

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO - AFYA
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

BEATRIZ FARAVELLI
DÉBORA CARREIRA MOFATO DE AGUIAR

OS DESAFIOS NO RASTREIO DA POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR:
RELATO DE CASO

RIO DE JANEIRO
2025

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO - AFYA
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

BEATRIZ FARAVELLI
DÉBORA CARREIRA MOFATO DE AGUIAR

OS DESAFIOS NO RASTREIO DA POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR:
RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a obtenção
do grau de médico.

Orientadores: Prof. Viviane Lozano Espasandin e Prof. Ernest Tapia Rojas

RIO DE JANEIRO
2025

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO - AFYA
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

BEATRIZ FARAVELLI
DÉBORA CARREIRA MOFATO DE AGUIAR

OS DESAFIOS NO RASTREIO DA POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR:
RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a obtenção
do grau de médico.

Aprovado por: Prof. _____
Prof. _____

Em _____ de _____ de _____

RIO DE JANEIRO
2025

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho às nossas famílias, pelo amor constante e pelo apoio incondicional ao longo de toda essa jornada. Sem o comprometimento de vocês com este sonho, não teríamos alcançado este momento tão marcante em nossas vidas. Agradecemos profundamente aos professores, mentores e orientadores, que, com generosidade e dedicação, compartilharam seus conhecimentos e nos guiaram desde os primeiros passos dessa caminhada. Essa gratidão também se estende à comunidade científica, cuja incansável busca pelo saber promove avanços essenciais na qualidade dos tratamentos e na disseminação do conhecimento. Por fim, uma dedicatória especial à paciente que, com coragem e generosidade, compartilhou sua história e tornou possível a realização deste relato.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de manifestar a nossa gratidão a cada um que contribuiu de alguma forma para este trabalho de conclusão de curso. Em primeiro lugar, a Deus, que nos guiou e amparou, não só neste trabalho, como também nos seis anos de curso e em toda vida.

Aos professores, que nos instruíram compartilhando seus conhecimentos e contribuíram para nossa formação, especialmente aos professores orientadores deste trabalho, Viviane Lozano Espasandin e Ernest Tápia Rojas, pela disponibilidade e atenção, por serem verdadeiros mentores, acreditarem no nosso potencial, nos impulsionar e fomentar o saber científico.

Aos familiares e amigos, agradecemos o apoio, ensinamentos e momentos especiais, por se fazerem presentes nas dificuldades e nas vitórias. À paciente em questão, pela disponibilidade que permitiu a produção desse relato, contribuindo para evolução do estudo dessa patologia.

"Cada um exerça o dom que recebeu para servir aos outros, administrando fielmente a graça de Deus em suas múltiplas formas"

1 Pedro 4:10, Bíblia Sagrada

RESUMO

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é uma síndrome hereditária autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de numerosos pólipos adenomatosos no cólon e reto, com risco elevado de progressão para câncer colorretal (CCR) se não tratada. A maioria dos casos decorre de mutações germinativas no gene APC, responsável por suprimir o crescimento celular descontrolado. Quando esse gene sofre mutações, perde sua função supressora, resultando na formação de adenomas. Embora muitas vezes assintomáticos nos estágios iniciais, os pacientes podem apresentar sangue nas fezes, dor abdominal, alterações no hábito intestinal e perda de peso. Além disso, a PAF está associada a manifestações extraintestinais como pólipos gástricos e duodenais, tumores desmoides e risco aumentado de outros cânceres, como de duodeno, tireoide e fígado. O diagnóstico pode ser sugerido por colonoscopia com presença de múltiplos pólipos, mas é confirmado apenas por testes genéticos que identificam mutações no gene APC. A triagem deve iniciar precocemente, entre os 10 e 12 anos de idade, especialmente em indivíduos com histórico familiar, sendo indicada colonoscopia anual na ausência de testes genéticos. O tratamento padrão é a colectomia profilática, que tem contribuído para a redução da mortalidade por CCR. No entanto, o manejo das manifestações extracólicas permanece um desafio clínico, exigindo vigilância contínua e pesquisas por terapias preventivas. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de uma paciente de 26 anos atendida em um hospital federal no Rio de Janeiro, com diagnóstico de polipose adenomatosa familiar, câncer colorretal e múltiplas metástases. Diante dessa perspectiva, a gravidade do quadro autossômico dominante da patologia em questão reforça a necessidade da conscientização familiar e de um maior investimento em testes genéticos, de forma a prevenir a evolução maligna da PAF. Dessa maneira, uma compreensão abrangente deste caso poderá trazer benefícios a pacientes com condições semelhantes.

PALAVRAS-CHAVE: Polipose Intestinal Familiar; Genes APC; Pólipos Adenomatosos; Colectomia; Neoplasias Colorretais.

ABSTRACT

Familial Adenomatous Polyposis (FAP) is an autosomal dominant hereditary syndrome characterized by the development of numerous adenomatous polyps in the colon and rectum, with a high risk of progression to colorectal cancer (CRC) if left untreated. Most cases result from germline mutations in the APC gene, which is responsible for suppressing uncontrolled cell growth. When this gene is mutated, it loses its suppressor function, leading to the formation of adenomas. Although often asymptomatic in the early stages, patients may present with blood in the stool, abdominal pain, changes in bowel habits, and weight loss. In addition, FAP is associated with extraintestinal manifestations such as gastric and duodenal polyps, desmoid tumors, and an increased risk of other cancers, including duodenal, thyroid, and liver cancers. Diagnosis can be suggested by colonoscopy showing multiple polyps but is only confirmed through genetic testing identifying mutations in the APC gene. Screening should begin early, between 10 and 12 years of age, especially in individuals with a family history, with annual colonoscopy recommended in the absence of genetic testing. The standard treatment is prophylactic colectomy, which has contributed to reducing mortality from CRC. However, managing extracolonic manifestations remains a clinical challenge, requiring continuous surveillance and research into preventive therapies. The objective of this study is to report the case of a 26-year-old female patient treated at a federal hospital in Rio de Janeiro, diagnosed with familial adenomatous polyposis, colorectal cancer, and multiple metastases. In this context, the severity of the autosomal dominant nature of this condition underscores the need for family awareness and greater investment in genetic testing to prevent the malignant progression of FAP. Thus, a comprehensive understanding of this case may provide benefits to patients with similar conditions.

KEYWORDS: Familial Intestinal Polyposis; *APC* Genes; Adenomatous Polyps; Colectomy; Colorectal Neoplasms.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACG	Colégio Americano de Gastroenterologia
ACPGBI	Associação de Coloproctologia da Grã-Bretanha e Irlanda
AINEs	Antiinflamatórios não esteroidais
ASGE	Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal
BSG	Sociedade Britânica de Gastroenterologia
CCR	Câncer colorretal
EC	Endoscopia por cápsula
EGD	Esofagogastroduodenoscopia
IPAA	Anastomose bolsa íleal-anal
IRA	Anastomose íleo-retal
JSCCR	Sociedade Japonesa para o Câncer de Cólon e Reto
MAP	Síndrome de MAP
MMR	Mutações da linha germinativa em genes de incompatibilidade
MUTYH	Mutações da linha germinativa bialelica no homólogo MUTYH do gene de reparo de excisão de base
NCCN	National Cancer Comprehensive Network
PAF	Polipose adenomatosa familiar
PAFa	Polipose adenomatosa familiar atenuada
SL	Síndrome de Lynch
SPJ	Síndrome de Peutz-Jeghers
TC	Tomografia computadorizada
UKCGG	Grupo de Genética do Câncer do Reino Unido

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Amostra macroscópica do cólon de um paciente com polipose adenomatosa familiar apresentando inúmeros pólipos pequenos.16
- Figura 2 – Aspecto endoscópico de múltiplos pólipos na polipose adenomatosa familiar . . . 22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação de Spigelman modificada	19
Tabela 2 – Recomendações de triagem e vigilância em pacientes com polipose adenomatosa familiar.	23

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	13
2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
2.1 – HISTÓRIA, EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA.....	15
2.2 – FISIOPATOLOGIA	16
2.3 – QUADRO CLÍNICO.....	17
2.4 – TRIAGEM, VIGILÂNCIA E EXAMES COMPLEMENTARES.....	19
2.5 – DIAGNÓSTICO.....	25
2.6 – TRATAMENTO.....	26
3 – MATERIAL E MÉTODOS.....	32
3.1 – DESENHO.....	32
3.2 – METODOLOGIA DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.....	32
4 – RELATO DE CASO.....	33
5 – DISCUSSÃO.....	35
6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39

1 – INTRODUÇÃO

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é uma síndrome hereditária, de transmissão autossômica dominante, caracterizada pela presença de 100 ou mais pólipos adenomatosos colorretais. Em geral, pacientes com PAF desenvolvem centenas a milhares de adenomas no cólon e reto, que se não forem tratados, inevitavelmente progredirão para adenocarcinomas. Na maioria dos casos, os pacientes permanecem assintomáticos até que os pólipos se tornem grandes e numerosos ou que sejam acometidos pelo câncer colorretal (CCR). Outros, mesmo com sintomas, encontram dificuldades na obtenção do diagnóstico, o que torna evidente a necessidade do rastreio precoce.¹

