

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL  
EM CIENCIAS DA SAÚDE**

**Lauren Razzera Stefanon**

**PREVALÊNCIA DE CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA SÍNDROME  
DE LYNCH EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CANCER  
COLORRETAL ATENDIDOS NO HUSM**

Santa Maria, RS  
2018

**Lauren Razzera Stefanon**

**PREVALÊNCIA DE CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA SÍNDROME DE LYNCH  
EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CANCER COLORRETAL ATENDIDOS  
NO HUSM**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito para obtenção de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Virgínia Maria Cóser

Santa Maria, RS  
2018

Stefanon, Lauren  
PREVALÊNCIA DE CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA SÍNDROME DE  
LYNCH EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CANCER COLORRETAL  
ATENDIDOS NO HUSM / Lauren Stefanon.- 2018.  
58 f.; 30 cm

Orientador: Virginia Maria Cóser  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós  
Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2018

1. Síndrome de Lynch. 2. Critérios de Bethesda 3.  
Neoplasia colorretal 4. PREMM5 I. Cóser, Virginia Maria  
II. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

© 2018

Todos direitos reservados a Lauren Razzera Stefanon. A reprodução de partes ou do todo desse trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

**Lauren Razzera Stefanon**

**PREVALÊNCIA DE CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA SÍNDROME DE LYNCH  
EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CANCER COLORRETAL ATENDIDOS  
NO HUSM**

Dissertação apresentada ao Curso de  
Mestrado Profissional em Ciências da  
Saúde, da Universidade Federal de Santa  
Maria (UFSM, RS), como requisito para  
obtenção de **Mestre em ciências da Saúde.**

**Aprovado em 29 de março de 2018:**

---

**Virgínia Maria Cóser, Dr.<sup>a</sup> (UFSM)**  
(Presidente/Orientador)

---

**Maria do Carmo dos Santos, Dr.<sup>a</sup> (UNIFRA).**

---

**Maria Teresa Aquino de Campos Velho, Dr.<sup>a</sup> (UFSM)**

Santa Maria, RS  
2018

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Delmar e Margareth que sempre me incentivaram a ser uma profissional melhor e buscar sempre novas conquistas.

## **AGRADECIMENTOS**

A concretização deste trabalho ocorreu pelo incentivo e auxílio de algumas pessoas que merecem meus infinitos agradecimentos:

- a minha orientadora, Virginia, pelos ensinamentos, pela paciência e pela oportunidade de trabalharmos juntas;
- a meu pai, Delmar e minha mãe, Margareth pelo incentivo de sempre buscar meus sonhos, pelo apoio para torná-los realidade;
- ao Mateus, pelo apoio em horas necessárias;
- à Universidade Federal de Santa Maria, assim como o Serviço de Hemato Oncologia do HUSM proporcionar a realização desse estudo e meu crescimento profissional e pessoal;
- aos pacientes que aceitaram participar de desse trabalho;

Muito obrigada.

Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor, se lhe faltasse uma gota.

(Madre Tereza de Calcutá)

## RESUMO

### PREVALÊNCIA DE CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA SÍNDROME DE LYNCH EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CÂNCER COLORRETAL ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA

AUTORA: Lauren Razzera Stefanon  
ORIENTADORA: Virgínia Maria Cóser

A Síndrome de Lynch (SL) é responsável por 3 a 5 % dos diagnósticos de câncer colorretal. Esta síndrome de predisposição ao câncer apresenta herança autossômica dominante e é causada por mutações germinativas deletérias em genes responsáveis por corrigir erros de pareamento de bases do DNA. Sabendo da importância de identificar os indivíduos com essa síndrome como maneira de prevenção de neoplasia foi realizado um estudo transversal prospectivo descritivo, para reconhecer a prevalência dos critérios clínicos para SL em pacientes com diagnóstico de câncer colorretal tratados no Hospital Universitário de Santa Maria. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de câncer de cólon ou reto ocorridos no ano de 2015 e 2016, idade superior a 18 anos. Os dados foram coletados através de questionário com pacientes, com perguntas referentes à história familiar de neoplasia e características histopatológicas analisadas por meio do exame anatomopatológico do diagnóstico. Os pacientes que preencheram os critérios de Bethesda para SL foram encaminhados para avaliação complementar e pesquisados quanto à possibilidade de alterações genéticas em modelos matemáticos de predição como PREMM<sub>5</sub>, disponível online. A estatística foi por análise descritiva das variáveis quantitativas. No presente estudo foram selecionados 135 pacientes, dos quais 32% preencheram os critérios de Bethesda, dados semelhantes ao da literatura corrente. Podemos concluir com esse estudo, que a história clínica é uma ferramenta importante na identificação de pacientes em risco para SL. Deve ser vista como uma maneira de suspeição de pacientes com síndromes genéticas e como uma oportunidade de divulgação dessas doenças proporcionando um maior conhecimento na área médica dessas síndromes, porém, exames como a imunohistoquímica e a pesquisa de instabilidade de microssatélites também devem ser incluídos nessa investigação.

**Palavras Chave:** Síndrome de Lynch. Critérios de Bethesda. Neoplasia colorretal. PREMM<sub>5</sub>. História Familiar.



## ABSTRACT

### PREVALENCE OF CLINICAL CRITERIA FOR LYNCH SYNDROME IN PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF COLORRECTAL CANCER AT THE UNIVERSITY HOSPITAL OF SANTA MARIA

AUTHOR: Lauren Razzera Stefanon

ADVISOR: Virgínia Maria Cóser

Lynch Syndrome (SL) is responsible for 3 to 5% of colorectal cancer diagnoses. This syndrome of predisposition to cancer presents autosomal dominant inheritance and it is caused by deleterious germline mutations in genes responsible for correcting errors of DNA base pairing. Knowing the importance of identifying individuals with this syndrome as a way of preventing neoplasia, a prospective, descriptive cross-sectional study was conducted to recognize the prevalence of clinical criteria for SL in patients diagnosed with colorectal cancer treated at the Hospital Universitário de Santa Maria. The inclusion criteria were: diagnosis of colon or rectum cancer occurred in the year 2015 and 2016, age greater than 18 years. The data were collected through a questionnaire with patients, with questions regarding the family history of neoplasia and histopathological characteristics analyzed through anatomopathological diagnosis. Patients who met the Bethesda SL criteria were referred for further evaluation and screened for genetic alterations in mathematical prediction models such as PREMM5, available online. The statistical analysis was by descriptive analysis of the quantitative variables. In the present study, 135 patients were selected, of which 32% met the Bethesda criteria, data similar to the current literature. We can conclude from this study that clinical history is an important tool in identifying patients at risk for SL. It should be seen as a manner to suspect patients with genetic syndromes and as an opportunity to disseminate these diseases by providing greater knowledge in the medical field of these syndromes, however, exams such immunohistochemistry and microsatellite instability research should also be included in this research.

**Keywords:** Lynch Syndrome. Bethesda criteria. Colorectal cancer. PREMM<sub>5</sub>. History Familiy.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|       |  |
|-------|--|
| ASCO  | American Society of Clinical Oncology                        |
| HUSM  | Hospital Universitário de Santa Maria                        |
| INCA  | Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva     |
| NCCN  | National Comprehensive Cancer Network                        |
| PSF   | Programa de Saúde da Família                                 |
| SL    | Síndrome de Lynch  |
| SUS   | Sistema Único de Saúde                                       |
| MMR   | Mismatch repair  |
| MSI   | Instabilidade de microssatélites                             |
| HNPC  | Câncer colorretal não polipose                               |
| CCR   | Câncer colorretal  |
| IHQ   | Imunohistoquímica  |
| CB    | Critérios de Bethesda  |
| APAC  | Autorização de procedimento de alto custo                    |
| TCLE  | Termo de consentimento livre e esclarecido                   |
| TC    | Termo de confidencialidade                                   |
| EGAPP | Evaluation of Genomic Application in Practice and prevention |
| NHS   | National Institute for Health Research                       |

## LISTA DE ANEXOS

|   |    |
|---|----|
| Anexo A – Termo de consentimento livre e esclarecido..... | 49 |
| Anexo B – Termo de confidencialidade.....                 | 52 |
| Anexo C – Formulário de coleta de dados.....              | 53 |

## LISTA DE QUADROS

|  |    |
|--|----|
| Quadro 1 - Critérios de Amsterdam .....          | 18 |
| Quadro 2 - Critérios de Bethesda .....           | 19 |
| Quadro 3 - Critérios de Bethesda Revisados ..... | 20 |

## SUMÁRIO

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO .....</b>   | <b>14</b> |
| 1.1      | OBJETIVOS .....   | 15        |
| 1.2      | JUSTIFICATIVA.....  | 15        |
| <b>2</b> | <b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>                                 | <b>17</b> |
| <b>3</b> | <b>METODOLOGIA.....</b>   | <b>27</b> |
| 3.1      | ASPECTOS ÉTICOS .....   | 28        |
| <b>4</b> | <b>RESULTADOS .....</b>   | <b>29</b> |
| 4.1      | ARTIGO .....  | 29        |
| <b>5</b> | <b>CONCLUSÃO.....</b>   | <b>47</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS.....</b>   | <b>49</b> |
|          | <b>ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b> | <b>54</b> |
|          | <b>ANEXO B - TERMO DE CONFIDENCIALIDADE .....</b>                 | <b>57</b> |
|          | <b>ANEXO C – FORMULÁRIO DE PREENCHIMENTO DE DADOS .....</b>       | <b>58</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

Os cânceres colorretais (CCR) tratam-se de lesões malignas que acometem o cólon e o reto. É uma das neoplasias de maior incidência e mortalidade no Brasil. Conforme estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2016), estimou-se, para 2016, no Brasil, 16.660 casos novos de câncer de cólon e reto em homens e de 17.620 em mulheres compondo um risco estimado de 16,84 casos novos a cada 100 mil homens e 17,10 para cada 100 mil mulheres. Na região sul, o câncer colorretal ocupa um lugar de importância nas estatísticas, ocupando o 3º lugar entre os tumores mais frequentes (INCA, 2016).

Essa neoplasia atinge de maneira muito semelhante homens e mulheres, havendo uma leve predileção pelo sexo masculino, com maior incidência na sexta década de vida. Muitos fatores de risco estão associados ao câncer colorretal entre eles a dieta rica em gorduras, a carne vermelha, e pobre em vegetais; a obesidade, o sedentarismo, o diabetes mellitus, o tabagismo, a doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa) (HOFF, 2013). A maioria dos casos de neoplasia colorretal, cerca de 70 a 80%, ocorre de maneira esporádica, associada aos fatores de risco acima descritos. No entanto, parte dos cânceres colorretais ocorre devido a síndromes genéticas. São exemplos dessas síndromes, polipose familiar hereditária, Síndrome de Lynch (SL), síndrome de Muir-Torre, Turcot, Gardner, Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Peutz-Jeghers e polipose juvenil (HOFF; 2013).

