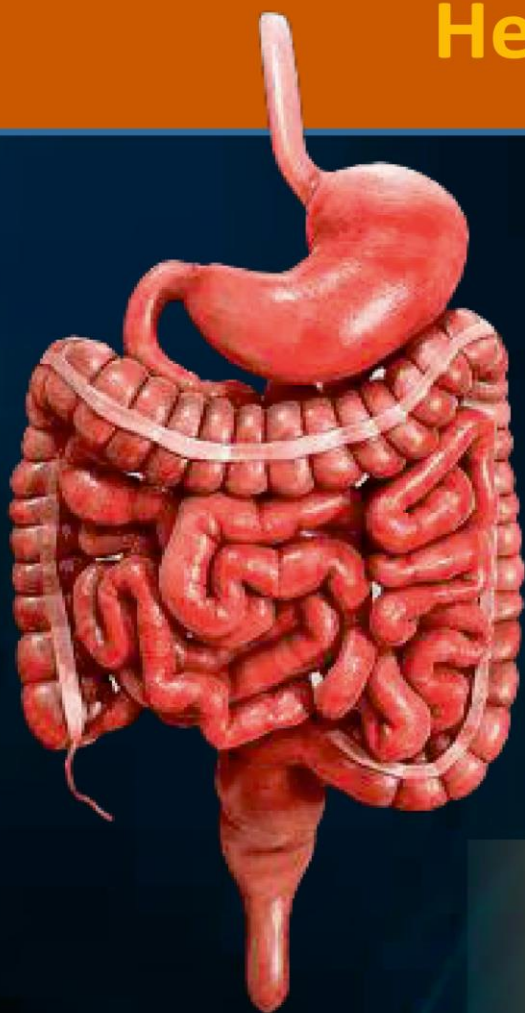




Uniendo la Endoscopia de las Américas

Câncer Gastrointestinal Hereditário



Edição em Português

GRÁFICA E EDITORA
PHIEL
Brasil

EDITORES:

SIED

Asadur J.Tchekmedyan

Luis Caro

COMITÊ DE CÂNCER HEREDITÁRIO SIED

Roseane Bicalho Assis

Adriana Vaz Safatle Ribeiro

Claudio Rolim Teixeira

Câncer Gastrointestinal Hereditário

(1ª Edição)



Carcinogênese colorretal

Marcadores moleculares e medicina de precisão no diagnóstico e tratamento do câncer colorretal

Teste genético: Sequenciamento de nova geração (NGS) em câncer gastrointestinal hereditário

Câncer gastrointestinal em Síndrome de Li-Fraumeni

Síndrome de Lynch

Síndrome de Lynch associada ao câncer ginecológico

Tratamento oncológico do câncer colorretal MSI-H esporádico e em síndrome de Lynch

Síndromes de polipose adenomatosa

Síndrome de Polipose hamartomatosa

Lesões serrilhadas colorretais e síndrome de polipose serrilhada

Enteroscopia em síndromes de polipose colorretal hereditárias

Carcinogênese gástrica e o câncer gástrico familiar e hereditário



Elaborado pelo Comitê de Câncer Hereditário da SIED (Sociedade Interamericana de Endoscopia Digestiva), em uma revisão detalhada dos dados da literatura científica atual, este livro é direcionado ao público de médicos especialistas multidisciplinares e investigadores, envolvidos no diagnóstico e tratamento do câncer gastrointestinal familiar e hereditário.

Seu conteúdo é tanto uma fonte de investigação científica quanto um guia para a prática clínica.

Câncer gastrointestinal hereditário



Uniendo la Endoscopia
de las Américas

1ª EDIÇÃO

Editores

SIED

Asadur J. Tchekmedyan.

Presidente da SIED.

Luís Caro.

COMITÊ DE CÂNCER HEREDITÁRIO DA SIED

Roseane V. Bicalho F. Assis.

Adriana Vaz Safatle Ribeiro.

Claudio Rolim Teixeira.

Primeira Edição Dezembro de 2020.

Todos os Direitos exclusivamente reservados à SIED – Sociedade Interamericana de Endoscopia Digestiva.

Gráfica: PHIEL Gráfica e Editora. Av. José Faria da Rocha, 2227, Eldorado – Contagem – MG – Brasil.





Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva
 Interamerican Society of Digestive Endoscopy
 Sociedade Interamericana de Endoscopia Digestiva

Uniendo la Endoscopia de las Américas

Dezembro de 2020 - SIED – Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva.

A SIED é uma organização autônoma, sem fins lucrativos, integrada por sociedades nacionais e regionais das Américas, com a finalidade de promover o avanço da endoscopia digestiva no Continente Americano.

Esta obra, produzida pelo **Comitê de Câncer Hereditário da SIED**, é direcionada ao público de médicos especialistas multidisciplinares, com objetivo de auxiliar o diagnóstico, seguimento e tratamento do câncer gastrointestinal familiar e hereditário, extensiva para fins de orientação e pesquisa acadêmica. Seu conteúdo é de exclusiva responsabilidade da SIED, elaborado por editores e autores convidados, sendo baseado em revisão de dados da literatura de maior evidência científica. Sua interpretação deve ser baseada no conhecimento e experiência do médico leitor.

Todos os direitos são reservados à SIED, protegidos pela Lei número 9.610 de 19/02/1998. Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida ou transmitida, sem autorização prévia e por escrito da SIED, sejam quaisquer os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou outros.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Câncer gastrointestinal hereditário / Asadur J. Tchekmedyan ... [et al.]. -- 1. ed. --
 Vitória, ES : Sociedade Interamericana de
 Endoscopia Digestiva : Roseane Bicalho Assis,
 2020.

"Edição em português"

Outros autores : Luis Caro, Roseane Bicalho
 Assis, Adriana Vaz Safatle Ribeiro, Claudio Rolim
 Teixeira.

ISBN 978-65-00-14832-9

1. Câncer 2. Câncer - Aspectos genéticos 3.
 Sistema digestivo - Doenças - Aspectos
 psicossomáticos 4. Sistema gastrointestinal - Doenças
 I. Caro, Luis. II. Assis, Roseane Bicalho. III.
 Ribeiro, Adriana Vaz Safatle. IV. Teixeira, Claudio
 Rolim.

21-53295

CDD-616.3
 NLM-WI-100

Índices para catálogo sistemático:

1. Sistema gastrointestinal : Doenças : Medicina
 616.3

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129

TCHEKMEDYIAN, A.J.; CARO, L.; ASSIS, R.V.B.F.; RIBEIRO, A.V.S.; TEIXEIRA, C.R.
 Câncer Gastrointestinal Hereditário – 1ª edição – Dezembro 2020



SIED - Sociedade Interamericana de Endoscopia Digestiva

ASADUR JORGE TCHEKMEDYIAN

FASGE, FSIED. Chefe do Serviço de Endoscopia Digestiva da Asociación Española. Uruguai.
Presidente da Sociedade Interamericana de Endoscopia Digestiva - SIED.
Aurora Forum Goodwill Ambassador.

LUÍS CARO

FASGE. Director General. GEDYT S.A. - Gastroenterologia Diagnóstico y Tratamiento. Argentina.
Latinamerican Chairman SCR CCR (WEO-World Endoscopy Organization).
Secretario Permanente de SIED (Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva).
Director de la Carrera de especialista de Endoscopia Digestiva UBA (Universidad Bs As).

COMITÊ DE CÂNCER HEREDITÁRIO DA SIED

ROSEANE V. BICALHO F. ASSIS

Diretora clínica do IAGE – Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia. Vitória, ES.
Brasil. Coordenadora do Comitê de Câncer Hereditário da SIED – Sociedade Interamericana de
Endoscopia Digestiva. Ex-presidente da Sociedade de Gastroenterologia do Espírito Santo –
SOGES, filiada da Federação Brasileira de Gastroenterologia - 2017-2018. Ex-Diretora científica
do capítulo do Espírito Santo da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva – 2011-2016.

ADRIANA VAZ SAFATLE RIBEIRO

Profa Livre-Docente em Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia do Departamento de
Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo
– SP - Brasil. Coordenadora do Serviço de Colonoscopia da Disciplina de Coloproctologia do
Hospital das Clínicas da FMUSP– São Paulo – SP - Brasil. Médica Assistente do Serviço de
Endoscopia do Instituto do Câncer (ICESP - FMUSP) e do Serviço de Endoscopia do Hospital
Sírio-Libanês – São Paulo – Brasil.

CLAUDIO ROLIM TEIXEIRA

Doutorado PhD em Medicina pela Hiroshima University School Of Medicine (1994).
Especialização em Tratamento Endoscópico do Câncer Gástrico Precoce em
Hiroshima University Hospital. Médico endoscopista do Hospital Moinho dos Ventos – Porto
Alegre – RS – Brasil.

Sobre os autores



Uniendo la Endoscopia
de las Américas

ADRIANA VAZ SAFATLE RIBEIRO

Profa Livre-Docente em Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo – SP - Brasil. Coordenadora do Serviço de Colonoscopia da Disciplina de Coloproctologia do Hospital das Clínicas da FMUSP– São Paulo – SP - Brasil. Médica Assistente do Serviço de Endoscopia do Instituto do Câncer (ICESP - FMUSP) e do Serviço de Endoscopia do Hospital Sírio-Libanês – São Paulo – Brasil.

ALESSANDRA STARLING

Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Minas Gerais(1996), Mestrado em Genética pela Universidade Federal de Minas Gerais (1999). Doutorado em Ciências Biológicas (Biologia Genética) pela Universidade de São Paulo (2004). Grupo Oncoclínicas – Belo Horizonte – MG. Brasil.

ASADUR JORGE TCHEKMEDYIAN

FASGE, FSIED. Chefe do Serviço de Endoscopia Digestiva da Asociación Española - Uruguai. Presidente da Sociedade Interamericana de Endoscopia Digestiva - SIED. Aurora Forum Goodwill Ambassador.

BERNARDO GARICOCHEA

Mestrado em Farmácia (Análises Clínicas) pela Universidade de São Paulo (1989). Doutorado em Farmácia (Análises Clínicas) pela Universidade de São Paulo (1992). Pós-doutorado em leukemia biology pela Royal Postgraduate Medical School Londres (1992-94) e em Genética Humana pelo Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nova York (1997-98). Oncologista e hematologista, coordenador do grupo de genética da clínica CPO/grupo Oncoclínicas - São Paulo – SP – Brasil.

BRUNO DE SOUZA RIBEIRO

Médico especialista em Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva. Assistant Professor Department of Medicine Division of Gastroenterology – University Florida Health - Jacksonville – USA

CAROLINA BORTOLOZZO GRACIOLLI FACANALI

Médica voluntária do ambulatório de doenças inflamatórias intestinais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Pós-graduanda pelo Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

CLAUDIO ROLIM TEIXEIRA

Doutorado PhD em Medicina pela Hiroshima University School Of Medicine (1994). Especialização em Tratamento Endoscópico do Câncer Gástrico Precoce em Hiroshima University Hospital. Endoscopista do Hospital Moinho dos Ventos – Porto Alegre – RS – Brasil.

FRANCISCO LÓPEZ KOSTNER.

Membro da Sociedade Chilena de Coloproctología.
Membro titular da Sociedade de Cirurgiões do Chile.
Fellow do American College of Surgeons.
Centro del cáncer, Clínica Universidad de los Andes, Santiago, Chile

GISELLE ROMERO CAIMI

Patologista Molecular da BIOGENAR, Medicina de precisão. Argentina.

IURI DRUMOND LOURO

PhD & Posdoc University of Alabama at Birmingham, USA.
Médico oncogeneticista – Diretor do Departamento de Ciências Biológicas da UFES - Universidade Federal do Espírito Santo - Vitória – ES. Brazil.

KARIN ALVAREZ VALENZUELA

PhD. Doctor en Ciencias Biológicas.
Centro del cáncer, Clínica Universidad de los Andes, Santiago, Chile

LUÍS CARO

FASGE. Director General. GEDyT S.A.(Gastroenterologia Diagnóstico y Tratamiento)
Latinamerican Chairman SCR CCR (WEO-World Endoscopy Organization)
Secretario Permanente de SIED (Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva)
Director de la Carrera de especialista de Endoscopia Digestiva UBA (Universidad Bs As)

LOURENO CÉZANA

Médico oncologista do CECON - Vitória – ES. Grupo Oncoclínicas. Brasil.

LUCIANO ANDREY FERREIRA BICALHO

Médico especialista em Gastroenterologia e Endoscopia digestiva. Diretor clínico da Clínica Serviendos - Governador Valadares, MG. Brasil. Membro da Comissão de Proteção Radiológica da SIED – Sociedade Interamericana de Endoscopia Digestiva. Presidente da seção Leste da SOBED - Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva – Minas Gerais, Brasil.

MÁRCIO ROBERTO FACANALI JUNIOR

Médico Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia e Especialista em Endoscopia Digestiva pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. Pós-graduando pelo Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Brasil.

MARJORIE DE LA FUENTE

Médica Gastroenterologista – Chile
Laboratorio Oncología y Genética Molecular, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

MARIA EMÍLIA CARO

Diretora Geral da BIOGENAR, Medicina de precisão - Argentina

MARIA IZABEL ACHATZ

Médica Oncogeneticista. Coordenadora do Departamento de Oncogenética do Hospital Sírio Libanês – São Paulo - SP - Brazil

RITA DE CASSIA LIMA

Enfermeira oncológica pela Sociedade Brasileira de Enfermagem Oncológica - SBEO (2015). Especialização em Predisposição Hereditária ao Câncer pelo Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (2019). Enfermeira oncologista no Centro Paulista de Oncologia – São Paulo – Brasil. Grupo Oncoclínicas

RAFAEL MOSQUERA

MD, MSc, FAGC. Criador do Registro de Câncer Hereditário de Porto Rico.

ROBIN MENDELSON

Gastroenterologista. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center – New York – USA.

RODRIGO SANTA CRUZ GUINDALINI

Médico oncogeneticista. Doutorado em Pós-Graduação em Oncologia da FMUSP. Residência médica em ética médica - MacLean Center for Clinical Medical Ethics e especialização em aconselhamento genético / oncogenética na University of Chicago, U Chicago – EUA. Clínica OncoStar Rede D'or.

ROQUE SÁENZ FUENZALIDA

Serviço de Gastroenterologia, Unidade de Endoscopia Digestiva da Clínica Alemãna – Santiago – Chile. Professor de Medicina Faculdade de Medicina da Universidad del Desarrollo. Consultor da Clínica Alemãna de Santiago, UDD, Training Center. Instituto Nacional del Cáncer. Ex-presidente da Sociedade Chilena de Gastroenterologia.

ROSEANE VALÉRIA BICALHO FERREIRA ASSIS

Médica especialista em Gastroenterologia e Endoscopia digestiva. Diretora clínica do IAGE – Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia – Vitória – ES – Brasil. Coordenadora do Comitê de Câncer Hereditário da SIED – Sociedade Interamericana de Endoscopia Digestiva. Ex-presidente da Sociedade de Gastroenterologia do Espírito Santo – SOGES, filiada da Federação Brasileira de Gastroenterologia 2017-2018. Ex-Diretora científica do capítulo Espírito Santo da SOBED – 2011-2016

SANAM D RAZEGHI

Assistant Professor. Penn State Health Milton S. Hershey Medical Center Fellowship - Division of Gastroenterology and Hepatology. Gastroenterologista, University of Cincinnati Medical Center – Ohio - 2016. Residency Internal Medicine University Of Maryland Medical System – Baltimore – 2013 MD, University of Maryland School of Medicine – 2010.

SANDRA CANSECO

Gastroenterologista e Endoscopista do GEDYT – Gastroenterologia diagnóstica y Terapéutica - Argentina

THOMAS J. MCGARRITY

Gastroenterologista. Section of Gastroenterology and Hepatology, Penn State Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania, United States.

ULYSSES RIBEIRO JUNIOR

MD, PhD, FAGC. Professor Associado de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenador Cirúrgico do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP-HCFMUSP) - Brasil. Vice-Diretor Clínico do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP-HCFMUSP) - Brasil. Ex-Research Fellow da Universidade de Pittsburgh, PA, E.U.A.

VANESA MIKOLAITIS

Coordenadora de Anatomía Patológica da BIOGENAR, medicina de precisão – Argentina.

Comitê de Câncer Hereditário da SIED Livro Câncer Gastrointestinal Hereditário

Por Roque Sáenz

O câncer digestivo é um problema relevante em nosso trabalho diário, com números surpreendentemente crescentes em algumas áreas, havendo grandes esforços relacionados à investigação, rastreamento e prevenção. Os planejamentos de prevenção mostram resultados encorajadores.

Recentes diretrizes internacionais, em conformidade com a evolução crescente dos casos, consideram iniciar o rastreamento do câncer colorretal (CCR) aos 45 anos de idade, o que também tem se mostrado custo-eficiente.

A genética do CCR evoluiu para dados mais objetivos. Surgiram novas informações imensuráveis e úteis na identificação dos casos hereditários, em várias destas síndromes (câncer gástrico hereditário, poliposes adenomatosas do cólon, Síndrome de Lynch, Síndrome de Peutz-Jeghers etc.). Cada vez mais, painéis genéticos estão disponíveis para o diagnóstico e tratamento do câncer gastrointestinal, a um custo cada vez menor, tornando-os mais acessíveis, o que permite uma melhor classificação dos casos de câncer gastrointestinal hereditário. Esses dados implicam em diferentes abordagens terapêuticas e patológicas, bem como recomendações diferenciadas para os pacientes e seus familiares em risco.

No ano passado, o *International Academic World*, lamentavelmente perdeu um dos líderes mundiais nesta área, o Prof. Henry Lynch, considerado o médico que rompeu paradigmas e que esclareceu as bases genéticas da agregação familiar dos casos de câncer. Suas pesquisas e os grupos baseados em seus conceitos proporcionaram abundantes informações científicas, amplamente reconhecidas atualmente. Provavelmente, a proporção entre a base genética e não-genética deve mudar em um futuro próximo.

Os dados da SIED, associados ao aumento dos casos de CCR, deixaram claro que um esforço nesse sentido deve ser feito, com um novo enfoque na genética e no CCR, a fim de destacar a sua importância e conhecer um pouco mais sobre seu fundamento e utilidade.

O Comitê de Câncer Hereditário da SIED iniciou com este livro uma série de publicações atualizadas, para uma melhor compreensão dos novos avanços e suas aplicações clínicas.

Também pensamos na modernidade e na produção de aplicativos práticos (apps), sintetizando os dados e conceitos que estão por vir.

Agradecemos às autoridades da SIED e ao painel de Autores por este primeiro lançamento.

Outubro de 2020,

Dr. Roque Sáenz.

Asadur Jorge Tchekmedyian

Mensagem do presidente da SIED

Em um mundo que mudou drasticamente durante o ano de 2020, cada um de nós teve que se adaptar a um novo modelo, não só de atendimento aos nossos pacientes, mas também de treinamento e relacionamento.

Nesse contexto de adaptação, surge este livro focado em um dos temas mais fascinantes de nossa especialidade, que é o “câncer gastrointestinal hereditário”.

Dessa forma, a Sociedade Interamericana de Endoscopia Digestiva (SIED), que congrega as sociedades de endoscopia das três Américas, cumpre seu objetivo de promover o desenvolvimento, a divulgação e a educação no treinamento da endoscopia digestiva nas três Américas.

Este livro, que vê a luz em tempos de pandemia e incerteza global, é uma amostra de que quando esforço, dedicação e compromisso são colocados para funcionar, não há obstáculo que possa detê-lo.

Esta obra que temos nas mãos, “Câncer Gastrointestinal Hereditário”, é fruto do trabalho incansável de uma equipe de líderes na área, de todos os cantos do nosso querido continente, que dedicaram o seu tempo e conhecimentos para concretizar tão importante empreendimento.

Ao tempo que felicito à Dra. Roseane Bicalho Assis e a todos os que tornaram esta edição impressa uma realidade, desejo encorajar todos os endoscopistas das Américas, do Alasca à Terra do Fogo, a seguir em frente com a mesma fé e paixão de até hoje. Com isso, as conquistas certamente continuarão e continuaremos com o slogan da SIED, “Unindo a Endoscopia das Américas”.

A SIED se orgulha de um trabalho tão notável. Nossos cumprimentos a cada um de vocês.

Dr. Asadur Jorge Tchekmedyian, FASGE, FSIED

Presidente de la Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva

Tributo ao Prof. Dr. Henry T. Lynch



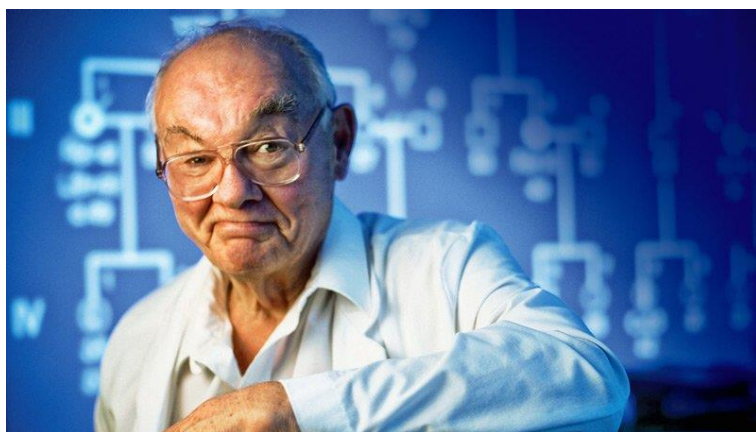
Uniendo la Endoscopia
de las Américas

Prof. Henry T. Lynch

(1928-2019)

Por Roque Sáenz

Câncer colorretal (CCR), agregação familiar e seu substrato genético.



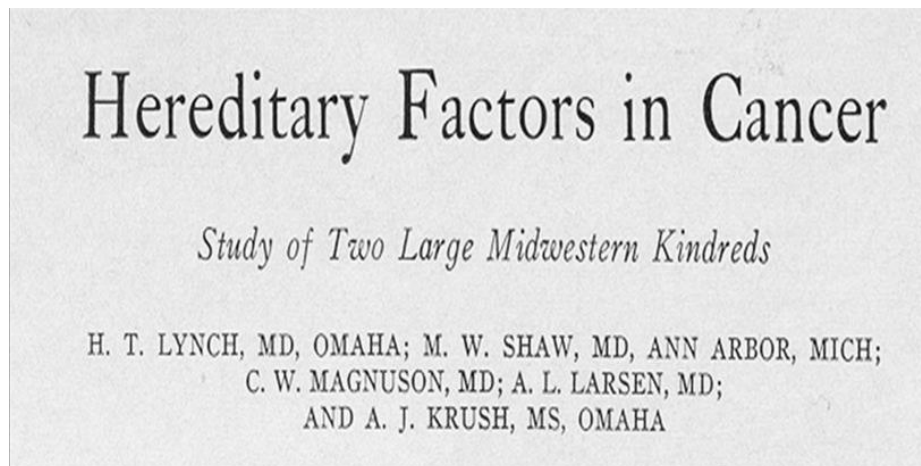
Um visionário, com os pés na terra, em sua terra.

O Prof Henry T Lynch merece o nosso agradecimento permanente nestas palavras de tributo. Ele moveu o relógio para uma nova plataforma, ao focar nas neoplasias colorretais, fazendo surgir em forma de evidência as bases genéticas de casos de agregação familiar, a partir da descrição clínico-epidemiológica dos casos de câncer colorretal (CCR) em idade precoce, por vezes sincrônicos ou metacrônicos, predominando em cólon direito, com evolução mais acelerada para estadios mais avançados, com histologia menos diferenciada, padrão de herança autossômico dominante, que também tem sido associada a outras lesões neoplásicas coexistentes como: ginecológicas, gástricas, pancreas ou uroepiteliais, entre outras.

Sua inquietude científica o levou a investigar uma família que apresentava um aumento notório de casos de malignidade em seus membros, em várias gerações.

Ele visitou pessoalmente e acompanhou uma extensa família, por gerações, denominada *Familia G.*, inicialmente descrita em uma publicação em 1966 (Figura 2), com mais de 650 familiares, dos quais 95 desenvolveram câncer (14,6%), 13 deles com múltiplas neoplasias (colorretal, endométrio, estômago ...), por H. Lynch, M.W. Shaw, C.W. Magnuson, A.L. Larsen e A.J. Krush, com quem trabalhou lado a lado. Eles seguiram centenas de parentes e, atualmente, são milhares os que também têm sua impressão genética.

Aos poucos, foram lançadas as bases da genética envolvidas nessa expressão clínica. A doença foi denominada Câncer Colorretal Não Polipose Hereditário, para diferenciá-la do câncer associado às poliposes e polipose familiar clássica (gene APC). Posteriormente, foi renomeada Síndrome de Lynch, em seu reconhecimento, com dois



1506

CANCER June 1971

Vol. 27

CANCER FAMILY "G" REVISITED: 1895-1970**HENRY T. LYNCH, MD,* AND ANNE J. KRUSH, MS†**

Figura 2. Artigos que originaram a mudança de pensamento.

subtipos: aqueles que demonstravam apenas CCR (Lynch tipo I) e aqueles que também demonstravam câncer em outros locais, em idade precoce e em várias gerações (Lynch tipo II).

A suspeita aparece na entrevista clínica e, para isto, basta papel e lápis e a realização de um genograma, o mais completo possível.

Isso nos obriga a encarar esses pacientes de forma diferenciada, buscar os membros da mesma progênie e seus descendentes, investigar precocemente a presença de lesões relacionadas e tomar decisões mais radicais no seu manejo, ressecções de cólon mais extensas, devido ao risco de lesões sincrônicas e metacrônicas, associar cirurgias ginecológicas extensas, uma vez concluído o plano de procriação.

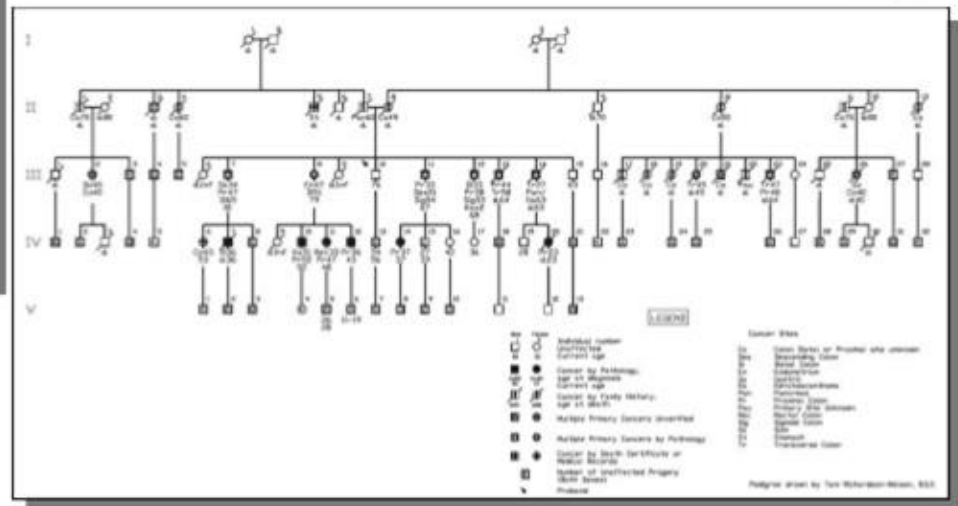
Juntos, avançamos no estudo das bases genéticas, dos fatos epidemiológicos e clínicos, descrevendo um percurso no qual é reconhecido como pioneiro. Encontramos instabilidade microsatélite e mudanças reconhecíveis nos genes de reparo "*mismatch*" (MMR).

Hoje, cada vez mais e de melhor forma, as investigações sobre a base genética do CCR, e também de outros cânceres, têm sido inspiradas por suas idéias e pesquisas. Atualmente, é praticamente rotineiro, em muitas atitudes, a investigação genética dos potenciais portadores, adotando condutas precoces e distintas na abordagem dos casos positivos. Considera-se que 3-5% dos CCRs correspondem a esta variante e não seria incomum que esse número aumentasse maciçamente, ao se estudar os casos de CCR, especialmente aqueles que são suspeitos em sua apresentação clínica.

O leme foi girado por Lynch e nos movemos atrás de seu despertar.



Dr Henry T Lynch
(1928 -)



American Society of Human Genetics, 1964

Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW et al. Hereditary factors in cancer: study of two large Midwestern kindreds. **Arch Intern Med** 1966; 117: 206-212.

Cancer Family Syndrome

<http://www.ncliforacure.org/CHCC.aspx>

<http://www.mdintegrasinama.com/2012/03/29/el-bano-en-un-paciente-encomado/>

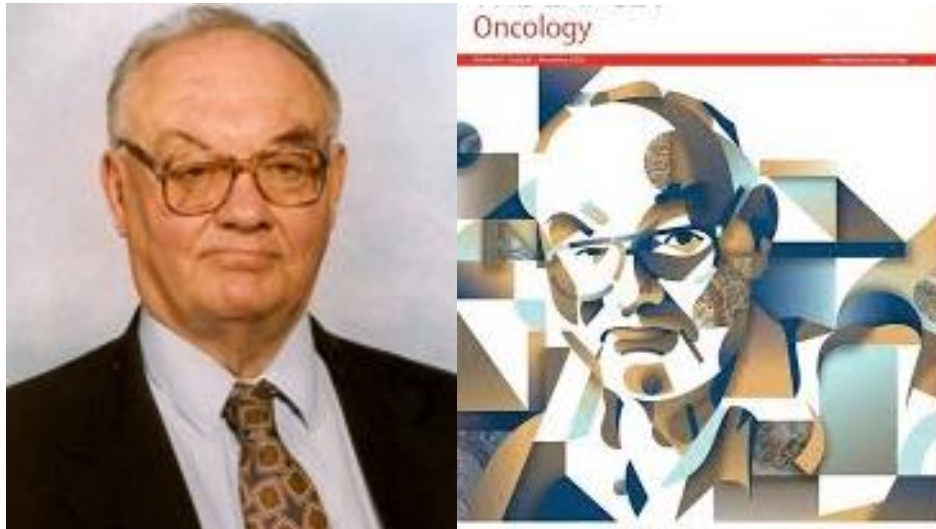
Figura 3 - Revisão de um dos principais estudos conduzidos pelo Prof Lynch, apontando o caminho. 1966. 2 famílias com predisposição ao CRC.

Ele distinguiu os aspectos genéticos da origem e do desenvolvimento do CCR, e, a partir de então, motivou clínicos, pesquisadores e geneticistas, além de realizar e direcionar, com entusiasmo, pesquisas nessa área, e a disseminação de laboratórios especializados que surgiram em diferentes regiões.

Nasceu em Lawrence, Massachusetts, formou-se em 1960 em Galveston, na Universidade do Texas, e de lá recebeu uma bolsa de Medicina Interna na University of Nebraska em Omaha, onde também se especializou em Oncologia Clínica. Desde 1967 ingressou na Escola de Medicina da Universidade de Creighton Omaha-Nebraska, assumindo a chefia do Departamento de Medicina Preventiva. Em 1980, foi Professor de Medicina da mesma instituição e Diretor do Creighton Cancer Center. Membro proeminente de Comitês Editoriais de periódicos como o Journal of Tumor Marker Oncology, Anticancer Research, International Journal of Cancer Research and Treatment e American Journal of Medical Genetics, com centenas de artigos publicados nas melhores revistas da especialidade e vários livros e capítulos de livros sobre CCR e genética.

Em 1997, recebeu a medalha de honra do “American Cancer Society, Clinical Research Award” e também “The Association of Community Cancer Center's Award”. Em 1998, recebeu o "Clinical Research Award" por suas contribuições para a compreensão genética do câncer de mama, por seus conceitos visionários e atuais nesta doença.

Criou os bancos de DNA familiar, um conceito crucial em uma nova era da medicina. Podemos prever o risco de adoecer e a provável evolução, com base nesse conhecimento.



Professor Henry T Lynch.

MD., PhD, pioneiro, reconhecido mundialmente no estudo de cânceres hereditários, que descobriu e descreveu a forma mais frequente de CCR hereditária, conhecida como Síndrome de Lynch, faleceu aos 91 anos, em 2 de junho de 2019.

Ele comandou a investigação hereditária do câncer por 50 anos e nós, seus seguidores, que temos tentado seguir seus ensinamentos, nos sentimos tristes por sua perda.

Por Dr. Roque Sáenz,

Uma homenagem do Comitê de Câncer Hereditário da SIED – Sociedade Interamericana de Endoscopia Digestiva.

SEÇÃO 1: Carcinogênese colorretal e biologia molecular

CAPÍTULO 1 - Carcinogênese Colorretal - 2

Karin Alvarez Valenzuela
Roque Sáenz
Marjorie De la Fuente
Francisco López-Kostner
Tradução português: Roseane V Bicalho F Assis

CAPÍTULO 2 - Marcadores moleculares e Medicina de precisão no diagnóstico e tratamento do câncer colorretal (CCR) - 25

Maria Emília Caro
Vanesa Mikolaitis
Giselle Romero Caimi
Tradução português: Roseane V Bicalho F Assis

CAPÍTULO 3 - Sequenciamento de nova geração (NGS) em Câncer Gastrointestinal Hereditário - 41

Iuri Drumond Louro
Tradução espanhol: Luís Caro

SEÇÃO 2: Síndromes hereditárias não poliposas colorretais

CAPÍTULO 4 - Câncer gastrointestinal na síndrome de Li-Fraumeni - 45

Maria Isabel Achatz
Loureno Cézana
Tradução Espanhol: Luciano Andrey Ferreira Bicalho

CAPÍTULO 5 - Síndrome de Lynch: aspectos clínicos e diagnóstico - 53

Roque Sáenz
Roseane V. Bicalho F. Assis
Robin Mendelsohn
Tradução espanhol: Roque Sáenz
Tradução português: Roseane V Bicalho F Assis

CAPÍTULO 6 - Síndrome de Lynch: seguimento endoscópico e tratamento cirúrgico - 107

Roseane V. Bicalho F. Assis
Roque Sáenz
Robin Mendelsohn
Luciano A. Ferreira Bicalho
Bruno de Souza Ribeiro
Tradução espanhol: Roque Sáenz
Tradução português: Roseane V Bicalho F Assis

CAPÍTULO 7 - Síndrome de Lynch: Seguimento, quimioprevenção e cirurgia de redução do risco para câncer ginecológico - 123

Bernardo Garicochea
Alessandra Starling
Rita de Cássia Lima
Tradução espanhol: Luís Caro e
Sandra Canseco

CAPÍTULO 8 – Tratamento oncológico do câncer colorretal com instabilidade microssatélite esporádico e na síndrome de Lynch - 127

Bernardo Garicochea
Loureno Cézana
Tradução espanhol: Emília Caro

SEÇÃO 3: Síndromes de polipose colorretal hereditárias**CAPÍTULO 9 - Síndromes de Polipose Adenomatosa - 134**

Adriana Vaz Safatle Ribeiro
Carolina Bortolozzo Graciolli Facanali
Tradução espanhol: Luís Caro

CAPÍTULO 10 - Síndromes de Polipose Hamartomatosa - 147

Thomas J. McGarrity

Sanam D. Razeghi

Asadur J. Tchekmedyan Balian

Tradução espanhol e português: Luciano A Ferreira Bicalho e
Roseane Bicalho Assis

**CAPÍTULO 11 - Lesões Serrilhadas Colorretais e Síndrome de Polipose Serrilhada -
-162**

Roseane V. Bicalho F Assis

Luciano A Ferreira Bicalho

Claudio Rolim Teixeira

Tradução espanhol: Luciano A Ferreira Bicalho

CAPÍTULO 12 - Enteroscopia nas Síndromes Poliposas Colorretais - 213.

Adriana Vaz Safatle Ribeiro

Márcio Roberto Facanali Júnior

Tradução espanhol: Luís Caro e

Sandra Canseco

SEÇÃO 4: Síndromes de câncer gástrico familiar e hereditário**CAPÍTULO 13 - Carcinogênese Gástrica e Síndromes de Câncer Gástrico Hereditário –
222.**

Roseane V Bicalho F Assis

Rodrigo Santa Cruz Guindalini

Rafael Mosquera Fernandez

Luciano Andrey Ferreira Bicalho

Ulysses Ribeiro Júnior

Tradução espanhol: Luciano Andrey Ferreira Bicalho

Seção 1



Uniendo la Endoscopia
de las Américas

Carcinogênese colorretal e Biologia molecular.

Capítulo 1 – Carcinogênese colorretal

Capítulo 2 - Marcadores moleculares e Medicina de precisão no diagnóstico e tratamento do câncer colorretal (CCR)

Capítulo 3 - Sequenciamento de nova geração (NGS – *next generation sequencing*) em Câncer Gastrointestinal Hereditário.

Karin Álvarez

Roque Sáenz

Marjorie De la Fuente

Francisco López-Köstner

Tradução: Roseane V Bicalho F Assis

RESUMO

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tumor mais comum e a segunda principal causa de morte por câncer, afetando igualmente ambos os sexos. Estima-se que o número de novos casos de CCR em todo o mundo aumente de 1,4 milhão, relatado em 2012, para 2,4 milhões em 2035.

A grande maioria dos casos de CCR (85%) é classificada como esporádica, embora cerca de 10% tenha história familiar derivada de suscetibilidade hereditária de penetrância moderada e os 5% restantes são causados por síndromes hereditárias devido a mutações de alta penetrância. Entre as síndromes hereditárias mais comuns estão a síndrome de Lynch, polipose adenomatosa familiar (FAP) e polipose associada a MUTYH (MAP), que se originam de mutações germinativas em genes de reparo de DNA (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2), APC e MUTYH respectivamente. O CCR se desenvolve através do acúmulo de mutações somáticas em genes supressores tumorais, reparo de DNA e proto-oncogenes, que levam à alteração de várias funções como proliferação celular, morte celular, segregação do DNA, reparação do DNA, entre outros. Como resultado do aperfeiçoamento

do conhecimento sobre a carcinogênese do CCR, duas vias histológicas têm sido caracterizadas, desde uma lesão benigna até um câncer invasivo, entre elas a sequência adenoma-carcinoma e a via serrilhada, além de três vias genéticas caracterizadas por instabilidade genômica: incluindo instabilidade cromossômica (CIN), instabilidade microssatélite (MSI) e o fenótipo de metilação das ilhas CpG (CIMP). Dentro desse processo, várias vias de sinalização são afetadas, incluindo a via EGFR (*Epidermal Grow Factor Receptor*), que ativa duas vias intracelulares: KRAS / BRAF / MAPK e PI3K / AKT / mTOR. A via do EGFR é particularmente importante para o desenvolvimento, prognóstico e tratamento do CCR. Finalmente, uma pequena proporção dos casos de CCR é decorrente de doenças inflamatórias intestinais, como doença de Crohn e colite ulcerativa, que são patologias multifatoriais associadas aos fatores ambientais, genéticos e imunológicos. Assim, a análise genética e molecular do CCR tornou possível estratificar os tumores para melhorar o prognóstico e o tratamento.

Neste capítulo, revisaremos as principais características moleculares e clínicas das síndromes hereditárias e esporádicas do CCR, bem como resumiremos a literatura sobre testes genéticos e

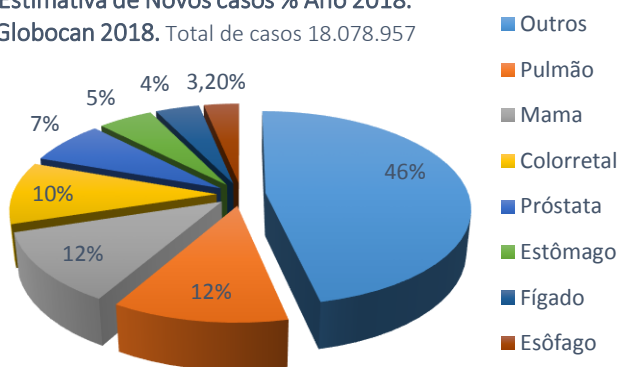
caracterização molecular e clínica do CCR na América Latina.

Palavras chave: CCR hereditário, CCR esporádico, vias de instabilidade genômica, genes supressores tumorais, proto-oncogenes, genes reparadores de DNA, MSI, CIN, CIMP e via EGFR.

1. INTRODUÇÃO:

1.a. EPIDEMIOLOGIA

Estimativa de Novos casos % Ano 2018.
Globocan 2018. Total de casos 18.078.957



Estimativa de Mortes % Ano 2018.
Globocan 2018. Total de casos 9.555.027

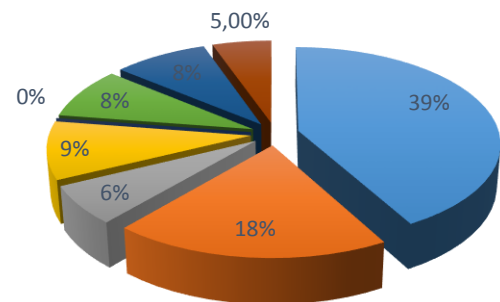


Figura 1: Número de novos casos e de mortalidade por câncer em ambos os sexos, segundo GLOBOCAN 2018
Gráficos circulares de distribuição de novos casos e de morte por 7 cânceres mais comuns em ambos os sexos, em 2018.
[Fonte: GLOBOCAN 2018] adaptado de (Bray et al., 2018).

O câncer colorretal (CCR) é uma das neoplasias malignas mais comuns e atinge igualmente ambos os sexos, com mais de 1,8 milhão de novos casos e mais de 800 mil óbitos por ano, correspondendo a 10,2% e 9,2% dos casos, respectivamente, de acordo com GLOBOCAN 2018 (Figura 1) (Bray et al., 2018).

Desta forma, o CCR é o terceiro câncer mais diagnosticado e a segunda principal causa de morte por câncer no mundo. Estima-se que o número de novos casos de CCR em todo o mundo aumente de 1,4 milhões relatados em 2012 para 2,4 milhões em 2035 (Pilleron et al., 2019). Dentre os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do CCR, o estilo de vida, a nutrição e a origem étnica

desempenham um importante papel (Brenner, Kloor e Pox, 2014).

1.b. ETIOLOGIA

A grande maioria dos casos de CCR (85%) é classificada como esporádica e ocorre em pacientes de médio risco, sem história familiar ou sem uma aparente predisposição genética demonstrada até o momento, afetando

principalmente pessoas na sexta e sétima décadas de vida (Figura 2). Os demais casos (10-15%) têm história familiar de CCR e, destes, aproximadamente 10% são derivados de susceptibilidade hereditária de penetrância moderada e possivelmente interagem com fatores ambientais. Em aproximadamente 5% dos casos, a doença é causada por uma síndrome hereditária de alta penetrância, sendo a mais comum a síndrome de Lynch, que é responsável por 3-5% dos casos de CCR (Syngal et al., 2015; Wells and Wise, 2017), seguido por polipose adenomatosa familiar (FAP) responsável por <1% dos casos, e por outras variantes hereditárias, como polipose associada a MUTYH (MAP), síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Cowden, polipose juvenil, polipose

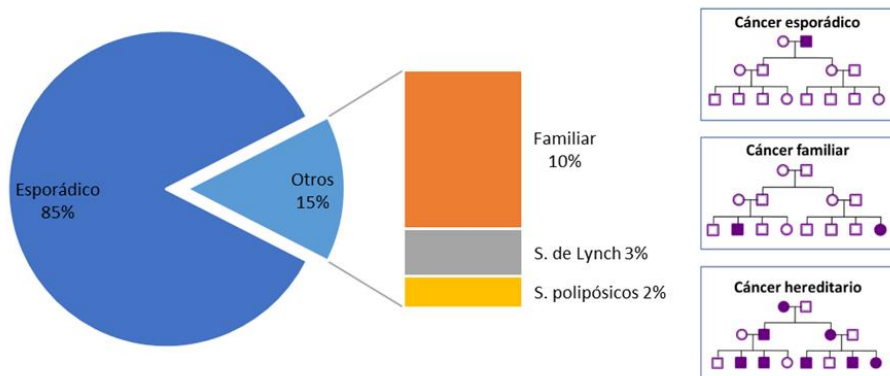


Figura 2: Classificação do CCR de acordo com a apresentação clínica. À esquerda demonstra-se um gráfico com a frequência relativa dos casos de CCR classificados de acordo com antecedentes familiares em: esporádico (85%), familiar (10%) e hereditário (5%). Entre os casos hereditários encontramos a síndrome de Lynch (3%) e as síndromes de polipose (2%). À direita estão exemplos de genealogias de casos classificados como esporádicos (sem antecedentes familiares e em idade avançada), familiar (dois ou mais parentes de segundo ou terceiro grau, sem um padrão hereditário claro) e hereditário (múltiplos casos familiares em gerações sucessivas, em uma idade precoce que afeta tanto homens quanto em mulheres).

associada à polimerase *proofreading*, polipose associada à NTLH1, que juntos representam <1% dos casos (Syngal et al., 2015; Wells e Wise, 2017). (Figura 2)

2. PRINCIPAIS SÍNDROMES HEREDITÁRIAS

As características genéticas e clínicas mais importantes das principais síndromes hereditárias são descritas a seguir:

2.a. SÍNDROME DE LYNCH OU CÂNCER COLORRETAL HEREDITÁRIO NÃO POLIPOSE (HNPCC)

A síndrome de Lynch (ou HNPCC) é caracterizada pelo aumento do risco de CCR, câncer do endométrio, estômago, ovário, urotelial intestino delgado, cérebro e pele (Merg et al., 2005b; Wagner et al., 2005). O CCR geralmente se origina de um pólipso adenomatoso isolado, localizado frequentemente no lado direito do cólon em idade de diagnóstico antes dos 50 anos.

Esta síndrome é causada por mutações patogênicas heterozigotas nos genes MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, ou pela deleção do gene EPCAM, responsável pela metilação do promotor MSH2 adjacente (Fishel et al., 1993; Bronner et al., 1994; Miyaki et al., 1997; Worthley et al., 2005). Esses genes codificam proteínas que participam do reparo de erros de replicação do DNA. Deste modo, as mutações nesses genes causarão uma falha no sistema de reparo e o subsequente acúmulo de mutações somáticas em várias regiões do genoma, incluindo oncogenes e genes supressores tumorais, levando ao desenvolvimento do câncer. Essas mutações tendem a concentrar-se em regiões microssatélites, que correspondem a pequenas sequências repetidas de nucleotídeos (entre um e cinco pares de bases), que podem facilmente apresentar erros de reparo “*mismatch*” durante a replicação do DNA. A este fenômeno denomina-se instabilidade microssatélite ou MSI, que tem sido amplamente utilizado como marcador tumoral para revelar alterações no sistema de reparo (Boland et al., 1998). (Boland et al., 1998). A inserção / deleção progressiva de nucleotídeos

dentro das sequências de microssatélites resulta no aparecimento de alelos mais longos ou mais curtos, em comparação com aqueles detectados em células normais do mesmo indivíduo (Thibodeau, Bren e Schaid, 1993; Boland e Goel, 2005). Para acessar o status MSI de um câncer, um painel padrão de cinco marcadores microssatélites, incluindo duas repetições mononucleotídicas (BAT26 e BAT25) e três dinucleotídeos (D2S123, D5S346 e D17S250), é recomendado, de acordo com as Diretrizes de Bethesda (Boland et al., 1998). Os tumores são então classificados com base no número de microssatélites que apresentam instabilidade. Em particular, os tumores são classificados como MSI-alta (MSI-H: *MSI-High*) quando $\geq 30\%$ dos marcadores exibem instabilidade; MSI-baixa (MSI-L: *MSI-Low*) naqueles com $< 30\%$ de marcadores com instabilidade, e Microssatélite estáveis (MSS - *microsatellite stable*) naqueles sem instabilidade aparente (Boland et al., 1998; Findeisen et al., 2005). Um resultado de instabilidade de microssatélites positivo no tecido tumoral dos pacientes sugere a busca por mutações nos genes de reparo do DNA.