O gene APC tem ação supressora tumoral, inibindo o crescimento e a proliferação celular desenfreada. A maioria dos indivíduos com PAF apresentam mutação germinativa do gene APC, o que resulta na inibição dessa supressão tumoral e, conseqüentemente, no desenvolvimento de adenomas.¹ Em apenas 11-25% dos casos ocorre alteração espontânea, não havendo evidência clínica ou genética de doença na família. Conforme diferentes mutações do gene APC ocorrem, diversos fenótipos da PAF podem ser observados.²

O sintoma mais comum desta patologia é a presença de sangue nas fezes. No entanto, queixas mais inespecíficas como diarreia, obstipação, muco nas fezes, dor abdominal, tenesmo, obstrução intestinal e perda de peso podem também ocorrer. Algumas das manifestações extracólicas que podem ser observadas na PAF incluem pólipos no tubo digestivo superior (gástricos e duodenais), hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina, tumores desmoides e carcinomas extracólicos.³

Embora a PAF seja mais conhecida pela formação de pólipos intestinais adenomatosos, sua presença pode ser atrelada a uma probabilidade elevada para o desenvolvimento de câncer de duodeno, tireoide, estômago, fígado e tecido conjuntivo.³ Na ausência de tratamento, há um risco próximo de 100% de progressão para CCR entre os 35-40 anos.^{3,4}

O rastreio pode ser realizado por meio endoscópico. A colonoscopia ou sigmoidoscopia flexível com presença de 10 ou mais pólipos já é um forte indicativo da presença de PAF. Todavia, o diagnóstico definitivo dessa síndrome só é possível a partir de testes genéticos, que buscam o sequenciamento total do gene APC, teste da proteína truncada e análise de Southern blot.¹ Aproximadamente 85% dos cânceres colorretais esporádicos também exibem mutação somática APC, entretanto, a PAF se apresenta com múltiplos pólipos

em diferentes estágios de carcinogênese, tornando-a um modelo ideal para rastrear a progressão da carcinogênese colorretal.

A triagem está indicada para indivíduos entre 10 e 12 anos com risco de PAF. Entretanto, o início do rastreio pode variar segundo a idade média das manifestações clínicas na família.⁵ Para indivíduos sem acesso aos testes genéticos, há indicação de colonoscopias anuais, iniciadas entre 10 e 15 anos. Após os 15 anos de idade, os intervalos de vigilância devem ser aumentados para cada 2 anos se os resultados permanecerem negativos.¹

A colectomia profilática constitui o tratamento recomendado. O rastreio e a colectomia precoces colaboraram para uma redução substancial na incidência de CCR, atualmente percebe-se uma significativa melhora da sobrevida e do prognóstico dos doentes. Em contrapartida, observa-se um aumento da proporção de mortes atribuíveis às manifestações extracolônicas da PAF.⁶ Desse modo, a determinação de métodos de rastreio e tratamento adequados das manifestações extracolônicas constituem um desafio atual. Entretanto, é importante salientar que medicamentos que podem prevenir o CCR têm recebido muita atenção dos pesquisadores nos últimos anos.

O objetivo deste estudo é realizar um relato de caso acerca de uma paciente atendida em um hospital federal do Rio de Janeiro com o diagnóstico de CCR e polipose adenomatosa familiar. O trabalho abordará todo o manejo do caso durante a permanência da paciente na unidade de saúde, de forma a fomentar um debate acerca da epidemiologia, patogênese, rastreio, diagnóstico, vigilância, manejos cirúrgicos e possíveis prognósticos da doença. Para tal finalidade, será analisado o histórico de evoluções médicas, prescrições, exames laboratoriais e de imagem. Desse modo, a compreensão do caso promoverá a reflexão acerca de uma melhor conduta para o seu rastreio em pacientes que apresentem condições semelhantes, bem como a possibilidade de um melhor prognóstico e qualidade de vida.

2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 – HISTÓRIA, EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é uma síndrome hereditária, de transmissão autossômica dominante, caracterizada pela presença de 100 ou mais pólipos adenomatosos colorretais. A primeira descrição desta complexa patologia foi feita em 1947 pelo médico francês Jean-Nicolas Corvisart. Poucos anos depois, em 1822, Cripps descreveu um irmão e uma irmã com a doença, chamando atenção para seu caráter familiar. Apesar disso, apenas em 1925, no Hospital St Mark's de Londres, J. P. Lockhart-Mummery propôs a ideia de uma predisposição hereditária para a formação de múltiplos adenomas e da significativa tendência à malignização dos mesmos.⁷

Em 1924, o cirurgião Dr. Lockhart-Mummery e o patologista Dr. Cuthbert Dukes, neste mesmo hospital, foram responsáveis pelo primeiro registro de polipose do mundo. Foi então que, na metade do século 20, começaram a ser desvendadas as manifestações extracolônicas da doença por meio das descrições de Eldon J. Gardner em 1951 e da Síndrome de Turcot.⁷

A Síndrome de Gardner associava a PAF a tumores de partes moles (fibromas, cistos epidermóides, cistos sebáceos, lipomas, tumores desmóides), osteomas (mandíbula, maxila, crânio, ossos longos), adenomas do trato digestivo alto, carcinoma da tireoide, hepatoblastoma e outros. Já na Síndrome de Turcot, a polipose estava associada com tumores do sistema nervoso central. Todavia, atualmente, é sabido que essas síndromes representam variações fenotípicas da PAF clássica.⁴

Durante a maior parte do século 20, a PAF era definida apenas pela presença de um grande número de adenomas no cólon e reto. Entretanto, em meados dos anos 80, descobriu-se a base genética dos eventos moleculares associados à síndrome. Os trabalhos de Herrera, Bodmer e Leppert passaram a relacionar a deleção no braço longo do cromossomo 5 à Síndrome de Gardner, localizando-se o locus da PAF na região 5q21-22.⁷ Com o passar dos anos, os conhecimentos sobre as bases moleculares avançaram significativamente, com destaque para a complexa interação entre as mutações genéticas e as diversas manifestações fenotípicas da doença.

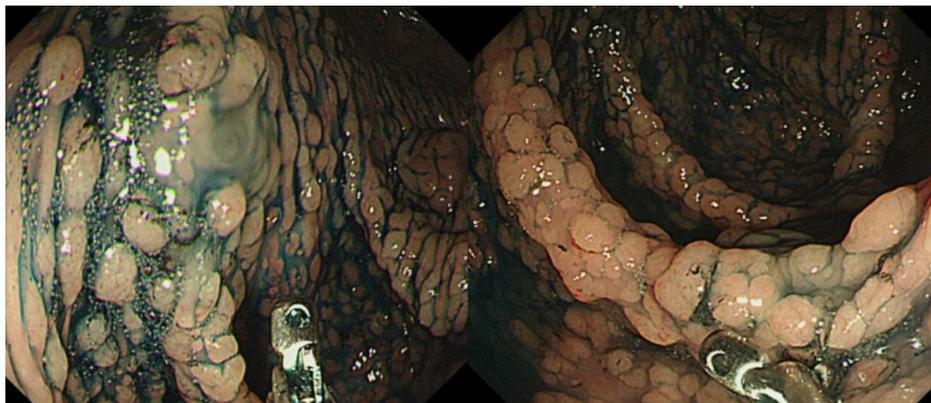
A prevalência dessa enfermidade é de 2,29-3,2 casos a cada 100.000 indivíduos e afeta homens e mulheres igualmente. Cerca de 15% dos pacientes desenvolvem pólipos até os 10 anos, e 90% até os 30 anos.² O tempo médio decorrido entre o aparecimento dos adenomas e

o desenvolvimento de malignidade é de 15-20 anos. Na ausência de tratamento, há um risco próximo de 100% de progressão para câncer colorretal (CCR) entre os 35-40 anos.^{3,4} Além disso, a PAF é responsável por aproximadamente 1% dos casos de câncer colorretal. Dentre os indivíduos diagnosticados com PAF, cerca de 20% a 30% não possuem histórico familiar documentado, mas sim apresentam mutações do gene APC. As taxas de incidência de PAF atenuada (PAFa) e outras variantes ainda são desconhecidas.⁸

2.2 – FISIOPATOLOGIA

A PAF pode ser definida como uma síndrome hereditária de transmissão autossômica dominante, caracterizada por uma significativa polipose colorretal e amplamente associada ao alto risco de câncer colorretal. Nesta patologia, é possível observar a presença de centenas a milhares de pólipos adenomatosos localizados no cólon e no reto (Figura 1).¹ A malignização destes pólipos adenomatosos colorretais é inevitável, correspondendo a um risco de aproximadamente 100%. Adicionalmente, a PAF está relacionada ao aumento do risco de neoplasias malignas em topografias duodenais, ampulares, gástricas, hepáticas e na tireoide.^{2,3}

Figura 1: Amostra macroscópica do cólon de um paciente com polipose adenomatosa familiar apresentando inúmeros pólipos.



Fonte: adaptado de Screening and surveillance for hereditary colorectal cancer.⁷

A principal causa molecular relacionada à adenomatose na PAF é a mutação do gene APC, que está presente em cerca de 70 a 90% dos casos. Ademais, a mutação do gene MUTYH também pode ser observada em 10 a 30% dos casos dessa doença. A PAF é determinada pela mutação no gene supressor tumoral APC, que possui um papel essencial na

regulação do ciclo de proliferação do epitélio colônico e, além disso, é responsável pela adesão e migração celular, estabilidade genômica e apoptose.⁹

A oncogênese do adenocarcinoma colorretal é extensa e complexa. A inativação da APC ocorre primeiro no epitélio hiperproliferativo e é seguida por mutações oncogênicas, mais comumente KRAS e, eventual alteração cromossômica e inativação do gene supressor tumoral TP53. Todas essas alterações fomentam a sequência clássica de adenoma-carcinoma em que se observa tipicamente a malignização do pólipo adenomatoso, com diferentes graus de displasia, para adenocarcinoma in situ e, posteriormente, para adenocarcinoma invasivo.

