

## ÍNDICE

Glossário .....	2
Resumo .....	3
Abstract.....	5
Introdução .....	7
Objectivos .....	9
Desenvolvimento.....	10
Características clínicas cardinais da SL.....	12
Seleção de indivíduos na SL (Critérios de Amsterdão e de Bethesda).....	16
Estudos complementares para o diagnóstico da SL.....	22
Vigilância nas famílias com SL e abordagem profilática .....	27
Tratamento .....	32
Conclusão.....	35
Referências.....	37

## **GLOSSÁRIO**

5-FU: 5-fluorouracil.

CCR: carcinoma colorectal.

DMMR: *DNA mismatch repair* (reparadores dos erros de replicação do DNA).

HNPCC: Cancro colorectal não polipóide hereditário.

IHC: imunohistoquímico.

MSI: instabilidade de microssatélites.

MSI-H: elevada instabilidade de microssatélites.

MSI-L: baixa instabilidade de microssatélites.

MSS: estabilidade de microssatélites.

PAF: polipose adenomatosa familiar.

SL: Síndrome de Lynch.

## RESUMO

A Síndrome de Lynch é uma afecção que se caracteriza pela elevada predisposição de desenvolvimento de carcinoma colorectal associado a diversos cancros extracólicos em que se incluem: o endometrial, o ovárico, o gástrico, o do intestino delgado, o das vias biliares, o do tracto uroepitelial superior, o da pele, e o cerebral.

Esta predisposição também está associada ao aparecimento de neoplasias colorectais síncronas e metácrônicas.

Normalmente ocorre em idades precoces (< 45 anos) e representa cerca de 2-5% de todos os carcinomas colorectais.

Tem um tipo de transmissão autossómica dominante e é causada por mutações nos genes reparadores dos erros de duplicação do DNA, mais especificamente os genes *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, e *PMS2* sendo estes designados de genes “DNA mismatch repair”.

O seu diagnóstico é feito pela detecção dessas mesmas mutações, e é suspeito pela presença da instabilidade de microssatélites e dos testes imunohistoquímicos.

A selecção de um eventual portador recai principalmente sobre a história familiar, nomeadamente na presença dos critérios de Amsterdão e de Bethesda, ambos já revistos ao longo destes últimos anos.

Depois do diagnóstico estar feito todos os portadores da doença são recomendados a submeterem-se a um protocolo de vigilância e tratamento.

Isto também se aplica aos parentes que estão em risco de desenvolver uma neoplasia e que necessitam de rastreio regular para detecção e actuação precoces.

No entanto, apesar de nas últimas duas décadas se terem feito grandes avanços no conhecimento da síndrome, muito ainda está por esclarecer, e muitos estudos se terão de realizar para que haja uma maior conformidade nos métodos de diagnóstico, de vigilância e de tratamento, para que se possa oferecer o máximo de apoio ao doente com Síndrome de Lynch e para que este possa viver o máximo de tempo com a melhor qualidade de vida.

Conclui-se assim que esta síndrome continuará a ser um desafio para o médico e para toda a sua equipa multidisciplinar, não só pelo impacto que ela tem no indivíduo portador e sua restante família, como também devido à falta de total conformidade na abordagem desta síndrome em todos os seus aspectos, desde o seu diagnóstico, passando pelo aconselhamento genético e vigilância, até ao tratamento.

Portanto muitos mais estudos deverão ser realizados e analisados para que se possam tirar cada vez mais conclusões fidedignas que façam direccionar o médico e toda a sua equipa num caminho mais seguro e eficaz no rastreio e tratamento do indivíduo portador da síndrome e sua família.

**Palavras-chave:** Síndrome de Lynch, carcinoma colorectal, genes “DNA mismatch repair”, critérios de Amsterdão e de Bethesda, instabilidade de microssatélites, teste imunohistoquímico, análise mutacional.

## **ABSTRACT**

Lynch syndrome is a disease characterized by high predisposition for developing colorectal carcinoma associated with several extracolonic cancers including those of the endometrium, ovaries, stomach, small bowel, biliary tract, upper uroepitelial tract, skin, and brain.

The onset of synchronous and metachronous colorectal cancers is also associated. Usually occurs at a young age (<45 years) and represents about 2-5% of all colorectal carcinomas.

It has a type of autosomal dominant inheritance and is caused by mutations in DNA repair genes, specifically *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, and *PMS2* genes and these are designated "DNA mismatch repair" genes.

The diagnosis is made through the detection of those mutations, and is suspected by the presence of microsatellite instability and immunohistochemistry testing.

Family history, particularly the presence of the Amsterdam and Bethesda criteria, both already reviewed over the last few years, contributes to the selection of any possible carrier.

After the diagnosis being made all the carriers are recommended to undergo a monitoring and treatment protocol.

This also applies to relatives who are at risk of developing cancer and who require regular screening for early detection and action.

However, although the last two decades had great progress in this area, much remains to be clarified, and many studies have yet to be carried in order bring better conformity in

diagnosis, surveillance and treatment as to provide maximum support to Lynch syndrome patient and to enable longer life expectancy and the best life quality.

In conclusion this syndrome will remain a challenge for the physicians and their entire multidisciplinary team, not only by the impact it has on the individual patient and his family, but also due to lack of full conformity in the approach of all its aspects, beginning in diagnosis, through genetic counseling, surveillance and treatment.

Many more studies should be performed and results analyzed in order to achieve more reliable conclusions and allow a safest and effective way to screening and treatment the individual with the syndrome and their family.

**Keywords:** Lynch Syndrome, colorectal cancer, “DNA mismatch repair” genes, Amsterdão and Bethesda criteria, microsatellite instability, immunohistochemistry testing, mutation analysis.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Lynch (SL) começou por ser descrita e estudada em 1913 por Warthin numa família que padecia de uma elevada frequência de desenvolver neoplasias em múltiplos órgãos e em idades jovens. Só 60 anos mais tarde, Henry Lynch e Ann Krush fizeram novo estudo e actualização da mesma família, e a partir daí Lynch dedicou-se nos seguintes 25 anos à investigação da patologia. Apenas a meio dos anos 80 suscitou o interesse e o estudo na comunidade internacional, principalmente nos grupos europeus (finlandeses, holandeses, e italianos). (Vasen H. 2007)

Foi portanto nos últimos 25 anos que se fizeram grandes descobertas em volta desta síndrome, principalmente no campo da genética, não só por haver mais estudos, mas também pela possibilidade de utilização de procedimentos e técnicas bem mais sofisticados. Sendo assim é uma síndrome “recente” que ainda não está claramente conhecida e que ainda não há uma total concordância nos protocolos clínicos, principalmente a nível do diagnóstico e da prevenção.

Quando investigadores de todo o mundo (International Collaborative Group) se debruçaram sobre esta síndrome foi proposto que se usasse o conceito de Cancro Colorectal Não Polipóide Hereditário (HNPCC) já que a patologia era largamente desconhecida, e porque envolvia maioritariamente o tumor colorectal como padrão familiar. Contudo, era uma nomenclatura inapropriada porque não correspondia fielmente à clínica, já que o cancro colorectal provém de um ou mais pólipos, e porque podem estar envolvidas outras neoplasias que não a colorectal. Devido a este facto, desde 1990 após a formação deste grupo internacional de peritos, a melhor designação e a mais conhecida mundialmente é a de Síndrome de Lynch. (Jass JR. 2006) (Vasen H. 2007)

Com a implementação de novos critérios (que abordaremos adiante) ficou proposto que o termo de SL fosse reservado às famílias com forte evidência de mutação nos genes *DNA mismatch repair* (DMMR), como por exemplo, por terem realmente uma mutação comprovada nos genes DMMR ou por terem elevada instabilidade de microssatélites (MSI-H) nos seus tecidos tumorais. (Umar A, et al. 2004)

Cada vez mais são as convergências e certezas acerca da SL, apesar de ainda haver um caminho longo a percorrer para que se acabem com a maior parte das dúvidas relacionadas com toda a abordagem da doença (clínica, diagnóstico precoce, tratamento, aconselhamento genético e vigilância) permitindo, num futuro próximo, abordar e encaminhar da melhor maneira os elementos das famílias afectadas.



