

Dissertação - Artigo de Investigação Médica

Mestrado Integrado em Medicina - 2013/2014

## **Risco de Carcinoma Gástrico em Famílias com Síndrome de Lynch**

Cátia Isabel Felgueiras Pinto Pinheiro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Rua Jorge Viterbo Ferreira 4440-452 Porto

Telefone: +351 22 206 22 00

E-mail: [catiafelgueiras.pp@gmail.com](mailto:catiafelgueiras.pp@gmail.com)

**Orientador:**

Dr. Ricardo Marcos Pinto

Porto, 2014

## **Risco de Carcinoma Gástrico em Famílias com Síndrome de Lynch**

Dissertação de candidatura ao grau de mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do Porto

**Autor:** Cátia Isabel Felgueiras Pinto Pinheiro

**Categoria:** 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina

**Afiliação:** Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da  
Universidade do Porto

**Nº de Estudante:** 200700799

**Contacto Eletrónico:** catiafelgueiras.pp@gmail.com

**Orientador:** Dr. Ricardo Marcos Pinto

**Grau académico:** Doutoramento em Ciências Médicas

**Título profissional:** Assistente Hospitalar

**Coorientador:** Dr<sup>a</sup>. Ângela Maria Carvalho Rodrigues

**Grau académico:** Mestrado em Ciências Médicas

## Índice

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>1</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>2</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>5</b>
1.1. A SÍNDROME DE LYNCH .....	5
1.2. IDENTIFICAÇÃO DE INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE LYNCH .....	7
1.3. ESTRATÉGIAS DE VIGILÂNCIA .....	8
1.3.1. <i>Cancro Colorectal</i> .....	8
1.3.2. <i>Cancros Extracolónicos</i> .....	8
1.4. CANCRO GÁSTRICO .....	9
1.4.1. <i>Cancro Gástrico e a Síndrome de Lynch</i> .....	10
<b>2. MÉTODOS</b> .....	<b>12</b>
2.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA .....	12
2.2 DESENHO DO ESTUDO .....	12
<b>3. RESULTADOS</b> .....	<b>13</b>
3.1 CARATERIZAÇÃO DA AMOSTRA .....	13
<b>4. DISCUSSÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>5. CONCLUSÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>6. AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>18</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>19</b>

## **Lista de Abreviaturas**

Síndrome de Lynch (SL)

Carcinoma do Cólon e Reto Hereditário Não Associado a Polipose (HNPCC)

Cancro do cólon e reto (CCR)

Cancro do endométrio (CE)

MismatchRepair (MMR)

Instabilidade microssatélite (IMS)

Instabilidade microssatélite de alto grau (IMS-A)

Imuno-histoquímica (IHC)

Critérios de Amesterdão (CA)

Polipose Adenomatosa Familiar (PAF)

Critérios de Bethesda (CB)

Síndrome de Li-Fraumeni (LFS)

Síndrome de Peutz- Jeghers (SPJ)

Síndrome Polipose Juvenil (SPJ)

Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António (CHP-HSA)

## Resumo

**INTRODUÇÃO:** A Síndrome de Lynch (SL) é uma doença de transmissão autossómica dominante caracterizada por uma elevada predisposição para carcinoma colorectal (CCR) precoce e diversas neoplasias extracolónicas. O CCR e o cancro do endométrio (CE) são os mais prevalentes e aqueles com recomendação de vigilância periódica recomendada. Nos países ocidentais, o cancro gástrico (CG) parece ser o segundo ou terceiro tumor extracolónico mais frequente na SL, e, Portugal, apresenta uma incidência de CG na população geral superior à maioria destes países. Alguns estudos têm demonstrado uma crescente prevalência desse tipo de cancro, ainda que a vigilância endoscópica neste contexto não seja consensual.

**OBJETIVOS:** Determinar a incidência de cancro gástrico em famílias com diagnóstico de SL acompanhadas pelo Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar do Porto (CHP) e avaliar a necessidade de programas de rastreio e vigilância específicos.

**METODOLOGIA:** Foram incluídos 58 indivíduos pertencentes a 25 famílias com diagnóstico de SL definido pelos Critérios de Amesterdão (CA) e identificação de mutação germinativa. Analisaram-se as variáveis: Idade; Género; Tipo de mutação; Diagnóstico de CCR, CE, CG e outros tumores (hepático, renal, ovário, etc.); Idade de diagnóstico; Data da última consulta; Óbito e Histórico familiar de cancro.

**RESULTADOS:** O CCR foi o tipo de cancro mais frequente, diagnosticado em mais de metade das famílias. Verificou-se um desenvolvimento em idades precoces sendo que os homens apresentam risco mais elevado que as mulheres. O CE foi o segundo mais prevalente nas mulheres. Na amostra estudada, o CG revelou valores consideravelmente inferiores aos esperados ainda que quase um terço apresentasse histórico familiar deste tipo de cancro. A mutação MMR mais prevalente localiza-se no gene HMSH2 tanto para CCR como para cancros extracolónicos. Neste último grupo, o cancro da mama revelou taxas elevadas de incidência.