2,10

A localização da mutação genética é crucial para influenciar variações fenotípicas, incluindo o desenvolvimento de manifestações extra colônicas. Mutações da linha germinativa desse gene geralmente resultam na PAF clássica. Quando as mutações do gene ocorrem em códons distintos, tem-se uma forma mais branda da doença, a PAFa. Nesses casos, os pacientes apresentam como características clínicas menos pólipos, idade de início mais tardia e uma progressão mais lenta para o câncer.⁸

2.3 – QUADRO CLÍNICO

Embora a PAF seja mais conhecida pela formação de pólipos intestinais adenomatosos, sua presença pode ser atrelada a uma probabilidade elevada para o desenvolvimento de câncer de duodeno, tireoide, estômago, fígado e tecido conjuntivo.³

O sintoma mais comum desta patologia é a presença de sangue nas fezes. No entanto, queixas mais inespecíficas como diarreia, obstipação, muco nas fezes, dor abdominal, tenesmo, obstrução intestinal e perda de peso podem também ocorrer. Algumas das manifestações extracólicas que podem ser observadas incluem pólipos no tubo digestivo superior (gástricos e duodenais), hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina, tumores desmoides e carcinomas extracólicos. Outras manifestações extra-intestinais podem surgir ainda no contexto das síndromes associadas à PAF, a exemplo da Síndrome de Gardner, caracterizada pela presença de osteomas da mandíbula ou crânio, anomalias dentárias identificadas na radiografia, cistos epidérmicos e tumores dos tecidos moles. E a Síndrome de Turcot, que distingue-se pela presença de tumores primários do sistema nervoso central associados à polipose intestinal.⁴

Cabe destacar que a apresentação clínica da PAF varia de acordo com o histórico familiar e pode incluir sintomas colônicos e extracolônicos. Os indivíduos sem histórico

familiar normalmente apresentam CCR em idade jovem ou descobrem a doença durante a colonoscopia de triagem. Na PAFa, normalmente há um número reduzido de pólipos que surgem com o passar dos anos, afetando principalmente o cólon direito. Segundo a National Cancer Comprehensive Network (NCCN), esse diagnóstico pode ser dado na presença de > 10 adenomas colorretais cumulativos, com distribuição predominantemente no lado proximal do cólon. Esta variante se manifesta em pacientes com uma idade média de 50 anos e, normalmente, serão encontrados cerca de 30 pólipos. Os sinais e sintomas colônicos também estão relacionados ao grau da polipose e ao estágio do câncer.^{11,12}

Diante de uma perspectiva extracolônica, ao exame oftalmológico, pacientes portadores de PAF podem apresentar, de forma específica e assintomática, a hipertrofia congênita do epitélio da retina, lesões retinianas planas, localizadas e pigmentadas.¹²

Os tumores desmoides são tumores sólidos do tecido conjuntivo, que se apresentam como uma massa firme, grande e indolor, geralmente benignos, mas com uma capacidade de crescimento significativo e invasão local. Podem afetar cerca de 10% a 15% dos pacientes com PAF, estando localizados principalmente dentro da cavidade abdominal. Indivíduos com histórico familiar de tumores desmoides possuem um risco de 25% de desenvolvê-los. Mulheres têm duas vezes mais probabilidade em comparação aos homens. Ademais, o trauma cirúrgico está associado a uma incidência aumentada desses tumores. Dessa forma, a colectomia em pacientes jovens com PAF é adiada pelo maior tempo possível.⁷

Pólipos gástricos estão presentes em aproximadamente 90% dos pacientes com PAF, sendo a maioria de glândulas fúndicas que normalmente não evoluem para câncer.^{12,13} Cânceres periampulares e duodenais surgem em meio a pólipos duodenais. O risco de câncer duodenal ao longo da vida é de aproximadamente 5% aos 60 anos, com uma idade média de início de 52 anos. Principalmente, as 2ª e 3ª porções do duodeno são afetadas. Existe ainda, o escore de Spigelman modificado (Tabela 1), que auxilia na estratificação de risco e na determinação da frequência de vigilância.¹³

Tabela 1 – Classificação de Spigelman modificado.

Fator	Pontuação		
	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Quantidade de pólipos	1 a 4	5 a 20	> 20
Tamanho dos pólipos (mm)	1 a 4	5 a 10	> 10
Histologia	Tubular	Tubuloviloso	Viloso
Displasia	Baixo grau	–	Alto grau

Fonte: adaptado de Screening and surveillance for hereditary colorectal cancer. ⁷

O aumento da incidência de hepatoblastoma em pacientes com PAF é relativamente incomum, afetando predominantemente crianças do sexo masculino com menos de 5 anos. ^{14,15,16} O câncer de tireoide afeta cerca de 2% dos pacientes com PAF, sendo o carcinoma papilar o tipo mais comum. Incidência elevada foi observada na população hispânica e uma maior ocorrência documentada no sexo feminino, sendo quase 90% dos cânceres de tireoide diagnosticados em mulheres com PAF. ^{8,17,18}

2.4 – TRIAGEM, VIGILÂNCIA E EXAMES COMPLEMENTARES

O CCR hereditário é um tipo de câncer causado por uma mutação genética. Indivíduos com histórico familiar de CCR ou que têm uma síndrome hereditária conhecida correm maior risco de desenvolver a doença, sendo a triagem e a vigilância ferramentas importantes nesse processo. A triagem envolve uma combinação de testes que podem detectar alterações pré-cancerígenas ou cancerígenas no cólon e no reto. A vigilância envolve exames de acompanhamento regulares para monitorar a progressão da doença e identificar novas manifestações clínicas decorrentes da PAF. A frequência e o tipo dos testes de triagem e vigilância podem variar dependendo dos fatores de risco, perfil genético e histórico médico do paciente. Exemplos específicos incluem colonoscopia, testes genéticos e de imagem. ^{1,7}

A triagem está indicada para indivíduos entre 10 e 12 anos com risco de PAF. Para aqueles sem acesso aos testes genéticos, há indicação de colonoscopias anuais, iniciadas entre 10 e 15 anos. Após os 15 anos de idade, os intervalos de vigilância devem ser aumentados para cada 2 anos se os resultados permanecerem negativos. ¹ Dependendo do julgamento

clínico, o intervalo dos exames pode ser prolongado no caso de múltiplos exames de vigilância sem adenomas.^{9,19} Ao implementar estratégias abrangentes, os provedores de saúde podem ajudar indivíduos em risco receber intervenções oportunas e tomar decisões informadas sobre sua saúde. A detecção precoce e o tratamento do CCR hereditário podem melhorar significativamente a sobrevida e reduzir as taxas de mortalidade.

Testes genéticos

O teste genético é capaz de confirmar a presença de PAF identificando mutações no gene APC. A sinalização da γ -catenina e as mutações no gene podem levar ao desenvolvimento de pólipos no cólon. Geralmente é realizado em indivíduos com histórico familiar de PAF ou quando a suspeita clínica é alta. Se uma pessoa for descoberta com uma mutação no gene APC, ela será considerada portadora de PAF e precisará ser monitorada para o desenvolvimento de pólipos e câncer, assim como seus familiares podem ser testados para determinar se herdaram a mutação. Essas informações podem orientar estratégias apropriadas de vigilância e gerenciamento para familiares em risco.^{7,10}

De acordo com as diretrizes da NCCN, a vigilância para PAF em famílias com mutações APC conhecidas pode ser orientada pelos resultados de um teste genético. Indivíduos com uma mutação APC positiva correm um risco muito alto de desenvolver CCR e devem ser acompanhados com sigmoidoscopia ou colonoscopia a cada 12 meses iniciando aos 10–15 anos de idade. Indivíduos que não têm mutação no APC podem ser rastreados como tendo risco médio, o que normalmente envolve colonoscopia a cada 5–10 anos, iniciando aos 45–50 anos de idade.¹

No entanto, nenhuma mutação significativa do gene APC foi detectada em aproximadamente 10% dos pacientes com PAF. Indivíduos que não foram testados devem discutir as vantagens do teste genético com seus provedores de saúde. Se o teste APC estiver incompleto, devem ser monitorados para o desenvolvimento de pólipos e câncer com cuidado e vigilância colonoscópica completa.¹⁰

Colonoscopia

A colonoscopia é o principal método de triagem e vigilância da PAF. De acordo com a Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal, a triagem com o exame deve começar na idade de 10 a 12 anos, com acompanhamentos anuais, para indivíduos em risco de PAF.^{8,9} Após os 15 anos de idade, os intervalos de vigilância devem ser aumentados para cada 2 anos se os resultados permanecerem negativos.¹¹ O início do rastreio pode variar segundo a idade

média das manifestações clínicas na família, destacando-se que, caso os sintomas do familiar ocorram antes dos 20 anos, o rastreio deve começar nas crianças antes dos 10 anos.¹⁴

