psicossociais e reconhecendo que o impacto de uma condição genética permeia todas as dimensões da existência humana.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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



## REFERÊNCIAS

1. Boland, C. R., & Lynch, H. T. (2013). **The history of Lynch syndrome.** *Familial cancer*, 12(2), 145–157. <https://doi.org/10.1007/s10689-013-9637-8>
2. MACARTHUR, T. A. et al. Pediatric manifestations of Lynch Syndrome: A single center experience. **Journal of pediatric surgery case reports**, v. 86, n. 102431, p. 102431, 2022.
3. PINTO, D. et al. Contribution of MLH1 constitutional methylation for Lynch syndrome diagnosis in patients with tumor MLH1 downregulation. **Cancer medicine**, v. 7, n. 2, p. 433–444, 2018.
4. Idos, G., & Valle, L. (2004). **Lynch Syndrome.** In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle.
5. DASHTI, S. G. et al. Type 2 diabetes mellitus, blood cholesterol, triglyceride and colorectal cancer risk in Lynch syndrome. **British Journal of Cancer**, v. 121, n. 10, p. 869–876, 24 set. 2019.
6. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM. ask2me.org. Disponível em: <https://ask2me.org/>
7. Qcancer. www.qcancer.org. Disponível em: <https://www.qcancer.org/>
8. Invitae Family History Tool. familyhistory.invitae.com. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/>
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). **Colon Cancer.** Nccn.org. 2025. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf).
10. PACHECO-PÉREZ, L. A. et al.. Fatores ambientais e conscientização sobre o câncer colorretal em pessoas com risco familiar. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 27, p. e3195, 2019.
11. GALIATSATOS, P. et al. Psychosocial impact of Lynch syndrome on affected individuals and families. **Digestive diseases and sciences**, v. 60, n. 8, p. 2246–2250, 2015.
12. CAMPOS, F. G. et al. A review to honor the historical contributions of Pauline Gross, Alfred Warthin, and Henry Lynch in the description and recognition of inheritance in colorectal cancer. **Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva [Brazilian archives of digestive surgery]**, v. 37, p. e1812, 2024.
13. CREMOLINI, C. et al. Individual patient data meta-analysis of FOLFOXIRI plus bevacizumab versus doublets plus bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer. **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 38, n. 28, p. JCO2001225, 2020.
14. MAO, R. et al. Genetic testing for inherited colorectal cancer and polyposis, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). **Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics**, v. 23, n. 10, p. 1807–1817, 2021.