Diferentes critérios de seleção clínica têm sido criados para identificar potenciais pacientes portadores de uma mutação, entre os quais se destacam os Critérios de Amsterdã I e II (Vasen et al., 1991, 1999), que se baseiam na história clínica pessoal e familiar, e os Critérios Clínicos de Bethesda (Rodríguez-Bigas et al., 1997; Umar et al., 2004), que são menos rígidos e que identificam pacientes candidatos para o estudo de instabilidade microssatélite no tecido tumoral, como uma etapa anterior aos estudos genéticos (Tabela 1). Esses critérios nem sempre apresentam sensibilidade suficiente para identificar indivíduos com a síndrome de Lynch, pois nem todos os pacientes atendem a esses critérios e as informações da história familiar nem sempre estão disponíveis. Por esse motivo, o rastreamento universal de tumores tem sido recomendado como uma estratégia para aumentar a sensibilidade na identificação desta

síndrome. Esta estratégia consiste em rastrear todos os casos de CCR diagnosticados, independentemente da idade ou histórico familiar, para detectar a deficiência do sistema de reparo “*mismatch*” no tumor, através da imunohistoquímica ou Teste MSI. Aqueles com teste positivo devem receber aconselhamento e teste genético (Vasen et al., 2013). Identificar pessoas com a síndrome de Lynch é importante, pois a vigilância com exames mais frequentes e em uma idade mais precoce do que o recomendado para a população em geral reduz a morbidade e a mortalidade. Embora o termo HNPCC seja frequentemente usado de forma indistinta da síndrome de Lynch, é importante lembrar que a HNPCC é um diagnóstico clínico para pacientes e/ou famílias que atendem aos critérios Amsterdã I ou II, enquanto o diagnóstico da síndrome de Lynch requer a presença de uma variante patogênica nos genes de reparo confirmados geneticamente (Sjursen et al., 2010; Dominguez-Valentin et al., 2015; Da Silva et al., 2016; Tiwari, Roy e Lynch, 2016).

Critérios clínicos para seleção de famílias HNPCC.

Amsterdã I/II

1. Três parentes com CRC ou cânceres associados à HNPCC (endométrio, intestino delgado, ureter ou pelve renal);
2. Pelo menos duas gerações sucessivas afetadas;
3. Um dos casos deve ser parente de primeiro grau dos outros dois;
4. Pelo menos um dos membros da família deve ser diagnosticado antes dos 50 anos de idade;
5. A polipose adenomatosa familiar (PAF) deve ser excluída.

Critérios de Bethesda Modificado

1. Pacientes com diagnóstico de CCR ou câncer de útero antes dos 50 anos de idade.

2. Pacientes com CCR metacrônico ou sincrônico ou outros tipos de câncer associados ao HNPCC *, independente da idade do diagnóstico.
3. Pacientes com CCR com histologia ** MSI-*high* *** diagnosticados antes dos 60 anos de idade.
4. Paciente com CCR com um ou mais parentes de primeiro grau com um tumor relacionado à HNPCC, sendo um dos cânceres diagnosticado antes dos 50 anos de idade.
5. Paciente com CCR com dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com tumores relacionados à HNPCC, independente da idade.

* Tumores associados à HNPCC: colorretal, endometrial, gástrico, ovariano, pâncreas, hepatobiliar, ureter e pélvis renal, intestino, cérebro (glioblastoma), adenomas de glândulas sebáceas e ceratoacantomas.

** Presença de linfócitos infiltrantes no tumor, reação linfocítica do tipo de Crohn, diferenciação mucinosa / células em anel de sinete ou padrão de crescimento medular.

*** MSI-H refere-se às alterações em dois ou mais dos cinco marcadores do painel de microssatélites recomendados pelo National Cancer Institute.

Teste Universal no tumor

- Todos os casos de CCR recém-diagnosticados, independente da idade ou da história familiar, devem ser avaliados por imunohistoquímica para as quatro proteínas de reparo “*mismatch*” ou Teste MSI; Pacientes com tumores colorretais com deficiência na expressão das proteínas de reparo ou com instabilidade de microssatélites devem receber aconselhamento genético

Diversos esforços têm sido realizados para uma caracterização genética da síndrome de Lynch na América Latina, com destaque para um estudo multicêntrico que descreve os resultados do teste genético de 33 centros de 9 países da região. Este trabalho mostra que os genes MLH1 e MSH2 são responsáveis por 43% e 37% dos casos, respectivamente; seguido por mutações patogênicas nos genes MSH6 (9%) e PMS2 (10%) e uma proporção muito pequena (1%) é devido à deleção do gene EPCAM (Della Valle et al., 2019).

Estudos recentes relataram que os portadores de mutação nos genes de reparo exibem diferentes padrões de risco de câncer, dependendo do gene afetado, sexo e idade (Gudbjartsson et al., 2015; Moller, T. Seppala, et al., 2017; Moller, TT Seppala, et al., 2017). Em um grande estudo com 6.350 portadores, foi determinado que portadores de variantes patogênicas em MLH1 e MSH2 apresentam alto risco de CCR, câncer endometrial e de ovário, e portadores de mutações em MSH2 apresentam risco aumentado de outros tipos de câncer, como trato gastrointestinal superior, trato urinário, próstata e cérebro. Por outro lado, os portadores de mutações MSH6 apresentaram um alto risco de câncer endometrial e um risco moderadamente aumentado de CCR. No caso dos portadores de PMS2, eles apresentam baixo risco de CCR e outros cânceres, em comparação com portadores de mutação em outros genes associados à síndrome de Lynch (Moller, Seppala, et al., 2017). A Figura 3 mostra o tipo e a frequência de neoplasias para ambos os sexos em famílias chilenas com síndrome de Lynch, onde as diferenças claras na expressão da síndrome são apreciadas (Álvarez et al., 2020). Uma caracterização mais detalhada das estimativas de risco específico de gênero e gene na síndrome de Lynch é crucial para atualizar as diretrizes clínicas para vigilância estratificada, tratamento e prevenção

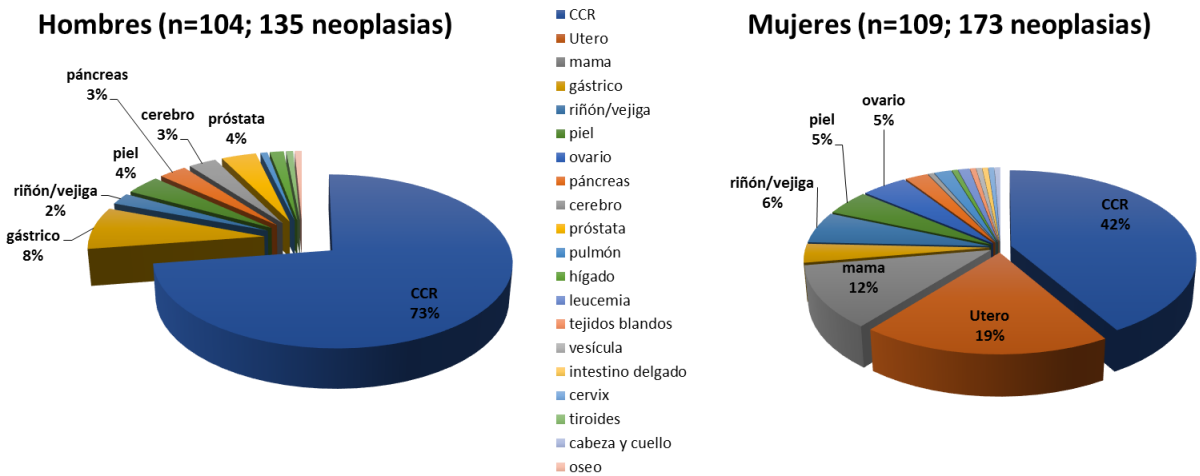


Figura 3: Tipo e frequência de tumores de acordo com o gênero em famílias chilenas com síndrome de Lynch. Os gráficos mostram as diferentes expressões fenotípicas de neoplasias colorretais e extracolônicas em homens (n = 104, que desenvolveram um total de 135 neoplasias) e mulheres (n = 109, que desenvolveram um total de 173 neoplasias) de famílias com síndrome de Lynch com uma mutação identificada (Adaptado de Álvarez et al., 2020).

de câncer colorretal e extracolônico (Vasen et al., 2013; Giardiello et al., 2014). (Figura 3).

2.b. POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

A polipose adenomatosa familiar (PAF) apresenta-se como uma síndrome autossômica dominante, secundária à mutação no gene supressor tumoral APC, que codifica uma proteína de mesmo nome, que desempenha um papel importante na regulação da via de sinalização de wnt / β catenin. A proteína β -catenina funciona como um coativador dos fatores de transcrição Tcf / Lef para ativar a expressão de genes específicos regulados pela via de sinalização canônica wnt. Além disso, é um componente dos complexos de adesão celular, onde se associam a caderinas para ligar âncoras extracelulares ao citoesqueleto.

A PAF é caracterizada pela apresentação de centenas a milhares de pólipos adenomatosos no cólon e reto, que inevitavelmente irão progredir para o CCR, caso não sejam tratados por

colectomia. A história natural da PAF mostra que a média de idade do surgimento dos pólipos é de 16 anos (variação de 7 a 36), que aos 35 anos 95% dos pacientes já terão manifestado o fenótipo e que a idade média do diagnóstico do CCR ocorre aos 39 anos de idade (faixa de 34-43) em pacientes não tratados. Devido ao fato de que a PAF tem uma penetrância de 100% e de que os pacientes desenvolvem câncer antes dos 50 anos de idade, o tratamento cirúrgico dessa doença consiste na colectomia profilática em idade precoce (entre 18 e 20 anos). Há também uma variante atenuada da PAF, que se caracteriza pela apresentação de um menor número de pólipos colônicos (<100), localizados no cólon proximal, com diagnóstico de câncer de cólon em uma idade mais tardia do que na PAF clássica. Além disso, deve-se observar que 15 a 20% dos casos com PAF não apresentam histórico familiar, correspondendo aos casos “de novo”.

As manifestações extracolônicas são diversas e incluem: pólipos gástricos, pólipos duodenais, osteomas, anormalidades dentárias, hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina, tumores

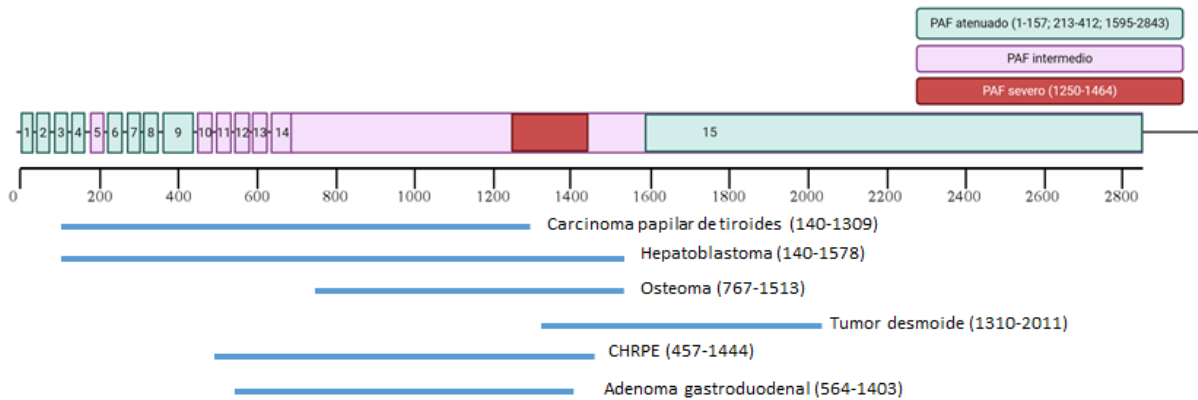


Figura 4: Esquema com resumo da correlação genótipo-fenótipo em PAF. O diagrama mostra a associação entre o fenótipo PAF e a posição da mutação no gene APC. Os quadros coloridos representam a região da mutação no gene APC, associada a um fenótipo (atenuado intermediário e acentuado), enquanto as linhas sob o gene indicam regiões associadas às manifestações extracolônicas. (Criado com BioRender.com).

de tecidos moles, tumores desmóides e cânceres associados. Entre as manifestações extracolônicas mais proeminentes estão os tumores desmóides, que são observados em cerca de 10% desses pacientes e representam a causa mais importante de morte após o CCR (Arvanitis et al., 1990; Bertario et al., 1994; Clark e Phillips, 1996). Esses tumores de origem fibroblástica são considerados tumores “benignos” porque não podem metastatizar remotamente, porém, apresentam crescimento local progressivo e agressivo, e pouca ou nenhuma resposta ao tratamento com quimioterapia ou radioterapia. O tratamento cirúrgico na maioria dos pacientes não é uma opção, uma vez que tendem a estar localizados em sítios anatômicos críticos, como a raiz do mesentério e, se forem excisados, apresentam alta taxa de recorrência (Church et al., 2005). Por outro lado, o tratamento farmacológico consiste em antiestrogênio, como o tamoxifeno, associado a um antiinflamatório, como o Sulindac (Church et al., 2005). Portanto, o desenvolvimento desses tumores pode ser acompanhado por uma má qualidade de vida, com poucas possibilidades terapêuticas. Outra lesão frequente nesses pacientes são os pólipos de glândulas fúndicas gástricas, que

são observados entre 28% e 68% dos casos (Merg et al., 2005b). Essas lesões não apresentam risco de transformação maligna em sua apresentação esporádica, no entanto, foram associadas à displasia de alto grau e até mesmo ao desenvolvimento de adenocarcinoma em pacientes com PAF (Abraham et al., 2000; Stolte, Vieth e Ebert, 2003). Dessa forma, e pelo risco de desenvolvimento do adenocarcinoma, recomenda-se a vigilância anual por endoscopia digestiva alta, desde o momento do diagnóstico dos pólipos no cólon e reto.

A maioria das mutações APC são “nonsense” (sem sentido) ou “frameshift” (mudança de quadro de leitura), o que leva a uma proteína truncada. Dependendo da localização da mutação, parecem fornecer diferentes vantagens seletivas às células. Assim, existem vários estudos que demonstraram uma correlação entre a localização da mutação e o fenótipo, incluindo o número de pólipos, a idade do diagnóstico e a presença de manifestações extracolônicas (Fearnhead et al., 2001; Merg et al., 2005a; Galiatsatos e Foulkes, 2006). Mutações próximas ao códon 1300 fornecem maior vantagem em comparação com aquelas fora desta região; na

verdade, a variante patogênica mais frequentemente identificada está localizada no códon 1309 (c.3927_3931delAAAGA), associada a uma polipose acentuada, caracterizada por um elevado número de adenomas diagnosticados em idade precoce (20 anos) (Caspari et al., 1994; Friedl et al., 2001; Bertario et al., 2003; Aretz et al., 2005; Friedl e Aretz, 2005). Em resumo, como mostrado na Figura 4, as mutações localizadas entre os códons 1255–1464 foram associadas à polipose profusa / grave (> 1.000 pólipos) (Nagase et al., 1992). Enquanto os indivíduos com uma variante patogênica entre os códons 168 e 1580 (excluindo 1309) são diagnosticados com um fenótipo de polipose intermediária (> 100 e <1000) em 30 anos e mutações na extremidade 5' do códon 157, 213-412 e no final 3' do códon 1595, eles são diagnosticados com um fenótipo mais atenuado de polipose (<100) e mais tardiamente (em idade de 52 anos) (Spirio et al., 1993; Friedl et al., 1996).

Por outro lado, várias características extracolônicas, como osteomas e hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina (CHRPE), estão correlacionadas com mutações em uma região específica do gene APC entre os códons 767-1513 e 457-1444, respectivamente (Caspari et al., 1995; Bisgaard e Bülow, 2006). Um risco 6 vezes maior de desenvolver tumores desmóides foi associado a mutações entre os códons 1310 e 2011 (Bertario et al., 2003).

Embora um grande esforço tenha sido feito para definir essa correlação genótipo-fenótipo, há uma variação fenotípica entre os indivíduos da mesma família e entre famílias com a variante patogênica APC idêntica (Giardiello et al., 1994; Friedl et al., 2001). Por isso, não há um consenso total entre os autores sobre o uso dessas associações para o manejo clínico (Vasen et al., 1996) (Friedl et al., 2001). Embora atualmente não seja utilizado rotineiramente, identificar a localização da mutação

pode ser importante em decisões de abordagem no futuro.

Até o momento, cinco países latino-americanos relataram seus resultados da identificação de mutações no gene APC: Argentina, Brasil, Chile, Cuba e Porto Rico (Cruz-Bustillo et al., 2002; De Rosa et al., 2004; De La Fuente et al., 2007; Cruz-Correa et al., 2013; De Queiroz Rossanese et al., 2013; Torrezan et al., 2013). Um relatório adicional mostra os resultados de nove pacientes hispânicos residentes nos Estados Unidos, procedentes do México, Guatemala e Honduras (Ricker et al., 2010). Considerando todas estas publicações, um total de 163 pacientes foram relatados, a maioria correspondia a um fenótipo de PAF clássica (n = 116), uma menor proporção apresentava o fenótipo atenuado (n = 10) e um grupo de pacientes tinha um número de pólipos desconhecido (n = 37). De acordo com esses resultados, a probabilidade de encontrar uma mutação foi maior em pacientes com fenótipo de PAF clássica (79%), em comparação com pacientes com PAF atenuada (40%) (Alvarez et al., 2018).

2.c. POLIPOSE ADENOMATOSA MUTYH-ASSOCIADA (MAP)

Em 2002, Al Tassan e cols (Al-Tassan e outros, 2002) observaram que alguns pacientes com PAF, sem uma mutação no gene APC, apresentavam mutações bialélicas na linha germinativa no gene MUTYH. Este tipo de polipose, denominado *MUTYH-Associated Polyposis* (MAP), foi caracterizado como uma doença autossômica recessiva, com um fenótipo indistinguível da FAP (Al-Tassan et al., 2002; Sampson et al., 2003). O gene MUTYH codifica uma enzima glicosilase do DNA, que repara o dano oxidativo ao DNA causado por espécies reativas de oxigênio (ROS) (Ohtsubo, 2000; Cheadle e Sampson, 2003). A guanina oxidada (7,8-diidroxi-8-oxoguanina,

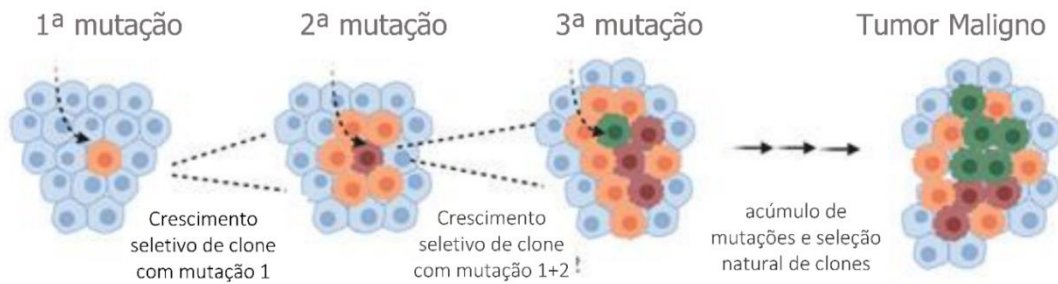


Figura 5: Acúmulo de mutações durante a carcinogênese. A seleção clonal de células portadoras de mutação em oncogenes e genes supressores induz ao aumento da capacidade proliferativa e invasiva do tumor. (Criado com BioRender.com)

também chamada de 8-oxo-G) é mais estável e emparelha-se com a adenina ao invés da citosina, durante a replicação do DNA, levando a uma transverso genética da guanina:citosina pela timina:adenina (G:C>T:A). Normalmente, o gene MUTYH remove essas adeninas mal pareadas com a guanina oxidada (Oka e Nakabeppu, 2011). No entanto, a perda da função MUTYH conduz ao aumento nas mutações somáticas em genes-alvo, como APC e uma perda da morte célula programada, permitindo o desenvolvimento do tumor (Al-Tassan et al., 2002).

Duas variantes genéticas patogênicas foram frequentemente descritas em populações caucasianas p.Y165C (c.494A> G) e p.G382D (c.1145G> A). Uma metanálise para as duas variantes caucasianas determinou que os portadores de MUTYH homocigotos demonstraram um risco 28 vezes maior de câncer colorretal (IC 95%: 6,95-115) (IC 95%: 1,00-1,80) (Theodoratou et al., 2010). Outras variantes frequentes em algumas populações são p.Y90X no Paquistão, p.E466X na Índia e p.Y114H em Portugal.

No total, quatro países latino-americanos publicaram estudos sobre triagem mutacional para MUTYH: Argentina, Brasil, Porto Rico e Chile (De Rosa et al., 2004; Álvarez et al., 2012; Cruz-Correa et al., 2013; Torrezan et al., 2013). Os critérios de

seleção incluíram pacientes com PAF clássica ou atenuada negativos para mutações APC. Mutações caucasianas (Y165C e G382D) foram muito comuns em pacientes porto-riquenhos (10/13) e brasileiros (4/6) (Cruz-Correa et al., 2013; Torrezan et al., 2013). Ao contrário, na Argentina nenhuma mutação foi identificada (De Rosa et al., 2004) e, no Chile, a única mutação relatada foi c.340c>T/p.Y114H em um estado homocigoto (Álvarez et al., 2012).

3. EVOLUÇÃO PARA O CÂNCER

A evolução de uma célula somática normal para um tumor maligno envolve o acúmulo de alterações na sequência de DNA de uma célula, durante a vida do paciente. Isso inclui mutações pontuais, deleções, fusões gênicas, ampliações e rearranjos cromossômicos. Tradicionalmente, considera-se que essas alterações surgem sequencialmente e dão origem aos fenótipos progressivamente mais agressivos e invasivos, observados durante a carcinogênese (Figura 5). Atualmente, são conhecidas alterações somáticas em quase 500 genes (Forbes et al., 2008), que têm sido relacionadas ao aparecimento e progressão do câncer.

Considerando os genes direcionados pelas mutações, podemos identificar 3 categorias:

Proto-oncogenes: são genes cuja atividade normal promove a proliferação celular. Portanto, as mutações nesses genes podem gerar um ganho de função excessivo ou inadequadamente ativo, que não pode ser regulado por um gene supressor tumoral (Figura 6). Eles são os chamados **oncogenes**, que atuam como "aceleradores" do ciclo celular. Essas mudanças são dominantes e geralmente afetam apenas um alelo. Entre os mecanismos moleculares são incluídos a amplificação, mutação pontual, rearranjos genômicos (criação de novas proteínas quiméricas) e as translocações cromossômicas (para uma região transcricionalmente ativa).

Genes supressores tumorais são genes que normalmente inibem os eventos que proporcionam o desenvolvimento do câncer. Eles são chamados de inibidores do ciclo celular ou "freios". Mutações

nesses genes induzem à perda da função (inativação), ou seja, perda da capacidade de regular um proto-oncogene e, portanto, a possibilidade de inibir a proliferação celular e de induzir a apoptose (Figura 6). Nesse caso, ambos os alelos precisam ser desativados para alterar o comportamento da célula. Entre os mecanismos moleculares estão incluídos a mutação pontual, a deleção e a metilação.

De acordo com a hipótese de Knudson, para o sucesso da carcinogênese dois eventos mutacionais são necessários para eliminar o funcionamento de um gene supressor tumoral, enquanto a ativação de um oncogene requer apenas uma mutação. Knudson sugeriu que, em crianças com retinoblastoma hereditário, a primeira mutação no gene RB1 era herdada na linhagem germinativa e que a segunda mutação era adquirida na célula somática. Em contraste, no retinoblastoma

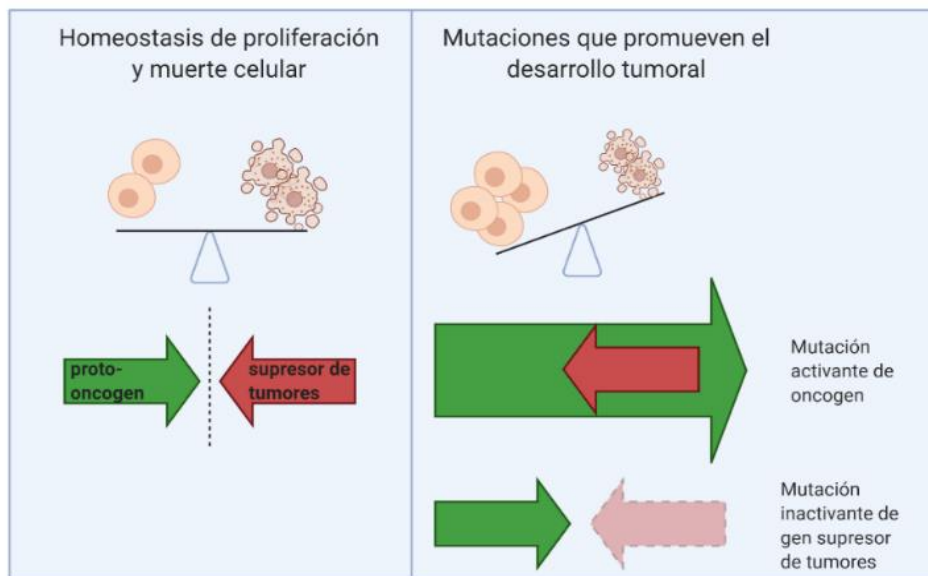


Figura 6: Papel dos genes supressores de tumor e proto-oncogenes na carcinogênese. À esquerda, demonstra-se uma condição normal, em que um equilíbrio é observado entre a divisão e a morte celular, a estimulação da proliferação celular exercida pelo proto-oncogene é perfeitamente neutralizada pelo gene supressor tumoral correspondente. À direita, demonstra-se a perda desse equilíbrio, seja devido a uma mutação oncogênica, que não pode ser suficientemente contrabalançada pelo gene supressor tumoral, ou pela perda da função de um gene supressor tumoral, que não pode exercer seu controle sobre o proto-oncogene. Nestes dois casos, as mutações levam ao aumento da proliferação e à redução da morte celular. (Criado con BioRender.com).

esporádico (não hereditário), as duas mutações ou "saliências" são adquiridas na célula somática, o que explica o surgimento subsequente do tumor (Knudson Jr, 1971).

4. VIAS MOLECULARES IMPLICADAS NO CCR

A compreensão das alterações moleculares na carcinogênese hereditária auxiliou na identificação de alguns dos mecanismos moleculares envolvidos no CCR esporádico. As principais características genéticas da carcinogênese colorretal são descritas a seguir:

4.a. SEQUÊNCIA ADENOMA-CARCINOMA E VIA SERRILHADA

O primeiro modelo de carcinogênese colorretal foi proposto por Fearon e Vogelstein, que consistia em um processo de múltiplas etapas, nas quais mutações sucessivas são adquiridas para conduzir a uma mudança, desde a mucosa normal do cólon,

mediante a um pequeno adenoma que aumenta de tamanho, até se transformar em um adenocarcinoma invasivo (Figura 7) (Fearon e Vogelstein, 1990). Isso envolve mutações inativadoras no APC na fase inicial do adenoma, seguido por mutações ativadoras em KRAS e inativação do DCC e, finalmente, mutações inativadoras em TP53 como um evento tardio no processo da carcinogênese. Esses eventos genéticos levam a uma alteração do equilíbrio entre o crescimento e a morte celular. O resultado final dessa sequência neoplásica é o desenvolvimento de um adenocarcinoma com mutações genéticas que incluem grandes deleções ou translocações cromossômicas, amplificação de segmentos cromossômicos e mutações pontuais de certos genes.

Neste modelo da sequência adenoma-carcinoma, o pólip adenomatoso é a lesão precursora que evolui para o adenocarcinoma colorretal. 90% de todos os casos de CCR esporádicos se desenvolvem desta forma e estão associados às aberrações da via de

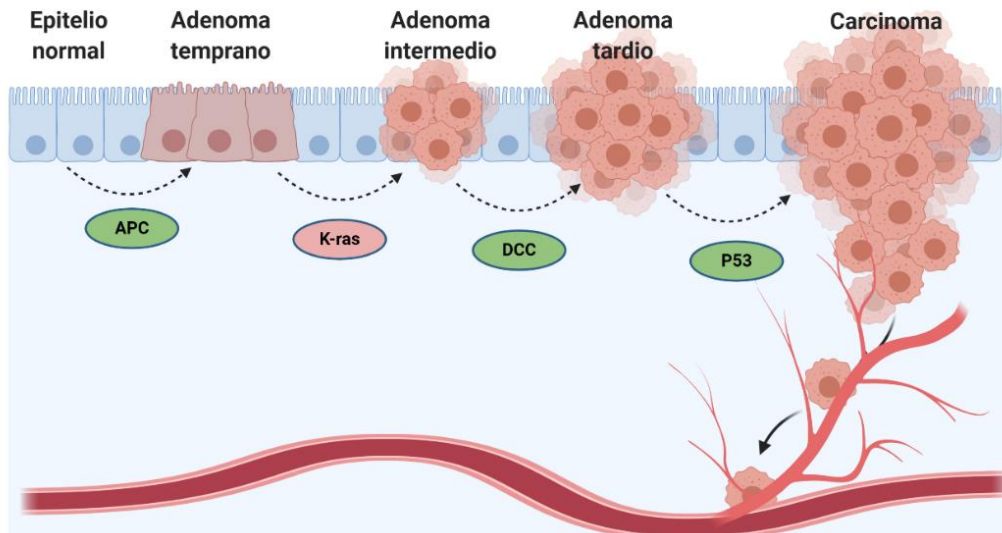


Figura 7: Modelo genético “adenoma-carcinoma” descrito por Fearon e Vogelstein. O passo inicial da carcinogênese colorretal é a formação dos adenomas precoces, como resultado da inativação das mutações no gene APC, levando à ativação da via Wnt. A progressão para um adenoma intermediário e tardio é mediada por mutações ativadoras na perda do KRAS e do DCC. O adenoma tardio pode evoluir para carcinoma devido a mutações que induzem à perda da expressão do P53. (Criado con BioRender.com)

sinalização wnt/APC/ β -catenina. 10% dos casos de CCR esporádicos se desenvolvem através da "via de neoplasia serrilhada" recentemente identificada, onde os adenomas serrilhados progridem para o adenocarcinoma colorretal através de uma via alternativa. Os pólipos serrilhados são um grupo heterogêneo que consiste em pólipo hiperplásico, lesão serrilhada séssil ou lesão serrilhada séssil com displasia (anteriormente denominados adenoma serrilhado séssil com ou sem displasia), adenoma serrilhado tradicional e e pólipo misto, de acordo com a 5ª edição da Classificação da Organização Mundial de Saúde, atualizada em 2019. O potencial maligno é encontrado em lesões serrilhadas séssis e adenomas serrilhados tradicionais, que geralmente estão localizadas no cólon direito. Esta via serrilhada no CCR está associada a características moleculares distintas, incluindo o fenótipo de metilação das ilhas CpG (CIMP) e a mutação em BRAF (V600E).

4.b. TRÊS VIAS GENÉTICAS QUE CONDUZEM AO CCR

O paradigma da carcinogênese colorretal está intimamente relacionado ao modelo proposto por Fearon e Vogelstein, que descreve o acúmulo de mutações nos genes supressores tumorais e proto-oncogenes. Entretanto, o aperfeiçoamento da análise das mutações somáticas que ocorrem em tumores colorretais distintos, tem demonstrado que esta não é a única via de evolução do tumor. Posteriormente, os tumores colorretais foram classificados em 3 grupos principais, dependendo das alterações genéticas que direcionam seu desenvolvimento: 1- instabilidade cromossômica (CIN), 2- instabilidade microsatélite (MSI) e 3- fenótipo de metilação das ilhas CpG (CIMP). Atualmente, é reconhecido que essas vias não são exclusivas e existem tumores que apresentam uma sobreposição entre elas. Essas vias genéticas são descritas abaixo:

Instabilidade cromossômica ou CIN: a grande maioria dos casos de CCR (65-80%) apresenta uma taxa acelerada de ganho ou perda de cromossomos totais ou parciais que levam à variabilidade cariotípica entre as células (Pino e Chung, 2010). Assim, a instabilidade cromossômica (CIN) parece ser uma característica dominante, caracterizada por um desequilíbrio no número cromossômico (aneuploidia), ampliações genômicas subcromossômicas e uma alta frequência de perda da heterozigosidade (Pino e Chung, 2010). A CIN pode ser o resultado de defeitos na segregação cromossômica, defeitos na formação do centrôssoma e disfunção dos telômeros. Geralmente, a célula possui um ponto de controle mitótico que garante uma segregação cromossômica adequada, onde participam diferentes proteínas reguladoras, incluindo MAD1, MAD2, BUB1, KIF11 e Eg5 (Pino e Chung, 2010). Por outro lado, os cromossomos têm regiões repetidas em suas extremidades, denominadas telômeros, que os protegem da fusão e quebra durante a segregação. Uma parte deste DNA telomérico se encurta, a cada rodada de replicação de DNA, e as células com telômeros suficientemente encurtados evoluem para a senescência e apoptose por pontos de controle de danos no DNA. Assim como as mutações em BUB1 resultam em um fuso mitótico anormal e CIN (Bardelli et al., 2001), a formação de centrôssomas extras em linhagens de células cancerosas, também desencadeia uma segregação desigual de cromossomos e CIN (Ganem, Godinho e Pellman, 2009). Telômeros mais curtos foram observados em 77-90% dos CCRs, bem como um aumento na atividade da telomerase (responsável pelo alongamento dos telômeros) (Engelhardt et al., 1997; Katayama et al., 1999; Gertler et al., 2004). Todos esses achados sugerem que a CIN estimula a tumorigênese, aumentando a possibilidade de perda de um gene supressor tumoral ou amplificação de um oncogene por

duplicação cromossômica (Duesberg, Fabarius e Hehlmann, 2004; Castillo et al., 2007) e que o encurtamento dos telômeros promove a CIN, enquanto a telomerase conduz à imortalidade das células cancerosas (Pino e Chung, 2010).

Instabilidade microsatélite ou MSI:

corresponde a um outro tipo de instabilidade genômica, que ocorre em aproximadamente 12-17% de todos os casos de CCR, a maioria dos quais corresponde a casos esporádicos e 3% são identificados em famílias com síndrome de Lynch (Ward et al., 2001; Hampel et al., 2006). Como já mencionado, a MSI está associada a uma deficiência no reparo de erros do DNA do tipo “*mismatch*” por inativação mutacional no caso da síndrome de Lynch, ou por inativação epigenética por meio da metilação das ilhas CpG promotoras do MLH1, no caso do CCR esporádico. Entre as principais características do CCR esporádico com MSI estão: metilação bialélica do promotor MLH1, a maioria apresenta ausência das proteínas MLH1 e PMS2, principalmente diplóides, mutação frequente em BRAF, melhor prognóstico que os tumores estáveis, menor sobrevida nos casos de CCR metastático com mutação BRAF, além dos pacientes tenderem a ser mais adultos do que aqueles com tumores estáveis (Veigl et al., 1998; Kakar et al., 2003; Sinicrope et al., 2006; Carragher et al., 2010; Tran et al., 2011). Essa perda de função do sistema de reparo leva a uma taxa mais alta de mutação pontual em comparação com cânceres estáveis, um fenômeno conhecido como “fenótipo de hipermutador”. Pequenas inserções/deleções podem criar mutações de mudança do quadro de leitura dentro de regiões codificantes dos genes supressores tumorais, resultando em uma proteína inativa e contribuindo para a carcinogênese em cânceres MSI. Têm sido identificados vários genes afetados para MSI, que codificam reguladores da proliferação celular (TGF β R2, ACVR2A, GTB1, TCG-4, WISP3, axina-2 e CDX2), ciclo celular (BAX, caspase-5,

RIZ, BCL-10, PTEN, hG4-1 e FAS) e reparo do DNA (MBD-4, BLM, CHK1, MLH3, RAD50, MSH3 e MSH6) (Markowitz et al., 1995; Jung et al., 2006, 2007; O'Brien et al., 2006). A descoberta de múltiplos produtos alvos genéticos do fenótipo MSI demonstra que esta via difere do modelo clássico de Fearon e Vogelstein, indicando que o CCR associado ao MSI ocorre por meio de uma via biológica diferente dos tumores estáveis. Essas alterações nas funções genéticas representam um possível mecanismo para a carcinogênese do MSI.

Fenótipo metilador das ilhas CpG (CIMP):

a metilação aberrante do DNA é uma marca registrada de um subconjunto de tumores colorretais e consiste na hipometilação global do DNA junto com a hipermetilação específica do local de algumas regiões do DNA (Baylin e Jones, 2011; Fang et al., 2014). A via do fenótipo de metilação das ilhas CpG (CIMP) ocorre em 15-20% dos casos de CCR esporádico, que acredita-se ser um precursor da via do adenoma serrilhado. É caracterizada por uma hipermetilação significativa das ilhas CpG de múltiplos genes, resultando no silenciamento da transcrição dos genes supressores tumorais e dos genes de reparo do DNA, promovendo a progressão do tumor (Toyota et al., 1999; Lao e Grady, 2011; Zong et al., 2016). Foi descrita pela primeira vez, em 1999, cuja fisiopatologia ainda permanece desconhecida, mas pode ser devido à metilação aberrante ou perda da proteção contra a metilação (Toyota et al., 1999). Muitos genes foram identificados como alvos do CIMP, sendo que alguns têm funções importantes na célula, como o p16 e o MLH1, enquanto outros têm funções desconhecidas, como o MINT (Lao e Grady, 2011). A metilação das ilhas CpG do promotor do gene MLH1 resulta em sua inativação transcricional e em um fenótipo MSI-H associado ao fenótipo CIMP (Ahuja et al., 1997; Weisenberger et al., 2006). Diferentes painéis foram desenvolvidos e amplamente utilizados para avaliar o CIMP, portanto, os tumores podem ser

classificados de acordo com seu grau de metilação como CIMP-alto, CIMP-baixo e CIMP-0, ou como CIMP-positivo e CIMP-negativo (Hughes et al., 2012). Em geral, os tumores CIMP têm sido associados à idade avançada, sexo feminino, localização do tumor no lado direito do cólon, MSI-H e mutações BRAF (Issa, 2004; Shen et al., 2007; Ang et al., 2010; Zong et al., 2016).

A análise das vias genéticas dos tumores colorretais, em uma população chilena, permitiu que os tumores fossem classificados em diferentes grupos: Grupo 1, tumores com MSI-H (15%); Grupo 2, caracterizado por CIN-H (38%); Grupo 3, com MSI / CIN / CIMP baixo ou negativo; Grupo 4, tumores com CIMP-H; e uma proporção menor de tumores não classificáveis (Wielandt et al., 2020). Além disso, cada um desses grupos apresentou associação com mutações somáticas em oncogenes (KRAS e BRAF) e características clínicas dos pacientes. Essa categorização demonstra a heterogeneidade e complexidade do CCR, além de fornecer informações valiosas sobre a evolução e o prognóstico da doença.

4.c. VIA DE SINALIZAÇÃO DO EGFR NO CCR

A via de sinalização do EGFR é uma das mais relevantes no desenvolvimento, prognóstico e tratamento do CCR, atuando por meio de duas vias intracelulares: KRAS / BRAF / MAPK e PI3K / AKT / mTOR, cujas proteínas são fundamentais para promover a proliferação celular. A seguir, destacamos o papel dos principais componentes da via do EGFR na carcinogênese do CCR:

Proto-oncogene KRAS: O proto-oncogene KRAS é um dos membros da família Ras, que codifica uma pequena proteína de 21 kDa que se liga ao GTP (*guanosine triphosphate*). A formação do KRAS ativo depende da taxa de intercâmbio do

GTP/GDP (guanosine diphosphate), sendo inativo quando unido ao GDP e ativo quando unido ao GTP. Mutações oncogênicas no KRAS produzem uma proteína constitutivamente ativa, devido à perda da atividade intrínseca para hidrolisar o GTP (Barbacid, 1987). Os códons 12, 13 e 61 do gene KRAS são os principais alvos de mutação, produzindo alterações de aminoácidos no domínio de ligação GTP/GDP (Vogelstein et al., 1988). Essas alterações no gene KRAS estão incluídas no modelo genético do CCR descrito por Vogelstein, como um evento precoce em pequenos adenomas, que são os precursores do CCR. A transformação oncogênica do KRAS é postulada para promover a progressão da seqüência adenoma-carcinoma. 27% - 45% dos CCRs mostram alterações neste proto-oncogene (Lièvre et al., 2006, 2008; Amado et al., 2008; De Roock et al., 2008)

Proto-oncogene BRAF: o proto-oncogene BRAF é um membro da família RAF de proteínas quinases, que é ativado por fosforilação mediada pelo KRAS. A mutação mais frequentemente identificada em tumores colorretais é a mudança de valina para ácido glutâmico na posição 600 (V600E). Essa mutação envolve a introdução de um aminoácido carregado negativamente no segmento de ativação do BRAF, um evento que compete com a fosforilação que normalmente ocorre na treonina 599 e na serina 602, resultando em uma proteína constitutivamente ativa (Hemmer et al., 1997; Grant et al., 1998). Estudos funcionais desta mutação demonstraram um aumento na atividade 10,7 vezes maior do que a proteína normal (Davies et al., 2002). Essa mutação é identificada em aproximadamente 15% dos casos de CCR (Davies et al., 2002; Oliveira et al., 2003; Domingo et al., 2004).

Proto-oncogen PIK3CA: este gene codifica a subunidade catalítica (p110 α) da PI3K. Mutações neste gene estão localizadas principalmente nos

tolerância aos antígenos presentes no lúmen intestinal (Malik, 2015).

Pacientes com RCU e DC com envolvimento do cólon têm um maior risco de desenvolvimento do CCR, especialmente aqueles que apresentam a doença há vários anos (Farraye et al., 2010). Estima-se que os pacientes com colite ulcerativa apresentam taxas de incidência cumulativas de 2%, 8%, 18% em 10, 20 e 30 anos de curso da doença, respectivamente (Eaden, 2001).

Pacientes com DII ativa têm altos níveis de citocinas pró-inflamatórias na mucosa, como Fator de Necrose Tumoral -TNF- α e IL-6 (interleucina-6), que estão diretamente correlacionados com o grau de inflamação (Kusugami et al., 1995; Olsen et al., 2007). Essas citocinas podem induzir à geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, um processo que tem sido observado em pacientes com DII (Rachmilewitz, 1995), aumentando o risco da

carcinogênese (Seril, 2003; Roessner et al., 2008) através da promoção de danos ao DNA mediados por estresse oxidativo (Murata et al., 2012). Altos níveis de ROS induzidos por inflamação crônica foram associados às mutações precoces do gene p53, distinguindo-o do câncer colorretal esporádico, no qual essas mutações foram identificadas em fases posteriores de malignidade (Hussain et al., 2000; Kameyama et al., 2018) (Figura 9)

6. CONCLUSÃO

Em resumo, é de grande importância avançar no conhecimento das alterações genéticas envolvidas no desenvolvimento da síndrome de Lynch e das síndromes de polipose, bem como no manejo clínico do paciente e de seus familiares. Na América Latina, são poucos os estudos que caracterizam nossos pacientes genética e clinicamente, que

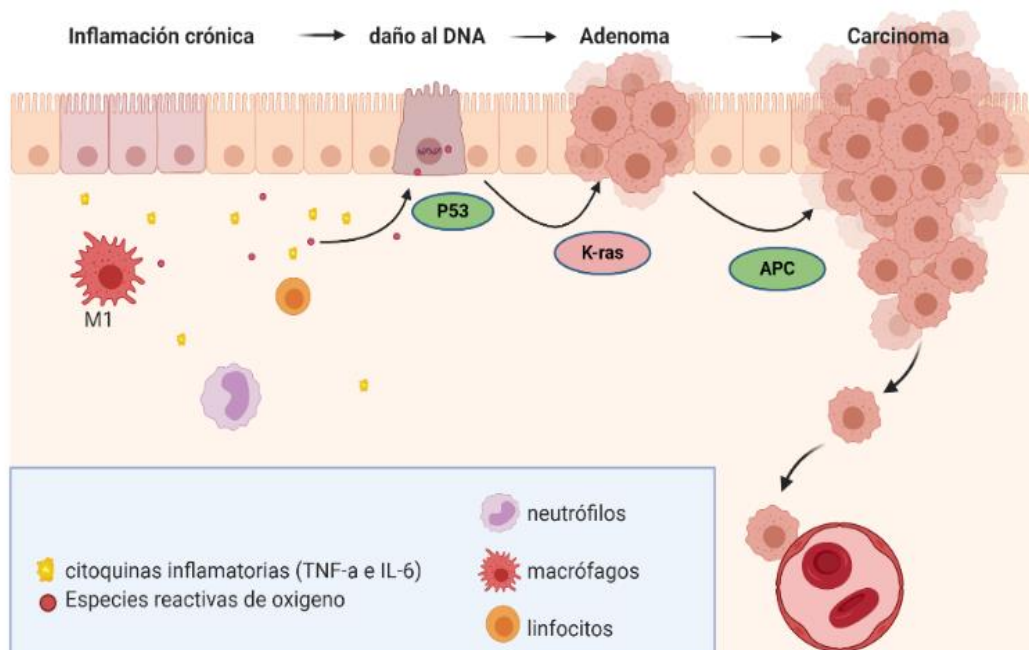


Figura 9: Papel das citocinas na carcinogênese. Durante o processo inflamatório crônico, citocinas inflamatórias (tais como TNF α , e IL-6) podem alterar a barreira epitelial, induzir RONS e promover a infiltração de outras células inflamatórias. O estresse oxidativo pode induzir danos ao DNA que induzem à iniciação do tumor. (Criado com BioRender.com).

podem ser portadores de mutações genéticas não identificadas em outras populações e também apresentar um risco diferenciado do câncer colorretal e extracolônico, devido aos fatores ambientais e estilos de vida típicos da nossa população.

Do ponto de vista molecular, grandes progressos têm sido feitos para a caracterização do CCR. Deste modo, têm sido propostos modelos de progressão tumoral a partir da evolução de um epitélio normal, para uma lesão benigna, até se tornar uma neoplasia maligna invasiva. Essas etapas fenotípicas são paralelas a uma série de mudanças no nível do DNA. Muitos dos genes supressores de tumor envolvidos no desenvolvimento e progressão do tumor foram identificados por meio de estudos de síndromes hereditárias. Novamente, na América Latina, são poucos os estudos publicados que caracterizam as alterações somáticas desses tumores. A análise genética e molecular do CCR permitirá a estratificação para melhorar o prognóstico e o tratamento.

LISTA DE ABREVIATURAS

DNA: ácido desoxiribonucleico
 CCR: câncer colorretal
 CHRPE: hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina
 CIN: instabilidade cromossômica
 CIMP: fenotipo metilador das ilhas CpG
 RCU: Retocolite ulcerativa idiopática
 DC: Doença de Crohn
 DII: Doença inflamatória intestinal
 HNPCC: câncer colorrectal hereditário não polipose
 MAP: polipose adenomatosa associada à MUTYH
 MSI: instabilidade microsatélite
 MSS: microsatélite estável
 PAF: polipose adenomatosa familiar

REFERÊNCIAS

Abraham, S C., Nobukawa, B., Giardiello, F. M., et al. (2000) 'Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli

gene alterations.', *The American journal of pathology*, 157(3), pp. 747–754. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64588-9.

Ahuja, N., Mohan, A. L., Li, Q., et al. (1997) 'Association between CpG island methylation and microsatellite instability in colorectal cancer.', *Cancer research*. United States, 57(16), pp. 3370–3374.

Al-Tassan, N., Chmiel, N. H., Maynard, J., et al. (2002) 'Inherited variants of MYH associated with somatic G:C->T:A mutations in colorectal tumors.', *Nature genetics*, 30(2), pp. 227–232. doi: 10.1038/ng828.

Alvarez, K., Alvarez, C., Domínguez, M. and Carvallo, P. (2018) *Screening for Hereditary Cancer in Latin America, Genomic Medicine in Emerging Economies*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-12-811531-2/00003-5.