A SL é responsável por 3 a 5 % dos diagnósticos de câncer colorretal. E seus portadores têm um risco aproximado de 80% de desenvolverem câncer colorretal (VASEN, 1996). Esta síndrome de predisposição a câncer apresenta herança autossômica dominante e é causada por mutações germinativas deletérias em genes responsáveis por corrigir erros de pareamento de bases do DNA (VALADÃO, 2008). Pacientes com a Síndrome de Lynch tem risco aumentado de desenvolver neoplasias colorretais e em outros sítios tais quais: endométrio, ovário, estômago, trato hepatobiliar, intestino delgado, pâncreas, cérebro, carcinoma de células transicionais do ureter e da pelve renal (VASEN, 1996).

O diagnóstico da SL consiste na avaliação de critérios clínicos e na pesquisa das mutações genéticas responsáveis pelo desenvolvimento da síndrome (FERREIRA, 2006). Os critérios clínicos são representados pelos Critérios de

Amsterdam e Bethesda (CB). Esses critérios consideram a idade precoce ao diagnóstico de neoplasia, menor ou igual a 50 anos, e a presença de familiares com diagnóstico de neoplasia colorretal ou outras neoplasias do espectro da SL. Os Critérios de Bethesda também consideram as características histopatológicas do tumor (VALADÃO, 2008).

O Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) é a referência no tratamento oncológico na região central do estado do Rio Grande do Sul. Os pacientes aqui referidos possuem tratamento oncológico global, no que diz respeito à quimioterapia, radioterapia, procedimentos cirúrgicos, acompanhamento nutricional e psicológico. As consultas para identificação de síndromes genéticas tem atualmente um enfoque de prevenção pessoal e familiar. Demandam consultas mais longas e um conhecimento específico que pode levar a diminuição dos casos de cânceres e da ansiedade em todo agregado familiar por passarem a ter informações precisas de suas doenças e não mais “crenças populares”.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Determinar a prevalência de pacientes com câncer colorretal que preencheram Critérios de Bethesda para investigação Síndrome de Lynch, tratados no Hospital Universitário de Santa Maria.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- 1) Identificar o perfil epidemiológico, no que se refere às características do câncer colorretal dos pacientes atendidos no HUSM.
- 2) Estimar a probabilidade de mutação patogênica nos pacientes em risco para SL através do modelo PREMM<sub>5</sub>.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

O conhecimento do perfil dos pacientes com câncer colorretal e a prevalência dos fatores de risco para SL representa uma janela de oportunidade para que a

investigação da herança genética faça parte do atendimento integral do paciente com câncer.

O reconhecimento dos pacientes com neoplasia colorretal que preenchem critérios para investigação de SL e, portanto, tem indicação de aconselhamento genético é fundamental para adoção de medidas de rastreamento intensivo para o paciente e seus familiares em situação de risco. Estas medidas possibilitam o diagnóstico precoce do câncer e podem reduzir o desenvolvimento de tumores modificando a história natural da doença.

A realização deste projeto de pesquisa se justificou pela necessidade de conhecer o perfil dos pacientes com diagnóstico de câncer colorretal no HUSM possibilitando identificar a proporção destes pacientes que necessitam investigação complementar quanto à presença de síndrome de Lynch. Estes dados são fundamentais, pois permitiram: (I) o conhecimento da necessidade local da organização de um serviço de aconselhamento genético em câncer; (II) a conscientização da comunidade médica acerca da proporção de pacientes com risco de apresentar SL e que não estão sendo investigados; (III) oferecer suporte adequado aos afetados pela SL.

A importância na investigação de pacientes com Síndrome de Lynch se encontra no fato que uma vez identificados, poder-se-á proceder com o aconselhamento genético, permitindo a realização de exames de rastreamento, cirurgias profiláticas e quimioprevenção, as quais diminuem tanto a incidência de câncer quanto a morbimortalidade associada às neoplasias que fazem parte do espectro da SL (BONIS, 2015). Também poderá ser ofertada aos familiares dos pacientes a investigação quanto à presença de mutação para SL.



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

São diversas as tentativas de promoção de saúde que visam prevenir a neoplasia colorretal, desde medidas higienodietéticas até a procura por grupos populacionais com maior propensão a desenvolver neoplasias. Em 1967, Henry Lynch descreveu oficialmente uma síndrome de predisposição ao câncer colorretal após observação de duas famílias norte americanas com sucessivos familiares acometidos por neoplasias (WOLF, 2013).

A SL trata-se de uma síndrome genética autossômica dominante que aumenta o risco de desenvolvimento de neoplasias colônicas e extracolônicas (endométrio, renal, gástrica, trato hepatobiliar e urotelial) (VASEN, 1996). A porcentagem de ocorrência de tumores colorretais é 70-80%, tumores de endométrio 50-60%; neoplasia de ovário 9-14%, neoplasia de estômago 13-19% (ROSSI, 2017). Essas neoplasias geralmente ocorrem em pacientes com menos de 50 anos. Sua prevalência chega a 3% de todos os casos de câncer colorretal (VALADÃO, 2008).

A SL é causada por mutações germinativas em um dos cinco genes relacionados ao sistema de reparo de erros de pareamento do DNA: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2* e *EPCAM* (FERREIRA, 2006). Alterações causadas nessa rota irão levar a repetições de nucleotídeos sem função estabelecida, o que chamamos de instabilidade de microssatélites (MSI). Os genes que costumam perder a sua função, que estão mais envolvidos na patogênese do câncer colorretal são o *MLH1* e *MSH2*, geralmente os casos são diagnosticados em idade mais precoce (AHNEN, 2015). Pacientes com mutação em *MLH1* apresentam uma propensão maior em desenvolver neoplasia de endométrio (KASTRINOS, 2014).

A mutação no gene *MSH6* é menos frequente (14-16%) e também apresentam um fenótipo menos intenso (KASTRINOS, 2014). Vários estudos têm analisado as variações nessa mutação, algumas ainda sem identificação de sua repercussão clínica. Algumas das expressões dessas mutações parecem ter relação com hábitos de vida dos pacientes (LICCARDO, 2017) (GERMINI, 2016).

A hipermetilação do gene *MLH1* está relacionada como causa da SL. Essa pode ocorrer em situações na quais existe perda da expressão da proteína MSH2/MLH1, sem mutações *MSH2/MLH1* detectáveis, isso ocorre em 6,3% dos casos e na presença de deleções no gene *EPCAM*. O desenvolvimento de CCR

costuma ser mais tardio, em torno dos 70 anos (NIESSEN, 2009) (KASTRINOS, 2014).

O diagnóstico da SL baseia-se na história familiar e na presença de história de neoplasias do espectro da SL na família. Critérios de Amsterdam 1, conforme QUADRO 1, foram criados em 1991, na tentativa de identificar indivíduos com SL (PINOL, 2005). A sensibilidade desse método é de 61% e sua especificidade é de 67% (VALADÃO, 2008). Devido aos critérios serem muito específicos, a eles foi acrescido o questionamento sobre presença de tumores extracolônicos, criando-se assim os Critérios de Amsterdam 2, conforme QUADRO 1. A sensibilidade desse método é de 22% e sua especificidade é de 98% (AHNEN, 2015).

O conhecimento das bases genéticas da SL, não deixou estabelecido quais pacientes de risco que mereceriam realizar testes genéticos. A pesquisa de MSI tornou-se uma importante ferramenta para identificação de pacientes que deveriam ser submetidos a esses testes (VALADÃO, 2008).

Quadro 1 – Critérios de Amsterdam

| <b>Critérios de Amsterdam I</b>   | <b>Critérios de Amsterdam II</b>   |
|---|--|
| Três ou mais familiares com CCR, um deles deve ser familiar em 1º grau dos outros dois. | Três ou mais familiares com neoplasias associadas à SL.                    |
| CCR envolvendo pelo menos duas gerações.  | Duas ou mais gerações afetadas, sendo um ser familiar em 1ª grau de outro. |
| Um ou mais casos de CCR diagnosticado antes dos 50 anos.                                | Um ou mais casos de CCR diagnosticado antes dos 50 anos.                   |
| Polipose adenomatosa familiar deve ser excluída.  | Polipose adenomatosa familiar deve ser excluída.                           |
|   | Os tumores devem ser verificados por análise histopatológica.              |

Fonte: WOLF, 2013, p.97

Os CB foram criados em 1996 da necessidade de triar os pacientes que devem ser submetidos à pesquisa de MSI e/ou testes genéticos, uma vez que os pacientes que preenchem esses critérios tem maior probabilidade de apresentarem

MSI (AHNEN, 2015). Os CB almejavam aumentar a sensibilidade do rastreio além de tentar definir quais pacientes apresentavam um maior risco para possuírem MSI (Quadro 2).

Quadro 2 – Critérios de Bethesda

|   |
|---|
| Pacientes com dois cânceres associados à SL, podendo ser CCR metacrônico ou sincrônico, ou associado a cânceres extra colônicos.  |
| Pacientes com CCR e familiar de 1º grau com CCR ou outro câncer associado à SL ou adenoma colônico (antes dos 40 anos), um dos cânceres deve ser diagnosticado antes dos 45 anos. |
| Indivíduos com CCR ou câncer de endométrio diagnosticado antes dos 45 anos.   |
| Indivíduos com neoplasia no cólon direito com características histopatológicas indiferenciadas, antes dos 45 anos.  |
| Indivíduos com CCR com característica de células em anel de sinete antes dos 45 anos.   |
| Indivíduos com adenomas diagnosticados antes dos 40 anos.   |

Fonte: WOLF, 2013, p.97

Os critérios de Bethesda Revisados foram apresentados em 2002, após algumas modificações que alteraram a idade do diagnóstico das neoplasias, de 45 anos para 50 anos, além de incluir a segunda geração de familiares e excluir a presença de adenomas (WOLF, 2013) (Quadro 3).

A presença de um dos critérios constitui indicação para realização de exame de triagem para SL. A triagem pode ser feita por dois métodos (I) através de exame de Imunohistoquímica (IHQ) em tecido tumoral, pela pesquisa de expressão de proteínas codificadas pelos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*; (II) através da pesquisa de MSI (UMAR, 2004).

### Quadro 3 - Critérios de Bethesda Revisados

|  |
|--|
| Indivíduos com CCR diagnosticado em idade inferior a 50 anos   |
| Indivíduos com CCR sincrônicos ou metacronicos, ou associação com outros tumores do espectro da SL, independente da idade.   |
| Indivíduos com CCR com características histológicas de instabilidade de alto grau (infiltrado linfocitário, reação Crohn-like, tumores mucinosos ou com diferenciação 'em anel de sinete' ou padrão de crescimento medular) diagnosticado em idade inferior a 60 anos. |
| Indivíduos com CCR e um ou mais parentes de primeiro grau com um tumor do espectro da SL, sendo um dos tumores diagnosticados em idade inferior a 50 anos.   |
| Indivíduos com CCR e dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com tumores do espectro da SL, independente da idade.   |

Fonte: VALADÃO, 2008, pg.456

A MSI é um indicador do fenótipo de defeitos no sistema de reparo do DNA. Uma vez que 90% dos casos de SL (PIÑOL, 2008) apresentam-se com MSI, este se torna um marcador para selecionar pacientes que devem ser submetidos a testes genéticos (AHNEN, 2015). Sua análise é realizada pela comparação de sequências de microssatélites das células tumorais com as do tecido normal. Podendo ocorrer deleções ou inserções na região do microssatélite do cromossomo. Existem alguns marcadores específicos para definir a MSI como BAT 25, BAT 26, D5S346, D2S123 D17S250, entretanto outros marcadores como NR - 21 NR - 24, MONO - 27 também podem ser usados (COELHO, 2017). A MSI é classificada de acordo com o número de marcadores onde for detectada instabilidade, em MSS (estável) quando nenhum marcador mostra instabilidade, MSI-L (baixa) quando se observa instabilidade em um marcador, e MSI-H (alta) quando houver instabilidade em dois ou mais marcadores. Variabilidade entre estes dois clones celulares indica MSI (VALADÃO, 2008) (BOLAND, 1998).

