

Do cólon ao trato urinário: insights genéticos sobre neoplasias na síndrome de Lynch tipo II

Pedro Henrique Souza de Andrade; Centro Universitário Fametro;
phenriquesouza2014@hotmail.com; **Danielly B. F Bitencourt**; Centro Universitário Fametro;
Rayane K. F. Cabral; Centro Universitário Fametro; **Maria J. L. Barbosa**; Centro Universitário
Fametro; **Ádria B. Grimm**; Centro Universitário Fametro; **Patrícia L. M. Oliveira**; Centro
Universitário Fametro; **Hiochelson N. S. Ibiapina**; Universidade do Estado do Amazonas - UEA;

1. Introdução

A Síndrome de Lynch (LS) foi descrita na década de 1960 em famílias com múltiplos casos de câncer colorretal ao longo de gerações (1). Posteriormente, Boland caracterizou geneticamente a síndrome como uma condição autossômica dominante por mutações germinativas nos genes do sistema de reparo de pareamento de bases do DNA, incluindo MLH1, MSH2 e MSH6 (1). Embora associada a câncer colorretal, a LS apresenta um espectro amplo, destacando-se os tumores do trato urinário (TTU) (2).

As recomendações internacionais mais utilizadas para o rastreio de TTU em portadores de Lynch são as da National Comprehensive Cancer Network (NCCN), que orientam urinálise anual a partir dos 30 anos para indivíduos com mutações em MSH2 ou histórico familiar de neoplasias relacionadas. Entretanto, a efetividade desse rastreamento permanece controversa, sobretudo pela falta de estudos que avaliem sua sensibilidade e especificidade.

No Brasil, as evidências ainda são limitadas. Entre pacientes com suspeita clínica de Lynch, as mutações em MSH2 são as mais prevalentes e associam-se a maior risco de neoplasias uroteliais (3). Contudo, não há diretrizes nacionais específicas para o rastreamento de TTU em indivíduos portadores de LS. A prática clínica acaba por se apoiar em recomendações internacionais, como as de NCCN. Nesse contexto, o rastreio permanece controverso e frequentemente individualizado conforme o perfil genético e disponibilidade de recursos.

Dessa forma, a LS permanece como uma condição de elevada morbimortalidade, cujas manifestações, especialmente nos TTU, permanecem subvalorizada e pouco exploradas. Assim, torna-se essencial analisar sistematicamente estudos de TTU na LS e avaliar se as diretrizes internacionais podem ser aplicadas no Brasil, considerando as diferenças populacionais e limitações dos estudos.

2. Material e Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, analisando os principais achados de marcadores genéticos das neoplasias do trato urinário comprovadamente relacionadas à LS. Para isso, foram conduzidas buscas em bases de dados eletrônicos, incluindo PubMed e SciELO, utilizando os descritores “Síndrome de Lynch”; “Câncer do Trato Urinário” e “Marcadores genéticos”, bem como suas correspondentes traduções em inglês.

Foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos (2016-2025), disponíveis em texto completo, que abordassem diretamente os tópicos relacionados à LS e TTU. Trabalhos duplicados, livros, artigos que não contemplassem o objetivo proposto ou outras revisões sistemáticas da literatura foram excluídos.

A seleção de artigos foi realizada inicialmente pela leitura de títulos e resumos, seguida da análise completa dos textos que atendiam aos critérios de inclusão. As informações extraídas incluíram dados sobre os genes envolvidos, epidemiologia e sobrevida dos pacientes com neoplasias ocasionadas pela síndrome. Ao todo, foram reunidos 24 artigos, após critérios de exclusão, permaneceram 7, os quais foram utilizados para a realização desta revisão sistemática.

Por fim, todas as etapas do estudo foram conduzidas de acordo com boas práticas éticas de pesquisa, garantindo o uso adequado das informações disponíveis publicamente. A análise crítica dos artigos selecionados buscou identificar consensos e divergências entre os estudos, permitindo a construção de uma visão atualizada e abrangente sobre a LS, adequada para o público acadêmico e clínico da área de saúde.