Álvarez, K., de la Fuente, M., Orellana, P., et al. (2012) 'Mutación homocigota en la línea germinal del gen MUTYH en una paciente chilena con poliposis adenomatosa familiar', *Revista médica de Chile*. scieloc, pp. 1457–1463.

Álvarez, K., Orellana, P., De la Fuente, M., et al (2020) 'Spectrum and Frequency of Tumors, Cancer Risk and Survival in Chilean Families with Lynch Syndrome: Experience of the Implementation of a Registry.', *Journal of clinical medicine*. Switzerland, 9(6). doi: 10.3390/jcm9061861.

Alvarez, K., Orellana, P., Villarroel, C., et al (2017) 'EGFR pathway subgroups in Chilean colorectal cancer patients, detected by mutational and expression profiles, associated to different clinicopathological features.', *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. United States, 39(9), p. 1010428317724517. doi: 10.1177/1010428317724517.

Amado, R. G., Wolf, M., Peeters, M., et al. (2008) 'Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer.', *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. United States, 26(10), pp. 1626–1634. doi: 10.1200/JCO.2007.14.7116.

Ang, P. W., Loh, M., Liem, N., et al (2010) 'Comprehensive profiling of DNA methylation in colorectal cancer reveals subgroups with distinct clinicopathological and molecular features.', *BMC cancer*, 10, p. 227. doi: 10.1186/1471-2407-10-227.

Aretz, S., Stienen, D., Uhlhaas, S., et al. (2005) 'Large submicroscopic genomic APC deletions are a common cause of typical familial adenomatous polyposis.', *Journal of medical genetics*. England, pp. 185–192. doi: 10.1136/jmg.2004.022822.

Arvanitis, M. L., Jagelman, D. G., Fazio, V. W., et al. (1990) 'Mortality in patients with familial adenomatous polyposis.', *Diseases of the colon and rectum*. United States, 33(8), pp. 639–642. doi: 10.1007/BF02150736.

Barbacid, M. (1987) 'ras genes.', *Annual review of*

- biochemistry. United States, 56, pp. 779–827. doi: 10.1146/annurev.bi.56.070187.004023.
- Bardelli, A., Cahill, D. P., Lederer, G., et al. (2001) ‘Carcinogen-specific induction of genetic instability’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001/04/10. The National Academy of Sciences, 98(10), pp. 5770–5775. doi: 10.1073/pnas.081082898.
- Baylin, S. B. and Jones, P. A. (2011) ‘A decade of exploring the cancer epigenome - biological and translational implications.’, *Nature reviews. Cancer*, 11(10), pp. 726–734. doi: 10.1038/nrc3130.
- Bertario, L., Presciuttini, S., Sala, P., et al (1994) ‘Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian Registry. Italian Registry of Familial Polyposis Writing Committee.’, *Seminars in surgical oncology*. United States, 10(3), pp. 225–234. doi: 10.1002/ssu.2980100311.
- Bertario, L., Russo, A., Sala, P., et al. (2003) ‘Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis’, *Journal of Clinical Oncology*, 21(9), pp. 1698–1707. doi: 10.1200/JCO.2003.09.118.
- Bisgaard, M. L. and Bülow, S. (2006) ‘Familial adenomatous polyposis (FAP): Genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts’, *American Journal of Medical Genetics*, 140 A(3), pp. 200–204. doi: 10.1002/ajmg.a.31010.
- Boland, C. R. and Goel, A. (2005) ‘Somatic evolution of cancer cells.’, *Seminars in cancer biology*. England, 15(6), pp. 436–450. doi: 10.1016/j.semcancer.2005.06.001.
- Boland, C. R., Thibodeau, S. N., Hamilton, S. R., et al (1998) ‘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’, in *Cancer Research*, pp. 5248–5257.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al. (2018) ‘Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.’, *CA: a cancer journal for clinicians*. United States, 68(6), pp. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Brenner, H., Kloor, M. and Pox, C. P. (2014) ‘Colorectal cancer.’, *Lancet (London, England)*. England, 383(9927), pp. 1490–1502. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9.
- Bronner, C. E., Baker, S. M., Morrison, P. T., et al. (1994) ‘Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer.’, *Nature*. England, 368(6468), pp. 258–261. doi: 10.1038/368258a0.
- Carragher, L. A. S., Snell, K. R., Giblett, S. M., et al.. (2010) ‘V600EBraf induces gastrointestinal crypt senescence and promotes tumour progression through enhanced CpG methylation of p16INK4a.’, *EMBO molecular medicine*, 2(11), pp. 458–471. doi: 10.1002/emmm.201000099.
- Caspari, R., Friedl, W., Mandl, M., et al. (1994) ‘Familial adenomatous polyposis: Mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer’, *Lancet*, 343(8898), pp. 629–632. doi: 10.1016/S0140-6736(94)92634-4.
- Caspari, R., Olschwang, S., Friedl, W., et al. (1995) ‘Familial adenomatous polyposis: Desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (chrpe) associated with APC mutations beyond codon 1444’, *Human Molecular Genetics*, 4(3), pp. 337–340. doi: 10.1093/hmg/4.3.337.
- Castillo, A., Morse, H. C., Godfrey, V. L., et al. (2007) ‘Overexpression of β -catenin; Causes Genomic Instability and Tumor Formation in Mice’, *Cancer Research*, 67(21), p. 10138 LP-10147. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0326.
- Cheadle, J. P. and Sampson, J. R. (2003) ‘Exposing the MYTH about base excision repair and human inherited disease.’, *Human molecular genetics*, 12 Spec No(2), pp. R159-65. doi: 10.1093/hmg/ddg259.
- Church, J., Berk, T., Boman, B. M., et al. (2005) ‘Staging intra-abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: a search for a uniform approach to a troubling disease.’, *Diseases of the colon and rectum*. United States, 48(8), pp. 1528–1534. doi: 10.1007/s10350-005-0018-8.
- Clark, S. K. and Phillips, R. K. (1996) ‘Desmoids in familial adenomatous polyposis.’, *The British journal of surgery*. England, 83(11), pp. 1494–1504. doi: 10.1002/bjs.1800831105.
- Cruz-Bustillo, D., Villasana, L., Llorente, F., et al.(2002) ‘Preliminary results of the molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis in Cuban families’, *International Journal of Colorectal Disease*, 17(5), pp. 344–347. doi: 10.1007/s00384-001-0385-0.
- Cruz-Correa, M., Diaz-Algorri, Y., Mendez, V., et al. (2013) ‘Clinical characterization and mutation spectrum in Hispanic families with adenomatous polyposis syndromes’, *Familial Cancer*, 12(3), pp. 555–562. doi: 10.1007/s10689-013-9617-z.
- Davies, H., Bignell, G. R., Cox, C., et al. (2002) ‘Mutations of the BRAF gene in human cancer.’, *Nature*. England, 417(6892), pp. 949–954. doi: 10.1038/nature00766.
- Domingo, E., Laiho, P., Ollikainen, M., et al.. (2004) ‘BRAF screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing.’, *Journal of medical genetics*, 41(9), pp. 664–668. doi: 10.1136/jmg.2004.020651.
- Dominguez-Valentin, M., Therkildsen, C., Da Silva, S. and Nilbert, M. (2015) ‘Familial colorectal cancer type X: genetic profiles and phenotypic features’, *Modern Pathology*, 28(1), pp. 30–36. doi: 10.1038/modpathol.2014.49.
- Duesberg, P., Fabarius, A. and Hehlmann, R. (2004) ‘Aneuploidy, the primary cause of the multilateral genomic

- instability of neoplastic and preneoplastic cells.’, *IUBMB life*. England, 56(2), pp. 65–81. doi: 10.1080/15216540410001667902.
- Eaden, J. A. (2001) ‘The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis’, *Gut*, 48(4), pp. 526–535. doi: 10.1136/gut.48.4.526.
- Engelhardt, M., Drullinsky, P., Guillem, J. and Moore, M. A. (1997) ‘Telomerase and telomere length in the development and progression of premalignant lesions to colorectal cancer.’, *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. United States, 3(11), pp. 1931–1941.
- Fang, M., Ou, J., Hutchinson, L. and Green, M. R. (2014) ‘The BRAF oncoprotein functions through the transcriptional repressor MAFK to mediate the CpG Island Methylator phenotype.’, *Molecular cell*, 55(6), pp. 904–915. doi: 10.1016/j.molcel.2014.08.010.
- Farraye, F. A., Odze, R. D., Eaden, J. and Itzkowitz, S. H. (2010) ‘AGA Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease’, *Gastroenterology*, 138(2), pp. 738–745. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.037.
- Fearnhead, N. S., Britton, M. P., Bodmer, W. F., Hospital, J. R. and Ox, O. (2001) ‘The ABC of APC.’, *Human molecular genetics*, 10(7), pp. 721–33. doi: 10.1093/hmg/10.7.721.
- Fearon, E. R. and Vogelstein, B. (1990) ‘A genetic model for colorectal tumorigenesis.’, *Cell*, 61(5), pp. 759–767. doi: 10.1016/0092-8674(90)90186-I.
- Findeisen, P., Kloor, M., Merx, S., et al. (2005) ‘T25 repeat in the 3’ untranslated region of the CASP2 gene: a sensitive and specific marker for microsatellite instability in colorectal cancer.’, *Cancer research*. United States, 65(18), pp. 8072–8078. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4146.
- Fishel, R., Lescoe, M. K., Rao, M. R., et al. (1993) ‘The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer.’, *Cell*. United States, 75(5), pp. 1027–1038. doi: 10.1016/0092-8674(93)90546-3.
- Forbes, S. A., Bhamra, G., Bamford, S., et al. (2008) ‘The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC).’, *Current protocols in human genetics*, Chapter 10, p. Unit 10.11. doi: 10.1002/0471142905.hg1011s57.
- Friedl, W. and Aretz, S. (2005) ‘Familial adenomatous polyposis: experience from a study of 1164 unrelated german polyposis patients.’, *Hereditary cancer in clinical practice*, 3(3), pp. 95–114. doi: 10.1186/1897-4287-3-3-95.
- Friedl, W., Caspari, R., Sengteller, M., et al. (2001) ‘Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families.’, *Gut*, 48(4), pp. 515–521. doi: 10.1136/gut.48.4.515.
- Friedl, W., Meuschel, S., Caspari, R., et al. (1996) ‘Attenuated familial adenomatous polyposis due to a mutation in the 3’ part of the APC gene. A clue for understanding the function of the APC protein’, *Human Genetics*, 97(5), pp. 579–584. doi: 10.1007/s004390050098.
- Galiatsatos, P. and Foulkes, W. D. (2006) ‘Familial adenomatous polyposis.’, *The American journal of gastroenterology*, 101(2), pp. 385–98. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00375.x.
- Ganem, N. J., Godinho, S. A. and Pellman, D. (2009) ‘A mechanism linking extra centrosomes to chromosomal instability.’, *Nature*, 460(7252), pp. 278–282. doi: 10.1038/nature08136.
- Gertler, R., Rosenberg, R., Stricker, D., et al. (2004) ‘Telomere length and human telomerase reverse transcriptase expression as markers for progression and prognosis of colorectal carcinoma.’, *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. United States, 22(10), pp. 1807–1814. doi: 10.1200/JCO.2004.09.160.
- Giardiello, F. M., Allen, J. I., Axilbund, J. E., et al. (2014) ‘Guidelines on genetic evaluation and management of lynch syndrome: A consensus statement by the us multi-society task force on colorectal cancer’, *Gastroenterology*, 147(2), pp. 502–526. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.001.
- Giardiello, F. M., Krush, A. J., Petersen, G. M., et al. (1994) ‘Phenotypic variability of familial adenomatous polyposis in 11 unrelated families with identical APC gene mutation.’, *Gastroenterology*. United States, 106(6), pp. 1542–1547. doi: 10.1016/0016-5085(94)90408-1.
- Grant, B. D., Hemmer, W., Tsigelny, I., et al. (1998) ‘Kinetic analyses of mutations in the glycine-rich loop of cAMP-dependent protein kinase.’, *Biochemistry*. United States, 37(21), pp. 7708–7715. doi: 10.1021/bi972987w.
- Gudbjartsson, D. F., Helgason, H., Gudjonsson, S. A., et al. (2015) ‘Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population.’, *Nature genetics*. United States, 47(5), pp. 435–444. doi: 10.1038/ng.3247.
- Hampel, H., Frankel, W., Panescu, J., et al. (2006) ‘Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients’, *Cancer Research*, 66(15), pp. 7810–7817. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1114.
- Hemmer, W., McGlone, M., Tsigelny, I. and Taylor, S. S. (1997) ‘Role of the glycine triad in the ATP-binding site of cAMP-dependent protein kinase.’, *The Journal of biological chemistry*. United States, 272(27), pp. 16946–16954. doi: 10.1074/jbc.272.27.16946.
- Hughes, L. A. E., Khalid-de Bakker, C. A. J., Smits, K. M., et al. (2012) ‘The CpG island methylator phenotype in colorectal cancer: progress and problems.’, *Biochimica et biophysica acta*. Netherlands, 1825(1), pp. 77–85. doi: 10.1016/j.bbcan.2011.10.005.

- Hussain, S. P., Amstad, P., Raja, K., A et al. (2000). 'Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: a cancer-prone chronic inflammatory disease.', *Cancer research*, 60(13), pp. 3333–7.
- Issa, J.-P. (2004) 'CpG island methylator phenotype in cancer.', *Nature reviews. Cancer. England*, pp. 988–993. doi: 10.1038/nrc1507.
- Jaiswal, B. S., Janakiraman, V., Kljavin, N. M., et al. (2009) 'Somatic mutations in p85alpha promote tumorigenesis through class IA PI3K activation.', *Cancer cell. United States*, 16(6), pp. 463–474. doi: 10.1016/j.ccr.2009.10.016.
- Jung, B. H., Beck, S. E., Cabral, J., et al. (2007) 'Activin type 2 receptor restoration in MSI-H colon cancer suppresses growth and enhances migration with activin.', *Gastroenterology*, 132(2), pp. 633–644. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.018.
- Jung, B., Smith, E. J., Doctolero, R. T., et al. (2006) 'Influence of target gene mutations on survival, stage and histology in sporadic microsatellite unstable colon cancers.', *International journal of cancer*, 118(10), pp. 2509–2513. doi: 10.1002/ijc.21710.
- Kakar, S., Burgart, L. J., Thibodeau, S. N., et al. (2003) 'Frequency of loss of hMLH1 expression in colorectal carcinoma increases with advancing age.', *Cancer. United States*, 97(6), pp. 1421–1427. doi: 10.1002/cncr.11206.
- Kameyama, H., Nagahashi, M., Shimada, Y., et al. (2018) 'Genomic characterization of colitis-associated colorectal cancer', *World Journal of Surgical Oncology*, 16(1), p. 121. doi: 10.1186/s12957-018-1428-0.
- Katayama, S., Shiota, G., Oshimura, M. and Kawasaki, H. (1999) 'Clinical usefulness of telomerase activity and telomere length in the preoperative diagnosis of gastric and colorectal cancer', *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 125(7), pp. 405–410. doi: 10.1007/s004320050294.
- Knudson Jr, A. G. (1971) 'Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 68(4), pp. 820–823. doi: 10.1073/pnas.68.4.820.
- Kusugami, K., Fukatsu, A., Tanimoto, M., et al. (1995) 'Elevation of interleukin-6 in inflammatory bowel disease is macrophage- and epithelial cell-dependent', *Digestive Diseases and Sciences*, 40(5), pp. 949–959. doi: 10.1007/BF02064182.
- De La Fuente, M. K., Alvarez, K. P., et al. (2007) 'Mutational screening of the APC gene in Chilean families with familial adenomatous polyposis: Nine novel truncating mutations', *Diseases of the Colon and Rectum*, 50(12), pp. 2142–2148. doi: 10.1007/s10350-007-9044-z.
- Landskron, G., De La Fuente, M., Thuwajit, P., et al. (2014) 'Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment', *Journal of Immunology Research*, p. 149185. doi: 10.1155/2014/149185.
- Lao, V. V. and Grady, W. M. (2011) 'Epigenetics and colorectal cancer.', *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 8(12), pp. 686–700. doi: 10.1038/nrgastro.2011.173.
- Lièvre, A., Bachet, J.-B., Boige, V., et al (2008) 'KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab.', *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. United States*, 26(3), pp. 374–379. doi: 10.1200/JCO.2007.12.5906.
- Lièvre, A., Bachet, J.-B., Le Corre, D., et al. (2006) 'KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer.', *Cancer research. United States*, 66(8), pp. 3992–3995. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0191.
- Lipson, D., Capelletti, M., Yelensky, R., et al. (2012) 'Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies', *Nature Medicine*, pp. 382–384. doi: 10.1038/nm.2673.
- Malik, T. A. (2015) 'Inflammatory Bowel Disease', *Surgical Clinics of North America*, 95(6), pp. 1105–1122. doi: 10.1016/j.suc.2015.07.006.
- Markowitz, S., Wang, J., Myeroff, L., et al. (1995) 'Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability.', *Science (New York, N.Y.). United States*, 268(5215), pp. 1336–1338. doi: 10.1126/science.7761852.
- Merg, A., Lynch, H. T., Lynch, J. F. and Howe, J. R. (2005a) 'Hereditary colon cancer--part I.', *Current problems in surgery. United States*, 42(4), pp. 195–256. doi: 10.1067/j.cpsurg.2005.01.004.
- Merg, A., Lynch, H. T., Lynch, J. F. and Howe, J. R. (2005b) 'Hereditary colorectal cancer--part II.', *Current problems in surgery. United States*, 42(5), pp. 267–333. doi: 10.1067/j.cpsurg.2005.02.003.
- Miyaki, M., Konishi, M., Tanaka, K., et al. (1997) 'Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer.', *Nature genetics. United States*, pp. 271–272. doi: 10.1038/ng1197-271.
- Moller, P., Seppala, T., Bernstein, I., et al. (2017) 'Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database.', *Gut. England*, 66(9), pp. 1657–1664. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311403.
- Moller, P., Seppala, T. T., Bernstein, I., et al. (2017) 'Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database.', *Gut. England*. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314057.
- Moroni, M., Veronese, S., Benvenuti, S., et al. (2005) 'Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study', *Lancet Oncol*, 6(5), pp. 279–286. doi:

S1470-2045(05)70102-9 [pii]\r10.1016/S1470-2045(05)70102-9.

Murata, M., Thanan, R., Ma, N. and Kawanishi, S. (2012) 'Role of nitrate and oxidative DNA damage in inflammation-related carcinogenesis.', *Journal of biomedicine & biotechnology*, 2012(Figure 1), p. 623019. doi: 10.1155/2012/623019.

Nagase, H., Miyoshi, Y., Horii, A., et al. (1992) 'Correlation between the Location of Germ-Line Mutations in the APC Gene and the Number of Colorectal Polyps in Familial Adenomatous Polyposis Patients', *Cancer Research*, 52(14), pp. 4055–4057.

O'Brien, M. J., Yang, S., Mack, C., et al. (2006) 'Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points.', *The American journal of surgical pathology. United States*, 30(12), pp. 1491–1501. doi: 10.1097/01.pas.0000213313.36306.85.

Ogino, S., Nosho, K., Kirkner, G. J., et al. (2009) 'PIK3CA mutation is associated with poor prognosis among patients with curatively resected colon cancer.', *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(9), pp. 1477–1484. doi: 10.1200/JCO.2008.18.6544.

Ohtsubo, T. (2000) 'Identification of human MutY homolog (hMYH) as a repair enzyme for 2-hydroxyadenine in DNA and detection of multiple forms of hMYH located in nuclei and mitochondria', *Nucleic Acids Research*, 28(6), pp. 1355–1364. doi: 10.1093/nar/28.6.1355.

Oka, S. and Nakabeppu, Y. (2011) 'DNA glycosylase encoded by MUTHY functions as a molecular switch for programmed cell death under oxidative stress to suppress tumorigenesis', *Cancer Science*, pp. 677–682. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.01869.x.

Oliveira, C., Pinto, M., Duval, A., et al. (2003) 'BRAF mutations characterize colon but not gastric cancer with mismatch repair deficiency.', *Oncogene. England*, 22(57), pp. 9192–9196. doi: 10.1038/sj.onc.1207061.

Olsen, T., Goll, R., Cui, G., et al. (2007) 'Tissue levels of tumor necrosis factor-alpha correlates with grade of inflammation in untreated ulcerative colitis', *Scandinavian journal of gastroenterology*, 42(11), pp. 1312–1320. doi: 10.1080/00365520701409035.

Peeters, M., Oliner, K. S., Parker, A., et al (2013) 'Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer', *Clinical Cancer Research. United States*, 19(7), pp. 1902–1912. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1913.

Perrone, F., Lampis, A., Orsenigo, M., et al. (2009) 'PI3KCA/P1TEN deregulation contributes to impaired responses to cetuximab in metastatic colorectal cancer

patients.', *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. England*, 20(1), pp. 84–90. doi: 10.1093/annonc/mdn541.

Philp, A. J., Campbell, I. G., Leet, C., et al (2001) 'The phosphatidylinositol 3'-kinase p85 α gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors', *Cancer Research*, 61(20), pp. 7426–7429.

Pilleron, S., Sarfati, D., Janssen-Heijnen, M., et al (2019) 'Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: A population-based study.', *International journal of cancer. United States*, 144(1), pp. 49–58. doi: 10.1002/ijc.31664.

Pino, M. S. and Chung, D. C. (2010) 'The chromosomal instability pathway in colon cancer.', *Gastroenterology*, 138(6), pp. 2059–2072. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.065.

De Queiroz Rossanese, L. B., De Lima Marson, F. A., Ribeiro, J. D., Coy, C. S. R. and Bertuzzo, C. S. (2013) 'APC germline mutations in families with familial adenomatous polyposis', *Oncology Reports*, 30(5), pp. 2081–2088. doi: 10.3892/or.2013.2681.

Ricker, C., Ault, G., El-Khoureiy, A., et al. (2010) 'Familial Adenomatous Polyposis (FAP) in 9 Hispanic women', *Hereditary Cancer in Clinical Practice. BioMed Central*, 8(Suppl 1), pp. P18–P18. doi: 10.1186/1897-4287-8-S1-P18.

Rodriguez-Bigas, M. A., Boland, C. R., Hamilton, S. R., et al. (1997) 'A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines.', *Journal of the National Cancer Institute. United States*, pp. 1758–1762.

Roessner, A., Kuester, D., Malfertheiner, P. and Schneider-Stock, R. (2008) 'Oxidative stress in ulcerative colitis-associated carcinogenesis', *Pathology - Research and Practice*, 204(7), pp. 511–524. doi: 10.1016/j.prp.2008.04.011.

De Roock, W., Piessevaux, H., De Schutter, J., et al. (2008) 'KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab.', *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. England*, 19(3), pp. 508–515. doi: 10.1093/annonc/mdm496.

De Rosa, M., Dourisboure, R. J., Morelli, G., et al. (2004) 'First genotype characterization of Argentinean FAP patients: identification of 14 novel APC mutations.', *Human mutation*, 23(5), pp. 523–4. doi: 10.1002/humu.9237.

Sampson, J. R., Dolwani, S., Jones, S., et al. (2003) 'Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH', *Lancet*, 362(9377), pp. 39–41. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13805-6.

Seril, D. N. (2003) 'Oxidative stress and ulcerative colitis-associated carcinogenesis: studies in humans and animal models', *Carcinogenesis*, 24(3), pp. 353–362. doi: 10.1093/carcin/24.3.353.

- Shen, L., Toyota, M., Kondo, Y., et al (2007) 'Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. United States, 104(47), pp. 18654–18659. doi: 10.1073/pnas.0704652104.
- Da Silva, F. C., Wernhoff, P., Dominguez-Barrera, C. and Dominguez-Valentin, M. (2016) 'Update on hereditary colorectal cancer', *Anticancer Research*, pp. 4399–4406. doi: 10.21873/anticancer.10983.
- Sinicrope, F. A., Rego, R. L., Halling, K. C., et al. (2006) 'Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients.', *Gastroenterology*. United States, 131(3), pp. 729–737. doi: 10.1053/j.gastro.2006.06.005.
- Sjursen, W., Haukanes, B. I., Grindedal, E. M., et al. (2010) 'Current clinical criteria for Lynch syndrome are not sensitive enough to identify MSH6 mutation carriers', *J Med Genet*, 47(9), pp. 579–585. doi: 10.1136/jmg.2010.077677.
- Spirio, L., Olschwang, S., Groden, J., et al. (1993) 'Alleles of the APC gene: An attenuated form of familial polyposis', *Cell*, 75(5), pp. 951–957. doi: 10.1016/0092-8674(93)90538-2.
- Stolte, M., Vieth, M. and Ebert, M. P. (2003) 'High-grade dysplasia in sporadic fundic gland polyps: clinically relevant or not?', *European journal of gastroenterology & hepatology*. England, 15(11), pp. 1153–1156. doi: 10.1097/00042737-200311000-00001.
- Syngal, S., Brand, R. E., Church, J. M., et al. (2015) 'ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes', *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 110(2). Available at: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2015/02000/ACG_Clinical_Guideline__Genetic_Testing_and.8.aspx.
- Theodoratou, E., Campbell, H., Tenesa, A., et al (2010) 'A large-scale meta-analysis to refine colorectal cancer risk estimates associated with MUTYH variants.', *British journal of cancer*, 103(12), pp. 1875–84. doi: 10.1038/sj.bjc.6605966.
- Thibodeau, S. N., Bren, G. and Schaid, D. (1993) 'Microsatellite instability in cancer of the proximal colon.', *Science (New York, N.Y.)*. United States, 260(5109), pp. 816–819. doi: 10.1126/science.8484122.
- Tiwari, A. K., Roy, H. K. and Lynch, H. T. (2016) 'Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives.', *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 109(3), pp. 151–8. doi: 10.1093/qjmed/hcv137.
- Torrezan, G. T., da Silva, F. C. C., Santos, E. M. M., et al (2013) 'Mutational spectrum of the APC and MUTYH genes and genotype-phenotype correlations in Brazilian FAP, AFAP, and MAP patients.', *Orphanet journal of rare diseases*, 8, p. 54. doi: 10.1186/1750-1172-8-54.
- Toyota, M., Ahuja, N., Ohe-Toyota, M., et al (1999) 'CpG island methylator phenotype in colorectal cancer', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(15), pp. 8681–8686. doi: 10.1073/pnas.96.15.8681.
- Tran, B., Kopetz, S., Tie, J., et al. (2011) 'Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer.', *Cancer*, 117(20), pp. 4623–4632. doi: 10.1002/cncr.26086.
- Umar, A., Boland, C. R., Terdiman, J. P., et al. (2004) 'Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability.', *Journal of the National Cancer Institute*, 96(4), pp. 261–8. doi: 10.1093/jnci/djh034.
- Della Valle, A., Rossi, B. M., Palmero, E. I., et al (2019) 'A snapshot of current genetic testing practice in Lynch syndrome: The results of a representative survey of 33 Latin American existing centres/registries.', *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. England, 119, pp. 112–121. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.017.
- Vasen, H. F. A., 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*. England, 62(6), pp. 812–823. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304356.
- Vasen, H. F. A., Watson, P., Mecklin, J. P. and Lynch, H. T. (1999) 'New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC', in *Gastroenterology*, pp. 1453–1456. doi: 10.1016/S0016-5085(99)70510-X.
- Vasen, H. F., van der Luit, R. B., Slors, J. F., et al. (1996) 'Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis.', *Lancet (London, England)*. England, 348(9025), pp. 433–435. doi: 10.1016/s0140-6736(96)01340-2.
- Vasen, H. F., Mecklin, J. P., Khan, P. M. and Lynch, H. T. (1991) 'The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC).', *Diseases of the colon and rectum*. United States, pp. 424–425.
- Veigl, M. L., Kasturi, L., Olechnowicz, J., Ma, et al. (1998) 'Biallelic inactivation of hMLH1 by epigenetic gene silencing, a novel mechanism causing human MSI cancers.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(15), pp. 8698–8702. doi: 10.1073/pnas.95.15.8698.
- Vogelstein, B., Fearon, E. R., Hamilton, S. R., et al. (1988) 'Genetic alterations during colorectal-tumor development.', *The New England journal of medicine*. United States, 319(9), pp. 525–532. doi: 10.1056/NEJM198809013190901.
- Wagner, A., van Kessel, I., Kriege, M. G., et al. (2005) 'Long term follow-up of HNPCC gene mutation carriers: compliance

with screening and satisfaction with counseling and screening procedures.’, *Familial cancer. Netherlands*, 4(4), pp. 295–300. doi: 10.1007/s10689-005-0658-9.

Ward, R., Meagher, A., Tomlinson, I., et al. (2001) ‘Microsatellite instability and the clinicopathological features of sporadic colorectal cancer.’, *Gut*, 48(6), pp. 821–829. doi: 10.1136/gut.48.6.821.

Weisenberger, D. J., Siegmund, K. D., Campan, M., et al. (2006) ‘CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer.’, *Nature genetics. United States*, 38(7), pp. 787–793. doi: 10.1038/ng1834.

Wells, K. and Wise, P. E. (2017) ‘Hereditary Colorectal Cancer Syndromes.’, *The Surgical clinics of North America. United States*, 97(3), pp. 605–625. doi: 10.1016/j.suc.2017.01.009.

Wielandt, A. M., Hurtado, C., Moreno C, M., et al. (2020) ‘Characterization of Chilean patients with sporadic colorectal cancer according to the three main carcinogenic pathways: Microsatellite instability, CpG island methylator phenotype and Chromosomal instability.’, *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. United States*, 42(7), p. 1010428320938492. doi: 10.1177/1010428320938492.

Worthley, D. L., Walsh, M. D., Barker, M., et al. (2005) ‘Familial mutations in PMS2 can cause autosomal dominant hereditary nonpolyposis colorectal cancer.’, *Gastroenterology. United States*, 128(5), pp. 1431–1436. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.008.

WHO Classification of Tumours Editorial Board. In: *Digestive system Tumours*. 1. 5.a edition. Lyon - Francia: International Agency for Research on Cancer: Serrated Polyposis, 2019 p 532-5344. <http://publications.IARC.fr/579>

Zong, L., Abe, M., Ji, J., et al. (2016) ‘Tracking the Correlation Between CpG Island Methylator Phenotype and Other Molecular Features and Clinicopathological Features in Human Colorectal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis.’, *Clinical and translational gastroenterology*, 7(3), p. e151. doi: 10.1038/ctg.2016.14.

Maria Emilia Caro

Tradução: Roseane Bicalho Assis

Vanesa Mikolaitis

Giselle Romero Caimi

INTRODUÇÃO

Tradicionalmente, as classificações dos carcinomas geralmente têm sido baseadas nas características clínicas e na análise morfológica das biópsias. Entretanto, nas últimas décadas, com o grande avanço da biologia molecular, o estudo da classificação molecular dos tumores tem se aprofundado, gerando informações prognósticas e preditivas ou ambos (biomarcador). Embora a classificação dos tumores mais estudada seja a de mama, o câncer de cólon e reto têm apresentado um grande avanço. A revolução na aplicação de estudos moleculares e genéticos para o diagnóstico e classificação de patologias está baseada na implicação do que isso pode ter na correta seleção do tratamento e acompanhamento dos pacientes, mas também de seus familiares diretos.

DIAGNÓSTICO

Após o recebimento da biópsia endoscópica ou peça cirúrgica do cólon, a primeira abordagem no laboratório de patologia é um estudo morfológico, que permite o diagnóstico inicial do subtipo do tumor, por meio da coloração com Hematoxilina Eosina (H&E).

O adenocarcinoma é o tipo mais comum de câncer de cólon, sendo responsável por 95-98% dos casos. Dois subtipos de adenocarcinoma são: anel de

sinete e mucinoso, que recebem esse nome devido a aparência das células ao microscópio. A presença de células em anel de sinete é típica da síndrome de Lynch, colite ulcerosa e CCR em pacientes jovens.

O carcinoma espinocelular é o tumor mais frequente da junção anorretal (80%), e caracteriza-se por sua extensão local e linfonodal, com comprometimento linfonodal abdominoperineal em 30% e linfonodo inguinal em 20%. Metástases à distância ocorrem em 10% dos pacientes.¹

É necessário e imprescindível lembrar que para estudos moleculares e imunohistoquímicos pequenas biópsias devem ser fixadas em tampão de formol, com volume de pelo menos 10 vezes o tecido a ser fixado, em temperatura ambiente e com tempo ótimo de fixação entre 6 e 48 horas. A isquemia fria em peças cirúrgicas deve durar menos de 1 hora e a fixação não deve exceder 72 horas. Sem essas considerações básicas de manuseio de amostras, a aplicação de técnicas moleculares e mais complexas é dificultada.³

MUTAÇÕES E MARCADORES MOLECULARES

A origem das mutações somáticas no câncer de cólon deve-se principalmente à capacidade de replicação das células da mucosa, à alta taxa de multiplicação celular, que favorecem o acúmulo de

mutações ao longo do tempo. Há também a influência determinante do componente hereditário e do componente ambiental.

Ao contrário dos marcadores morfológicos, os marcadores moleculares podem ser utilizados para a detecção e caracterização dos genótipos de células ou tecidos, em qualquer estágio fisiológico, facilitando a aplicação de métodos precoces de diagnóstico e tratamento das doenças.²

O teste molecular para selecionar terapias direcionadas e convencionais para os pacientes com CCR tem sido o foco de uma série de estudos recentes e está se tornando uma prática padrão para o tratamento desses pacientes. Esses marcadores moleculares que predizem a resposta a uma terapia ou tratamento específico são conhecidos como biomarcadores preditivos.²⁻⁴

As recomendações atuais são apoiadas por Diretrizes produzidas por meio da colaboração de quatro sociedades: a *American Society for Clinical Pathology* (ASCP), o *College of American Pathologists* (CAP), a *Association for Molecular Pathology* (AMP) e a *American Society of Oncologia Clínica* (ASCO).¹ Estas incluem vários tipos de recomendações sobre a avaliação das determinações moleculares. As mais representativas são descritas a seguir.

EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico):

Os anticorpos monoclonais anti-EGFR têm sido as principais terapias direcionadas para o CCR, que requerem o conhecimento do estado mutacional dos genes na via, como biomarcadores preditivos de resposta a essas terapias.⁴⁻⁵⁻⁶ As terapias com anticorpos monoclonais que têm como alvo o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) se ligam ao domínio extracelular do receptor, bloqueando suas vias de sinalização. Os ensaios clínicos demonstraram que os pacientes com CCR portadores de mutações ativadoras do KRAS, que afetam os códons 12 e 13 do exon 2, não se beneficiaram da terapia com anticorpo monoclonal anti-EGFR.⁴⁻⁵⁻⁶ Por este fato, os

pacientes com CCR, considerados para terapia anti-EGFR (cetuximabe, panitumumabe, etc.), devem ser submetidos ao teste de mutação RAS.

A análise das mutações deve incluir os códons 12 e 13 do KRAS e NRAS do exon 2, 59 e 61 do exon 3, e 117 e 146 do exon 4 (RAS "expandido").¹ Nesse sentido, as evidências atuais indicam que tanto o cetuximabe quanto o panitumumabe devem ser prescritos apenas para pacientes com CCR metastático que não possuem mutação ("tipo selvagem") para todas as mutações ativadoras do RAS conhecidas.⁵

Outras mutações menos frequentes são descritas em genes das vias de sinalização do EGFR, que envolvem outros exons KRAS e em NRAS, BRAF, PIK3CA e PTEN, que podem afetar a resposta do CCR às terapias com anticorpos anti-EGFR.

Mutações PIK3CA são observadas em 10% a 18% dos pacientes com CCR, principalmente nos exons 9 e 20, e levam à ativação intrínseca da atividade da enzima p100a, levando ao aumento da atividade da PI3K e alta capacidade de transformação oncogênica. No entanto, mutações KRAS ou NRAS e PIK3CA podem ser detectadas alternadamente e, em alguns casos, simultaneamente em um único CCR (6 mutações PIK3CA correlacionam-se positivamente com exon 12 e 13 do KRAS).⁶ Várias metanálises e uma análise de dados de pacientes individuais examinaram o papel prognóstico do PIK3CA em pacientes com CCR em estágio IV, tanto de forma geral quanto na população KRAS do tipo selvagem. Não há evidências suficientes para recomendar a análise da mutação PIK3CA no tecido do CCR para a seleção de terapia fora de um ensaio clínico. Alguns estudos retrospectivos sugeriram melhor sobrevida com o uso da aspirina pós-operatória, em pacientes cujo CCR contém uma mutação PIK3CA.⁸

MSI (Instabilidade microssatélite)

De acordo com as diretrizes do NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), recomenda-se a

pesquisa da MSI (instabilidade microssatélite) ou MMR – (*mismatch repair*) para todos os pacientes com CCR.

O CCR tem sua origem tanto em fatores genéticos quanto ambientais. O tumor hereditário mais comum relacionado ao carcinoma colorretal é a síndrome de Lynch, anteriormente denominada câncer colorretal hereditário não polipose (HNPCC - *hereditary non-polyposis colorectal cancer*), caracterizada por uma mutação da linha germinativa nos genes de reparo *mismatch* envolvidos no sistema de reparação, com incorporação errônea das bases do DNA, que podem ser reproduzidas durante a recombinação e replicação. As características clínicas mais importantes da síndrome de Lynch são CCR de início precoce (22-74%) e vários cânceres extracolônicos como: câncer endometrial (15% - 71%), câncer de ovário (4% -20%), câncer gástrico (0,2% -13%), câncer de intestino delgado (0,4% - 12%) e câncer urotelial (0,2% -25%).

Portanto, programas abrangentes de vigilância do câncer são obrigatórios para melhorar o prognóstico dos pacientes com síndrome de Lynch, prevenindo e detectando precocemente os tumores associados a esta síndrome.⁸

O sistema MMR é um dos mecanismos envolvidos na correção de mutações que ocorrem como resultado da ação de mutagênicos exógenos ou endógenos ou da incorporação de bases desemparelhadas durante a replicação do DNA. Denomina-se dMMR a deficiência dos genes de reparo *mismatch*. Este sistema requer a ação conjunta de várias proteínas. Em humanos, os genes que codificam essas proteínas incluem hMSH2, hMLH1, hMSH6 e hPMS2, nos quais foram descritas mutações associadas à síndrome de Lynch. Os pacientes portadores de mutação em um desses genes têm função MMR fenotipicamente normal, mas uma nova mutação somática no gene alterado resultará em uma perda da função no reparo do DNA.

A análise da MSI é um método de triagem para

pacientes com suspeita de síndrome de Lynch. Os microssatélites são regiões de pequenas sequências repetidas do DNA entre as bases 1 e 6 de comprimento, ao longo de todo o genoma. Eles geralmente variam em comprimento entre diferentes indivíduos, devido às diferenças no número de repetições em cada locus. A MSI é uma alteração no comprimento de um microssatélite de alelo, devido à inserção ou deleção de unidades repetidas, causada por uma falha na replicação do DNA, que não é corrigida pelo sistema de reparo mismatch. Assim, a presença da MSI pode ser o reflexo de um defeito nos genes de reparo do DNA tumoral (dMMR).

A MSI também pode ser vista em aproximadamente 15% dos casos esporádicos de CCR, geralmente como consequência da falta da expressão da proteína MLH1, causada pela hipermetilação de seu promotor que induz à inativação do gene. Embora os dados não sejam definitivamente clinicamente validados, existem vários estudos que sugerem que os tumores do cólon com MSI positivo diferem daqueles sem MSI, em termos de prognóstico e resposta a vários tratamentos, geralmente com um melhor prognóstico em tumores com MSI.

É reconhecido que a alteração no sistema MMR (dMMR) ocorre por vários mecanismos: no CCR esporádico é causada mais frequentemente pelo silenciamento epigenético através da metilação das ilhas CpG, principalmente do MLH1, com poucos casos decorrentes da mutação somática de um dos genes MMR. A alteração no sistema de reparo ocorre em 15% a 20% de todos os CCRs e, destes, aproximadamente três quartos ocorrem em consequência do silenciamento epigenético do MLH1.¹⁰ Na síndrome de Lynch, o desenvolvimento do CCR, é geralmente secundário a uma mutação da linha germinativa de um dos quatro genes de reparo (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2) e, em pacientes isolados, a uma deleção envolvendo o EPCAM (molécula de adesão de células epiteliais), um gene adjacente a MSH2, que conduz a uma inativação epigenética do gene

MSH2.

O estado do sistema de reparo do DNA (MMR) no CCR pode ter valor preditivo de algumas condições clínicas. Embora o teste para avaliar a MMR tenha sido recomendado para todos os pacientes com CCR, para descartar uma possível síndrome de Lynch, não se tem informado⁹ sobre as recomendações para o seu uso como um biomarcador preditivo de resposta à terapia. No entanto, dados recentes têm demonstrado a importância do teste MSI como um marcador da deficiência do reparo “*mismatch*” (dMMR), para a

seleção de pacientes para imunoterapia. Além disso, vários estudos estabeleceram o valor do MSI como um fator prognóstico em todos os estágios do CCR, independentemente da idade.¹¹⁻¹²

O teste de alterações no sistema MMR pode ser realizado por imunohistoquímica para todas as quatro proteínas (MLH1, MSH2, PMS2 e MSH6) ou por testes baseados em DNA (genotipagem), conforme discutido em detalhes em um relato de Funkhouser e cols.¹³

A imunohistoquímica, validada para a detecção de

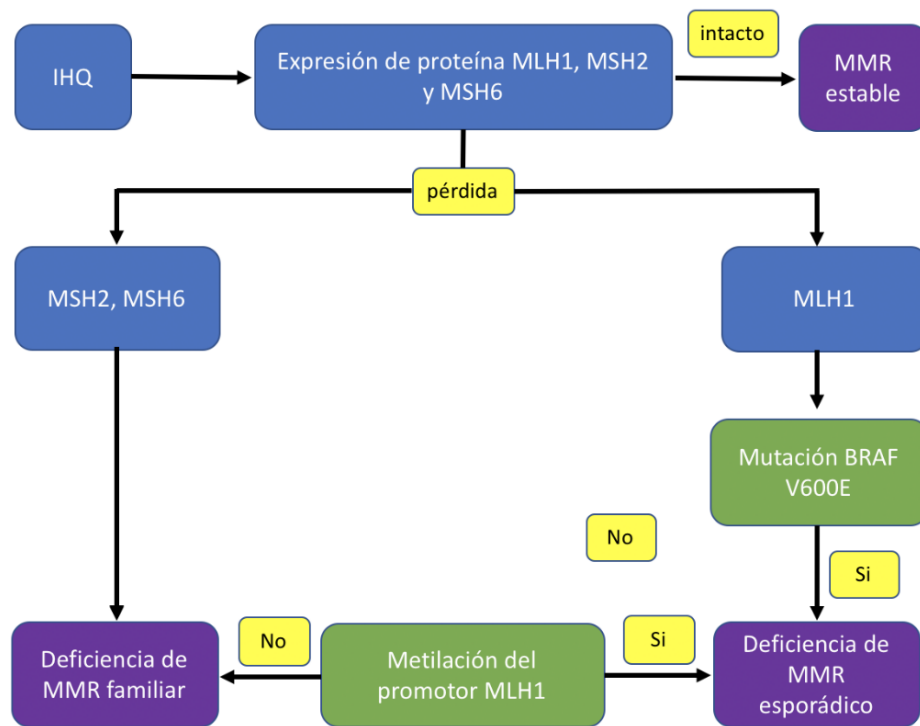


Figura 1: Algoritmo para aplicação dos estudos moleculares.¹⁹ Um algoritmo possível para uma análise completa poderia ser: Identificar a expressão imunohistoquímica das proteínas MMR no tecido tumoral. Se forem identificadas proteínas, o mecanismo de reparo é considerado intacto e, consequentemente, o tecido tem um mecanismo de reparo estável (MSS – microssatélite estável). Em caso de perda de alguma das proteínas, o mecanismo é considerado instável (MSI). No câncer de cólon, o mais frequente é a perda de MLH1 e MSH2. Quando MSH2 e MSH6 são perdidos, podemos estar enfrentando uma síndrome familiar sendo necessário um estudo da linha germinativa. Quando uma perda de MLH1 é observada, a mutação BRAF V600E deve ser estudada e, se a mutação estiver presente, podemos estar diante de uma deficiência do mecanismo esporádico de reparo do DNA (MSS). Se a mutação BRAF não for verificada, deve-se avaliar a metilação do promotor MLH1. Se a metilação estiver alterada, trata-se de um caso esporádico. Na ausência da metilação do promotor do gene MLH1, podemos estar diante de um caso familiar, devendo ser realizada a linha germinativa².

proteínas MMR, é um método confiável para identificar a perda de expressão das proteínas individuais, em blocos de parafina do CCR de pacientes. Considera-se CCR com MSI de alto nível (MSI-H) aqueles que apresentam perda da expressão nuclear da proteína MMR, uniformemente em todo o tumor, determinada por imunohistoquímica.¹⁴⁻¹⁵ Há informações de casos raros de tumores que mostram coloração heterogênea.¹⁶ A perda da expressão da proteína MMR geralmente se correlaciona com MSI, particularmente para tumores MSI-H, e é indicativa de dMMR. Se MSH2 ou MLH1 mostrarem perda de expressão devido à perda de função, então seus heterodímeros parceiros (MSH6 e PMS2, respectivamente) também não serão expressos. Em contraste, a inativação de MSH6 ou PMS2 resulta na perda de expressão da proteína individual MSH6 ou PMS2, respectivamente, sem afetar os restantes.

Uma imunorreatividade normal pode ser observada em até 10% dos casos de MMR. Para tal, o teste de DNA para MSI por genotipagem pode ser realizado como um teste simultâneo.¹⁷ Dados recentes indicam que o “*status*” de MMR pode ter valor preditivo em algumas situações, especificamente em pacientes com doença avançada que estão sendo considerados para terapia anti-PD-1 / PD-L1.¹⁸⁻¹⁹

Tem sido demonstrado que as alterações em vários genes, decisivas para o desenvolvimento e progressão do CCR, como as mutações ativadoras da dMMR e BRAF, afetam o prognóstico, a progressão e a sobrevivência do tumor.¹

BRAFp. V600 [*BRAF* c.1799 (p.V600)]: Mutações ativadoras de BRAF ocorrem em aproximadamente 8% dos pacientes com CCR com doença avançada²⁰⁻²¹ e em aproximadamente 14% dos pacientes com CCR de estadios II e III localizado.²² Como tal, as mutações do BRAF constituem um subconjunto substancial de pacientes com CCR. As principais questões relacionadas às mutações BRAF são se os pacientes com cânceres com mutação BRAF têm pior

prognóstico, quando comparados aos tumores negativos para a mutação BRAF e se a presença de uma mutação é preditiva de benefício da terapia anti-EGFR ou a falta da mesma.

Pacientes com CCR com mutação BRAF têm um prognóstico pior em comparação com pacientes sem esta mutação. Os pacientes selecionados para o teste de mutação BRAF incluem os pacientes com doença metastática, pois apresentam resultados particularmente ruins. É importante saber o status da mutação BRAFV600 do CCR de um paciente, pois a terapia padrão não seria apropriada para pacientes com doença metastática na presença da mutação BRAF. Para esses pacientes, alguns estudos sugerem o uso de FOLFIRINOX [ácido folínico (leucovorina cálcica), 5-fluorouracil, cloridrato de irinotecano e oxaliplatina] como terapia de primeira linha. Além disso, dados de ensaios clínicos iniciais sugerem que a combinação de um inibidor de BRAF mais EGFR parece ser eficaz nesta população.²³⁻²⁴⁻²⁵ Dados que dão suporte para os testes moleculares para a identificação das mutações BRAF V600 no CCR continuam surgindo em ensaios clínicos.