Alguns modelos matemáticos foram criados para avaliar a probabilidade de mutações genéticas associadas à SL. Esses modelos de predição também podem ser utilizados para selecionar pacientes com indicação de testes genéticos, entre eles o MMR Predict Model, (uso de regressão logística) o MMRPRO (uso do teorema de Bayes) e o PREMM (uso da regressão logística multivariada). Tratam-se

softwares, disponíveis online que calculam a probabilidade do paciente em estudo apresentar mutações presentes na SL. Quando comparados, o PREMM e MMRPRO se destacam como melhores em relação ao MMR PREDICT. O PREMM<sub>1, 2,6</sub> parece ter vantagem em estimar portadores nas mutações nos genes *MLH1* e *MSH2*, além de ser mais facilmente aplicado. (KASTRINOS, 2016). Alguns estudos foram realizados para comparar esses modelos, o MMRPRO parece se mostrar o melhor, no entanto, ele requer dados mais específicos da história familiar o que pode dificultar o seu uso (PIÑOL, 2008). O uso desses modelos em pacientes com diagnóstico em neoplasia de endométrio parece ser inferior em relação a pacientes com diagnóstico de neoplasia colorretal (MERCADO, 2012). Um estudo avaliou o custo efetividade desses modelos de predição como rastreio inicial para SL, mostrando que essa pode ser uma estratégia aceitável, no entanto pacientes sem história familiar adequada devem ser investigados de maneira habitual com pesquisa por IHQ ou MSI (SADEGUI, 2012).

A primeira versão do modelo PREMM<sub>1,2</sub> visava estabelecer conexões entre os dados da história pessoal de cada paciente associado ao risco de apresentar mutações nos genes *MLH1* e *MSH2* através de análises de regressão. Essas evidenciaram que características como diagnóstico de câncer colorretal ou de endométrio e a presença de mais de dois diagnósticos de CCR foram fatores preditores fortes para a mutação nesses genes, sua sensibilidade e especificidade são respectivamente 94% e 29% (BALMANÃ, 2006). Pacientes com escores maiores ou iguais a 5% teriam indicação de testes moleculares e aconselhamento genético. Um estudo analisou o uso de PREMM<sub>1, 2</sub> sozinho ou em associação com IHQ e MSI, demonstrando sua efetividade para indicar testes moleculares para paciente com CCR que não foram previamente selecionados (BALAGUER, 2008).

Em 2011, o PREMM<sub>1,2,6</sub>, foi acrescentado a probabilidade de mutação do gene *MSH6*, conforme dados da história familiar, além disso ele discriminava a probabilidade de mutação em cada gene individualmente. No entanto, sua capacidade para detecção de mutações no gene *MSH6* foi baixa. O risco associado quando maior ou igual a 5%, possui indicação de investigação molecular, sabe-se que valores acima de 15% são mais específicos, porém perde-se em sensibilidade de rastreio (KASTRINOS, 2011). Uma vez que não há consenso sobre a melhor maneira de rastreio para pacientes em risco para SL, um estudo avaliou uso

combinado do PREMM<sub>1,2,6</sub> e IHQ ou MSI, com resultados positivos para essas combinações (KASTRINOS, 2013).

A nova atualização, o PREMM<sub>5</sub>, desenvolvido pelo Hospital Dana Faber, está disponível *online* pelo endereço na *web*: < <http://premm.dfci.harvard.edu/> >. Essa ferramenta auxilia a distinguir os carregadores dos não carregadores das mutações presentes na SL, ajudando dessa maneira na tomada de decisões clínicas (KASTRINOS, 2017). Nessa última versão do PREMM<sub>5</sub>, atualizada em 2017, acrescentou-se a probabilidade de mutações para *EPCAM* e *PMS2*. Quando comparado ao MMR predict o PREMM pareceu inferior para estimar mutações no *PMS2*. Para estimação de *MLH1*, *MSH2* ambos tiveram resultados semelhantes. Estudos comparativos sugerem que a inclusão de dados a cerca da localização tumoral pode melhorar essa estimativa (GOVERDE, 2017).

Muitas instituições tentaram avaliar qual a melhor estratégia para rastrear pacientes em risco para SL. Atualmente, com o desenvolvimento das técnicas de pesquisa genética, sabe-se das restrições dos critérios clínicos e do conhecimento de padrões de genotípicos com menor expressão clínica. Uma das propostas que atualmente é bem aceita é a realização de pesquisa da MSI e ou IHQ para proteínas do MMR, para todos os pacientes com diagnóstico recente de neoplasia colorretal. O National Institute for Health Research (NHS) em seus protocolos sugere que tanto MSI quanto a IHQ podem ser usadas para identificar pacientes em risco para SL, entretanto, há heterogeneidade dos métodos entre os estudos avaliados e poucos estudos avaliando custo efetividade. Outro ponto que deve ser considerado é a pesquisa por amplos painéis de genes, como New Generation, no entanto, essa conduta ainda necessita mais estudos (SNOWSILL, 2014) (SNOWSILL, 2017).

O Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP, 2009) é favorável à pesquisa de MSI, que possui de 80 a 91% de sensibilidade e especificidade de 90% para portadores de mutações *MLH1* e *MSH2*; a sensibilidade avaliação por imunohistoquímica para genes do *mismatch repair* é 83% e sua especificidade é de 89%. A história familiar é menos eficaz para diagnosticar SL que outras medidas como IHQ. A EGAPP não indica a história familiar como fator para excluir indivíduos recentemente diagnosticados com câncer colorretal de testes genéticos (BERG, 2009).

Porém, na prática, existem barreiras para adequada investigação de pacientes com SL, tanto para oncologistas, quanto para clínicos gerais entre elas estão a dificuldade de realizar uma adequada historia familiar, seja por falta de tempo disponível nos atendimentos, seja por falta de protocolos que orientem a adequada coleta de dados completos. Além disso, o desconhecimento das técnicas de biologia molecular e da própria Síndrome de Lynch por clínicos dificulta o rastreio. Outro ponto a ser considerado é a falta de amplo acesso as técnicas de pesquisa genética (SPERBER, 2016).

A pesquisa de MSI como rotina para rastreamento para indivíduos em risco para SL pode ser utilizada. No entanto, deve-se avaliar adequadamente o processo de análise e os painéis utilizados para sua identificação para dessa maneira obter resultados mais fidedignos. Também é importante lembrarmos que a MSI pode ocorrer em casos de CCR esporádicos, principalmente com o aumento da idade dos indivíduos, o que pode apresentar falsos positivos (COELHO, 2017).

Uma revisão de estudos que buscavam avaliar métodos para rastreamento para indivíduos em risco para SL mostrou que ainda existem muitas diferenças nesse quesito. Tanto no tipo de exames e na maneira de realiza-los, quanto nos profissionais envolvidos nos programas de rastreamento (TOGNETTO, 2017).

A avaliação da acurácia dos CB para determinar a presença de MSI foi representada por alguns estudos. Em um deles, duzentos e oitenta e sete (23,5%) pacientes preencheram os CB, noventa e um (7,4%) pacientes apresentaram MSI (PIÑOL, 2008). Em outro estudo, foram investigados 47 pacientes com diagnóstico de CCR que preenchiem pelo menos um CB, pelo menos 34% dos pacientes possuíam MSI; relacionando-se positivamente com a idade precoce ao diagnóstico. Esse estudo demonstrou que os CB podem ser uma alternativa de baixo custo para triar pacientes para investigação genética, principalmente no contexto da saúde publica (CUTAIT, 2002) (DA SILVA, 2015).

Os critérios clínicos são uma estratégia importante para identificar aqueles indivíduos com maiores chances de serem portadores de mutações patogênicas. No entanto, critérios muito restritivos, como os critérios de Amsterdam, podem ocultar pacientes que teriam alterações moleculares que pertencem a SL (DA SILVA, 2015). Sendo assim umas das recomendações atuais, consiste em testar todos pacientes

com neoplasia colorretal, com imunohistoquímica para proteínas do sistema de reparo do DNA, em pacientes até 70 anos (VASEN 2013) (VINDIGNI, 2016).

A IHQ é um exame acurado para detectar perda de proteínas do MMR, porém ele pode falhar em detectar alguns casos, diminuindo as chances de diagnóstico. Essa definição é importante para que a pesquisa de indivíduos suspeitos não se baseie em um único teste. (BRENNAN, 2017). Para a triagem, a IHQ é quase igualmente sensível ao MSI, mas IHQ está mais prontamente disponível e ajuda a direcionar testes de genes. Limitando a análise do tumor para pacientes que preencham os critérios de Bethesda não identificaria 28% (ou uma em cada quatro) casos de LS (HAMPEL, 2008). A pesquisa a todos pacientes com CCR tem benefícios com custos aceitáveis. Se realizadas adequadamente o rastreio, o seguimento com exames de rotina (colonoscopia) e cirurgias profiláticas a, redução de mortes pode ser de 42% (LADABAUM, 2011).

Com o desenvolvimento das técnicas de biologia molecular e IHQ a medicina tem presenciado uma grande mudança para o diagnóstico da SL. Alguns protocolos foram desenvolvidos para tentar orientar a coleta da história familiar, uma vez que ela é fundamental para o reconhecimento de pacientes em risco para síndromes genéticas. Para dados mínimos de uma história familiar, é importante questionarmos a idade do primeiro tumor, tipo de tumor, sua origem materna ou paterna e pelo menos duas gerações devem ser investigadas (LU, 2014).

Estudos realizados em populações hispânicas mostram proporção semelhante nas mutações dos genes do MMR, cerca de 60%. Quando avaliados pelos CB, 38,5% preencheram pelo menos um critério (RICKER, 2017). Outro estudo, realizado com banco de dados do Registro de Câncer Colorretal Hereditário do departamento de cirurgia pélvica do Hospital AC Camargo, São Paulo, caracterizou 116 famílias dos suspeitos de síndrome de Lynch. Os pacientes foram selecionados pelos Critérios de Amsterdam I e II e pelos critérios de Bethesda. Foram detectados 45 (38,8%) mutações, 25 no gene *MSH2*, 15 no *MLH1*, quatro no *MSH6*, um no *PMS2* e 11 variantes de significância desconhecida.