A frequência das colonoscopias de acompanhamento pode ser individualizada com base no número de pólipos encontrados. Um fenótipo atenuado (< 100 adenomas) pode não exigir colonoscopias frequentes, ao contrário de um fenótipo clássico (> 100 adenomas).¹ Indivíduos com diagnóstico confirmado de PAF atípica frequentemente desenvolvem CCR em idade mais avançada. Recomenda-se que o rastreio comece no final da adolescência até o início dos 20 anos e a colonoscopia deve ser realizada a cada 1–2 anos.^{3,5}

De acordo com as diretrizes da NCCN, a vigilância endoscópica após a cirurgia pode variar dependendo do tipo de cirurgia realizada. Pacientes que foram submetidos à colectomia com anastomose ileo-retal (IRA) devem ser submetidos à endoscopia para avaliação do reto a cada 6-12 meses, dependendo do número de pólipos. Aqueles que realizaram proctocolectomia total com anastomose bolsa ileal-anal (IPAA) devem ter avaliações endoscópicas anuais da bolsa ileal e do manguito retal, dependendo da carga de pólipos. A frequência da vigilância deve ser reduzida para cada 6 meses para pólipos grandes e planos com histologia vilosa e/ou displasia de alto grau.¹⁰

Além da colonoscopia, técnicas de imagem como colonoscopia virtual (colonografia por tomografia computadorizada) ou ressonância magnética podem ser usadas como adjuvantes para rastrear pólipos em pacientes com PAF. Esses métodos não invasivos fornecem imagens detalhadas do cólon e de outros órgãos relacionados à PAF e podem ser particularmente úteis em casos em que a colonoscopia é contraindicada ou não é bem tolerada.^{11,13}

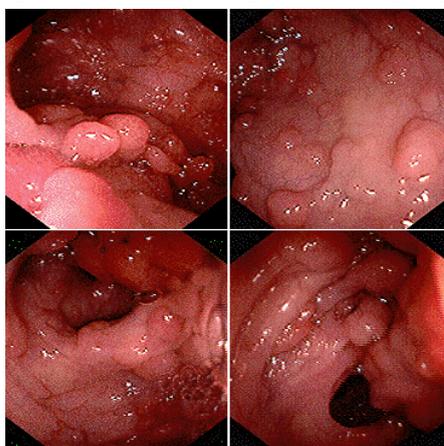
Esofagogastroduodenoscopia

Indivíduos com PAF também correm o risco de desenvolver doença duodenal e pólipos gástricos, bem como adenocarcinomas periampulares e duodenais. A Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal recomenda vigilância por endoscopia gastrointestinal alta começando na idade de 20–25 anos para pacientes com PAF (Figura 2), com intervalos de acompanhamento baseados no estágio de Spigelman (Tabela 1). A triagem pode começar mais cedo se um paciente for submetido à colectomia antes dessa idade.³ O risco de câncer gástrico em pacientes com PAF parece ser maior naqueles indivíduos de áreas geográficas com alto risco de câncer gástrico, portanto, a triagem para infecções por *Helicobacter pylori* e terapias de erradicação subsequentes são recomendadas. Além disso, a

ampola de Vater deve ser observada durante a vigilância regular, e os adenomas ampulares requerem papilectomia endoscópica.^{6,7}

O conceito de triagem precoce para PAF é apoiado por alguns relatórios que descrevem o envolvimento do trato gastrointestinal superior em crianças com PAF.^{10,12} Como a prevalência de adenomatose duodenal aumenta com a idade, a grande maioria dos pacientes obterá adenomas duodenais durante suas vidas. Devido à evidência de que o envolvimento duodenal ocorre mais cedo do que o esperado em crianças, estratégias de vigilância adequadas devem ser implementadas, considerando o estadiamento de Spigelman, visando assim interromper a progressão das lesões para adenocarcinomas.⁵

Figura 2: Aspecto endoscópico de múltiplos pólipos na polipose adenomatosa familiar.



Fonte: Adaptado de Cancer in patients with familial adenomatous polyposis: A nationwide Danish cohort study with matched controls.⁷

A triagem para manifestações extracolônicas de PAF é essencial e inclui as seguintes medidas:

- Palpação abdominal anual para avaliar tumores desmoides. Em pacientes que passaram por colectomia e têm histórico familiar de tumores desmoides, imagens abdominais como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) podem ser usadas após a colectomia.¹²
- Também deve-se fazer exames anuais da tireoide e ultrassonografias a partir do final da adolescência para rastreamento do câncer de tireoide.¹⁸
- Existem dados insuficientes para recomendar a vigilância de tumores do SNC, hepatoblastoma e cânceres pancreáticos.

Recomendações detalhadas de triagem e vigilância para pacientes com PAF são descritas na Tabela 2.

Tabela 2: Recomendações de triagem e vigilância em pacientes com polipose adenomatosa familiar.

Modalidade	Recomendação	NCCN10	ASGE 202026	BSG/ACPGBI/ UKCGG 20206	JSCCR 20205	ACG 201533
Colonoscopia	Idade inicial para triagem	10-15 anos	10-2 anos	12-14 anos	10 anos	Na puberdade
	Intervalo de vigilância	1 anual	1-2 anos	1-3 anualmente	1-2 anos (AFAP: 2-3 anos)	1 anual
Sigmoidoscopia após colectomia com IRA ou proctocolectomia total com IPAA	Idade inicial para triagem	IRA: 6 meses a 1 ano IPAA: 6 meses a 1 anual	Colectomia subtotal: 6 meses após a cirurgia Colectomia total: 1 ano após a cirurgia	1-3 anualmente	IRA: 6 meses IPAA: 1 anual	
	Intervalo de vigilância	IRA: 6 meses a 1 ano IPAA: 6 meses a 1 anual	Colectomia subtotal: 6 meses a 1 ano Colectomia total: 1-2 anos			
Endoscopia digestiva alta (câncer duodenal ou periampular)	Idade inicial para triagem	20-25 anos	20-25 anos ou antes da colectomia	25 anos	20-25 anos	Idade 25-30 anos
	Intervalo de vigilância	Intervalos de acompanhamento com base no estágio de Spigelman				A cada 0,5-4 anos, dependendo do estágio de Spigelman
Trato gastrointestinal superior (câncer de estômago)	Idade inicial para triagem	A necessidade de vigilância especializada ou cirurgia deve ser considerada na presença de características histológicas de alto risco			1 anual	
	Intervalo de vigilância					
Adenoma ileal jejunal ou câncer					Dados para apoiar qualquer recomendação estão faltando	
Ultrassonografia da tireoide	Idade inicial para triagem	Fim da adolescência			Fim da adolescência	1 anual
	Intervalo de vigilância	2-5 anuais				

Legendas: NCCN, Rede Nacional Abrangente de Câncer; ASGE, Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal; BSG, Sociedade Britânica de Gastroenterologia; ACPGBI, Associação de Coloproctologia da Grã-Bretanha e Irlanda; UKCGG, Grupo de Genética do Câncer do Reino Unido; JSCCR, Sociedade Japonesa para o Câncer de Cólon e Reto; ACG, Colégio Americano de Gastroenterologia; AFAP, Polipose Adenomatosa Familiar Atípica; IRA, Anastomose Ileo-Retal; IPAA, Anastomose Ileal-Anal.

Fonte: Adaptado de Screening and surveillance for hereditary colorectal cancer. ⁷

Embora a endoscopia convencional seja o método comumente utilizado na prática clínica para o diagnóstico de PAF e o acompanhamento dos pacientes, também há outros métodos com resultados promissores, como a endoscopia de fluorescência, que demonstrou aumentar o valor diagnóstico em termos de detecção de neoplasias, adenomas e avaliação de invasão tumoral, embora estudos de maior qualidade sejam necessários para produzir resultados mais consistentes. ⁴ Vale a pena mencionar a endoscopia molecular de fluorescência, uma combinação de endoscopia de fluorescência com o uso de sondas específicas para câncer (por exemplo, anticorpos monoclonais marcados), que é uma alternativa muito promissora e com grande potencial para o futuro. ⁶

A endoscopia de fluorescência, quando comparada à cromoendoscopia (uma técnica endoscópica diferente que usa corantes para destacar neoplasias suspeitas na mucosa do trato gastrointestinal), apresenta uma precisão diagnóstica significativamente maior para a profundidade da invasão cancerosa. ¹⁴ Com a cromoendoscopia usando índigo carmim uniformemente pulverizado na mucosa do duodeno e um cateter dedicado, as anormalidades da mucosa são destacadas, é comprovada eficácia desse método barato e fácil de usar. ^{4,12} Há evidências de que a cromoendoscopia com índigo carmim melhorou o diagnóstico de adenomas do duodeno, permitindo que o estágio de Spigelman fosse elevado em 51 casos de PAF. ¹⁴

A vigilância adicional do intestino delgado pode ser aconselhada em casos de estágio avançado de Spigelman. No entanto, realizar endoscopia por cápsula (EC) ou enteróclise por ressonância magnética em todos os pacientes com PAF, incluindo aqueles com pólipos de intestino delgado não clinicamente significativos, não parece razoável, até que a importância dos pólipos não duodenais seja ilustrada ¹⁶.