A análise da mutação BRAF p. V600 deve ser realizada em tumores com dMMR, com perda da expressão do MLH1, para avaliar o risco de síndrome de Lynch. A presença de uma mutação BRAF favorece fortemente uma patogênese esporádica. A ausência da mutação BRAF não exclui o risco de síndrome de Lynch.¹ Mutações BRAF p. V600 raramente ocorrem em pacientes com dMMR baseado em linha germinativa, mas têm sido relatadas em até três quartos de tumores com silenciamento epigenético do gene MMR.¹

Portanto, o teste de mutação BRAF serve como meio de distinguir a dMMR da linha germinativa da epigenética, particularmente nos casos em que dMMR é o resultado do silenciamento epigenético de MLH1. Para tumores com mutação em BRAF e dMMR, pode-se concluir ser menos provável que a base da dMMR seja a linha germinativa. Em contraste, os tumores com dMMR, na ausência da

mutação BRAF, podem ter uma base germinativa ou epigenética (hipermetilação do promotor do gene MLH1), podendo ser utilizados testes específicos para avaliar a hipermetilação do promotor MLH1, a fim de aprimorar ainda mais o risco da Síndrome de Lynch, antes de se iniciar o teste genético definitivo. A identificação daqueles pacientes com dMMR, baseada em linha germinativa, tem implicações claras para os seus familiares. Aproximadamente três quartos dos CCRs MSI devido à hipermetilação do promotor MLH1 também terão uma mutação BRAF adquirida. A razão para isso ainda não foi compreendida. Menos de um terço das pessoas com CCR dMMR / MSI não tem hipermetilação do promotor MLH1 subjacente, mas em vez disso, tem uma mutação na linha germinativa que afeta qualquer um dos quatro genes MMR mencionados anteriormente. Diz-se que pessoas com mutações na linha germinativa nos genes MMR têm a síndrome de Lynch, um distúrbio autossômico dominante que confere um risco aumentado de desenvolver o câncer colorretal e outros tumores.²⁶

Os laboratórios e agências regulatórias enfrentam desafios para fornecer de forma rápida e eficiente novos resultados de testes para o tratamento de pacientes com câncer. Os testes laboratoriais de biomarcadores moleculares envolvem a seleção de ensaios, o tipo de amostras a serem analisadas, o momento da solicitação dos testes e o tempo de resposta para os resultados destes. Os últimos anos mostraram que um grande número de abordagens técnicas podem ser utilizadas, desde que a especificidade e a sensibilidade do teste atendam às necessidades clínicas. Embora as abordagens de teste anteriores se concentrassem em um ou alguns alvos do teste, a necessidade atual de vários marcadores moleculares em pequenas amostras de tumor tem conduzido ao aumento do uso de painéis genéticos como painéis de genes para o sequenciamento de última geração (NGS), que podem analisar desde alguns poucos até centenas de genes e ampliar os pontos determinantes das mutações conhecidas no câncer.¹

Os tecidos de CCR metastáticos ou recorrentes são as amostras preferidas para o teste de biomarcadores preditivos do tratamento e devem ser usados se essas amostras estiverem disponíveis e forem adequadas. Na sua ausência, o tecido do tumor primário é uma alternativa aceitável e deve ser utilizado.¹ Na prática clínica, uma ou mais amostras de CCR de um paciente podem estar disponíveis para teste molecular durante o curso da doença. Estas amostras podem incluir as biópsias diagnósticas do diagnóstico inicial ou amostras de ressecção cirúrgica do tumor primário e ressecção, biópsias ou citologia do tumor metastático e/ou recorrente. A discordância entre lesões primárias e metastáticas pode ser atribuída a uma série de mecanismos, incluindo a heterogeneidade tumoral já presente no tumor primário, a evolução do tumor, onde novas mutações são adquiridas e, em alguns casos, a presença de tumores primários separados. Uma vez que a discordância do estado mutacional entre lesões primárias e metastáticas ou recorrentes do CCR pode ocorrer em vários casos, as amostras dos tecidos do CCR metastático ou recorrente são preferidas para o teste de biomarcadores preditivos de tratamento. No entanto, se essas amostras não estiverem disponíveis, o tecido do tumor primário é uma alternativa aceitável, dadas as altas taxas gerais de concordância para o status de mutação dos genes da via EGFR.¹

Ressalta-se a importância da avaliação histológica do tumor colorretal em amostras de parafina, para que um patologista verifique se a população da amostra contém células tumorais e, assim, demarque regiões para uma potencial macrodissecção ou microdissecção para aumentar as células cancerosas que serão submetidas aos testes moleculares. Amostras de biópsia e ressecção são igualmente aceitáveis, desde que haja células tumorais suficientes. As amostras de citologia podem ser adequadas para o teste, mas requerem validação adequada. Cada laboratório e cada técnica deve ter estabelecido o conteúdo mínimo de células tumorais nas amostras, com base nas características

de desempenho de seu ensaio validado para que sejam suficientes.²⁶ Os laboratórios devem utilizar métodos de teste de biomarcadores moleculares do CCR validados com características de desempenho suficientes para a pretensão clínica. A validação dos testes de biomarcadores moleculares de CCR deve seguir os padrões aceitos para testes clínicos de diagnóstico molecular.

A validação clínica avalia o método de teste do biomarcador molecular à luz das características clínicas da doença ou do marcador que está sendo testado, para garantir que o teste esteja "adequado para o propósito". Os elementos da validação clínica incluem sensibilidade analítica, especificidade analítica, sensibilidade clínica e especificidade clínica. Os dados para validação clínica podem ser obtidos de estudos conduzidos pelo laboratório, estudos relatados na literatura revisada por pares ou outras fontes confiáveis.

Deve ser considerado o processo histológico ou pré-analítico e os processos representativos devem ser incluídos no conjunto da validação. Tipos específicos de amostras também devem ser devidamente validados. A maior parte do tecido usado nos testes de biomarcadores do CCR é derivada do tecido de parafina, onde o DNA é fragmentado pelo procedimento e, portanto, os testes para esses tipos de tecidos são projetados para amplificar produtos com menos de 200 pares de bases. Se forem oferecidas outras fontes de tecido como testes clínicos, estas também devem ser validadas separadamente, especialmente em amostras baseadas em citologia. Várias preparações fixadoras de citologia devem ser validadas conforme o uso pelo laboratório. Se os ensaios sem células forem considerados, eles devem ser validados como uma fonte separada. É importante que o teste seja limitado ao carcinoma invasivo, com a exclusão de tecido de células adenomatosas e componentes de células de tecido benigno de fundo, tanto quanto possível.

Validação continuada é recomendada após a

validação inicial, com verificação de novas mutações por sequenciamento ou PCR em tempo real, dependendo da capacidade do laboratório e do limite de detecção. Dependendo da tecnologia empregada, parâmetros importantes (por exemplo, frequência de alelos variantes, valores de limiar cíclicos, cobertura de alelos) devem ser monitorados quanto à precisão entre as execuções e dentro das reduções.

Em relação ao CCR, as amostras podem variar desde grandes blocos de ressecção primária com muitas células tumorais a pequenos tumores primários ou amostras de biópsia hepática metastática além de amostras de tumor pós-tratamento neoadjuvante, com uma porcentagem mínima de tumor. Muitos desses testes são solicitados para doença metastática, para a qual apenas uma pequena amostra de biópsia ou uma amostra citológica está disponível. Atualmente, o volume do tecido e a acessibilidade estão diminuindo enquanto os testes auxiliares (IHQ e estudos moleculares) aumentam. Se um laboratório analisar amostras com baixa carga tumoral, a capacidade do ensaio é importante para ter alta sensibilidade. Recomenda-se que um ensaio seja capaz de identificar uma mutação em uma amostra que tenha pelo menos 20% de células tumorais (frequência do alelo mutante de 10% assumindo heterozigiosidade). Com as novas tecnologias (NGS e PCR altamente sensíveis), as mutações podem ser identificadas em amostras com apenas 10% de tumor (frequência do alelo mutante de 5% assumindo heterozigiosidade e diploidia).

A validação pós-analítica dos ensaios usados nos testes moleculares de CCR é extremamente importante para a precisão das informações e para a atenção adequada do paciente. Existem vários documentos (por exemplo, CLIA, CAP e CLSI) disponíveis para auxiliar na validação adequada, que devem ser consultados para validar o estudo de acordo com as melhores práticas de laboratório.¹

Recentemente, tem sido despertado um grande interesse nos biomarcadores moleculares não terapêuticos preditivos e/ou preditivos de tratamento, como o teste em células tumorais (ctDNA), conhecido como “biópsia líquida”.²⁷

Os testes de biópsia líquida usam soro ou plasma e podem ser utilizados para monitorar a recorrência do tumor e o surgimento de resistência ao tratamento (teste de mutação RAS) associada à terapia anti-EGFR e para detecção precoce da possibilidade do câncer em subpopulações definidas, como aquelas de alto risco do CCR.

A natureza não invasiva dessa abordagem (monitoramento por meio de exames de sangue) oferece um grande potencial para uso clínico.²⁸ Um protocolo para o uso de Biópsia Líquida no acompanhamento de pacientes com CCR foi apresentado na ASCO 2020. Este protocolo determina que, primeiramente, deve-se estabelecer a assinatura genética do tumor do paciente, ou seja, todas as mutações presentes devem ser identificadas. Com base nisso, essa assinatura genética é então pesquisada nas células tumorais do sangue para avaliar a evolução do paciente. Este método tem uma sensibilidade de 79,1% e especificidade de 99%. A conclusão é que as análises pós-operatórias de ctDNA detectam pacientes com alto risco de recorrência, com especificidade próxima a 100%. A detecção precoce da mínima doença residual e o monitoramento do ctDNA podem orientar as decisões do tratamento. Ensaio intervencionistas estão em andamento para avaliar o benefício clínico do uso de ctDNA.³⁰

Uma pesquisa multinacional sobre o grau de conhecimento e compreensão dos pacientes sobre a terapia oncológica personalizada, apresentada no Congresso da Sociedade Europeia de Oncologia (ESMO) de 2012, revelou que quase três quartos dos pacientes com câncer estariam dispostos a adiar o tratamento por duas semanas ou mais para se beneficiar da terapia personalizada baseada em biomarcadores.

“A maior esperança em Oncologia é a medicina personalizada”, o que foi reconhecido desde o encontro da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO 2009). Na seleção dos pacientes, um maior benefício do tratamento será obtido e as toxicidades desnecessárias serão evitadas.

O que é medicina de precisão?

O conceito de medicina de precisão não é novo. Durante as últimas décadas, a oncologia tem utilizado informações do tumor em nível genético, proteico e ambiental para o diagnóstico e tratamento de patologias. A medicina de precisão é a integração dos dados clínicos, patológicos e moleculares com o objetivo de prevenir, diagnosticar, prever e tratar de maneira mais adequada uma patologia em um paciente específico.

O desenvolvimento do sequenciamento NGS trouxe uma revolução na abordagem do diagnóstico oncológico e tem proporcionado informações mais completas e acessíveis sobre a biologia molecular do tumor para a prática clínica. Graças ao desenvolvimento dessas tecnologias, aliado à análise bioinformática de dados, alterações patogênicas podem ser identificadas com uma relação de custo-eficiência muito superior à de poucos anos atrás.

Atualmente, essa tecnologia nos permite ser aplicada não apenas ao DNA tumoral, para genotipar um tumor, mas também na busca de mutações germinativas para a detecção precoce de cânceres hereditários em um paciente, impactando não só a saúde deste, mas também de seus familiares diretos

Sequenciamento (NGS)

O NGS surgiu após o projeto do genoma humano, com o objetivo de reduzir o custo e o tempo de sequenciamento genômico. Basicamente, consiste no sequenciamento em paralelo e em uma única reação de um grande número de diferentes sequências de DNA. Existem vários sistemas que diferem tanto em sua tecnologia de

sequenciamento quanto na química de detecção utilizada.³¹

Uso de sequenciamento maciço e painéis multigenes no diagnóstico do câncer hereditário

O uso de painéis multigenes, WES e WGS permite adicionar a oportunidade de rastrear genes de alta penetrância, altamente úteis na prevenção clínica, bem como a adição de genes previamente descritos associados à predisposição hereditária para risco moderado de câncer, com a intenção de aumentar o número de indivíduos e famílias identificadas com predisposição ao câncer de origem hereditária.³² É importante considerar que o uso dessas estratégias aumenta significativamente o número de variantes de significância desconhecida que podem ser detectadas. Portanto, deve-se ter cuidado na interpretação e comunicação destes resultados, minimizando a incerteza que esta interpretação muitas vezes pode provocar em pacientes e médicos clínicos não especializados em genética.³³

O uso de painéis multigenes, WES ou WGS, permite a identificação de indivíduos com variantes patogênicas em mais de um gene, conhecido como MINAS (Multilocus Inherited Neoplasia Alleles Syndrome),³⁴ que atualmente está sendo avaliado, representando clinicamente um grande desafio no processo de aconselhamento genético e avaliação personalizada do risco.³⁵

O desenvolvimento adquirido nos últimos anos no campo da genômica tem contribuído para a compreensão tanto das doenças hereditárias quanto das neoplasias. Atualmente, graças ao surgimento da medicina de precisão, o diagnóstico, o prognóstico e o tratamento de grande parte dessas patologias se baseiam na detecção de alterações no genoma. Técnicas de sequenciamento maciço de DNA, ou NGS, têm sido um pilar fundamental para esse progresso. O aprimoramento das tecnologias, a padronização das técnicas e a redução progressiva dos custos têm feito com que esse tipo de ferramenta seja cada vez mais utilizado.

O aconselhamento genético é denominado o processo pelo qual os pacientes e seus familiares são informados sobre a possibilidade de apresentar e transmitir às próximas gerações a predisposição genética para o desenvolvimento de determinada(s) doença(s). Ao mesmo tempo, potenciais medidas de prevenção e de diagnóstico precoce estão disponíveis para que se possa avaliar e oferecer a possibilidade de realização de testes genéticos. O aconselhamento genético é realizado em várias fases por um profissional qualificado. Inicialmente, são coletados os dados antecedentes pessoais e familiares, compondo a árvore genealógica. Por meio dos dados obtidos, determina-se o padrão de herança presente no grupo familiar e a presença ou ausência de síndromes hereditárias conhecidas além do risco de doença. Se for considerado apropriado, o estudo genético é então oferecido, após a análise e a explicação dos benefícios e riscos do mesmo. Existem recomendações amplamente divulgadas sobre os estudos moleculares envolvidos no câncer hereditário, que definem as premissas para seu desempenho e aplicabilidade. De acordo com a *American Society of Clinical Oncology*, os estudos genéticos devem ser oferecidos quando: existe uma probabilidade significativa de encontrar-se uma mutação; o resultado do estudo pode ser interpretado de forma confiável; o resultado influencia no diagnóstico, prognóstico e/ ou tratamento do paciente e de seus parentes.

A identificação dos genes causadores tanto do câncer esporádico quanto do câncer hereditário, a detecção de mutações genéticas, a caracterização das alterações epigenéticas e a interação dos genes, desempenham atualmente um importante papel no diagnóstico, prognóstico e tratamento desta doença.

A determinação das mutações genéticas deletérias responsáveis pelos casos de câncer familiar e a implementação dos testes genéticos preditivos permitem otimizar o aconselhamento genético, avaliar o risco e atuar na prevenção, a partir do estudo dos processos biológicos relacionados à doença.

Os conselheiros genéticos são uma parte essencial da equipe de avaliação de risco do câncer hereditário, pois auxiliam a equipe médica a selecionar o teste mais adequado e a interpretar os resultados. Os conselheiros genéticos obtêm uma história familiar extensa, aconselham os pacientes sobre os testes disponíveis e as possíveis implicações dos resultados para estes e para as suas famílias (aconselhamento pré-teste), explicam aos pacientes as implicações dos resultados dos testes (aconselhamento pós-teste) e ajudam a selecionar os membros da família em risco.

A expansão do conhecimento sobre as contribuições genéticas para o risco de câncer e o advento de painéis NGS para genes de suscetibilidade torna o teste genético mais acessível e apropriado para um número maior de indivíduos e famílias. A utilização dos painéis multigenes WES e WGS, na oncologia, tem potencializado a expansão da nossa compreensão do espectro de cânceres e dos riscos adicionais à saúde associados aos genes raros de susceptibilidade de alta penetrância e aos genes moderadamente penetrantes.

Nenhum estudo genético molecular para avaliação de uma possível síndrome de câncer hereditário deve ser realizado sem a autorização por escrito do paciente, explicitamente evidenciada no “consentimento informado”.³⁶

NGS para câncer de cólon:

Síndrome de Lynch (SL)

A síndrome de Lynch é a causa mais comum de CCR hereditário, sendo responsável por cerca de 2% dos casos de CCR diagnosticados. É caracterizada não apenas pelo desenvolvimento do CCR, mas também pelo desenvolvimento de neoplasias malignas extracolônicas, incluindo cânceres de endométrio, ovários, trato gastrointestinal e trato urinário.³⁷⁻³⁸

Esta síndrome é transmitida por meio de um padrão autossômico dominante causado por mutações na linha germinativa nos genes MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 dos genes de reparo MMR ou no gene da molécula de adesão de células epiteliais (EPCAM).³⁸⁻³⁹

A prevalência das mutações em cada gene causador da SL é de aproximadamente 1/1000. Portanto, a prevalência geral da SL pode ser de até 1/250, o que torna a SL provavelmente a forma mais comum de predisposição ao Câncer. Estudos recentes têm sido publicados recomendando o uso da estratégia de detecção de instabilidade microssatélite para todos os pacientes com câncer colorretal, não apenas para pacientes com história familiar positiva, e a realização subsequente do teste de sequenciamento NGS em casos MSI-H, negativos para BRAF V600E e para metilação MLH1.⁴⁰

Embora o foco deste capítulo seja revisar o uso da tecnologia NGS para cânceres GI hereditários, e com isso o foco seja principalmente nas mutações da linha germinativa, é importante destacar a importância do uso de NGS também em tecido tumoral para detecção mutações somáticas. Em um grande estudo, em pacientes de mais de 150 instituições, em aproximadamente 60% dos casos foram encontradas mutações somáticas duplas em um dos cinco genes da SL. Esses pacientes já apresentavam mutações na linha germinativa, entretanto, o teste de mutação somática que proporcionou o diagnóstico final.⁴¹ Essas informações são essenciais, não só para o paciente, mas para identificar familiares em risco.

Polipose adenomatosa familiar (PAF)

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é responsável por menos de 1% de todos os CCRs. É uma doença autossômica dominante, que manifesta-se principalmente com o desenvolvimento de adenomas ou pólipos no cólon ou reto. É causada por mutações da linha

germinativa no gene APC. Pacientes com PAF geralmente apresentam "centenas ou mesmo milhares" de adenomas ou pólipos no cólon ou reto.⁴² Tem como variante a PAF atenuada (PAF-A), caracterizada pela apresentação de 20 a 100 pólipos adenomatosos. Sem um diagnóstico clínico adequado e intervenções cirúrgicas oportunas, os adenomas ou pólipos colorretais aumentam gradualmente em tamanho e número. A detecção do CCR é explicada pela alta penetrância da doença, já que praticamente todos os pacientes com PAF clássica desenvolverão carcinoma, em média aos 36 anos de idade. Os testes genéticos permitem o diagnóstico mais oportuno, através da realização de exames colorretais, em portadores das mutações genéticas detectadas por estudos moleculares. No entanto, quando a mutação causadora não for identificada, todos os membros da família em risco devem ser submetidos a um exame colorretal.

A ressecção cirúrgica é o tratamento padrão em pacientes com PAF clássica, e pode ser considerada em alguns pacientes com PAF atenuada. A maioria dos pacientes com PAF clássica deve ser submetida à cirurgia entre a idade de 15 e 25 anos. Pacientes com mutações na "Região do Grupo de Mutações" do APC desenvolvem o maior número de pólipos e têm o maior risco de câncer colorretal em idade mais jovem. Pacientes com mutações nas regiões 5 ou 3 ou no exon 9 podem desenvolver PAF atenuada, onde o número de adenomas é reduzido comparado à PAF. De fato, alguns pacientes podem não desenvolver adenomas e ainda apresentarem risco de câncer colorretal.

As mutações causadoras da PAF e PAF-A são essencialmente todas truncadas ou anuladas. As verdadeiras mutações "missense" podem conferir um pequeno aumento do risco de pólipos, mas duas mutações (APC p.I1307K e E1317Q) conferem um risco de grau moderado, secundário a mecanismos especiais.

É necessário o diagnóstico diferencial com outras poliposes adenomatosas, quando for excluída a

PAF, por exemplo, as poliposes associadas a MUTYH, NTHL-1 ou PPAP, que estão disponíveis online no "banco de dados *InSIGHT*".

Polipose Juvenil (PJ)

A polipose juvenil ocorre como resultado de mutações no gene SMAD4 (também chamado de gene MADH4) ou no gene BMPR1A.⁴⁴⁻⁴⁵ Até 60% das pessoas com PJ clinicamente definida apresentam atualmente as mutações nos genes SMAD4 ou BMPR1A.⁴⁴ Aproximadamente 25% dos casos recém-diagnosticados são esporádicos e, portanto, representam mutações novas ou "de novo", enquanto 75% terão uma história familiar.⁴⁶ 14% das mutações são grandes deleções e 10% são mutações promotoras.⁴⁴⁻⁴⁵ Ambos os genes são supressores tumorais, envolvidos na família de sinalização do fator de crescimento tumoral- β , e afetam direta ou indiretamente a inibição do crescimento celular e apoptose. A inativação do gene bialélico tem sido observada nas células estromais e nas células epiteliais dos pólipos.⁴⁷⁻⁴⁸

Os testes também são importantes para diferenciar a PJ de outras condições nas quais se formam os pólipos juvenis se formam, especialmente as síndrome de Cowden e de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (causada por mutações no gene PTEN). Uma vez que uma mutação causadora da doença é identificada em um paciente com PJ, outros membros da família também devem ser submetidos aos testes específicos para a mutação, para determinar a presença ou ausência desta doença, para que a vigilância apropriada seja realizada.⁴⁹

Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)

É uma doença rara de herança autossômica dominante, causada por uma mutação germinativa do gene STK11 / LKB1, localizado no cromossomo 19p13.3 (em 80% das famílias afetadas). Consiste na associação de múltiplos pólipos gastrointestinais do tipo hamartomatoso com pigmentação melânica da mucosa bucal, lábios, mãos, pés e região perianal. As lesões

polipóides são de diferentes tamanhos e estão difusamente distribuídas pelo trato digestivo, com predomínio no intestino delgado (60-90%) e cólon (50-64%). Dada a distribuição difusa da polipose, o tratamento cirúrgico não é indicado. No entanto, a ressecção intestinal segmentar às vezes é necessária, devido a complicações associadas aos pólipos, como sangramento crônico com anemia secundária, intussuscepção e obstrução intestinal. Na SPJ há uma maior incidência de câncer em relação ao observado na população geral. De fato, diferentes estudos descreveram um risco global de câncer ao longo da vida de até 93%, sendo os mais frequentes os cânceres de mama e de cólon, seguidos do pâncreas, estômago, ovário e testículos.

Uma vez confirmada a mutação causadora pelos estudos moleculares ou a suspeita clínica, é aconselhável iniciar o rastreamento na infância, com foco na identificação de traços fenotípicos característicos, como a hiperpigmentação melânica. Recomenda-se o primeiro exame gastrointestinal aos 8 anos de idade, por meio da endoscopia gastroduodenal, bem como cápsula endoscópica ou trânsito intestinal. Após os 18 anos de idade, é aconselhável realizar colonoscopia, gastroduodenoscopia e trânsito intestinal ou endoscopia por cápsula a cada 2-3 anos, além de exame ginecológico anual. A partir dos 25 anos, é recomendável adicionar uma mamografia ou ressonância magnética anual. Até o momento, não há evidências para apoiar medidas de rastreamento do câncer de pâncreas.

Síndrome de polipose serrilhada

De acordo com os critérios da OMS, é definida como: 1) 5 ou mais pólipos/lesões serrilhadas proximais ao cólon sigmóide, dois deles com diâmetro maior que 10 mm; 2) mais de 20 pólipos/lesões serrilhadas de qualquer tamanho, distribuídos por todo o cólon.

A contagem inclui quaisquer lesões serrilhadas (pólipo hiperplásico, lesão serrilhada com ou sem displasia, adenoma serrilhado tradicional ou inclassificável) e é cumulativa.

Aproximadamente 50% dos CCRs em pacientes com polipose serrilhada têm uma mutação BRAF, <5% têm uma mutação KRAS e 40% têm uma deficiência de MLH-1.

Por tudo o que foi anteriormente exposto, os estudos moleculares constituem uma ferramenta a partir da qual são obtidas informações que impactam fortemente o indivíduo e seu grupo familiar. Esses estudos apresentam os seguintes benefícios e desvantagens:

Quanto às vantagens: melhora a abordagem clínica (prevenção de alto risco), auxilia na tomada de decisões, possibilita identificar portadores e excluir os não portadores, permite prevenção adequada para o grupo familiar e possibilita conhecer a epidemiologia local da patologia estudada.⁴⁵

Quanto às desvantagens, podem ocorrer distúrbios emocionais, sensação de perda de privacidade, falso alívio em casos de estudos indeterminados ou negativos, maior incerteza na presença de variantes, alteração da dinâmica familiar, medo de discriminação e custos que limitam a acessibilidade a todos os indivíduos.

Dentro da utilidade clínica existem síndromes hereditárias, como o CCR (associadas ou não à polipose), em que o resultado do estudo é fundamental para a tomada de decisões de abordagem e prevenção, e esses conceitos influenciam, sem dúvida, na decisão de realizar ou não o estudo e devem ser discutidos com o paciente em cada caso.

A elaboração de uma estratégia para a prevenção e contenção dos casos (individual e familiar) é uma das fases mais importantes. A sugestão de uma estratégia detalhada que envolva todos os riscos observados, sejam empíricos ou decorrentes da

presença de uma determinada síndrome, deve ser feita em consenso com um grupo multidisciplinar de profissionais, levando em consideração as recomendações existentes.

Uma vez concluídos a avaliação de risco e o resultado do estudo molecular, as informações devem ser comunicadas ao paciente, de forma pessoal e completa, respondendo a todas as dúvidas que surgirem e confirmando o adequado entendimento dos conceitos transmitidos. O estudo realizado e os resultados obtidos devem ser explicados detalhadamente e devem ser incluídas as mutações patogênicas e, por sua vez, as variantes e polimorfismos encontrados. Com base na análise dos resultados, deve ser oferecida uma interpretação da tabela, uma descrição da magnitude dos riscos, estratégias de prevenção disponíveis (como a realização de estudos de triagem em determinados momentos diferentes da população em geral, etc.). Tudo isso deve ser oferecido não somente ao paciente que está em consulta, mas a todos os indivíduos do grupo familiar que estão em situação de risco, além de transmitir as implicações para seus descendentes e parentes.

Deve ser esclarecido que a estratégia de prevenção sugerida é uma recomendação empírica, baseada nas recomendações de grupos de “*experts*”, como proposta de iniciar a vigilância em parentes de risco, cerca de 10 anos antes do diagnóstico mais precoce na genealogia (pode variar de acordo com o tumor envolvido). O parentesco considerado de risco para a aplicação da prevenção inclui parentes até o terceiro grau (pais, irmãos, filhos, tios, avós, netos, sobrinhos e primos) de qualquer pessoa acometida pelo tumor principal ou tumores associados, que sejam relevantes para a suspeita clínica.

Em relação aos dilemas ético-legais, sempre se deve: expor claramente ao paciente sobre os riscos; promover a inclusão de familiares nas consultas; indagar de forma direta as intenções do paciente em compartilhar ou revelar as conclusões a seus familiares; não revelar ao paciente informações

adicionais encontradas em estudos genético-moleculares que não estejam expressamente relacionadas à finalidade de sua realização e que não impactam na saúde física do indivíduo.

As técnicas de sequenciamento NGS podem fornecer informações valiosas sobre o status mutacional, variação do número de cópias, transcrições e alterações epigenéticas, com a oportunidade de combinar os testes disponíveis em um único teste que seja capaz de detectar múltiplas variantes. É importante gerar bancos de dados acessíveis para o futuro para análise retrospectiva e eventual tomada de decisões.

As diretrizes da ESMO sobre CCR recomendam o teste dos exons 2, 3 e 4 do KRAS e NRAS, essenciais para as decisões terapêuticas, além do exon 15 do BRAF, além de aconselharem a avaliação do PI3KCA.

A terapia direcionada e a medicina personalizada promissoras estão tornando o perfil molecular de tumores uma prioridade. Os esforços internacionais para catalogar mutações para múltiplas formas de câncer, juntamente com o sucesso de agentes direcionados em pacientes com tumores definidos molecularmente, geraram entusiasmo para incorporar perfis genômicos na prática clínica do câncer. Novos dados estão surgindo diariamente sobre o papel teranóstico e prognóstico dos biomarcadores moleculares. Este é um forte incentivo para um teste de triagem molecular, amplamente disponível, sensível e validado para implementar e melhorar a estratégia de terapia multimodal e os ensaios clínicos.

Em conclusão, é importante que o teste genético somente deva ser realizado no âmbito do aconselhamento genético pré-teste e pós-teste. Diante de um estudo molecular que fornece uma grande quantidade de informações, como o sequenciamento de segunda geração (NGS), deve-se analisar os resultados, considerando as variantes patogênicas e outras alterações encontradas e determinar se são variantes benignas ou ainda

desconhecidas com significado patológico para se realizar uma interpretação correta e comunicar os achados ao paciente e sua família, com clareza, e oferecer-lhes tratamento e/ou medidas de prevenção eficazes e personalizadas, a fim de evitar o desenvolvimento de tumores, sempre levando em consideração e trabalhando em conjunto com o contexto clínico- patológico de cada paciente individualmente (medicina personalizada).

REFERÊNCIAS

1. Scheppach W, Bresalier R, Tytgat G. *Gastrointestinal and liver tumors*. Springer, 2004
2. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, et al. *Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology*. *J Mol Diagn*. 2017;19(2):187–225.
3. Cómo manejar las muestras anátomo-patológicas para obtener buenos resultados (histológicos, inmunohistoquímicos, moleculares y genéticos), Dra. Isabel Framh, *Revista Argentina de Mastología* | 2017 | volumen 36 | No 130
4. Febbo PG, Ladanyi M., Aldape KD. NCCN task force report: evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2011; 9 Suppl 5: S1–S33.
5. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol*. 2015; 26:13–21.
6. Grothey A. EGFR antibodies in colorectal cancer: where do they belong? *J Clin Oncol*. 2010; 28:4668–4670.
7. De Roock W., Claes B., Bernasconi D. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutation on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*. 2010; 11:753–762.
8. De Roock W., De Vriendt V., Normanno N. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol*. 2011; 12:594–603.
9. Kim JY, Byeon JS. Genetic Counseling and Surveillance Focused on Lynch Syndrome. *J Anus Rectum Colon*. 2019; 3(2):60–68. Published 2019 Apr 25. doi:10.23922/jarc.2019-002.
10. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. Rubenstein J.H., Enns R., Heidelbaugh J., Barkun A., Adams M.A., Dorn S.D., Dudley-Brown S.L. Yang Y.-X. (2015) *Gastroenterology*, 149 (3) , pp. 777-782.
11. Khan SA, Morris M, Idrees K, et al. Colorectal cancer in the very young: a comparative study of tumor markers, pathology and survival in early onset and adult onset patients. *J Pediatr Surg*. 2016; 51(11):1812–1817. 2016.07.015.
12. Popat S, Hubner R, and Houlston RS. Systematic Review of Microsatellite Instability and Colorectal Cancer Prognosis *Journal of Clinical Oncology* 2005 23:3, 609-618
13. Funkhouser WK, Jr., Lubin IM, Monzon FA. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn*. 2012; 14:91–103.
14. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2014 Aug; 109(8):1159-79
15. Sepulveda AR. The importance of microsatellite instability in colonic neoplasms. *Medscape*. 2008:571610.
16. Watson N, Grieu F, Morris M. Heterogeneous staining for mismatch repair proteins during population-based prescreening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Mol Diagn*. 2007; 9:472–478.
17. Cicek MS, Lindor NM, Gallinger S. Quality assessment and correlation of microsatellite instability and immunohistochemical markers among population- and clinic-based colorectal tumors results from the Colon Cancer Family Registry. *J Mol Diagn*. 2011; 13:271–281.
18. Diaz LA, Jr., Le DT. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015; 373:1979.
19. Le DT, Uram JN, Wang H. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015; 372:2509–2520.
20. Xu Q., Xu A.T., Zhu M.M. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in patients with metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: a meta-analysis. *J Dig Dis*. 2013; 14:409–416.
21. Yuan Z.X., Wang X.Y., Qin Q.Y. The prognostic role of BRAF mutation in metastatic colorectal cancer receiving anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8:e65995.
22. Gavin P.G., Colangelo L.H., Fumagalli D. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res*. 2012; 18:6531–6541.
23. Corcoran R.B., Atreya C.E., Falchook G.S. Phase 1-2 trial of the BRAF inhibitor dabrafenib (D) plus MEK

inhibitor trametinib (T) in BRAF V600 mutant colorectal cancer (CRC): updated efficacy and biomarker analysis [ASCO meeting abstract 3517] *J Clin Oncol*. 2014; 32:5s.

24. Bendell J.C., Atreya C.E., André T. Efficacy and tolerability in an open-label phase I/II study of MEK inhibitor trametinib (T) BRAF inhibitor dabrafenib (D), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in combination in patients (pts) with BRAF V600E mutated colorectal cancer (CRC) [ASCO meeting abstract 3515] *J Clin Oncol*. 2014; 32:5s
25. Temraz S., Mukherji D., Shamseddine A. Dual inhibition of MEK and PI3K pathway in KRAS and BRAF mutated colorectal cancers. *Int J Mol Sci*. 2015; 16:22976–22988.
26. Barrow E., Hill J., Evans D.G. Cancer risk in lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2013; 12:229–240.
27. Lindeman N.I., Cagle P.T., Beasley M.B. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2013; 137:828–860.
28. Diaz L.A., Jr., Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol*. 2014; 32:579–586
29. Bettegowda C., Sausen M., Leary R.J. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med*. 2014; 6:224ra224.
30. Noelia Tarazona, Tenna V Henriksen, Juan Antonio Carbonell-Asins, et al. Circulating tumor DNA to detect minimal residual disease, response to adjuvant therapy, and identify patients at high risk of recurrence in patients with stage I-III CRC. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 4009-4009
31. Liu L, Li Y, Li S, Hu N, He Y, Pong R, et al. Comparison of next-generation sequencing systems. *J Biotechnol* 2012; 2012: 251364.
32. Kurian AW, Hare EE, Mills MA, et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J Clin Oncol* 2014; 32:2001–2009.
33. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 2015; 33:3660-7.
34. Whitworth J, Skytte AB, Sunde L, et al. Multilocus Inherited Neoplasia Alleles Syndrome A Case Series and Review. *JAMA Oncol* 2016; 2:373-379.
35. Cancer Hereditario, 2019. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 3er Edición.
36. Asesoramiento genético en oncología, Manual para la práctica clínica. Plan Nacional de tumores familiares y hereditarios. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. 2013
37. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Mar; 348(10): 919-32.
38. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, et al. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet*. 2009 Jul; 76(1): 1-18.
39. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer*. 2015 Mar; 15(3): 181-94.
40. Ivana Kašubová, Veronika Holubekova, Katarína Janíková, et al. Next Generation Sequencing in Molecular Diagnosis of Lynch Syndrome – a Pilot Study Using New Stratification Criteria, 12 December 2018, Acta Medica (Hradec Králové) 2018; 61(3): 98–102
41. Gray PN, Tsai P, Chen D, et al. TumorNext-Lynch-MMR: a comprehensive next generation sequencing assay for the detection of germline and somatic mutations in genes associated with mismatch repair deficiency and Lynch syndrome. *Oncotarget*. 2018 Apr 17; 9(29):20304-20322.
42. Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, et al Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP) *Gut* 2008;57:704-71
43. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 10;33(2):209-17. doi: 10.1200/JCO.2014.58.132
44. Schreiberman IR, Baker M, Amos C *et al*. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:476–490.
45. Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:1634–1640.
46. Hardwick JC, Van Den Brink GR, Bleuming SA *et al*. Bone morphogenetic protein 2 is expressed by, and acts upon, mature epithelial cells in the colon. *Gastroenterology* 2004; 126:111–121.
47. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes Syngal, MPH, F47^{1,2,3}; Brand, Randall E MD, FACC⁴; Church, James M MD, FACC^{5,6,7}; Giardiello, Francis M MD⁸; Hampel, Heather L MS, CGC⁹; Burt, Randall W MD, FACC American Journal of Gastroenterology: February 2015 - Volume 110 - Issue 2 - p 223–262
48. Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ *et al*. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998; 58:4086–4089.
49. Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM *et al*. E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat* 1999; 14:249–255.

50. Richards FM, McKee SA, Rajpar MH et al. Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 1999; 8:607–610.
51. Seevaratnam R, Coburn N, Cardoso R et al. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15:10.
52. Blair V, Martin I, Shaw D et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:262–275.
53. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001; 121:1348–1353.
54. X Kim JY, Byeon JS. Genetic Counseling and Surveillance Focused on Lynch Syndrome. *J Anus Rectum Colon.* 2019; 3(2):60–68. Published 2019 Apr 25. doi:10.23922/jarc.2019-002
55. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25:1–9.
56. Shi C, Washington K. Molecular testing in colorectal cancer: diagnosis of Lynch syndrome and personalized cancer medicine. *Am J Clin Pathol.* 2012; 137:847–859.

Lúri Drumond Louro

Tradução espanhol: Luís Caro

Em 1953, Watson e Crick descrevem pela primeira vez a estrutura em dupla fita do DNA, utilizando dados de difração de Raio X gerados por Rosalind Franklin e Maurice Wilkins¹. Na proposta de modelo tridimensional, até hoje considerada correta, as duas hélices giram em torno de um eixo central, e encontram-se unidas através de pontes de hidrogênio entre as bases nitrogenadas de cadeias antiparalelas. Além das pontes de hidrogênio, o perfeito empilhamento das bases e as interações hidrofóbicas mantem a estrutura devidamente montada.

Na década de 70 Frederick Sanger e Alan Coulson, utilizaram reações enzimáticas, associadas a marcadores radioativos para sequenciar o DNA e, em 1977, Sanger introduziu o uso de dideoxynucleotídeos para criar um método até hoje utilizado no sequenciamento de DNA². Inicialmente feito em gel de acrilamida e manualmente, o sequenciamento de Sanger evoluiu para a automatização através de fluorescência dos nucleotídeo, leitura por máquinas, e posteriormente a corrida feita em capilares preenchidos por polímeros específicos, permitindo a dispersão do calor de modo muito mais uniforme do que em grandes placas de vidro, assim como a leitura automatizada de cada base, através de seu fluoróforo, ao passar pela janela ótica do sequenciador capilar.

Durante décadas, o sequenciamento de Sanger foi utilizado mundialmente, mas uma de suas

limitações principais, era o fato de que para se sequenciar um trecho específico do DNA, era necessário conhecer o trecho imediatamente anterior, de modo a se desenhar “*primers*” (iniciadores) específicos para a região alvo. Este fato, por mais simples que pareça ser, criava um gargalo na velocidade de sequenciamento do DNA, que até então sempre ocorria de modo linear e progressivo. Foi também este fato que provocou a lentidão no Projeto Genoma na década de 90.

No final da década de 90 foi criado o Sequenciamento Shotgun, que apesar de utilizar o método de Sanger, introduziu uma alteração na técnica, que permitiu o sequenciamento em paralelo pela primeira vez na história³. Neste sequenciamento, todo o DNA a ser sequenciado era cortado por 2 enzimas de restrição diferentes, gerando bibliotecas de DNA onde os cortes eram em posições diferentes, de maneira que uma biblioteca pudesse ser usada para alinhar os fragmentos quebrados da outra. Uma ideia aparentemente simples, que revolucionou o sequenciamento. Soma-se a isso o fato de que os fragmentos eram clonados em vetores, de modo que os iniciadores eram desenhados para sequencias dos vetores e não do DNA alvo, o que permitia agora sequenciar um trecho do DNA sem nenhum conhecimento prévio sobre ele. Também uma inovação que mudaria completamente a velocidade do sequenciamento. Através dessa nova

técnica, foi possível sequenciar o genoma humano inteiro em aproximadamente um ano.

Na década de 2000, um novo sequenciamento surgiria, o Sequenciamento de Nova Geração (NGS)⁴. Este utilizou os princípios de sequenciamento em paralelo do método shotgun, porém agora era capaz de amplificar o DNA alvo também em paralelo, em especial através do PCR de emulsão, onde cada microgota contém uma reação de sequenciamento e milhares de microgotas estão presentes em um único tubo de amplificação. Após a amplificação em paralelo, cada método de NGS usa uma forma patenteada de sequenciar, mas todos o fazem de modo robusto e em paralelo, onde os trechos sequenciados são mais curtos que os de Sanger, e a possibilidade de erros da técnica, maiores. Porém, através do sequenciamento repetitivo (cada fragmento é sequenciado várias vezes, o que se chama cobertura), é possível chegar à sequência desejada com rapidez até então impossível.

A montagem das sequências finais é sempre feita por computadores com grande capacidade de processamento, e geralmente cada sequenciamento NGS gera mais de 1 Tb de dados a serem analisados. Para resolver o problema do processamento, várias empresas disponibilizam o processamento na nuvem, através de computadores muito mais potentes do que os que os usuários costumam possuir.

Apesar do NGS haver revolucionado o mundo da genética, é necessário entender como a técnica funciona para se obter seus bons frutos, sem enganos comuns. Como o NGS está mais sujeito a erros do que Sanger, é comum confirmar os achados, variantes patogênicas através do método de Sanger. Da mesma forma, o NGS não é, geralmente, um método capaz de detectar variações de número de cópias, o que gera a necessidade de se complementar o sequenciamento NGS com o

método de MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification)⁵. No entanto, alguns laboratórios de ponta desenvolveram métodos de análise dos resultados de NGS (pipeline) capazes de identificar através de algoritmos robustos alterações no número de cópias, não havendo assim necessidade de se solicitar o MLPA e tornando o exame muito mais barato. Fica assim claro, que precisamos conhecer a metodologia utilizada pelos laboratórios, entender as limitações e vantagens de cada um deles, de modo a atender nossos pacientes proporcionando o melhor custo benefício.

O uso de painéis gênicos no diagnóstico de predisposição genética ao câncer vem se expandindo anualmente. Alguns grupos defendem o uso de painéis menores voltados para a síndrome mais provável (ex.: Mama e Ovário Hereditários), mas a verdade é que, cada vez mais, o benefício do uso de painéis amplos, contendo o maior número de genes acionáveis possível, se torna incontestável. Limitar a análise do NGS a alguns genes, sabendo que o preço dos painéis é, geralmente, o mesmo, é perder a chance de se identificar uma variante patogênica em um gene que não se esperava. Essas variantes inesperadas podem ser em genes que justifiquem predisposições que não tínhamos em mente, configurando um achado incidental, ou também detectar uma genética desconhecida para uma síndrome antiga. É somente assim que agora sabemos que alguns genes causadores de Síndrome de Lynch causam aumento do risco para câncer de mama. Se nossas análises fossem sempre limitadas aos genes de Mama e Ovário Hereditários, não perceberíamos que genes de Lynch estão relacionados ao risco para câncer de mama.

Com este racional, recomenda-se o uso de painéis amplos e sempre conscientes sobre a capacidade analítica dos laboratórios que utilizamos.

REFERÊNCIAS:

- 1- Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. J.D. Watson and F.H.C. Crick. Published in nature, number 4356 april 25, 1953. Nature. 1974;248(5451):765.
- 2- Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1977;74(12):5463-5467. doi:10.1073/pnas.74.12.5463.
- 3- Tettelin H, Radune D, Kasif S, Khouri H, Salzberg SL. Optimized multiplex PCR: efficiently closing a whole-genome shotgun sequencing project. Genomics. 1999;62(3):500-507. doi:10.1006/geno.1999.6048.
- 4- Bentley DR, Balasubramanian S, Swerdlow HP, et al. Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. Nature. 2008;456(7218):53-59. doi: 10.1038/nature07517.
- 5- Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. Nucleic Acids Res. 2002;30(12):e57. doi:10.1093/nar/gnf056.

Síndromes não poliposas hereditárias de câncer colorretal

Capítulo 4 – Câncer gastrointestinal na síndrome de Li-Fraumeni

Capítulo 5 - Síndrome de Lynch: aspectos clínicos e diagnóstico

Capítulo 6 - Síndrome de Lynch: seguimento endoscópico e tratamento cirúrgico do câncer colorretal.

Capítulo 7 – Síndrome de Lynch: seguimento, quimioprevenção e cirurgia de redução do risco para câncer ginecológico

Capítulo 8 - Tratamento oncológico do Câncer Colorretal MSI-H esporádico e em Síndrome de Lynch

Maria Isabel Achatz

Tradução espanhol: Luciano A F Bicalho

Loureno Cézana

A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é uma síndrome de predisposição ao câncer de alta penetrância, considerada rara em todo o mundo. Tem herança autossômica dominante e está associada a variantes patogênicas germinativas no gene *TP53*. Manifesta-se com uma variedade de neoplasias, geralmente com início em idades mais precoces¹.

A descrição clínica desta síndrome foi realizada inicialmente em 1969, por Frederick Li e Joseph Fraumeni Jr., a partir da observação da ocorrência de neoplasias em quatro famílias. Em todas estas famílias o caso-índice apresentava o diagnóstico de rabdomiossarcoma na infância, além de múltiplos casos de câncer em familiares de primeiro e segundo grau em idades precoces². A relação entre a SLF e a mutação em *TP53* foi estabelecida em 1990 por David Malkin e Steve Friend^{3,4,5}. *TP53* é um gene supressor tumoral que exerce importante função no destino das células com DNA danificado. O produto deste gene, localizado no cromossomo 17p13.1, é a proteína tumoral p53, que pode interromper a progressão do ciclo celular, permitindo o reparo do DNA ou induzindo o processo de morte celular por apoptose. Na ausência da função da proteína p53 ou na ocorrência da produção da proteína anômala, as células com dano em regiões críticas do DNA podem sobreviver e prosseguir com a transformação maligna.

Os portadores de variantes patogênicas no gene *TP53* apresentam alto risco de desenvolvimento de câncer. Estima-se que os portadores apresentem pelo menos 50% de chance de desenvolver um tumor primário até os 30 anos de idade, e que 90% dos portadores desenvolvam pelo menos um tumor até 70 anos de idade⁶. Os principais tumores que fazem parte da síndrome de Li-Fraumeni são: câncer de mama (principalmente em idades mais precoces), sarcomas de partes moles e ósseas, tumores de sistema nervoso central e carcinoma do córtex adrenal. Deve-se relacionar ainda outros tipos de câncer que são frequentes em famílias com SLF, incluindo melanoma, tumores de pâncreas e do trato gastrointestinal, câncer de pulmão, laringe, próstata e linfomas. Avaliando-se 214 famílias portadoras de SLF (com 415 portadores de mutação em *TP53*) entre 1993 e 2013, 322 pessoas desenvolveram ao menos uma neoplasia maligna no período, sendo 22% dos casos ocorrendo antes dos 5 anos de idade e 41% antes dos 18 anos de idade⁷. Após o primeiro diagnóstico de câncer, outros tumores surgiram em até 40% dos pacientes, inclusive em topografias previamente tratadas com radioterapia, sugerindo um aumento da incidência de novas neoplasias influenciadas pelo tratamento oncológico prévio^{8,9,10,11,12,13}.