## OBJECTIVOS

Sendo uma doença oncológica hereditária de elevada expressão e de grande impacto directo e indirecto para o doente e restantes parentes, e continuando a ser objecto de estudo para sua melhor compreensão, nomeadamente na selecção correcta de eventuais indivíduos portadores da mutação, e de melhores métodos e algoritmos para a realização do diagnóstico molecular e posterior vigilância, a SL torna-se um desafio para a Medicina, como qualquer outra doença não totalmente esclarecida.

Portanto, este artigo de revisão, que terá como base diversos artigos, grande parte deles publicados há menos de 10 anos em bases de dados como a *Pubmed* e a *Cochrane Library*, terá como principal objectivo, através da selecção e o tratamento da informação dos mesmos, fazer com que se englobe e organize todos os aspectos mais actuais, praticáveis, e eficientes referentes ao diagnóstico, tratamento, aconselhamento genético, e seguimento.

Assim, teremos num artigo uma visão global e actual da SL que é tão importante para o conhecimento médico, como para o doente portador e seus envolventes.

## DESENVOLVIMENTO

O CCR é uma doença muito comum nos países ocidentais desenvolvidos que normalmente afecta os indivíduos acima dos 60 anos de idade. A sua etiologia é uma combinação de factores genéticos e ambientais (obesidade, alimentação rica em gorduras, tabagismo).

Contudo, em 15-35% de todos os casos de CCR existe uma história familiar positiva em que os factores genéticos têm uma contribuição dominante, e destes, apenas 5% são conhecidos as mutações que os causam, havendo uma margem de aproximadamente 20% em que há uma clara história familiar, mas a mutação não é conhecida, sendo classificados como “CCR familiares do tipo X” ou “CCR familiares do tipo indeterminado” em que o risco de desenvolverem CCR é maior que o da população geral, mas menor que num paciente com SL. Dos 5% que se conhecem a causa mutacional, as formas mais comuns são a SL e a polipose adenomatosa familiar (PAF), apesar de existirem outras entidades conhecidas mas muito menos frequentes. (Aaltonen LA, et al. 1998) (Lindor NM, et al. 2005)

A PAF, responsável por cerca de 1% de todos os CCR, é uma síndrome autossómica dominante causada por uma mutação do gene *APC*. É caracterizada pela presença de mais de 100 pólipos e os portadores desenvolverão CCR por volta dos 40 anos de idade em 100% dos casos. (Gatalica Z, et al. 2008)

A **Síndrome de Lynch** é caracterizada pela elevada predisposição de desenvolvimento de CCR associado a diversos cancros extracólicos em idades precoces (< 45 anos). Representa 2-5% de todos os CCR. É, tal como a PAF, uma síndrome autossómica dominante, contudo é causada por mutações num dos genes DMMR mais precisamente o *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, e o

*PMS2* que correspondem a proteínas que reconhecem e corrigem erros durante a replicação do DNA. (Aaltonen LA, et al. 1998)

Era habitual classificar-se a SL em tipo I e II, em que a I corresponde a mutações que provocam o CCR, e a do tipo II em que estão envolvidos outros carcinomas extracólicos. Normalmente nestes tipos de Lynch os indivíduos são heterozigóticos em que no máximo possuem duas mutações simultâneas, frequentemente nos genes *MSH2* e *MLH1* havendo uma presença residual na função das proteínas reparadoras do DNA. Deste modo, há quem sugira haver um tipo III que é quando os doentes são homozigóticos, ou heterozigóticos mas com um complexo de diversas mutações. É uma situação extremamente rara em que haverá uma outra apresentação da doença, ainda mais agressiva, porque não há expressividade proteica ou então esta é vestigial, revelando-se a síndrome bem mais cedo (entre a 1ª e a 4ª década de vida) e com maior espectro de tumores extracólicos, sendo os mais frequentes nessas situações os tumores cerebrais, gástricos, e hematológicos, estes últimos que não pertenciam ao espectro dos tumores associados à SL, como veremos mais adiante. (Felton KEA, et al. 2007)

Sabe-se que 80 a 90% dos pacientes com SL apresentam mutações em *MSH2* ou *MLH1*. São os principais genes da função reparadora, já que *MSH6* e *PMS2* podem ser substituídos alternativamente por outros genes, logo quando há mutações somente em *MSH6* ou *PMS2* o fenótipo será menos severo do que quando a mutação é num dos genes principais. (Boland CR, et al. 2007)

Esta via de reparação de erros ocorridos no DNA necessita de pelo menos seis proteínas reparadoras que se complexam entre si e formam heterodímeros que terão funções específicas durante a reparação do DNA.

Resumidamente, actuam da seguinte forma: o complexo *MSH2-MSH6* faz o reconhecimento do emparelhamento das bases, o heterodímero *MSH2-MSH3* faz a inserção ou a deleção da zona errada, e o *MLH1-PMS2* coordenam todos os complexos intervenientes na reparação.

Assim, quando existem mutações germinativas (em todas as células de um indivíduo) nesses genes haverá conseqüentemente uma ausência das correspondentes proteínas que reparariam erros do DNA, levando à ocorrência de erros sucessivos caracterizados por inserções e deleções de repetições de pequenas sequências de DNA, os microssatélites. Este fenómeno designa-se de instabilidade de microssatélites (MSI) e é como se tratasse de um marco dos tecidos tumorais na SL. (Harfe BD, et al. 2000)

No entanto, apesar de a genética ter um maior peso no risco de desenvolvimento da doença, os factores ambientais, e o sexo também contribuem para o aumento desse risco. Homens portadores de mutação em *MSH2* ou *MLH1* com história tabágica extensa têm um maior risco de desenvolver CCR que outros não fumadores, e que as mulheres com ou sem história de hábitos tabágicos. (Brand RM, et al. 2006)

➤ **Características clínicas cardinais da SL:**

O conhecimento das características clínicas e patológicas específicas da SL é essencial para a identificação da síndrome, contudo não existem características patognomónicas para diagnóstico definitivo, ao contrário por exemplo da PAF que pode ser diagnosticada apenas pela presença de mais de 100 pólipos adenomatosos no cólon. Tem como características cardinais:

***Transmissão Autossómica dominante:*** significa que o portador do gene mutado vai exibir quase de certeza a síndrome, logo numa representação de uma árvore filogenética correspondente a uma família com SL metade dos parentes das gerações sucessivas ao portador da mutação apresentarão o fenótipo da síndrome. Pode haver portadores que não

apresentem o fenótipo, mas isto é muito raro, já que a penetrância é muito elevada, apesar de variar consoante o sexo e os genes mutados. (Wijnen J, et al. 1999) Estudos demonstraram que o risco de desenvolvimento de CCR varia de 30-80%. (Vasen H. 2007)

De salientar que as mutações de novo são extremamente raras na SL, ao invés da PAF por exemplo, em que 1/3 dos casos são derivados a mutações de novo do gene *APC*. (Kraus C, et al. 1999)

***Idades jovens:*** a presença de mutações da linha germinativa nos genes *DMMR* é responsável pelo desenvolvimento precoce de CCR relativamente à população geral, sendo a idade média de aparecimento do CCR aos 45 anos de idade, principalmente em indivíduos portadores de mutações em *MSH2* e *MLH1*.