**CONCLUSÕES:** Apesar dos resultados do estudo revelarem uma baixa incidência de CG nos doentes com SL, o histórico familiar e o facto de Portugal apresentar elevada prevalência deste tipo de cancro, poderão sugerir a realização de rastreio nestes doentes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome de Lynch; Cancro Gástrico; Cancro Colorectal; Cancro Colorectal Hereditário Sem Polipose; HNPCC; MLH1, MSH2; Testes Genéticos; Mutações na Linha Germinativa; Vigilância Endoscópica; Instabilidade Microssatélite; Cancros Extracolónicos.

## **Abstract**

**INTRODUCTION:** Lynch syndrome (LS) is an autosomal, dominantly-inherited disease characterized by a high predisposition to an early onset of Colorectal Cancer (CRC) and to several extra-colonic malignancies. The CRC and endometrial cancer (EC) are the most prevalent cancers and those with recommendation for periodic screening. In Western countries, gastric cancer (GC) seems to be the second or third most frequent extra-colonic cancer in LS, and Portugal has a higher incidence in general population than most of those countries. Some studies have shown an increasing prevalence of this type of cancer, although the endoscopic surveillance is not consensual in this context.

**AIMS:** Determine the incidence of gastric cancer in families with LS diagnosis accompanied by the Gastroenterology Service of the Oporto Hospital Centre (CHP) and assess the need for screening and monitoring specific programs.

**MATERIAL AND METHODS:** 58 patients and 25 families with diagnosis of LS determined by Amsterdam Criteria (AC) and germline mutation identification were studied. The following variables were analyzed: Age; Gender; Type of mutation; Diagnosis of CRC, EC, GC and other cancers (liver, kidney, ovary, etc.); Age at diagnosis; Last appointment date; Death and family history of cancer.

**RESULTS:** The CRC was the most common cancer, diagnosed in more than half of the families. Its development occurs at early ages and men are at higher risk than women. The EC was the second most prevalent in women. In this sample, the GC showed significantly lower values than expected even though nearly one third had a family history of this type of cancer. The most prevalent MMR mutation in CRC and extra-colonic cancers is located in HMSH2 gene. In extra-colonic cancers, breast cancer showed high incidence rates.

**CONCLUSIONS:** Although the study results reveal a low incidence of GC in patients with LS, family history and the fact that Portugal has a high prevalence of this type of cancer, may suggest conducting screening in these patients.

**KEYWORDS:** Lynch Syndrome; Gastric Cancer; Colorectal Cancer; Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer; HNPCC; MLH1, MSH2; Genetic Testing; Germline Mutations; Endoscopic Surveillance; Microsatellite Instability; Extracolonic Cancers.

## 1. Introdução

### 1.1. A Síndrome de Lynch

A Síndrome de Lynch (SL), previamente definida como Carcinoma do Cólon e Reto Hereditário Não Associado a Polipose (HNPCC), constitui a mais comum das síndromes de cancro do cólon de suscetibilidade hereditária, sendo responsável por 2 a 3% de todos os casos de cancro do cólon.<sup>1</sup>

Em 1967, Dr. Henry Lynch descreveu formalmente, pela primeira vez na literatura, a associação entre herança genética e adenocarcinoma do cólon. O surgimento do diagnóstico a partir da análise do genótipo dos doentes com SL possibilitou a implementação de estratégias preventivas e de rastreio. Desde então, fundamentalmente nos últimos 10 anos, verificou-se um desenvolvimento significativo nos métodos de identificação dos doentes, de diagnóstico e prevenção das doenças associadas.<sup>2,3</sup>

A SL é uma doença de carácter hereditário com transmissão autossómica dominante. Está associada a um aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento não só de Cancro do Cólon e Reto (CCR), mas também a um determinado grupo de tumores, ainda que não estejam determinadas de forma consensual as neoplasias a incluir no seu espectro. Na primeira família com a síndrome, estudada no início do século XX, o cancro gástrico (CG) e cancro do endométrio (CE) constituíam os tumores mais comuns. Em 1971, Lynch estudou outras gerações da mesma família, residentes em diferentes áreas geográficas, nas quais o CCR era o tipo de cancro mais frequente. Estes dados sugerem um papel relevante de fatores ambientais no mecanismo de carcinogénese associado à SL.<sup>4</sup>

Atualmente, os riscos de desenvolvimento de CCR e CE são os mais elevados, com valores de cerca de 60-70% e 30-40% aos 70 anos de idade, respetivamente.<sup>5,6</sup> Outros tipos de tumores também parecem estar associados à síndrome em maior ou menor extensão. Numa ordem decrescente de incidência está o trato urinário (8,4%), ovário (6,7%), estômago (5,8%), intestino delgado (4,3%), trato hepato-biliar e pancreático (4,1%), e cérebro (2,1%).<sup>7</sup>