Nos últimos anos, o conhecimento das bases moleculares do câncer colorretal foi expandido, mas ainda existem dificuldades para identificar famílias com SL. Essa dificuldade também foi observada em estudo com pacientes hispânicos (DA SILVA, 2015).



Um hospital do sul país também realizou uma estimativa, dos pacientes em risco para SL. Foram selecionados 212 pacientes, 47,2% preencheram os CB; 20% possuíam características histológicas de MSI (SANTOS 2011).

ROSSI, em 2017, realizou um estudo multicêntrico que avaliou pacientes da América Latina, e, demonstrou que 41% dos pacientes brasileiros, 31% pacientes peruanos e nenhum paciente mexicano preencheu os CB, as mutações nos genes *MLH1* e *MSH2* foram as mais prevalentes.

Nas últimas décadas, a América Latina tem evoluído na investigação e organização de grupos especializados em pesquisa genética. Porém ainda é necessário um maior incentivo do governo e um maior conhecimento na área médica sobre essa temática (VACCARO, 2016).

Outro estudo mostra a experiência de sua instituição em realizar rastreamento para SL por pesquisa de imunohistoquímica para as proteínas do MMR e pela pesquisa de mutação para o gene EGFR. O estudo avaliou 486 pacientes, nos quais houve perdas da expressão das proteínas do MMR em 73 (15%), desses 28 foram classificados como potenciais carreadores da SL (ZUMSTEIN, 2016).

A importância desse rastreamento consiste em descobrir quais pacientes e seus familiares são portadores de SL e, portanto, devem ser encaminhados para aconselhamento genético e para políticas de prevenção de neoplasia. Segundo National Comprehensive Cancer Network (NCCN) em publicação de 2017, portadores de mutações genéticas características da SL devem ser monitorados com colonoscopia anual a partir dos 20-25 anos ou mais precocemente se o caso familiar ocorrer antes dos 19 anos. Para neoplasias de ovário e endométrio, as pacientes devem ser orientadas quanto a sangramento vaginal disfuncional, naquelas com prole completa a salpingo-ooforectomia como cirurgia redutora de risco pode ser uma opção. Esses são alguns exemplos de como pode ser realizado o acompanhamento de pacientes com SL na tentativa de evitar ou diagnosticar precocemente as neoplasias (PROVENZALE, 2017).

As recomendações da Multi Society Task Force para prevenção de neoplasias associadas à SL são que pacientes com SL devam ser rastreados para CCR, câncer de endométrio, câncer gástrico e câncer de ovário. Familiares em primeiro grau de pacientes com SL e portadores de SL devem realizar colonoscopia a cada um ou dois anos, iniciando aos 20 ou 25 anos, caso a idade do primeiro

diagnóstico seja antes dos 25 anos os exames devem iniciar de dois a cinco antes. Exame pélvico anual e ecografia transvaginal devem ser realizadas anualmente a partir dos 30 ou 35 anos para rastreio de neoplasia de endométrio e ovário. Endoscopia digestiva alta e exame qualitativo de urina podem ser realizados anualmente a partir dos 30 ou 35 anos para rastreio de neoplasia gástrica e urotelial, respectivamente (GIARDIELLO, 2014).

Medidas profiláticas como histerectomia e ooforectomia bilateral podem ser recomendadas em mulheres acima dos 40 anos com prole completa. Colectomia total pode ser considerada em pacientes com CCR com impossibilidade de tratamento endoscópico da lesão. Até o momento, não há consenso sobre uso profilático do ácido acetilsalicílico (GIARDIELLO, 2014).

Segundo, O American College Gastroenterology o rastreamento deve iniciar aos 20 a 25 anos para indivíduos com mutações em *MLH1* e *MSH2* e aos 25 - 30 anos para indivíduos com mutações em *MSH6* e *PMS6*, e deve ser feito por meio de colonoscopia a cada um ou dois anos. O rastreamento para câncer endometrial e ovário não está bem estabelecido podendo ser realizado por meio de ecografia transvaginal ou biopsia de endométrio anualmente. Cirurgias profiláticas e uso de ácido acetilsalicílico devem ser avaliadas caso a caso (SYNGAL, 2014).

Ainda existem muitas dúvidas a serem esclarecidas no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com SL. A história clínica associada às novas tecnologias poderá diminuir o risco de desenvolvimento de neoplasia nesses pacientes.

### 3 METODOLOGIA

Foi realizado um estudo transversal prospectivo descritivo. A população alvo foi de pacientes com câncer de cólon ou reto diagnosticados, entre janeiro de 2015 e dezembro de 2016, no HUSM, localizado na região centro do Rio Grande do Sul, na cidade de Santa Maria.

O recrutamento dos pacientes foi obtido a partir de autorização para procedimento de alto custo (APACs), liberadas para quimioterapia e, exames anatomopatológicos registrados no Serviço de Patologia da Universidade Federal de Santa Maria.

A participação no estudo foi facultada a todos os indivíduos que iniciaram tratamento para câncer colorretal, fosse esse cirúrgico ou quimioterápico ou apenas seguimento clínico de janeiro de 2015 e dezembro de 2016 no HUSM, conforme os critérios de inclusão e exclusão.

- **Critérios de Inclusão:** pacientes com diagnóstico de câncer de cólon ou reto confirmado entre janeiro de 2015 e dezembro de 2016, ter idade superior a 18 anos, assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

- **Critério de exclusão:** pacientes que não desejaram participar, incapacidade cognitiva ou psicológica para responder o questionário e pacientes que evoluíram para óbito nesse período.

O instrumento de coleta de dados foi preenchido durante consulta médica e através da revisão do prontuário médico (ANEXO C). As consultas foram realizadas em consultório médico no HUSM. O próprio pesquisador foi responsável pelas mesmas.

O formulário consistiu em perguntas relacionadas à história familiar de neoplasia com vistas à elaboração do heredograma. Também foram coletados dados epidemiológicos (sexo, idade, cidade de procedência, fatores de risco para câncer colorretal), características clínicas e histopatológicas do tumor ao diagnóstico e informações referentes ao tratamento inicial.

Os dados foram digitados em uma base de dados no Excel (Microsoft Office), no qual também foram realizadas as análises estatísticas. Foi realizada análise descritiva das variáveis quantitativas (média e mediana).

### 3.1 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa comprometeu-se com a confidencialidade das informações identitárias dos sujeitos da pesquisa através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A) e do Termo de Confidencialidade (TC) (Anexo B). Todos os dados a respeito dos sujeitos da pesquisa serão mantidos em absoluto sigilo, no intuito de preservar a identidade dos indivíduos, conforme a RESOLUÇÃO CNS n° 466/12. O TCLE foi assinado em duas vias, uma das quais ficou com o participante da pesquisa. O presente estudo foi encaminhado para avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa, sendo aprovado sob a inscrição: CAAE 58276516.20000.5346.

Os dados do estudo foram baseados em consulta médica com o preenchimento de um formulário próprio em anexo (ANEXO C) com os pacientes que aceitaram participar do mesmo.

## **4 RESULTADOS**

Os resultados assim como suas conclusões serão apresentados sobre a forma de artigo científico, descrito abaixo conforme as normas de submissão para o Brazilian Journal of Oncology.

### **4.1 ARTIGO**

## **PREVALÊNCIA DE CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA SÍNDROME DE LYNCH EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CÂNCER COLORRETAL ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA**

Stefanon, L.R., Cóser, V; M.

**Objetivo:** A Síndrome de Lynch (SL) é responsável por 3 a 5 % dos diagnósticos de câncer colorretal. Esta síndrome de predisposição ao câncer apresenta herança autossômica dominante e é causada por mutações germinativas deletérias em genes responsáveis por corrigir erros de pareamento de bases do DNA. Sabendo da importância de identificar os indivíduos com essa síndrome como maneira de prevenção de neoplasia foi realizado um estudo transversal prospectivo descritivo, para reconhecer a prevalência dos critérios clínicos para SL em pacientes com diagnóstico de câncer colorretal tratados no Hospital Universitário de Santa Maria. **Métodos:** Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de câncer de cólon ou reto ocorridos no ano de 2015 e 2016, idade superior a 18 anos. Os dados foram coletados através de questionário com pacientes, com perguntas referentes à história familiar de neoplasia e características histopatológicas analisadas por meio do exame anatomopatológico do diagnóstico. Os pacientes que preencheram os critérios de Bethesda para SL foram encaminhados para avaliação complementar e pesquisados quanto à possibilidade de alterações genéticas em modelos matemáticos de predição como PREMM<sub>5</sub>, disponível online. A estatística foi por análise descritiva das variáveis quantitativas. **Resultados:** No presente estudo foram selecionados 135 pacientes, dos quais 32% preencheram os critérios de Bethesda, dados semelhantes ao da literatura corrente. **Conclusão:** Podemos concluir com esse estudo, que a história clínica é uma ferramenta importante na identificação de pacientes em risco para SL. Deve ser vista como uma maneira de suspeição de pacientes com síndromes genéticas e como uma oportunidade de divulgação dessas doenças proporcionando um maior conhecimento na área médica dessas síndromes, porém, exames como a imunohistoquímica e pesquisa de instabilidade de microssatélites também devem ser incluídos nessa investigação.

**Palavras Chave:** Síndrome de Lynch. Critérios de Bethesda. Neoplasia colorretal. PREMM<sub>5</sub>. História Familiar.

**ABSTRACT****PREVALENCE OF CLINICAL CRITERIA FOR LYNCH SYNDROME IN PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF COLORRECTAL CANCER AT THE UNIVERSITY HOSPITAL OF SANTA MARIA**

Stefanon, L.R., Cóser, V; M.

Background: Lynch Syndrome (SL) is responsible for 3 to 5% of colorectal cancer diagnoses. This syndrome of predisposition to cancer presents autosomal dominant inheritance and it is caused by deleterious germline mutations in genes responsible for correcting errors of DNA base pairing. Knowing the importance of identifying individuals with this syndrome as a way of preventing neoplasia, a prospective, descriptive cross - sectional study was conducted to recognize the prevalence of clinical criteria for SL in patients diagnosed with colorectal cancer treated at the Hospital Universitário de Santa Maria. Methods: The inclusion criteria were: diagnosis of colon or rectum cancer occurred in the year 2015 and 2016, age greater than 18 years. The data were collected through a questionnaire with patients, with questions regarding the family history of neoplasia and histopathological characteristics analyzed through anatomopathological diagnosis. Patients who met the Bethesda SL criteria were referred for further evaluation and screened for genetic alterations in mathematical prediction models such as PREMM5, available online. The statistical analysis was by descriptive analysis of the quantitative variables. Results: In the present study, 135 patients were selected, of which 32% met the Bethesda criteria, data similar to the current literature. Conclusion: We can conclude from this study that clinical history is an important tool in identifying patients at risk for SL. It should be seen as a manner to suspect patients with genetic syndromes and as an opportunity to disseminate these diseases by providing greater knowledge in the medical field of these syndromes, however, exams such as immunohistochemistry and microsatellite instability research should also be included in this research.