Um levantamento do *National Cancer Institute* (Instituto Nacional do Câncer - NCI), nos Estados Unidos da América, apresentou dados de 286

vpessoas pertencentes a 107 famílias com mutação em *TP53*, das quais quase 100% dos membros foram afetados por neoplasia até a idade de 70 anos. Nesta coorte, metade das mulheres já possuíam o diagnóstico de câncer até os 31 anos de idade, e a taxa de incidência acumulada aos 70 anos foi de 54% para cânceres de mama, 15% para sarcomas de partes moles, 6% para tumores de sistema nervoso central e 5% para osteossarcomas. Dentre os homens, metade apresentou neoplasia abaixo dos 46 anos de idade e a incidência acumulada aos 70 anos foi de 22% para sarcomas de partes moles, 19% para tumores em sistema nervoso central e 11% para osteossarcomas. Após 10 anos do primeiro diagnóstico de neoplasia, quase 50% dos pacientes apresentaram pelo menos um segundo tumor primário ¹⁴.

Em 1988, os critérios clássicos da SLF foram propostos ¹⁵:

- Indivíduo com diagnóstico de sarcoma de partes moles antes dos 45 anos de idade e;
- Parente de primeiro grau com câncer antes dos 45 anos de idade e;
- Parentes de primeiro ou segundo grau com câncer antes dos 45 anos de idade ou com diagnóstico de sarcoma em qualquer idade.

Após a descoberta da associação causal entre variantes patogênicas germinativas no gene *TP53* e a síndrome de Li-Fraumeni, foram identificados pacientes que não apresentavam os critérios diagnósticos clássicos, desta forma tornando-se necessária a atualização do método de suspeição clínica da síndrome. Foram então propostos critérios adicionais. Atualmente os critérios de Chompret, revisados em 2015 ¹⁶⁻²⁰:

- Indivíduo com tumor do espectro da SLF (câncer de mama na pré-menopausa, sarcoma de partes moles, tumor do sistema nervoso central ou carcinoma do córtex

adrenal) diagnosticado abaixo dos 46 anos de idade e pelo menos um familiar de primeiro ou segundo grau com tumor do espectro da síndrome (exceto neoplasia de mama, se o caso em questão apresentar tumor mamário) abaixo dos 56 anos de idade ou com múltiplos tumores primários em qualquer idade;

- Indivíduo com múltiplos tumores: várias neoplasias antes dos 46 anos de idade, dentre as quais duas devem pertencer ao espectro da SLF;
- Indivíduos com carcinoma do córtex adrenal, carcinoma de plexo coróide ou rabdomiossarcoma anaplásico embrionário, independente da história familiar;
- Câncer de mama antes dos 31 anos.

Quando combinados os critérios clássicos da SLF aos Critérios de Chompret, foram detectadas 71 das 75 famílias analisadas com variantes patogênicas em *TP53*, com sensibilidade do método de 95% e especificidade de 52% ²¹.

Após a sistematização dos critérios diagnósticos e a possibilidade do diagnóstico de variantes patogênicas no gene *TP53* por meio de sequenciamento Sanger ou por painéis de Next-Generation Sequencing (NGS), publicações mais recentes, que incluem resultados de painéis mais amplos, foi descrita a ocorrência de tumores em vários sistemas, não se restringindo apenas aos tumores clássicos do espectro da síndrome de Li-Fraumeni, incluindo tumores de pulmão, tireóide, pâncreas, ovário, estômago, cólon e reto.

No Brasil, a prevalência estimada da síndrome de Li-Fraumeni é de 300 mil casos, sendo observada uma maior incidência nas regiões sul e sudeste do país, onde a mutação germinativa *TP53* (c.1010G.A;p.R337H) é encontrada em 0,3% da

população. Além dos tumores que fazem parte do espectro da SLF, nota-se nos pacientes com a variante brasileira da mutação um maior número de casos de câncer papilífero de tireóide em adultos jovens, câncer renal e adenocarcinoma de pulmão^{22,23}. O acometimento por câncer de mama na mutação *TP53* (c.1010G.A;p.R337H) ocorre em idade mais avançada (mediana de 40 anos de idade), com apenas 20% dos casos se apresentando antes dos 30 anos de idade. Por sua vez, na variante clássica da síndrome, a idade mediana de incidência é de 32 anos, com 50% dos casos ocorrendo abaixo dos 30 anos. A variante brasileira da síndrome também foi associada ao dobro de casos de carcinoma do córtex adrenal (8%) em comparação com o registrado na mutação clássica^{24,25,26}.

Na população geral, é estimado que 10% dos cânceres do cólon e 20% dos cânceres do reto ocorrem em indivíduos com menos de 50 anos de idade. Uma parcela destes casos pode ser atribuída a uma das três principais síndromes de câncer colorretal (CCR) hereditárias: síndrome de Lynch, Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) ou polipose associada ao *MUTYH*^{27,28,29,30}. Além dessas, outras síndromes hereditárias relacionadas ao CCR de início precoce incluem a síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Cowden, polipose juvenil e a síndrome de Li-Fraumeni.

Uma análise das informações de pacientes do *Colon Cancer Family Registry* (CCFR), banco de dados que incluía pacientes dos Estados Unidos da América, Canadá, Austrália e Nova Zelândia, identificou 510 pacientes com diagnóstico de CCR abaixo dos 40 anos de idade e sem conhecimento acerca de síndromes hereditárias predisponentes ao câncer. Destes, 53 pacientes foram excluídos da análise após identificação de mutação nos genes de *Mismatch Repair* (47 pacientes) ou mutação *MUTYH* bialélica (6 pacientes). Dos 457 pacientes elegíveis para análise, foram observados 6 indivíduos (1,3%) com variantes patogênicas germinativas no gene

TP53, no entanto, nenhum deles com critério clínico para síndrome de Li-Fraumeni. Dentre as 6 mutações encontradas, 4 já haviam sido descritas em pacientes com achados clínicos de SLF³¹.

Em outro estudo retrospectivo com 96 indivíduos portadores de variantes patogênicas no gene *TP53*, foram observados os diagnósticos de câncer colorretal ou pólipos adenomatosos com displasia de alto grau em 8,6% dos pacientes, sendo 3,2% e 4,3% dos casos com CCR antes dos 25 e 35 anos de idade, respectivamente. Esta mesma publicação apresentou comparativamente os dados da *International Agency for Research on Cancer* (IARC), que, dentre 1990 pacientes com variantes patogênicas germinativas em *TP53*, constatou 70 casos (3,5%) de câncer colorretal. Nos dados da IARC, em 7,7% das famílias analisadas, ao menos um membro havia apresentado CCR, e dos 70 casos diagnosticados de CCR, 16% se manifestou em pacientes abaixo de 25 anos, e 17% em pacientes na faixa etária entre 25 a 34 anos³².

Em uma coorte brasileira, dos 247 pacientes com mutação em *TP53*, 140 apresentaram algum tipo de neoplasia, sendo que em 5 (3,6%) destes indivíduos o diagnóstico era de câncer colorretal. Nos pacientes com CCR, a mediana de idade ao diagnóstico foi de 37,7 anos e o paciente mais jovem possuía 22 anos na ocasião. No subgrupo de 101 pacientes com mutação em *TP53* variante (c.1010G.A;p.R337H), apenas 1 manifestou CCR³³.

Análise descritiva dos achados de colonoscopias de 66 pacientes com variantes patogênicas germinativas em *TP53*, mostrou que 31 (47%) pacientes foram submetidos a 72 exames de colonoscopia, sendo 28 anos a média de idade entre eles à primeira avaliação do intestino (variando de 11 a 53 anos). 16 pacientes tinham o exame normal, porém foram encontradas anormalidades nos exames de 15 indivíduos, sendo necessários 28 procedimentos de biópsia. Nas peças, o achado

histopatológico predominante foi de adenoma tubular (23 casos; 55%), seguido por pólipos hiperplásicos (8 casos; 19%), displasia de alto grau ou carcinoma colorretal (6 casos; 14%) e pólipos sésseis serrilhados (5 casos; 12%). O tamanho médio das displasias de alto grau ou carcinomas colorretais foi de 17,6mm (variando entre 3 a 70mm). A maioria das lesões localizava-se no cólon esquerdo (67% dos adenomas tubulares, 88% dos pólipos hiperplásicos, 80% dos pólipos sésseis serrilhados e 83% dos casos de displasia de alto grau e carcinoma colorretal). Transformação maligna foi encontrada em pólipos de 3mm, algo incomum na prática clínica. A média de idade dos pacientes com displasia de alto grau ou carcinoma colorretal foi de 25,4 anos ³⁴.

Em relação ao câncer gástrico, sabe-se que 10% dos casos estão associados a um histórico familiar positivo para essa neoplasia, e 1 a 3% se associa diretamente a hereditariedade ³⁵. A ocorrência de câncer gástrico pode estar relacionada a outras síndromes de predisposição ao câncer. A presença de variantes patogênicas germinativas no gene *E-caderina* é responsável pela síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário (CGDH). A ocorrência de câncer de estômago foi descrita em outras condições hereditárias associadas, como na síndrome de Lynch, síndrome de Cowden, síndrome de Peutz-Jeghers, além da síndrome de Li Fraumeni ³⁶.

Uma análise de 83 famílias com variantes patogênicas germinativas em *TP53* do banco de dados da *International Agency for Research on Cancer*, evidenciou que o câncer gástrico representava 2,8% das neoplasias desta população, superando os casos de carcinoma colorretal (1,8%) ³⁷. Numa investigação semelhante, porém em pacientes com variantes patogênicas germinativas em *TP53* (c.1010G.A;p.R337H), apontou o câncer gástrico como responsável por 8,9% das neoplasias desse

grupo, representando o quarto tipo de tumor mais comum ³⁸.

Entre 62 famílias com mutação patogênica em *TP53* matriculados no *Dana-Farber Cancer Institute/National Cancer Institute*, 429 indivíduos apresentaram diagnóstico de câncer. Tumor de estômago ou de junção esôfago-gástrica foi visto em 21 pacientes (4,9%) pertencentes a um grupo de 14 famílias. A mediana de idade destes pacientes ao diagnóstico foi de 36 anos (variando de 24 a 76 anos) e 57,1% dos casos ocorreu em indivíduos abaixo dos 45 anos, idade esta consideravelmente menor do que a mediana associada ao câncer gástrico na população geral, conforme dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER) ³⁹.

Dados interessantes provêm de análises da incidência de câncer gástrico nos pacientes com mutação em *TP53* na Ásia, pois é um continente com número expressivo de neoplasias de estômago na população geral. A avaliação conjunta dos dados da IARC com os dados da China, Taiwan, Japão, Coréia e Singapura, bem como de 3 séries da Malásia, mostrou que nestes países, o câncer de mama foi o mais comum nos pacientes com mutação em *TP53* (28,1%), seguido pelo câncer gástrico (15,8%). Comparando-se os dados de acometimento neoplásico, a população asiática divergiu apenas na incidência da neoplasia de estômago, responsável por 15,8% dos casos de câncer em pacientes da coorte asiática, 0,99% nos pacientes norte-americanos e 3,59% nos europeus com mutação em *TP53*. O conjunto destes dados sugere maior incidência de câncer gástrico na população asiática com Síndrome de Li-Fraumeni em relação a população sem a síndrome, porém esta análise não foi conclusiva devido a limitações da amostra do estudo ⁴⁰.

Tendo em vista a incidência elevada de neoplasias nos portadores de SLF, surgiu o racional de oferecer exames de rastreamento a estes pacientes,

com objetivo de diagnóstico precoce, menor morbidade terapêutica e aumento de sobrevida. O rastreamento deve ser iniciado assim que for feita a identificação da variante germinativa no gene *TP53*. A vigilância deve, sempre que possível, ser iniciada na infância, mesmo nos primeiros meses de vida.

Por mais de uma década, o Dr. David Malkin, da Universidade de Toronto (UT), acompanhou prospectivamente a viabilidade de triagem de crianças e adultos usando protocolo com exames de rastreamento, com foco principal na ressonância magnética do corpo inteiro, que ficou conhecido como “Protocolo de Toronto”. Pacientes da UT e de outras duas instituições nos Estados Unidos realizaram vigilância clínica, laboratorial (hemograma e marcadores bioquímicos indicativos de carcinoma de córtex adrenal), radiológica (ressonância nuclear magnética de corpo inteiro, sistema nervoso central e mamas), bem como a realização de endoscopias. No estudo, foi possível identificar diferença na incidência de câncer e na mortalidade. O total de 40 tumores assintomáticos foram diagnosticados em 19 dos 59 pacientes sob vigilância, num período médio de 32 meses, em contraste com 61 tumores que foram encontrados em 43 dos 49 pacientes não submetidos a vigilância. Chamou atenção que no braço do estudo que permaneceu em vigilância, 25 dos 40 tumores eram de baixo grau ou pré-malignos ao diagnóstico, sugerindo uma possibilidade de diagnóstico precoce ou pré-transformação histológica. Neste estudo, a sobrevida global em 5 anos foi de 88,8% versus 59,6% no grupo vigilância versus não vigilância, respectivamente. Os exames de colonoscopia detectaram 5 adenomas em 4 pacientes e 1 indivíduo com CCR ⁴¹.

Frente aos dados de ganho de sobrevida global quando pacientes com SLF são submetidos a rastreamento, diversos grupos apresentam diretrizes para o seguimento destes casos, sendo as mais conhecidas as do grupo de Toronto ⁴¹, as do

grupo australiano ^{42,43} e as do NCCN ⁴⁴, além da publicação recente de um consenso internacional ⁴⁵. Os exames de rastreamento deverão ser realizados por indivíduos com variantes patogênicas germinativas em *TP53*.

O rastreamento para diagnóstico precoce de câncer colorretal e suas lesões precursoras deve ser realizado por meio de colonoscopia, iniciada aos 25 anos de idade, ou antes disso caso haja diagnóstico de CCR na família, situação em que o rastreamento poderá ser iniciado 5 anos (NCCN) a 10 anos (protocolos de Toronto e australiano) antes da idade de apresentação do CCR no parente acometido. Os exames deverão ser repetidos a cada 2 a 5 anos, segundo todos os principais consensos ⁴²⁻⁴⁵, exceto o protocolo de Toronto, no qual recomenda-se exames sempre bianuais ⁴¹.

A triagem para câncer gástrico, através de endoscopia esôfago-gástrica, é recomendada pelo NCCN, pelo grupo Australiano e pelo consenso internacional de especialistas a partir dos 25 anos de idade, numa periodicidade a cada 2 a 5 anos ⁴²⁻⁴⁵.

Não há diretrizes específicas para guiar o tratamento cirúrgico dos pacientes com SLF portadores de cânceres gástrico ou colorretal, devendo-se manter o tratamento já estabelecido para pacientes não mutados. Devido ao potencial surgimento de segundos tumores associados ao tratamento oncológico prévio nos pacientes com SLF, principalmente de tumores radioinduzidos, quando há opção de evitar o uso da radioterapia, esta abordagem é preferível. Como exemplos, citamos a preferência de escolha de quimioterapia peri-operatória ⁴⁶ em relação à radioterapia associada a quimioterapia neoadjuvante nos tumores esôfago-gástricos ⁴⁷; ou quimioterapia adjuvante exclusiva para cânceres gástricos (sendo esta medida uma tendência na maioria dos centros, independente do status de *TP53*) ⁴⁸. Para os tumores de reto médio e baixo, a radioterapia deve

ser evitada nos casos iniciais (T1, T2 e alguns tumores T3; quando não há envolvimento linfonodal), conduta esta de um modo geral já estabelecida; a alternativa pela quimioterapia peri-operatória pode ser considerada após discussão multidisciplinar em tumores estádios clínicos II ou III ⁴⁹.

Apesar da síndrome de Li-Fraumeni ser uma condição rara na maioria dos países, no Brasil ela é frequente e sua suspeição clínica é extremamente importante. Após o diagnóstico molecular da variante patogênica germinativa em *TP53*, o aconselhamento adequado poderá resultar em maior expectativa de sobrevida das pessoas afetadas da família. A realização de exames seriados e o acompanhamento multidisciplinar permitem, além de redução da mortalidade, ganho em qualidade de vida, não apenas relacionada ao câncer, mas certamente de um menor estresse associado ao diagnóstico da condição hereditária e um melhor planejamento pré-concepção. Pacientes devem ser estimulados a terem hábitos saudáveis e estarem atentos aos fatores de riscos conhecidos relacionados ao aumento do risco para o cancer, como tabagismo, obesidade e sedentarismo. Espera-se, que no futuro, além das diretrizes de rastreamento para tumores gastrointestinais, novos conhecimentos direcionados à essa população (como impacto do tratamento de infecção por *Helicobacter pylori* e profilaxias medicamentosas) sejam incorporados à prática clínica. O tratamento sem radioterapia deve ser a escolha sempre que possível. No entanto, a decisão da opção do tratamento deve ser sempre multidisciplinar e essa abordagem pode ser adotada para evitar prejuízos ao resultado final do tratamento oncológico.

Diante do exposto, atualmente, a forte suspeição clínica e o acompanhamento rigoroso dos pacientes permanecem como as principais ferramentas para vigilância dos indivíduos com síndrome de Li-Fraumeni.

Referências:

1. Malkin D: Li-fraumeni syndrome. *Genes Cancer*, 2(4):475-84, 2011.
2. Li F, Fraumeni J: Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Annals of Internal Medicine*, 71(4); 747-52, 1969.
3. Malkin D, Li F, Strong L, et al: Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*, 250(4985), 1233-8, 1990.
4. Srivastava S, Zou Z, Pirolo K, et al: Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature*, 348(6303), 747-9, 1990.
5. Evans D, Birch J, Narod S: Is CHEK2 a cause of the Li-Fraumeni syndrome? *Journal of Medical Genetics*, 45(1), 63-4, 2008.
6. Chompret A, Brugières L, Ronsin M, et al: P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *British Journal of Cancer*, 82(12), 1932-7, 2000.
7. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman J, et al: Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *Journal of Clinical Oncology*, 33(21), 2345-52, 2015.
8. Malkin D, Li F, Strong L, et al: Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*, 250(4985), 1233-8, 1990.
9. Hisada M, Garber J, Fung C, et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(8), 606-11, 1998.
10. Nutting C, Camplejohn R, Gilchrist R, et al A patient with 17 primary tumours and a germ line mutation in TP53: tumour induction by adjuvant therapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 12, 300-304, 2000.
11. Limacher J, Frebourg T, Natarajan-Ame S, Bergerat J: Two metachronous tumors in the radiotherapy fields of a patient with Li-Fraumeni syndrome. *International Journal of Cancer*, 96, 238-42, 2001.
12. Izawa N, Matsumoto S, Manabe J, et al: A Japanese patient with Li-Fraumeni syndrome who had nine primary malignancies associated with a germline mutation of the p53 tumor-suppressor gene. *International Journal of Clinical Oncology*, 13(1), 78-82, 2008.
13. Heymann S, Delaloge S, Rahal A, et al: Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiation Oncology*, 5, 104, 2010.
14. Mai P, Best A, Peters J, et al: Risks offirst and subsequent cancers among TP53mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer*, 122(23), 3673-81, 2016.

15. Li F, Fraumeni J, Mulvihill J, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Research*, 48(18), 5358–62, 1988.
16. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, et al: Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *Journal of Medical Genetics*, 38, 43–7, 2001.
17. Ruijs M, Verhoef S, Rookus M, et al: TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of LiFraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *Journal of Medical Genetics*, 47, 421–8, 2010.
18. Gonzalez K, Noltner K, Buzin C, et al: Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 1250–6, 2009.
19. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman J, et al: Revisiting Li-Fraumeni Syndrome from TP53 Mutation Carriers. *Journal of Clinical Oncology*, 33, 2345–52, 2015.
20. Hettmer S, Archer N, Somers G, et al: Anaplastic rhabdomyosarcoma in TP53 germline mutation carriers. *Cancer*, 120, 1068–75, 2014.
21. Gonzalez K, Noltner K, Buzin C, et al: Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *Journal of Clinical Oncology*, 27(8), 1250, 2009.
22. Mai P, Malkin D, Garber J, et al: LiFraumeni syndrome: report of a clinical research workshop and creation of a research consortium. *Cancer Genetics*, 205, 479–87, 2012.
23. Formiga M, de Andrade K, Kowalski L, Achatz M: Frequency of Thyroid Carcinoma in Brazilian TP53 p.R337H Carriers with Li Fraumeni Syndrome. *JAMA Oncology*, 3(10), 1400-1402, 2017.
24. Garritano S, Gemignani F, Palmero E, et al: Detailed haplotype analysis at the TP53 locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect. *Human Mutation*, 31, 143–50, 2010.
25. Achatz M, Olivier M, Le Calvez F, et al: The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and LiFraumeni-like syndromes in Brazilian families. *Cancer Letters*, 245, 96–102, 2007.
26. Achatz M, Zambetti G: The inherited p53 mutation in the Brazilian population. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(12), 2016.
27. Ahnen D, Wade S, Jones W, et al: The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clinic Proceedings*, 89(2), 216–224, 2014.
28. Chang D, Pai R, Rybicki L, et al: Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: an adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. *Modern Pathology*, 25(8), 1128–1139, 2012.
29. Limburg P, Harmsen W, Chen H, et al: Prevalence of alterations in DNA mismatch repair genes in patients with young-onset colorectal cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(6), 497–502, 2011.
30. Giráldez M, Balaguer F, Bujanda L, et al: MSH6 and MUTYH deficiency is a frequent event in early-onset colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*, 16(22), 5402–5413, 2010.
31. Yurgelun M, Masciari S, Joshi V, et al: Germline TP53 Mutations in Patients With Early-Onset Colorectal Cancer in the Colon Cancer Family Registry. *JAMA Oncology*, 1(2), 2015.
32. MacFarland S, Zellek K, Long J, et al: Earlier colorectal cancer screening may be necessary in patients with Li-Fraumeni Syndrome. *Gastroenterology*, 156(1), 273–274, 2019.
33. Formiga M, Ashton-Prolla P, Achatz M: Early-Onset Colorectal Cancer in Patients with Li Fraumeni Syndrome: Is It Really Enough to Justify Early Colon Cancer Screening. *Gastroenterology*, 157, 264–268, 2019.
34. Kornprat P, Pollheimer M, Lindtner R, et al: Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. *American Journal of Clinical Oncology*, 34, 43–49, 2011.
35. Carneiro F, Oliveira C, Suriano G, Seruca R: Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer. *Journal of Clinical Pathology*, 61(1), 25-30, 2008.
36. Corso G, Pedrazzani C, Marrelli D, et al: Familial gastric cancer and Li-Fraumeni syndrome. *European Journal of Cancer Care*, 19(3), 377-81, 2010.
37. Olivier M, Goldgar D, Sodha N, et al: Li-Fraumeni and Related Syndromes: Correlation between Tumor Type, Family Structure, and TP53 Genotype. *Cancer Research*, 63, 6643–6650, 2003.
38. Achatz M, Olivier M, Le Calvez F, et al: The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families. *Cancer Letters*, 245, 96–102, 2007.
39. Masciari S, Dewanwala A, Stoffel E, et al: Gastric Cancer in Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Genetics in Medicine*, 13(7), 651–657, 2011.
40. Ariffin H, Chan A, Oh L, et al: Frequent occurrence of gastric cancer in Asian kindreds with Li-Fraumeni syndrome. *Clinical Genetics*, 2014.
41. Villani A, Shore A, Wasserman J, et al: Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncology*, 17, 1295–305, 2016.

42. Ballinger M, Mitchell G, Thomas D: Surveillance recommendations for patients with germline TP53 mutations. *Current Opinion Oncology*, 27, 332-7, 2015.
43. McBride K, Ballinger M, Killick E, et al: LiFraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 11, 260–71, 2014.
44. Daly M, Pilarski R, Berry M, et al: NCCN clinical practical guidelines in oncology genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2017.
45. Kratz C, Achatz M, Brugieres L, et al: Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clinical Cancer Research*, 23(11), 2017.
46. Al-Batran S, Homann N, Pauligk C, et al: Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*, 393(10184), 1948-1957, 2019.
47. van Hagen P, Hulshof M, van Lanschoot J, et al: Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *New England Journal of Medicine*, 366, 2074-2084, 2012.
48. Park S, Zang D, Han B, et al: ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). *Journal of Clinical Oncology*, 37, 4001-4001, 2019.
49. Deng Y, Chi P, Lan P, et al: Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 37(34), 3223-3233, 2019.

Roque Sáenz

Tradução espanhol: Roque Sáenz

Roseane V Bicalho F Assis

português: Roseane V. Bicalho F. Assis

Robin Mendelsohn

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é a terceira causa mais comum de câncer e a segunda principal causa de morte por câncer no mundo, de acordo com o GLOBOCAN 2018, com cerca de 1,8 milhões de novos casos e 881.000 mortes em 2018, sendo responsável por 1 em cada 10 mortes por câncer em todo o mundo.¹

É o segundo câncer mais comum em mulheres e o terceiro em homens. Os dados de Vigilância Epidemiológica e Resultados Finais (SEER-*Surveillance Epidemiology and End Results*), em 2017, mostraram um aumento de 51% na incidência do CCR em idade <55 anos de 1994 a 2014 e um aumento de 11% na mortalidade de 2005 a 2015, além de um aumento anual, desde 1980, de 1% a 2,4% na faixa de 20 a 39 anos e de 0,5% a 1,3% na faixa de 40 a 54 anos. A incidência de CCR em idade <55 anos aumentou de 1989 a 1990 de 11,6% para 16,6% durante 2012 a 2013 e o câncer retal dobrou de 14,6% para 29,2%, durante o mesmo período. De acordo com este estudo, os indivíduos nascidos em 1990 têm o dobro do risco de câncer de cólon e quadruplicam o risco de câncer retal, em comparação com os nascidos em 1950.² Com base neste e em outros estudos com resultados

semelhantes, em 2018, a Diretriz da American Cancer Society propôs reduzir a idade de início do rastreamento do CCR em pacientes de risco médio de 50 anos para 45 anos.³

Existe uma grande diversidade na etiologia da carcinogênese de cada indivíduo e na apresentação do CCR, variando de acordo com as características clínicas e biológicas individuais, embriogênese, fatores genéticos, microbioma humano e alterações na microbiota intestinal. A exposição aos fatores de risco externos como dieta (consumo excessivo de alimentos industrializados, carnes vermelhas, carnes processadas, defumados etc e baixo consumo de fibras e vegetais), hábitos de vida (tabagismo, uso excessivo de álcool, sedentarismo etc.), fatores relacionados à resistência periférica à insulina, a obesidade, entre outras, podem predispor às modificações epigenéticas (mutações adquiridas que alteram a expressão gênica, sem alterar as sequências repetidas do DNA e, portanto, não transmissíveis para as gerações futuras).

Fatores genéticos relacionados à agregação familiar são responsáveis por casos de CCR familiar, e as mutações genéticas hereditárias, principalmente as autossômicas dominantes, são responsáveis por poliposes ou síndromes hereditárias não poliposas.

Portanto, diferentes fatores etiológicos interferem na carcinogênese, forma histológica, idade de apresentação do CCR e localização no cólon proximal ou distal. Uma história familiar detalhada de CCR, avaliando o tipo histológico, a forma, a idade de apresentação e a presença de outras neoplasias associadas à síndrome de Lynch, associadas aos testes de biomarcadores moleculares e testes genéticos, podem levar ao diagnóstico sintomático, vigilância e tratamento personalizados, juntamente com aconselhamento familiar preventivo apropriado. A maioria dos casos de CCR (cerca de 70%) é de origem esporádica (CCR-esporádico), com grande diversidade em sua etiologia, secundária a mutações epigenéticas. Cerca de 25% a 30% de todos os casos de CCR são de origem familiar (não sindrômicos, secundários à agregação familiar) e pelo menos 5% são de origem hereditária, sindrômicos, com predomínio de mutações genéticas autossômicas dominantes, sendo a Síndrome de Lynch (LS) a mais frequente, representando cerca de 3-4% de todos os casos de CCR.^{4, 5, 6, 7} (Figura 1).

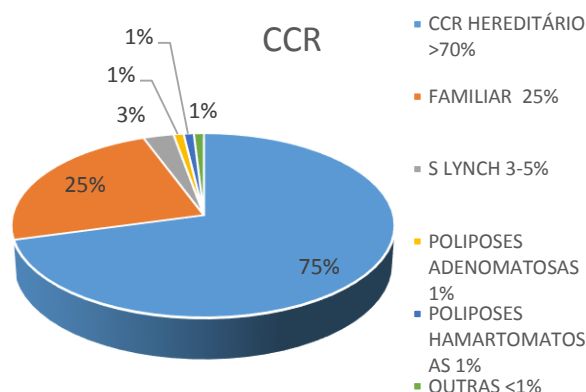


Figura 1

O Câncer colorretal hereditário (CRC-H) se apresenta como: 1- Síndromes poliposas e 2- Síndromes não-poliposas:

1- SÍNDROMES POLIPOSAS:

- **Síndromes de Polipose adenomatosa:** Polipose Adenomatosa Familiar- PAF e suas variantes; (relacionada à mutação do gene APC, de transmissão autossômica dominante); Polipose MutYH-associada (mutação de transmissão genética recessiva MYH, relacionada à consangüinidade e, portanto, sem histórico familiar conhecido de câncer); Síndrome da polipose adenomatosa colônica de origem desconhecida.
- **Síndromes de Polipose Hamartomatosa:** **Síndrome de Peutz-Jeghers (mutação do gene STK11 / LKB1)**, Síndrome de Polipose Juvenil (mutação autossômica dominante nos genes BMPR1A e SMAD4); e Síndromes PTEN - homólogo de fosfatase e tensina - “síndrome de tumor hamartoma” (PHTS-“*hamartoma tumor syndrome*”), envolvendo mutações em genes PTEN como: Síndrome de Cowden (SC) e Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvacalba;
- **Síndrome de Polipose Serrilhada:** anteriormente denominada polipose hiperplásica, está relacionada à carcinogênese de instabilidade microsatélite, mas sem mutação genética identificada;
- Síndromes de polipose adenomatosa colônica de origem desconhecida, além da Síndrome de polipose hereditária mista, discutidas em outro capítulo. A Síndrome de polipose hereditária mista é pouco descrita e pouco conhecida.

2- SÍNDROMES NÃO-POLIPOSAS:

Representadas pelas Síndrome de Lynch, Síndrome de Lynch-Like, Síndrome de Deficiência de Reparo Mismatch Bialélica (BMMRD - *Biallelic Mismatch Repair Deficiency Syndrome*) e Câncer Colorretal Familiar Tipo X (FCCTX - *Familial Colorectal Cancer Type X*). *As Síndromes Poliposas são descritas em outros capítulos deste livro.

MECANISMO DA INSTABILIDADE MICROSSATÉLITE NA SÍNDROME DE LYNCH

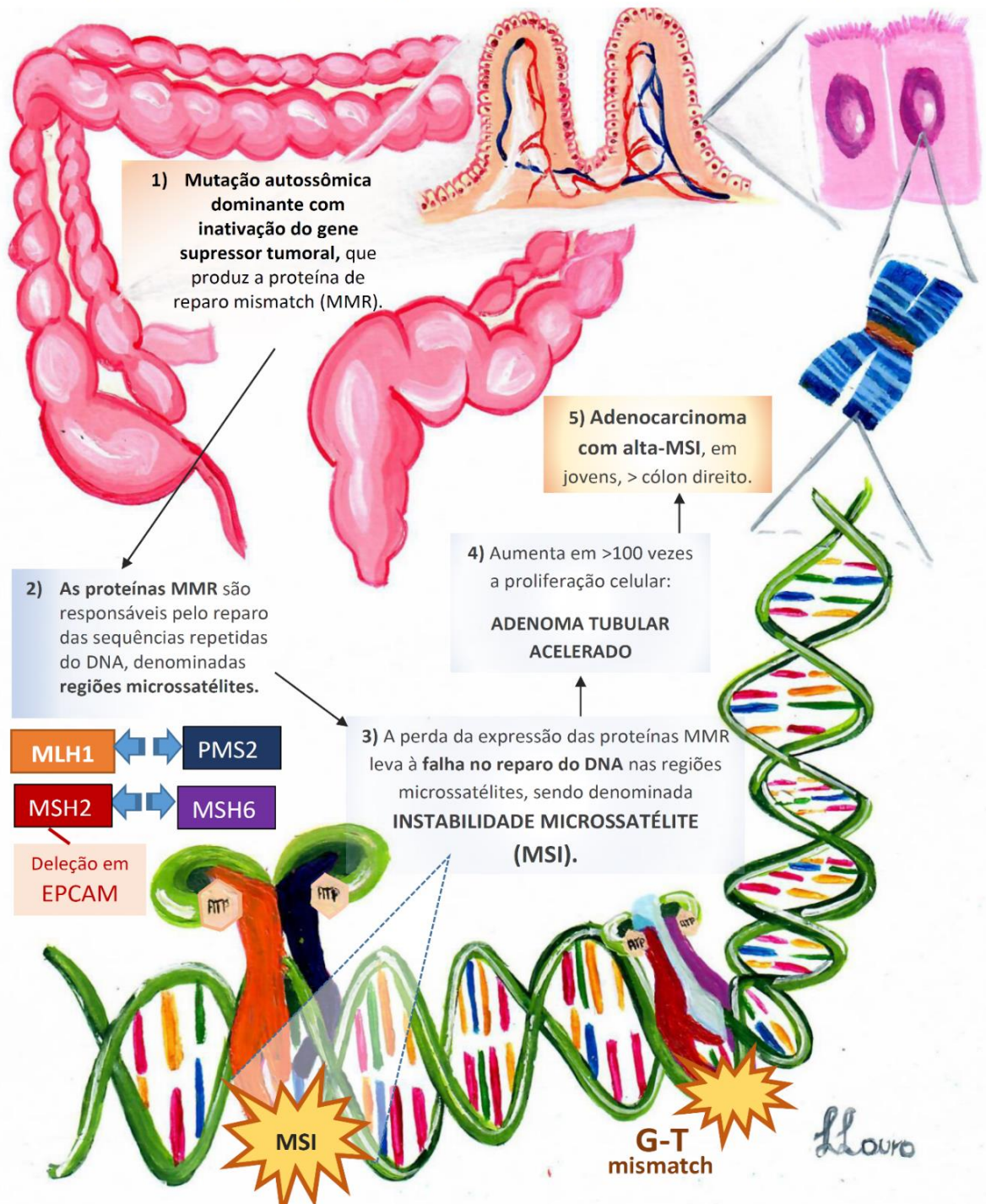


FIGURA 2 – Mecanismo de instabilidade microsatélite (MSI) na síndrome de Lynch e conceito de “adenoma acelerado”: A inativação de um dos genes de reparo mismatch (genes supressores tumorais) MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 e as delecções em EPCAM, secundárias à mutação genética autossômica dominante, induz à perda da expressão da proteína de reparo mismatch (MMR) correspondendo, com consequente falha no reparo do DNA das sequências repetidas, denominadas regiões microsatélites: instabilidade microsatélite.

Arte gráfica: Santos Louro, Luana e Bicalho F Assis, RV.

SÍNDROME DE LYNCH: ASPECTOS CLÍNICOS

Anteriormente denominada “Câncer colorretal não polipose hereditário” (HNPCC - “*Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*”) a Síndrome de Lynch (SL) é uma síndrome de transmissão genética autossômica dominante, causada por uma mutação hereditária da linha germinativa nos genes supressores tumorais de reparo *mismatch* (“*ou incompatibilidade de reparo*”) (MMR - *Mismatch Repair genes*) MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, envolvidos na reparação do DNA. Essa mutação genética leva à consequente inativação dos genes MMR e perda da expressão de suas proteínas MMR correspondentes, responsáveis por corrigir os erros de replicação do DNA, causando ineficiência no reparo das sequências repetidas do DNA, denominadas regiões microsatélites, desencadeando a Instabilidade Microsatélite (MSI). Cerca de 90% das mutações descritas na SL ocorrem nos genes de reparo MLH1 ou MSH2. Mais raramente, essa síndrome pode ser causada por deleções no gene EPCAM - *Epithelial cellular adhesion molecule* (molécula de adesão celular epitelial), que induz à inativação epigenética do gene MSH2.^{4, 8, 9} (Figura 2).

A SL é a síndrome de CCR hereditária mais comum. Relatava-se inicialmente uma incidência de 1/1000 na população geral e 1/100 em pacientes com CCR, sendo responsável por 0,86% a 2,0% de todos os casos de câncer de cólon.^{10,11} Atualmente, representa 3% dos casos de CCR, variando de 2 a 5%,¹² com prevalência de 1 em 279 indivíduos (variando de 1 em 192 a 493 indivíduos).¹³

Suspeita-se de SL pela história familiar de múltiplos casos de CCR ou de outros tumores extracolônicos ligados à esta síndrome, ou quando o tumor é diagnosticado em idade <50 anos. O detalhamento da história familiar de neoplasias, durante a consulta clínica inicial é importante para a identificação desta síndrome. A SL é caracterizada por alta penetrância do CCR, de 70% a 80%, em jovens, com média de idade de 45 anos (20 a 62 anos), e pela presença de tumores extracolônicos, sincrônicos ou metacrônicos, sendo o mais frequente o câncer de endométrio, com penetrância de até 60%, variando de acordo com a mutação hereditária, seguido por câncer de ovário (4-20%), estômago (câncer gástrico tipo intestinal de Lauren) (1% a 13%), ductos biliares (0,02 a 4%), trato urinário (0,2% a 25%), pâncreas (0,4% a 4%), intestino delgado (0,4% a 12%), cérebro (glioblastoma) (1% a 4%), neoplasias sebáceas -

RISCO CUMULATIVO DE CÂNCER NA SÍNDROME DE LYNCH E ESTIMATIVA DE IDADE DE APRESENTAÇÃO					
CÂNCER	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2	População geral
Colorretal	46 - 61% (44 anos)	33 - 52% (44 anos)	10 - 44% (42-69 anos)	8,7 - 20% (61-66 anos)	4,2%
Endométrio	34 - 54% (49 anos)	21 - 57% (47-48 anos)	16 - 49% (53-55 anos)	13 - 26% (49-50 anos)	3,1%
Ovário	4 - 20% (46 anos)	8 - 38% (43 anos)	≤1 - 13% (46 anos)	3% (51-59 anos)	1,3%
Pélvis renal/ureter	0,2 - 5% (59-60 anos)	2,2 - 28% (54-61 anos)	0,7 - 5,5% (65-69 anos)	≤1 - 3,7% (-)	-
Vesícula	2 - 7% (59 anos)	4,4 - 12% (59 anos)	1 - 8,2% (71 anos)	≤1 - 2,4% (71 anos)	2,4%
Gástrico	5 - 7% (52 anos)	0,2 - 9% (52 anos)	≤1 - 7,9% (45-81 anos)	(-)	0,9%
Intestino delgado	0,4 - 11% (47 anos)	1,1 - 10% (48 anos)	≤1 - 4% (54 anos)	0,1 - 0,3% (um caso-59 anos)	0,3%
Pâncreas	6,2% (-)	0,5 - 1,6% (-)	1,4 - 1,6% (-)	≤1 - 1,6% (-)	1,6%
Vias biliares	1,9 - 3,7% (50 anos)	0,02 - 1,7% (57 anos)	0,2 - ≤1% (-)	0,2 - ≤1% (-)	0,2%
Próstata	4,4% - 1,6% (63 anos)	3,9 - 15,9% (59-63 anos)	2,5 - 11,6% (63 anos)	4,6 - 11,6% (-)	11,6%
Mama (mulheres)	10,6 - 18,6% (-)	1,5 - 12,8% (-)	11,1 - 12,8% (-)	8,1 - 12,8% (-)	12,8%
Cérebro	0,7 - 1,7% (-)	2,5 - 7,7% (-)	0,8 - 1,8% (-)	0,6 - ≤1% (-)	0,6%

FIGURA 3 - Risco cumulativo de câncer na Síndrome de Lynch. Dados adaptados do NCCN Guidelines. Genetic Familial High-Risk Assessment Colorectal, version 1.2020 – July, 2020 NCCN.org.¹⁷

subtipo síndrome de Muir Torre (1% a 9%) e próstata.^{14,15,16} (Figura 3).

O risco cumulativo do câncer ao longo da vida e a idade de apresentação variam de acordo com o tipo de mutação genética identificada.¹⁷

Um estudo em 1997 relatou um risco para o desenvolvimento de todos os tipos de câncer relacionados à essa síndrome de 91% para homens e de 69% para mulheres, até os 70 anos de idade.¹⁸

As características patológicas do CCR na SL são frequentemente distintas e incluem:^{18,19} (Figura 4)

- Câncer colorretal com alta instabilidade microsatélite,
- Tipo mucinoso,
- Indiferenciado,
- Presença de células em anel de sinete,
- Características do tipo medular
- Infiltração linfocítica peritumoral e reação linfocítica Crohn's-like.^{18,19.}

CRITÉRIOS CLÍNICOS DA SL

É de extrema importância o papel do médico clínico no reconhecimento dos sinais desta doença, devido a ausência do fenótipo de polipose. Em 1991, em Amsterdã, foi estabelecido um painel

internacional com os critérios clínicos para identificação dos pacientes e diagnóstico da SL, proposto pelo *International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*.²

CRITÉRIOS CLÍNICOS DE AMSTERDÃ I (AC I)²⁰

Famílias que atendem a todos os três critérios a seguir, após a exclusão da polipose adenomatosa familiar (PAF):

- 1- Três ou mais parentes com câncer colorretal confirmado histologicamente, sendo pelo menos um parente de primeiro grau dos outros dois.
- 2- Duas ou mais gerações sucessivas com câncer colorretal.
- 3- Um ou mais casos de câncer colorretal diagnosticado antes dos 50 anos de idade.²⁰

Em uma metanálise (2004), a sensibilidade dos critérios de Amsterdam I variou de 54% a 91% e a especificidade de 62% a 84%.²¹

Vários estudos investigaram a frequência do CCR adicionado ao histórico familiar de múltiplos tumores extracolônicos na SL. Em 1990, Vasen e cols. demonstraram, em 24 famílias com SL, 104 pacientes com câncer colorretal (diagnosticados em média aos 46 anos de idade). Sessenta e cinco tumores extra-colônicos foram diagnosticados em 20 famílias, dos quais, os mais comuns foram:

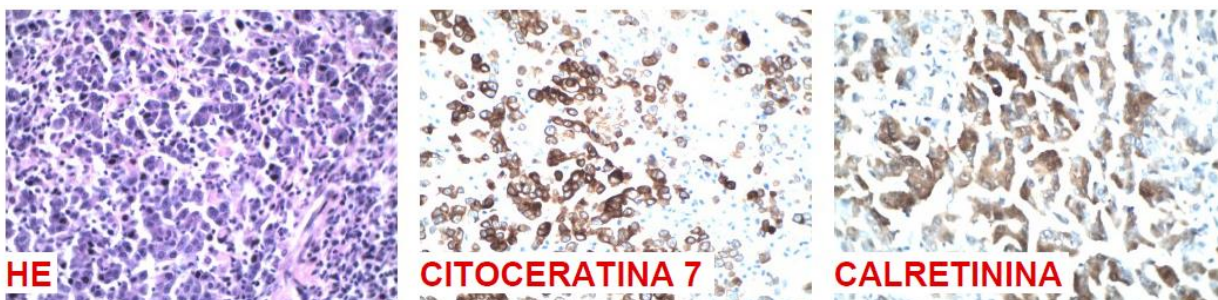


FIGURA 4 – adenocarcinoma em cólon direito - do tipo medular, com alta instabilidade microsatélite, secundário à mutação patogênica do gene *MLH1*, em paciente do sexo masculino, 39 anos de idade, filho adotivo, sem histórico familiar conhecido. CORTESIA: IAGE – Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia e Laboratório Virchow – Vitória – ES – Brazil.

carcinoma de endométrio, câncer de estômago e tumores do trato urinário. Os resultados sugeriram que esses tumores fazem parte da Síndrome do Câncer Hereditário.²²

Em 1999, os Critérios de Diagnóstico foram atualizados e denominados Critérios de Amsterdã II, incluindo os cânceres extra-colônicos (endométrio, ureter ou pelvis renal, intestino delgado, estômago e trato biliar) como parte do espectro desta síndrome.²³

CRITÉRIOS DE AMSTERDÃ II (AC II)²³ - Famílias que atendem a todos os seguintes critérios:²³

- 1- Três ou mais parentes com câncer associado ao HNPCC (câncer colorretal, câncer endometrial, intestino delgado, ureter ou pelvis renal), sendo um desses parentes de primeiro grau dos outros dois. A polipose adenomatosa familiar deve ser excluída.
- 2- Câncer envolvendo pelo menos duas gerações sucessivas.
- 3- Um ou mais casos de câncer diagnosticados antes dos 50 anos de idade.²³

Em uma metanálise de 2004, a sensibilidade dos Critérios de Amsterdã II foi de 78% e a especificidade variou entre 46% e 68%. A probabilidade pós-teste de um resultado positivo foi de 0,61 e 0,46 para os critérios Amsterdã I e Amsterdã II, respectivamente. A probabilidade pós-teste de um resultado negativo foi de 0,17 e 0,21 para o AC I e AC II, respectivamente.²¹

Em 2014, a Diretriz da Força-Tarefa dos Estados Unidos da América (EUA) relatou que, apesar da alta especificidade de 98%, os Critérios Amsterdã II têm uma sensibilidade baixa de 22%. Portanto, a falha no diagnóstico pode ocorrer em famílias com Síndrome de Lynch, mas que não apresentam todos esses critérios.²⁴

CRITÉRIOS DE BETHESDA²⁵ – Devido à baixa sensibilidade dos critérios de Amsterdã I, em 1996, o International Collaborative Group on HNPCC²⁵ desenvolveu esses critérios, utilizados para selecionar pacientes ou famílias com alto risco de LS, na presença de um ou mais dos seguintes critérios:

- B1-** Indivíduo com câncer em famílias que possuem os Critérios de Amsterdã.
- B2-** Indivíduos com dois tumores relacionados ao HNPCC, incluindo CCR sincrônico e metacrônico associado ao câncer extra-colônico (endométrio, ovário, gástrico, hepatobiliar ou câncer de intestino delgado ou carcinoma de pelve renal ou ureter).
- B3-** indivíduos com CCR em um parente de primeiro grau com CCR ou câncer extracolônico relacionado ao HNPCC ou adenoma colorretal; um dos tumores diagnosticados em idade <45 anos e adenoma em idade <40 anos.
- B4** - Indivíduos com CCR ou câncer endometrial diagnosticados em idade <45 anos.
- B5** - Indivíduos com câncer de cólon direito com histopatologia indiferenciada, diagnosticados em idade <45 anos.
- B6** - Indivíduos com CCR com células em anel de sinete diagnosticados em idade <45 anos (com mais de 50% de células em anel de sinete).
- B7** - Indivíduos com adenomas diagnosticados com idade <40 anos.

Os Critérios de Bethesda²⁵ aumentaram a sensibilidade para 89%, mas reduziram a especificidade para 53%, de acordo com uma metanálise de Kievit e cols. em 2004.²¹

CRITÉRIOS DE BETHESDA MODIFICADO¹⁵ - Em 2004, os Critérios de Bethesda foram revisados, sendo atualmente aceitos para selecionar os pacientes para investigação da SL. Recomenda-se a investigação da SL na presença de um ou mais dos seguintes Critérios de seleção:¹⁵

- 1- CCR em idade <50 anos.
- 2- Tumor sincrônico ou metacrônico (CCR ou outro tumor relacionado ao HNPCC) *, em qualquer idade;
- 3- CCR com histologia de alta instabilidade microssatélite (MSI-H) em idade <60 anos (tumor com linfócitos infiltrantes, reação linfocítica Crohn`s-like, mucinoso, com células indiferenciadas em anel de sinete, ou crescimento de padrão medular);
- 4- CCR em um ou mais parentes de primeiro grau com CCR ou outros tumores relacionados ao HNPCC*, pelo menos um em idade <50 anos.
- 5- CCR em dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau ou outros tumores relacionados ao HNPCC*, em qualquer idade.