A PAF está associada à hipertrofia pigmentar de retina, e entre os exames de rastreio, uma opção válida é o simples exame de fundo de olho. ⁴ Embora essa manifestação ocular, também conhecida como lesão congênita pigmentar da retina, não comprometa a acuidade visual, sua identificação pode ser um importante marcador fenotípico da síndrome. Assim, o exame de fundo de olho pode ser utilizado como um indicador clínico adicional,

especialmente em familiares de primeiro grau de pacientes com diagnóstico confirmado, auxiliando na estratificação do risco e reforçando a necessidade de investigação genética.

2.5 – DIAGNÓSTICO

A hipótese de PAF surge na presença de múltiplos adenomas primariamente desenvolvidos no cólon. O rastreio pode ser realizado por meio endoscópico. A colonoscopia ou sigmoidoscopia flexível com presença de 10 ou mais pólipos já é um forte indicativo da presença de PAF. Todavia, o diagnóstico definitivo dessa síndrome só é possível a partir de testes genéticos, indicados para indivíduos com mais de 10 adenomas intestinais ou forte história familiar, que buscam o sequenciamento total do gene APC, teste da proteína truncada e análise de Southern blot. ¹

Os benefícios do teste genético incluem evitar despesas, encargos e riscos de colonoscopias repetidas nos casos de ausência de mutação do gene APC. Além disso, a confirmação genética auxilia na exclusão de outras síndromes de polipose que podem exibir um quadro clínico semelhante. ⁵ Contudo, o diagnóstico é uma problemática na realidade do Brasil, pois testes genéticos têm alto custo, baixa disponibilidade no sistema público de saúde e a colonoscopia, por ser um exame invasivo, tem baixa adesão em pacientes jovens não sintomáticos em que se recomenda o rastreio.

O diagnóstico da PAF clássica é feito na presença de heterozigiosidade para uma variante patogênica no gene APC, detectada por meio de testes genéticos, e um dos seguintes critérios:

- a) Mais de (ou igual) 100 pólipos adenomatosos no cólon ou reto (pacientes mais jovens ou com colectomias podem apresentar menos de 100 pólipos adenomatosos colorretais) ou
- b) Um grande número, mas menos de 100 pólipos adenomatosos no cólon ou reto e um diagnóstico verificado de PAF em um membro da família.

Da mesma forma, o diagnóstico de PAFa é estabelecido na presença de heterozigiosidade para uma variante patogênica no gene APC, conforme detectado por meio de testes genéticos, e:

- a) Um membro da família com PAFa verificado e/ou
- b) Menos de 100 pólipos adenomatosos no cólon/reto ou
- c) Mais de 100 pólipos adenomatosos no cólon/reto em pacientes com mais de 40 anos.

O número de pacientes que são identificados com PAF entre 10 e 20 anos de vida aumentou ao longo do tempo graças aos testes genéticos e à detecção da variante específica da família, e à triagem de membros da família em risco usando endoscopia. A análise clínica de PAF ou PAFa é baseada na detecção de uma variante P/LP no gene APC. Mais especificamente, mutações no gene APC, localizado entre os códonos 1250 e 1464 – especialmente o códon 1309 – estão associadas a doenças mais graves em contraste com mutações no domínio C-terminal.⁸

De acordo com as diretrizes da NCCN, o teste de sítio único é sugerido no caso de uma variante P/LP conhecida no gene APC na família. O uso de painéis multigênicos é preferível para testar uma síndrome de polipose hereditária, quando há suspeita, e uma variante P/LP familiar não é detectada.⁴

Testes de linha germinativa devem ser usados para a triagem de sintomas extracolônicos, aconselhamento, avaliação de risco e teste familiar, bem como são essenciais para o diagnóstico diferencial entre PAF e outros distúrbios, como polipose relacionada a MUTYH (MAP) ou polipose relacionada a POLD1 e POLE (genes da DNA polimerase).

Além disso, o mosaïcismo somático foi encontrado em pacientes com PAF e, portanto, testes genéticos em biologia e amostras diferentes de sangue, como um pólipó, são recomendadas em vários casos. Caso a variante P/LP já tenha sido detectada em uma família, sugere-se aconselhamento e triagem dos indivíduos restantes em risco. Geralmente, o teste genético para diagnóstico de PAF em uma população de familiares menores de idade em risco deve ser indicado na idade de 10 a 15 anos, quando começa a vigilância endoscópica.¹

2.6 – TRATAMENTO

O tratamento da PAF varia dependendo da presença e gravidade das manifestações colônicas e extracolônicas da doença. Fatores individuais do paciente, como idade, saúde geral, qualidade de vida e preferências pessoais, também podem influenciar na melhor abordagem.^{1,3,7}

A colectomia profilática é o tratamento recomendado na maioria dos pacientes. O rastreio e a cirurgia precoces são essenciais para uma importante redução na incidência de CCR. Atualmente, percebe-se uma significativa melhora da sobrevida e do prognóstico dos doentes. Por outro lado, observa-se um aumento da proporção de mortes atribuíveis às manifestações extracolônicas. A malignidade advinda da PAF mais comumente observada é o câncer duodenal, que é a principal causa de morte após a cirurgia profilática.⁶ Desse modo, a

determinação de métodos de rastreamento e tratamento adequados as manifestações extracolônicas constituem um desafio atual.

Adenomas colorretais podem ser monitorados com segurança exclusivamente por endoscopia, uma decisão que depende de fatores como idade, tamanho, número e histologia.⁵ Tais fatores também influenciam a decisão de realizar cirurgia profilática. Pólipos múltiplos com tamanho acima de 10 mm, caráter displásico de alto grau e rápida multiplicação justificam a colectomia. Pólipos com tamanho superior a 5 mm e/ou componentes vilosos, no entanto, podem não exigir cirurgia.⁸ Dessa forma, a decisão de realizar uma colectomia também depende de outros fatores como os socioeconômicos ou do risco de desenvolver um tumor desmoide.^{1,19}

O limite de idade para cirurgia preventiva é geralmente reduzido de três décadas em países de língua inglesa para vinte anos na Europa devido ao aumento do risco de câncer após essa idade. Pesquisadores propõem cirurgia preventiva antes dos 27 anos de idade para pessoas com PAF clássica para minimizar a possibilidade de câncer colorretal. Ao contrário, a cirurgia profilática antes dos 31 anos é recomendada em casos de PAFa, onde o desenvolvimento do câncer atinge o pico mais tarde, com risco aumentando de 10% para 25% entre os 28 e 32 anos de idade.^{1,20}

O tratamento cirúrgico definitivo da PAF envolve a remoção do tecido do cólon e do reto em risco de polipose. Várias opções de ressecção e reconstrução estão disponíveis. A principal abordagem cirúrgica é a proctocolectomia total com anastomose ileal-anal ou ileostomia terminal, proporcionando a maior probabilidade de eliminar a mucosa colônica suscetível.¹⁹ Uma opção alternativa para reconstrução é a proctocolectomia restauradora, onde uma anastomose ileoanal é realizada com uma bolsa em J. Embora isso forneça reconstrução anatômica efetiva, pode gerar consequências na qualidade de vida, particularmente em relação à continência fecal e à função sexual e reprodutiva.⁸

Já a abordagem de colectomia abdominal total com anastomose ileorretal é um procedimento menos extenso e tem a vantagem de preservar o reto, o que pode melhorar a continência fecal e a função sexual. No entanto, os pacientes que passam por esse procedimento ainda têm um risco maior de a mucosa retal desenvolver adenocarcinoma, necessitando de vigilância endoscópica regular. Sendo assim, aproximadamente um terço evolui dessa forma, exigindo proctectomia completa.¹⁰

A remoção do reto não é obrigatória no caso de CCR. No geral, há uma chance de 6,1–11,2% de câncer retal após uma anastomose ileorretal na PAF.⁸ Estima-se que 1,1–1,9% dos pacientes submetidos à proctocolectomia desenvolverão câncer, com a maioria das

malignidades ocorrendo no manguito retal. Quando a cirurgia é decidida no caso de ausência de CCR e o número de pólipos é menor que 1000 no cólon e menor que 5 no reto, a colectomia total com anastomose ileorretal é recomendada tanto na forma clássica quanto na atenuada de PAF. O tratamento é individualizado, e o tipo de operação está em discussão em indivíduos com número de pólipos entre 5 e 19 no reto.¹⁹

Finalmente, a proctocolectomia com ileostomia terminal é preferida em vários casos, como em uma mulher no pós-parto com problemas de incontinência ou em casos em que há alto risco de anastomose disfuncional. Uma ileostomia final é preferida em alguns casos raros de câncer localmente avançado do reto, presença de um grande tumor desmoide no mesentério ou função defeituosa do esfíncter anal.²⁰

Em indivíduos com PAFa, procedimentos cirúrgicos menos extensos podem ser apropriados com base na carga e distribuição do pólipo. A colectomia total com anastomose ileorretal é a operação de primeira linha na maioria destes pacientes sem quaisquer sinais de envolvimento retal ou polipose que podem ser controlados com endoscopia. Não é recomendado que pacientes com um número excessivo de pólipos retais sejam submetidos a este tipo de operação. Os submetidos à proctocolectomia total requerem monitoramento próximo tanto da manga retal quanto da bolsa ileal, com endoscopia anual. Já aqueles com reto retido são aconselhados a passar por uma avaliação endoscópica a cada 3 a 6 meses.⁸