Todos os tumores associados à SL são tipicamente desenvolvidos em idades precoces. O mecanismo de carcinogénese parece estar associado a alterações genéticas germinativas provocadas em um dos genes do tipo *MismatchRepair* (MMR): MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2.<sup>5,6</sup> Estes eventos somáticos provocam a perda de correspondência normal dos alelos na célula e amplificam a suscetibilidade para a ocorrência de erros adicionais. Segue-se a inserção de pequenas sequências de

nucleótidos repetidas ao longo do genoma com consequente perda de funcionalidade do sistema de reparação de ADN da célula, responsável pelo desenvolvimento e progressão do tumor. Este fenómeno determina um fenótipo típico da SL, denominado fenótipo de Instabilidade Microssatélite (IMS) que se verifica em mais de 95% dos CCR's associados. Contudo, 15% de IMS também está associada a CCR's esporádicos devido à hipermetilação da região promotora de MLH1 em células tumorais.<sup>8</sup>

A análise IMS, descrita primeiramente em 1993, consiste num teste capaz de detetar erros genéticos no sistema MMR. Trata-se de um teste sensível, mas não específico para a SL, uma vez que apenas 20-25% de todos os tumores com IMS de alto grau (IMS-A) estão associados a mutações germinativas no gene MMR do ADN. Apesar do teste para IMS-A ser bastante sensível para SL, em cerca de 5% dos portadores de mutação associada à SL não haverá deteção de mutações. Por outro lado, são apenas detetadas em cerca de 86% de CCR's de famílias com mutações no gene MSH6. Deste modo, a imuno-histoquímica (IHC) é bastante útil para complementar o teste da IMS. Apesar de requerer bastante experiência por parte do analista, revela uma sensibilidade de cerca de 95%.<sup>9</sup>

Os genótipos MMR apresentam incidências consideravelmente diferentes entre a população. Os genótipos MLH1 e MSH2 são responsáveis por 50% e 40% das mutações na linha germinativa, respetivamente. O genótipo MSH6 representa aproximadamente 10% das mutações, enquanto o PMS2 é detetado apenas numa fração reduzida dos casos. Estudos revelam que pacientes com mutação MSH6 exibem uma forma atenuada da doença, apresentam um baixo risco relativo de CCR e um elevado risco relativo de CE comparativamente àqueles com mutação MSH2 ou MLH1.<sup>3,10</sup> Foi também demonstrado em alguns estudos que portadores da mutação MLH1 apresentam maior incidência de CCR, enquanto que a incidência de determinados cancros extracolónicos, como o CG, do ovário, trato urinário e cérebro, é superior em famílias com mutação MSH2.<sup>7</sup>

Apesar das alterações dos genes MMR serem consensualmente apontadas como sendo as principais responsáveis pelos erros de reparação, verifica-se que uma parte significativa (30-50%) de doentes em famílias com SL apresenta mecanismos de inativação MMR incompreendidos. A sugestão da existência de mecanismos de predisposição não convencionais conduziu, mais recentemente, a estudos que evidenciam que a deleção do último exão do gene TACSTD1, situado a montante de MSH2, provoca o silenciamento do gene MSH2 e constitui um mecanismo mutagénico alternativo. Deste modo, alguns autores defendem a inclusão da análise da região 3' do gene TACSTD1 nos protocolos de rastreio de mutações para a SL.<sup>11</sup> Do mesmo

modo, alterações epigenéticas, tais como o gene EPCAM que silencia igualmente o tipo selvagem MSH2, parecem justificar até 25% de todas as mutações MSH2. Epimutações EPCAM e agentes ambientais nocivos revelam-se fatores importantes que contribuem para os mecanismos oncogénicos na SL.<sup>7,12</sup>

## 1.2. Identificação de indivíduos com Síndrome de Lynch

A identificação de indivíduos com SL com o objetivo de os integrar em programas de prevenção de tumores permanece carente de estratégias eficazes. Idealmente, a SL deveria ser de conhecimento geral da população e os portadores deveriam ser identificados com base numa recolha adequada do histórico familiar. Geralmente, o que acontece na prática clínica é a identificação da SL em doentes que já desenvolveram CCR.<sup>13</sup> Em 1989 foram desenvolvidos os Critérios de Amesterdão (CA) na tentativa de identificar famílias com suspeita de serem portadoras de SL, numa altura em que os genes responsáveis envolvidos ainda não eram conhecidos.<sup>6</sup> Os CA I foram inicialmente publicados em 1990 e revistos em 1999, passando a constar os cancros extracolónicos nos CA II. Os CA I incluem os seguintes critérios: Três ou mais parentes com cancros histologicamente confirmados e associados à síndrome (CCR, CE ou intestino delgado, e carcinoma do ureter ou pelve renal), em que um dos três é parente em primeiro grau dos outros dois e nos quais a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) foi excluída; Os cancros associados à SL têm de envolver pelo menos duas gerações; Um ou mais tipos de cancros têm de ser identificados antes dos 50 anos de idade; A PAF deve ser excluída.<sup>8</sup>