**Keywords:** Lynch Syndrome. Bethesda criteria. Colorectal cancer; PREMM<sub>5</sub>, History Family.

## Introdução

A Síndrome de Lynch (SL) é uma doença de origem genética autossômica dominante, sendo a causa mais comum de câncer colorretal não esporádico. Sua incidência é de cerca de 3% dos casos novos de câncer colorretal. Os portadores dessa Síndrome possuem uma maior predisposição a outros tipos de neoplasia, como, tumores colorretais, endométrio, ovário, estômago, pâncreas, vias biliares, tumores uroteliais, de sistema nervoso central e de glândulas sebáceas. As alterações nos genes de reparo do DNA, *mismatch repair*, estão envolvidas na patogênese da SL. Os principais genes envolvidos são *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2* e *EPCAM*<sup>(1-6)</sup>.

O diagnóstico da SL consiste na avaliação de critérios clínicos e na pesquisa das mutações genéticas responsáveis pelo seu desenvolvimento. Os aspectos clínicos são descritos pelos Critérios de Amsterdam (CA) e Critérios de Bethesda (CB)<sup>(7-10)</sup>. A pesquisa das mutações pode ser feita, inicialmente, por imunohistoquímica em tecido tumoral, pela pesquisa de expressão de proteínas codificadas pelos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*; e através da pesquisa de instabilidade de microssatélite (MSI)<sup>(11-23)</sup>, para rastreamento ou por sequenciamento genético, esse último é essencial para diagnóstico definitivo da SL.

Uma revisão de estudos que buscavam avaliar métodos para rastreamento para indivíduos em risco para SL mostrou que ainda existem muitas diferenças nesse quesito. Tanto no tipo de exames realizados, e na maneira como são realizados, quanto nos profissionais envolvidos nos programas de rastreio<sup>(24-27)</sup>.

Métodos de probabilidades também são uma alternativa para tentar selecionar os pacientes com maior risco para possuírem mutações do MMR. O PREMM<sub>5</sub> e MMRpro são os mais testados e com melhores resultados para estimar, principalmente, as mutações em *MLH1* e em *MSH2*<sup>(28-30)</sup>.



O propósito deste estudo foi avaliar o perfil dos pacientes com câncer colorretal que preencheram os CB, como maneira de incentivo para o rastreamento dos pacientes com SL. Uma vez que, conhecidos quem são as pessoas sob risco para SL, pode-se realizar medidas de prevenção do desenvolvimento das neoplasias.

### **Materiais e métodos**

Tratou-se de um estudo prospectivo descritivo, transversal para o qual, foram selecionados 135 pacientes com câncer cólon ou reto no Hospital Universitário de Santa Maria diagnosticados entre janeiro de 2015 e dezembro de 2016.

Os indivíduos compareceram a uma consulta médica e responderam a um instrumento para construção do heredograma e avaliação conforme os CB, como mostra o Quadro 1. A revisão de prontuário foi realizada para complementação dos dados como tipo, localização e achados histológicos do tumor.

Após a coleta os dados foram digitados em uma planilha do Excel, e as porcentagens foram calculadas para descrição das características da população. Os pacientes que preencheram os CB também tiveram seus dados avaliados por meio da plataforma online do PREMM<sub>5</sub> model (Prediction Model for Gene Mutations), disponibilizado pelo Dana Farber Cancer Institute. Que está disponível *online* pelo endereço na *web*: <http://premm.dfci.harvard.edu/>.

O presente estudo foi encaminhado para avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa, sendo aprovado sob a inscrição: CAAE 58276516.20000.5346. Foi aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido a todos pacientes que participaram.

Os pacientes que possuíam indicação de investigação genética complementar foram encaminhados ao Serviço de Genética Médica do Hospital Universitário de Santa Maria.

## Resultados

O perfil clínico dos 135 pacientes com câncer colorretal está detalhado na Tabela 1. Preencheram os critérios de Bethesda 44 (32,5%) dos 135 pacientes sendo 29 (65,91%) homens e 15 (34,09%) mulheres. Foram identificados por um ou mais CB que estão relacionados na Tabela 2.

Todos os pacientes tiveram anatomopatológicos confirmando adenocarcinoma de cólon. Tumores com subtipo mucinoso, característicos da SL, foram encontrados em sete (15,91%) pacientes. Quanto ao sítio primário da neoplasia, seis (13,64%) pacientes possuíam tumores no cólon ascendente; três (6,82%) no cólon transverso; um (2,27%) no cólon descendente; 11 (25%) no cólon sigmoide, 18 (49,91%) no reto; dois (4,55%) no ceco e três (6,82%) pacientes com tumores sincrônicos. Além disso, outros dois pacientes foram identificados como portadores de polipose adenomatosa familiar.

Quando esses 44 pacientes foram avaliados pelo PREMM<sub>5</sub>, 35 pacientes teriam indicação de prosseguir investigação genética; sendo que 24 (17,78%) deles eram homens e 11 (8,15%) eram mulheres.

Considerando-se os pacientes que tiveram indicação de avaliação genética conforme o modelo de probabilidade PREMM<sub>5</sub>, foi analisada sua relação com os CB: 13 (37,5%) pacientes preencheram o primeiro Critério de Bethesda; três (8,57%) preencheram o segundo critério de Bethesda; dois (5,71%) preencheram o terceiro Critério de Bethesda; três (8,57%) preencheram o quarto Critério de Bethesda; seis (17,14%) preencheram o quinto Critério de Bethesda. Sete (20%) preencheram dois critérios e um (2,86%) preencheu três critérios (Gráfico 1).

Se considerarmos que todos os 44 pacientes selecionados para investigação para SL, têm 266 familiares em primeiro grau o número de indivíduos que teriam benefício pelo alerta, de rastreamento precoce para evitar o desenvolvimento de uma neoplasia seria bem maior. É

importante lembrar que nem todos os familiares de pacientes com SL serão acometidos pela síndrome, sendo que os não portadores apresentarão o risco semelhante à população em geral.

Cinco pacientes tiveram uma probabilidade maior que 10% de serem carreadores de mutações envolvidas na Síndrome de Lynch. Entre esses, os Critérios de Bethesda que estavam envolvidos foram aqueles que selecionavam pacientes por idade inferior a 50 anos ao diagnóstico de câncer colorretal (três pacientes) e indivíduos com câncer colorretal e dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com tumores do espectro da SL, independente da idade (um paciente), um paciente preencheu esses dois critérios. Todos esses pacientes que possuíam indicação de investigação genética complementar foram encaminhados ao Serviço de Genética Médica do Hospital Universitário de Santa Maria, apesar desta instituição ainda não possuir nenhum método para detecção das mutações da SL.

### **Discussão**

A SL é umas causas genéticas mais comuns de câncer colorretal, além de predispor a outras neoplasias. Muitos estudos tem avaliado a melhor maneira de abordar os pacientes em risco para SL. Da história clinica, através dos Critérios de Amsterdam e Critérios de Bethesda, até pesquisa dos genes mutados, são algumas das possibilidades em estudo.

Um das grandes discussões da atualidade é qual a melhor estratégia de rastreio para pacientes em risco para SL. Uma revisão de estudos que buscavam avaliar métodos para rastreamento para indivíduos em risco para SL mostrou que ainda existem muitas diferenças nesse quesito. Tanto no tipo de exames realizados e na maneira como são realizados, quanto nos profissionais envolvidos nos programas de rastreio <sup>(21)</sup>.

Optou-se por rastrear os pacientes através dos Critérios de Bethesda Revisados, por se tratarem de critérios com uma sensibilidade maior, capaz de abranger um número maior de indivíduos. Nesse estudo, 32,5% dos pacientes preencheram os Critérios de Bethesda, e,

portanto, possuíam indicação de prosseguir investigação genética, dado semelhante a outras populações estudadas<sup>(32-34)</sup> (Tabela 3).

Estudos realizados em populações hispânicas mostram proporção semelhante nas mutações dos genes do MMR, cerca de 60 %. Quando avaliados pelos CB, 38,5% preencheram pelo menos um critério<sup>(31-34)</sup>. Outro estudo, realizado com banco de dados do Registro de Câncer Colorretal Hereditário do departamento de cirurgia pélvica do Hospital AC Camargo, São Paulo, caracterizou 116 famílias de pacientes brasileiros, suspeitos de síndrome de Lynch. Os pacientes foram selecionados pelos Critérios de Amsterdam I e II e pelos critérios de Bethesda. Foram detectados 45 mutações (38,8%)<sup>(34)</sup>.

Quanto à localização do tumor, encontramos que o maior dos tumores localizava-se no retossigmoide, dado discordante do local mais comum para SL, o cólon direito. Porém, esse achado também está presente em outros estudos<sup>(34)</sup>.

Apenas 18 pacientes apresentavam idade inferior a 50 anos, sendo que a média de idade para a população foi de 63 anos para os homens e de 64 anos para as mulheres. Evidenciando uma população mais idosa nessa amostra, porém a idade menor que 50 anos foi o Critério de Bethesda mais prevalente no trabalho, entre aqueles pacientes com indicação de prosseguir investigação genética.

Outra questão a ser relatada foi a dificuldade para coleta da história familiar. Os dados nos prontuários nem sempre são completos, e muitas vezes os pacientes são incapazes de relatar dados concretos, como idade dos diagnósticos e tipo de neoplasias de seus familiares. Essa certamente é a maior limitação de triagem baseadas apenas na história familiar.

Apesar de a hereditariedade ser notadamente um fator etiológico para muitos cânceres, na prática diária muitas vezes ela acaba passando despercebida e possíveis casos acabam não sendo investigados.

Os critérios clínicos são uma estratégia importante para identificar aqueles indivíduos com maiores chances de serem portadores de mutações patogênicas. No entanto, critérios muito restritivos podem, como os critérios de Amsterdam, podem ocultar pacientes que teriam alterações moleculares que pertencem a SL<sup>(34)</sup>.

Exames para pesquisa de MSI e IHQ para as proteínas do MMR são amplamente conhecidas porém ainda não totalmente disponíveis principalmente no serviço público de saúde. Dos pacientes triados como paciente em risco para SL, no HUSM, nenhum havia sido referenciado para serviços de genética para investigação e aconselhamento. Esse dado confirma a importância do conhecimento dos critérios clínicos para um adequado manejo desses pacientes.

### **Conclusão**

A história clínica é uma ferramenta importante na identificação de pacientes em risco para SL. Deve ser vista como uma das primeiras maneiras para suspeição de pacientes com síndromes genéticas e como uma oportunidade de divulgação dessas doenças proporcionando um maior conhecimento da área médica dessas síndromes. No entanto, com advento das novas tecnologias torna-se imprescindível que testes como a IHQ e a pesquisa de MSI, tornem-se rotina nos pacientes com neoplasia de colorretal recém-diagnosticados.