* Os tumores mais comumente associados à síndrome de Lynch são: colorretal (com predomínio em cólon direito), endométrio, estômago, ovário, pâncreas, ureter, pelvis renal, trato biliar, cérebro, intestino delgado, glândulas sebáceas e teratoacantoma.¹⁵

Os Critérios de Bethesda resultaram em um aumento da sensibilidade no diagnóstico para 82% e da especificidade para 77%.²⁴ Apesar do aumento da sensibilidade, estudos recentes demonstraram que cerca de 50% dos pacientes com Síndrome de Lynch não atendem aos Critérios Bethesda Modificado e podem permanecer sem diagnóstico.¹⁶

Os Critérios de Amsterdã II são reconhecidos como critérios de diagnóstico e os Critérios Bethesda Modificado são utilizados para selecionar os pacientes para a investigação da SL.^{15,23}

Indivíduos ou famílias que atendem aos Critérios de Amsterdã II ou a um dos Critérios de Bethesda Modificado devem ser encaminhados para investigação diagnóstica da SL, com análise do tumor, através do Teste de Instabilidade

Microssatélite por PCR (*multiplex polymerase chain reaction*) ou da Imunohistoquímica para avaliação das proteínas de reparo *mismatch* (MMR - *mismatch repair*) MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 ou EPCAM (que codifica a proteína EpCAM), com subsequente confirmação através do Teste Genético. Na impossibilidade de análise do tumor, o paciente afetado pode ser encaminhado diretamente para o teste genético.¹⁵

Do ponto de vista clínico, os principais fatores para a suspeita diagnóstica da SL, após a exclusão da polipose adenomatosa familiar, são:

- Histórico familiar detalhado de CCR e tumores relacionados à SL, sendo essencial a análise de pelo menos duas gerações sucessivas (ideal de três gerações);
- CCR ou câncer de endométrio em idade <50 anos.
- Indivíduo com CCR ou câncer de endométrio, com um parente de primeiro ou segundo grau com câncer relacionado à SL, diagnosticado em idade <50 anos.^{17, 26}
- Indivíduo com CCR ou câncer de endométrio, com dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com câncer relacionado à SL, diagnosticado em qualquer idade.^{17, 26}
- CCR ou câncer de endométrio com MSI baseado em teste de instabilidade microssatélite por PCR ou imunohistoquímica para proteínas MMR;²⁷
- CRC com características sugestivas de instabilidade microssatélite: mucinoso, indiferenciado, com células em anel de sinete, medular, com intensa reação linfocítica peritumoral tipo Crohn`s-like. ^{8, 15, 28.}
- Presença de tumores colorretais e/ ou extracolônicos sincrônicos ou metacrônicos.^{8, 15, 16, 26, 27.}

Em um estudo de base populacional de risco de câncer em 202 famílias com SL (com os critérios de

Amsterdã),²⁹ em Utah - EUA, o risco de câncer colorretal e endometrial foi acentuadamente aumentado em parentes de primeiro, segundo e até de terceiro grau, membros destas famílias. Foi observado um aumento significativo do câncer em parentes de primeiro grau de famílias com Critérios de Amsterdã, incluindo câncer colorretal (SMR: 10,10), de endométrio (SMR, 5,89), estômago (SMR, 2,90), intestino delgado (SMR, 7,72), próstata (SMR, 1,94), rim (SMR, 3,22), bexiga urinária (SMR, 1,62), tireóide (SMR, 2,26) e linfoma não-Hodgkin (SMR, 2,10). Os riscos de câncer colorretal e de endométrio também foram elevados em parentes de segundo grau (SMR, 4,31; e SMR, 2,70, respectivamente) de famílias com Critérios de Amsterdã.²⁹

O painel NCCN (*National Comprehensive Cancer Network - Guideline*) 2018¹⁶, atualizado em 2020,¹⁷ recomenda investigar a Síndrome de Lynch em pacientes com histórico familiar de:^{16,17}

- 1- Um ou mais parentes de primeiro grau com CCR ou endométrio com idade <50 anos;
- 2- Um ou mais parentes de primeiro grau com CCR ou endométrio, com tumor sincrônico ou metacrônico relacionado à SL;
- 3- Dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com câncer relacionado à SL, um deles com idade <50 anos;
- 4- Três ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com tumor relacionado à SL, em qualquer idade.^{16,17}

Alguns fatores dificultam o diagnóstico da SL, como: famílias pequenas, causa de morte desconhecida em membros da família, filhos adotivos, informações incorretas sobre câncer colorretal e outros tumores relacionados à SL, variações na penetrância e expressão da mutação genética e mutações genéticas desconhecidas.³⁰

Desafio futuro: Um aplicativo de algoritmos poderia ser projetado para o diagnóstico clínico e genético da SL, incluindo tratamento e recomendações de seguimento.

MODELOS PREDITIVOS DE RISCO

Devido a possibilidade de falha no diagnóstico dos critérios clínicos, alguns modelos clínicos preditivos de risco para a SL, disponíveis online, foram desenhados e validados para selecionar pacientes para investigação desta doença. São considerados positivos se o risco for $\geq 5\%$, podendo prosseguir com o teste genético para identificação das mutações somáticas nas células germinativas, para o diagnóstico conclusivo.^{16, 31, 32}

- **PREMM** - <http://premm.dfci.harvard.edu/> - este modelo é um algoritmo para predição clínica que estima a probabilidade cumulativa do indivíduo ser portador de uma mutação na linha germinativa nos genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ou deleção em EPCAM. Validado em 2017 por Kastrinos F. et al,³³ seleciona os pacientes com risco $\geq 2,5\%$ para investigação no PREMM, com sensibilidade de 69% e especificidade de 90%.^{16, 32, 33}

TESTE UNIVERSAL MSI

Como os critérios clínicos (Amsterdã II e Critérios de Bethesda Modificado) podem omitir um número substancial de pacientes com SL, as diretrizes recentes recomendam o Teste Universal MSI (através do Teste de MSI por PCR ou Imunohistoquímica) para todos os tumores colorretais e endometriais, como método para rastreamento sistematizado da SL, independente da idade do paciente e/ou do histórico familiar. A implementação da triagem universal aumentaria a taxa de detecção desta síndrome.^{16, 32, 34, 35} O Teste Universal MSI também tem sido atualmente recomendado para todos os pacientes com câncer gástrico.³⁶

A instabilidade microssatélite (MSI) na SL está presente em 90% dos casos de CCR ou tumor extracolônico, como endométrio e estômago.^{4, 9, 10, 15, 16, 17, 26, 32, 37} Também é encontrada em 40% a 80% dos adenomas colorretais.^{17, 32, 26, 38, 39} Em 2019, uma metanálise por Dabir e cols confirmou que a deficiência de reparo mismatch no DNA (dMMR) e MSI estavam presentes em 69,5% dos adenomas convencionais, em pacientes com LS, em comparação com 2,8% em pacientes não selecionados,⁴⁰ sendo mais frequentes em adenomas >10mm (81%) e com histologia avançada: adenomas vilosos (84%) e adenomas com displasia de alto grau (88%), segundo estudos anteriores.^{40,41}

Um mecanismo para essa alteração é que, inicialmente os pólipos adenomatosos podem se desenvolver no cólon de pacientes com SL pela via usual WNT (inativação do controle da sinalização WNT - “*WNT signaling pathways*” - em uma célula epitelial, geralmente através da perda bialélica do gene APC), e que a deficiência de MMR se desenvolveria mais tardiamente, acelerando as características de crescimento do adenoma com acúmulo de mutações adicionais, necessárias para a malignização.^{42, 43}

Uma atenção detalhada à história familiar de CCR ou de tumor extracolônico é de extrema importância. O patologista também desempenha um importante papel em alertar o médico para encaminhar o paciente para o aconselhamento genético e para testes diagnósticos, através da imunohistoquímica para avaliação da expressão das proteínas de reparo mismatch (MMR) MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e ocasionalmente EPCAM ou do Teste MSI por PCR.²⁸

VARIANTES DA SL

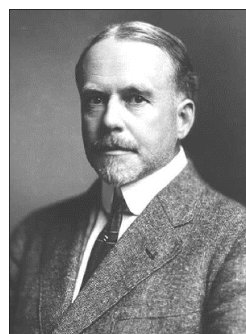
A SL pode manifestar-se clinicamente na forma de duas variantes: Síndrome de Turcot e Síndrome de Muir-Torre:

1-Síndrome de Turcot - descrita em 1959, é caracterizada pela presença de glioblastoma multiforme cerebral em idade entre 20 e 40 anos e meduloblastoma cerebelar, na presença de história familiar de CCR. Na Síndrome de Lynch, é causada pelas mutações genéticas MLH1 e PMS2, mas também pode ser considerada uma variante da Polipose Adenomatosa Familiar do Cólon (PAF), causada pela mutação do gene APC.⁴⁴

2- Síndrome de Muir-Torre – Incluída em 1991 pelo Professor Henry W. Lynch⁴⁵ como uma variante da SL, é causada por mutações nos genes de reparo mismatch MLH1 e MSH2, sendo caracterizada pela presença de CCR e câncer endometrial associado às neoplasias sebáceas: ceratoacantomas e cistos epidérmicos.⁴⁵

HISTÓRICO E TERMINOLOGIA DA SÍNDROME DE LYNCH

HISTÓRICO (Figura 5):



Dr. Alfred Scott Warthin
(1866 – 1931)

Em 1913, Dr. Aldred Scott Warthin⁴⁶ (nascido em 21 de outubro de 1866, em Greensburg - Indiana, EUA, falecido em 23 de maio de 1931), professor e diretor de patologia da Universidade de Michigan, Ann Arbor - Michigan - EUA, **descreveu uma família com alta incidência de câncer:**

CCR, câncer de estômago e endométrio, em duas gerações sucessivas (*Arch Intern Med.* 1913),^{46, 47, 48} denominada Família "G".⁴⁹ A maioria dos

membros desta família faleceu por um destes tumores.⁴⁹ (Figura 6).

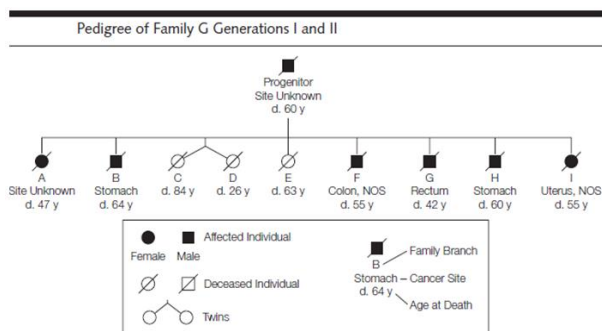


Figura 6: Pedigree of Family G Generations I and II.

Warthin AS faleceu em 1931, mas em 1936, seus colegas Hauser I.J. e Carl V. Weller (*Am J Cancer 1936*)⁵⁰ publicaram um relatório adicional sobre câncer na família descrita por Warthin, conforme descrito por Boland CR e Henry Lynch em uma revisão da história da SL.⁵¹

Entretanto, o significado da agregação do câncer na “Família G” não foi apreciado até por muitos anos mais tarde,



Prof. Dr. Henry T. Lynch
1928 - 2019

quando, **em 1966, o Prof. Dr. Henry T. Lynch** (Arch Intern Med 1966) **descreveu duas famílias com câncer colorretal hereditário, sob a denominação de "Síndrome do Câncer Familiar" (CFS - “Cancer Family Syndrome”).**⁴⁹

Em 1971, Lynch HT e Krush AJ (*Cancer 1971*)⁵³ revisitaram a "Família G", descrita por Warthin AS, e organizaram uma reunião familiar próximo à cidade de Ann Arbor – MI – EUA. Conduziram

uma detalhada investigação médica e genética, obtendo dados sobre >650 membros desta família (entre os quais, 95 já haviam adquirido câncer avançado) e observaram nas gerações anteriores, de 1895 a 1970, além do CCR, um aumento de cânceres extracolônicos, com predomínio do câncer endometrial. Henry Lynch reconheceu a natureza da herança autossômica dominante e se referiu à síndrome como "Síndrome do Câncer Familiar"⁵³, conforme descrito por Boland CR e Henry T Lynch em uma revisão da história da SL.⁵¹

Entre 1978 e 1981, famílias com câncer foram avaliadas. Contrariando todos os conceitos da época, o Prof. Henry T. Lynch coletou e salvou amostras de tumor para futuras análises de DNA.⁵⁴ Entretanto, foi apenas na década de 1980 que seus estudos em genética foram reconhecidos, quando os primeiros genes foram identificados e associados ao câncer familiar.^{51, 54}

Em 1982, Henry T Lynch descreveu a apresentação clínica de dois fenótipos diferentes de Síndromes de Câncer Familiar, quanto à presença de tumores extracolônicos.⁵⁵ Em 1984, esses dois fenótipos diferentes de HNPCC, foram reconhecidos e denominados Síndrome de Lynch I e II, diferenciados de: I- Famílias com CCR exclusivamente de II- Famílias com presença de tumores extracolônicos, respectivamente.^{8, 56, 57}

Em 1985, Henry T Lynch propôs o termo **Câncer Colorretal Não Polipose Hereditário – HNPCC** (*Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*) para abranger tanto a Síndrome de Lynch I quanto a SL-II,⁵⁵ destacando-se a ausência do fenótipo de polipose colônica nesta síndrome genética, tendo como fatores: a atenção ao diagnóstico do CCR (predomínio em cólon direito) ou câncer endometrial ou outros tumores extracolônicos, em vários membros da mesma família, um deles em idade <50 anos, com pelo menos duas gerações

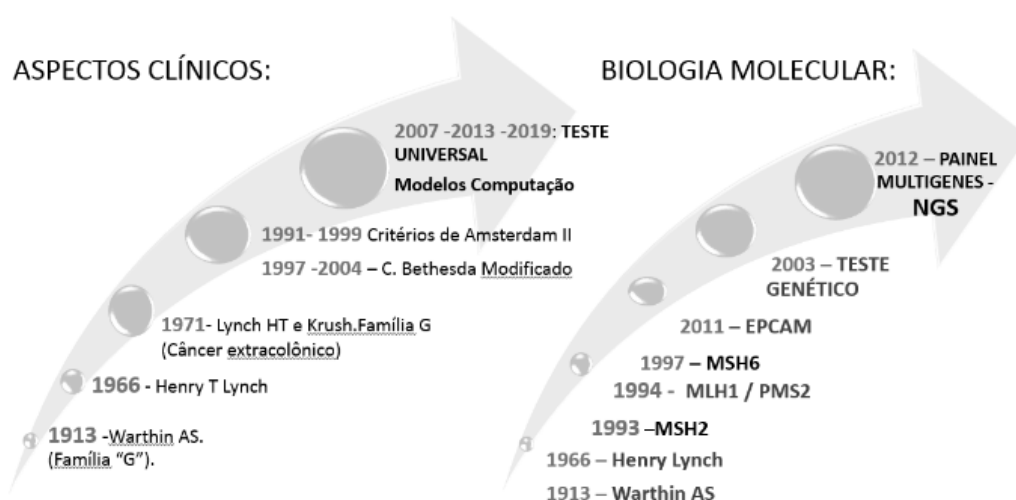


FIGURA 5- Histórico da Síndrome de Lynch.

sucessivas afetadas, com risco aumentado de tumores sincrônicos ou metacrônicos.^{51, 55, 58}

Em 1987, Mecklin JP e cols.⁵⁹ relataram a primeira evidência da frequência do câncer na HNPCC, com estimativa de que 5% dos cânceres colorretais surgiam através da herança de um gene de ação dominante, com predileção pelo cólon direito.^{57, 59}

Os termos Síndrome de Lynch I e II foram usados pela primeira vez para distinguir as famílias com CCR somente (Síndrome de Lynch I), de famílias com vários espectros de câncer (Síndrome de Lynch II).^{51, 56}

O termo HNPCC - “Câncer Colorretal Não Polipose Hereditário” foi aceito durante o Workshop de Amsterdã em 1990, publicado em 1991, quando foram elaborados os primeiros Critérios de Diagnóstico, denominados **CRITÉRIOS DE AMSTERDÃ**, pelo Grupo Internacional de Colaboração sobre Câncer Colorretal Hereditário Não Polipose (ICG-HNPCC - *International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*).²⁰

Em 2005, Douglas JA e cols.,⁶⁰ da Universidade de Michigan, avaliaram 5 gerações da “Família G” originalmente descrita por Warthin⁴⁶, com 929 descendentes. A mutação do gene MSH2 foi relatada como causadora da síndrome genética nesta família, com um total de 85 cânceres relatados: 56 CCRs em idade média de 55 anos (23-93 anos - SIR 3,20 - IC 95%), 16 cânceres de endométrio em média de idade de 53 anos (39-78 anos - SIR 3,51 - IC 95%), 8 cânceres de estômago em média de idade de 62 anos (SIR 44-76 anos SIR 1,57 IC 95%), 4 tumores cerebrais em média de idade de 44 anos (23- SIR de 59 anos 2,47 - IC 95%) e 1 câncer de ovário em média de idade de 44 anos (SIR 0,37 IC 95%), em um total de 74 indivíduos, sendo oito deles com dois a cinco tumores primários, sem aumento do risco de câncer gástrico nessas gerações.⁶⁰ (Figura 5).

TERMINOLOGIA –

O termo câncer colorretal não polipose hereditário (HNPCC), introduzido por Henry Lynch em 1985 e aceito durante o Workshop de Amsterdã em 1990, embora ainda seja usualmente descrito na literatura atual, foi considerado inapropriado em 2004, durante a revisão dos Critérios de Bethesda

Modificado, por não incluir tumores extracolônicos, sendo renomeada Síndrome de Lynch.¹⁵

O termo Síndrome de Lynch deve ser utilizado apenas para pacientes ou famílias com mutação genética identificada, conforme descrito em 2007 por Vasen e cols, nas diretrizes para a abordagem clínica da síndrome de Lynch do Grupo de experts de Mallorca (*European experts on hereditary gastrointestinal cancer in Palma de Mallorca*).³⁴ Entretanto, famílias com os Critérios de Diagnóstico de Amsterdã, mas sem uma mutação genética identificada, devem ser seguidos como na SL. ^{17, 24, 34}

Atualmente, os indivíduos ou famílias que atendem aos Critérios de Amsterdam II ou a um dos Critérios de Bethesda Modificado, com CRC MSI-H e teste genético negativo, devem ser denominados como portadores de **Síndrome de Lynch-like (LLS)**. Famílias que atendem aos critérios de diagnóstico de Amsterdã, mas que não possuem uma mutação genética identificada e sem MSI no tumor, são conhecidas como **Câncer Colorretal Familiar tipo X - FCRCTX** (*Familial Colorectal Cancer Type X*).²⁴

MUTAÇÕES GENÉTICAS CAUSADORAS DA SÍNDROME DE LYNCH

A SL é causada pela mutação de um dos genes de reparo mismatch (MMR) MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 ou deleções em EPCAM. As Mutações nos genes MLH1 e MSH2 representam 90% dos casos,⁶¹ seguidas pelas mutações nos genes MSH6 ⁶² e PMS2.⁶³

A mutação genética de transmissão hereditária autossômica dominante nesses genes leva à inativação destes, com consequente perda da expressão de suas proteínas de reparo mismatch

(MMR). Mais raramente, a SL pode ser causada por deleções do EPCAM, ligadas ao gene MSH2. Entretanto, pelo menos 1/3 dos pacientes que preenchem os critérios de Amsterdã e que apresentam tumor com MSI permanecem com uma mutação genética ainda não identificada.⁶⁴

HISTÓRICO DAS MUTAÇÕES GENÉTICAS E SUA INFLUÊNCIA NAS VARIAÇÕES FENOTÍPICAS DA SÍNDROME DE LYNCH

Breve histórico da MSI e dos genes de reparo mismatch na SL.

De 1960 a 1992, houve um progresso lento no estudo da carcinogênese da SL. Em 1989-90, Bert Vogelstein propôs que a perda sequencial de fragmentos específicos do DNA cromossômico (perda da “heterozigosidade” ou LOH) era uma parte fundamental da carcinogênese colorretal.^{113,114}

Em 1992, Perucho M e cols. observaram, pela técnica de PCR, alterações em fragmentos de DNA amplificados em tecidos tumorais, especificamente aqueles que por acaso continham sequências repetidas simples denominadas “microssatélites”, sendo propostas como uma via de evolução alternativa para o CCR. No entanto, sua descoberta foi inicialmente desacreditada.^{51, 65, 66} Em 1993, Stephen Thibodeau, também observou a presença de MSI, correlacionada inversamente com os eventos LOH, descritos pelo grupo de Vogelstein, com predomínio em cólon direito e com melhor sobrevida ⁶³

Ao mesmo tempo, um consórcio internacional que incluía Berg Vogelstein, Albert de la Chapelle, Lauri Aaltonen e Paivi Peltomaki, estava usando marcadores microssatélites em agrupamentos familiares de CCR. Em 13 de março de 1993, Lauri A Aaltonen identificou uma ligação significativa com a síndrome de Lynch no cromossomo 2p,

usando o marcador microssatélite D2S123, assumindo a presença de um gene supressor próximo a este local.^{67,68} Peltomaki e Aaltonen e cols.⁶⁷ descreveram dois genes no cromossomo 2 associado à SL, posteriormente identificados como marcadores microssatélites anônimos no cromossomo 2.⁶⁷ MSI foi então encontrado no tecido do CCR ao invés da LOH.⁶⁸ Esses três estudos revolucionários (Consórcio internacional e Thibodeau) foram publicados na mesma edição da Science em 7 de maio de 1993. Perucho, que havia inicialmente notado MSI e proposto um caminho alternativo na carcinogênese, teve então seu artigo publicado algumas semanas depois.^{51, 66} MutS, MutL, MutH e UvrD foram ligados aos erros de reparo MMR em 1980.^{69, 70}

Desde 1993, as mutações dos genes MMR foram reconhecidas como causadoras da SL. A mutação do gene MSH2 foi descrita inicialmente por Fishel e cols,⁷¹ e, duas semanas depois, também por Leach e cols.⁷²

Um exemplo importante é a deleção genômica do exon 16 do gene MLH1, que tem sido denominada mutação “Finlândia 1”.^{73, 74} A mutação do gene de reparo MLH1 foi identificada em 1994 por Bronner e cols⁷⁵ e por Papadopoulos e cols.⁷⁶

Em 1994, foi descrita a participação da mutação do gene PMS2⁷⁷ e, em 1996, a associação dos genes MMR com a SL foi confirmada por Kinzler e Vogelstein B.⁶¹

A mutação do gene MSH6 foi atribuída como causadora da SL, em 1997, por Miyaki e cols.⁶²

Em 1994, foi descrito o fenômeno epigenético da metilação do DNA, impedindo a amplificação de um gene EPCAM.^{78,79} Mais raramente, a SL pode ser causada por inativação monoalélica por deleções na extremidade 3' do EPCAM (*Epithelial cell adhesion molecule gene*), que induz à inativação do

gene MSH2, através de mutação epigenética (metilação nas ilhas CpG - Citosina - Fosfato - Guanina), associada à perda da proteína MSH2. Mutações em EPCAM também têm sido associadas à síndrome hereditária Enteropatia congênita com tufo (CTE - *Congenital Tufting Enteropathy*) por inativação bialélica, com perda da proteína EPCAM, o que não ocorre na SL por si.^{80, 81, 82}

Podem ocorrer diferenças no fenótipo do tumor de acordo com a mutação do gene de reparo mismatch (Figura 7):

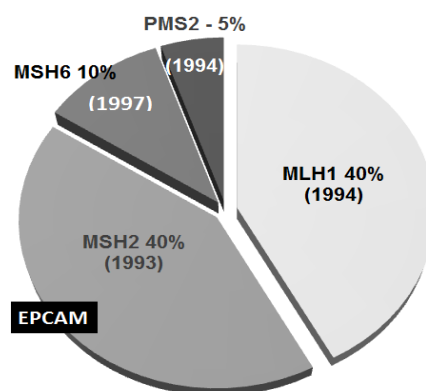


Figura 7 - Prevalência das mutações nos genes MMR em portadores da SL.

O risco cumulativo de desenvolvimento do câncer varia de 30% a 80% na SL.^{26,83} O risco cumulativo de CCR e câncer extracolônico, bem como a idade de apresentação, variam de acordo com a mutação genética, sexo e fatores ambientais.^{16, 26, 83, 84} O risco de CCR na mutação MLH1 e MSH2 varia de 27%-74% para homens e 22%-61% para mulheres; na mutação MSH6 varia de 22%-69% para homens e 10%-30% para mulheres; e na mutação PMS2 de 20% em homens e 15% em mulheres.^{16, 84}

Em outro estudo internacional de coorte prospectivo recente que incluiu mais de 3.000 portadores de mutação genética, a incidência cumulativa para qualquer câncer até a idade de 75 anos foi de 76% para mutação do gene MLH1, 80% para MSH2 e 61% para MSH6. A incidência

GRÁFICO 1: Risco Cumulativo de CCR (%) de acordo com idade e sexo. Adaptado do web site www.PLSD.eu

Idade	MLH1			MSH2			MSH6			PMS2
	Male	Fem.	Both M/F	Male	Fem.	Both M/F	Male	Fem.	Both M/F	Both M/F
25	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
40	16.4%	11.8%	14.0%	9.9%	6.9%	8.2%	6.3%	2.5%	4.4%	0%
50	33.6%	20.8%	26.6%	18.1%	16.9%	17.4%	6.3%	4.4%	5.4%	0%
60	45.2%	32.2%	38.1%	34.1%	26.2%	29.2%	8.9%	8.9%	9.3%	0%
70	52.8%	44.10%	48.2%	46.3%	41.9%	43.7%	11.7%	20.3%	17.6%	3.4%
75	57.1%	48.3%	52.4%	51.4%	46.6%	48.5%	18.2%	20.3%	19.8%	10.4%

GRÁFICO 1 – RISCO CUMULATIVO DE CCR DE ACORDO COM IDADE, SEXO E MUTAÇÃO MMR.

Adaptado do site Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD): www.PLSD.eu. Última consulta em setembro de 2020.

cumulativa de CCR foi de 46%, 43%, 15% e 0% para portadores de mutações patogênicas MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, respectivamente, após um tempo médio de seguimento de 7,8 anos. Para o câncer endometrial o risco cumulativo foi de 43% para os portadores da mutação MLH1, 57% para MSH2 e 46% para MSH6, e para o câncer de ovário foi de 10% para mutação MLH1, 17% para MSH2 e 13% para MSH6. A maioria dos cânceres ginecológicos ocorreu antes dos 60 anos de idade. O risco cumulativo de câncer de estômago foi maior para portadores de MLH1 e MSH2: 7% e 8% respectivamente. O risco cumulativo do câncer do trato urinário para portadores da mutação MSH2 foi 25% comparado com 8% para MLH1 e 11% para MSH6 e ocorreu predominantemente em idosos.^{26, 85}

Um estudo de revisão sistemática de 881 indivíduos de 344 famílias na América Latina, identificou mutações MMR em 47% das famílias que preenchiam os Critérios de Amsterdã II ou um dos Critérios de Bethesda Modificado. O CCR ocorreu na idade de 32-45 anos e o câncer de endométrio na idade de 43-51 anos. Dos 410 portadores de mutações MMR, foram identificados: MLH1 em 53,9%; MSH2 em 32,4%, MSH6 em 9,5%, PMS2 em 3,4% e deleções em EPCAM em 0,8%.⁸⁶

O website www.PLSD.eu, com base em uma série de oito publicações do *Prospective Lynch Syndrome Database*, demonstrou um risco cumulativo de câncer colorretal e endometrial na SL, que varia de acordo com a idade, mutação genética e sexo em portadores de SL submetidos à colonoscopia, analisados por grupos: sem câncer prévio, com câncer prévio ou independente do câncer, em qualquer outro órgão. As estimativas de risco para portadores de PMS2 devem, entretanto, ser interpretadas com cautela neste estudo. Gráfico 1 (*adaptado do site: www.PLSD.eu*)^{83, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92}

Indivíduos com Mutações no gene MLH1 (MutL homolog 1):

Na Síndrome de Lynch, os indivíduos com mutação do gene MLH1 têm uma incidência cumulativa de CCR de 72% e podem também estar associados aos cânceres extracolônicos, sendo o mais comum o câncer endometrial, além do câncer de ovário, pâncreas e adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal. Em um estudo de coorte prospectivo internacional, incluindo mais de 3.000 portadores de mutação genética, a incidência cumulativa de CCR aos 75 anos de idade foi de 46%, de câncer endometrial 43% e câncer de ovário 10%.⁸⁵

Em 2019, em um outro estudo observacional prospectivo multicêntrico internacional, em coorte de 6350 portadores de mutação patogênica MMR, recém-recrutados para o banco de dados prospectivo de SL, os riscos de câncer de cólon, estômago, intestino delgado, ducto biliar, vesícula biliar e pâncreas foram maiores em homens do que em mulheres portadoras da mutação patogênica MLH1.⁸⁷

De acordo com a diretriz do NCCN de 2020,¹⁷ a estimativa da média de idade de apresentação do CCR em portadores da mutação MLH1 é de 44 anos e o risco cumulativo é de 46% - 61%; para o câncer endometrial: 44 anos e 34% - 54%; ovário: 46 anos e 4% - 20%; pelve renal e/ou ureter 59-60 anos e 0,2% - 7%; bexiga 59 anos e 2% - 7%; estômago 52 anos e 5% - 7%; intestino delgado 47 anos e 0,4% - 11%; pâncreas (idade - sem dados) e 6,2%, vias biliares 50 anos e 1,9% - 3,7%; próstata 63 anos e 4,4% - 11,6% (vs 11,6% na população em geral); mama (feminino) (idade - sem dados) 10,6% - 18,6% (vs 12,8% na população em geral); cérebro (idade - sem dados) e 0,7% - 1,7%, respectivamente 17 (Figura 3).

Entretanto, a mutação do gene MLH1 também pode estar presente na gênese do CCR esporádico com MSI (CCR H-MSI esporádico), secundário à mutação epigenética (adquirida sem componente hereditário) por hipermetilação do DNA, como discutiremos a seguir.

Indivíduos com mutação do gene MSH2 (MutS homolog 2):

Apresentam maior incidência de câncer extracolônico em 48 - 61% dos casos (endométrio, gástrico, ovário e rim), quando comparados aos indivíduos com mutações do gene MLH1 (11-42%).^{93, 94}

Em um estudo de coorte prospectivo internacional incluindo mais de 3.000 portadores de mutação genética, a incidência cumulativa para CCR, até os 75 anos de idade, em mutação MSH2 foi de 43% comparado a 46% em MLH1, câncer endometrial 57% comparado a 43% em mutação MLH1, e câncer de ovário 17%.⁸⁵

Em 2019, outro estudo observacional prospectivo multicêntrico internacional, em uma coorte de 6350 portadores de mutação dos genes MMR, recém-recrutados para o Banco de Dados prospectivos de SL, no início da vida adulta, portadores de mutação no gene MSH2 de ambos os sexos tinham o mesmo risco alto para o CCR. Em idade mais avançada, os portadores das variantes MSH2 demonstraram risco relativamente alto de câncer do trato urinário superior, próstata, gastrointestinal superior e tumores cerebrais.⁸⁷

De acordo com a diretriz do painel NCCN de 2020,¹⁷ a estimativa de apresentação do CCR em portadores de mutação MSH2 é em média aos 44 anos e o risco cumulativo de 33% a 52%; e para câncer endometrial: 47-48 anos de idade e risco cumulativo de 21% a 57%; ovário: 43 anos de idade e 8% a 38%; pelve renal e/ou ureter 54-61 anos de idade e 2,2 - 28%; de bexiga 59 anos de idade e 4,4 a 12,8%; gástrico 52 anos e 0,2% a 9%; intestino delgado 48 anos de idade e 1,1% a 10%; de pâncreas (idade - sem dados) e 0,5 - 1,6%, de vias biliares 57 anos de idade e 0,02% - 1,7%; de próstata 59-63 anos e 3,9 - 15,9% (comparado a 11,6% na população em geral); de mama (feminino) (idade - sem dados) 1,5% - 12,8% (vs 12,8% na população em geral); de cérebro (idade - sem dados) e 2,5% - 7,7%, respectivamente.¹⁷ (Figura 3).

Indivíduos com mutação do gene MSH6 (MutS homolog 6):

Há uma menor prevalência do câncer colorretal em portadores de mutação no gene MSH6, podendo

manifestar-se cerca de 10 anos mais tarde (entre 54 e 64 anos de idade) do que indivíduos com outras mutações nos genes MMR,⁹⁵ (Wijnen e cols. em 1999,⁹⁶ Peltomaki e cols. em 2001,⁹⁷ Wagner e cols. em 2001,⁹⁸ Hendriks e cols. em 2004,⁹⁹) com menor risco em mulheres ($P = 0,0049$),¹⁰⁰ que apresentam um aumento do risco de câncer endometrial (71%), em comparação com outros órgãos, incluindo o CCR,^{94,99,101} como também recentemente demonstrado por Domingues-Valentin e cols em um estudo observacional prospectivo multicêntrico internacional, em uma série de 6.350 portadores de mutação genética confirmada.⁸⁷

O câncer endometrial também pode apresentar-se em idade mais avançada nessas pacientes, quando comparadas àquelas portadoras das mutações MLH1 e MSH2.^{92, 95} Em um estudo de coorte prospectivo internacional incluindo mais de 3.000 portadores de mutação genética MMR, a incidência cumulativa do CCR até os 75 anos de idade, em portadores da mutação MSH6, foi de 15%, sendo 43% para câncer de endométrio e 13% para câncer de ovário.⁸⁵

Algumas diretrizes recomendam, para portadores das mutações nos genes MSH6 e PMS2, iniciar a colonoscopia cerca de 10 anos mais tarde que a recomendação convencional, ou seja, aos 35 anos de idade, ou 10 anos antes da idade do membro familiar mais jovem acometido pelo câncer. Entretanto, esta recomendação não é universalmente aceita. O debate é complexo devido a raridade da SL e pela carência de estudos de maior evidência científica.^{16,26,95,99} De acordo com a diretriz do painel NCCN de 2020,¹⁷ a estimativa de apresentação do CCR em portadores da mutação do gene MSH6 é em média aos 42-69 anos de idade e o risco cumulativo de 10% - 44%; e para câncer endometrial: 53-55 anos de idade e risco cumulativo de 16% - 49%; para câncer de ovário: 46 anos e $\leq 1\%$ - 13%; de pelve renal e/ou ureter 65 - 69 anos de idade e 0,7% -5,5%; de bexiga 71

anos e 1% -8,2%; com apenas 2 casos relatados de câncer gástrico em idade de 45 e 81 anos e risco cumulativo de $\leq 1\%$ - 7,9%; de intestino delgado 54 anos e $\leq 1\%$ - 4%; de pâncreas (idade - sem dados) e 1,4% -1,6%, de vias biliares (idade - sem dados) e 0,2% - $\leq 1\%$; de próstata 63 anos e 2,5% -11,6% (vs 11,6% na população em geral); de mama (feminino) (idade - sem dados) 11,1% - 12,8% (comparado com 12,8% na população em geral); de cérebro 43 - 54 anos e 0,8% - 1,8%, respectivamente.¹⁷ (**Figura 3**).

O CCR derivado da mutação MSH6 pode apresentar-se com um fenótipo diverso dos outros genes MMR, com baixo grau de instabilidade microssatélite, com predomínio do câncer em cólon distal.^{102, 103} Baixa MSI ou ausência de MSI em CCR em indivíduo com alta suspeita de Síndrome de Lynch não exclui presença de mutação MSH6.^{102, 103} A imunohistoquímica para proteínas MMR é o método mais eficaz para o diagnóstico desta mutação e pode direcionar o teste genético individualmente, para uma mutação específica (preferencialmente pelo Sequenciamento de última geração NGS – “*Next Generation DNA Sequencing Genetic Test*” ou “técnica de MLPA – “*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*”).

Indivíduos com mutação do gene PMS2 (Postmeiotic Segregation 2):

Apresentam uma incidência cumulativa de CCR de 18% (15% -20%), com predomínio em cólon direito, seguido por câncer endometrial (15%) e outros cânceres extracolônicos, menos frequentes, ligados à LS (35-32%).^{12,24,85,104} O estudo prospectivo observacional multicêntrico, de base de dados - *Prospective Lynch Syndrome Database* (PLSD) não demonstrou aumento no risco de câncer em portadores da mutação do gene PMS2 antes dos 40 anos de idade, ressaltando-se que esta informação deve ser interpretada com cautela^{85,91, 92,105, 107} (Gráfico 1).

Estes pacientes também apresentam um menor risco de câncer de endométrio, quando comparados a outras mutações MMR.^{85,91,92,106}

No estudo observacional prospectivo multicêntrico internacional (PLSD), em 2019, uma série de 6.350 casos geneticamente confirmados, nenhum câncer colorretal, endometrial, ovariano ou do trato urinário foi observado antes dos 50 anos de idade em portadores da mutação PMS2.⁸⁸ Um outro estudo demonstra um menor risco de metástase para linfonodos regionais.¹⁰⁷

De acordo com a diretriz do painel NCCN de 2020,¹⁷ a apresentação do CCR em portadores da mutação PMS2 é estimada em média entre os 61 - 66 anos de idade e o risco cumulativo é estimado entre 8,7% - 20%; de câncer endometrial: entre 49-50 anos e 13% - 26%; de ovário: entre 51 - 59 anos e 3%; de pelve renal e/ou ureter (idade - sem dados) e ≤1% - 3,7%; de bexiga 71 anos e ≤1% - 2,4%; de estômago: dados inadequados; de intestino delgado: único caso aos 59 anos e 0,1% - 0,3%; de pâncreas (idade - sem dados) e ≤1% - 1,6%, de trato biliar (idade - sem dados) e 0,2% - ≤1%; de próstata (idade - sem dados) e 4,6% - 11,6% (comparado a 11,6% na população em geral); de mama (feminino) (idade - sem dados) 8,1% - 12,8% (comparado a 12,8% na população em geral); de cérebro 40 anos e 0,6% - ≤1%, respectivamente.¹⁷ (Figura 3).

Algumas diretrizes recomendam iniciar a vigilância por colonoscopia, em portadores da mutação do

gene PMS2, a partir dos 35 ou 10 anos de idade ou 10 anos antes da idade do familiar mais jovem acometido. Entretanto, outras diretrizes recomendam a abordagem padronizada para SL,^{16,26,95,99} sendo recomendada cautela na interpretação dos dados dos estudos devido a raridade desta síndrome genética e sobretudo na forma de apresentação da mutação do gene PMS2.

Indivíduos com Deleção no EPCAM (Epithelial Cell Adhesion Molecule gene):

A deleção do EPCAM corresponde a 1 a 3%⁸² até 6,3%⁹⁴ dos casos de SL. Esse gene codifica a proteína de adesão das células epiteliais. Sua deleção aumenta o risco do CCR e de tumores extracolônicos. As deleções do gene EPCAM induzem a uma leitura transcricional do alelo EPCAM mutado, com inativação epigenética, por hipermetilação, do gene MSH2 (fusão MSH2/EPCAM) e conseqüente silenciamento do gene MSH2.¹⁰⁸ Portanto, os portadores da mutação EPCAM apresentam características semelhantes àqueles portadores da mutação MSH2, com aumento do risco do CCR com penetrância de 75%^{109,110} e em acordo com uma alta expressão do EPCAM em células-tronco do câncer colorretal¹¹¹ e presença de tumores extracolônicos^{109,110,111}. Entretanto o risco de câncer endometrial em todo o grupo de portadores da deleção EPCAM é significativamente menor do que nos portadores da mutação MSH2,^{110,111} com penetrância em torno de 12%,¹¹⁰ mas o risco real parece depender do tamanho e da localização da deleção do EPCAM.¹¹¹

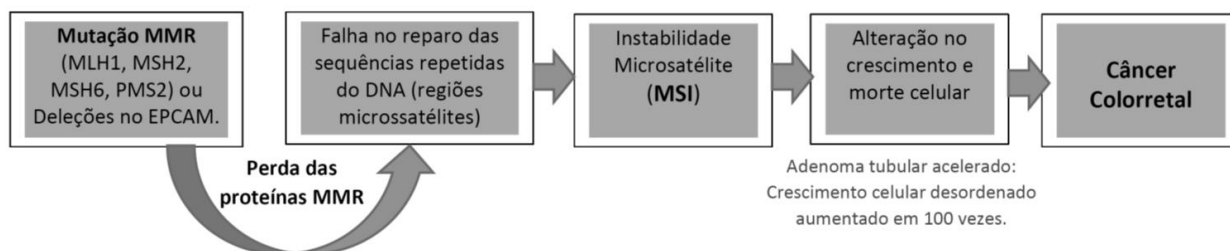


FIGURA 8 – Via de Instabilidade Microsatélite – MSI.

Pacientes com SL com histórico pessoal de câncer apresentam um risco aumentado para CCR ou câncer extracolônico subsequente.

Este risco é levemente maior que em portadores de SL sem história prévia de câncer, embora isto não seja estatisticamente significativo. Em 2017, um estudo prospectivo de 10 países,⁹¹ 318 de 1273 pacientes com SL com diagnóstico prévio de câncer (25,7%) desenvolveram 341 cânceres subsequentes, incluindo colorretal (n = 147, 43%), trato gastrointestinal superior, pâncreas ou ducto biliar (n = 37, 11%) e trato urinário (n = 32, 10%). As incidências cumulativas entre 40 e 70 anos foram de 73% para portadores patogênicos da mutação do gene MLH1, 76% para portadores de mutação do MSH2 e 52% para MSH6. Para o CCR, as incidências cumulativas foram de 46%, 48% e 23%, respectivamente.⁹¹

DIFERENÇAS NA CARCINOGENESE E DIAGNÓSTICO DA INSTABILIDADE MICROSSATÉLITE (MSI).

As diferenças na embriogênese do cólon direito e esquerdo são refletidas na carcinogênese e no fenótipo do câncer colorretal, variando de acordo com o sexo, idade, microbioma, estilo de vida, hábitos alimentares, obesidade, fatores ambientais, alterações genéticas e epigenéticas. É importante conhecer os aspectos da carcinogênese colorretal para diferenciar o CCR esporádico do CCR da Síndrome de Lynch.¹¹²

Estudos relatam três mecanismos principais de carcinogênese colorretal:

1- Via da Instabilidade Cromossômica (CIN - *chromosomal instability pathway*) (via tradicional): segundo Vogelstein B¹¹³ e Fearon ER¹¹⁴, esta via representa 75% de todos os casos de CCR.

2- Via do fenótipo metilador da ilha CpG (CIMP pathway): ^{115, 116, 117, 118} a via alternativa representa 20% de todos os casos de CCR. É caracterizada pelo fenômeno epigenético da metilação do DNA - dMMR (deficiência do reparo mismatch) com perda da expressão do gene MLH1 (silenciamento epigenético), frequentemente associado à mutação BRAF e, mais raramente, à hipermetilação do gene supressor tumoral MGMT (O6-metilguanina-DNA metiltransferase), sendo responsável pelo CCR esporádico com alta instabilidade microssatélite (MSI-High = MSI-H).

3- Via de instabilidade microssatélite (MSI) ou deficiência de reparo mismatch (dMMR) do DNA, responsável por pelo menos 15% de todos os casos de CCR, sendo apenas 3% dos associados à LS **(Figuras 1 e 8).** ^{115, 116, 117, 118}

Pode haver uma sobreposição entre o fenótipo CIMP e dMMR/MSI. ¹¹⁹

Um modelo abrangente de carcinogênese colorretal foi proposto por Leggett e Whitehall,¹²⁰ seguindo as vias predominantes para o desenvolvimento do CCR esporádico: **(1) via tradicional**, caracterizada pela mutação do gene APC (*APC-adenomatous polyposis coli*) e Instabilidade cromossômica (CIN), resultando em tumores Microssatélites estáveis (MSS), CIMP-negativos, BRAF e KRAS do tipo selvagem;

(2) via alternativa, em que a mutação KRAS ou APC precede o desenvolvimento dos tumores MSS CIMP-baixa; e

(3) via serrilhada, em que a mutação do protooncogene BRAF pode induzir ao câncer colorretal com fenótipo de alta MSI (MSI-High) e alta CIMP (CIMP-High) ou eventualmente MSS, CIMP-H.^{116,120.}

A via da carcinogênese influencia na localização do CCR. O CRC esporádico (CRCs) derivado da via CIMP (via alternativa) e o CCR MSI-H da LS são mais propensos a se apresentarem em cólon direito

e os tumores com Instabilidade Cromossômica (CIN) (via tradicional) são mais propensos a se apresentarem em cólon esquerdo.¹¹²

1- Via de Instabilidade Cromossômica (CIN) e ativação do receptor do fator de crescimento epidérmico - EGFR (*epidermal growth factor receptor*):

A Instabilidade cromossômica é responsável pela clássica sequência adenoma-carcinoma do CCR esporádico microsatélite estável (MSS), referindo-se ao conceito de que adenomas tubulares, tubulovilosos ou vilosos, evoluem para o adenocarcinoma. É responsável por cerca de 70% a 80% dos casos de CCR e predomina em cólon esquerdo. Tem sua carcinogênese multifatorial, secundária às alterações genéticas e epigenéticas (adquiridas) dos genes supressores APC, DCC, p53 e KRAS, induzindo à aberração das criptas colônicas e conseqüente evolução do adenoma tubular para o câncer, em um período de 10 a 15 anos, a partir dos 45 a 50 anos de idade. É caracterizada por tumores microsatélite estáveis (MSS), CIMP-negativo, BRAF e KRAS selvagens. Mutações em APC e TP53 são predominante em CRC esquerdo.^{112,113,114,120,121} (*vide capítulos 1 e 2*)

2- Via de Instabilidade Microsatélite – MSI:

Predomina no cólon direito, e é caracterizada pela instabilidade em sequências repetitivas do DNA, denominadas regiões microsatélites. Tem uma carcinogênese multifatorial complexa representada por: **Mutações em diferentes proto-oncogenes/genes supressores tumorais, de transmissão genética autossômica dominante** (deficiência do gene de reparo mismatch - dMMR) na Síndrome de Lynch, com CCR derivado do adenoma tubular. (Figuras 7 e 8).

3- Fenótipo metilador das ilhas CpG ('CIMP pathway' - CpG island methylator phenotype)

Alterações epigenéticas no DNA com silenciamento e perda de expressão dos genes que codificam várias vias celulares, com instabilidade microsatélite evoluindo para o CRC MSI-H esporádico. O Câncer com CIMP-H também pode se apresentar sob forma de microsatélite estável (MSS).