Alguns estudos demonstraram que os CA conduziam a um elevado número de falsos negativos quando as famílias não cumpriam os critérios. Em 1996 foram desenvolvidos os Critérios de Bethesda (CB) pelo Instituto Nacional do Cancro, os quais foram posteriormente revistos em 2004. Estes critérios permitem identificar praticamente todas as situações clínicas em que há suspeita de SL, com apenas 10% de falsos negativos. Tornaram-se os critérios mais usados na seleção de doentes com CCR aptos para a realização de outros testes moleculares no tecido tumoral. Quando uma família preenche os requisitos CB deve ser realizado o teste de pesquisa da instabilidade de microssatélites por PCR e posteriormente uma análise imuno-histoquímica das proteínas MMR em tecido tumoral.<sup>1,6</sup> O doente e os seus familiares são posteriormente integrados em programas de rastreio.<sup>1,12</sup>

Nos casos em que o histórico familiar é consistente com SL, mas não há mutação familiar identificada ou a mutação identificada tem uma significância

patogénica pouco clara, os testes genéticos são considerados indeterminados ou não informativos. Em alguns casos, estes indivíduos podem ainda ser considerados como estando em risco acima da média.<sup>14</sup>

### **1.3. Estratégias de vigilância**

Os indivíduos assintomáticos são clinicamente vigiados com o objetivo de diagnosticar lesões malignas ou pré-malignas num estágio inicial da doença. São incluídos no programa proposto pelas diretrizes de vigilância de tumores e integram pelo menos um de dois critérios: Apresentação de mutações nos genes MMR; Forte suspeita de terem SL, com base numa combinação do histórico familiar e/ou resultado de testes de tecido tumoral para instabilidade microssatélite.<sup>10,13</sup>

#### **1.3.1. Cancro Colorectal**

A colonoscopia é amplamente recomendada em famílias com SL desde 1980, dada a elevada ocorrência de CCR proximal (70-80% na extensão proximal à flexura esplénica). Uma vez que este tipo de tumor na SL tem início precoce, comum a média de 45 anos de idade, a colonoscopia deve ser iniciada a partir dos 25 anos, e devido à sua acelerada carcinogénese, deve ser realizada anualmente ou a cada dois anos até aos 40 anos e, em seguida, anualmente. Se ocorrer CCR, a colectomia subtotal pode ser necessária, tendo em conta a frequência de CCR síncrono ou metácrono.<sup>9,10</sup>

#### **1.3.2. Cancros Extracolónicos**

Dependendo do cancro em questão, a relevância da vigilância dos cancros extracolónicos é, ainda, motivo de discussão e de constante investigação. Fatores como as características da população, região, fatores de risco, histórico familiar, idade, tipo de intervenção e os seus benefícios e malefícios, são algumas das questões pertinentes para os investigadores. Ainda assim, a comunidade científica mantém-se interessada em estudar a melhor estratégia de intervenção de forma a prevenir o aparecimento de determinados cancros associados à SL.<sup>3</sup>

A colonoscopia continua a configurar o único método de vigilância com eficácia comprovada na prevenção de CCR e da redução da mortalidade na SL. Para cancros

extracolónicos parece não haver métodos de rastreio eficazes. No entanto, em determinados casos, alguns métodos são sugeridos como abordagem empírica.

Relativamente ao CE e ovário, uma vez que se verifica um risco considerável de desenvolvimento de tumores, as mulheres com SL devem ser submetidas a exames de rastreio frequentes, ou cirurgias profiláticas. Ainda que não haja evidência dos benefícios do rastreio dos cancros ginecológicos na SL, podem ser realizados rastreios anuais com biópsia do endométrio e rastreios com ultrassons intravaginais. Por outro lado, dados evidenciam a eficácia das cirurgias profiláticas. A histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral são justificadas para portadoras de mutação, especialmente se estão presentes defeitos genéticos moleculares que predisõem ao cancro do endométrio.<sup>10,11, 15,16</sup>

A análise de urina e exame citológico realizados anualmente, apesar de apresentarem baixa sensibilidade e uma elevada taxa de falsos positivos, também têm sido sugeridos no rastreio de cancros do trato urinário, como método relativamente simples e de custo baixo.<sup>3</sup>

No rastreio de cancro do intestino delgado, uma vez que metade destes tumores compromete o duodeno, tem sido sugerida a endoscopia em portadores de mutações com início aos trinta anos de idade.<sup>4</sup>