## Quadros

### Quadro 1 - Critérios de Bethesda Revisados

|  |
|--|
| Indivíduos com CCR diagnosticado em idade inferior a 50 anos   |
| Indivíduos com CCR sincrônicos ou metacronicos, ou associação com outros tumores do espectro da SL, independente da idade.   |
| Indivíduos com CCR com características histológicas de instabilidade de alto grau (infiltrado linfocitário, reação Crohn-like, tumores mucinosos ou com diferenciação 'em anel de sinete' ou padrão de crescimento medular) diagnosticado em idade inferior a 60 anos. |
| Indivíduos com CCR e um ou mais parentes de primeiro grau com um tumor do espectro da SL, sendo um dos tumores diagnosticados em idade inferior a 50 anos.   |
| Indivíduos com CCR e dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com tumores do espectro da SL, independente da idade.   |

Fonte: VALADÃO, 2008, pg.456

## Tabelas

Tabela 1: Descrição da população do estudo.

|                                   | Homem | Mulher | TOTAL | Homem (%) | Mulher (%) |
|-----------------------------------|-------|--------|-------|-----------|------------|
| Amostragem                        | 80    | 55     | 135   | 59,26%    | 40,74%     |
| Idade Média                       | 63    | 64     | -     | -         | -          |
| Crítérios de Bethesda             | 29    | 15     | 44    | 65,91%    | 34,09%     |
| Cólon Ascendente                  | 8     | 15     | 23    | 5,93%     | 11,11%     |
| Cólon Transverso                  | 3     | 6      | 9     | 2,22%     | 4,44%      |
| Cólon Descendente                 | 6     | 2      | 8     | 4,44%     | 1,48%      |
| Cólon Sigmoides                   | 22    | 13     | 35    | 16,30%    | 9,63%      |
| Reto                              | 37    | 17     | 54    | 27,41%    | 12,59%     |
| Ceco                              | 1     | 2      | 3     | 0,74%     | 1,48%      |
| Apêndice                          | 0     | 0      | 0     | 0,00%     | 0,00%      |
| Tumores sincrônicos               | 3     | 0      | 3     | 2,22%     | 0,00%      |
| Selecionados p/PREEM <sub>5</sub> | 24    | 11     | 35    | 17,78%    | 8,15%      |

Tabela 2: Descrição dos Critérios de Bethesda

| <b>Critérios de Bethesda</b>   | <b>N=44</b> | <b>Porcentagem</b> |
|--|-------------|--------------------|
| 1º Critério indivíduos com CCR diagnosticado em idade inferior a 50 anos   | 13          | 29,55%             |
| 2º Critério indivíduos com CCR ou metacronicos, ou associação com outros tumores do espectro da SL, independente da idade.   | 6           | 13,64%             |
| 3º Critério indivíduos com características histológicas de MSI   | 2           | 4,55%              |
| 4º Critério indivíduos com CCR e um ou mais familiares de primeiro grau com tumor do espectro da SL, sendo um dos tumores diagnosticado em idade inferior a 50 anos. | 4           | 9,09%              |
| 5º Critério indivíduos com CCR e dois ou mais familiares de primeiro ou segundo grau com tumores do espectro da SL, independente da idade.                           | 10          | 22,73%             |
| 2 Critérios  | 8           | 18,18%             |
| 3 Critérios  | 1           | 2,27%              |
| Total  | 44          | 100,00%            |

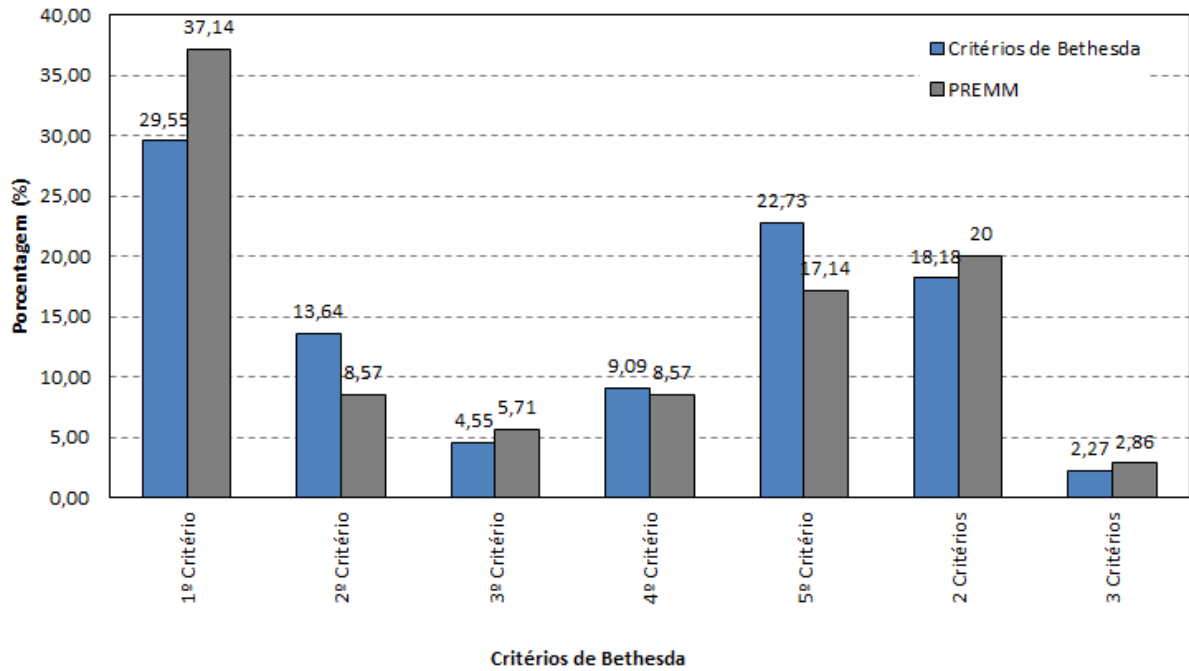


Tabela 3: Comparações entre estudos que avaliaram populações latinas.

| <b>Autores</b> | <b>Ano</b> | <b>n</b> | <b>Critérios</b> | <b>%</b> |
|----------------|------------|----------|------------------|----------|
| Santos         | 2011       | 212      | Amsterdam I/II   | 10,4 %   |
|                |            |          | CB Revisados     | 47,2 %   |
| Da Silva       | 2015       | 116      | Amsterdam I/II   | 38,8 %   |
| Rossi          | 2017       | 344      | Amsterdam II     | 47,3%    |
|                |            |          | CB               | 39,5 %   |
| Ricker         | 2017       | 265      | Amsterdam I/II   | 3,4 %    |
|                |            |          | CB               | 38,5 %   |
| Este trabalho  | 2018       | 135      | CB               | 32,5%    |

## Gráficos

Gráfico1 – Demonstrativo da porcentagem de pacientes que preencheram PREMM<sub>5</sub> e sua relação com a proporção dos CB preenchidos



## REFERÊNCIAS

- 1-Giardello, F.M., Allen J, Axilbund J, Boland R, Bruke C, Burt R, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US multi- society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2014 147: 502-526.
- 2-Moreira L, Balaguer F, Lindor N, De la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen L, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA*. 2012;308:1555–1565
- 3- Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellví-Bel S, Alenda C, Llor X et al. Accuracy of Revised Bethesda Guidelines, Microsatellite Instability, and Immunohistochemistry for the Identification of Patients With Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *JAMA*, 2005. Ap.; 293(16): 1986-1994.
- 4-Snowsill T, Coelho H, Huxley N, Jones-Hughes T, Briscoe S, Frayling I, Hyde C. Molecular testing for Lynch syndrome in people with colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluations. *Health Technology Assessment*. 2017. 21 (51): 1-280
- 5-Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, e Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the international collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*.1999;116:1453–1456.
- 6-Wolf AI, Buchanan A, Farkas L. Historical review of Lynch syndrome. *J.Coloproctol*. 2013.33(2): 95-110.
- 7-Syngal S, Fox E, Eng C, Kolodner R, Garber J, Brand R. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary Gastrointestinal cancer syndromes. *Am. J. gastroenterol*. 2015. 110(2): 223-263.
- 8-Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:261–268
- 9-Valadão, M.; Carneiro, M.; LeaL RA. A Importância da Suspeição no Diagnóstico e Tratamento do Câncer Colorretal Hereditário. *Rev. Bras. Coloproct*, 2008. 28(4): 454-461.

- 10-Vasen,H, Wijnen J,. Menko F, Kleibeuker J, Taal B, Griffioen G, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolypoid colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology*.1996, 110:1020-1027.
- 11-Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. 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. *Genet Med*. 2009;11:35–41
- 12-Boland C, Stephen T, Hamilton S, Sidransky D, Eshleman J, Burt H, 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: 5248-5257.
- 13-Brennan B, Hemmings C, Clark I, Yip D, Fadia M, Taupin D.. Universal molecular screening does not effectively detect Lynch syndrome in clinical practice. *Therapeutic advances in Gastroenterology*. 2017. 10: 361-371.
- 14-Coelho H, Hughes T, Snowsill, T, Briscoe S, Huxley N,. Frayling I., et al. A systematic review of test accuracy studies evaluating molecular micro-satellite instability testing for the detection of individuals with Lynch syndrome. *BMC Cancer*. 2017.17: 836.
- 15-Cutait R,Cotti G, Garicochea B, Muraro C, Carvalho F, Leite K, et al. Instabilidade de microssatélites em portadores de câncer colo-retal. *Rev bras coloproct*. 2002.4:225-232.
- 16-Ferreira S,I. Claro, Francisco I, Sousa R, Lage P,Albuquerque C,et al.Diagnóstico genético na Síndrome de Lynch: implicações da localização de mutações germinais em genes de reparo do ADN. *J Port Gastrenterol* 2006, 13: 82-88.
- 17-Germini, D, Gehrke F, Lira D, Alves B, Azzalis L, Matheus Perezet M, al. MSH2 and HSMH6 gene expression profiles in colorectal adenocarcinoma in patients up to 50 years of age. *Biomedicine e Pharmacotherapy*. 2016. 83: 602–606.
- 18-Hampel H, Frankel W, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, Screening for Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer). *The New England Journal of Medicine*.2005. Vol. 352.
- 19-Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Feasibility of screening for Lynch Syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008. 26:5783–5788.

- 20-Kastrinos, F.; Stoffel, E. History, Genetics, and strategies for cancer prevention in Lynch Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014. 12(5): 715–727.
- 21-Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, Blanco A, Kuppermann M, Boland R, et al. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2011;155:69–79
- 22-Lu H, Wood M, Daniels M, Burke C, Ford J, Kauff N, et al. American society of clinical oncology expert statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. *Journal of clinical oncology*. 2014.32(8): 833-841.
- 23-Lynch HT, Boland R, Rodrigues-Bigas M, Amos C, Lynch J, Lynch P. Who should be sent for genetic testing in hereditary colorectal cancer syndromes? *Journal of clinical oncology*. 2007.25(23): 3534- 3542.
- 24-Provenzale, D, Gupta S, Ahnen D, Bray T, Chung D, Cooper G, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. *National Comprehensive Cancer network*, 2017 outubro; Disponível em: < [www.nccn.org](http://www.nccn.org)>.
- 25-Sperber N, Andrews S, Voils C, Green G, Provenzale D e Knight S. Barriers and facilitators to adoption of genomic services for colorectal care within the veterans health administration. *J. Pers. Med*. 2016. Ap.; 6(2):16.
- 26-Tognetto A, Michelazzo M, Calabró G, Unim B, Di Marco M, Ricciardi W, et al. A systematic review on the existing screening pathways for lynch syndrome identification. *Frontiers in public health*. 2017.5: 243.
- 27-Vindigni, M.e Karz M. Universal Screening of Colorectal Cancers for Lynch Syndrome: Challenges and Opportunities. *Digestive Diseases and Sciences*. 2016. 61(9): 969-976.
- 28-Goverde A, Spaander M, D. Nieboer D, Van den Ouweland W, Dinjens W, Dubbink HJ, Tops CJ, et al. Evaluation of current prediction models for Lynch syndrome: updating the PREMM5 model to identify PMS2 mutation carriers. *Familial Cancer*. 2017. Sep. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10689-017-0039-1>.
- 29-Kastrinos F, Uno H, Ukaegbu C, Alvero C, McFarland A, Yurgelum M, et al. Development and validation of the PREMM5 model for comprehensive risk assessment of Lynch syndrome. *Journal of clinical oncology*. 2017. 35(19): 2165-2172.