De referir, mais uma vez, que as idades de ocorrência dos tumores podem depender do sexo do doente em questão, dos genes que estão mutados, e do tipo de tumor. Por exemplo a idade no diagnóstico de CCR em portadores de mutação em *MSH6* é superior 5-10 anos comparativamente com as mutações em *MSH2* e *MLH1*, contudo a idade média de aparecimento do cancro endometrial é de 54 anos para os *MSH6* e de 59 anos para *MLH1* e *MSH2*. (Ramsoekh D, et al. 2007)

Generalizando, tanto o CCR como os extracólicos associados à SL têm um tempo médio de aparecimento menor, entre 10-15 anos, relativamente aos mesmos tumores esporádicos. (Vasen H. 2007)

***Adenoma com características patológicas e com história natural específica:*** adenomas ocorrem muito mais frequentemente e com muito maior grau de malignização que na população geral. Este facto pode ser fundamentado num estudo efectuado em doentes do registo holandês (249 portadores de mutação e 247 controlos) em que a proporção de

indivíduos que aos 60 anos tinha pelo menos um adenoma era de 70,3% para os portadores e de 29,2% para os controlos ( $P < 0,05$ ). Também, verificou-se que os adenomas dos portadores podiam ser de um a vários, tinham um elevado grau de displasia, presença de extensa arquitectura vilosa, tinham pobre diferenciação, a maioria mostra presença de MSI-H, e ausência de proteínas DMMR em estágios precoces do adenoma.

Já o carcinoma, depois de desenvolvido, localiza-se preferencialmente no cólon proximal, tem padrão de crescimento medular, é frequentemente do tipo mucinoso com células em anel de sinete, apresenta “Crohn’s like reaction”, e linfócitos peritumorais. (De Jong AE, et al. 2004)

Quanto à idade de ocorrência do primeiro adenoma em portadores é em média aos 43 anos o que sugere uma progressão rápida do adenoma para o carcinoma, sendo esta em volta de 2-3 anos comparativamente com os casos esporádicos de CCR em que são necessários 10-15 anos, em média, para um adenoma se malignizar. (Vasen HF, et al. 1995)

***Cancros associados:*** existem diversos cancros associados ao CCR na SL. O padrão de localização dos cancros varia, tanto numa determinada região, como numa determinada família ao longo do tempo, sugerindo assim uma contribuição de factores genéticos e ambientais para a diversidade de padrões de cancros associados. (Warthin AS. 2006)

Dentro destes cancros extracólicos associados à SL os mais frequentes são: o endometrial (tumor associado mais frequente, sendo o subtipo endométróide o mais prevalente), o ovárico (tipo seroso e mucinoso), o gástrico (geralmente o subtipo intestinal, particularmente em países asiáticos como o Japão e a Coreia), o do intestino delgado (principalmente no duodeno e no jejuno), o das vias biliares, o do tracto uroepitelial superior (pélvis renal e ureter), o da pele (adenoma sebáceo, que apesar de raro é um bom marcador no diagnóstico, e epiteliomas) e o cerebral (predominantemente os glioblastomas, mais precisamente os astrocitomas e os oligodendrogliomas).

Na presença de fenótipos com associações de tumores da pele e do cérebro, a síndrome é designada de Muir-Torre e de Turcot, respectivamente, sendo portanto variantes da SL. (Ramsoekh D, et al.2007)

O risco médio de desenvolver cada um destes tipos de cancro durante a vida num indivíduo com SL varia muito, sendo uns mais frequentes que outros (Tabela 1). Os valores desta tabela podem estar subestimados porque o estudo que tirou estas conclusões tinha apenas como selecção os pertencentes a famílias que conheciam os critérios de Amsterdão, ou seja, tanto portadores como não portadores das mutações foram incluídos, tendo sido mais correcto seleccionar apenas os portadores de mutações. (Vasen H. 2007)

Vários estudos sugerem que os cancros associados estão mais presentes em famílias com mutações em *MSH2* do que em *MLH1*. (Vasen HF, et al. 2001 - B) Já as portadoras da mutação em *MSH6* caracterizam-se por maior risco de associação com cancro endometrial, além de terem um risco de ter CCR aos 70 anos de 60 a 70% no homem e de 30 a 40% na mulher. (Hendriks YM, et al. 2004) (Ramsoekh D, et al. 2007)

Pensa-se que o cancro da mama e da próstata também poderão vir a fazer parte do espectro dos cancros associados à SL, isto porque estudos demonstraram que indivíduos com SL que tinham cancro da próstata ou da mama apresentavam MSI nesses mesmos tecidos tumorais. Portanto, levanta-se a questão se determinadas mutações nos genes DMMR levam a um aumento do aparecimento “de novo” dessas patologias, ou se desempenham um papel decisivo na progressão das mesmas, o que poderá levar a um aumento da incidência desses casos na SL. (Vasen HF, et al. 2001 - A) (Soravia C, et al. 2003)

De salientar que de todos os cancros associados à SL, os que mais causam a morte são o CCR (50,3%), o carcinoma endometrial (6,7%), e o cerebral (6,7%). Isto deve-se às suas elevadas incidências, excepto o cerebral que apresenta-se no terceiro posto não pela sua frequência mas sim pela sua agressividade. (De Jong AE, et al. 2006)

<b>Tabela 1. Risco de desenvolver os vários tipos de cancro na SL (% relativas a portadores de mutações em <i>MHL1</i> e <i>MSH2</i>)</b>	
Colorectal (homem)	28-75
Colorectal (mulher)	24-52
Endometrial	27-71
Ovárico	3-13
Gástrico	2-13
Tracto urinário	1-12
Intestino delgado	4-7
Cérebro	1-4
Vias biliares	2

(Vasen H. 2007)

***Sucessão de múltiplas neoplasias:*** existe um risco muito grande de que um portador de uma mutação de um gene DMMR venha a desenvolver múltiplos tumores colorectais síncronos (2ª lesão aparece até 6 meses após a detecção da 1ª lesão) ou metácronos. Numa série de 477 doentes, em que se conhecia previamente a mutação que afectava cada um, 18% desenvolveram CCR síncronos ou metácronos, sendo de real importância este facto principalmente para a posterior monitorização do doente, além de sugerir o diagnóstico de SL. (Vasen H. 2007)

➤ **Seleção de indivíduos na SL (Critérios de Amsterdão e de Bethesda):**

É necessário um diagnóstico correcto e atempado nos indivíduos suspeitos de serem portadores da síndrome para que se possa proceder à vigilância, tratamento e aconselhamento genético dos mesmos e dos seus familiares.



No entanto o diagnóstico é muito difícil e impossível apenas com a história familiar e pessoal do eventual doente, já que na SL não existe um conjunto de aspectos fenotípicos típicos que permitam o diagnóstico só por esta via, logo para ser feito o diagnóstico definitivo tem de se recorrer à análise da mutação germinativa.

Após a descoberta dos genes causadores da síndrome houve um despertar da comunidade internacional para a necessidade de criar critérios que pré-selecionassem as famílias que eventualmente possuíssem as mutações, para serem posteriormente estudadas a nível genético.

A análise mutacional é um procedimento muito moroso e tem um elevado custo financeiro (procedimentos e técnicos), portanto até chegarmos a esta análise outros testes mais simples, baratos, e mais céleres têm de ser realizados, sendo estes os que predizem a existência provável ou não da mutação. Os testes que se realizam são: o teste imunohistoquímico (IHC) e a análise dos MSI, como veremos mais adiante. (Vasen H. 2007) (Vasen H, et al. 2007)

Os primeiros critérios a serem propostos foram os de Amsterdão I, baseados na história pessoal e familiar do indivíduo doente. Foram concebidos pela International Collaborative Group em 1990 porque havia uma grande dispersão na descrição da síndrome produzindo grandes dificuldades nas comparações entre estudos.

Nos anos seguintes constatou-se a presença de outros cancros extracólicos associados, que motivou em 1999 o alargamento dos critérios para os de Amsterdão II em que se passaram a incluir esses mesmos cancros extracólicos (Tabela 2). (Vasen HF, et al 1999)

**Tabela 2. Critérios de Amsterdão I e II**

**Amsterdão I**

- Três ou mais familiares com diagnóstico de CCR:
  - um deles deve ser parente em 1º grau dos outros dois;
  - pelo menos duas gerações sucessivas deverão estar afectadas;
  - pelo menos um dos casos deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos;
  - todos os tumores deverão ser verificados pelo exame histopatológico\*;
  - deverá ser excluída a hipótese de PAF.