3. Resultados e Discussão

A análise dos estudos selecionados permitiu identificar padrões relevantes relacionados à LS, incluindo aspectos genéticos e epidemiológicos. Os artigos revisados abordaram diferentes populações e metodologias, o que possibilitou comparar descobertas sobre a prevalência de mutações nos genes de reparo de DNA. Para organizar essas informações de forma coesa e objetiva, os principais achados de cada estudo foram sintetizados no Quadro 1, considerando o autor, ano, título do texto, população e resultados.

De modo geral, os estudos analisados apontam que os TTU são o terceiro sítio neoplásico mais frequente na LS e os principais genes são o MLH1, MSH2 e o MSH6. Além disso, revelou-se uma incidência discretamente maior no público feminino, correspondente a 59%, embora isso não tenha sido investigado (4). Nos pacientes que apresentaram alterações genéticas simultâneas, a incidência de TTU foi exponencialmente maior, como demonstrado por Harper et al., 2017 (5) em que 12 dos 14 pacientes eram MSH2/MSH6, enquanto apenas 2 eram MSH6. Sobre a idade como fator de risco, houve consenso: os genes MLH1 e MSH2 se destacaram, enquanto o MSH6 teve um leve aumento na incidência entre 60 e 70 anos (6–9).

A incidência maior no público feminino foi um achado isolado de Therkildsen et al., 2018 (4) e não foi descrita por outros autores. Ainda que o defeito cumulativo em genes MSH2/MSH6 seja descrito em outros artigos, nenhum deles apontou uma taxa absoluta como a de Harper H. (5). O estudo de Therkildsen et al., 2017 (10), definiu IRRs elevado em todas as idades para câncer urotelial, enquanto outros estudos relataram incidência substancialmente maior após a sétima década de vida.

A população de estudo em alguns artigos foi pequena e não abrangente, o que demonstra alguns achados singulares – como os de Harper et al., 2017 (5) e Therkildsen et al., 2018 (4). Embora os TTU sejam descritos nos estudos, não foram o foco, devido à predominância do câncer colorretal na LS. Os autores não descreveram os tipos de neoplasias encontradas, dificultando a compreensão histopatológica da síndrome. Não há artigos relevantes no âmbito nacional para o objetivo proposto por esta revisão sistemática, sendo assim não é possível afirmar se os achados dos autores são consistentes para a epidemiologia nacional.

As diretrizes internacionais, como as do NCCN, sugerem a realização anual de exame de urina tipo I, com foco na detecção de hematúria microscópica como método de rastreamento em portadores da LS, especialmente nos indivíduos com mutação em MSH2. Diante da hematúria persistente, recomenda-se investigação complementar com exames de imagem ou cistoscopia. Ainda assim, a baixa sensibilidade dos métodos disponíveis, ausência de evidências robustas de redução na mortalidade e a heterogeneidade de risco entre os genes mutados são limitadores relevantes, principalmente pela falta de estudos nacionais que conciliem as diretrizes internacionais com o perfil de incidência brasileiro de neoplasias relacionadas à LS.

Quadro 1 – Caracterização e Resultados dos Estudos Seleccionados

Autor, ano	Título	População	Resultados
Møller et al., 2016	Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database	Multicêntrica	1273 pacientes com LS de 10 países foram acompanhados. 318 pacientes (25,7%) desenvolveram 341 primeiras neoplasias subsequentes, incluindo câncer colorretal (n=147, 43%), trato gastrointestinal superior, pâncreas ou ducto biliar (n=37, 11%) e trato urinário (n=32, 10%).
Møller et al., 2017	Cancer risk and survival in path MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database	Multicêntrica	Para o gene MLH1 e MSH2, a incidência de neoplasias do trato urinário aumentou consideravelmente entre os 60 e 70 anos. O gene MSH6 teve um leve aumento na incidência, enquanto o PMS2 não foi relacionado com neoplasias do trato urinário.
Harper et al., 2017	Upper tract urothelial carcinomas: frequency of association with mismatch repair protein loss and lynch syndrome	Estados Unidos, Canadá, Austrália	215 pacientes com carcinoma urotelial do trato urinário superior foram analisados, dos quais 0,07 (14) tinham perda da expressão de proteínas de reparo. 12 tinham alterações concomitantes nos genes MSH2/MSH6 e 2 tinham alterações isoladas no gene MSH6.
Therkildsen et al., 2017	Towards gene- and gender-based risk estimates in Lynch syndrome; age-specific incidences for 13 extra-colorectal cancer types	Dinamarca	Neoplasia urotelial é a segunda mais comum nas neoplasias extra colorretais. O cancer urotelial apresentou IRRs significativamente aumentados em todas as idades.
Therkildsen et al., 2018	Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch Syndrome	Dinamarca	A maioria dos tumores (71%) se desenvolvem em portadores de mutação MSH2. Os tumores se desenvolveram na idade média de 61 anos e com preferência por mulheres (59%). O estágio do tumor foi pTa ou pT1 em 68% dos cânceres de bexiga e em 59% dos tumores do trato urinário superior.
Domingues-Valentin et al., 2019	Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants; findings from the Prospective Lynch Syndrome Disease	Multicêntrica	Portadores mais velhos de genes MSH2 tiveram maior risco de cânceres do trato urinário superior
Therkildsen et al., 2020	Broadening risk profile in familial colorectal cancer type X; increased risk for five cancer types in the national Danish cohort	Dinamarca	No total, 494 cânceres extra colorretais com riscos aumentados para trato urinário, mama, estômago, pâncreas e tumores oculares. A faixa etária com risco aumentado foi de 70 anos ou mais para câncer pancreático e câncer urotelial.