- 30-Kastrinos F, Ojha R, Leenen C, Alvero C, Mercado R, Balmaña J, et al, Comparison of prediction models for lynch syndrome among individuals with colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015. 108(2): 1-9.
- 31-Da Silva F, Oliveira Ferreira J, Torrezan G, Figueiredo M, Santos E, Nakagawa W. et al. Clinical and molecular characterization of Brazilian patients suspected to have Lynch syndrome. *Plos One.* 2015. 10: 1:17.
- 32-Ricker C , Hanna D, Peng, C Nguyen N, Stern M, Schmitet S al. DNA Mismatch Repair deficiency and Hereditary syndromes in latino Patients with Colorectal cancer. *Cancer.* 2017. 123: 3732 – 3743.
- 33-Rossi B, Palmero E, Kostner F, Sarroca C, Carlos Alberto Vaccaro C, Spirandellet F al. A survey of the clinicopathological and molecular characteristics of patients with suspected Lynch syndrome in Latin America. *BMC Cancer* 2017. 17:623.
- 34-Santos P, Izetti P, Abud J, Pitroski C, Cossio S, Cameyet S al. Identification of patients at risk for Lynch syndrome in a hospital – based colorectal surgery clinic. *World J Gastroenterol.* 2011.14; 17(6): 766-773.

## 5 CONCLUSÃO

A história clínica é uma ferramenta importante na identificação de pacientes em risco para SL. Deve ser vista como uma maneira mais simples para suspeição de pacientes com síndromes genéticas e como uma oportunidade de divulgação dessas doenças hereditárias proporcionando um maior conhecimento da área médica dessas síndromes.

Dos 135 pacientes entrevistados de 06 de setembro de 2016 a 02 de fevereiro de 2017, 80 (59,26%) eram homens; 55 (40,74%) eram mulheres. A idade média dos pacientes foi de 63 anos para os homens e de 64 anos para as mulheres.

Nos dados apresentados nessa dissertação, entre os 135 pacientes encontramos uma prevalência de 32,5% que preencheram os critérios de Bethesda confirmando que no HUSM há uma demanda que necessita ser abordada de maneira mais eficaz, quanto à triagem para SL.

Quando esses 44 pacientes foram avaliados pelo PREMM<sub>5</sub>, 35 pacientes teriam indicação de prosseguir investigação genética, 24 (17,78%) deles eram homens e 11 (8,15%) eram mulheres. Dos pacientes encontrados como tendo um maior risco de SL, nenhum havia sido encaminhado para um Serviço de Genética.

O HUSM é um hospital público, que atende exclusivamente pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). O nosso hospital é referência no atendimento aos pacientes com câncer oferecendo um atendimento multidisciplinar a esses pacientes que engloba serviços como quimioterapia, radioterapia, cirurgia em várias especialidades, nutrição, psicologia, serviço social e mais recentemente a genética clínica. No HUSM, assim como em muitos outros hospitais torna-se necessária a incorporação de algumas tecnologias que permitam uma melhor investigação dos casos selecionados como suspeitos. Como citado, a história clínica é importante para identificar os pacientes sobre risco para SL, porém usada isoladamente pode não detectar, nem fazer o diagnóstico, dos casos que teriam indicação de prosseguir a investigação genética.

É importante ressaltar que de nada adianta termos novas tecnologias disponíveis, e não utilizá-las. Nesse quesito, se enquadra importância em reconhecer a população em risco no HUSM para melhor investigar, diagnosticar e

fazer medidas preventivas naqueles indivíduos que forem portadores da SL, e também seus familiares.

Almejo que esse trabalho seja um incentivo para melhor manejo desses casos e possa servir de inspiração para elaboração de protocolos e políticas públicas de saúde para o rastreamento da SL e para a necessidade de disponibilizar novas tecnologias, como testes de IHQ e a pesquisa de MSI, que se tornaram imprescindíveis na rotina dos pacientes com neoplasia de colorretal recém-diagnosticados.

As consultas para identificação de síndromes genéticas nem sempre foram oferecidas de maneira satisfatória no HUSM.

A importância na investigação de pacientes com Síndrome de Lynch se encontra no fato que uma vez identificados, poder-se-á proceder com o aconselhamento genético, permitindo a realização de exames de rastreamento, cirurgias profiláticas e quimioprofilaxia, as quais diminuem tanto a incidência de câncer quanto a morbimortalidade associada às neoplasias que fazem parte do espectro da SL (BONIS, 2015). Também poderá ser ofertada aos familiares dos pacientes a investigação quanto à presença de mutação para SL.



## REFERÊNCIAS

- AHNEN, D. J., AXELL L. **Lynch Syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): Clinical manifestations and diagnosis.** Março 2015. Disponível em: < [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)>. Acesso em: 27 abr. 2015.
- BALAGUER, F. et al. **Validation and extension of PREMM1, 2 model in a population based cohort of colorectal cancer patients.** Gastroenterology. 2008. Jan.; 134(1): 39-46.
- BALMAÑA, J. et al. **Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome.** JAMA. 2006. SEP.; 296: 1469-1478.
- BERG, A.O.ET AL. **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.** Genetic in Medicine. 2009. Jan.; 11(1): 35-41.
- BOLAND, C; 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 N 58: 5248-5257.
- BONIS, P.A.L.; AHNEN, D. J.; AXELL, L. **Lynch Syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): Screening and management.** Março; 2015. Disponível em : < [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)>. Acesso em: 27 abr. 2015.
- BRENNAN, B. et al. **Universal molecular screening does not effectively detect Lynch syndrome in clinical practice.** Therapeutic advances in Gastroenterology. 2017. Aug.;10(4)361-371.
- COELHO, H., et al. **A systematic review of test accuracy studies evaluating molecular micro-satellite instability testing for the detection of individuals with Lynch syndrome.** BMC Cancer. 2017. Nov. 17: 836.
- CUTAIT, R. et al. **Instabilidade de microssatélites em portadores de câncer colo-retal.** Rev bras coloproct. 2002.4:225-232.
- DA SILVA, C.F. et al. **Clinical and molecular characterization of Brazilian patients suspected to have Lynch syndrome.** Plos One. 2015. Oct.;10: 1:17.
- FERREIRA, S.; CLARO,I. **Diagnóstico genético na Síndrome de Lynch: implicações da localização de mutações germinais em genes de reparo do ADN.** J Port Gastrenterol 2006, 13: 82-88.
- FEREIRA, C. G.; ROCHA, J. C. **Oncologia Molecular – 1ª Reimpressão da 1ª Edição.** São Paulo: Ed. Atheneu, 2006.

GERMINI, D., et al. **MSH2 and HMSH6 gene expression profiles in colorectal adenocarcinoma in patients up to 50 years of age.** Biomedicine e Pharmacotherapy. 2016. July; 83 :602–606.

GIARDELLO, F.M. et al. **Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US multi- society task force on colorectal cancer.** Gastroenterology. Aug.; 2014 147: 502-526.

GOVERDE, A. et al. **Evaluation of current prediction models for Lynch syndrome: updating the PREMM5 model to identify PMS2 mutation carriers.** Familial Cancer. 2017. Sep.; Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10689-017-0039-1>>. Acesso em: 5 dez.2017

GUEDES, C.; DINIZ,D. **A ética na história do aconselhamento genético: um desafio a educação médica.** Rev. Bras. de educação médica. 2009. Set.; 33(2): 247–252.

HAMPEL, H.; et al. **Screening for Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer).** Revista The New England Journal of Medicine. May 5, 2005. Vol. 352.

HAMPEL, H. et al. **Feasibility of screening for Lynch Syndrome among patients with colorectal cancer.** J Clin Oncol 2008. Dec.; 26:5783-5788.

HOFF, P. M. G.; KATZ, A.; CHAMMAS, R.; FILHO, V. O; NOVIS, Y. S. **Tratado de Oncologia Vol. 2.** São Paulo: Ed. Atheneu, 2013.

HOFF, P. M. G.; KATZ, A.; CHAMMAS, R.; FILHO, V. O.; NOVIS, Y. S. **Tratado de Oncologia Vol. 1.** São Paulo: Ed. Atheneu, 2013.

INCA: **Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva,** Rio de Janeiro. INCA, 2015.

KASTRINOS, F., et al. **Development and validation of the PREMM5 model for comprehensive risk assessment of Lynch syndrome.** Journal of clinical oncology. 2017. July; 35(19): 2165-2172.

KASTRINOS, F., et al. **The PREMM 1,2,6 model predicts risk of MLH1, MSH2 and MSH6 based on cancer history.** Gastroenterology. 2011. Jan; 140(1): 73-81.

KASTRINOS, F., et al. **Comparison of the clinical prediction model PREMM1,2,6 and molecular testing for the systematic identification of Lynch syndrome in colorectal cancer.** Gut. 2013. Feb; 62(2): 272-279.

KASTRINOS, F.; STOFFEL, E. **History, Genetics, and strategies for cancer prevention in Lynch Syndrome.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 May; 12(5): 715–727.

KASTRINOS, F.; et al. **Comparison of prediction models for lynch syndrome among individuals with colorectal cancer.** J. Natl. Cancer Inst. 2015 sep.; 108(2): 1-9.

KASTRINOS, F., et al. **Development and validation of the PREMM5 model for comprehensive risk assessment of Lynch syndrome.** Journal of clinical oncology. 2017. July; 35(19): 2165-2172.

LU, K. H. et al. **American society of clinical oncology expert statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers.** Journal of clinical oncology. 2014. Mar.; 32(8): 833-841.

LADABAUM, U. et al. **Strategies to identify the Lynch Syndrome among patients with colorectal cancer.** Ann. Intern Med. 2011. July; 155(2) 69-79.

LICCARDO, R. et al. **Incomplete segregation of MSH6 frameshift variants with phenotype of Lynch Syndrome.** Int, J. Molecular sciences. 2017. Mar.; 18(5): 999.

LYNCH, H.T., et al. **Who should be sent for genetic testing in hereditary colorectal cancer syndromes?** Journal of clinical oncology. 2007. Aug.; 25(23): 3534- 3542.