Quando se trata de doença extracolônica, pólipos gastrointestinais superiores representam um risco significativo de morbidade e mortalidade e são a principal causa de morte em pacientes submetidos à colectomia. A endoscopia de triagem é crucial para identificar pólipos gástricos, duodenais e do intestino delgado. Pólipos gástricos são monitorados sem intervenção, pois raramente evoluem para malignidade, logo a ressecção endoscópica é reservada para pólipos maiores. Pólipos duodenais requerem vigilância rigorosa, e a ressecção endoscópica é necessária para pólipos maiores. Polipectomia, duodenectomia ou pancreatoduodenectomia podem ser justificadas em casos de displasia ou câncer invasivo.^{4,19}

Os tumores desmoides ocorrem com uma frequência significativamente maior em pacientes com PAF, particularmente naqueles com histórico familiar positivo. Uma vez diagnosticados, vigilância cuidadosa é essencial. Como o trauma cirúrgico é um fator de risco significativo para o desenvolvimento desses tumores, é aconselhável adiar a intervenção cirúrgica pelo maior tempo possível. Os tumores desmoides mesentéricos têm o potencial de se expandir e invadir a raiz dos vasos mesentéricos, e uma vez que sejam envolvidos, a ressecção provavelmente resulta na perda de uma porção significativa do intestino delgado. O

uso de drogas, como inibidores de tirosina quinase, podem auxiliar na redução do tamanho do tumor no pré-operatório e como tratamento adjuvante posterior.^{8,20}

O gerenciamento de famílias e indivíduos afetados por PAF com técnicas endoscópicas e de imagem visa prevenir o câncer, enquanto o propósito principal da cirurgia é tratar e prevenir a morte associada ao CCR, sem efeito na qualidade de vida.

Ressonância magnética abdominal deve ser realizada após colectomia a cada 3 a 5 anos em pacientes com histórico familiar de tumores desmóides. Também é crucial que pacientes com PAF sejam submetidos a vigilância de câncer de tireoide, pois eles são mais propensos a desenvolver o tipo papilar (particularmente a variante cribriforme-morular), devendo os exames de tireoide começar em uma idade precoce.¹ Se mais de 1 a 2 pólipos adenomatosos estiverem presentes na infância, independentemente do histórico familiar, o teste para variantes APC subjacentes é sugerido.¹⁹

Como os pólipos continuam a se acumular no reto retido após anastomose ileorretal ou ileosigmoide (IRA/ISA) e na bolsa após anastomose ileal-anal (IPAA), os pacientes permanecem em risco de desenvolver câncer após a colectomia. Monitorar a progressão da doença, remover lesões antes que se tornem malignas e prevenir procedimentos cirúrgicos que poderiam ser evitados continuam sendo o objetivo principal da vigilância endoscópica ao longo da vida.⁸

A lesão gástrica mais comumente observada é um pólipos da glândula fúndica, que ocorre em 65 a 88% dos casos. Embora a possibilidade de desenvolvimento de câncer seja baixa nessas lesões, o número de pacientes diagnosticados com PAF e malignidade gástrica aumentou. Até o momento, não há consenso sobre o melhor momento para ressecar adenomas gástricos na PAF ou a técnica preferida a ser usada.

A exploração de tratamento não cirúrgico com medicamentos que podem prevenir o CCR têm recebido muita atenção dos pesquisadores nos últimos anos. As medicações são destinadas a retardar a ressecção cirúrgica, mas apesar de promissoras, tem apresentado sucesso limitado. Quimiopreventivos trabalham para reduzir ou retardar o risco de câncer ao mirar os caminhos que levam ao desenvolvimento da doença. Distúrbios hereditários são um ambiente apropriado para quimioprevenção porque os efeitos desta ação podem ter um grande impacto em doenças de alto risco, como a PAF.⁶

O medicamento anti-inflamatório não esteroide, Sulindac, mostrou-se promissor em pequenos estudos ao reduzir o número de adenomas em quase 50% e diminuir seu tamanho em 65%.¹ No entanto, a recorrência ocorreu após a descontinuação da medicação. Para pacientes com reto retido, o Sulindac é uma opção terapêutica para reduzir o número de

pólipos dentro do reto. O Celecoxib, um inibidor seletivo da ciclooxigenase-2, também foi estudado, com altas doses demonstrando uma redução de 30% na quantidade de adenomas. Apesar de ter sido aprovado pela Food and Drug Administration para o tratamento de pólipos colorretais em pacientes com PAF, por enquanto há limitações notáveis que impediram a adoção generalizada do Celecoxibe como um agente profilático de longo prazo.⁸

O tratamento combinado com sulindaco e erlotinibe revelou evidências moleculares de que a combinação de medicamentos atingiu o tecido pretendido e ativou as vias esperadas. Esse esquema mostrou uma redução na quantidade de pólipos duodenais após 6 meses de uso, bem como uma redução no número de pólipos colorretais e da bolsa. No entanto, a utilidade dessa combinação é limitada pelos efeitos colaterais e pelo custo, especialmente em populações que não são de alto risco.¹

Uma análise post-hoc de um ensaio clínico randomizado, onde os pacientes receberam eflornitina (750 mg), sulindaco (150 mg) ou ambos uma vez ao dia por até 48 meses, mostrou que a terapia combinada, comparada a cada medicamento isoladamente, ofereceu uma redução de risco de 80% para progressão da doença. Além disso, os pacientes que foram submetidos a polipectomias maiores (>10 mm) e que receberam a terapia combinada (750 mg de eflornitina mais 150 mg de sulindaco) tiveram uma redução de 100% no risco de progressão da doença, já que nenhum desses pacientes necessitou de uma cirurgia maior durante um período de 48 meses.⁸ O celecoxib mais DFMO também provou, em estudos recentes, ter um perfil de toxicidade controlável, estabelecendo assim, um tratamento quimiopreventivo promissor, que, no entanto, precisa de mais pesquisas clínicas.^{1,19}

O maior consumo de peixes tem sido estudado como tratamento, pois o óleo de peixe contém um ácido graxo poliinsaturado ômega-3 chamado ácido eicosapentaenoico (EPA), que provou ter uma atividade antitumorigênica notável in vitro.¹⁴ Em particular, o EPA se liga competitivamente à enzima COX-2, produzindo prostaglandinas pró-apoptóticas e anti-inflamatórias e reduzindo o metabolismo do ácido araquidônico, que supostamente tem uma atividade pró-tumorigênica e pró-inflamatória. Quando o óleo de peixe foi testado por 6 meses em pacientes com PAF e anastomose ileorretal, ele reduziu significativamente o número de pólipos entre o grupo de tratamento e o grupo placebo dentro de uma área-alvo específica do reto.^{1,18}

A Rapamicina, ou sirolimus, é um medicamento imunossupressor amplamente utilizado na medicina de transplantes cuja função se concentra na inibição da via mTOR (alvo mamífero da rapamicina), que normalmente regula a divisão celular e a proliferação celular, aumentando o desenvolvimento e a progressão do câncer. É considerada uma escolha notável

devido à sua atividade imunomoduladora, mesmo em baixa dosagem. Em um estudo pediátrico, dois pacientes com PAF receberam rapamicina, obtendo redução no tamanho e no grau de displasia dos pólipos duodenais e colônicos. Nenhum evento adverso foi observado. ²¹

A Mesalazina, prescrita na retocolite ulcerativa, também foi usada como tratamento no estudo que comparou combinações de medicamentos de mesalazina com aspirina e placebo em pacientes com PAF com cólon intacto, demonstrando uma redução substancial na frequência de pólipos maiores que 5 mm de tamanho. ^{1,19}

3 – MATERIAL E MÉTODOS

3.1 – DESENHO

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, do tipo relato de caso, apresentando os acontecimentos relacionados a uma paciente durante a internação em um hospital federal da cidade do Rio de Janeiro. Este trabalho foi aprovado sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética de número 86478124.1.0000.5283. Para o desenvolvimento da pesquisa, foram analisados dados contidos no prontuário, que incluem evoluções médicas, exames de imagem e laboratoriais, laudos, prescrições e condutas.

3.2 – METODOLOGIA DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

A metodologia desta pesquisa bibliográfica foi realizada por meio das seguintes bases de dados: Pubmed, SciELO e UpToDate, buscando-se artigos nas línguas portuguesa e inglesa publicados no período de janeiro de 2020 a junho de 2025. Os critérios utilizados para incluir os artigos a serem usados no trabalho foram a partir das seguintes palavras chaves: “familial adenomatous polyposis syndrome”, “genetic testing”, “pólipos adenomatosos”, “neoplasias colorretais” e “genes APC”. Além disso, foram incluídos artigos originais sobre o tema, com preferência dada a pesquisas no formato relato de caso e revisões de literatura, incluindo revisões de guidelines e meta análises, e excluídos aqueles com redação incompatível com a pesquisa ou com textos incompletos.

4 – RELATO DE CASO

Paciente de 26 anos, parda, com histórico de câncer de cólon aos 21 anos de idade e história familiar prévia de polipose adenomatosa familiar. Em acompanhamento regular com oncologista desde julho de 2019, quando foi diagnosticada com câncer colorretal e realizou uma colectomia total com ileostomia definitiva.

Posteriormente, em 2023, na vigilância pós-cirúrgica, foi realizada tomografia de abdome e pelve com contraste e foi observada uma formação expansiva com densidade heterogênea localizada na raiz do mesentério, com áreas de necrose e degeneração cística, medindo cerca de 6 centímetros; além disso, também identificou-se uma formação heterogênea localizada na pelve à direita, junto a alça do intestino delgado, medindo cerca de 5 centímetros e linfonodomegalias no retroperitônio perivascular, sendo a maior na cadeia ilíaca comum esquerda, medindo 2 centímetros no menor eixo.

De acordo com a história familiar, sua avó materna, mãe e irmã – essa, aos 21 anos – faleceram acometidas por câncer de cólon metastático. Foi somente quando a irmã, em sua última internação, recebeu o diagnóstico de câncer colorretal relacionado à PAF, que a paciente aceitou realizar o rastreio com colonoscopia, cujo laudo histopatológico revelou presença de incontáveis pólipos de diferentes tamanhos, sésseis e pediculados, de coloração semelhante à mucosa, com aspecto adenomatoso. Em cólon transversal foi observada lesão vegetante que ocupava 60% da circunferência de coloração rósea, consistência amolecida, não estenosante. Semelhante a todos os segmentos do cólon, o reto também apresentou múltiplos pólipos, sugerindo seu diagnóstico de PAF aos 19 anos de idade, mesmo na ausência de sintomas.

Após 2 anos, aos 21 anos, ao perceber sintomas como mudança do hábito intestinal, presença de sangramento, alteração no formato das fezes e desconforto abdominal, uma nova colonoscopia foi realizada e identificou a presença de câncer colorretal, sendo a paciente submetida a uma cirurgia de colectomia total com ileostomia definitiva.

No dia 30 de agosto de 2024, foi atendida na emergência de um hospital federal do Rio de Janeiro com relato de ter iniciado, há trinta dias, de forma intermitente e progressiva, quadro de náuseas, vômitos, inapetência, lombalgia e dor abdominal “em barra”.

Admitida pelo setor de clínica médica, foi internada devido a pancreatite aguda, com alterações nos valores dos exames laboratoriais: Amilase: 1549, Lipase: 15208, Gama GT: 254 e CEA: 252. Ao exame físico, o abdome apresentava-se flácido, ascítico, doloroso em flanco e fossa ilíaca esquerda, sem sinais de irritação peritoneal.

No hospital, durante a internação em debate, em agosto de 2024, foi realizada uma nova tomografia computadorizada de abdome total sem contraste que evidenciou formações expansivas retroperitoneais a esquerda e na raiz do mesentério, sendo algumas confluentes e, a maior, medindo 6,2x4,5cm; pâncreas sem alterações.

Diante do contexto da paciente, excluídas as causas biliares da pancreatite, sugeriu-se que a etiologia desta enfermidade fosse neoplásica. Conforme o caso foi discutido entre os setores de clínica médica, cirurgia geral e coloproctologia do hospital federal, não haveria condições cirúrgicas adequadas para abordá-la. À endoscopia setorial com punção ecoguiada, confirmou-se a presença de uma metástase pancreática e de um adenocarcinoma hepático com proliferação fusocelular sugestiva de fibromatose desmoide. O estudo imuno-histoquímico complementar realizado com anticorpo beta-catenina foi positivo, observando formações nucleares em cerca de 80% das células fusiformes, confirmando a hipótese de fibromatose desmoide.

Sendo assim, desde o primeiro dia de internação, as condutas tomadas estiveram relacionadas ao manejo da dor e à palição do caso. Suas manifestações são típicas apresentações extra colônicas da PAF. No 9º dia de internação, a paciente obteve alta mediante exames laboratoriais com valores normais e seguiu em quimioterapia paliativa pelo serviço de oncologia do hospital. A paciente recebe orientação sobre a realização de colonoscopia em seus filhos 10 anos antes da idade de seu diagnóstico.

Segundo o parecer da assistência social, a paciente estava ciente da importância em realizar a colonoscopia de rastreio em seus filhos, porém ainda não feito por considerar um exame invasivo para crianças. Quanto aos testes genéticos, não estavam disponíveis para realização no setor público.

5 – DISCUSSÃO

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é uma síndrome hereditária rara, de padrão autossômico dominante, caracterizada pela presença de inúmeros pólipos adenomatosos no cólon e reto, com risco praticamente inevitável de evolução para câncer colorretal (CCR) quando não diagnosticada e tratada precocemente.^{1,7,8} O presente relato de caso evidencia, de maneira impactante, uma paciente diagnosticada com CCR aos 21 anos, sem sintomas prévios, com histórico familiar significativo, incluindo a morte precoce da mãe, avó e irmã em decorrência da PAF e os desafios enfrentados no rastreamento e na vigilância dessa condição, especialmente em populações jovens e assintomáticas.

A paciente em questão, usuária do sistema público de saúde, realizou sua primeira colonoscopia aos 19 anos, após sua irmã ser diagnosticada com CCR decorrente da PAF. Ao exame, foram localizados incontáveis pólipos de diferentes tamanhos em cólon e reto, evidenciando a mesma patologia. Dois anos depois apresentou sintomas gerais como mudança do hábito intestinal, presença de sangramento e desconforto abdominal. Realizou uma segunda colonoscopia, na qual obteve o diagnóstico de CCR, aos 21 anos, idade significativamente precoce em comparação à média populacional, revelando o comportamento agressivo da PAF quando não monitorada adequadamente. O diagnóstico foi feito tardiamente, apenas após a descoberta do câncer em sua irmã, revelando uma lacuna importante no rastreamento familiar. Mesmo diante de um histórico marcante com a mãe, irmã e avó falecidas ainda jovens em decorrência de manifestações da PAF, a paciente não havia sido submetida a exames preventivos. Isso reforça uma das principais barreiras no manejo da doença: a ausência de sintomas nas fases iniciais, que pode levar ao adiamento do diagnóstico e da intervenção precoce.

Outro ponto crucial deste caso são as manifestações extracolônicas, que motivaram sua última internação, como metástases intestinais, pancreáticas e hepáticas, com confirmação por imuno-histoquímica de fibromatose desmoide. A fibromatose desmoide, embora benigna do ponto de vista histológico, possui comportamento infiltrativo, localmente agressivo, e está frequentemente associada à PAF.^{19,22} Sua presença agrava o quadro clínico e pode limitar opções cirúrgicas e terapêuticas, impactando diretamente na qualidade de vida e sobrevida do paciente. No caso da paciente, foi dada alta após controle de sintomas, pois o parecer dos serviços interdisciplinares concluiu contra indicação cirúrgica devido a gravidade do caso.

As complicações sistêmicas da PAF, como as neoplasias em outros órgãos (pâncreas, fígado, estômago, duodeno) e lesões de partes moles, destacam a necessidade de uma

abordagem multidisciplinar e vigilância contínua, indo além do trato gastrointestinal. A presença dessas manifestações tardias no caso da paciente reforça o custo clínico e emocional da ausência de rastreamento precoce.

Do ponto de vista preventivo, o rastreamento genético e a colonoscopia periódica são fundamentais para indivíduos em risco e o serviço de assistência social já está orientando sobre a herança autossômica dominante e a importância do rastreamento dos filhos, que, como descendentes de primeiro grau, possuem risco de 50% de herdar a mutação genética causadora da PAF.^{22,23} Idealmente, o rastreamento em familiares de primeiro grau deve ser iniciado entre os 10 e 12 anos, com repetição anual ou bianual, conforme achados endoscópicos. Em casos positivos, a colectomia profilática é frequentemente indicada como medida preventiva do CCR.

O tratamento da PAF pode ser dividido entre abordagens cirúrgicas e não cirúrgicas, de acordo com a gravidade da polipose e o risco de malignização. O tratamento cirúrgico, principalmente a colectomia profilática (com anastomose íleo-retal ou proctocolectomia com bolsa ileal), é indicado geralmente após o aparecimento de pólipos adenomatosos múltiplos ou alterações displásicas, especialmente antes dos 20–25 anos, ou até mais precocemente em casos agressivos.^{1,24,25}

O manejo não cirúrgico, por sua vez, inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) como o sulindaco e inibidores da COX-2, como o celecoxibe, que demonstraram eficácia na redução do número e tamanho dos pólipos.²⁶ No entanto, essas terapias não substituem a necessidade da cirurgia, sendo consideradas apenas adjuvantes ou temporárias em contextos bem selecionados. O acompanhamento endoscópico contínuo é obrigatório mesmo após cirurgia, devido à possibilidade de pólipos no reto residual ou em outros segmentos do trato gastrointestinal.^{21,24,27}

Este caso clínico evidencia os riscos de negligência no rastreamento da PAF e reforça a importância do aconselhamento genético, da educação em saúde familiar, e do estabelecimento de políticas públicas que favoreçam o diagnóstico precoce em doenças genéticas raras com alto potencial de malignização.²⁸ A disponibilidade de testes genéticos em serviços públicos é urgente e essencial para adesão dos pacientes, possibilitando análise eficaz e a contenção da progressão dos casos de PAF.^{22,23,26} O diagnóstico precoce e o seguimento rigoroso representam a melhor chance de mudança no prognóstico de indivíduos portadores da PAF, podendo evitar repetidas perdas familiares, como as vividas por essa paciente.

6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é uma condição hereditária de alto risco oncológico, que representa um desafio significativo para o diagnóstico precoce e o manejo clínico eficaz. Sua evolução silenciosa e a quase inevitável progressão para o câncer colorretal, caso não haja intervenção, reforçam a importância crítica do rastreamento precoce e da vigilância contínua como ferramentas indispensáveis para preservar a saúde e a vida dos pacientes afetados.