**Amsterdão II**

- Três ou mais familiares com diagnóstico de tumor associado ao Síndrome de Lynch\*\*:
  - um deles deve ser parente em 1º grau dos outros dois;
  - pelo menos duas gerações sucessivas deverão estar afectadas;
  - pelo menos um dos casos deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos;
  - todos os tumores deverão ser verificados pelo exame histopatológico;
  - deverá ser excluída a hipótese de PAF.

\* padrão de crescimento medular, tipo mucinoso com células em anel de sinete, “Crohn’s like reaction”, e linfócitos peritumorais.

\*\* tumores relacionados com SL: CCR, endometrial, gástrico, ovárico, o do intestino delgado, o das vias biliares, o do tracto uroepitelial superior, o da pele, e o cerebral.

(Vasen HF, et al 1999)

Verificou-se que os critérios de Amsterdão eram muito restritivos na selecção de eventuais portadores da mutação, deixando por estudar muitas famílias portadoras de mutações que não eram detectadas pelos mesmos. Então em 1996, com o intuito de detectar um maior número de eventuais portadores da mutação, principalmente pacientes sem história familiar, e com idade de diagnóstico mais avançada, foram criados os critérios de Bethesda, revistos em 2004 (Tabela 3), que tinham como objectivo a selecção de indivíduos para a realização do teste MSI ou o teste IHC antes da análise mutacional. Portanto estes critérios foram especialmente criados para indivíduos com SL mas que não reuniam os critérios de Amsterdão. (Pinol V, et al. 2005)

**Tabela 3. Critérios de Bethesda (revisitos)**

- CCR diagnosticado em doente com menos de 50 anos.
- Presença de tumores síncronos ou metácronos, ou outro relacionado com a SL\*, indiferentemente da idade de diagnóstico.
- CCR com características histopatológicas específicas em paciente com menos de 60 anos. \*\*
- Paciente com CCR e parente de 1º grau com um tumor associado à SL, em que um dos tumores foi diagnosticado antes dos 50 anos de idade.
- Paciente com CCR com dois ou mais parentes do 1º grau ou 2º grau com tumor associado à SL, independentemente da idade.

\* tumores relacionados com SL: CCR, endometrial, gástrico, ovárico, o do intestino delgado, o das vias biliares, o do tracto uroepitelial superior, o da pele, e o cerebral.

\*\* padrão de crescimento medular, tipo mucinoso com células em anel de sinete, “Crohn’s like reaction”, e linfócitos peritumorais. (Pinol V, et al. 2005)

Ficou demonstrado, através vários estudos onde se faziam a análise mutacional de um conjunto de CCR de causa desconhecida e depois se avaliava se os critérios eram capazes de seleccionar ou não os casos onde tinham sido detectadas mutações nos genes DMMR (Tabela 4), que os critérios de Bethesda apenas deixavam escapar 10% dos portadores, maioritariamente indivíduos entre os 50 e os 60 anos, tendo uma sensibilidade na ordem dos 90%, enquanto os de Amsterdão deixavam escapar cerca de 50% concluindo-se assim que os de Bethesda são muito mais sensíveis na detecção dos portadores de mutações. Assim, com a utilização de ambos haverá uma maior capacidade de identificação de possíveis portadores. (Vasen H, et al. 2007)

**Tabela 4. Relação entre portadores de mutação DMMR com indivíduos que reúnam Critérios de Amsterdão e de Bethesda (causa do CCR desconhecida).**

Autor/ano	Genes DMMR analisados	Total de CCR	Mutações identificadas	Amsterdão II	Bethesda (revistos)
Aaltonen et al 1998	1	509	10 (1,9%)	7 / 10	10 / 10
Debniak et al 2000	1	68	6 (3,5%)	1 / 6	-
Salovaara et al 2000	1	535	18 (3,3%)	12 / 18	17 / 18
Cunningham et la 2001	1	257	5 (1,95%)	3 / 5	-
Hampel et al 2005	2	1066	23 (2,1%)	3 / 23	18 / 23
Pinol et al 2005	1	1222	11 (0,9%)	4 / 11	10 / 11
TOTAL		4627	111 (2,4%)	30 / 73 (41%)	55 / 62 (89%)

1: *MLH1* + *MSH2*.

2: *MLH1* + *MSH2* + *MSH6* + *PMS2*.

- : não avaliado.

(Vasen H, et al. 2007)

➤ **Estudos complementares para o diagnóstico da SL:**

Como a análise mutacional é muito morosa e dispendiosa devem utilizar-se procedimentos que predigam com grande probabilidade a presença de mutação num dos genes DMMR. Os procedimentos mais utilizados são: a análise dos MSI e o teste IHC. Devem ser realizados nos tecidos tumorais, preferencialmente os do cólon, se não de outro tumor como por exemplo o do endométrio. O estudo deverá ser realizado no paciente mais jovem da família em questão.

***Análise dos MSI (instabilidade de microssatélites):***

O motivo de analisar MSI no DNA tumoral deve-se ao facto de que mais de 90% dos doentes que padecem da SL exibirem MSI-H nos seus tumores. Isto ocorre porque durante a replicação do DNA a falta de proteínas reparadoras leva à inserção e deleção de vários pequenos fragmentos de DNA que podem ter vários comprimentos, os microssatélites, que criam um padrão de vários microssatélites no DNA sendo designado este padrão de instabilidade de microssatélites (MSI). Os MSI estão presentes no DNA dos tecidos tumorais mas não no dos restantes tecidos normais, como os tecidos que estão adjacentes ao tumor. (Boland CR, et al. 1998)

A análise do MSI é feita comparando sequências repetidas ocorridas no DNA de tecidos normais e DNA tumoral do mesmo indivíduo. Os microssatélites são detectados com marcadores, recomendados pela comunidade internacional, mais precisamente o *D2S123*, o *D5S346*, o *D17S250*, o *BAT 25*, e o *BAT 26*. (Umar A, et al. 2004)

Depois de serem marcados os tumores são classificados. Caso mostrem pelo menos dois marcadores com instabilidade são referidos como tumores com elevada instabilidade de microssatélites (MSI-H), se mostrarem um marcador com instabilidade são referidos de baixa instabilidade de microssatélites (MSI-L), e quando não apresentam marcadores de

instabilidade são designados de tumores com estabilidade de microssatélites (MSS). (Umar A, et al. 2004)

***Teste imunohistoquímico (IHC):***

Técnica que identifica deficiência ou não das proteínas de reparação do DNA utilizando-se anticorpos específicos para as mesmas. A perda de expressão só deve ser concluída se o tecido tumoral não marcar e o tecido normal marcar (*staining*), já que quando há marcação significa que os anticorpos reagiram, permitindo concluir que existiam proteínas reparadoras naquele tecido e não no tumoral. (Hendriks Y, et al. 2003)

Por vezes os resultados são inconclusivos por causa da ausência ou da fraca intensidade da reacção que marca o tecido tumoral e normal. Tal facto pode ser devido a expressão parcial das proteínas reparadoras. (Mangold E, et al. 2005)

De notar que em 15% dos casos esporádicos de CCR há presença de MSI-H e ausência de *MLH1* por IHC que tem como causa uma metilação da região promotora do gene *MLH1* (epimutação). (Burgart LJ. 2005)

Em 50% destes casos mutações no gene *BRAF-V600E* são encontradas no tecido tumoral. Isto significa que deverá ser adicionado, perante um caso desses, uma análise ao gene *BRAF* e uma à metilação do promotor do gene *MLH1* para que se diferencie e confirme-se um caso de CCR esporádico MSI-H de um tumor relacionado com SL, já que há uma mimetização de uma mutação a nível de *MLH1*. (Domingo E, et al. 2005) (Case AS, et al. 2007)

Estes pacientes com CCR esporádico com MSI-H tendem a ser mais velhos na idade do diagnóstico e não possuem uma forte história familiar de CCR sugestiva de SL. (Burgart LJ. 2005)

Estudos demonstraram que a análise dos MSI tem uma sensibilidade de 80-100% e uma especificidade de 70-95% enquanto o teste IHC tem 85-95% de sensibilidade e 80-95% de especificidade, havendo portanto uma maior sensibilidade na análise dos MSI, apesar de estreita. Assim, a utilização de ambos proporciona uma óptima selecção correcta de casos que deverão ser submetidos a uma posterior análise de mutações dos genes DMMR. (Ramsoekh D, et al. 2007)

### ***Análise mutacional:***

Esta é feita sempre que a análise dos MSI e o teste IHC são sugestivos de que a probabilidade da existência de uma mutação num dos genes DMMR é elevada.

São utilizadas diversas técnicas laboratoriais que vão analisar o DNA de linfócitos provenientes de uma amostra sanguínea normal.

Esta análise é muita dispendiosa em termos financeiros e de tempo, no entanto vai-nos possibilitar a confirmação do diagnóstico ou não de SL, através da detecção ou não de mutações em *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, e *PMS2*. (Widgan A, et al. 2008)

Casos em que tudo indica existir mutação e essa não é detectada na análise mutacional, podemos considerar ou que a mutação se encontra noutra gene, que não num daqueles estudados, ou que os meios utilizados, e as tecnologias não identificaram a mutação, ou que houve um erro laboratorial.

Sendo assim, há necessidade de efectuar um algoritmo para estudar os indivíduos que se enquadrem com os critérios de Amsterdão ou de Bethesda. Contudo, esse algoritmo não é internacionalmente consensual variando de laboratório para laboratório, e depende muitas vezes da história do indivíduo em questão, ainda assim os algoritmos tendem a ser parecidos.



Um dos algoritmos é o seguinte (Figura 1):

- quem reunir os critérios de Bethesda deverá começar por fazer a análise dos MSI, isto porque nos vai dar informação global acerca de alterações que hajam nos genes DMMR, mesmo genes que ainda não sejam conhecidos. Caso se detecte MSI-H ou MSI-L então dever-se-à usar o teste IHC como segundo passo para detectar especificamente qual a proteína DMMR afectada e assim saber qual gene estudar.

Caso seja um tumor MSS, ou no segundo passo haja uma normal marcação dever-se-à fazer uma vigilância do indivíduo.

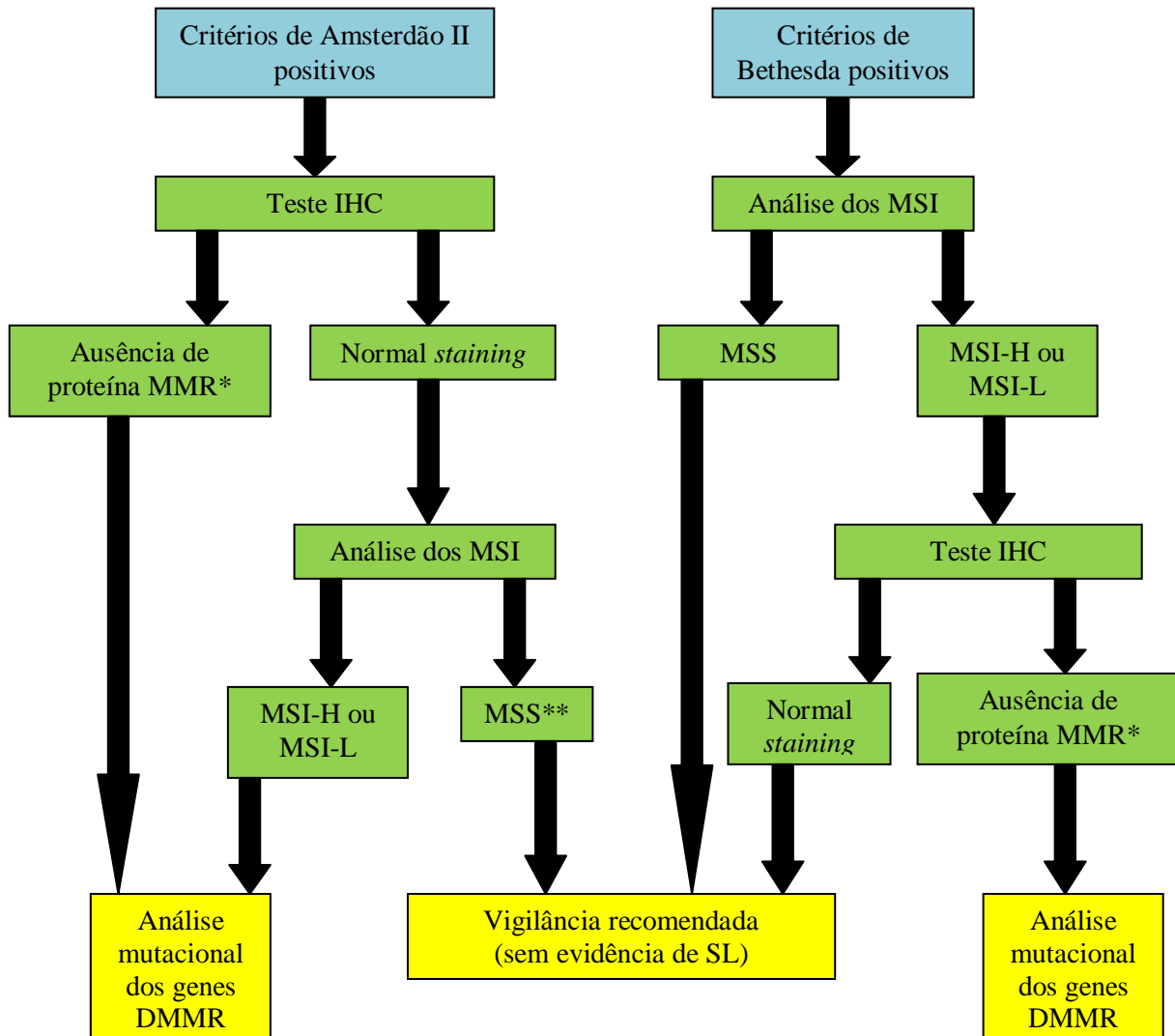
- em famílias que reúnam os critérios de Amsterdão, em que a probabilidade de detectar uma mutação é relativamente alta ( $> 50\%$ ), recomenda-se como primeiro passo o teste IHC porque o resultado deverá indicar a ausência de uma das proteínas DMMR o que nos indica uma eventual mutação. Logo, se ao exame IHC houver ausência de marcação para uma determinada proteína DMMR, então avançar-se-à para o próximo passo, que será a análise mutacional para o gene DMMR correspondente.

Também poderá fazer-se uma análise aos MSI, caso o teste IHC seja normal (*staining* de todas as proteínas DMMR). Se houver MSI-H ou MSI-L terá de se fazer uma análise mutacional, já se demonstrar MSS, então é recomendável uma posterior vigilância.

- sempre que no teste IHC haja ausência de marcação relativamente à proteína MLH1 deve-se propôr uma análise mutacional ao gene *BRAF* e uma análise de uma eventual metilação da região promotora do gene *MLH1*, já que estes casos são muito frequentes nos CCR esporádicos. Se uma destas análises for positiva, então podemos excluir a possibilidade de SL.

- de notar que em casos onde há ausência de MSI-H e há uma elevada história familiar suspeita, é recomendado uma segunda análise a um tumor de outro elemento da mesma família para excluir a possibilidade de fenocópias, em que indivíduos apesar de não possuírem genótipo que expresse a SL mimetizam a expressão desse mesmo genótipo. É como se

tivessem SL mas sem comprovação genética. (Domingo E, et al. 2005) (Vasen H. 2007)  
(Gatalica Z, et al. 2008)



\* Se a ausência da proteína for a correspondente à *MLH1* então terá de se analisar se há uma mutação do gene *BRAF*, ou se há uma metilação do promotor do gene *MLH1*. Se algum desses casos for positivo então exclui-se a possibilidade de SL.

\*\*excluir nesses casos a possibilidade de fenocópias analisando um tumor de outro elemento da mesma família.

**Figura 1: Abordagem dos indivíduos que apresentam positividade para os critérios de Amsterdão ou de Bethesda.** (Vasen H. 2007) (Gatalica Z, et al. 2008)

➤ **Vigilância nas famílias com SL e abordagem profilática:**

Após o diagnóstico de SL numa determinada família, ou a recomendação de vigilância num determinado indivíduo, é fundamental informar o doente e seus familiares de todos os aspectos relacionados com a SL, e de como deverão ser acompanhados através de consultas e rastreios direccionados na redução da incidência ou no diagnóstico precoce de tumores associados à SL.

Os familiares de risco, mas saudáveis até ao momento, que ainda não sabem se são portadores da síndrome e que vão realizar testes genéticos, deverão ser seguidos segundo um protocolo específico de aconselhamento genético. Isso porque a pessoa terá de se mentalizar dos estudos a que terá de ser submetida e de saber como enfrentar o stress emocional após conhecer um eventual teste genético positivo, já que a posterior vigilância exigirá muito do indivíduo em questão. (American Society of Clinical Oncology. 2003)

Este protocolo é constituído por três sessões. Na primeira informar-se-à o indivíduo das razões dos testes que ele terá de fazer, qual a sua doença e como se expressa, o modo como é herdada, as consequências dos resultados dos testes, as opções para vigilância futura ou os procedimentos profiláticos que se recomendarão, caso os testes sejam positivos. Na sessão seguinte amostras de sangue serão colhidas, e na última sessão (6 a 12 semanas depois da segunda sessão) conhecer-se-ão os resultados e discutir-se-à, se necessário, uma estratégia de vigilância futura de modo a prevenir o desenvolvimento de neoplasias ou então de se fazer o seu diagnóstico o mais precocemente possível. Durante este tempo protocolar o suporte psicológico ao indivíduo é fundamental. (American Society of Clinical Oncology. 2003)

Aos indivíduos que já sabem que são portadores da doença o protocolo recomendado, segundo o Consenso de 2006, dirige-se à vigilância do CCR mas também dos outros tumores extracólicos relacionados com a SL (Tabela 5) (Vasen H, et al. 2007)

***Vigilância do cólon:***

Deve ser feita por colonoscopias com intervalos de 1 a 2 anos, com início entre os 20 e os 25 anos de idade. (De Vos tot Nederveen Cappel WH, et al. 2002)

Esta vigilância diminui em muito a mortalidade associada ao CCR. Ficou demonstrado num estudo finlandês, que seguiu 22 famílias com SL num período de 15 anos com colonoscopias feitas com intervalos de 3 em 3 anos, um decréscimo de 62% na mortalidade e um aumento na detecção de novos casos de CCR num estado inicial, mesmo após uma colonoscopia “limpa” 3 anos antes. (Jarvinen HJ, et al 2000)

Quanto à idade de início da realização da colonoscopia ficou demonstrado ser melhor entre os 20 e os 25 anos através de um estudo em 246 casos de CCR provenientes de famílias com SL, em que apenas 2 doentes (0,8%) desenvolveram CCR antes dos 20 anos e outros 2 entre os 20 e os 25 anos, tendo os outros casos sido desenvolvidos após os 25 anos. Esta vigilância deve ser feita durante toda a vida, a não ser que haja outra patologia associada, como doenças cardiovasculares graves, que não compense fazer as colonoscopias de 2 em 2 anos, mas sim mais espaçadas. (De Jong AE, et al. 2006)

De referir que os parentes em primeiro grau dos indivíduos que tenham positividade para os critérios de Amsterdão devem fazer o rastreio colonoscópico sem atrasos e não devem esperar pelos resultados dos testes genéticos.

Como já referimos existe uma pequena proporção de famílias com os critérios de Amsterdão positivos apesar de terem resultados negativos nos testes IHC e de MSI (CCR familiares do tipo X), tendo elas provavelmente mutações noutras genes mas que não nos genes DMMR, não sendo portanto famílias com SL. Nessas as idades de desenvolvimento do CCR são mais elevadas (> 50 anos) e não ocorrem neoplasias associadas como as do endométrio, logo o programa de vigilância colorectal deve ser proposto, contudo menos intensivo (com intervalos de 3 a 5 anos entre as colonoscopias, com início 5 a 10 anos antes do primeiro diagnóstico de CCR ou quando mais de 45 anos), e não é necessária a vigilância a outros carcinomas, como o do endométrio. (Lindor NM, et al. 2005)

Durante uma colonoscopia nem sempre se detectam todos os adenomas, ou por inexperiência do operador, ou por más condições de visualização (cólon mal limpo), ou pela técnica colonoscópica em si.

A taxa de adenomas com mais de 10 mm que não são detectados durante uma colonoscopia de luz branca convencional ronda os 2%, enquanto nos adenomas com menos de 5 mm anda à volta dos 26% de indetectabilidade. (Van Rijn JC, et al. 2006)

Uma das modalidades de colonoscopia alternativas é a endoscopia cromoscópica em que a mucosa do cólon é corada por uma tinta especial (índigo carmim) realçando a superfície epitelial. Num estudo britânico onde se efectuaram ambas as colonoscopias em 25 pacientes assintomáticos que reuniam os critérios de Amsterdão, a colonoscopia convencional detectou 11 adenomas enquanto a cromoscopia 32 adenomas ( $P < 0,01$ ). (Hurlstone DP, et al. 2005)

Portanto, a cromoscopia tem uma sensibilidade maior que a convencional, no entanto devido ao tempo que se demora a realizar, mantém-se como “gold standard” o rastreio bianual por colonoscopia de luz branca convencional.

Outras modalidades endoscópicas, como a endoscopia por autofluorescência, estão a ser estudadas para que haja uma maior sensibilidade na detecção de adenomas durante os rastreios, com o menor recurso de custos e de tempo de execução relativamente à colonoscopia convencional.

### ***Vigilância de tumores extracólicos:***

O cancro do endométrio sendo a segunda neoplasia maligna mais frequente na SL, principalmente em portadoras de mutação no gene *MSH6*, deverá ser rastreado em todas as mulheres que padeçam da síndrome.

Segundo um estudo finlandês é aconselhável, de 2 em 2 anos, o exame ginecológico associado a uma ecografia transvaginal e uma biopsia aspirativa, começando este rastreio por volta dos 30 a 35 anos de idade. Neste estudo em 175 mulheres com mutações nos genes DMMR ocorreram 14 casos de carcinoma endometrial tendo sido detectados quatro por ecografia, enquanto a biopsia aspirativa diagnosticou 8 carcinomas, além de ter detectado outros 14 casos com lesões pré-malignas sugestivas. (Renkonen-Sinsalo L, et al. 2007)

Muitos dos centros de rastreio utilizam também a avaliação analítica do CA125, já outros não utilizam a biopsia aspirativa como método de diagnóstico embora esta seja uma ótima ferramenta na detecção de carcinomas e lesões pré-malignas.

Assim, a necessidade de mais estudos é fundamental para constituir um melhor e mais consensual protocolo de vigilância do endométrio.

Nos casos de SL, em particular quando o gene mutado é o *MSH6*, onde o risco de desenvolver carcinoma endometrial é ainda maior, é recomendada a histerectomia depois da menopausa, ou então, caso a doente seja submetida a uma ressecção de um CCR, deverá ser considerado a histerectomia no mesmo procedimento operatório. (Hendriks YM, et al. 2004)

Igualmente, uma salpingo-ooforectomia bilateral deverá ser considerada caso haja vários casos de carcinoma do ovário numa determinada família.

Relativamente ao rastreio dos outros cancros associados à SL, os mais realizados são o do gástrico e o do tracto urinário. Não há um protocolo estabelecido como o correcto mas recomenda-se vigilância para cada um dos carcinomas (tabela 5), caso haja uma elevada tendência para o seu aparecimento numa determinada família (mais do que um caso) ou numa região/país (como no caso do Japão e da Coreia em que as incidências de carcinomas gástricos é muito alta). (Vasen H, et al. 2007)

<b>Tabela 5. Vigilância na SL e em famílias com tendência elevada para CCR mas com MSS</b>				
Patologia	Orgão alvo	Exames	Idade de começo (anos)	Intervalo (anos)
Síndrome de Lynch	Cólon	Colonoscopia	20-25	1-2
	Endométrio	Exame ginecológico Ecografia transvaginal Biopsia aspirativa	30-35	1-2
	Estômago*	Endoscopia digestiva alta	30-35	1-2
	Tracto urinário*	Ecografia renal Citologia urinária	30-35	1-2
Famílias com critérios de Amsterdão mas com MSS	Cólon	Colonoscopia	45-50 ou 5-10 anos antes da idade do diagnóstico do 1º CCR na família	3-5
* quando há elevada tendência para estes tumores se apresentarem numa determinada família (mais de um caso) ou região				

(Vasen H, et al. 2007)

Outros rastreios como os do intestino delgado não são aconselháveis, principalmente antes dos 40 anos, isto porque o custo-benefício não é positivo, já que para um rastreio completo do intestino delgado só é possível actualmente com uma cápsula endoscópica, que custa à volta de 580 euros cada, além de outros custos envolventes.

Portanto, nestes casos a vigilância apenas consistirá na endoscopia digestiva alta que só poderá detectar cancro no intestino delgado proximal. (Koornstra JJ, et al. 2008)

➤ **Tratamento:**

Após o diagnóstico do CCR, ou de outro tumor relacionado com a SL, há que tratar o mais rapidamente possível. O tratamento inclui uma vertente cirúrgica e uma não cirúrgica.

***Cirúrgico:***

A grande questão neste procedimento é saber se a colectomia subtotal com anastomose ileorectal é mais benéfica que a ressecção segmentar perante um CCR primário num doente com SL.

Sabe-se que a probabilidade de aparecimento de um tumor metácrono é de aproximadamente 16% nos 10 anos seguintes ao diagnóstico do CCR primário. (De Vos tot Nederveen Cappel WH, et al. 2002) Outro estudo demonstrou que uma colectomia subtotal realizada em idades jovens aumentava de uma forma global a esperança média de vida, mais precisamente de 2.3, 1, e 0.3 anos em doentes submetidos à intervenção com 27, 47, e 67 anos respectivamente, quando comparado com uma ressecção segmentar. (De Vos tot Nederveen Cappel WH, et al. 2003)



Portanto, através desses resultados doentes com SL com menos de 60 anos deverão ser submetidos a uma colectomia subtotal, ao contrário dos casos de doentes com mais de 60 anos, ou em casos esporádicos de CCR, em que a ressecção segmentar do tumor é a melhor opção, tendo nestes casos que se fazer uma visualização completa do cólon para evitar tumores síncronos além de se ter de manter a vigilância posterior do cólon residual.

Esta opção da colectomia subtotal é a melhor, não só por evitar o aparecimento de um segundo carcinoma metácrono, mas também porque melhora a qualidade de vida dos doentes, já que não necessitarão mais de fazer colonoscopias posteriores sendo mais fácil a rectosigmoidoscopia periódica.

Relativamente a intervenções profiláticas, perante os factos anteriores, a hipótese de uma colectomia total profilática devido a CCR não é aconselhada tendo em conta todas as vantagens e desvantagens de tal atitude, excepto em casos especiais em que deverá ser proposta a hipótese. (Lindor NM, et al. 2006)

Estes casos delicados são aqueles em que existam lesões potencialmente malignas (pólipos), ou portadores de mutações em DMMR onde a vigilância não é tecnicamente possível, como por exemplo em indivíduos que não aderem ao protocolo de rastreio, ou que não admitem a vigilância por sigmoidoscopia ou por proctoscopia após uma colectomia subtotal. (Lynch HT, et al. 2003)

De referir que perante uma doente com mutação em *MLH6* e que vai ser intervencionada devido a um CCR pode-se aproveitar no mesmo acto cirúrgico para se fazer uma histerectomia profilática associada.

Além do mais se houver uma tendência de carcinomas do ovário na família em questão, poder-se-à ainda associar uma salpingo-ooforectomia bilateral além da hysterectomia. (Lindor NM, et al. 2006)

***Terapêutica não cirúrgica:***

Esta é feita com base na quimioterapia adjuvante ou paliativa (em pacientes operados com neoplasias avançadas, estadios III e IV) onde há destruição do DNA e portanto paragem no crescimento descontrolado das células.

Nos casos de SL a quimioterapia tem sido usada, contudo sem total conhecimento dos seus efeitos benéficos nesses mesmos casos, já que estudos têm demonstrado que um competente sistema DMMR é necessário para que ocorra citotoxicidade pelo tratamento com 5-fluorouracil (5-FU), isto porque em “in vitro” se detectou um menor crescimento celular em tecidos DMMR eficientes que em tecidos com deficiências a esse nível. Igualmente, tecidos com MSI-H também parecem não ser tão sensíveis ao 5-FU como os que têm MSS ou MSI-L, mesmo quando submetidos a doses mais intensas. (Carethers JM, et al. 1999) (Ribic CM, et al. 2003)

Já com o irinotecano parece haver uma maior susceptibilidade nas células que não apresentam um sistema MMR eficiente. (Jacob S, et al. 2001)

Portanto, apesar de existirem agentes quimioterapêuticos com provas efectivas de actuarem com sucesso em terapias adjuvantes no CCR com MSS, como o 5-FU ou o irinotecano, sabe-se que perante os tecidos com deficiências em sistemas reparadores de DNA ou com MSI-H a eficácia terapêutica destes agentes é alterada.

Deste modo são necessários mais estudos para que se possam formular regimes terapêuticos com agentes de maior sensibilidade para estes casos específicos. Enquanto não se descobrir novos regimes quimioterapêuticos continua-se a recorrer aos regimes convencionais.

## CONCLUSÃO

Após muitos estudos e dedicação sobre a SL, principalmente nas últimas duas décadas depois da descoberta dos genes DMMR, conclui-se que o conhecimento sobre a síndrome e tudo o que a envolve está de veras mais claro e compreensível, podendo contribuir deste modo para um melhor conhecimento da patogenia genética nas doenças oncológicas.

O diagnóstico correcto e atempado é crucial para permitir uma abordagem célere ao doente com SL, além de ser fundamental para a utilização de medidas profiláticas que melhorem o prognóstico sombrio dos familiares afectados.

Devido à sua complexidade, a abordagem ao doente com SL só pode ser feita por uma equipa multidisciplinar constituída pelo cirurgião, anátomo-patologista, geneticista, psicólogo, entre outros profissionais que são úteis em todo o processo, e que sem uma boa interacção entre eles será quase certo o insucesso final de curar o doente e de prevenir todos os restantes elementos da família.

No entanto, a maneira como cada equipa trabalha não é igual, variando de profissional para profissional, e de laboratório para laboratório, contudo verifica-se que cada vez mais há consenso e convergência na comunidade internacional, tanto nos algoritmos utilizados no diagnóstico, como nos métodos utilizados no seguimento do doente e na prevenção dos elementos de risco, como nas vias de tratamento utilizadas que são fundamentais para que o doente consiga ter o maior número de anos de vida pela frente com o máximo de qualidade de vida.

Mesmo assim, é fácil de entender que ainda falta percorrer um longo caminho até que toda esta síndrome esteja realmente conhecida e abordada em conformidade, já que existem algumas diferenças e contradições entre os resultados de alguns estudos, e porque nem todos os laboratórios utilizam o mesmo método de trabalho, principalmente no modo como fazem

os testes moleculares para detecção de mutações, no tipo de tratamento, além da vigilância tanto nos doentes como nos elementos de risco.