Nos doentes com CG, a vigilância é ainda pouco consensual. As diretrizes emitidas pela Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal aconselham a endoscopia alta em doentes com SL, ainda que não existam dados que demonstrem o seu benefício como medida preventiva. Alguns autores recomendam o rastreio apenas em famílias com elevada incidência deste tipo de tumor. Outros autores recomendam o início do rastreio em todos os indivíduos de baixo risco com idade superior a 30 anos. Outros estudos recomendam, ainda, a vigilância apenas em países com elevada prevalência de CG como Coreia e Japão.<sup>11, 15,10</sup>

#### **1.4.Cancro Gástrico**

O CG é o quarto tipo de cancro mais comum e a segunda principal causa de morte por cancro em todo o mundo. A epidemiologia varia dramaticamente consoante a área geográfica, revelando taxas de prevalência claramente superiores na Ásia, particularmente na Coreia e Japão.<sup>17</sup> Apesar de não estar esclarecido o motivo destas diferenças, podem ser apontados fatores predisponentes como infeção por *Helicobacterpylori* e estilo de vida (dietas ricas em nitritos, alimentos fumados, alimentos em conserva e consumo excessivo de sal). Outros fatores de risco são

genericamente relacionados com o adenocarcinoma gástrico como gastrite atrófica/autoimune, tabagismo e obesidade.<sup>18</sup>

Embora se presuma que a maioria dos cancros gástricos sejam de natureza esporádica, cerca de 10% envolve uma componente familiar e cerca de 1-3% está associada a síndromes de cancro hereditário.

Para estudos genéticos do CG, o sistema de classificação histopatológica de Laurén é provavelmente o mais usado. Laurén divide os adenocarcinomas em dois grupos principais: intestinal (75%) e difuso (15-20%). Em contraste com o CG do tipo intestinal, que se apresenta na forma de úlceras ou massas, o CG difuso é caracterizado pela disseminação submucosa de células neoplásicas. Esta classificação revela-se útil na compreensão da etiologia da doença. Estudos indicam que o tipo intestinal é mais frequente na população geral e está altamente relacionado com fatores ambientais. Ao tipo difuso está geralmente associada uma etiologia genética. No entanto, existem dois estudos que mostram que na SL o tipo predominante é o intestinal (73-79%).<sup>13,18</sup>

A avaliação do histórico familiar para diagnóstico de cancro em familiares de primeiro e segundo grau é recomendada para todos os pacientes com CG. Adenocarcinomas gástricos foram observados numa variedade de síndromes de cancro hereditário para além da SL, incluindo a Síndrome de Li-Fraumeni (SLF), de Peutz- Jeghers (SPJ), Síndrome Polipose Juvenil (SPJ), e Polipose Adenomatosa Familiar (PAF).<sup>18</sup>

#### **1.4.1. Cancro Gástrico e a Síndrome de Lynch**

Atualmente, o CG compreende cerca de 6% dos cancros associados à SL, ao contrário do que acontecia há cerca de um século atrás, em que era o cancro mais frequente da síndrome. Como referido anteriormente, no estudo da incidência, a área geográfica pode ser de extrema importância. O CG nos países asiáticos é considerado endémico, ao passo que nos países ocidentais se observa um declínio na ocorrência de CG desde 1900. A taxa de incidência é muito inferior à do CCR e ocorre em idade mais avançada, com média de diagnóstico aos 56 anos.<sup>2,5</sup>

Estudos sugerem que o risco de CG também pode ser mais elevado em indivíduos do sexo masculino com mutação MSH2, bem como em mulheres com mutações em BRCA1 e BRCA2 associadas à Síndrome Hereditário de Cancro da Mama e Ovário. Dados emergentes sugerem, também, outros genes de cancro da mama envolvidos, incluindo CHEK2.<sup>2</sup>

*A priori*, o rastreio e caracterização adequados do CG permitem abordagens terapêuticas e preventivas apropriadas. No entanto, uma vez que as taxas de incidência e o risco de CG são pouco claros, o benefício de estratégias de vigilância é ainda controverso.<sup>5</sup>

Em Portugal, as taxas de incidência de CG são superiores à média dos restantes países ocidentais, revelando uma aproximação às dos países asiáticos. No entanto, a falta de estudos efetivos nesta matéria não elucida a associação deste tipo de cancro com a SL.<sup>19</sup>

Este trabalho tem como objetivo principal determinar a incidência de CG, bem como de outros tipos de cancro em famílias com SL em Portugal. Para seleção da amostra foram usadas bases de dados de doentes de algumas famílias seguidas no Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António (CHP-HSA), com diagnóstico de SL estabelecido.

## 2. Métodos

### 2.1 Seleção da Amostra

Foram incluídas no estudo famílias com SL identificadas pelos Critérios de Amesterdão clássicos e revistos e pelos Critérios de Bethesda. Em todos os indivíduos foi identificado o tipo de gene MMR envolvido: MLH1, MSH2, ou MSH6.

A amostra é formada por 25 famílias, com um total de 58 indivíduos, seguidas no Centro Hospitalar do Porto de 1992 até 2013.

Os dados de informação médica foram essencialmente recolhidos a partir do programa de aplicação informática *Cyrilic* do Serviço de Gastrenterologia do CHP. Este programa contém o heredograma e diversas informações sobre os doentes inscritos. Nos casos em que foi necessária informação adicional dos doentes foi também usado o programa SClinico do CHP.

### 2.2 Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo para o qual foram auferidas as seguintes variáveis: Idade; Género; Tipo de mutação; Diagnóstico de CCR, de CE, de CG e outros tumores (hepático, renal, ovário, etc.); Idade de diagnóstico; Data da última consulta; Óbito e Histórico familiar de cancro.

Durante a recolha de dados não foi possível conhecer todos os valores de todas as variáveis estudadas. Na idade de diagnóstico de CCR, estavam ausentes 6,45% dos dados; Na idade de diagnóstico de CE 28,57%; Na idade de diagnóstico de outros tumores 9,09% e na data da última consulta 1,72%. Estes valores foram considerados *missing* e não foram usados nos cálculos.

As datas recolhidas da última consulta dos doentes oscilam entre 2002 e 2014. Deste modo, o seguimento de determinados casos pode ter sido interrompido muito cedo, influenciando a avaliação das variáveis em estudo, como por exemplo o número de óbitos, que se presume ser mais elevado do que o número reportado.

### 3. Resultados

#### 3.1 Caracterização da Amostra

Da amostra de 58 indivíduos, 27 pertencem ao sexo feminino e 31 ao sexo masculino, com uma média de idades de  $55 \pm 12,6$  anos e mediana de 56,5 anos (23 – 76).

Das 25 famílias com mutação MMR identificada, 16 são portadoras de mutação HMSH2 com 63,8% do total de doentes, 8 de mutação HMLH1 com 27,6% e uma com mutação HMSH6, que corresponde a 8,6% dos casos.

Verificou-se que 1/58 (1,7%) dos doentes desenvolveu CG aos 54 anos. Este indivíduo apresentou histórico clínico de CCR aos 33 anos, com recidiva CCR pélvico-abdominoperineal aos 34 anos. Três familiares próximos faleceram devido a este tipo de cancro.

Dos 58 indivíduos estudados, 16 (27,6%) revelaram histórico familiar de CG e 55 (94,8%) histórico de CCR.

A maioria dos doentes 31/58 (54,4%) foi diagnosticada com CCR. A incidência nos indivíduos do sexo masculino é de 64,52%, com média de idades de  $46,6 \pm 10,5$  anos e mediana de 44 anos (31-76). No sexo feminino a incidência é de 40,74%, com média de idades de  $42,5 \pm 8,6$  anos e mediana de 41,5 anos (26-54). Verificou-se que em 3 famílias (com um total de 4 indivíduos) das 25 estudadas, não houve nenhum caso deste tipo de cancro. Nos restantes casos, o diagnóstico foi feito com uma média de cerca de  $45 \pm 10,1$  anos e mediana de 42 anos (26 – 76). Deste grupo, 20/31 (64,5%) possui mutação HMSH2, 10/31 (32,3%) mutação HMLH1 e 1/31 (3,2%) mutação HMSH6.

O CE foi diagnosticado em 7/27 (25,9%) das mulheres. A idade média de diagnóstico encontrada foi de  $51,6 \pm 4,3$  e mediana de 51 anos de idade. Destas doentes, 4/7 (57,1%) apresentam mutação no gene HMSH2, 2/7 (28,6%) no gene HMLH1 e 1/7 (14,3%) no gene HMSH6.

Outros tipos de tumores foram identificados em 11/58 (19%) dos casos. Dos 11 doentes, 10 (90,9%) apresentavam concomitantemente CCR (Tabela I). Deste grupo, 27,27% revelou envolvimento do trato urinário; 27,27% cancro de pele; 9,09% cancro do sistema hepato-biliar e 9,09% cancro da tiroide; 42,86% das mulheres desenvolveu cancro da mama e 28,57% cancro do ovário (Tabela II). A maioria dos doentes com tumores extracolónicos apresentou mutação do gene HMSH2 (63,64%), e igual incidência de mutação dos genes HMLH1 e HMSH6 (18,18%).

Até à data de realização do estudo foram reportados 7 óbitos na amostra selecionada (12,1%). Todos estes indivíduos sofriam de CCR, com diagnóstico realizado no mínimo nove anos antes do óbito. No entanto, as datas de última consulta dos doentes oscilam entre 2002 e 2014, com 70,2% dos casos entre 2011 e 2014 (66,7% em 2013 e 2014). Em um dos doentes não era conhecida esta informação (Tabela III).

Caraterísticas		Total, n	%	Idade média e desvio-padrão	Mediana
<b>População</b>		58		55,03±12,56	56,5
<b>Género</b>	Feminino	27	46,55	56,07±9,70	60
	Masculino	31	53,45	54,13±14,37	52
<b>Mutação</b>	MSH2	37	63,79		
	MLH1	16	27,59		
	MSH6	5	8,62		
<b>CG</b>		1	1,72		
<b>CCR</b>		31	53,45	45,20±10,12	42
<b>CE</b>		7	25,93	51,60±4,27	51
<b>Outros tumores</b>		11	18,96	52,50±9,58	56,5
<b>Histórico Familiar de CG</b>		16	27,59		
<b>Histórico Familiar de CCR</b>		55	94,83		

Tabela I. – Descrição das caraterísticas principais da amostra em estudo.

Outros Tumores extracolónicos	Total, n	%
<b>Trato urinário</b>	3	27,27
<b>Pele</b>	3	27,27
<b>Mama</b>	3	42,86
<b>Ovário</b>	1	28,57
<b>Hepato-biliar</b>	1	9,09
<b>Tiroide</b>	1	9,09

Tabela II. – Tipos de tumores extracolónicos e incidência na amostra em estudo.

Data Última Consulta	Total, n	%
<b>[2002-2005]</b>	10	17,54
<b>[2005-2008]</b>	2	3,51
<b>[2008-2011]</b>	5	8,77
<b>[2011-2014]</b>	40	70,18

Tabela III. – Datas da última consulta dos doentes.

#### 4. Discussão

Os resultados do presente estudo, quando comparados com observações prévias de estudos recentes, permitem a corroboração de determinados factos.

A SL está francamente associada a um risco elevado de desenvolvimento de CCR. Este tipo de tumor apresentou a incidência mais elevada, afetando mais de metade dos doentes, ainda que com valores mais baixos do que os esperados (53,5% para 60-70%). Quase todos os indivíduos da amostra apresentam histórico familiar deste tipo de cancro. No sexo masculino, a maioria desenvolveu CCR, com uma idade média semelhante à reportada em estudos anteriores.<sup>5,6</sup> No sexo feminino, a incidência foi inferior e o diagnóstico foi realizado em idades mais jovens que as dos homens. O segundo tipo de cancro mais frequente nas mulheres foi o CE, diagnosticado em idades mais avançadas que o CCR.

A incidência de CG tem um valor consideravelmente inferior ao valor descrito em outros estudos (1,7% para 5,8%).<sup>7</sup> No entanto, quase um terço dos doentes da amostra apresenta histórico familiar deste tipo de cancro.

Na avaliação dos cancros extracolónicos e corroborando estudos anteriores, a mutação do gene MSH2 está presente na maioria dos casos. Nos doentes com CCR a incidência deste tipo de gene envolvido é superior, ao contrário do que se verifica nesses mesmos estudos.<sup>3,10</sup> O facto de a amostra ser muito reduzida limita a avaliação da incidência de cancros extracolónicos. Ainda assim, é possível verificar que mais de 40% das mulheres desenvolveu cancro da mama.

Neste estudo podem ser apontadas algumas limitações. O facto de a amostra ser relativamente reduzida (n=58) e os indivíduos pertencerem a um número estreito de famílias (25) pode ter condicionado a análise feita. Esta amostra pode apresentar uma baixa variabilidade genética e ser, assim, pouco representativa da população geral com SL.

Outra limitação associa-se à ausência de um grupo de controlo. Para a avaliação de alterações da incidência dos diferentes tipos de cancro na SL foi necessário recorrer a resultados de outros estudos o que, mais uma vez, pode comprometer esta apreciação.

Por outro lado, o facto de uma parte dos doentes ter data de última consulta há mais de dez anos significa que existem dados desconhecidos. Isto pode representar um maior número de tumores por diagnosticar e maior número de óbitos. Deste modo, a incidência dos diferentes tipos de cancro pode não ser a real, particularmente no que se refere ao CG, já que a taxa de incidência resultou num número inferior ao

esperado. Do mesmo modo, o facto de o estudo integrar apenas doentes com SL confirmada pode explicar esta baixa incidência de CG, uma vez que foram excluídos casos de CG que poderiam estar associados à SL mas o diagnóstico da doença não foi realizado por não cumprirem os critérios necessários.

## **5. Conclusão**

Corroborando estudos anteriores, o presente estudo evidencia o elevado risco de desenvolvimento precoce de CCR e de CE associado à SL.

Relativamente ao CG, a incidência encontrada foi inferior à esperada. Contudo, tendo em consideração as limitações do estudo, presume-se que este valor possa estar subestimado e não represente o valor real da incidência de CG na SL em Portugal.

No entanto, estando o CG associado a uma interação complexa entre fatores ambientais e genéticos, permanece desconhecido o papel efetivo da SL no desenvolvimento deste tipo de cancro. Ainda assim, uma vez que Portugal apresenta uma prevalência próxima da dos países asiáticos, permanece plausível a realização de rastreio por endoscopia nos doentes diagnosticados com a síndrome com início em idades precoces.

Assim, são necessários estudos prospetivos adicionais relativos aos tópicos analisados que avaliem apropriadamente o risco de desenvolvimento de CG associado à SL em Portugal e possibilitem a elaboração de recomendações de rastreio adequadas.

## **6. Agradecimentos**

Um agradecimento especial ao Dr. Ricardo Marcos Pinto pela disponibilidade, e acima de tudo, pela motivação que desde o primeiro momento me transmitiu.

À Dra. Ângela Rodrigues, agradeço o apoio e a ajuda inestimável na recolha de dados. Estou certa de que sem a sua orientação o resultado não teria o mesmo valor.

À Dra. Mafalda Cruz, agradeço-te pela preciosa ajuda e lucidez.

À minha mãe, pelo enorme apoio e pela inigualável compreensão.

## 7. Bibliografia

1. Ahnen, D. and Axell, L. (2013). Clinical features of Lynch Syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer). Accessed on March 2014, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
2. Wolf, A.; Buchanan, A. and Farkas, L. (2013). Historical review of Lynch syndrome. *Journal of Coloproctology*; 33 (2): 95–110.
3. Lindor, M.; Petersen, M.; Hadley, W. et al. (2006). Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA*; 296:1507.
4. Vasen, H. (2007). Review article: the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Aliment Pharmacol Ther*; 26, Suppl 2: 113–126.
5. Capelle, L.; Grieken, N.; Lingsma, H.; Steyerberg, E. et al. (2010). Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology*; 138: 487–492.
6. Hendriks, Y.; Jong, A.; Morreau, H; Tops, C. et al. (2006). Diagnostic approach and management of lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. *CA Cancer J Clin*; 56: 213–225.
7. Lin-hurtubise, K.; Yheulon, C.; Gagliano, R. and Lynch, H. (2013). Excess of extracolonic non-endometrial multiple primary cancers in MSH2 germline mutation carriers over MLH1. *J. Surg. Oncol.* 108:433-7.
8. Rodríguez-Soler, M.; Érez-Carbonell, L.; Guarinos, C.; Zapater, P. et al. (2013). Risk of cancer in cases of suspected lynch syndrome without germline mutation. *Gastroenterology*; 144:926–932.
9. Lynch, H.T; Lynch, P.M; Lanspa, S.J; Snyder, C.L. et al. (2009). Review of the lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet.*; 76:1–18. 5.
10. Bonis, P.; Ahnen, D. and Axell, L. (2013). Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): Screening and management of patients and families. Accessed on March 2014, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
11. Kovacs, M.E.; Papp, J.; Szentirmay, Z.; Otto, S. et al. (2009). Deletions removing the last exon of TACSTD1 constitute a distinct class of mutations predisposing to lynch syndrome. *Hum Mutat.*; Feb;30(2):197-203.
12. Tutlewska, K.; Lubinski, J. and Kurzawski, G. (2013). Germline deletions in the EPCAM gene as a cause of lynch syndrome – literature review. *Hered Cancer ClinPract.*; Aug 12;11(1):9.

13. Vasen, H.; Blanco, I.; Aktan-Collan, K. et al. (2013). Revised guidelines for the clinical management of lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of european experts. *Gut.*; Jun;62(6):812-23.
14. Groover, S. and Syngal, S. (2009). Genetic testing in gastroenterology: Lynch syndrome. *Best Pract Res ClinGastroenterol.*; 23(2):185-96.
15. Aarnio, M. (2012). Clinicopathological features and management of cancers in lynch syndrome. *Patholog Res Int.*; 2012;2012:350309.
16. Meyer, L.; Broaddus, R. and Lu, K. (2009). Endometrial cancer and lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control.*; Jan;16(1):14-22.
17. Kim, C.; Chon, H.; Kang, B.; Kim, K. et al. (2013). Prediction of metachronous multiple primary cancers following the curative resection of gastric cancer. *BMC Cancer*; 13:394.
18. Raymond, V. and Stoffel, E. (2013). Advances in the genetics, screening, and treatment of familial upper gastrointestinal cancer syndromes. In: Ford, J. *2013 ASCO Educational Book*. Familial gastric and pancreatic cancers: diagnosis and screening; p.44-90.
19. Rosa, I.; Claro, I.; Lage, P.; Ferreira, S. et al. (2008). Importância e caracterização do carcinoma gástrico em famílias com diagnóstico ou suspeita de síndrome de lynch. *GE - J PortGastrenterol.*; 15: 56-62.