MERCADO, R.C. et al. **Performance of PREMM1,2,6, MMRpredict, and MMRpro in detecting Lynch Syndrome among endometrial cancer cases.** Genet. Med. 2012. Aug.; 14(7): 670-680.

MOREIRA, L. et al. **Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer.** JAMA. 2012 October; 308(15): 1555-1565.

NIESSEN, R.; et al. **Germiline Hypermethylation of MLH1 and EPCAM deletions are a frequent Cause of Lynch Syndrome.** Genes Chromosomes Cancer. 2009; Agosto;48(8):737-44.

PIÑOL, V.; et al. **Accuracy of Revised Bethesda Guidelines, Microsatellite Instability, and Immunohistochemistry for the Identification of Patients With Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer.** Revista JAMA, 2005. Ap.; 293(16): 1986-1994.

RICKER, C.; et al. **DNA Mismatch Repair deficiency and Hereditary syndromes in latino Patients with Colorectal cancer.** Cancer. 2017; Oct.; 123:3732 – 3743.

ROSSI, B.M., et al. **A survey of the clinicopathological and molecular characteristics of patients with suspected Lynch syndrome in Latin America.** BMC Cancer 2017; Aug; 17:623.

SADEGHI, S. et al. **Use of predictive models (PMs) in colorectal cancer (CRC) for diagnosis of Lynch syndrome (LS): a process measure for quality of care.** Journal of clinical oncology. 2012. Dec.; 30(34): 116-116.

SANTOS, K.P., et al. **Identification of patients at risk for Lynch syndrome in a hospital – based colorectal surgery clinic.** World J Gastroenterol. 2011 Feb.; 14; 17(6): 766-773.

SNOWSILL, T. et al. **Molecular testing for Lynch syndrome in people with colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluations.** Health Technology Assessment. 2017, Sep.; 21 (51): 1-280.

SNOWSILL, T. et al. **A systematic review and economic evaluation of diagnostic strategies for Lynch syndrome.** Health Technology Assessment. 2014, Sep.; 18 (58): 1-448.

SPERBER, N. R. et al. **Barriers and facilitators to adoption of genomic services for colorectal care within the veterans health administration.** J. Pers. Med. 2016. Apr.; 6(2):16.

SYNGAL, S. et al. **Sensitivity and Specificity of clinical criteria for Hereditary non – Polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH 1 genes.** J Med Genet. 2000; Apr.; 37:641–645.

SYNGAL, S. et al. **ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary Gastrointestinal cancer syndromes.** Am. J. gastroenterol. 2015. Feb.;110(2): 223-263.

TOGNETTO, A. et al. **A systematic review on the existing screening pathways for lynch syndrome identification.** Frontiers in public health. 2017. Sept.; 5: 243.

UMAR, A.; et. al. **Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome) and microsatellite instability.** J Nail Cancer Inst. 2004 Fev.; 18; 96(4): 261-268.

VACCARO, A. C., et al. **Lynch syndrome in South America: past, present and future.** Familial Cancer 2016. Mar.; 15:437–445.

VALADÃO, M.; CARNEIRO, M.; LEAL, R. A. – **A importância da suspeição no diagnóstico e tratamento do câncer colorretal hereditário.** Rev. Bras. Coloproct, 2008. June; 28(4): 454-461.

VASEN, H.; et. al. **New clinical criteria for nonpolyposis colorectal cancer ( HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the international Collaborative Group on HNPCC.** Gastroenterology. 1999 Junho; 116: 1453-1456.

VASEN, H.; et al. **Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis.** Gastroenterology. 1996 April; 110:1020-1027.

VINDIGNI, S. M.; KARZ A.M. **Universal screening of Colorectal Cancers for Lynch Syndrome: challenges and opportunities.** Digestive Diseases and Sciences. 2016. Apr.; 61(4): 969-976.

PROVENZALE, D.; et.al. **Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal**. National Comprehensive Cancer network, 2017 outubro; Disponível em: < [www.nccn.org](http://www.nccn.org)>. Acesso em: 12 mar. 2018.

WOLF, A. I. et al. **Historical review of Lynch syndrome**. J.Coloproctol. 2013. Mar.; 33(2): 95-110.

ZUMSTEIN, V. et al. **Systematic immunohistochemical screening for Lynch syndrome in colorectal cancer: a single centre experience of 486 patients**. Swiss Med Wkly. 2016. May; 146:14315.

## **ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Projeto de Pesquisa:** Prevalência de critérios clínicos para Síndrome de Lynch em pacientes com diagnóstico de câncer colorretal atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria

**Pesquisador responsável:** Lauren Razzera Stefanon

**Instituição/departamento:** Universidade Federal de Santa Maria/ Hospital Universitário de Santa Maria/ departamento de hemato-oncologia

Telefone e endereço postal: (55) 3213-1870. Avenida Roraima, prédio 22, campus, bairro Camobi. CEP: 97105-900, Serviço de Hemato-Onco - Santa Maria - RS.

**Comitê de ética em Pesquisa da UFSM:** Av. Roraima, 1000 - 97105-900 - Santa Maria - RS 2º andar do prédio da Reitoria. Telefone: (55) 3220-9362 - E-mail: cep.ufsm@gmail.com.

**Local da Coleta de dados:** Hospital Universitário de Santa Maria

Eu, Lauren Razzera Stefanon, responsável pela pesquisa “**Prevalência de Síndrome de Lynch em pacientes com diagnóstico de câncer colorretal, conforme os critérios de Bethesda.**” o convido a participar como voluntário deste nosso estudo.

Esta pesquisa pretende estudar quais pacientes com câncer de intestino têm uma chance maior de ter câncer hereditário. Acreditamos que ela seja importante, pois a identificação dos pacientes e famílias com maior risco de câncer hereditário permite encaminhá-los para programas de prevenção, podendo reduzir as chances de ter algum tumor desta Síndrome.

Para sua realização será necessário participar de entrevista em que será perguntado sobre a história de câncer na família e causa de morte de familiares.

É possível que aconteçam os seguintes desconfortos ao realizar perguntas sobre a história de câncer na família, além de inquirir sobre a causa e idade da morte dos familiares. A coleta destas informações pode causar desconforto na medida em que faz a lembrar eventos muitas vezes dolorosos e não completamente superados. O participante também poderá sentir-se cansado ao responder a entrevista. Os

pesquisadores se empenharão para diminuir esse desconforto ao esclarecer todas as dúvidas que possam surgir e ao orientar os participantes sobre as possibilidades de investigação complementar e prevenção para cada caso. Também poderão ocorrer pausas nas entrevistas caso os participantes sintam-se cansados.

Os benefícios que esperamos com esse estudo são identificar quais pacientes apresentam maior risco de câncer hereditário e encaminhá-los para uma consulta no ambulatório de genética do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). Uma vez que o HUSM não realiza testes genéticos, os pacientes com indicação de teste genético serão encaminhados para serviços de referência via secretaria de saúde. A identificação dos pacientes e famílias com maior risco de câncer hereditário permite encaminhá-los para programas mais intensivos de prevenção, podendo reduzir os riscos associados a vários tumores.

**Atenção:**

- A sua participação neste estudo é voluntária; não havendo remuneração para a sua participação;
- Algumas perguntas poderão lhe gerar certo desconforto ou cansaço, por isso, mesmo que você tenha concordado em participar desta pesquisa, você poderá desistir a qualquer momento. Todas as informações de identificação pessoal coletadas serão mantidas de forma confidencial. Se algum resultado da pesquisa for publicado na literatura científica, será de forma anônima;
- O seu nome não será vinculado aos resultados desse estudo quando os mesmos forem publicados, porque os dados serão avaliados e divulgados apenas de forma coletiva;
- Caso você apresente um risco maior para câncer hereditário, será feito encaminhamento para serviço de referencia em aconselhamento genético localizado no HUSM. O agendamento da consulta será diretamente no HUSM e o transporte até esse hospital é responsabilidade da secretaria de saúde do seu município. O Hospital Universitário de Santa Maria não realiza exames genéticos para investigação de câncer hereditário.
- Sinta-se à vontade para esclarecer quaisquer dúvidas antes de decidir sobre a sua participação no estudo.





## ANEXO B - TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

### TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

**Projeto de Pesquisa:** Prevalência de critérios clínicos para Síndrome de Lynch em pacientes com diagnóstico de câncer colorretal atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria.

**Pesquisador responsável:** Lauren Razzera Stefanon

**Instituição/departamento:** Universidade Federal de Santa Maria/ Hospital Universitário de Santa Maria/ departamento de hemato-oncologia

Telefone e endereço postal: (55) 3213 1870. Avenida Roraima, prédio 22, campus, bairro Camobi. CEP: 97105-900, serviço de hemato-oncologia - Santa Maria - RS.

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos participantes desta pesquisa, cujos dados serão coletados por meio de formulário físico (conforme Anexo C do projeto), no Hospital Universitário de Santa Maria. Informam, ainda, que estas informações serão utilizadas, única e exclusivamente, para execução do presente projeto.

As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas na UFSM - Avenida Roraima, prédio 22, Hospital Universitário de Santa Maria – serviço de Hemato-oncologia – sala de reuniões - CEP 97105-900 - Santa Maria - RS, por um período de cinco anos, sob a responsabilidade de Lauren Razzera Stefanon. Após este período os dados serão destruídos.

Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM em ...../...../....., e recebeu o número Caae .....

Santa Maria, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_.

Assinatura do pesquisador responsável.

## ANEXO C – FORMULÁRIO DE PREENCHIMENTO DE DADOS

### FORMULÁRIO DE PREENCHIMENTO DE DADOS:

#### IDENTIFICAÇÃO:

Numero identificação:

SAME:

DN:

IDADE:

Naturalidade:

Procedência:

Local do tumor primário: cólon ascendente( ) colón descende( ) colón transversal( ) reto( )

Anatomopatológico/data:

**IHQ:** *MLH1* ( ) *MSH2* ( ) *MSH6* ( ) *PMS1*( ) *PMS2* ( ) *MSI* ( ) *sem IHQ* ( )

**Tratamento:** cirúrgico ( ) quimioterapia ( ) radioterapia ( )

#### HISTORIA PREGRESSA:

Peso:

Altura:

IMC:

Tabagismo:

Etilismo:

Doenças prévias:

#### CRITÉRIOS DE BETHESDA

|  |   |
|--|---|
|  | Indivíduos com CCR diagnosticado em idade inferior a 50 anos  |
|  | Indivíduos com CCR sincrônicos ou metacronicos, ou associação com outros tumores do espectro da SL, independentemente da idade.   |
|  | Indivíduos com CCR com características histológicas de instabilidade de alto grau (infiltrado linfocitário, reação Crohn-like, tumores mucinosos ou com diferenciação 'em anel de sinete' ou padrão de crescimento medular) diagnosticado em idade inferior a 60 anos |
|  | Indivíduos com CCR e um ou mais parentes de primeiro grau com um tumor do espectro da SL, sendo um dos tumores diagnosticados em idade inferior a 50 anos   |
|  | Indivíduos com CCR e dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com tumores do espectro da SL, independentemente da idade  |

#### Avaliação PREMM<sub>5</sub>:

#### HEREDOGRAMA: