

Índice

Resumo.....	II
Abstract.....	IV
Abreviaturas.....	VII
Definição da Síndrome de Lynch.....	1
História.....	2
Características genéticas da Síndrome de Lynch.....	4
O sistema MMR.....	4
O gene EpCAM.....	7
Instabilidade de microssatélites.....	8
Características clínicas e patológicas da Síndrome de Lynch.....	9
Diagnóstico da Síndrome de Lynch.....	14
Diagnóstico Clínico.....	14
Diagnóstico Genético.....	20
Imunohistoquímica.....	21
Instabilidade dos microssatélites.....	23

Estratégias de diagnóstico.....	25
Cancro Colorectal Familiar tipo X.....	29
Vigilância.....	30
Cancro colorectal.....	30
Cancro do endométrio e ovários.....	31
Outros cancros da síndrome de Lynch.....	32
Tratamento.....	32
Cancro Colorectal.....	32
Cancro do ovário e cancro do endométrio.....	36
Quimioterapia.....	37
Profilaxia com aspirina.....	38
Considerações finais.....	40
Agradecimentos.....	42
Referências bibliográficas.....	43

Resumo

A síndrome de Lynch é a forma mais comum de cancro colorectal hereditário, sendo responsável por 2 a 4% de todos os casos. Esta síndrome é causada por um defeito nos genes do sistema de reparação dos erros de replicação do DNA, e é caracterizada por cancro colorectal precoce, com maior tendência ao aparecimento de lesões síncronas e metácrônicas, associado a maior risco de cancros extra-cólicos, como cancro do endométrio, ovário e estômago.

Foi feita uma pesquisa na base de dados pubmed, dos artigos publicados entre 1990 e 2012, utilizando as palavras-chave “HNPCC” e “Lynch syndrome”. Quando consideradas importantes, as referências dos artigos encontrados foram pesquisadas manualmente.

Uma mutação nos genes hMLH1 ou hMSH2 é responsável por 90% dos casos de síndrome de Lynch. Os restantes casos estão a cargo de mutações menos frequentes. A inactivação destes genes leva à acumulação de erros de replicação, resultando no aparecimento de um elevado grau de instabilidade dos microssatélites. Ainda que não seja específica da síndrome de Lynch, a instabilidade dos microssatélites ocorre em 90% dos casos, estando associada a características anatomo-patológicas específicas, bem como diferente prognóstico e diferente resposta à quimioterapia.

Em termos clínicos, esta síndrome distingue-se dos casos esporádicos de cancro colorectal pelo surgimento mais precoce, em média aos 45 anos, rápida progressão adenoma-carcinoma, menor taxa de metastização e ocorrência do fenómeno de antecipaço.

A selecção dos doentes em risco deve ser feita aplicando os critérios revistos de Bethesda, seguida da realização de imunohistoquímica. Nos casos de ausência da proteína MLH1 deve, de seguida, proceder-se ao teste BRAF, que permite detectar se esta inactivação é herdada ou somática.

A vigilância destes doentes deve ser feita através de colonoscopia, a partir dos 20 a 25 anos, anual ou bianualmente até aos 40 anos, altura a partir da qual o rastreio deve ser anual. Para além disso, as mulheres devem fazer rastreio do cancro do endométrio e ovários, com a realização anual de exame pélvico, biópsia endometrial, ultrassonografia vaginal e doseamento dos níveis plasmáticos de CA-125, a partir dos 30 a 35 anos.

O tratamento cirúrgico do cancro colorectal com colectomia total, com preservação do recto, é a estratégia ideal, nos doentes com síndrome de Lynch, por diminuir o risco de cancro colorectal e facilitar a vigilância pós-operatória.

Os esquemas de quimioterapia usando 5-fluouracil apresentam eficácia diminuída nos doentes com síndrome de Lynch. Por outro lado, os inibidores da topoisomerase apresentam eficácia aumentada, comparativamente aos casos esporádicos de cancro colorectal.

A toma continuada de aspirina leva a uma diminuição da incidência não só de cancro colorectal como de cancros extra-cólicos. No futuro, a aspirina pode ser usada na quimioprevenção em pacientes com síndrome de Lynch.

Palavras-chave: síndrome de Lynch; cancro colorectal; HNPCC; diagnóstico; tratamento.

Abstract

Lynch syndrome is the most common form of hereditary colorectal cancer, being responsible for 2 to 4% of all cases. This syndrome is caused by a defect in the genes responsible for repairing errors in the replication of DNA, and it is defined by an early onset of colorectal cancer, higher rate of synchronous and metachronous lesions, higher risk of extra-colic cancers, such as endometrium, ovarian and gastric cancer.

It was made a research in pubmed database of the published articles, between 1990 and 2012, using the key-words “HNPCC” and “Lynch syndrome”. When considered important, the articles references were searched manually.

A mutation in hMLH1 or hMSH2 genes is responsible for 90% of all cases of Lynch syndrome. The other cases are caused by less frequent mutations. The inactivation of these genes results in an accumulation of replication errors, which in turn cause a higher level of microsatellites instability. Even though this is not a specific feature of Lynch syndrome, microsatellites instability occurs in 90% of all cases, being associated with specific pathologic features, as well as different prognosis and different response to chemotherapy.

In terms of clinical features, this syndrome is distinct from sporadic cases of colorectal cancer because of its early onset, at the average age of 45 years, its fast progression adenoma-carcinoma, its lower rate of metastasis and the occurrence of the anticipation phenomenon.

The selection of the patients at risk must be done using the revised Bethesda criteria, follow by immunohistochemistry. In cases where there is an absence of MLH1 protein, should then be done the BRAF test, which detects if this inactivation is inherited or somatic.

The surveillance of these patients must be done with colonoscopy since 20 to 25 years, annually or biannually, until they are 40 years old, at which time screening must be annually. Furthermore, women must undergo screening for endometrial and ovarian cancer, with pelvic exam, endometrial biopsy, vaginal ultrasonography and determination of CA-125 plasmatic levels, annually, starting when they are 30 to 35 years of age.

The surgical treatment of colorectal cancer with total colectomy, with rectum preservation, is the optimal strategy, in these patients, once it decreases colorectal cancer risk and makes easier the post-op surveillance.

Chemotherapy using 5-fluouracil has proven to be less effective in patients with Lynch syndrome. In the other hand, topoisomerase inhibitors have increased effectiveness comparatively to sporadic cases of colorectal cancer.

The continuous use of aspirin is associated with a decrease in the incidence of both colorectal and extra-colic cancers. In the future, aspirin may be used in chemoprophylaxis for patients with Lynch syndrome.

Key-Words: Lynch syndrome, colorectal cancer; HNPCC; diagnosis; treatment.

Abreviaturas

CRC – Colorectal Cancer

CT- Computed Tomography

DNA - Deoxyribonucleic Acid

EGAPP Working Group – Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention Working Group

FAP – Familial Adenomatous Polyposis

HNPCC – Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer

ICH-HNPCC – International Collaborative Group on Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer

IDL's – insertion-deletion mismatches

IHC – Immunohistochemistry

InSiGHT – International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumors

LS – Lynch Syndrome

MMR – Mismatch Repair

MSI – Microsatellite Instability

MSI-L Microsatellite Instability Low

MSI-H – Microsatellite Instability High

MSS – Microsatellite Stability

PCNA – Proliferating Cell Nuclear Antigen

PCR – Polymerase Chain Reaction

S/MARs – Scaffold/ Matrix-attached Regions

TGF β RII – Transforming Growth Factor β type II Receptor

Definição da Síndrome de Lynch

O cancro colorectal é uma doença frequente, sendo o cancro mais comum na Europa, e a segunda causa de morte por cancro no mundo. Para além dos factores ambientais associados à doença, pode também haver a contribuição de factores familiares. Existe uma componente familiar em 20 a 30% dos casos de CRC, como polimorfismos e mutações de baixa penetrância. Mas apenas em cerca de 5% dos casos estamos perante uma doença hereditária de alta penetrância como a síndrome de Lynch ou a Polipose Adenomatosa Familiar.^[1-3]

A LS é a síndrome de cancro colorectal hereditário mais frequente sendo responsável por cerca de 2 a 4% de todos os casos. Apresenta um padrão de transmissão autossómica dominante e está associada a uma maior incidência de cancros extracólicos, como cancro do endométrio, estômago e ovário. O defeito genético subjacente é uma mutação num dos genes que codificam as proteínas responsáveis pela identificação e reparação dos erros de emparelhamento do DNA. A penetrância destas mutações é variável, sendo o risco de CRC ao longo da vida de 50 a 80%. Ocorre frequentemente em idades mais jovens, com predomínio no cólon proximal, tendo menor probabilidade de metastização, melhor prognóstico e maior tendência ao aparecimento de tumores síncronos e metácronos.^[3-5]

Ainda que, os termos HNPCC e síndrome de Lynch sejam muitas vezes usados como sinónimos, é por vezes feita uma distinção entre eles. HNPCC refere-se às famílias que preenchem critérios clínicos de identificação da doença independentemente da presença ou não de uma das alterações genéticas conhecidas, enquanto síndrome de

Lynch se refere à doença com o erro genético característico identificado. O termo HNPCC parece também deixar de parte os cancros extra-cólicos característicos da doença, e para além disso, pode dar a entender que não ocorrem pólipos nestes doentes, o que não corresponde à realidade, uma vez que estes doentes apresentam uma incidência de pólipos semelhantes à população em geral. Assim, o termo síndrome de Lynch tem-se tornado mais frequente ao longo dos últimos anos.^[2]

História

O primeiro relato da LS surgiu em 1895, quando Aldred Warthin estudou a história familiar da sua costureira, tendo encontrado um padrão de incidência aumentada de cancro do cólon, endométrio e estômago. Esta família, posteriormente chamada de família G, foi a primeira de três famílias que marcam a história da LS.^[6]

Em 1962, Henry Lynch foi consultado para aconselhamento de uma caso de uma família com história de CRC, e descobriu que esta família apresentava também vários casos de cancro do endométrio, o que o levou, dois anos depois, a apresentar os resultados do seu estudo num encontro da American Society of Human Genetic. A apresentação do caso da família, depois chamada de família N, levou a que Marjorie Shaw partilhasse também a história de uma família com características semelhantes, a família M. O cruzamento de informação e a associação com os relatos de Aldred Warthin, bem como o surgimento de outros testemunhos, levaram à criação do conceito de síndrome de cancro familiar.^[6]

Só em 1985 este termo viria a ser mudado por Cancro Colorectal Não Polipóide Hereditário, para estabelecer uma distinção clara com a FAP.^[6]

Os termos síndrome de Lynch I e II, criados por Boland e Troncale, definiam a doença com ou sem cancros extra-cólicos, respectivamente. No entanto esta distinção foi abandonada, uma vez que ambos são a mesma doença.^[6]

Em 1989, foi formado o ICG-HNPCC, um grupo de colaboração, formado por médicos, com o objectivo de aumentar e divulgar o conhecimento acerca da doença. Definiram no seu primeiro encontro, em 1990, os critérios de Amsterdão. Estes vieram permitir, pela primeira vez, a formação de critérios para definição da doença, o que, para além da evidente utilidade clínica, permitiu uma uniformização de informação para realização de estudos clínicos.^[6,7]

A associação entre a doença e o defeito no sistema de reparação de erros de emparelhamento do DNA, que está na sua origem, com consequente instabilidade dos microssatélites, surgiu pela primeira vez em 1993. A partir desse momento, inúmeras descobertas foram feitas, permitindo uma melhor compreensão da doença.^[6]

Actualmente a organização que dá seguimento ao trabalho do ICG-HNPCC, levando a cabo discussão e divulgação dos dados acerca da doença, é a InSiGHT.^[7]

Características genéticas da Síndrome de Lynch

- **O sistema MMR**

O defeito que está na origem da síndrome de Lynch é uma mutação num dos genes do sistema MMR, responsável pela correcção dos erros de emparelhamento, quer se trate da substituição de uma base, ou da sua inserção ou deleção de uma ansa (IDL's).^[8]

O sistema MMR é composto pelos complexos MutS e MutL, dois heterodímeros, formados por diferentes proteínas e com diferentes funções. MutS é formado por MSH2, em conjunto com MSH6 ou MSH3, conforme se trate do complexo α ou β , respectivamente. Enquanto o complexo MutS α é responsável pela correcção de erros de substituição de uma base e das IDL's com um pequeno número de nucleótidos, o complexo MutS β tem a seu cargo a correcção das IDL's até 16 nucleótidos.^[8]

O complexo MutS apresenta 5 domínios homólogos, dois deles, o domínio I e IV, ligam-se ao DNA, de forma assimétrica. O domínio V tem a seu cargo a dimerização, enquanto os domínios III e II permitem a interacção dos diferentes domínios, que se encontram afastados. Para além disso, o complexo MutS tem uma região amino-terminal, que se liga à PCNA. Esta proteína, ainda que não faça parte do sistema MMR, acumula várias funções importantes ao seu funcionamento, nomeadamente o recrutamento das proteínas do sistema MMR para o local do erro de emparelhamento, e em conjunto com outras proteínas, excisão do segmento mutado e reparação do erro. Outras proteínas auxiliam o trabalho do sistema MMR nomeadamente o complexo RFC, a EXOI, a DNA polimerase δ , a RPA e a DNA ligase.

A afinidade 10 a 1500 vezes superior do DNA mal emparelhado, permite a ligação do complexo MutS, de forma não específica, para procurar o erro. Através de alterações conformacionais do MutS e do DNA, bem como da ajuda de outras proteínas, o segmento é excisado.^[9]

O complexo MutL é formado por MHL1 e PMS2, dando origem aos complexos α e β , respectivamente. MutL, através da dimerização das suas extremidades amino-terminais, forma um sulco que permite a ligação ao DNA facilitando a pesquisa da base mal emparelhada, bem como o seu processo de excisão.^[9]

Mutações nas diferentes proteínas implicadas no sistema MMR podem resultar na síndrome de Lynch. São conhecidas mutações, que dão origem a esta doença, nos genes hMLH1, hMLH2, hMLH6, hPMS2. Em 90% dos casos da doença, estamos perante uma mutação no gene hMLH1 ou hMSH2. O gene menos frequentemente mutado é o hPMS2. Existem ainda estudos que apontam para mutações noutros genes, como hPMS1, hMLH3 e EXO-1.^[10,11]

Para ocorrer um défice de actividade de uma das proteínas do sistema MMR, é necessária a inactivação dos dois alelos que a codificam. Nos doentes com síndrome de Lynch, a mutação de um dos alelos é herdada, ocorrendo a segunda, posteriormente, de forma somática. Da mutação do segundo alelo resulta o défice de actividade da proteína em questão.^[12]

Existe também uma relação entre a perda de actividade das diferentes proteínas do sistema MMR. A perda de expressão de hMSH6 é consequência da mutação nos genes hMSH2 ou hMSH1. No caso do hMSH2, este gene apresenta uma localização

próxima do gene hMSH6 no cromossoma 6. A inactivação do segundo alelo do gene hMSH2 requer a ocorrência de uma mutação que, pela proximidade dos genes, irá provavelmente afectar o alelo vizinho do gene hMSH6. Com a inactivação dos dois alelos do gene hMSH2, estão criadas as condições para a inactivação do segundo alelo do gene hMSH6, por um defeito na actividade do sistema MMR. Isto explica que em 80% dos casos em que há perda da actividade da proteína MSH2 haja também perda da actividade de MSH6.^[8,13]

Para além de terem diferentes frequências, as mutações nos vários genes do sistema MMR condicionam também diferentes prognósticos. A inactividade de cada uma das proteínas leva a um risco diferente de desenvolver cada um dos cancros da LS. Mesmo em relação ao mesmo gene, dependendo do tipo de mutação em causa, o prognóstico é também diferente. Por exemplo, o gene hMSH2 pode sofrer vários tipos de mutações, nomeadamente *missense*, *nonsense* e *frameshift*. As primeiras estão associadas a um prognóstico melhor que as restantes.^[14]

A inactivação do sistema MMR leva à acumulação de erros de replicação do DNA, e está associada a diminuição da apoptose e aumento da sobrevivência celular. A acumulação de erros de replicação pode atingir genes supressores tumorais e oncogenes. Uma das mutações mais importantes é a do gene TGF β RII, achado frequente na LS, importante no desenrolar do processo de carcinogénese da doença.^[15]

- **O gene EpCAM**

Mais recentemente foi descoberta uma relação entre a síndrome de Lynch e a mutação do gene EpCAM. Este gene codifica uma molécula de adesão das células epiteliais e é um conhecido antigénio associado a carcinomas. Num estudo húngaro de 2008, de Kovacs *et al*, este gene encontrava-se mutado em 19% casos, de um grupo de 27 famílias com LS, sem nenhuma mutação conhecida nos genes hMSH2 e hMLH1.^[3,16]

O modo como a mutação do gene EpCAM está na origem da doença, não está ainda esclarecido, mas parece estar relacionado com o facto de este gene se encontrar imediatamente a montante do gene hMSH2, interferindo com a sua expressão. Uma das explicações adiantadas é que a área que sofre deleção no gene EpCAM contém uma zona S/MAR. Apesar de serem conhecidas várias mutações diferentes, em todas elas existe a deleção desta área. As regiões S/MAR são zonas de ligação das alças de DNA, e também regulam a transcrição de genes. Uma outra explicação possível é a ocorrência de fusão dos produtos de transcrição de ambos os genes, EpCAM e hMSH2. Assim, ainda que não haja mutação do gene hMSH2, há inactividade da proteína que ele codifica, devido à deleção que ocorre no gene EpCAM.^[16,17]

- **Instabilidade dos microsatélites**

A acumulação de erros de replicação do DNA resulta no aparecimento de sequências repetitivas de nucleótidos, processo chamado de instabilidade dos microsatélites (MSI).^[18]

A avaliação do grau de instabilidade dos microsatélites é feita por extração e amplificação do DNA do tumor e comparação com um painel de marcadores conhecidos, de preferência 5 ou mais marcadores.^[19]

Ocorre um alto grau de MSI em 20% de todos CRC. Enquanto nos CRC esporádicos apenas 15% apresentam MSI-H, na LS é encontrado MSI-H em 90% dos casos.^[20]

Para além da presença de MSI-H no tecido tumoral, é possível encontrar, na mucosa cólica não tumoral dos doentes com LS, baixos níveis de MSI. Isto está possivelmente relacionado com a existência de focos de células com défice do sistema MMR, nas criptas cólicas, um achado frequente nestes doentes.^[12]

Nos casos de CRC esporádicos, o principal mecanismo subjacente à instabilidade dos microsatélites é a inativação somática do gene hMSH1, por um processo de hipermetilação do seu gene promotor. Independentemente do mecanismo que leva à MSI, e de se tratar ou não de um CRC esporádico ou hereditário, a sua presença condiciona um quadro de características clínicas e patológicas. O padrão de MSI também condiciona o prognóstico, estando um elevado grau de MSI associado a melhor prognóstico, bem como a diferente resposta à quimioterapia.^[21]

Características clínicas e patológicas da Síndrome de Lynch

A LS é caracterizada pelo aparecimento de CRC numa idade precoce. A idade média de diagnóstico é de 45 anos, enquanto nos casos esporádicos a idade média de diagnóstico é superior, ocorrendo por volta dos 70 anos. Apesar de ser responsável por apenas 2 a 4% de todos os casos de CRC, a LS é responsável por cerca de 14% dos casos que ocorrem em doentes antes dos 50 anos. Há um padrão familiar da doença, em que geralmente todas as gerações estão afectadas, devido à elevada penetrância das mutações em causa.^[2,8,22]