Outras dificuldades que estão inerentes na abordagem de qualquer doença, principalmente numa como a SL, e que podem influenciar de grande modo os resultados de qualquer um dos passos realizados, e como tal não devem ser esquecidas, são por exemplo: a adesão do doente em todo o processo, a sua ansiedade e medos, famílias pequenas, falha dos critérios de Amsterdão e de Bethesda, falta de bases clínicas e moleculares para o diagnóstico, a experiência do laboratório, qualidade do DNA extraído para estudo, falta de conhecimentos por parte do médico, barreiras culturais e económicas, entre outros pontos que por vezes passam tão despercebidos mas que podem fazer a diferença entre uma abordagem eficiente e cheia de sucesso, de uma que desiluda tanto o doente como o médico e toda a sua equipa.

É assim uma motivação e obrigação a continuação de estudos que possibilitem um melhor conhecimento da doença para que o doente seja tratado da melhor maneira e possa viver com a máxima dignidade que o ser humano tem direito.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer ao Prof. Doutor Júlio Leite e ao Dr. Henrique Alexandrino e a todas as pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho de revisão nomeadamente à Prof. Doutora Ana Teresa Almeida Santos e à Enf. Odete Albuquerque do Serviço de Genética Médica que me deram um grande apoio e mostraram grande disponibilidade para me ajudarem na realização deste trabalho.

Também, uma palavra de apreço a todos os meus amigos e familiares que estiveram sempre do meu lado e que nunca deixaram de me dar apoio e confiança neste longo percurso.

## REFERÊNCIAS:

Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P. (1998) Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med*; 338: 1481-7.

American Society of Clinical Oncology. (2003) American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*; 21: 2397-406.

Boland CR, Koi M, Chang DK. (2007) The biochemical basis of microsatellite instability and abnormal immunohistochemistry and clinical behaviour in Lynch Syndrome: from bench to bedside. *Fam Cancer*; 7 (1): 41-52.

Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR. (1998) A national cancer workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*; 58: 5248-57.

Brand RM, Jones DD, Lynch HT, Brand RE, Watson P, Ashwathnayan R, Roy HK. (2006) Risk of colon cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients as predicted by fuzzy modeling: Influence of smoking. *World J Gastroenterol*; 12 (28): 4485-4491.

Burgart LJ. (2005) Testing for defective DNA mismatch repair in colorectal carcinoma: a practical guide. *Arch Pathol Lab Med*; 129 (11): 1385-9.

Carethers JM, Chauhan DP, Fink D. (1999) Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil. *Gastroenterology*; 117: 123-31.

Case AS, Zigelboim I, Mutch DG, Babb SA, Schmidt AP, Whelan AJ, Thibodeau SN, Goodfellow PJ. (2007) Clustering of Lynch syndrome malignancies for a role of DNA mismatch repair. *Gynecologic Oncology*; 108: 438-444.

De Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH. (2006) Decrease in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology*; 130: 665-71.

De Jong AE, Morreau H, Van Puijenbroek M. (2004) The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. *Gastroenterology*; 126: 42-8.

De Jong AE, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Van de Meeberg PC, Van Wijk HJ, Cats A, Griffioen G, Vasen HF. (2006) What is the appropriate screening protocol in Lynch syndrome? *Fam Cancer*; 5: 373-8.

De Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, Van Duijvendijk P. (2003) Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut*; 52:1752-5.

De Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G. (2002) Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum*; 45: 1588-94.

Domingo E, Niessen RC, Oliveira C. (2005) BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. *Oncogene*; 24: 3995-8.

Felton KEA, Gilchrist DM, Andrew SE. (2007) Constitutive deficiency in DNA mismatch repair: is it time to Lynch III? *Clin Genet*: 71; 499-500.

Gatalica Z, Torlakovic E. (2008) Pathology of the hereditary colorectal carcinoma. *Familial Cancer* 7: 15-26.

Harfe BD, Jinks-Robertson S. (2000) DNA mismatch repair and genetic instability. *Annu Ver Genet*; 34: 359-99.

Hendriks Y, Franken P, Dierssen JW. (2003) Conventional and tissue microarray immunohistochemistry expression analysis of mismatch repair in hereditary colorectal tumours. *Am J Pathol*; 162: 469-77.

Hendriks YM, Wagner A, Morreau H. (2004) Cancer risk in non-polyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology*; 127: 17-25.

Hurlstone DP, Karajeh M, Cross SS. (2005) The role of high-magnification-chromoscopic colonoscopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer screening: a prospective “back to back” endoscopic study. *Am J Gastroenterol*; 100: 2167-73.

Jacob S, Aguado M, Fallik D, Praz F. (2001) The role of the DNA mismatch repair system in the cytotoxicity of the topoisomerase inhibitors camptothecin and etoposide to human colorectal cancer cells. *Cancer Res*; 61: 6555-62.

Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H. (2000) Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*; 118: 829-34.

Jass JR. (2006) Hereditary non-polyposis colorectal cancer: the rise and fall of confusing term. *World J Gastroenterol*; 12 (31): 4943-50.

Koornstra JJ, Kleibeuker JH, Vasen H. (2008) Small-bowel cancer in Lynch syndrome: is it time for surveillance? *The Lancet Oncology*; 9: 901-905.

Kraus C, Kastl S, Gunther K, Klessinger S, Hohenberger W, Ballhausen WG. (1999) A proven de novo germline mutation in HNPCC. *J Med Genet*; 36: 919-21.

Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW. (2006) Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA*; 296 (12): 1507-17.

Lindor NM, Rabe K, Petersen GM. (2005) Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA*; 293 (16): 1979-85.



Lynch HT, Lynch JF, Fitzgibbons R. (2003) Role of Prophylactic Colectomy in Lynch Syndrome. *Clinical Colorectal Cancer*; 99-101.

Mangold E, Pagenstecher C, Friedl W. (2005) Tumours from MSH2 expression carriers show loss of MSH2 expression but many tumours exhibit weak positive MLH1 staining. *J Pathol*; 207: 385-95.

Pinol V, Castells A, Andreu M. (2005) Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*; 293: 1986-94.

Ramsoekh D, Van Leerdam ME, Wagner A, Kuipers EJ. (2007) Detection and management of hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Aliment Pharmacol Ther*; 26 (Suppl 2), 101-111.

Renkonen-Sinsalo L, Butzow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. (2007) Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer*; 120: 821-4.

Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ. (2003) Tumor microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*; 349: 247-57.

Soravia C, Brundler MA. (2003) Prostate cancer is part of the hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Am J Med Genet*; 121: 159-62.

Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, Rushoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrelet JC, Freedman NA, Srivastava S. (2004) Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal (Lynch Syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*; 96: 261-8.

Van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, Van Deventer SJ, Dekker E. (2006) Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol*; 101: 343-50.

Vasen H, Moslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Burn J, Capella G, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Mecklin J-P, Moller P, Nagengast F, Parc Y, Renkonen-Sinisalo L, Sampaio JR, Stormorken A, Wijnen J. (2007) Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *J Med Genet*; 44: 353-362.

Vasen H. (2007) The Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) *Aliment Pharmacol Ther*; 26 (Suppl 2), 113-126.

Vasen HF, Morreau H, Nortier JW. (2001) Is breast cancer part of the tumor Spectrum of hereditary nonpolyposis colorectal cancer? *Am J Hum Genet*; 68: 1533-5. (A)

Vasen HF, Nagengast FM, Khan PM. (1995). Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Lancet*; 345: 1183-4.

Vasen HF, Stormorken A, Menko FH. (2001) MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary non-polyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol*; 19: 4074-80. (B)

Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. (1999) New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*; 116: 1453-6.

Warthin AS. (2006) Hereditary with reference to carcinoma. *Arch Int Med*; 12: 546-55.

Widgan A, Aronson M, Gallinger S. (2008) Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: Familial Adenomatous Polyposis and Lynch Syndrome. *Surg Clin N Am*; 88: 819-844.

Wijnen J, De Leeuw W, Vasen H. (1999) Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. *Nat Genet*; 23: 142-4.