4. Conclusões

Os estudos internacionais evidenciam que indivíduos com LS, especialmente portadores de mutações em MSH2, apresentam risco aumentado para neoplasias do trato urinário, com destaque para trato urinário superior. Embora o rastreamento anual por exame de urina tipo I seja sugerido por diretrizes internacionais, sua eficácia em reduzir mortalidade ainda é incerta e métodos complementares como citologia urinária ou imagem apresentam limitações de custo, sensibilidade e aplicabilidade nacional.

No Brasil, a ausência de diretrizes específicas e a escassez de estudos, somada às diferenças étnicas e estruturais do sistema de saúde, dificultam a transposição direta dessas recomendações. Assim, devido a essas lacunas, reforçamos e sugerimos a necessidade de investigações que orientem estratégias de rastreamento mais adequadas ao nosso contexto.

Palavras-Chave: Genes de reparo do DNA; Saúde Pública; Trato Geniturinário

5. Divulgação

O (s) autor (es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, o Congresso Pan-Amazônico de Oncologia detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação deste resumo, por meio eletrônico.

6. Referências

1. Boland CR, Lynch HT. The history of Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2013;12(2):145–57.
2. Nassour AJ, Jain A, Hui N, Siopis G, Symons J, Woo H. Relative Risk of Bladder and Kidney Cancer in Lynch Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 15, *Cancers*. MDPI; 2023.
3. Da Silva FC, De Oliveira Ferreira JR, Torrezan GT, Figueiredo MCP, Santos EMM, Nakagawa WT, et al. Clinical and molecular characterization of brazilian patients suspected to have lynch syndrome. *PLoS One*. 2015 Oct 5;10(10).
4. Therkildsen C, Eriksson P, Höglund M, Jönsson M, Sjö Dahl G, Nilbert M, et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. *Mol Oncol*. 2018 Aug 1;12(8):1286–95.
5. Harper HL, McKenney JK, Heald B, Stephenson A, Campbell SC, Plesec T, et al. Upper tract urothelial carcinomas: Frequency of association with mismatch repair protein loss and lynch syndrome. *Modern Pathology*. 2017 Jan 1;30(1):146–56.
6. Therkildsen C, Rasmussen M, Smith-Hansen L, Kallemose T, Lindberg LJ, Nilbert M. Broadening risk profile in familial colorectal cancer type X; Increased risk for five cancer types in the national Danish cohort. *BMC Cancer*. 2020 Apr 22;20(1).
7. Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, et al. Cancer risk and survival in path-MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: A report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut*. 2018;67(7):1306–16.
8. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, Broeke SW, Plazzer JP, Nakken S, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41436->
9. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, et al. Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR

variants with previous cancer: A report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*. 2017 Sep 1;66(9):1657–64.

10. Therkildsen C, Ladelund S, Smith-Hansen L, Lindberg LJ, Nilbert M. Towards gene-and gender-based risk estimates in Lynch syndrome; Age-specific incidences for 13 extra-colorectal cancer types. *Br J Cancer*. 2017 Nov 21;117(11):1702–10.