Uma das características da LS é a risco de cancros síncronos e metácronos. O risco de um CRC síncrono na LS é de 18%, sendo o risco de CRC síncrono nos casos esporádicos de 2 a 4%. O risco de um CRC metácrono na LS é de cerca de 16% aos 10 anos. Já nos casos de CRC esporádico, o risco de uma lesão metácrona ao longo da vida é de 0,6% a 3%.^[2,23,24]

Para além do CRC, a LS é caracterizada pelo risco aumentado de outros cancros, nomeadamente cancro do endométrio, ovário, estômago, intestino delgado, via hepatobiliar, epitélio urinário, pâncreas, sistema nervoso central e pele, cujas incidências, são mostradas na tabela 1. As diferentes patologias do tegumento cutâneo, nomeadamente queratoacantomas e adenomas das glândulas sebáceas, constituem a síndrome de Muir-Torre, enquanto as do sistema nervoso central, como glioblastomas e astrocitomas, constituem a síndrome de Turcot.^[11,25]

Tabela 1 Incidência dos diferentes cancros nos doentes com síndrome de Lynch,
adaptado de Kalady^[26]

Tumor	Incidência
Cólon e recto	60-80%
Endométrio	40-60%
Ovários	9-13%
Estômago	7-19%
Via hepatobiliar	2-7%
Epitélio urinário	4-5%
Intestino delgado	1-4%
Pâncreas	3-4%
Cérebro e sistema nervoso central	1-3%

O cancro do endométrio é o segundo cancro mais frequente na LS. Esta síndrome é responsável por cerca de 2% de todos os casos de cancro do endométrio. Em 35% dos casos de SL, o cancro do endométrio é a primeira manifestação da doença.^[2,27]

Quanto à idade de aparecimento do cancro do endométrio, não há tanto consenso quando a um diagnóstico mais precoce relativamente à população em geral, como acontece com o CRC. Ainda que surja numa idade mais jovem, não está bem definida a dimensão dessa diferença uma vez que diferentes estudos apontam para idades médias de diagnóstico do cancro do endométrio na LS entre os 47 e os 62 anos.^[2]

O risco de cancro do ovário em doentes com LS é 3.5 vezes superior ao risco da população em geral. Este risco é diferente conforme a mutação em questão. Enquanto o risco de cancro do ovário associado a uma mutação no gene hMLH1 é de 3%, quando esta ocorre no gene hMSH2, o risco é de 10%.^[14,27]

Para além dos cancros extra-cólicos já referidos, tem sido feitas sugestões de outros carcinomas que poderão também integrar a síndrome de Lynch. Um dos exemplos é o cancro da mama, associado à mutação no gene hMLH1. A alta frequência deste cancro na população em geral torna difícil determinar se o seu aparecimento, em famílias com LS, está ou não relacionado com esta síndrome. O facto de metade dos casos de cancro da mama em doentes com LS apresentarem defeito numa proteína do sistema MMR apoia a hipótese de uma relação entre ambos, bem como o facto de este ser o cancro extra-cólico mais comum em algumas famílias com LS.^[28,29]

Uma outra característica da síndrome de Lynch é a ocorrência do fenómeno de antecipação. Este caracteriza-se pelo aparecimento mais precoce da doença e/ou do agravamento do quadro clínico ao longo das sucessivas gerações. O fenómeno de antecipação está relacionado com a expansão de trinucleotídeos durante a meiose, sendo particularmente frequente em doenças neurodegenerativas. No caso da LS, a antecipação ocorre de forma evidente nas mutações do gene hMLH1.^[8]

Apesar da presença de adenomas não estar aumentada na LS, a progressão adenoma-carcinoma está acelerada. Enquanto a evolução do CRC esporádico ocorre geralmente em 8 a 10 anos, na LS ela ocorre em cerca de 3 anos. Ainda que a sua incidência não esteja aumentada, os adenomas na LS são mais displásicos, e apresentam

mais frequentemente um padrão de crescimento viloso. Para além disso, aparecerem numa idade mais precoce do que na população em geral.^[30]

Dependendo da mutação presente, o risco de desenvolver os diferentes tipos de cancro é variável. No caso de uma mutação no gene hMLH1 o risco de CRC é maior e o seu aparecimento ocorre numa idade mais precoce, comparativamente a uma mutação no gene hMSH2. Este último encontra-se associado a um maior risco de cancros extra-cólicos, como o cancro ovárico, gástrico, e da pélvis renal ou ureter, quando comparado com uma mutação no gene hMLH1. Por outro lado a mutação no gene hMSH6 está associado a menor risco de CRC, cerca de 37,5%, bem como idade mais tardia de aparecimento, conferindo no entanto maior risco de cancro do endométrio quando comparado com as mutações noutros genes do sistema MMR. Nas mutações do gene hPMS2, o risco de CRC e de cancro do endométrio é relativamente baixo, 15% a 20% e 15%, respectivamente. Por outro lado, o risco de outros cancros associados à LS, é mais elevado, entre 25% a 32%.^[3]

O risco é também diferente conforme o sexo do doente, apresentando os homens maior risco de CRC. No caso do cancro gástrico, esta tendência repete-se, havendo uma incidência maior entre doentes do sexo masculino.^[31,32]

Os tumores com alto grau de MSI apresentam geralmente um grupo de características patológicas que, não sendo suficientemente específicas para fazer o diagnóstico, apontam no seu sentido. Algumas das quais são a presença de um padrão de crescimento cribiforme ou sólido; maior prevalência de carcinomas mucinosos; maior incidência de carcinomas mal diferenciados e em células de sinete e presença da

reação linfocítica tipo Chron, que se caracteriza pela presença de agregados de linfócitos peritumorais.^[25]

A localização do tumor apresenta também uma distribuição diferente, tendo em 60 a 70% dos casos uma localização proximal.^[14]

Os tumores na LS apresentam menor probabilidade de metastização e melhor taxa de sobrevida. A sobrevida aos 5 anos é de cerca de 86%, enquanto, nos casos de CRC esporádico, desce para 59%. Outros estudos apontam para diferentes taxas de sobrevida aos 5 anos, como 53% na LS e 35% no CRC esporádico, mas mantendo sempre um aumento de sobrevida significativo na população com LS.^[8,14]

Para além da menor taxa de metastização, outras justificações são adiantadas para este aumento da sobrevida, nomeadamente a acumulação de mutações no tumor, que interfere com a própria sobrevida e função das células tumorais. Uma outra justificação possível é um processo de auto-vacinação que ocorre nestes doentes, antes do aparecimento do CRC. As criptas com focos de células com deficiência no sistema MMR, frequentes nos doentes com LS, mesmo em tecidos não tumorais, permitem uma acumulação de mutações a nível dos microssatélites, que resulta no surgimento de antígenos peptídicos específicos. Estes antígenos desencadeiam uma resposta imune mediada por células T, levando a que o sistema imune destes doentes esteja sensibilizado para estes antígenos e elimine mais eficazmente lesões precursoras de CRC.^[2,12]

Diagnóstico da Síndrome de Lynch

A identificação dos doentes portadores de uma das mutações que está na origem da síndrome de Lynch é muito importante, uma vez que permite aplicar a estes doentes programas de vigilância específicos, adequados ao risco que apresentam, e tem implicações prognósticas e terapêuticas importantes.^[33]

- **Diagnóstico Clínico**

Apesar de existir um grupo de características clínicas frequentemente encontradas na síndrome de Lynch, como já referido, estas não permitem a identificação e distinção da mesma. É a história familiar que primeiro nos faz suspeitar deste diagnóstico.^[33]

Os primeiros critérios para diagnóstico da síndrome de Lynch foram os critérios de Amsterdão, mostrados na tabela 2, criados pelo ICG-HNPCC. Para além de terem possibilitado a selecção de indivíduos em risco, permitiram também uma uniformização de critérios para os estudos que foram posteriormente realizados sobre a doença.^[6]

Tabela 2 Critérios de Amsterdão I (1990), adaptados de Kouraklis *et al.*^[15]

Preenchimento de todos os critérios seguintes:
≥ 3 familiares com CRC

Um dos doentes é parente em primeiro grau dos outros dois
≥ 2 gerações seguidas afectadas
≥ 1 CRC diagnosticado antes dos 50 anos
Exclusão da FAP e outras síndromes polipoides

O principal problema associado aos critérios de Amsterdão foi o facto de não tomarem em consideração os cancros extra-cólicos. A reunião do grupo ICG-HNPCC em Coimbra, em 1998, chamava a atenção exactamente para este facto, tendo no ano seguinte sido publicados os critérios de Amsterdão II, mostrados na tabela 3, que incluíam os cancros extra-cólicos.^[30]

Tabela 3 critérios de Amsterdão II, (1998) adaptados de Kouraklis *et al.*^[15]

Preenchimento de todos os critérios seguintes:
≥ 3 familiares com um cancro associado ao síndrome de Lynch (CRC, cancro do endométrio, estômago, ovário, de pélvis renal ou ureter)
Um dos doentes deverá ser parente em primeiro grau dos outros dois
≥ 2 gerações seguidas afectadas
≥ 1 CRC diagnosticado antes dos 50 anos
Exclusão da FAP e outras síndromes polipoides em todos os CRC
Os tumores devem ser verificados por exame patológico

Aquando da publicação dos critérios de Amsterdão II, o ICG-HNPCC chamava já a atenção para que a não satisfação de todos os critérios não devia levar os clínicos a excluir a possibilidade de síndrome de Lynch.^[30]

Apresentando uma especificidade na ordem dos 50-90%, os critérios de Amsterdão apresentam baixa sensibilidade. São critérios muito restritivos, havendo casos de LS em famílias pequenas, com idade tardia de diagnóstico ou com mutações menos penetrantes que não são detectados com estes critérios. Cerca de 50% dos casos de LS não são selecionados quando aplicados os critérios de Amsterdão.^[13,34]