O rastreamento precoce possibilita a detecção da doença ainda em fases assintomáticas, favorecendo a implementação de condutas preventivas antes da transformação maligna dos pólipos. A vigilância endoscópica periódica é essencial para monitorar o desenvolvimento e a progressão das lesões, além de permitir o acompanhamento das manifestações extraintestinais frequentemente associadas à PAF.

Nesse contexto, os testes genéticos ganham destaque como aliados estratégicos no diagnóstico e na prevenção. A identificação de mutações no gene APC não apenas confirma o diagnóstico em indivíduos sintomáticos, mas também viabiliza o rastreamento em familiares ainda assintomáticos. Tal abordagem permite iniciar o monitoramento em idades precoces, adaptando o plano terapêutico e reduzindo drasticamente o risco de evolução para câncer. A inclusão dos testes genéticos no protocolo clínico representa um avanço relevante para a medicina preventiva e personalizada.

Outro aspecto promissor no manejo da PAF é o uso de quimiopreventivos, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que têm demonstrado potencial na redução do número e do tamanho dos pólipos adenomatosos. Embora ainda não substituam as abordagens cirúrgicas ou endoscópicas, essas medicações representam uma estratégia complementar importante, especialmente em pacientes que não podem ser submetidos à cirurgia de imediato ou nos casos em que há manifestações extraintestinais que exigem controle adicional. A quimioprevenção pode, portanto, contribuir significativamente para retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Apesar dos avanços no conhecimento sobre a fisiopatologia da PAF e nas possibilidades diagnósticas e terapêuticas, ainda existem barreiras relevantes, como o acesso limitado a exames genéticos, a escassez de centros especializados e a falta de informação sobre a síndrome entre profissionais e pacientes. Tais desafios reforçam a necessidade de políticas públicas que ampliem o acesso ao rastreamento genético, promovam educação em saúde e incentivem pesquisas sobre alternativas terapêuticas menos invasivas e mais acessíveis.

O relato de caso analisado neste trabalho teve como objetivo destacar a importância do estudo da PAF e exemplifica de forma prática os impactos do diagnóstico tardio e os benefícios do manejo adequado. Esse trabalho evidencia como uma abordagem integrada, baseada na detecção precoce, vigilância rigorosa, suporte multidisciplinar e uso racional de recursos terapêuticos, pode transformar o prognóstico dos pacientes.

Dessa forma, conclui-se que o enfrentamento dos desafios no rastreamento da PAF exige um esforço coletivo e coordenado, que envolva avanços científicos, estruturação de serviços de saúde e conscientização da sociedade, com o objetivo comum de promover diagnósticos mais precoces, intervenções mais eficazes e melhores perspectivas de vida para os pacientes e suas famílias.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kyriakidis F, Kogias D, Venou TM, Karlafti E, Paramythiotis D. Updated perspectives on the diagnosis and management of familial adenomatous polyposis. *Appl Clin Genet*. 2023 Aug 14;16:139-153. doi: 10.2147/TACG.S372241.
2. Santelices JGR, do Couto BA, Villari CA, Matheus MB, Trindade R do V, de Sousa RBB, Lopes VC, Suraci VS, Corrêa WP. Polipose adenomatosa familiar e manifestações extraintestinais: implicações clínicas e abordagem cirúrgica. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 2024 Jan. 11 [cited 2024 Oct. 24];7(1):937-51. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/66277>
3. Karstensen JG, et al. Cancer in patients with familial adenomatous polyposis: A nationwide Danish cohort study with matched controls. *Gastroenterology*. 2023 Sep;165(3):573-581.e3
4. Chung DC, et al. Familial adenomatous polyposis: Screening and management of patients and families. UpToDate; 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/familial-adenomatous-polyposis-screening-and-management-of-patients-and-families>. Acesso em: 07 Out 24.
5. Alhassan N, Helmi H, Alzamil A, Alshammari A, Altamimi A, Alshammari S, Bin Traiki T, Albanyan S, AlKhayal K, Zubaidi A, Al-Obeed O. Surveillance compliance and quality of life assessment among surgical patients with familial adenomatous polyposis syndrome. *J Epidemiol Glob Health*. 2024 Mar;14(1):86-93. doi: 10.1007/s44197-023-00171-8. Epub 2024 Jan 3.
6. Yang C, Xiang E, Chen P, Fang X. Evolutionary history of adenomas to colorectal cancer in FAP families. *Front Genet*. 2024;15:1391851. doi: 10.3389/fgene.2024.1391851.
7. Kim HM, Kim TI. Screening and surveillance for hereditary colorectal cancer. *Intest Res*. 2024;22(2):119-130. doi: 10.5217/ir.2023.00112.
8. Menon G, Kasi A. Familial adenomatous polyposis [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 May 5 [citado 2025 mar 19]. Disponível em: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/30855821>

9. Cuche C, et al. T cell migration and effector function differences in familial adenomatous polyposis patients with APC gene mutations. *Front Immunol.* 2023;14:127-37.
10. Harada S, Morlote D. Molecular pathology of colorectal cancer. *Adv Anat Pathol.* 2020;27(1):20-6.
11. Aelvoet AS, Buttitta F, Ricciardiello L, Dekker E. Gestão da polipose adenomatosa familiar e polipose associada a MUTYH; novos insights. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2022 Jun-Aug;58-59:101793.
12. Weiss JM, Gupta S, Burke CA, Axell L, Chen LM, Chung DC, Clayback KM, Dallas S, Felder S, Gbolahan O, Giardiello FM, Grady W, Hall MJ, Hampel H, Hodan R, Idos G, Kanth P, Katona B, Lamps L, Llor X, Lynch PM, Markowitz AJ, Pirzadeh-Miller S, Samadder NJ, Shibata D, Swanson BJ, Szymaniak BM, Wiesner GL, Wolf A, Yurgelun MB, Zakhour M, Darlow SD, Dwyer MA, Campbell M. NCCN Guidelines® Insights: Avaliação genética/familiar de alto risco: colorretal, versão 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 Oct 15;19(10):1122-1132.
13. Roos VH, Bastiaansen BA, Kallenberg FGJ, Aelvoet AS, Bossuyt PMM, Fockens P, Dekker E. Tratamento endoscópico de adenomas duodenais em pacientes com polipose adenomatosa familiar. *Endosc Gastrointest.* 2021 fev;93(2):457-466.
14. Nussbaumer G, Benesch M. Hepatoblastoma em doenças congênitas definidas molecularmente. *Am J Med Genet A.* 2022 Set;188(9):2527-2535.
15. Frucht H, Lucas AL. Molecular genetics of colorectal cancer [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2025 [citado 2025 mar 19]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/molecular-genetics-of-colorectal-cancer?sectionName=MUTYH+defects+and+familial+colorectal+cancer&search=polipose+adenomatosa+familiar&topicRef=2606&anchor=H19&source=see_link#H19
16. Grover S, Stoffel E. MUTYH-associated polyposis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2025 [citado 2025 mar 19]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/mutyh-associated-polyposis?search=polipose+adenomatosa+familiar&topicRef=2606&source=see_link

17. Hall MJ, Neumann CC. Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): Clinical manifestations and diagnosis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2025 [citado 2025 mar 19]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/lynch-syndrome-hereditary-nonpolyposis-colorectal-cancer-clinical-manifestations-and-diagnosis>
18. UpToDate. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2025 [citado 2025 mar 19]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-colorectal-cancer/print?search=polipose+adenomatosa+familiar&source=search_result&selectedTitle=17%7E150&usage_type=default&display_rank=17
19. Das R, McGrath K. Endoterapia duodenal na polipose adenomatosa familiar: Ajudando, prejudicando, ambos ou nenhum? *Endosc Gastrointest.* 2021 Feb;93(2):467-469.
20. Kumamoto K, Ishida H, Tomita N. Avanços recentes e tratamento atual para tumor desmóide associado à polipose adenomatosa familiar. *J Ânus Reto Cólon.* 2023;7(2):38-51.
21. Roos VH, Meijer BJ, Kallenberg FGJ, et al. Sirolimus para o tratamento de polipose do remanescente retal e bolsa ileal em quatro pacientes com polipose adenomatosa familiar: um estudo piloto. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000497. doi:10.1136/bmjgast-2020-000497
22. Biller LH, Syngal S, Yurgelun MB. Recent advances in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):366–81
23. Stoffel EM, Boland CR. Genetics and Genetic Testing in Hereditary Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2022;162(1):132–44.e3
24. You YN, Vilar E, Harzstark AL, et al. Management of hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(17):1832–49
25. Roos VH, da Silva S, Bisseling TM, Cats A, Snaebjornsson P, van Leerdam ME. Clinical management of familial adenomatous polyposis: A multidisciplinary approach. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(4):385–93

26. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, Hampel H, Green J, Potter JD, et al. Clinical phenotypes associated with APC mutations in classic and attenuated familial adenomatous polyposis. *J Med Genet.* 2020;57(1):21–6
27. Eslami M, Nasser S, Golmakani E, et al. COX-2 inhibitors for chemoprevention in familial adenomatous polyposis: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2021;10(2):436–46
28. Dinh TA, Rosner BI, Atwood JC, Boland CR, Syngal S. Health benefits and cost-effectiveness of primary genetic screening for Lynch syndrome in the general population. *Cancer Prev Res (Phila).* 2020;13(1):53–62