Outros critérios foram surgindo. É o caso dos critérios japoneses, criados em 1991, que selecionavam pacientes com três ou mais casos de CRC na família, entre familiares em primeiro grau, ou 2 ou mais casos em que se verificasse pelo menos uma das seguintes situações: diagnóstico antes dos 50 anos; CRC de localização direita; casos de CRC síncrono ou metácrono ou cancros extra-colorectais. Ainda que menos restritivos, estes critérios não conseguiram suplantar os critérios de Amsterdão.^[35]

Surgiu em 1996 uma alternativa para contornar as limitações dos critérios de Amsterdão. As guidelines de Bethesda, mostradas na tabela 4, foram criadas com o objectivo de seleccionar os tumores que deveriam ser testados para MSI, nesta altura possível devido à vulgarização ao longo dos anos anteriores de técnicas laboratoriais que o permitissem. A utilização das guidelines de Bethesda, em associação com o estudo de MSI, surgiu como uma alternativa de qualidade, com maior sensibilidade para a detecção da LS.^[25]

Tabela 4: Guidelines de Bethesda (1996), adaptado de Serrano *et al.*^[36]

Teste da MSI em tumores de pacientes que preencham um ou mais dos seguintes critérios:
CRC em famílias que preenchem os critérios de Amsterdã
Pacientes com 2 tumores incluídos no HNPCC, incluindo CRC síncrono e metácrono
CRC e um parente em primeiro grau com um cancro incluído na HNPCC*, e/ou adenoma colorectal; sendo um dos cancros diagnosticado antes dos 45 anos, e o adenoma antes dos 40 anos
CRC ou cancro do endométrio diagnosticado antes dos 45 anos
CRC do lado direito com um padrão histopatológico indiferenciado (sólido ou cribiforme), diagnosticado antes dos 45 anos
CRC em células de sinete diagnosticado antes dos 45 anos
Adenomas antes dos 40 anos

*CRC, cancro do endométrio, dos ovários, gástrico, da via hepatobiliar, do intestino delgado ou carcinoma de célula transitórias da pélvis renal ou ureter.

Estas guidelines foram posteriormente revistas em 2004, constituindo actualmente uma importante ferramenta na selecção de pacientes para serem testados para a LS, apresentando uma sensibilidade de cerca de 90%. O grupo de trabalho de Maiorca, reunido em 2006, para análise das estratégias de identificação da doença nos

diferentes países europeus, apontou estas guidelines como as mais usadas para selecionar os doentes em risco de LS.^[31, 33]

Tabela 5 Guidelines de Bestheda revistas (2004), adaptado de Mukherjee *et al.*^[25]

Teste da MSI em tumores de pacientes que preencham um ou mais dos seguintes critérios:
CRC diagnosticado antes dos 50 anos
CRC ou outro tumor associado ao LS, metácrono ou síncrono, independentemente da idade * ¹
CRC com histologia característica de MSI de alto grau, diagnosticado num paciente com <60 anos * ²
CRC diagnosticado num indivíduo e ≥ 1 familiar com um tumor associado à LS, sendo pelo menos um dos casos diagnosticado antes dos 50 anos.
CRC diagnosticado num indivíduo e ≥ 2 familiares em primeiro ou segundo grau com tumores associados ao LS, independentemente da idade.

*1 CRC, cancro do endométrio, gástrico, do ovário, pâncreas, ureter ou pélvis renal, da via biliar, do intestino delgado, do cérebro, adenomas das glândulas sebáceas e queratoacantomas.

*2 Histologia MSI-H: Presença de linfócitos infiltrativos no tumor, reacção linfocítica tipo Chron, diferenciação em células de sinete ou mucinosa ou padrão de crescimento medular.

Uma das alterações feitas aquando da revisão destes critérios foi retirar o parâmetro de surgimento de adenomas antes dos 40 anos, uma vez que a incidência de MSI nestes era muito baixa.^[37]

Foram criados modelos preditivos que pretendem através da avaliação de vários dados da história clínica e familiar quantificar o risco individual de um paciente ter síndrome de Lynch. No entanto, estes modelos não apresentam sensibilidade superior à aplicação das guidelines de Bethesda, os critérios mais utilizados e com maior sensibilidade.^[36]

O principal problema da aplicação de critérios clínicos para selecção dos doentes em risco é o facto da história familiar ser muitas vezes esquecida. Um estudo de Foo *et al*, de 2008, mostra que em apenas 54% dos casos de CRC em doentes com menos de 50 anos, admitidos num dos maiores hospitais universitários de Sydney, é feito registo da história familiar. Quando, por outro lado, o paciente é acompanhado por um cirurgião especialista em patologia colorectal esta percentagem sobe para 83%. Os diferentes programas de rastreio de CRC feitos nos países da Europa ocidental nem sempre incluem perguntas referentes a história familiar. Assim, apesar de ser a estratégia mais benéfica em termos de custo-benefício, a recolha da história familiar é muitas vezes esquecida, ou feita de forma não estruturada e com pouca qualidade.^[38,39]

O grupo de Maiorca aponta que, enquanto os especialistas seguem geralmente protocolos de encaminhamento, os médicos de família não tem qualquer protocolo, quando estão perante um doente com suspeita de CRC familiar, em metade dos países estudados. Para além disso, os protocolos de diagnóstico, quando existentes, ficam

muitas vezes por cumprir. No mesmo estudo de Foo *et al*, apenas 12% dos pacientes com CRC antes dos 50 anos, foram encaminhados para aconselhamento genético, apesar da idade precoce de diagnóstico, independentemente da presença ou não de história familiar, ser, por si, indicação para isso, segundo os critérios revistos de Bethesda. Isto poderá dever-se, em parte, à falta de conhecimento da existência de testes genéticos que permitem o diagnóstico da doença.^[33,38]

Um estudo de 2012, de Frey *et al*, com estudantes de uma faculdade de medicina nova-iorquina mostra que apenas 17% dos alunos finalistas conheciam os testes genéticos disponíveis para diagnóstico da doença, 23% conheciam os critérios para selecção dos doentes, 51 e 29% estavam familiarizados com as recomendações de vigilância do colorectal e do endométrio, respectivamente.^[40]

- **Diagnóstico Genético**

Após a selecção dos doentes, utilizando os critérios revistos de Bethesda, o próximo passo é o seu estudo genético, e eventualmente o estudo dos seus familiares.

São vários os instrumentos laboratoriais disponíveis para o diagnóstico da LS. Escolher a melhor metodologia para o diagnóstico da doença tem sido alvo de debate ao longo dos anos. Para provar um défice na actividade do sistema MMR, pode pesquisar-se a expressão da proteínas deste sistema, através de imunohistoquímica, ou fazer um estudo dos microssatélites, através de PCR e electroforese. Estes métodos permitem

uma selecção dos casos que devem ser submetidos a sequenciação do DNA, para determinar especificamente a mutação em causa.^[18]

○ **Imunohistoquímica**

A imunohistoquímica permite, através do uso de anticorpos específicos, determinar a presença das diferentes proteínas do sistema MMR. Na ausência de uma das proteínas em estudo, não ocorre a reacção entre a proteína e o anticorpo, que iria permitir a detecção da proteína.^[41]

Os resultados obtidos por IHC variam dependendo do gene mutado. Uma mutação no gene hMSH2 ou hMSH6 irá traduzir-se na perda de expressão na IHC, enquanto no gene hMLH1 a alta frequência de mutações tipo *missense*, que permitem a produção de proteína estável, mas não funcional, leva a que alguns doentes com LS e perda de actividade MLH1 apresentem resultados normais na IHC. Ainda em relação ao gene hMLH1 é importante referir que, a sua inactivação pode ser somática, por um processo de metilação do gene promotor de hMLH1. A metilação da região rica em dinucleótidos CpG, as chamadas ilhas de CpG, do gene promotor, impede a transcrição do gene hMLH1. A hipermetilação destas ilhas está também associada a tumorigénese através de silenciamento de genes supressores tumorais.^[37,42]

A hipermetilação do gene promotor de hMLH1 é um fenómeno frequente como mostrado um estudo de Koh *et al*, de 2007, para determinar a sua incidência em pólipos de pacientes jovens, que concluiu que esta ocorria em 16% dos casos estudados.^[37]

A ausência de MLH1 é frequente, ocorrendo em 90% dos CRC que apresentam MSI, o que se traduz em 12 a 15% de todos os casos de CRC. Assim, a ausência desta proteína deve-se e na maioria dos casos a uma inactivação somática e não um defeito hereditário no sistema MMR.^[10,37]

Surge, por isso, a necessidade de diferenciar os casos de apresentam uma alteração na IHC por um defeito de origem somática dos que são resultado dum defeito hereditário. Nos casos em que a alteração é somática existe também uma mutação no gene BRAF, que codifica uma proteína da via RAS/RAF. Esta mutação acompanha quase sempre os casos em que ocorre hipermetilação, e proporciona uma hipótese mais fácil de realizar e interpretar, que a análise da hipermetilação do gene promotor de hMLH1. Enquanto a mutação do gene BRAF é analisada por sequenciação directa do exão 15, onde é conhecida a mutação V600E, o estudo da hipermetilação requer a realização de PCR, com tratamento prévio do DNA através de técnicas específicas.^[18,43]

Assim, a perda de actividade da proteína MLH1 exige mais investigação, para determinar a natureza desta alteração. Uma associação da IHC com estudo do gene BRAF, através de sequenciação automática, permite melhores resultados no estudo dos doentes com suspeita de LS.^[18]

A IHC apresenta uma sensibilidade de cerca de 83%, com a vantagem de ser uma técnica barata, e simples, sem grandes exigências técnicas, e sem necessidade de grandes quantidades de amostra. Para além disso, indica qual a proteína que está mutada, o que é importante em termos prognósticos. A maior desvantagem desta técnica é que o facto de quando as quatro proteínas estudadas não estão mutadas, isto não

exclui completamente a doença, uma vez que pode estar na sua origem, uma mutação ainda não documentada. Nestes casos seria mais vantajoso o estudo da MSI, uma vez que ainda que a mutação não esteja conhecida, esta irá originar, na maioria dos casos, instabilidade dos microssatélites.^[13,24,18]

Existe ainda uma outra limitação desta técnica, como anteriormente referido. Por vezes, é obtido um estudo imunohistoquímico normal, com proteínas não funcionantes mas imunoreactivas. Isto corre principalmente nos casos de mutações *missense*, gerando falsos negativos.^[13,44]

○ **Instabilidade dos microssatélites**

A instabilidade dos microssatélites é um dos marcadores da LS. Surge como expressão do defeito de sistema de reparação dos erros de emparelhamento do DNA. O grau de instabilidade dos microssatélites é determinado usando um grupo de pelo menos cinco marcadores, e conforme haja instabilidade em mais ou menos de 40% o tumor terá alto nível de instabilidade dos microssatélites (MSI-H) ou baixo nível (MSI-L). Quando não há nenhuma instabilidade de microssatélites, o tumor tem estabilidade dos microssatélites (MSS).^[13,20]

A pesquisa da presença de MSI é feita através de PCR e electroforese, comparando o tamanho do painel de marcadores padrão com o DNA do doente em estudo. As alterações do tamanho permitem concluir que houve uma expansão dos microssatélites estudados.^[18]

À semelhança do que acontece na IHC, também no estudo da MSI é necessário adicionar o estudo do gene BRAF, para determinar se é a hipermetilação do gene promotor de hMLH1 ou uma mutação hereditária que estão na origem da MSI.^[18]

O estudo da MSI, apresenta valores de sensibilidade diferentes, conforme a proteína mutada. Assim, para mutações de hMLH1 e hMSH2 a sensibilidade é de 80 a 91%, enquanto para mutações dos genes hMSH6 ou hPMS2 é inferior, entre 55 e 77%. A necessidade da extracção e amplificação do DNA pode ser uma desvantagem das técnicas de avaliação da MSI. A quantidade de DNA necessária não pode, em muitos casos, ser obtida no período pré-operatório, tendo repercussão na estratégia terapêutica a utilizar, em contraposição com outras técnicas como a IHC, em que é possível aplicar a técnica em material da biópsia. Para além disso, a análise da MSI é mais cara que o estudo imunohistoquímico, sendo esta a sua principal desvantagem.^[13,24]

À semelhança do que acontece com a IHC, também existem falsos negativos na MSI. Nem todos os doentes com défice de actividade de uma proteína do sistema MMR apresentam MSI, ainda que apenas uma pequena percentagem. Este fenómeno é mais frequente quando se trata de mutações do gene hMSH6.^[45]

A análise da MSI tem também valor prognóstico. A presença de MSI-H, quer no contexto da LS quer nos casos de CRC esporádicos, está associado a melhores taxas de sobrevida. Para além disso o nível de instabilidade dos microssatélites ajuda a prever a resposta à quimioterapia.^[25]

Em relação à mutação do gene EpCAM, existem testes comerciais que permitem detectar a deleção que pode ocorrer neste gene.^[3]

○ **Estratégias de diagnóstico**

Existe uma relação estreita entre os valores de sensibilidade obtidos com as duas técnicas, MSI e IHC. A estratégia ideal é a combinação de ambas, uma vez que, ainda que a IHC apresente valores elevados de sensibilidade e especificidade, nos casos em que a mutação não se encontra nas proteínas testadas, ou em que a causa genética subjacente é outra, por mecanismo ainda desconhecidos, a análise do MSI é uma ferramenta importante. A escolher apenas uma das técnicas sugere-se que se opte pela IHC, pelos resultados semelhantes à MSI e custos menos elevados. Para além disso a IHC acaba por ser sempre necessária, no caso de ser primeiro realizado o estudo da MSI, para identificar a proteína mutado, de forma a dirigir o processo de sequenciação subsequente.^[45,46]

Mesmo as estratégias que incluem a realização de uma boa história familiar, com protocolos de encaminhamento eficazes, têm as suas limitações. A primeira é o desconhecimento da história familiar pelo próprio paciente. Metade dos casos de familiares em primeiro grau e dois terços de familiares em segundo grau com CRC não são referidos pelos pacientes.^[41]

Outras limitações dizem respeito ao desconhecimento de todos os defeitos genéticos que poderão estar na origem da LS, ou o alargamento do espectro de cancros extra-cólicos associados à síndrome, baseado em evidências recentes. Testar apenas os doentes que preenchem estes critérios, leva a que 28% dos pacientes com LS não sejam identificados.^[3,25]

A forma de contornar esta limitação, recomendada pelo EGAPP Working Group, e já praticada na Dinamarca, é testar todos os doentes diagnosticados com CRC. Neste país, todos os doentes diagnosticados são sujeitos a análise imunohistoquímica do sistema MMR. Uma vez que o encaminhamento dos doentes é limitado pela presença de uma história familiar positiva, e esta depende de uma história familiar completa, que nem sempre é fácil ou possível obter, esta estratégia permite contornar esse problema. Ainda que, numa primeira análise os custos de estudar todos os novos casos de CRC possa parecer insustentáveis, está já provado que é uma estratégia com um custo benefício aceitável. Para além de apresentar uma eficiência superior às estratégias que selecionam os doentes através de critérios clínicos, para posterior teste genético, a selecção da estratégia adequada de rastreio universal pode não representar um aumento de custos tão elevado como esperado.^[33,47]

Uma estratégia de rastreio baseada em critérios clínicos como a aplicação dos critérios de Bethesda e posterior teste das mutações germinativas apresenta um custo de cerca de 50 300 dólares por ano de vida ganho. A estratégia mais eficaz, a realização de testes como sequenciação ou análises de deleções e duplicações, de todos os novos casos de CRC apresenta um custo de cerca de 293 000 dólares por ano de vida ganho, não sendo economicamente viável.^[47,48]

No entanto, é possível a utilização de outras estratégias de estudo de todos os novos casos de CRC. Nomeadamente a IHC, seguida do teste BRAF, nos casos em que a proteína MLH1 está ausente, como é ilustrado na imagem 1. Esta é a estratégia com melhor custo-benefício, apresentando um custo de 36 200 dólares por ano de vida ganho. Assim o uso de IHC, seguida do teste de BRAF nos casos aplicáveis, apresenta

um aumento de custos aceitável, em contraposição com outros protocolos usados para teste generalizado de todos os novos casos de CRC que demonstram apenas pequenos ganhos de sensibilidade. Como é óbvio, os resultados obtidos usando um protocolo como este é dependente de muitos factores, como o número de familiares, e se estes aceitam ou não ser testados para a doença, o que é também influenciado por uma série de condicionantes sócio-económicos e de dinâmica familiar. Outra questão importante quando se estuda a possibilidade de implementação de um modelo de estudo de todos os novos casos de CRC, é se deverá ou não ser colocado um limite superior de idade.^[47-49]

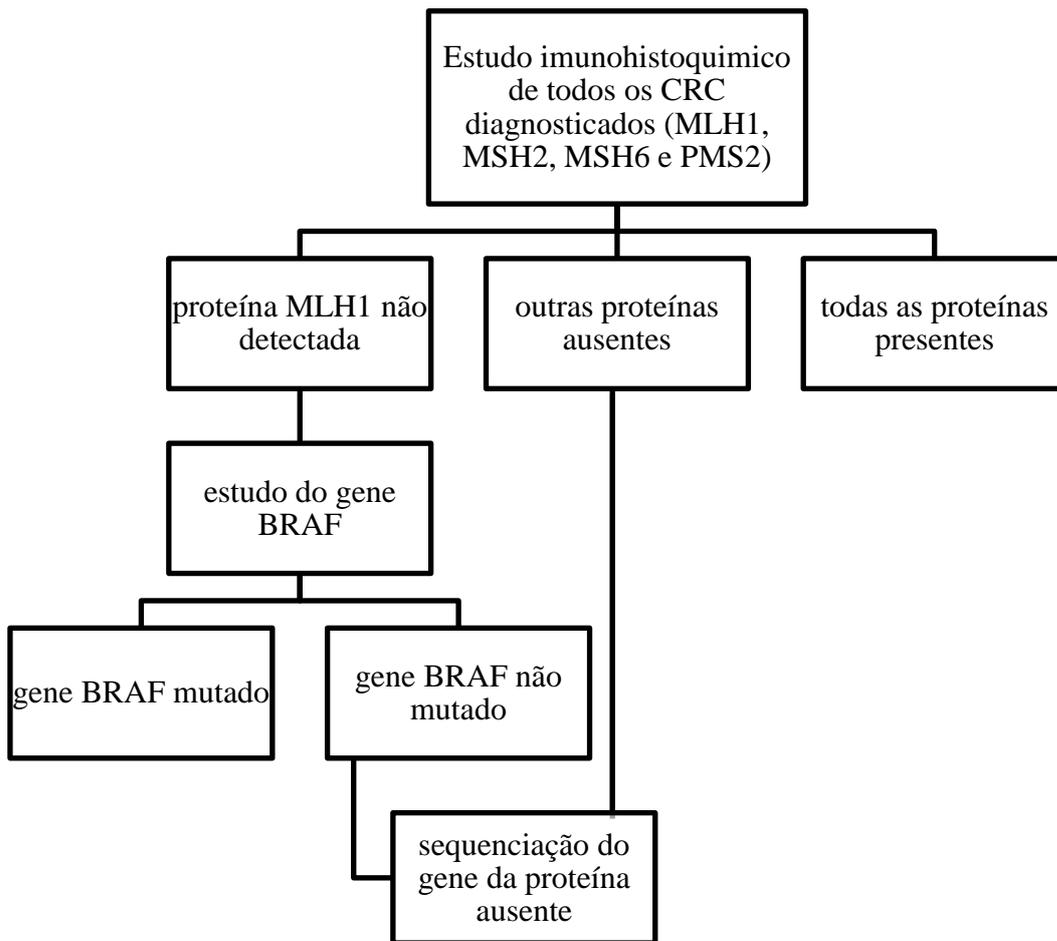


Imagem 1: Estratégia mais favorável de rastreio universal, adaptado de Mvundura *et al.*^[47]

A falta de conhecimento da população em geral acerca de CRC hereditário, bem como a falta de programas específicos acerca de cancros hereditários na educação médica são apontadas, pelo grupo de Maiorca, como problemas que deverão ser corrigidos, tendo em vista a melhoria das taxas de identificação e referenciação do CRC. A utilização de questionários pré-elaborados, com questões chave referentes a números de familiares em primeiro e segundo grau afectados com cancro, idade de

diagnóstico e tipo histopatológico do mesmo, que o doente possa levar para casa e discutir com a sua família, são também ferramentas úteis. A implementação de protocolos de encaminhamento que possam ser usados pelos médicos de família, para centros onde o aconselhamento e teste genéticos possam ser feitos, é fundamental.^[33]

Uma das barreiras à identificação de famílias com LS é o medo das repercussões do resultado do teste genético, nomeadamente em termos de seguros de saúde e mercado de trabalho. Ainda assim, 95% dos familiares que têm aconselhamento genético optam por realizar o teste, sem grandes repercussões psicológicas a longo termo, quando este é positivo.^[24,25]

- **Cancro Colorectal Familiar tipo X**

Em cerca de metade das famílias que satisfazem os critérios de Amsterdão não é encontrado nenhum defeito no sistema MMR. Estas famílias tem CRC familiar tipo X. Esta não é uma síndrome bem caracterizada ou homogénea, incluindo provavelmente, doentes que partilham os mesmo factores de risco ambientais; doentes que tem uma síndrome ainda não conhecida e famílias em que, fruto do acaso, existem vários casos de CRC esporádico. Estas famílias apresentam menor risco de cancro que famílias com síndrome de Lynch bem como diferentes características clínicas, nomeadamente menor incidência de CRC, e aparecimento mais tardio (em média aos 61 anos). Para além disso parece não haver risco aumentado de cancros extra-cólicos, como ocorre na LS.^[50]

Vigilância

- **Cancro colorectal**

O *gold standart* de vigilância do cólon e do recto é a colonoscopia. Para além de diminuir a incidência de CRC em cerca de 60% a 10 anos, permite ainda que este seja, em mais de 85% dos casos, diagnosticado em fases precoces. Disto resulta uma diminuição da mortalidade associada à LS. O ganho de vida estimado em doentes que seguem um protocolo adequado de vigilância é de cerca de 7 anos. ^[14,49]

A vigilância através da colonoscopia deve ser iniciada entre os 20 e os 25 anos, e repetida a cada 1 ou 2 anos até aos 40, idade a partir da qual a vigilância deverá ser anual. Não existe um limite superior para o programa de vigilância, devendo este ser definido tendo em conta o estado de saúde do doente. Como a partir dos 80 anos o risco de um CRC é baixo, e tendo em conta a esperança média de vida, parece haver consenso em que a vigilância a partir desta idade não trás benefícios significativos. ^[31]

A colonoscopia não é isenta de limitações e desvantagens. A taxa de pólipos não detectados é cerca de 22%, sendo maior a probabilidade de falha em pólipos de menores dimensões. Existem complicações associadas a este procedimento, nomeadamente dor abdominal, náusea, hemorragia, e perfuração. As duas últimas apresentam uma incidência de 2 a 21 por 1000 e 0.3 a 3 por 1000, respectivamente. É uma técnica relativamente segura com um risco de morte de 0 a 0.2 por 1000. ^[24,27]

Apesar da realização de uma tomografia computadorizada (CT) ser mais facilmente aceite pelo doente, e não requerer preparação, os seus resultados são

inferiores aos da colonoscopia, principalmente no que toca a pólipos de pequenas dimensões. A utilização de radiação é também uma limitação ao seu uso repetido. Assim, em termos de vigilância a CT permanece como segunda escolha.^[51]

As famílias com CRC tipo X devem ser submetidas a um programa de vigilância menos apertado que as famílias com síndrome de Lynch, sendo sugerido o início aos 45 anos, ou 10 anos antes do primeiro caso de cancro na família, sendo repetida em intervalos de 3 a 5 anos.^[31,50]

- **Cancro do endométrio e ovários**

No que diz respeito ao cancro do endométrio e ovários, a vigilância sugerida é o exame pélvico, biópsia endometrial, ultrassonografia transvaginal e doseamento dos níveis plasmáticos de CA-125, anualmente, a partir dos 30 a 35 anos. No entanto ainda não está provado que este programa de vigilância proporcione uma diminuição significativa da incidência de cancro. Existe por isso, alguma controvérsia em relação à estratégia a usar.^[52]

A realização de uma histerectomia com salpingo-ooforectomia bilateral profiláctica aos 40 anos, sem programa de vigilância até esta idade, comparada com a utilização do programa de vigilância, a partir dos 30 anos, seguida da realização da mesma cirurgia, mostram um custo de 195 000 dólares por ano de vida ganho com a segunda estratégia.^[3]

- **Outros cancros da síndrome de Lynch**

Os doentes com LS devem ser submetidos a exame médico anual, com especial foco nos sintomas relacionados com os diferentes cancros que caracterizam a doença, sem esquecer o exame da pele. Muitos dos cancros associados à LS, pela sua baixa frequência, bem como pela inexistência de protocolos de vigilância com boa relação custo-benefício e com resultados aceitáveis em termos de segurança, não tem recomendações definidas.^[3]

Em relação aos cancros do tracto urinário superior é sugerido como programa de vigilância um sumário de urina e citologia urinária, a partir do 30 a 35 anos. Pode também recorrer-se à realização de endoscopia digestiva alta, a partir da mesma idade, para rastreio de cancro do estômago, principalmente quando há casos documentados na família.^[31]

Tratamento

- **Cancro Colorectal**

Perante um doente com CRC e síndrome de Lynch as opções cirúrgicas são a recessão parcial do cólon, a colectomia total com preservação do recto, ou a proctocolectomia. A realização de uma colectomia total, em idade jovem, até ao limite de 47 anos, permite em ganho de esperança média de vida de cerca de 2,3 anos. Este valor

diminui à medida que aumenta a idade dos doentes, sendo apenas cerca de 0,3 anos aos 67 anos.^[53]

Devido às repercussões funcionais que condiciona, a adesão à proctocolectomia, é baixa. Assim, escolha é principalmente entre a recessão parcial e a colectomia total com preservação do recto. No processo de decisão vários factores devem ser tidos em conta, nomeadamente a idade do paciente. Isto porque o risco de um CRC metácrono posterior à cirurgia é ainda elevado, sendo de 15.7% aos dez anos, e atingindo os 72% aos 40 anos após diagnóstico do primeiro CRC, tratado com recessão parcial. Por outro lado, a incidência de CRC pós colectomia total é cerca de 3% aos 10 anos.^[26]

A colectomia total para além de permitir uma diminuição do risco de CRC metácrono, apresenta também um processo de vigilância pós-cirúrgica facilitado. A vigilância do recto por rectoscopia para além de requerer uma menor preparação é geralmente melhor aceite pelos doentes. Num estudo prospectivo de Stupart *et al*, de 2011, foi feita a comparação dos resultados obtidos com a colectomia segmentar e total em doentes com síndrome de Lynch e a adesão a programas a vigilância por parte dos doentes submetidos a colectomia segmentar foi baixa. Os autores adiantam que este fenómeno pode estar relacionado com factores socioeconómicos e educacionais. O mesmo estudo mostra que a incidência de cancro rectal, após colectomia total, foi baixa, tendo todos surgido mais de 15 anos após o diagnóstico inicial.^[54]

Apesar disso, a colectomia total com preservação do recto não é uma prática frequente, devido à repercussão funcional que condiciona, nomeadamente em termos de frequência de defecções, tendo um impacto em termos de vida social mais elevado que a

colectomia parcial. No entanto, é possível manter padrões de continência e qualidade de vida semelhantes aos obtidos com a ressecção parcial, após uma fase inicial de adaptação. A semelhança de resultados em termos de qualidade de vida parece, no caso da colectomia total, ser compensado pela menor taxa de 2ª cirurgia a longo prazo, protocolos de vigilância melhor aceites pelos doentes e diminuição da ansiedade relacionado com o risco de um segundo carcinoma. Assim, ainda que os indicadores funcionais mostrem piores resultados, a qualidade de vida destes doentes é comparável à dos doentes submetidos a uma recessão parcial do cólon. Além disso, a mortalidade peri-operatória é semelhante em ambas as técnicas.^[26,55]

No caso de doentes idosos, ou CRC avançado, a realização de uma cirurgia alargada não apresenta benefícios significativos na esperança de vida, não sendo por isso recomendada.^[53]

É também importante referir que, é possível a realização de uma colectomia subtotal, sem anastomose ileo-rectal, optando-se pela conservação parcial do sigmóide, melhorando o prognóstico funcional. Uma vez que o comprimento de cólon ressecado é inversamente proporcional à incidência de CRC metácrono, há um benefício em relação à recessão parcial do cólon.^[56]

Um outro cenário a considerar é o cancro rectal, principalmente quando surge como primeira manifestação da síndrome de Lynch, o que acontece em 15% dos casos. Para além da discussão do tratamento de escolha, uma das questões a considerar é se a recessão do recto deve ou não ser acompanhada de colectomia profiláctica simultânea. Vários factores devem ser tidos em conta, como a idade do paciente, co-morbilidades,

estadio do tumor e função do esfíncter anal. Apesar da colectomia profiláctica condicionar um pior prognóstico funcional, eliminar o risco de cancro metácrono do cólon é um factor importante a considerar, sendo por isso a colectomia profiláctica recomendada, quando se trata de cancro rectal em estádios precoces. Quando no entanto, se trata de um cancro rectal avançado, a colectomia não está recomendada.^[26]

Outra questão importante é a realização da cirurgia através de laparotomia ou através de via endoscópica. A utilização de via laparoscópica está associada a menor morbidade, menor tempo de recobro e a algum benefício estético. Os custos directos associados a ambas as técnicas são semelhantes. Em termos de complicações, perda de sangue ou custos, os resultados parecem ser também semelhantes em ambas as abordagens cirúrgicas. Uma exceção é a formação de hérnias incisionais, cuja incidência é superior na laparotomia. Outros eventos como fenómenos de tromboembolismo pós-operatório e oclusão intestinal apresentam resultados controversos, quando é feita a comparação das duas vias.^[57]

A ausência de estudos prospectivos sobre a cirurgia profiláctica em doentes com LS, sem CRC, leva a que esta prática não seja recomendada. Ainda assim ela pode ter indicação em pacientes em que a vigilância não pode ser realizada adequadamente, quer por motivos técnicos, de aderência ou psiquiátricos.^[58]

Famílias com CRC tipo X são geralmente tratadas como CRC esporádico, uma vez que não é ainda claro qual o risco de CRC metácrono.^[26]

- **Cancro do ovário e cancro do endométrio**

Nos casos de diagnóstico de cancro do endométrio ou ovário estabelecido o tratamento é feito através de histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral, à semelhança do que é feito em termos profiláticos. Mesma na suspeita de cancro do endométrio, no caso de elevação do marcador tumoral CA-125, com alterações ecográficas, pode optar-se pelo tratamento, mesmo sem confirmação por biópsia.^[59]

A histerectomia com salpingo-ooforectomia bilateral profilática é uma opção a considerar quando a formação da família está completa, especialmente se a mulher for submetida a uma recessão do cólon por CRC. Ainda que este procedimento não seja recomendado, é uma opção disponível, principalmente nos casos em que se trata de uma mutação do gene hMSH6, cujo risco de cancro do endométrio e ovário é superior, ou quando há forte história familiar. O risco a 10 anos, das mulheres com LS que optam por não realizar a cirurgia, é bastante significativo, sendo de cerca de um terço para o cancro do endométrio e 5.5% para cancro do ovário.^[24,27,31]

Outro aspecto importante é o facto de, no contexto da síndrome de Lynch, o diagnóstico de cancro do ovário e do endométrio ser feito geralmente em fases iniciais, o que condiciona um prognóstico mais favorável. Para além disso, existem complicações associadas à cirurgia profilática, nomeadamente hemorragia, lesão do tracto urinário ou do intestino, infecção e menopausa precoce. A ocorrência de complicações cirúrgicas, é variável, sendo de 1.6%, num estudo de Shmeler *et al*, de 2006. A idade média de

diagnóstico é de 42 anos para o cancro do ovário, e de 46 anos para o cancro do endométrio, neste mesmo estudo.^[52,59]

Assim, e uma vez que os casos antes dos 35 anos não são frequentes, a realização de histerectomia com salpingo-ooforectomia bilateral após formação da família, parece ser adequada em termos de risco-benefício, para além de ser a estratégia mais barata e ter melhores resultados do que os protocolos de vigilância existentes.^[52, 59]

Quimioterapia

Como referido anteriormente, uma das características da LS é a má resposta à quimioterapia adjuvante com substâncias à base de 5-fluorouracil, e alguns derivados da platina, como a cisplatina e a carboplatina.^[24,60, 61]

A quimioterapia adjuvante feita usando a associação de 5-fluorouracil com leucovorin, opção de primeira linha em CRC metastizado, pode não trazer qualquer benefício em doentes com síndrome de Lynch. Existem dados controversos a respeito da relação entre a MSI-H e a resposta aos diferentes agentes de quimioterapia. Liang *et al*, de 2002, aponta a MSI-H como indicador de melhor resposta à quimioterapia, com a associação 5-fluouracil e leucovorin.^[62]

No entanto, a presença de um sistema MMR funcionante parece ser necessária para que ocorram os efeitos citotóxicos do 5-fluorouracil. Assim, não só este composto não actua, como pode condicionar diminuição da sobrevida destes doentes, relativamente aos não sujeitos a quimioterapia.^[21,61]

Tumores colorectais com um defeito no sistema MMR têm maior sensibilidade aos inibidores da topoisomerase que os tumores CRC esporádicos. Isto parece acontecer tanto com os inibidores da topoisomerase I, nomeadamente o irinotecam, como da topoisomerase II, de que são exemplo o etoposide e a camptotecina.^[63] No caso específico da irinotecam, um dos fármacos escolhidos quando os protocolos de quimioterapia no CRC com 5-fluorouracil não são eficazes, o aumento da sua eficácia na síndrome de Lynch está comprovado. A justificação para isto reside no facto do mecanismo de acção deste fármaco ser a formação de quebras da cadeia dupla de DNA. Assim, a presença de um defeito no sistema que repara os erros de emparelhamento, favorece a sua acção.^[64]

Profilaxia com aspirina

Uma questão controversa é o efeito da aspirina no CRC. A diminuição de adenomas colorectais, bem como da incidência de CRC está demonstrada. A toma de aspirina por período superior a 5 anos, numa dose entre 75 e 1200 mg, reduz a mortalidade por CRC aos 10 e 20 anos, em 21 e 40% respetivamente. O mecanismo responsável não é ainda completamente conhecido.^[65]

O benefício da toma de aspirina é demonstrado não só na prevenção de CRC esporádico, mas também no contexto da síndrome de Lynch. Os restantes cancros associados a esta síndrome, também parecem estar diminuídos, após consumos de aspirina por períodos superiores a 2 anos. O mesmo não é notório na FAP, em que se

verifica apenas uma discreta diminuição do tamanho médio dos pólipos cólicos, mas não do seu número.^[65]

Uma das características deste efeito protector da aspirina é o seu atraso no tempo, em relação à toma. Assim, nos primeiros anos de toma, não há qualquer diminuição da taxa de CRC, mas passados 10 anos do início da profilaxia, o efeito é já notório, mesmo que o seu consumo não tenha sido mantido durante todo este tempo.^[66]

São necessários mais estudos para esclarecer o papel da aspirina no CRC, quer esporádico, quer no contexto da síndrome de Lynch, bem como qual o mecanismo pelo qual este composto tem um efeito protector. De momento, devido aos efeitos adversos que a aspirina condiciona, a sua toma para profilaxia do CRC não está recomendada.^[65]

Considerações finais

A síndrome de Lynch é uma síndrome comum, cuja identificação precoce dos seus portadores, bem como o estudo dos seus familiares, tem um grande impacto na vigilância, tratamento e prognóstico destes doentes, devendo por isso ser uma prioridade quando nos encontramos perante com caso de CRC.

Muitos aspectos da síndrome de Lynch continuam por esclarecer. Alguns doentes com quadro clínico típico de síndrome de Lynch não apresentam nenhuma das mutações conhecida como causadora desta doença. Determinar qual o defeito subjacente nestes doentes, bem como a forma como este pode condicionar o prognóstico e tratamento é um dos desafios actuais da síndrome de Lynch.

Para além do que está ainda por descobrir em relação à doença, várias alterações podem ser feitas na maneira como é actualmente identificada e tratada. Começando pela elaboração de histórias clínicas incompletas sem referência a história familiar, bem como a alguma falta de conhecimento desta síndrome pela classe médica, existem lacunas que podem ser melhoradas, de forma a identificar estes doentes na totalidade, e de forma mais atempada. Para isso, poderá também contribuir a optimização do processo de rastreio genético, ou até mesmo o alargamento do rastreio a todos os CRC diagnosticados, como é já feito na Dinamarca.

É também importante definir protocolos de vigilância. Enquanto a vigilância do cancro colorectal apresenta um protocolo bem definido com vantagens demonstradas, o mesmo não acontece nos diferentes cancro-extracólicos, sendo necessário definir

esquemas com uma relação custo-benefício aceitável e passíveis de serem ajustados ao risco das diferentes das famílias.

Outro aspecto importante, desta vez em relação ao tratamento da doença é a necessidade de generalizar a realização de colectomia total, com preservação do recto, bem como a realização de histerectomia com salpingo-ooforectomia profiláctica, pelos resultados obtidos em termos de sobrevida dos doentes. Outra questão é a escolha dos esquemas de quimioterapia, nomeadamente com 5-fluorouracil, não devendo esta ser apenas baseada no estadio do CRC, mas devendo ter em conta o grau de MSI do tumor, uma vez que este condiciona diferentes respostas aos diversos compostos utilizados na quimioterapia do CRC.

A aspirina poderá vir a desempenhar um papel importante na prevenção do CRC em doentes com síndrome de Lynch, faltando determinar qual a dose mais apropriada, bem como, com que idade deve ser iniciada e, eventualmente terminada, a sua toma.

Agradecimentos

Não poderia deixar de agradecer a todos os que tornaram esta dissertação possível.

Ao Professor Doutor Júlio Leite, pela sua orientação.

À minha família pelo seu apoio incondicional.

À Celina, e a todos os meus amigos, sempre presentes em todos os momentos.

Referências bibliográficas

1. Moole S, McGarrity TJ, Baker MJ. Screening for Familial Colorectal Cancer Risk amongst Colonoscopy Patients New to an Open-Access Endoscopy Center. *ISRN gastroenterology* 2012;2012:152980.
2. Schneider R, Schneider C, Kloor, et al. Lynch syndrome: clinical, pathological, and genetic insights. *Langenbeck's archives of surgery* 2012;397(4):513–25.
3. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2044–58.
4. Cunningham JM, Kim CY, Christensen ER, et al. The frequency of hereditary defective mismatch repair in a prospective series of unselected colorectal carcinomas. *American Journal of Human Genetics* 2001;69(4):780–90.
5. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(35):5783–8.
6. Thorson AG, Knezetic JA, Lynch HT. A century of progress in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Diseases of the colon and rectum* 1999;42(1):1–9.

7. Lynch HT, Cristofaro G, Rozen P, et al. History of the International Collaborative Group on Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer. *Familial Cancer* 2003;2:3–5.
8. Bozzao C, Lastella P, Stella A. Anticipation in Lynch Syndrome : Where We Are Where We Go. *Current Genomics* 2011;12(7):451–65.
9. Kunkel TA, Erie DA. DNA mismatch repair. *Annual review of biochemistry* 2005;74:681–710.
10. Domingo E, Laiho P, Ollikainen M, et al. BRAF screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing. *Journal of medical genetics* 2004;41(9):664–8.
11. Pino MS, Chung DC. Application of molecular diagnostics for the detection of Lynch syndrome. *Expert Rev Mol Diagn* 2010;10(5):651–65.
12. Kloor M, Huth C, Voigt AY, et al. Prevalence of mismatch repair-deficient crypt foci in Lynch syndrome: a pathological study. *The lancet oncology* 2012;13(6):598–606.
13. Halvarsson B, Lindblom A, Rambech E, et al. Microsatellite instability analysis and/or immunostaining for the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer? *Virchows Archiv* 2004;444(2):135–41.
14. Anwar S, Hall C, White J, et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: an updated review. *European Journal of Surgical Oncology* 2000;26:635–45.

15. Kouraklis G, Misiakos EP. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome): Criteria for Identification and Management. *Digestive Diseases and Sciences* 2005;50(2):336–44.
16. Kovacs ME, Papp J, Szentirmay Z, et al. Deletions removing the last exon of TACSTD1 constitute a distinct class of mutations predisposing to Lynch syndrome. *Human mutation* 2009;30(2):197–203.
17. Liebich I, Bode J, Reuter I, et al. Evaluation of sequence motifs found in scaffold/matrix-attached regions (S/MARs). *Nucleic acids research* 2002;30(15):3433–42.
18. L. Jensen, J. Lindebjerg, L. Byrel et al. Strategy in clinical practice for classification of unselected colorectal tumors based on mismatch repair deficiency. *Colorectal Disease* 2007;10:490–7.
19. Rigau V, Sebbagh N, Olschwang S, et al. Microsatellite instability in colorectal carcinoma. The comparison of immunohistochemistry and molecular biology suggests a role for hMSH6 immunostaining. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2003;127(6):694–700.
20. Vasen HF, Hendriks Y, Jong AE, et al. Identification of HNPCC by molecular analysis of colorectal and endometrial tumors. *Disease markers* 2004;20(4-5):207–13.

21. Cappel WH, Meulenbeld HJ, Kleibeuker JH, et al. Survival after adjuvant 5-FU treatment for stage III colon cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *International journal of cancer* 2004;109(3):468–71.
22. Katballe N, Christensen M, Wikman FP, et al. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer in Danish colorectal cancer patients. *Gut* 2002;50(1):43–51.
23. Newton KF, Green K, Wals S, et al. Metachronous colorectal cancer risk in patients with moderate family history. *Colorectal Disease* 2012;Accepted Article.
24. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genetics in medicine* 2009;11(1):35–41.
25. Mukherjee A, McGarrity TJ, Ruggiero F, et al. The revised Bethesda guidelines: extent of utilization in a university hospital medical center with a cancer genetics program. *Hereditary cancer in clinical practice* 2010;8(1):9.
26. Kalady M. Surgical Management of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Advances in Surgery* 2011;45:265–74.
27. Celentano V, Luglio G, Antonelli G, et al.. Prophylactic Surgery in Lynch Syndrome. *Tech Coloproctol* 2011;15:129–34.

28. Lotsari JE, Gylling A, Abdel-Rahman WM, et al. Breast carcinoma and Lynch syndrome: molecular analysis of tumors arising in mutation carriers, non-carriers, and sporadic cases. *Breast cancer research* 2012;14(3):R90.
29. Bianchi F, Raponi M, Piva F, et al. An intronic mutation in MLH1 associated with familial colon and breast cancer. *Familial cancer* 2011;10(1):27–35.
30. Vasen HFA, Watson P, Mecklin JP, et al. New Clinical Criteria for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) Proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453–6.
31. Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *Journal of medical genetics* 2007;44(6):353–62.
32. Quehenberger F, Vasen HFA, Van HHC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet* 2005;42:491–6.
33. Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, et al. Recommendations to improve identification of hereditary and familial colorectal cancer in Europe. *Familial cancer* 2010;9(2):109–15.
34. Southey MC, Jenkins MA, Mead L, et al. Use of molecular tumor characteristics to prioritize mismatch repair gene testing in early-onset colorectal cancer. *Journal of clinical oncology* 2005;23(27):6524–32.

35. Nakahara M, Yokozaki H, Yasui W, et al. Identification of concurrent germ-line mutations in hMSH2 and/or hMLH1 in Japanese hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1997;6(12):1057–64.
36. Serrano M, Lage P, Belga S, et al. Bethesda criteria for microsatellite instability testing: impact on the detection of new cases of Lynch syndrome. *Familial Cancer* 2012;11:571–8.
37. Koh D, Luchtefeld M, Kim D, et al. Microsatellite instability and MLH1 hypermethylation - incidence and significance in colorectal polyps in young patients. *Colorectal Disease* 2007;9:521–6.
38. Foo W, Young J, Solomon M, et al. Family history? The forgotten question in high-risk colorectal cancer patients. *Colorectal Disease* 2009;11:450–5.
39. Hill J, Walsh S, DE. Screening of patients at high risk of colorectal cancer. *Colorectal Disease* 2001;3:308–11.
40. Frey MK, Biewald MA, Worley MJ, et al. Lynch Syndrome: Awareness among Medical Students at a United States Medical School. *Current women's health reviews* 2012;8(3):242–7.
41. Hendriks YMC, de Jong AE, Morreau H, et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2006;56(4):213–25.

42. Toyota M, Ahuja M, Ohe-Toyota M, et al. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999;96:8681–6.
43. Domingo E, Niessen RC, Oliveira C, et al. BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. *Oncogene* 2005;24(24):3995–8.
44. Debniak T, Kurzawski G, Gorski B, et al. Value of pedigree/clinical data, immunohistochemistry and microsatellite instability analyses in reducing the cost of determining hMLH1 and hMSH2 gene mutations in patients with colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2000;36(1):49–54.
45. Niessen RC, Berends MJW, Wu Y, et al. Identification of mismatch repair gene mutations in young patients with colorectal cancer and in patients with multiple tumours associated with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 2006;55(12):1781–8.
46. Rigau V, Sebbagh N, Olschwang S, et al. Microsatellite Instability in Colorectal Carcinoma The comparison of Immunohistochemistry and Molecular Biology Sugests a Role for hMSH6 Immunostaining. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:694–700.
47. Mvundura M, Grosse SD, Hampel H, et al. The cost-effectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer. *Genetics in medicine* 2010;12(2):93–104.

48. Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, et al. Strategies to identify the Lynch Syndrome Among Patients With Colorectal Cancer. *Annals of Internal Medicine* 2011;155:69–79.
49. McLeod RS, et al. Screening strategies for colorectal cancer: a systematic review of the evidence. *Canadian journal of gastroenterology* 2001;15(10):647–60.
50. Lindor N, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower Cancer Incidence in Amsterdam I Criteria Families Without Mismatch Repair Deficiency Familial Colorectal Cancer Type X. *JAMA* 2005;293(16):1979–85.
51. Renkonen-Sinisalo L, Kivisaari A, Kivisaari L, et al. Utility of computed tomographic colonography in surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Familial cancer* 2007;6(1):135–40.
52. Schmeler K, Lynch H, Chen LM, et al. Prophylactic Surgery to Reduce the Risk of Gynecologic Cancers in the Lynch Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2006;354:261–9.
53. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, et al. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003;52(12):1752–5.
54. Stupart DA, Goldberg PA, Baigrie RJ, et al. Surgery for colonic cancer in HNPCC: total vs segmental colectomy. *Colorectal Disease* 2011;13:1395–9.

55. Haanstra JF, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Gopie JP, et al. Quality of life after surgery for colon cancer in patients with Lynch syndrome: partial versus subtotal colectomy. *Diseases of the colon and rectum* 2012;55(6):653–9.
56. Vasen HFA, de Vos tot Nederveen Cappel WH. Cancer: Lynch syndrome-how should colorectal cancer be managed? *Nature reviews* 2011;8(4):184–6.
57. Tilney H, Lovegrove R, Purkayastha S, et al. Laparoscopic vs open subtotal colectomy for benign and malignant disease. *Colorectal Disease* 2006;8:441–50.
58. Scaife CL, Rodriguez-Bigas MA. Lynch Syndrome: Implications for the Surgeon. *Clinical Colorectal Cancer* 2003;3(2):92–8.
59. Yang K, Caughey A, Little S, et al. A cost-effectiveness analysis of prophylactic surgery versus gynecologic surveillance for women from hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) Families. *Familial Cancer* 2011;10(535-543).
60. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for Cancer Detection and Familial Predisposition : Development of International Criteria for the Determination of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Cancer Research* 1998;58:5248–57.
61. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *The New England journal of medicine* 2003;349(3):247–57.

62. Liang JT, Huang KC, Lai HS, et al. High-frequency microsatellite instability predicts better chemosensitivity to high-dose 5-fluorouracil plus leucovorin chemotherapy for stage IV sporadic colorectal cancer after palliative bowel resection. *International journal of cancer* 2002;101(6):519–25.
63. Jacob S, Aguado M, Fallik D, et al. The Role of the DNA Mismatch Repair System in the Cytotoxicity of the Topoisomerase Inhibitors Camptothecin and Etoposide to Human Colorectal Cancer Cells. *Cancer Research* 2001;(61):6555–62.
64. Fallik D, Borrini F, Boige V, et al. Microsatellite Instability Is a Predictive Factor of the Tumor Response to Irinotecan in Patients with Advanced Colorectal Cancer. *Cancer Research* 2003;63:5738–44.
65. Chan AT, Arber N, Burn J, et al. Aspirin in the Chemoprevention of Colorectal Neoplasia : An Overview. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5(2):164–78.
66. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011;(378):2081–7.