É frequente a sobreposição entre a via CIMP e o fenótipo dMMR/MSI no CRC MSI-H esporádico e, embora existam, são raras as sobreposições entre os fenótipos CIN e CIMP ou CIN e MSI.^{118,119}

No CIMP, essas mutações induzem a anormalidades de criptas colônicas aberrantes e podem participar na carcinogênese da via serrilhada, que se apresenta geralmente na forma de lesão plana, em cólon direito, com carcinogênese acelerada, evoluindo para MSI-H esporádico, com características histológicas semelhantes à síndrome de Lynch: com MSI, em cólon direito do tipo mucinoso e com reação linfocítica peritumoral.^{122,123,124} Mais de 90% dos carcinomas na SL mostram um alto grau de instabilidade de microsatélites (MSI-H), em contraste com apenas 15-25% dos cânceres colorretais esporádicos. É importante distinguir as diferenças na carcinogênese entre o CRC MSI-H esporádico e o CRC dMMR/MSI da linha germinativa em LS, para abordagem clínica adequada.^{32,119,123,125,126}

2.1 - CRC MSI-H esporádico:

Representa 15% a 35% dos casos de câncer colorretal, devido ao fenótipo metilador da ilha CpG ('CIMP pathway').^{119,120,127,128,129} Na carcinogênese esporádica, a MSI é um evento epigenético tardio, desenvolvido no contexto da senescência, desencadeando o CRC MSI-H esporádico geralmente em idosos (idade > 65 anos) sem história familiar de CCR, diferenciando-se da síndrome de Lynch pela presença do história

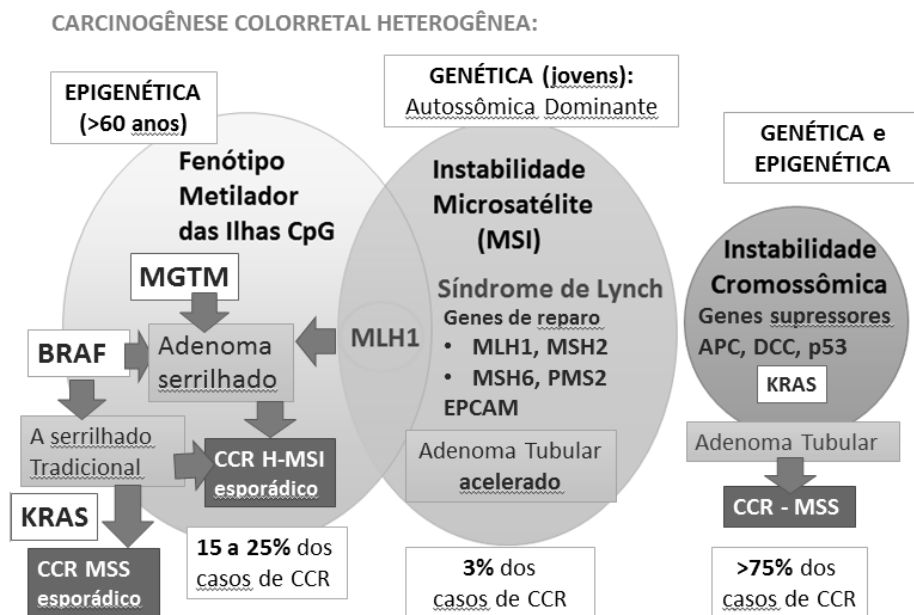


Figura 9 – Carcinogênese colorretal heterogênea

familiar de câncer e sua apresentação em jovens, em média aos 45 anos de idade.^{16,125}

Fenótipo Metilador das Ilhas CpG ('CIMP pathway'):

O CRC MSI-H esporádico se desenvolve a partir de mutações epigenéticas adquiridas, através do fenótipo metilador da ilha CpG ('via CIMP'), presente em 20% dos casos de CCR e/ou através da mutação do gene *BRAF*. CIMP -Hipermetilação (adição de grupos metil - CH₃ à citosina) que induz ao silenciamento epigenético dos genes de reparo *hMLH1* ou *MGMT* (O6-metilguanina-DNA metiltransferase), ou raramente metilação do gene *MSH2* e/ou estado somático da mutação *KRAS*. A hipermetilação do gene *MLH1* geralmente está associada à mutação do proto-oncogene *BRAF*, mas nem sempre.^{32,119,123,125,126}

Hipermetilação do gene *MLH1* (CIMP):

O fenômeno epigenético de hipermetilação do gene *MLH1* (CIMP) está presente em 83% -100%

dos casos de CRC-MSI esporádicos e está ausente na Síndrome de Lynch, podendo ser usado para diferenciar os cânceres esporádicos do CCR da SL. A mutação do gene *MLH1*, também está presente no mecanismo de instabilidade microsatélite do câncer endometrial.^{32,125,131,132,133,134} Em 2005, Jass¹¹⁵ relatou o adenoma serrilhado como precursor do CCR, através do fenótipo de metilação das ilhas CpG (CIMP) e mutação *BRAF*, em cerca de 20% de todos os CCR.¹¹⁵ Atualmente, 30% (20% - 35%) de todos os casos de CCR são reconhecidos como derivados da via da neoplasia serrilhada.^{119,135,136}

Estudos recentes demonstram que o CCR esporádico/CIMP se desenvolve a partir da via de neoplasia serrilhada:

A via CIMP, participa da gênese do CRC esporádico, que possui as seguintes lesões neoplásicas precursoras: (veja capítulos 1, 2 e 11)

1- **Adenoma serrilhado séssil (SSA)** atualmente denominado **Lesão Serrilhada Séssil (LSS)**, de acordo com a 5ª edição da Classificação da OMS 2019 (*WHO Classification of Tumours Editorial Board*).

In: Digestive system tumours. 1. 5th edition. Lyon - France: International Agency for Research on Cancer: Serrated Polyposis, 2019 p 532-5344. <http://publications.iarc.fr/> 579): que é a lesão principal da via serrilhada em CCR-CIMP-H e

2- Adenoma serrilhado tradicional (TSA - Traditional Serrated Adenoma): que representa menos de 1% dos pólipos colorretais, geralmente sob forma de pólipo séssil ou pediculado.^{32,125,134,137,138,139,140,141} A LSS se apresenta geralmente sob forma de lesão plana, derivada do fenótipo metilador das ilhas CpG (CIMP), associada à metilação da região promotora do gene MLH1 (MLH1 metilado) ou do gene MGMT (MGMT metilado) e mutação do gene BRAF, com tendência à localização em cólon proximal, evoluindo para o CCR esporádico MSI-H, em indivíduo com idade mais avançada.^{16,32,125,134,137,138,139,140} O TSA, no entanto, extremamente raro, pode ser MSI ou MSS e é derivado de três mecanismos. 1- BRAF mutado e CpG ilha metilador fenótipo (CIMP)-alto, que predominam em cólon direito, ou 2- mediado por mutação KRAS com CIMP-baixo, que predomina em cólon esquerdo, ou 3- BRAF e KRAS selvagem.^{32,119,120,123,125,126,127,128} Possui um risco aumentado de malignidade: 25% dos TSAs têm displasia de alto grau e 8% já têm adenocarcinoma intramucoso no momento do seu diagnóstico.¹⁴²

Hipermetilação do gene de reparo MGMT:

O gene MGMT está localizado no cromossomo 10q26 e codifica a proteína de mesmo nome. A hipermetilação do gene MGMT induz à sua inativação e está correlacionada com a perda da proteína MGMT, com deficiência da enzima (6)-metilguanina-DNA-metil transferase, é também reconhecido como um dos fatores de carcinogênese, aumentando significativamente a gravidade da lesão, representa 27% a 40% dos casos de CCR metastático. É considerado um

biomarcador de metástase e de refratariedade à terapia anti-EGFR. Também pode participar da instabilidade cromossômica, ligada à mutação RAS (NRAS e KRAS, incluindo KRAS G13), apresentando-se, neste caso, com baixo MSI.^{16,32,125,133,134,143}

BRAF gene mutation:

O CRC MSI-H esporádico também pode ser desencadeado pela mutação do gene BRAF (um proto-oncogene que produz a proteína B-raf), presente em 5% a 10% de todos os casos de CCR,^{128,144} e em média em 69% a 78% dos casos de CRC MSI-H com MLH1 metilado.^{17,145} CIMP está altamente associado à via serrilhada, com hipermetilação do promotor MLH1 e frequentemente associado às mutações BRAF com histologia pior diferenciada.¹⁴⁶ A mutação BRAF está geralmente ausente no CCR dMMR/MSI com mutação da linha germinativa da LS, podendo estar presente em apenas cerca de 1% a 2% desses casos.¹²⁶

Em uma recente metanálise, de 95 estudos elegíveis, a prevalência total da mutação do gene BRAF entre as amostras do tumor colorretal primário foi estimada em 10% no mundo (intervalo de confiança - CI de 95%: 8,09–12,22), com heterogeneidade significativa entre as regiões. A prevalência entre as amostras metastáticas foi relatada em 32 estudos realizados entre 12.256 amostras e foi estimada em 6,53% (CI- 95%: 5,09–7,96) para todas as regiões.¹⁴⁹

O gene BRAF V600-E mutado apresenta uma forte correlação positiva entre BRAF V600E e dMMR (46,15% de todos os MSI-H resultaram em BRAF V600E-mutado)¹⁴⁹ e parece ser um evento precoce nos tumores CIMP,^{128,144,149} associado ao pior prognóstico da doença, com sobrevida significativamente inferior do CRC em estadio IV. Está associado ao menor benefício na terapia com anticorpos do receptor do fator de crescimento

anti-epidérmico (EGFR - *anti-epidermal growth factor receptor antibodies*) em CCR metastático,¹²⁵ sendo um fator prognóstico negativo independente para a sobrevivência, em pacientes com câncer de cólon em estágio II e III.¹⁵⁰

A mutação do gene BRAF produz as proteínas mutantes V600E e V600K identificadas no tumor colorretal pela técnica de PCR ou pelo Teste genético Next Generation DNA Sequencing (NGS). A imunohistoquímica também pode ser utilizada, mas apresenta uma menor sensibilidade, pois avalia apenas a proteína V600E. A mutação do gene BRAF geralmente está ausente na síndrome de Lynch (presente em apenas 1% a 2% dos casos)

e é usada para diferenciar o CCR MSI-H da LS do CRC MSI-H esporádico.¹²⁶ Portanto, geralmente, a presença de epimutação de hipermetilação MLH1 e/ou proteína V600E ou V600K Braf, diagnosticadas por IHQ ou PCR, é consistente com câncer esporádico. Teste de mutação BRAF e/ou metilação do promotor MLH1 negativos em CCR-MSI sugerem SL.^{16,32,122,124,125,126,134,139,140,141,151}

Aproximadamente 96% de todas as mutações BRAF são uma transversão do nucleotídeo T1799A no exon 15, o que resulta em uma substituição do aminoácido valina: V600E.¹⁵² Uma metanálise recente, demonstrou que os tumores com mutação BRAF V600E surgem mais

Diferenças na carcinogênese do câncer colorretal com instabilidade microssatélite (CCR-MSI)

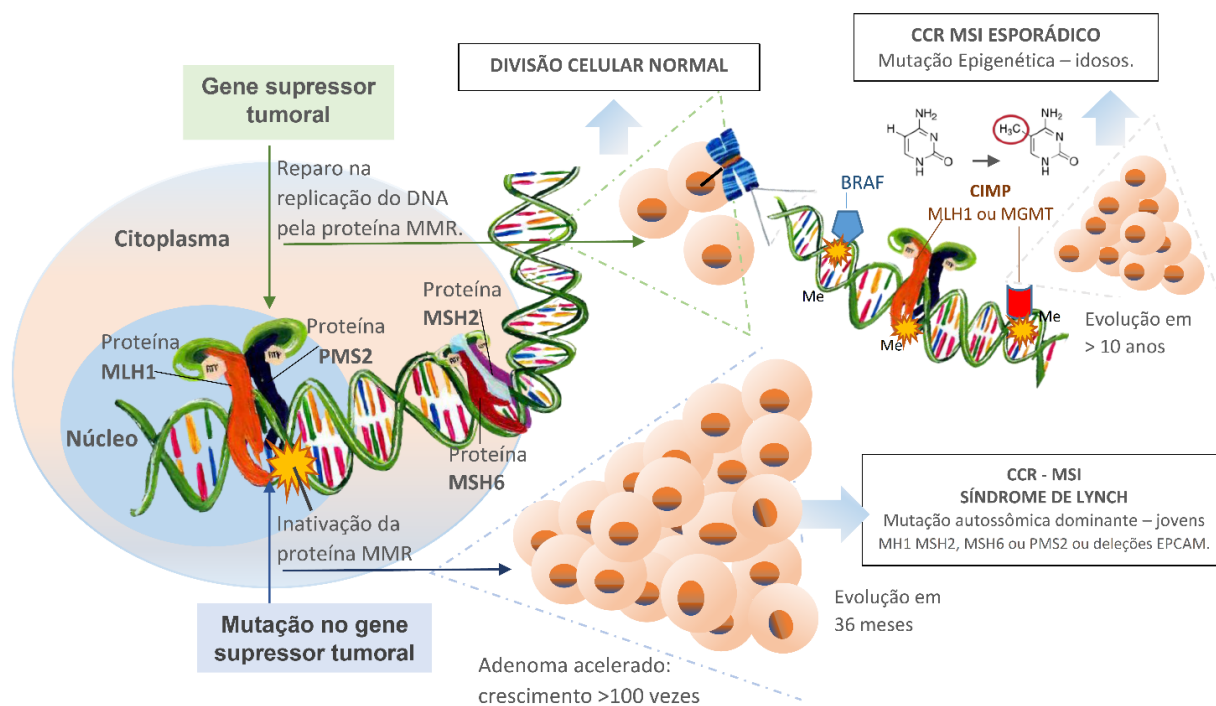


Figura 10 – Diferenças na carcinogênese entre CCR MSI esporádico do CCR por dMMR da Síndrome de Lynch. 1- CCR esporádico com alta MSI: mutação epigenética do proto-oncogene BRAF associado ao CIMP (fenótipo metilador das ilhas CpG) por hipermetilação do gene MLH1 e raramente MGMT, predominando em idosos, evolução para câncer em > 10 anos, sendo mais acelerada após a participação da via CIMP, sendo mais frequente a via serrilhada. 2- CCR MSI na Síndrome de Lynch – inativação dos genes de reparo mismatch, induzindo ao adenoma acelerado com evolução para o câncer em 18 a 36 meses. A mutação BRAF e a hipermetilação do gene MLH1 estão ausentes na Síndrome de Lynch.

Arte gráfica: Bicalho F Assis, RV. Adaptado da arte de Santos Louro, Luana.

comumente das lesões serrilhadas, principalmente no cólon direito, com maior incidência em mulheres em idade >60 anos, geralmente com padrão histológico do tipo mucinoso e pouco diferenciados.¹⁵³

Diagnóstico diferencial entre CCR MSI-H esporádico e CCR MSI-H secundário à dMMR na SL:

Portanto, para o diagnóstico diferencial entre o CRC MSI-H esporádico e o CRC MSI-H em SL, em caso de testes para MSI positivo (IHQ ou Teste MSI por PCR), complementar com (Figura 10):

1- Teste de mutação do gene BRAF:

Geralmente ausente na SL. A abordagem da técnica de PCR é preferida, pois avalia as proteínas V600E e V600K, ou por teste genético individual NGS, sendo esta técnica mais eficaz, mas de alto custo. A imunohistoquímica (IHQ) para a mutação BRAF avalia apenas a proteína V600E e tem, portanto, uma menor sensibilidade (embora a mutação BRAF/proteína V600E represente a maioria dos casos). O teste para BRAF positivo pode ser utilizado como um marcador de mau prognóstico. Não é recomendado no câncer endometrial.^{16, 154}

2- Teste de hipermetilação do gene MLH1:

determinado pela técnica *Methylation-specific PCR* (MSP) / MS-MLPA (*methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification*). Quando positivo, no CCR ou no câncer de endométrio, indica a presença da mutação epigenética do gene MLH1 metilado do CCR MSI-H esporádico e exclui a síndrome de Lynch.^{16,17,125} Cerca de 10% a 15% dos cânceres de cólon esporádicos exibem

IHQ anormal e são MSI-H, sendo mais frequente a metilação anormal do gene MLH1 que a mutação germline dMMR do gene MLH1 da LS.¹⁷ Estudos recentes questionaram o Teste de Hipermetilação positiva para mutação MLH1 como um critério de exclusão da SL, quando na presença de história familiar sugestiva, sendo sugerido realizar o teste genético após imunohistoquímica anormal para qualquer uma das proteínas MMR.^{16,17}

3- Teste de hipermetilação MGMT:

pode estar presente em CCR H-MSI esporádico e está ausente na Síndrome de Lynch. Também determinado pela técnica *Methylation-specific PCR* (MSP) / MS-MLPA.^{32,125,133,134}

Se o teste de hipermetilação for negativo para MLH1 e BRAF, encaminhar o paciente para aconselhamento genético e teste genético de confirmação para SL, preferencialmente pela técnica NGS (mais eficaz) ou MLPA.¹⁶

Em 2017, o American Joint Committee on Cancer recomendou o teste de MSI para todos os pacientes com CCR e câncer gástrico.³⁶ Algumas diretrizes também recomendam a verificação de tumores para a mutação RAS (NRAS e KRAS, incluindo KRAS G13) e mutação BRAF em todos os pacientes com CRC metastático, como preditores de não resposta aos agentes quimioterápicos anti-EGFR (epithelial growth factor receptor) - por exemplo: cetuximabe, panitumumab, com o objetivo de evitar a falha do tratamento.^{16,32,116,123,125,134,140,141,143}

Diferenças principais na carcinogênese colorretal (Figuras 9 e 10):

1. Instabilidade cromossômica: o CCR esporádico - MSS (microsatélite estável) é derivado do adenoma tubular;

2. Instabilidade microsatélite da síndrome de Lynch: o CCR MSI-H -dMMR é derivado do adenoma tubular com MSI;

3- Instabilidade microsatélite epigenética – via CIMP ou BRAF: o CRC MSI-H esporádico derivado das lesões serrilhadas; Lesão serrilhada sésil ou adenoma serrilhado tradicional.

2.2 - CRC MSI-H in Lynch Syndrome:

A SL representa 3% (2 - 4%) de todos os casos de CCR. Ocorre como resultado da transmissão autossômica dominante da mutação genética de um dos genes de reparo mismatch (*incompatibilidade*) (MMR): MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ou através de deleções do EPCAM. Os genes de reparo Mismatch (MMR), por meio de suas proteínas de reparo correspondentes, são responsáveis por corrigir os erros do processo de duplicação nas sequências repetidas do DNA, denominadas regiões microsatélites (onde um único nucleotídeo ou repetições de sequência curta participam na replicação do DNA). Mutações genéticas dos genes MMR induzem à inativação ou perda da função desses genes, com consequente perda da expressão de suas proteínas MMR correspondentes, levando à incompatibilidade (*mismatch*) dos nucleotídeos e falha no reparo das sequências repetidas do DNA, com consequente instabilidade nas regiões microsatélites, denominadas MSI. **(Figura 1).**

A MSI está presente em 95% dos tumores colorretais e em 40% - 80% dos adenomas em pacientes com síndrome de Lynch. Portanto, nem sempre podemos diagnosticar MSI em adenomas de pacientes com esta síndrome.^{16,26,32}

Conceito de adenoma acelerado: A MSI altera o crescimento e a morte celular, aumentando em 100 vezes a frequência das mutações em células

normais, e é caracterizada por sua carcinogênese acelerada, com o conceito de “adenoma acelerado”, conforme descrito por Ionov e cols.⁶⁶ em 1993.^{16,66,155,156} Na Síndrome de Lynch, o adenoma pode se apresentar, no momento do diagnóstico inicial, com histologia vilosa ou com displasia de alto grau, com rápida progressão para malignidade, em um período de 35 meses, em comparação com 10 a 15 anos no CCR esporádico.^{38,39,41,66} **(Figura 10).**

A maioria das lesões neoplásicas na Síndrome de Lynch se apresenta sob forma de neoplasia epitelial não polipoide (lesão plana) pequena, em cólon direito, o que aumenta o risco de falha diagnóstica e de câncer de intervalo. Considerando essas particularidades, recomenda-se prevenir o Câncer da Síndrome de Lynch por meio da colonoscopia de alta resolução. Existem muitas diretrizes diferentes, mas em geral é recomendado iniciar a colonoscopia em portadores da SL, aos 20-25 anos de idade, a cada 1-2 anos, podendo variar de acordo com o tipo de mutação da linha germinativa, começando mais tardiamente para mutação PMS2 na ausência de um importante histórico familiar de CCR.¹⁶

Na SL, o CCR predomina em cólon direito, com aumento do risco de câncer sincrônico (presença de outro tumor primário em período de até um ano) ou metacrônico (outro tumor primário após o período de um ano),^{16,55,63,66,68} apresentando-se com MSI-H, de histologia mucinosa, geralmente com células em anel de sinete e com reação linfocítica Crohn’s-like. Apesar de sua carcinogênese acelerada, está associado a um prognóstico mais favorável e a uma menor incidência de metástases. Pacientes em estágio IIA geralmente não se beneficiam da quimioterapia.¹⁶

DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE LYNCH:

O diagnóstico da SL baseia-se na presença dos Critérios Clínicos de Amsterdã II, Critérios de Bethesda Modificado ou nos Modelos de risco preditivos computadorizados, que também podem ser usados.

Os casos suspeitos devem ser encaminhados para testes de triagem de MSI adicionais no tumor como: Teste PCR-MSI ou Imunohistoquímica para proteínas MMR (que pode ser realizado no bloco de parafina armazenado no laboratório), seguido, conforme o resultado, de aconselhamento genético e Teste genético. Para confirmar a Síndrome de Lynch, a identificação da mutação genética é obrigatória. O Teste Universal MSI no tumor, para identificação de deficiência de reparo mismatch (dMMR) (preferencialmente através da imunohistoquímica), é atualmente recomendado para qualquer novo diagnóstico de tumor colorretal^{16,84} ou endometrial, com finalidade de orientar o teste genético para a SL. O teste BRAF V600E e V600K é recomendado apenas para o CCR, se positivo traduz baixa probabilidade de SL.¹⁶

Atualmente alguns websites auxiliam na orientação do diagnóstico, vigilância e tratamento personalizados da LS, de acordo com a medicina baseada em evidências. Como exemplo, o banco de dados do web site www.PLSD.eu orienta quanto ao risco cumulativo de câncer por idade, variante genética e sexo em portadores sujeitos à colonoscopia (Gráfico 1) e o site do banco de dados InSiGHT (<https://www.insight-group.org/variants/databases/>) fornece interpretação de todas as variantes, sejam novas no banco de dados ou aquelas para as quais há dados extras disponíveis. As classificações do Variant Interpretation Committee (VIC) podem ser pesquisadas diretamente em www.insight-database.org/classifications.⁸³

BIOMARCADORES MOLECULARES E EXAMES COMPLEMENTARES DE INSTABILIDADE MICROSATÉLITE.

O rastreio (“*screening*”) da instabilidade microssatélite deve ser realizado no tumor colorretal ou endometrial do paciente suspeito e, eventualmente, no adenoma colorretal. No entanto, a ausência de MSI em adenomas não deve ser um critério de exclusão, conforme demonstrado por Dabir e cols, em 2019, em revisão sistemática e metanálise.^{16,40} São recomendados na presença dos Critérios Amsterdã II ou dos Critérios Bethesda Modificado ou na presença de alta probabilidade de SL, por meio de modelos preditivos online ou, mais recentemente, através do Teste Universal. O Teste Universal pode ser realizado através do Teste MSI-PCR ou Imunohistoquímica (IHQ) para avaliar a expressão de proteínas de reparo de mismatch, ausentes no tumor, em casos de mutações genéticas (inativação) dos genes MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2.¹⁶

Estudos de testes moleculares de todos os casos de CCR revelam que até 28% dos pacientes com SL não seriam diagnosticados, se fossem considerados os Critérios de Bethesda Modificado, considerados altamente sensíveis e os mais liberais.²⁴

Estudos comprovam que a IHQ para proteínas MMR e o Teste MSI-PCR são custo-efetivos.¹⁴⁵ O status de MSI também pode ser determinado como um marcador prognóstico no CCR e tem implicações preditivas de resposta ao tratamento.^{63,157} (*ver capítulo específico neste livro: Tratamento oncológico do CCR com MSI-H na SL e em CCR MSI-H esporádico*).

Após a confirmação da presença de MSI no tumor, o paciente deve ser encaminhado para Aconselhamento Genético e Teste Genético. Se o tumor não puder ser analisado, o teste genético deve ser feito no paciente-índice ou em seus

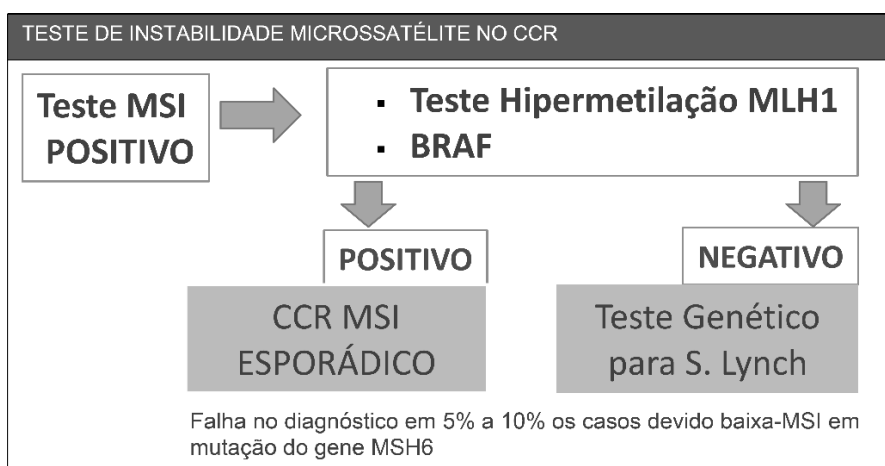


Figura 11 – Teste de Instabilidade Microsatélite no CCR ou endométrio no diagnóstico diferencial entre Síndrome de Lynch e CCR MSI esporádico.

parentes de primeiro grau. Os pacientes que atendem aos Critérios de Amsterdã II podem ser encaminhados diretamente para o teste genético. Sabemos, no entanto, que 15% a 25% dos casos de CCR MSI-H podem ser de origem esporádica e devem ser diferenciados da SL, pela presença do fenótipo de hipermetilação das ilhas CPG (CIMP) através da mutação epigenética do gene MLH1, ou MGMT ou pela presença de mutação do proto-oncogene BRAF, ausente na síndrome de Lynch.^{32,125,134}

1-Teste de Instabilidade Microsatélite (Teste MSI-PCR) - Realizado pela técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR - *polymerase chain reaction-based*) no bloco do tumor fixado em formalina (FFPE - Formalin-Fixed Paraffin-Embedded) de um paciente com suspeita de SL. É realizado através da análise do Painel NCI (*National Cancer Institute*), que utiliza dois marcadores mononucleotídeos (BAT25, BAT26) e três marcadores dinucleotídeos (D2S123, D5S346 e D17S250). Considera-se positivo para MSI quando:

- **Alta Instabilidade Microsatélite (MSI-H)** MSI presente em dois dos 05 marcadores ($\geq 30\%$);

- **Baixa Instabilidade de Microsatélites (MSI-L)** MSI presente em apenas um marcador ($<30\%$);
- **Microsatélite estável (MSS)** na ausência de MSI nos 05 marcadores.

Um estudo de 1.058 pacientes diagnosticados com CCR, avaliados com o Teste MSI, relatou que os marcadores de mononucleotídeos com dinucleotídeos do painel NCI podem ter especificidade mais baixa do que o painel com 5 marcadores de mononucleotídeos (BAT26, BAT25, NR21, NR22 e NR24) para detecção da MSI. A sensibilidade foi de 76,5% e o valor preditivo positivo de 65% para o painel NCI em comparação com 95,8% e 88,5% no painel de 5 mononucleotídeos, respectivamente.¹⁵⁸ Portanto, os marcadores dinucleotídicos podem ser menos específicos do que os marcadores mononucleotídicos de MSI, como citado no painel do Guideline NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) em 2018 e 2020.^{16,17}

Estudo anterior demonstrou que a sensibilidade do Teste de MSI-PCR é de cerca de 89% para mutações em MLH1 e MSH2, com menor a sensibilidade, cerca de 77%, para as mutações MSH6 (e PMS2), com especificidade de 90,2%,

sendo considerado custo-eficiente.^{24,159} Estudo recente de Hampel H e cols confirmou a alta sensibilidade de 91,4% e especificidade de 94,8% para o Teste MSI-PCR, quando comparado ao Teste de sequenciamento no tumor (100% e 95,3% respectivamente).¹⁶⁰ Coelho H e cols em recente metanálise demonstraram que a falta de um padrão universal na realização do Teste MSI pode refletir nos resultados das amostras do estudo, com variação da sensibilidade (66,7% a 100,0%) nas análises primárias. A escassez de estudos semelhantes impossibilita a investigação estatística de fatores que afetam as estimativas de sensibilidade e especificidade deste teste.¹⁶¹ O recente painel do Guideline NCCN em 2020¹⁷ relata uma especificidade de 90,2% e uma sensibilidade de 85% para a detecção de LS por métodos baseados Teste MSI por PCR.¹⁷

Estudos recentes têm demonstrado uma heterogeneidade nos resultados de MSI no tecido conforme localização intratumoral ou intertumoral, em CCR esporádico, devido à presença de subclones com genótipos distintos no mesmo tumor. Na LS, todas as células tumorais devem ser MSI por dMMR, sem heterogeneidade. Para um teste de boa qualidade, a amostra deve incluir >20% das células tumorais. Em casos de discordância, o teste deve ser repetido.^{162,163}

Há uma taxa de resultados falso-negativos de 5% a 15% com o Teste MSI.¹⁷ Pacientes com mutação do gene MSH6 podem ter CCR com baixo fenótipo MSI (MSI-L) ou microssatélite estável (MSS), o que pode induzir ao diagnóstico incorreto pelo Teste MSI-PCR. Portanto, um Teste MSI-PCR negativo não pode ser considerado como diagnóstico de exclusão da SL.^{102,103} Indivíduos com alta suspeita de síndrome de Lynch que têm teste de instabilidade de microssatélites tumorais (PCR) negativo podem ser encaminhados para teste

genético, devido a probabilidade de diagnóstico incorreto na mutação MSH6.^{16,102} (**Figura 11**).

2- Teste de Imunohistoquímica para proteínas

MMR - A mutação genética induz ao silenciamento do gene MMR e à perda da expressão de sua proteína correspondente. A IHQ é realizada no tumor (CCR ou endométrio) ou adenoma do paciente suspeito, através de anticorpos monoclonais que avaliam a expressão das proteínas de reparo mismatch, por meio dos heterodímeros MSH2-MSH6 e MLH1-PMS2. A ausência da expressão da proteína de reparo MMR (resultado negativo/anormal para a proteína MMR) demonstra a presença da mutação do gene correspondente, levando ao teste genético individualizado para confirmação da mutação genética identificada, reduzindo o custo.^{16, 164}

A interpretação da IHQ é feita pela análise de seus heterodímeros, da seguinte forma: (Figura 12)^{16, 164}

- **Heterodímeros MSH2 / MSH6:** Na ausência de proteínas MSH2 / MSH6, considere a maior probabilidade da mutação do gene MSH2. Se houver perda seletiva da proteína MSH6, com positividade da proteína de seu parceiro MSH2, considere a mutação do gene MSH6.

- **Heterodímeros MLH1 / PMS2:** Na ausência de proteínas MLH1 / PMS2, considere a mutação do gene MLH1. Se a perda seletiva da proteína PMS2 com positividade para a proteína MLH1, considere sugestivo de mutação PMS2.¹⁶ (**Figura 12**).

A imunohistoquímica para proteínas MMR tem correlação direta com o Teste MSI, como relatado por Lindor e cols em 2002,¹⁶⁴ com especificidade de 100% para tumores MSI-H e 96,7% para tumores MSS e MSI-L.^{9,16} Um estudo do EGAPP (*Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention*) e EWG (*Working Group*) em 2009,¹⁴⁵ mostrou

sensibilidade no teste MSI de 77% a 89% e na imuno-histoquímica para proteínas MMR de

83%, com 90% e 89% de especificidade, respectivamente.^{16,145} No entanto, a sensibilidade pode variar de acordo com a mutação genética: A sensibilidade do Teste de MSI entre aqueles com mutações MLH1 ou MSH2 é de 80-91%, e de 55-77% para as mutações MSH6 ou PMS2; com especificidade de 90%. A sensibilidade do Teste de IHQ, independentemente do gene MMR

envolvido, é de 83% e a especificidade é de 89%. A imunohistoquímica é atualmente o método de escolha, por ser mais eficaz do que o Teste MSI, pois pode indicar a mutação genética e permite o diagnóstico da mutação MSH6 com fenótipo MSI-L ou MSS.^{84,159}

Os clássicos Testes de IHQ – para deficiência das proteínas MMR (dMMR) e Teste MSI-PCR seguido pelo Teste BRAF, para CCR e endométrio, são reconhecidos como os testes ideais para avaliação

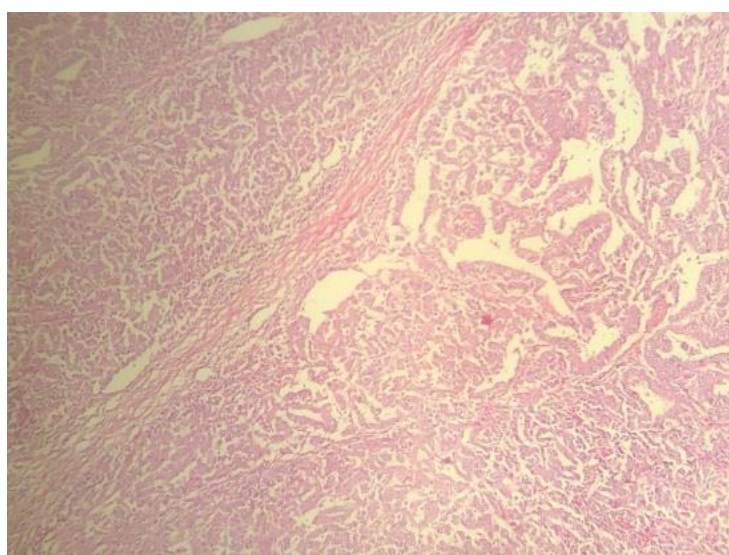
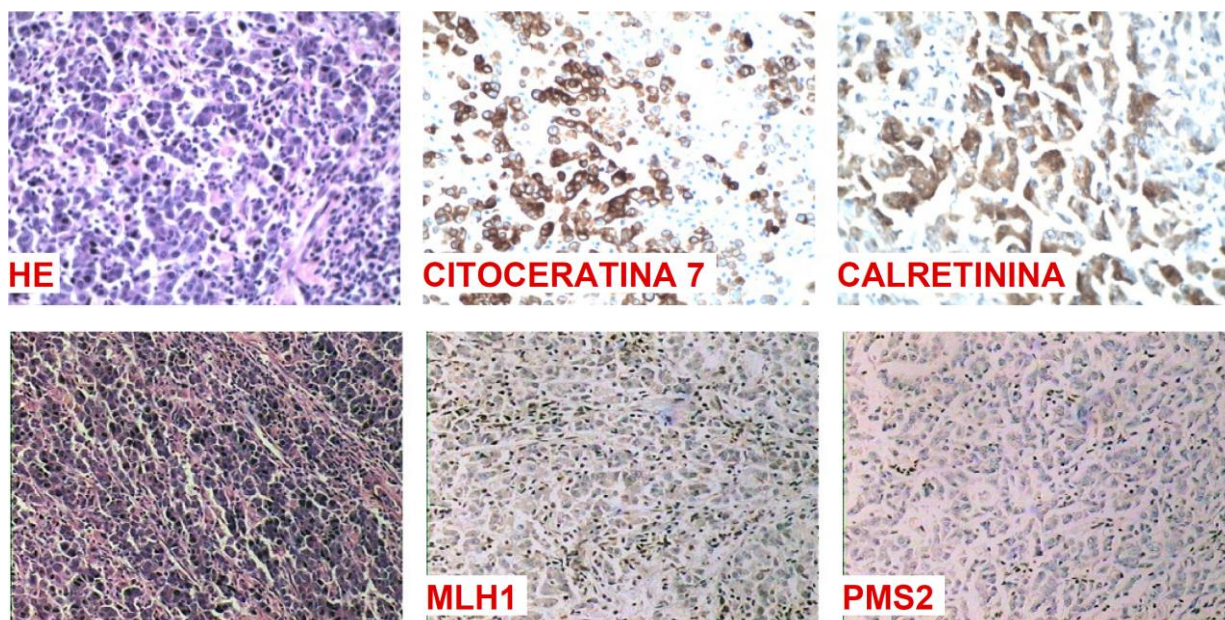


FIGURA 12 - IMUNOHISTOQUÍMICA (IHQ). Paciente masculino, 39 anos, filho adotivo, família desconhecida, com dor abdominal aguda. Carcinoma do tipo medular indiferenciado 6,5 cm em ceco - Estádio III B. **IHQ:** anormal para proteínas MMR MLH1 e PMS2, compatível com Carcinoma Medular MSI-H, com provável mutação no gene MLH1 – confirmada por teste genético. BRAF V600E e V600K por PCR negativo. **Teste Genético NGS** confirmou a mutação somática patogênica em MLH1.

CORTESIA – IAGE – Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia e Laboratório Virchow – Vitória – ES – Brasil.

de portadores de LS, devido à sua alta sensibilidade 89,7% e 91,4%, respectivamente, e alta especificidade de 94,6% para IHQ e de 94,8% para o Teste MSI, quando comparado ao Teste genético de sequenciamento no tumor (sensibilidade 100% e 2018.¹⁶⁰

A IHQ é mais comumente realizada devido sua viabilidade e menor custo. No entanto, é importante observar algumas de suas limitações no diagnóstico da síndrome de Lynch:

- A IHQ para proteínas MMR pode ser falso-negativa em 5 a 10% dos casos. Em caso de alta suspeita de SL com IHQ normal, o teste genético deve ser realizado.^{16,17}
- Em teste de IHQ anormal para proteínas dMMR (perda da proteína): MSH2, MSH6 e PMS2, é recomendado encaminhar o paciente diretamente para aconselhamento e teste genético. No entanto, em caso de resultado anormal para proteína MLH1 (perda da MLH1), é recomendado complementar com o teste de hipermetilação MLH1 (MS-MLPA) para excluir CRC MSI-H esporádico secundário à mutação MLH1 metilada. Uma boa alternativa em IHQ anormal com perda de MLH1 é realizar o teste BRAF (que muitas vezes está associado à hipermetilação de MLH1). A Proteína BRAF V600E positiva é consistente com CCR esporádico.¹⁷

- Se Teste BRAF proteína V600E negativa ¹⁷ ou Teste de hipermetilação MLH1 negativo, encaminhar o paciente para Aconselhamento e Teste Genético para confirmar a Síndrome de Lynch. Porém, estudos recentes sugerem que na presença de história pessoal ou familiar de Critérios Clínicos para Síndrome de Lynch, o Teste Genético pode ser realizado diretamente, sem a realização do teste de hipermetilação do gene MLH1, devido a possibilidade de falha diagnóstica.¹⁶
- O câncer endometrial esporádico também pode apresentar MSI por meio da hipermetilação do gene MLH1 e deve ser testado.¹⁶
- A imunohistoquímica para proteínas MMR deve ser realizada em material de biópsia de tumor retal antes da radioterapia e quimioterapia neoadjuvante, devido à possibilidade de falha diagnóstica, principalmente em indivíduos com a mutação MSH6.^{16,17,165,166} A hipóxia e o baixo pH do tecido causados pela quimiorradiação podem selecionar células com deficiência de MMR. Entretanto, alguns estudos relatam que eles não alteram a expressão do MLH1, MSH2 e PMS2. Além disso, estudos sugerem que a quimioterapia e a radioterapia neoadjuvantes podem alterar a expressão da proteína MSH6 no CRC MSS, no Teste IHC, relacionada à diminuição das taxas de divisão celular e indução do estado de repouso. Este fato pode induzir ao diagnóstico incorreto de CRC-MSI, alterando o tratamento quimioterápico

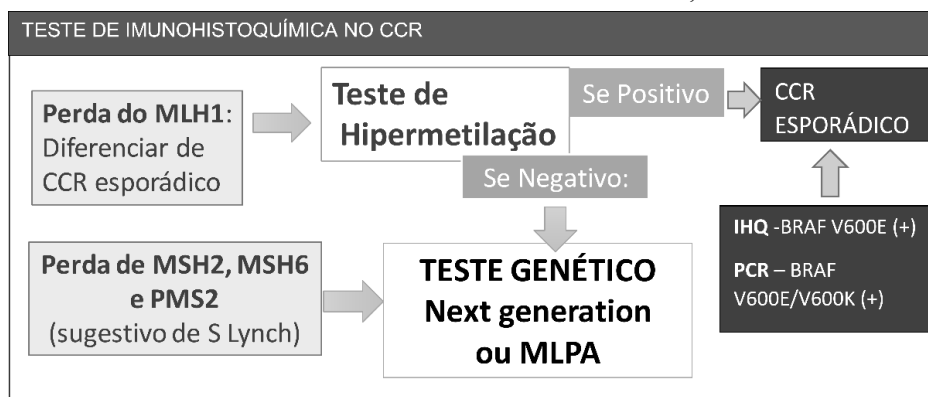


Figura 13 – Teste de Imunohistoquímica no tumor para diagnóstico do CCR-MSI e diferenciação entre Síndrome de Lynch e CCR MSI esporádico. Na presença de critérios clínicos, o teste de hipermetilação positivo não deve ser interpretado como preditivo definitivo de exclusão da SL.

e a investigação de Síndrome de Lynch desnecessária. Parece que o status do Teste MSI-PCR permanece inalterado após a quimioterapia ou

- Quimiorradiação, sendo atualmente o teste mais confiável, neste caso.^{166,167,168}

A sensibilidade e especificidade da IHQ para proteínas MMR em neoplasias sebáceas na Síndrome de Muir-Torre é menor do que no CCR, em pacientes com SL. Resultado falso positivo é relatado em 56% dos casos.¹⁶⁹ A sensibilidade e especificidade, em comparação ao CCR é 85% vs 92% - 94% e 48% vs 88% - 100%, respectivamente.¹⁷

O teste BRAF V600E ou V600K positivo exclui o diagnóstico de CRC MSI-H esporádico.^{16,17}

CCR MSI-H Esporádico (Lesões serrilhadas)	CCR MSI-H da SL (Adenoma tubular acelerado)
15 a 25% dos casos de CCR	03% dos casos de CCR
Idosos > 65 anos	Jovem >20 anos (Média de idade de 45 anos)
Sem história familiar de CCR	História familiar de CCR
Evolução para o câncer: em 10 anos	Evolução para câncer em 35 meses
Mutação epigenética: CIMP - Metilação MLH1/ MGMT Mutação BRAF	Mutação genética autossômica dominante (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) ou deleções EPCAM

GRÁFICO 2- Diagnóstico diferencial: CCR MSI esporádico vs SL.

Em conclusão, para o diagnóstico diferencial entre CRC-MSI-H da SL e CCR-MSI-H esporádico e encaminhamento para teste genético (GRÁFICO 2): após avaliação dos critérios clínicos de Amsterdã II ou de Bethesda Modificado ou alta suspeita em modelos preditivos

online, realizar pesquisa de MSI no tumor do paciente por meio do Teste MSI-PCR ou Imunohistoquímica para as proteínas MMR MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. A IHQ é mais econômica devido a falha do teste MSI em diagnosticar a mutação do gene MSH6 (que pode se apresentar com baixo fenótipo MSI no tumor).

Para diferenciar a SL do CCR MSI-H esporádico, em casos de Teste MSI-PCR positivo ou IHC com perda de expressão da proteína MMR em tumor colorretal ou extracolônico (endométrio) realizar: Se teste MSI-PCR positivo ou IHQ anormal para MLH1 (perda da proteína MLH1), pode ser utilizado o teste BRAF (V600E e V600K) preferencialmente por PCR ou IHC (proteína Braf V600E); se positivo, exclui a SL. BRAF não é realizado em câncer endometrial.^{16,154}

Em IHQ anormal com perda de expressão de uma das proteínas MMR para mutação MSH2, MSH6 e PMS2, recomendar o teste genético diretamente. Se Teste MSI-PCR positivo ou IHQ anormal com perda da proteína MMR MLH1, com Teste BRAF negativo, encaminhar o tumor para teste de hipermetilação do gene MLH1 (por MS - MLPA); se Teste de hipermetilação MLH1 positivo, indica baixa probabilidade de Síndrome de Lynch. Alguns estudos sugerem, entretanto a realização de teste genético sem teste de hipermetilação do gene MLH1 ou mesmo em teste de hipermetilação positivo em famílias com alta suspeita de CRC hereditário.^{16,125} Se teste de hipermetilação MLH1 e BRAF negativos, encaminhar o paciente para aconselhamento genético e teste genético NGS (teste de sequenciamento de última geração, mais eficaz) ou técnica de MLPA, para confirmação do LS.^{16, 17}

Vários estudos confirmam que a estratégia de IHQ é custo-efetiva. As diferenças do CCR MSI-H esporádico de CCR-MSI-H-dMMR da SL.^{170,171,172} podem também ser detectadas por meio de análise de bioinformática de NGS. Entretanto, protocolos



Figura 14 - A Síndrome de Lynch deve ser investigada em famílias com câncer de endométrio ou outro tumor extracolônico ligado à Síndrome de Lynch diagnosticados antes dos 50 anos de idade, independente do histórico pessoal ou familiar de CCR. Paciente sexo feminino, portadora de Síndrome de Lynch – Mutação MSH6, em seguimento por colonoscopia desde os 40 anos de idade, sem adenoma colorretal, com Lesão Serrilhada Séssil em cólon direito, aos 50 anos de idade. Histórico pessoal de câncer de ovário aos 38 anos de idade e histórico familiar exclusivo de câncer de ovário. CORTESIA – IAGE – Instituto avançado de Gastroenterologia e Endoscopia e Laboratório Virchow- Vitória – ES – Brasil.

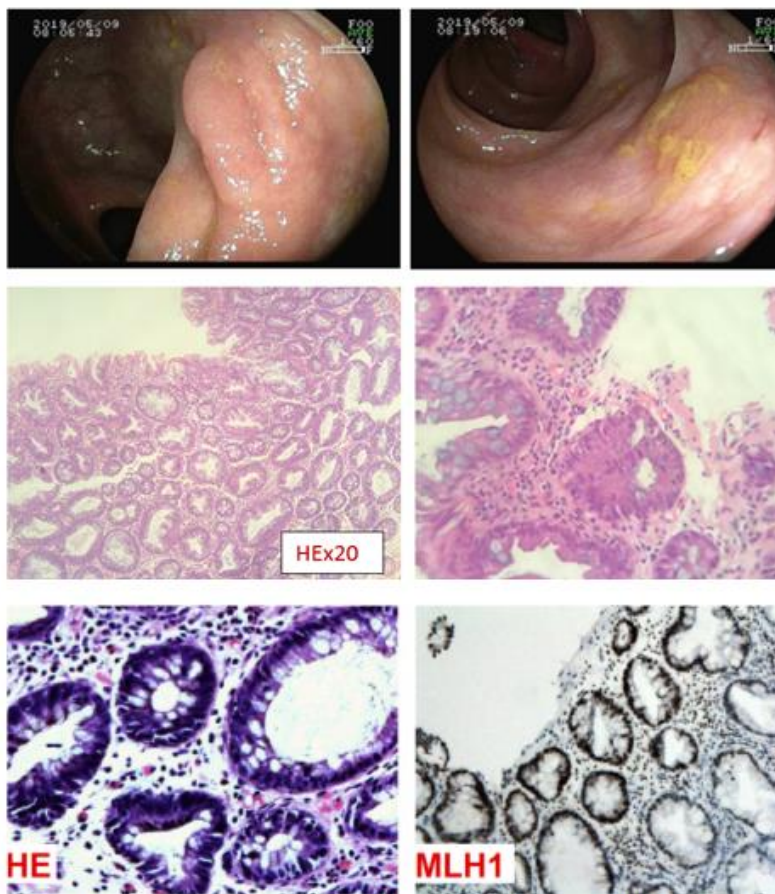


Figura 15 – Sobreposição: pacientes portadores de Síndrome de Lynch, também podem desenvolver CCR esporádico por outras vias: tradicional CIN ou alternativa CIMP e BRAF. Mulher, 22 anos de idade, membro de família com critérios de Amsterdã, com alta penetrância para CCR e câncer de endométrio. Portadora de Síndrome de Lynch com mutação MSH2, apresentou duas lesões serrilhadas séssis no cólon direito, um delas com displasia

Imunohistoquímica: negativa para MSI (normal para proteínas MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).

BRAF – V600E (PCR) positivo.

Teste de hipermetilação MGMT (PCR) negativo.

CORTESIA - IAGE - Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia e Laboratório Virchow- Vitória - ES - Brasil. – ES – Brasil.



de bioinformática sofisticados são necessários, mas não requer um teste de confirmação MSI. Mais estudos são necessários para determinar a sua sensibilidade e especificidade em comparação com Teste de IHQ-MMR e Teste MSI-PCR.¹⁷

A ausência de histórico pessoal ou familiar de CCR, na presença de tumores extracolônicos ligados à Síndrome de Lynch, diagnosticados em idade jovem (< 50 anos), não exclui esta doença, podendo ocorrer ocasionalmente em famílias portadoras de mutação em genes de reparo de menor penetrância para CCR. (Figura 14).

Como citado anteriormente, a sobreposição de vias de carcinogênese (CIMP e CIN e MSI) também pode ocorrer em pacientes portadores da Síndrome de Lynch.^{118,119} A ausência de instabilidade microssatélite (por IHQ ou Teste MSI) em CCR de um membro familiar de família que preenche os critérios clínicos de Amsterdã II ou de Bethesda Modificado não exclui o diagnóstico de CCR. Neste caso, recomenda-se investigar os outros familiares não testados. Lembramos ainda que que

um paciente portador de Síndrome de Lynch pode, ocasionalmente, desenvolver o CCR por outra via de carcinogênese CIN ou via serrilhada (Figura 15).

TESTE UNIVERSAL PARA MSI:

A complexidade da pesquisa familiar e a baixa sensibilidade dos Critérios Clínicos de Amsterdã e Bethesda Modificado para o diagnóstico levaram o Grupo Europeu de Especialistas, reunidos em Mallorca, em 2007, a recomendar o Teste Universal para Pesquisa de MSI no tumor de cada paciente com um novo diagnóstico de CCR em idade <70 anos independente de histórico familiar ou para pacientes >70 anos de idade, na presença dos Critérios de Amsterdã ou de Bethesda Modificado, com o objetivo de reduzir a falha diagnóstica na SL. O Teste Universal é realizado no tumor, através do Teste MSI-PCR ou IHQ para proteínas MMR. Esta recomendação foi reafirmada em 2013 pelo mesmo grupo europeu de Mallorca.^{34,173} (Figuras 13 e 16).

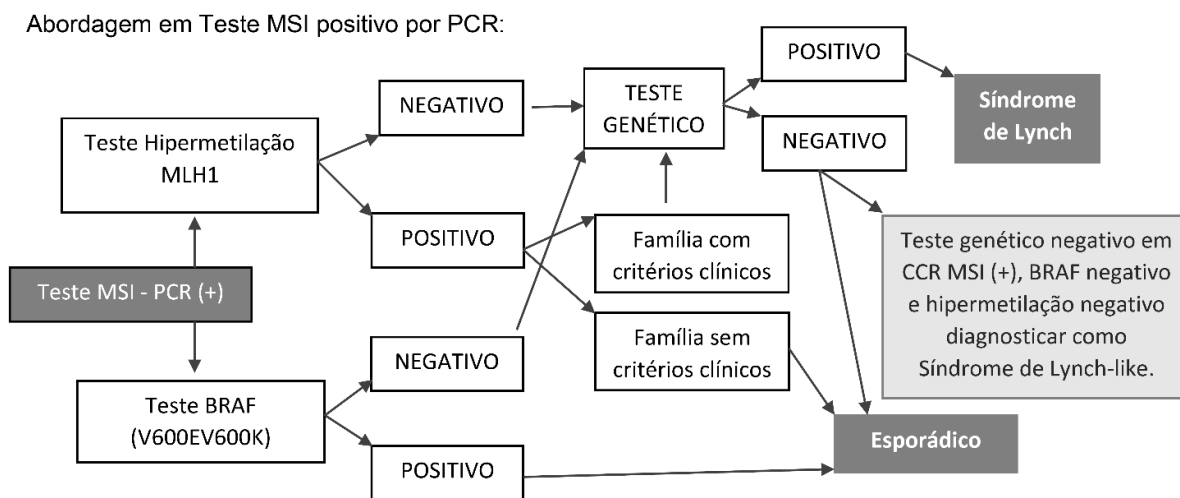


FIGURA 16 – FLUXOGRAMA PARA TESTE MSI POR PCR. O teste universal de instabilidade microssatélite (MSI) é recomendado para todo novo diagnóstico de tumor colorretal e de endométrio, independente da idade ou da presença de critérios clínicos da SL. Entretanto, portadores da mutação MSH6 podem não ser diagnosticados através do teste MSI por PCR devido baixa MSI no tumor, o que ocorre em pelo menos 10% dos casos na SL. Neste caso, a Imunohistoquímica é mais efetiva. Teste BRAF não é recomendado para câncer de endométrio.¹⁷

Benefícios do Teste Universal em LS: O Teste Universal MSI permite o diagnóstico da SL em 3-5% de todos os casos de CCR, confirmando a mutação de um dos genes MMR.^{174,175} Estudos de testes moleculares de todos os CCRs revelam falha diagnóstica de até 28% dos pacientes com SL com análise dos Critérios de Bethesda Modificado, ao invés do Teste Universal.^{24,176,177}

A justificativa de usar o teste universal em CCR é de reduzir a morbidade e mortalidade de parentes de pacientes com LS.^{24,145} O Teste de IHQ entre indivíduos com CCR teve maior sensibilidade para identificação de SL em comparação com outras estratégias, incluindo Critérios de Bethesda, ou em

Estratégia seletiva de testar o tumor de pacientes com CCR em idade ≤ 70 anos ou em paciente mais idosos com Critérios clínicos de Bethesda Modificado. Se o resultado da IHQ para MSH2, MSH6 ou PMS2 forem anormais, confirmar a síndrome de Lynch por teste genético individualizado para a mutação correspondente. Se houver ausência de expressão de MLH1, prosseguir com Teste BRAF ou Teste de hipermetilação do MLH1 para diferenciar o câncer colorretal esporádico do CCR da SL.^{24, 178} Fazer primeiro o teste BRAF V600E. Se o teste BRAF V600E for negativo, faça um teste de hipermetilação do promotor MLH1, que, se negativo, confirmar o diagnóstico da SL por Teste genético.¹⁷⁸

Cerca de 20% de todos os pacientes com CCR apresentam modificação epigenética por metilação do DNA (CIMP), com perda da proteína MMR MLH1 (epimutação), frequentemente associada à mutação BRAF p.V600 e 15% têm MSI ou dMMR, podendo haver sobreposição nessas vias.^{118,119} Portanto, o Teste Universal MSI tem um benefício adicional de diagnosticar pelo menos 15% - 30% dos pacientes com CCR, que apresentam CCR dMMR/MSI esporádico. Destes, são beneficiados cerca de 3% a 5% dos pacientes com CRC-MSI em

estadio de metástase, por estar associado a um pior prognóstico e quimiorresistência ao tratamento padrão (anti-EGFR), permitindo orientar a quimioterapia personalizada^{174,175} e pacientes com CRC MSI em estadio II, devido ao melhor prognóstico do que os tumores MSS, sem necessidade de quimioterapia.¹⁷⁹

Abordagem e custo-eficiência do Teste Universal MSI: Diretrizes recentes relatam sua custo-eficiência para o rastreamento da LS^{16,24,31,32,134} e também para todos os casos de CCR,^{24,171,173,180,181} principalmente se CCR em idade < 70 anos ou em > 70 anos associada à presença dos Critérios de Bethesda Modificado ou em casos de câncer de endométrio em idade < 50 anos.^{24,145} A triagem para incluir pessoas com idade entre 60 - 69 anos identificará um maior número de casos de SL, embora isso requeira um aumento no custo total do programa. Ladabaum e cols.¹⁷¹ concluíram que, no CCR, o Teste de IHQ para proteínas MMR, quando na ausência de expressão da proteína MLH1 (IHQ anormal), seguido pelo teste de mutação BRAF, surgiu como uma abordagem de baixo custo, em pessoas com idade < 70 anos.^{24,171} Além de ser econômico, o Teste Universal para todos os pacientes com CCR detecta quase duas vezes mais casos de SL do que em pacientes mais jovens, com custo-eficiência comparável a outros serviços preventivos¹⁸¹ e com maior sensibilidade no diagnóstico, quando comparado à seleção pelos Critérios Bethesda.¹⁷⁷ Para o diagnóstico da mutação BRAF, a técnica de PCR é preferida, pois identifica a proteína mutante V600E e V600K, em comparação com a IHQ, que avalia apenas a proteína V600E.^{16,32,125,134,139,140,141,151,154}

Se a metodologia utilizada para o Teste Universal for o Teste MSI-PCR, em caso de resultado positivo, utilize o Teste BRAF V600E na sequência. Se Teste BRAF negativo, recomenda-se o Teste de hipermetilação do promotor MLH1, que, se também negativo, está indicado o teste

genético para confirmação da mutação germinativa na SL.¹⁷⁸

Alguns estudos mostram que a triagem universal com IHQ é substancialmente mais econômica do que outras metodologias, e a inclusão do teste de mutação BRAF melhora substancialmente a eficiência, mas que a adição do teste de metilação, na sequência, melhora ainda mais.¹⁸² Entretanto, os estudos são controversos sobre a custo-eficiência da estratégia de inclusão do teste BRAF universal para todos os pacientes com CCR, independente da idade.

O rastreio do CCR para avaliação da dMMR é recomendado na Austrália, para identificação da SL, embora sua custo-eficiência ainda não tenha sido bem avaliada.¹⁸⁴ Em estudo australiano recente, o Teste Universal (com IHQ para proteínas MMR e teste BRAF-V600E) foi custo-efetivo para todos os limites de idade, quando comparado com vigilância colonoscópica a cada 2 anos. Os custos para IHQ com o teste BRAF V600E foi de \$10.645 por paciente identificado com SL reduzindo para \$7.044, quando incluído o paciente e os parentes identificados com SL.¹⁸³ Em outro estudo, sobre os custos do rastreamento da SL, em pacientes com CCR na população australiana, a estratégia do Teste Universal em pacientes com <70 anos de idade foi mais custo-efetiva, devido diagnóstico de maior número de casos, comparado à estratégia de idade >70 anos. Neste estudo, a triagem para SL utilizando a estratégia de IHQ seguida por 1- Teste de metilação MLH1 ou 2- Teste BRAF V600E, se perda da expressão do MLH1, o teste de hipermetilação MLH1 foi mais econômico para todas as idades, do que o teste BRAF, mas com pequena diferença.¹⁸⁴

A estratégia do Teste BRAF V600E apresenta apenas cerca de 75% de eficiência como marcador substituto para o diagnóstico do CCR esporádico com metilação do MLH1 em IHQ com perda de MLH1/PMS2.¹⁸⁵

A custo-eficiência do Teste Universal foi confirmada por recente revisão sistemática sobre avaliação econômica: programas universais baseados em IHQ isoladamente ou em combinação com o Teste BRAF, foram custo-efetivos, quando comparados com nenhum rastreamento e com programas direcionados à idade com cutoff de 70 anos, e também quando comparados com programas direcionados com limites de idade inferior.¹⁸⁶

O Teste Universal MSI permite o diagnóstico da SL (3% dos casos de CCR) e do CCR MSI-H esporádico (15-25% dos casos de CCR), sendo um fator preditivo de não resposta à quimioterapia anti-EGFR, para evitar custos e morbidade devido à falha do tratamento de CRC MSI-H.^{7,24,31,32,140,151} Portanto, nos últimos anos, desde 2009¹⁵⁹ e, principalmente após 2014,^{24,84,130} o Teste Universal MSI, com ou sem BRAF, tem sido aceito, pela maioria dos Guidelines, para todos os pacientes com CCR em idade <70 anos, na ausência de histórico familiar ou em idade >70 anos na presença de história familiar de câncer relacionado à SL.^{130,159} Um estudo relatou que ao utilizar a metodologia de limite de idade de 70 anos, para a triagem da LS, cerca de 15% dos casos LS foram perdidos.¹⁸⁷

Atualmente, o rastreamento universal dMMR é recomendado pela maioria dos Guidelines para todos os casos de câncer colorretal e endometrial, para todo o indivíduo, em qualquer idade, mesmo na ausência de histórico familiar, para maximizar a sensibilidade do diagnóstico da SL e simplificar os processos de seguimento e tratamento. As Diretrizes atuais reafirmam a relação do custo-benefício do Teste Universal MSI, para direcionar o tratamento de quimioterapia ou imunoterapia personalizadas em CRC MSI-H esporádico, como um fator preditivo de não resposta à terapia anti-EGFR.^{7,16,17,32,134,139,141,178,200}

O teste universal MSI também é recomendado para câncer endometrial e câncer gástrico. Entretanto, a adição do teste BRAF é apropriada apenas para amostras de pacientes com CCR.^{16,32,36,200} Há também uma proposta da realização do Teste Universal MSI para pacientes com neoplasias sebáceas para o diagnóstico da Síndrome de Muir-Torre. Segundo o Guideline do Grupo de Mallorca - 2013, o diagnóstico foi considerado positivo em cerca de 14% dos casos testados.^{17,173,188} Portanto, esta estratégia é recomendada no tumor de todo paciente com câncer colorretal ou endometrial, em qualquer idade e independentemente da história familiar de câncer ligado à SL. A IHQ para proteínas MMR: MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, associada ao Teste BRAF (preferencialmente por PCR (V600E e proteína V600K) combinada com a vigilância colonoscópica, é custo-eficiente, o que foi comprovado por estudos regionais recentes.^{16,17,183}

Embora ainda não esteja bem estabelecido, o painel do Guideline NCCN de 2020¹⁷ também recomenda considerar o rastreamento do tumor para a deficiência de MMR para adenocarcinomas: intestino delgado, gástrico, pâncreas, trato biliar, cérebro, bexiga, urotelial e câncer adrenocortical, independente da idade do paciente no momento do diagnóstico.¹⁷

Barreiras para a implementação do Teste Universal: Múltiplas barreiras têm sido identificadas, dificultando a implementação de programas universais de rastreamento da LS. Esses programas requerem um financiamento adequado, cooperação e comunicação interdisciplinar eficaz, para a abordagem do planejamento e triagem, número suficiente de conselheiros genéticos, para garantir que os pacientes em risco de LS sejam identificados, notificados quando resultados anormais e encaminhados para aconselhamento genético e teste genético.^{24,189} O aconselhamento

por médico geneticista não é necessário antes do teste de rotina no tumor. Entretanto, uma infraestrutura multidisciplinar faz-se necessária para lidar com os resultados da triagem.¹⁷ Os laboratórios que realizam os testes MSI-PCR ou IHQ para proteínas MMR devem participar de um programa de controle de qualidade externo reconhecido.¹⁷⁸

Comparado com as estratégias de IHQ no tumor para dMMR, o Teste Universal de painel genético, evitaria apenas mais três mortes ao longo da vida de 2420 portadores de LS, não sendo, portanto, custo-efetivo.¹⁸³ Alguns estudos sugerem que os patologistas assumam a responsabilidade inicial pela solicitação do teste universal MSI para triagem da LS.¹⁹⁰ Um consentimento informado assinado pelo paciente é recomendado para a realização do teste molecular, para diagnóstico posterior.¹⁹¹

Uma melhor adesão às Diretrizes e compreensão da abordagem no diagnóstico da SL são necessárias, aumentando a frequência de encaminhamento adequado de pacientes adequados para o Aconselhamento Genético, reduzindo desta forma o número de pacientes e familiares com SL não diagnosticados. Além da abordagem diagnóstica por meio de critérios clínicos e encaminhamento do CCR e de tumores endometriais para o Teste Universal MSI, é necessário um melhor entendimento da abordagem dos testes de exclusão como o BRAF e o Teste de hipermetilação no CCR MSI-H, com o objetivo de reduzir o custo de encaminhamentos desnecessários para o teste genético, em pacientes com BRAF e testes de hipermetilação positivos, já preditivos para CCR esporádico, para melhorar a custo-eficiência.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO E TESTE GENÉTICO NA LS

O teste genético é utilizado para confirmar o diagnóstico da SL, após a identificação dos

pacientes suspeitos, com base em Critérios clínicos, MSI confirmada por IHQ para proteína MMR ou Teste MSI-PCR e/ou Teste Universal MSI no tumor. A confirmação do Teste Genético reduz a mortalidade e a morbidade em famílias com SL.¹⁴⁵ A identificação da mutação genética em um membro familiar permite também a identificação de outros membros da família afetados, podendo, neste caso, direcionar o teste genético para uma mutação individualizada, com menor custo. Além disto, a identificação pelo teste genético de parentes sem risco da SL os libertará de colonoscopias desnecessárias (justificada pela vigilância de pessoas em risco), reduzindo o custo da vigilância baseado na estratificação de risco.²⁴

O aconselhamento genético é recomendado, antes e após a confirmação do teste genético, para investigação da história pessoal e familiar de câncer colorretal, endometrial e malignidades extracolônicas relacionadas à SL, em três ou pelo menos duas gerações, de modo a fornecer informações sobre a vigilância dos pacientes ou de seus parentes em risco, além da abordagem psicossocial.^{17,41,192}

Devido sua complexidade e diversidade, o aconselhamento genético deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar: Gastroenterologista, Endoscopista, Patologista, Geneticista, Biólogo Molecular, Oncologista, Cirurgião Coloproctologista ou Cirurgião oncológico/Aparelho digestivo, Ginecologista, Psiquiatra e Psicólogo, em um Centro de Medicina com expertise em genética. Henry Lynch e cols. enfatizaram a necessidade da compaixão e confidencialidade na investigação e vigilância do paciente e de seus familiares.^{41,192} O aconselhamento genético pré-teste deve ser avaliado por um especialista em genética para a interpretação dos complexos resultados, inclusive para diferenciar mutações somáticas patogênicas de

variantes de significado incerto - VUS (*variants of unknown significance*).¹⁷

O aconselhamento dos membros da família deve ser considerado. O paciente deve ser incentivado a comunicar à sua família os resultados do teste genético. O atendimento padrão é fornecer ao paciente uma carta detalhada com um folheto de informações para compartilhar com seus familiares, relatando as descobertas do teste de mutação genética e uma descrição de como os testes preditivos funcionam, incluindo a as informações clínicas e de como o teste genético pode alterar o risco do status do câncer de outros membros da família, que podem ter um risco de 50% de apresentarem uma mutação genética. No entanto, a abordagem de identificar os parentes e informá-los do risco apresenta desafios ainda maiores como: relutância do paciente-índice em contatar membros familiares, falta de informações do contato do familiar, falta de recursos dos provedores para auxiliar no rastreamento daqueles familiares em risco e as considerações de privacidade e confidencialidade do diagnóstico do paciente. Entretanto, apesar de recomendado, mais da metade desses parentes não recebe as informações necessárias para o diagnóstico e prevenção.⁴¹

Uma das tarefas mais demoradas do conselheiro genético é a coleta de informações do histórico familiar e a construção de um heredograma. As barreiras à transmissão de informações envolvem problemas de comunicação, em conjunto com atitudes e práticas variáveis entre geneticistas clínicos, experiência local, baixa conformidade com as recomendações de vigilância por parte do paciente, aceitação limitada e custos dos testes genéticos, onde aspectos jurídicos médicos, psicológicos e éticos são identificados.^{41,193}

Alguns estudos demonstraram maior adesão ao teste genético em famílias que participaram de uma **“Reunião de Informação à Família”**: uma oportunidade para a família se encontrar com um

provedor e um conselheiro genético, especialmente para parentes que não sejam de primeiro grau.⁴¹ Um consentimento informado deve ser assinado antes do teste genético, com consulta ao psicólogo, 30 dias antes. O conselheiro genético deve informar ao indivíduo, que será submetido ao teste genético, sobre as implicações dos resultados do teste e suas limitações. O teste genético deve ser realizado em pacientes com alta suspeita de Síndrome de CCR hereditário (Síndrome de Lynch), aos 20 anos de idade, e em parentes de primeiro grau de indivíduos com diagnóstico confirmado ou membros de uma família com mutação genética conhecida.^{194,195,196}

O Teste Genético deve ser realizado em:

- Indivíduos que preenchem os Critérios de Amsterdã I/II. À partir dos 20 a 25 anos de idade, em parentes de primeiro grau de pacientes com mutação MMR conhecida ou na presença de Critérios de Amsterdã, mesmo que em família sem mutação conhecida. O Teste genético tem valor preditivo de 100% para membros da família com mutação conhecida.¹⁹⁵
- Presença de um dos três primeiros Critérios Bethesda modificados;¹⁹⁵
- História pessoal de câncer de endométrio diagnosticado em idade <50 anos.¹⁹⁵
- Teste MSI positivo (em tumor ou adenoma) com teste de hipermetilação e teste de mutação BRAF negativos. ^{7,16,17,24,32,134,140,141}
- Teste MSI negativo em tumor de indivíduo com alta suspeita de síndrome de Lynch, devido à possibilidade de falha diagnóstica, principalmente em indivíduos com mutação MSH6. ^{16,17,24,32,134}
- Imunohistoquímica anormal/negativa para proteína de reparo mismatch MSH2, MSH6 e PMS2. ^{16,17,24,32,134}
- IHQ anormal/negativa para proteína de reparo mismatch MLH1, com teste de hipermetilação negativo e Teste de BRAF negativo. Em alguns casos, o teste de hipermetilação positivo para

MLH1 metilado pode não excluir a síndrome de Lynch. ^{16,17,24,32,134}

- Na impossibilidade de avaliação do teste genético em parentes de primeiro grau, os parentes mais distantes devem ser testados para mutação genética.¹⁶

Uma revisão sistemática em 2004 comprovou que o Aconselhamento genético é custo-eficiente¹⁹⁷

Assim que a mutação genética é identificada, todos os parentes de primeiro grau do paciente índice devem ser encaminhados para o aconselhamento genético e teste genético aos 20 anos de idade, quando a vigilância preventiva por colonoscopia deve ser iniciada. Estudos mostram que, ao reduzir custos, os Painéis Multigenes de sequenciamento de última geração (NGS) tornaram-se um teste de primeira linha de baixo custo, sendo cada vez mais acessível e econômico, atualmente preferido por permitir o diagnóstico da SL e de outras síndromes genéticas de CCR de alta e baixa penetrância.¹⁹⁸

O painel multigene do NGS pode revelar resultados de mutações inesperadas incidentais (cl clinicamente significativos ou associados apenas a polimorfismos benignos) e variantes de significado incerto (VUS), que devem ser interpretados pelo conselheiro genético.¹⁹² Se variante de significado incerto ou nenhuma mutação genética patológica for identificada, recomenda-se vigilância personalizada com base no risco familiar e individual.^{16,17}

Na ausência de análise do tumor ou se material insuficiente, os pacientes com suspeita de síndrome de Lynch devem ser encaminhados para o Teste genético para avaliar a presença das mutações MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e EPCAM. Na impossibilidade de exame do paciente acometido pela doença ou de análise do tumor, o parente de primeiro grau deve ser submetido ao teste genético.¹⁶

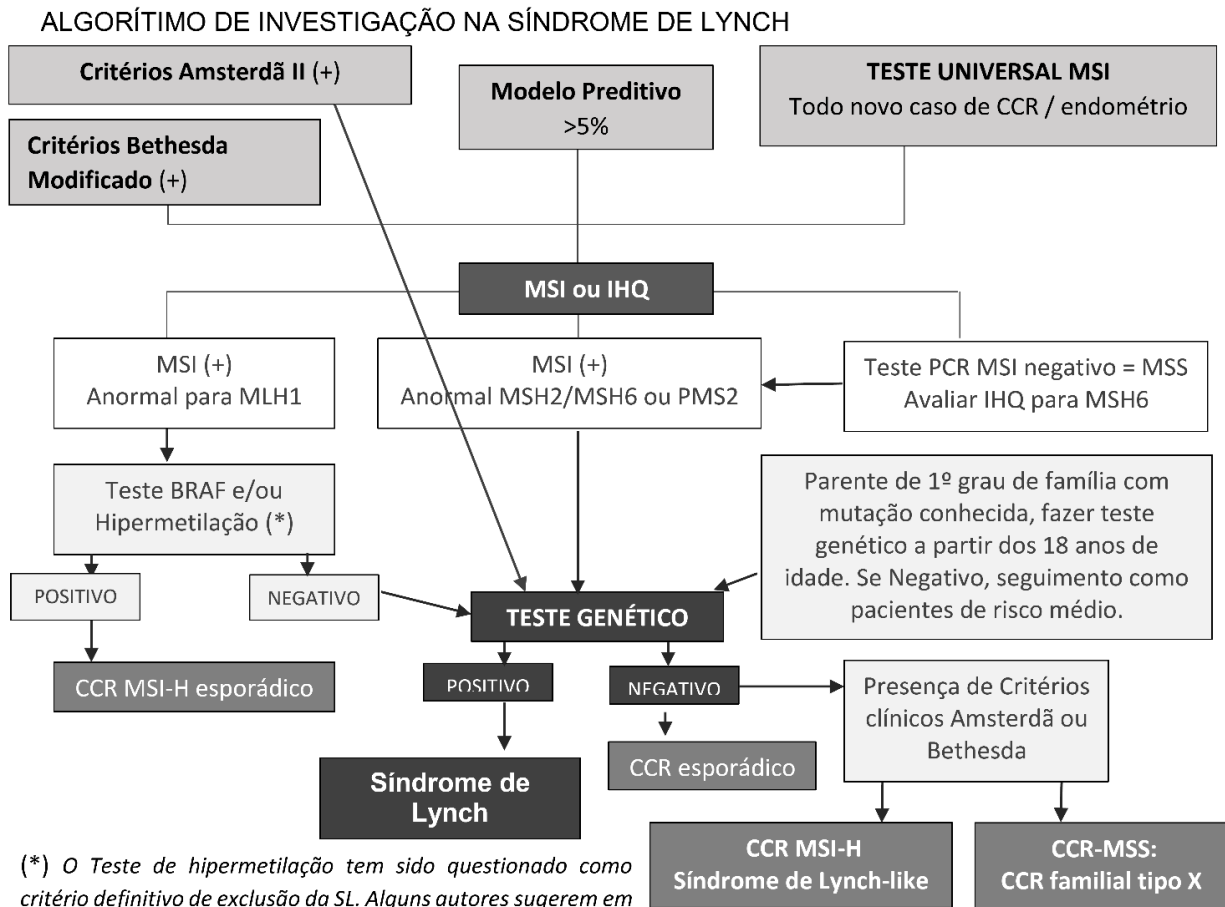


Figura 17 – Sugestão de algoritmo para o diagnóstico da Síndrome de Lynch em pacientes com critérios clínicos ou modelo preditivo ou Teste Universal MSI. O Teste Universal é recomendado para todo novo diagnóstico de câncer colorretal ou de endométrio, independente de idade ou de histórico familiar de câncer.

Em caso de Teste MSI (+) → teste BRAF por IHQ (proteína V600E que representa a maioria dos casos de CCR com mutação BRAF) ou por PCR (mais eficaz avalia V600E e V600K) → se (+) exclui SL. Se Teste BRAF negativo, fazer Teste de hipermetilação ou teste genético MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e deleções em EPCAM, sendo atualmente mais custo-eficiente a realização do painel multigenes NGS. A Imunohistoquímica (IHQ) direciona a mutação a ser pesquisada no teste genético, reduzindo o custo do exame. IHQ anormal para MLH1 → Teste BRAF (+) exclui SL. Teste BRAF negativo → Teste genético para MLH1. IHQ anormal para MSH2, MSH6 ou PMS2 → encaminhar para Teste genético correspondente à provável mutação identificada ou deleção em EPCAM se anormal para MSH2. ^{17, 241}

Adaptado de Guideline NCCN 2020 ¹⁷ e Alves PRA, Habr-Gama A, Assis RVBF. Rastreamento e vigilância do câncer colorretal. Grupos de risco. Cap 13: 155-196. Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica – intestino delgado, Cólon e Reto. Sakai P et al. Volume 4; 2ª edição. Editora Atheneu. ²⁴¹

Indivíduos com CCR em idade <50 anos se beneficiam do Painel do Teste genético NGS, pela vantagem de avaliar os genes relacionados à Síndrome de Lynch e permitir o diagnóstico de outras síndromes hereditárias. Mais estudos são necessários para comprovar isto.¹⁸³ Um estudo multicêntrico prospectivo de Pearlman R e cols em 2017, avaliou 450 pacientes com CCR (idade <50 anos) que realizaram pesquisa sobre dMMR por Teste MSI-PCR ou IHQ para proteínas MMR, sendo custo efetivo quando comparado a IHQ para proteínas MMR com o teste BRAF.¹⁹⁹ Neste estudo, o teste genético possibilitou o diagnóstico de síndrome genética, com diagnóstico de pelo menos uma mutação patogênica, em 1 de 6 pacientes com CCR em idade <50 anos (75 mutações genéticas em 72 pacientes = 16%), com prevalência da Síndrome de Lynch em 8,4% e de outras síndromes genéticas em 8%.¹⁹⁹

Após teste genético, cerca de 50% dos pacientes com Síndrome de Lynch ainda permanecem sem uma mutação identificada. O sequenciamento de última geração (NGS) tem maior sensibilidade e especificidade do que os kits comerciais de PCR, sendo o método mais eficaz e econômico, ou pode ser realizada a técnica de mutação genética MLPA correspondente.^{16,32,200}

Em um estudo de análise de custo-benefício, o teste genético, a triagem e a cirurgia profilática reduziram a morte por CCR de 7% a 42% e a morte por câncer de endométrio e ovário de 1% a 6%. A imunohistoquímica para proteínas MMR seguida pelo teste de mutação BRAF foi preferida por sua melhor custo-eficiência (incremento de relação custo-efetividade de \$36.200 por vida salva/ano).¹⁷¹ No Reino Unido, outra análise recente de custo-efetividade para a SL, em câncer endometrial, utilizando a IHQ para dMMR e Teste de metilação MLH1, foi custo-efetiva quando comparada a nenhum teste, em mulheres mais jovens com câncer de endométrio, com custo de £ 14.200 por

QALY ganho.^{16,32,201} Mais estudos são necessários para comprovação da custo-eficiência, quando comparado a imunohistoquímica para proteínas MMR com o Teste BRAF.¹⁸³

Câncer extracolônico na SL

CÂNCER GÁSTRICO

O carcinoma gástrico hereditário foi originalmente encontrado de forma aumentada na “Família G” de Warthin, descrita inicialmente em 1913.⁴⁶ Em 1971, Lynch e Krush demonstraram uma redução da incidência do GC na Família G, observada na mesma proporção que na maioria da população ocidental.^{53,74}

A prevalência do câncer gástrico (GC) é de 5,3% a 8%, variando de 0,7% a 13% de acordo com o Guideline da European Society of Gastrointestinal Endoscopy - ESGE de 2019,²⁶ mas atualmente muito menor na América do Norte e Europa Ocidental.^{26,84,94,151}

O GG na SL, é geralmente do tipo intestinal, demonstra uma alta instabilidade microssatélite (MSI-H) e deficiência da expressão das proteínas de reparo mismatch (dMMR). O Teste Universal MSI também deve ser realizado em todo adenocarcinoma gástrico, de acordo com estudos mais recentes,^{17,36} mas ainda sem análise de sua custo-eficiência.

O risco cumulativo do CG e a idade de sua apresentação variam de acordo com a mutação da linha germinativa, relatado em 5% a 7% e 0,2 a 9% nas mutações MLH1 e MSH2, respectivamente, em média aos 53 anos de idade, e um risco cumulativo de ≤1% a 7,9% aos 45-81 anos de idade em mutação MSH6, em comparação com 0,9% na população em geral, sem nenhuma informação para a mutação PMS2.¹⁷

Estudos relatam um aumento da prevalência do câncer gástrico em portadores de mutações patogênicas dos genes MLH1 ou MSH2, em comparação com o gene MSH6.^{26,205} Esta afirmação foi confirmada em um recente estudo de coorte prospectivo internacional, que incluiu mais de 3.000 portadores de mutação genética não afetados: o risco cumulativo de câncer de estômago foi 7 % e 8% para portadores das mutações MLH1 e MSH2, respectivamente.⁸⁵

Renkonen-Sinisalo e cols. relataram que as lesões precursoras do câncer gástrico, incluindo infecção por *Helicobacter pylori* e metaplasia intestinal, foram observadas em 26% e 14%, respectivamente, dos pacientes portadores de mutações MMR.^{24,206}

Na SL, o Câncer Gástrico ocorre em média aos 40 - 45 anos de idade (variando de 55 - 64 anos). A história natural e a via de transformação patológica são desconhecidas. Entretanto, por ser o tipo histológico intestinal, o mais frequente, há indícios de que a infecção pelo *H. pylori* represente uma condição clínica predisponente ao CG, sendo recomendada sua erradicação. Não há estudos que avaliam a eficácia do rastreamento e vigilância para o CG em pacientes com SL, mas deve ser considerado em pessoas em risco de serem afetadas na LS. Algumas diretrizes recomendam biópsias e a erradicação do *Helicobacter pylori*, com acompanhamento por Endoscopia digestiva alta a cada 2 a 3 anos a partir dos 30 a 35 anos de idade.^{7,17,24,26,84,94,151}

Conforme relatado pelo painel do Guideline do NCCN em 2020,¹⁷ apesar de não existirem dados claros para apoiar a vigilância, na LS, do câncer gástrico, duodenal e de intestino delgado distal,¹⁷ o painel do Guideline do NCCN em 2018¹⁶ recomendou a Endoscopia digestiva alta (EDA), com avaliação do duodeno distal ou jejuno a cada 3 a 5 anos, a partir dos 40 anos de idade,¹⁶ sendo recomendado pelo NCCN atualizado em 2020,

para indivíduos com fatores de risco (sexo masculino, idade avançada, variantes patogênicas MLH1 ou MSH2, um parente de primeiro grau com CG, indivíduo de etnia asiática residente ou imigrante de países com alta incidência de câncer gástrico, gastrite autoimune, metaplasia gástrica do tipo intestinal e adenomas gástricos). Considerar o teste e o tratamento do *H. pylori*, se detectado.¹⁷

Um estudo retrospectivo de 2006 a 2013²⁰⁷ de 3828 pacientes com mutações patogênicas (1346 MLH1, 1639 MSH2, 670 MSH6, 145 PMS2 e 28 EPCAM) demonstrou que 41 indivíduos (1%) tinham história prévia de CG e 350 (9,1%) tinham um ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com câncer gástrico. Sexo masculino (OR 2,82), idoso (OR 2,07 por 10 anos), mutação do gene MLH1 (OR 6,53) ou MSH2 (OR 5,23) em comparação com mutações MSH6, PMS2 e EPCAM e parentes de primeiro grau (OR 2,52), mas não segundo grau (OR 1,12), foram fatores de risco independentes para o CG.²⁰⁷

Em um estudo holandês, foram incluídos quatrocentos e quarenta e três (homens, 184) portadores de SL com mutação genética comprovada. A EDA revelou CG em 8 indivíduos (6,1%), biópsias confirmaram inflamação em 23 (17,4%), metaplasia intestinal em 4 (3,0%) e nenhuma anormalidade patológica ou endoscópica em 97 (73,5%). Destes indivíduos com SL, 20% eram positivos para *Helicobacter pylori*.^{26,208}

TUMORES DO DUODENO E INTESTINO DELGADO

Não existem evidências claras para a recomendação de vigilância do câncer do duodeno e do intestino delgado distal na SL.¹⁷ Em indivíduos com SL, o risco cumulativo de desenvolver o câncer do intestino delgado, antes dos 70 anos de idade, variou de 0,6% a 7,2%, em portadores de mutação patogênica do gene MLH1. A maioria dos cânceres

do intestino delgado está localizada no duodeno (50–80% dos casos), seguido pelo jejuno (10–25%).^{26,209,210}

Em um recente estudo de coorte francês²¹¹ de pacientes com SL, sete de 154 (4,5%) tinham pelo menos uma lesão duodenal (12 lesões visualizadas): no duodeno descendente (n = 7), “*genu inferius*” (n = 2), bulbo duodenal (n = 1), papila (n = 1), quarta porção do duodeno (n = 1), sendo três adenocarcinomas invasivos. A média de idade no momento do diagnóstico foi de 58 anos (49-73 anos): com maior prevalência em pacientes portadores da mutação MSH2 = 7.1% (6/85) que MLH1 = 2,4% (1/41) (MSH2 - OR: 5.17, IC 95% (0.8-60.07) p = 0.1307. Este estudo sugeriu considerar o rastreamento duodenal regular, durante a endoscopia digestiva alta, em pacientes com SL.²¹¹

Dois estudos com videocápsula endoscópica (VCE), relatados no Guideline da ESGE 2019,²⁶ observaram neoplasia no intestino delgado, variando de 1,5% - 8,6%: 1- Saurin et al, em 2010,²¹² relataram uma taxa de 8,6% (3/35) de neoplasias no intestino delgado, confirmadas histologicamente em pacientes com SL, e 2- Haanstra et al, em 2015,²¹³ relataram uma taxa de 1,5% em uma coorte de 200 pacientes com SL, sendo encontradas lesões apenas no duodeno.

O estudo prospectivo de Saurin e cols.²¹² comparou a VCE com enteróclise por tomografia computadorizada (TC) em trinta e cinco pacientes assintomáticos portadores de SL. Neoplasias do intestino delgado foram diagnosticadas em três pacientes (8,6%): um adenocarcinoma (T3N0M0) e dois adenomas com displasia de baixo grau. A VCE identificou todas as neoplasias e a enteróclise por TC levantou a suspeita de uma neoplasia (adenocarcinoma), com falha diagnóstica das outras duas.²¹²

Outro recente estudo prospectivo multicêntrico, por Haanstra e cols em 2017,²¹⁴ demonstrou que a repetição da VCE em 155 pacientes assintomáticos com SL, após uma média de 2,2 anos (variação de 1 a 6 anos), nenhuma confirmação de neoplasia do intestino delgado, com alto número de resultados falsos positivos. Todas as lesões significativas, exceto uma, estavam localizadas proximalmente. Os autores concluíram que não há suporte para o uso da VCE como uma técnica de vigilância do intestino delgado em pacientes com LS assintomáticos.²¹⁴

A vigilância de rotina do intestino delgado em indivíduos com síndrome de Lynch não é portanto recomendada pelos guidelines, incluindo o guideline da ESGE 2019,^{26,84} considerando ainda não ser uma estratégia de custo acessível.

TUMOR UROTELIAL

Há um risco aumentado de câncer urotelial na Síndrome de Lynch. Entretanto, os estudos sobre a sua incidência são heterogêneos. Os Guidelines relatam uma incidência variável: segundo o painel do Guideline do NCCN 2018 ¹⁶ entre 1% e 6,7%.¹⁶ e entre 5% a 12% segundo a ASCO – *American Society of Clinical Oncology*, em 2014,⁹⁴ em pacientes com SL.

Um estudo na Dinamarca de 288 famílias com SL, demonstrou 48 casos de câncer de ureter, 34 de pelve renal e 54 de bexiga urinária em uma média de idade de 61 anos (24-89 anos), com maior risco em mutação MSH2 (6,9 %), seguida pela mutação MLH1 (2,9%) e MSH6 (1,7%), com predomínio em homens. Relataram dMMR em 90% dos tumores e MSI em 23%. Mutações em MSH2 foram superrepresentadas (73%).²¹⁶

Não há evidências claras para apoiar a vigilância de cânceres uroteliais na SL. A triagem ideal nesta população não está bem esclarecida. Apesar do

baixo grau de evidência, em indivíduos selecionados, a urinálise anual (citologia oncológica) deve ser realizada a partir dos 30-35 anos.^{16,17}

CÂNCER DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Avaliação psicológica e exame neurológico anualmente são recomendados a partir dos 25 – 30 anos de idade.¹⁶

Atenção deve ser voltada para pacientes com a Síndrome de Turcot, uma variante da SL, caracterizada pela presença de glioblastoma multiforme cerebral em idade entre 20 e 40 anos e meduloblastoma cerebelar, na presença de história familiar de CCR.⁴⁴

CÂNCER PANCREÁTICO 'MISMATCH'.

O risco de câncer do pâncreas em portadores da SL não está bem estabelecido, com uma estimativa de 4%.⁹⁴ O risco global até a idade de 75 anos na LS nas mutações: MLH1 = 6%, MSH2 / EPCAM 2% - 6% e PMS2 desconhecido, mas baixo.⁸⁵ Os dados do painel do Guideline do NCCN em 2020¹⁷ confirmam um risco cumulativo maior na mutação patogênica MLH1 de 6,2%, mas relatam um risco menor em MSH2 (0,5-1,6%), MSH6 (1,4- 1,6%) e PMS2 (\leq 1-1,6%), em comparação ao risco cumulativo de 1,6% na população em geral, sem uma estimativa de idade de apresentação.¹⁷

Em estudo de 6.342 indivíduos de 147 famílias com mutações no gene de reparo mismatch,²¹⁷ 21% das famílias (31/147) relataram pelo menos um caso de câncer pancreático: Quarenta e sete casos em 31 famílias: sendo Trinta e um casos de câncer pancreático em famílias com uma mutação do gene MSH2. Risco cumulativo de 3,7% até a idade de 70 anos, o que representa um aumento de 8,6 vezes em relação à população geral.²¹⁷ Outro estudo de 130 famílias com mutações MMR demonstrou 22

cânceres pancreáticos com muitos casos iniciados precocemente.²¹⁸

Apesar do aumento da incidência do câncer de pâncreas na SL, não há evidências para a recomendação do rastreamento preventivo.¹⁶

Os benefícios do rastreamento do câncer pancreático são controversos e devem ser realizados em centros de referência, a partir dos 50 anos de idade (ou 10 anos antes da idade do familiar mais jovem com o diagnóstico do câncer pancreático, o que ocorrer primeiro), por meio de imagem de ressonância magnética anual com contraste MRI/MRCP e/ou Endo-Ultrasonografia (EUS), em portadores da mutação MLH1.¹⁷

CÂNCER DE PRÓSTATA

Alguns estudos heterogêneos têm sugerido que o risco de câncer de próstata pode ser aumentado em pacientes com SL. Uma metanálise, em 2014, relatou um risco aumentado de 2,13 a 3,67 vezes nestes pacientes. O valor preditivo positivo do rastreamento com PSA para o câncer de próstata, nesses homens, pode ser alto o suficiente para justificar o rastreamento recomendado. Existem algumas evidências de que o câncer de próstata seja mais comumente diagnosticado em homens com a mutação no gene MSH2. 73% dos casos de câncer de próstata demonstraram imunohistoquímica com perda da expressão da proteína MMR.^{16,219}

Apesar da possibilidade de aumento da incidência do câncer de próstata na SL, não há evidências suficientes para recomendar o seu rastreamento preventivo.¹⁶

A abordagem no tratamento e diagnóstico do câncer de endométrio e ovário é discutida no capítulo 7 deste livro.

Síndrome de Lynch-like e Câncer colorretal Familiar tipo X (FCRCTX - *Familial Colorectal Cancer Type X*)

Famílias que preenchem os Critérios clínicos de diagnóstico (Amsterdã II) ou de investigação (Bethesda Modificado) da Síndrome de Lynch, mas sem mutação conhecida são classificadas como: 1- Síndrome de Lynch-like (LLS) ou 2- Câncer colorretal Familiar tipo X (CCRCTX):

1 - Síndrome de Lynch-like (SLL)

A Síndrome de Lynch-like (SLL) representa cerca de 50% dos pacientes que atendem aos Critérios de Amsterdã II ou de Bethesda Modificado, nos casos em que a mutação patogênica não foi identificada através do teste genético para a SL.

Guidelines anteriores recomendavam que famílias que preenchiam os critérios de Amsterdã II deveriam ser reconhecidas como HNPCC (câncer colorretal hereditário não polipose) e deveriam ter seguimento de forma semelhante à SL com mutação conhecida.³⁴ Atualmente, o termo SLL é utilizado para classificar os indivíduos ou famílias que atendem aos critérios Amsterdã II ou um dos Critérios Bethesda Modificado, com tumor caracterizado por MSI-H, confirmado por Testes de MSI ou IHQ para dMMR, mas com teste genético realizado sem mutação genética identificada (por sequenciamento de DNA – preferencialmente NGS). O CRC MSI-H esporádico deve ser previamente excluído pelo teste de mutação BRAF (preferencialmente PCR-V600E e V600K ou IHQ-V600E) e por hipermetilação do DNA se dMMR para MLH1 identificado (determinado por MS-MLPA ou PCR-MSP).^{17, 24}

Em tumores SLL, estudos anteriores demonstraram uma maior frequência de mutações somáticas MLH1 e MSH2 como causa da dMMR com MSI.²²⁰ Embora não bem esclarecido, alguns estudos sugerem que outras mutações da linha germinativa (genes de polimerases de DNA POLD1 e POLE), ou mutações somáticas bialélicas da linha germinativa em MUTYH também podem alterar o Sistema MMR e podem resultar em CRC MSI, com uma alta probabilidade de estarem associados às famílias com SLL.^{17,221,222,223} Também pode ser considerado avaliar outros genes de reparo de “excisão de base” (NTHL1).^{17,223}

A frequência de deficiência inexplicada de MMR é variável na literatura, de 32% a 72% dos pacientes com deficiência de MMR ou 2% a 5% de todos os pacientes triados.^{224,225,226,227}

Uma revisão feita por Buchanan e cols.²²⁸ demonstrou que até 59% dos carcinomas colorretais com deficiência de MMR e 52% dos carcinomas endometriais com dMMR, foram identificados como tendo a SLL.²²⁸

Três estudos recentes sugerem que mutações somáticas bialélicas em tumor dMMR também podem ser uma causa de SLL, em 69% desses pacientes com deficiência inexplicada de MMR.^{226,229,230}

Mass-Moya e cols,²³¹ em um total de 3352 carcinomas colorretais e 215 carcinomas endometriais foram analisados prospectivamente. 32% dos pacientes com expressão IHQ MMR anormal, sugestivo de SL, tinham Teste genético negativo para linha germinativa MMR e EPCAM e foram classificados como tendo SLL. Comparadas as características clinicopatológicas dos carcinomas colorretal e endometrial em 21 pacientes com SLL e 45 pacientes com SL, os autores encontraram uma porcentagem maior de CCR em cólon direito do que em pacientes com SL (93% versus 45%; $P < 0,002$); mas menor porcentagem de tumor

Sincrônico ou metacrônico (7% x 38%; $P = 0,04$) e menos probabilidade de demonstrar perda isolada de expressão de MSH6 dentro de seu tumor. No entanto, não houve diferenças significativas relacionadas à idade no diagnóstico inicial (idade mediana de 48 anos; variação, 21-73 anos) e pacientes com síndrome do tipo Lynch (idade mediana, 53 anos; variação, 37-76 anos) ($P = .43$), para o estágio do tumor, grau do tumor, tamanho do tumor, linfócitos infiltrantes do tumor, reação linfocítica do tipo Crohn, diferenciação mucinosa, diferenciação de células em anel de sinete ou diferenciação medular. Pacientes com síndrome de Lynch confirmada eram muito mais propensos a ter uma história familiar de câncer que preenchia os critérios Amsterdam I ou II em comparação com pacientes com síndrome de Lynch (38% versus 5%; $P = 0,0006$). Não houve diferença significativa em pacientes com carcinoma endometrial.²³¹

Em análise do registro nacional EPICOLON-III (www.epicolon.es) de pacientes com CCR na Espanha, publicada em 2020, envolvendo 25 hospitais, foram identificados 160 pacientes com SLL: 11% apresentavam Critérios de Amsterdã II e 65% com Critérios de Bethesda Modificado. A média de idade no diagnóstico do CCR foi de 54,9 anos (SD, 14,2), e 53 pacientes (33%) tinham menos de 50 anos de idade no momento do diagnóstico. Cinco pacientes (3,1%) desenvolveram um segundo CCR em um período médio de 7 anos (SD, 3,9 anos), 16,8% tinham histórico de tumores não-CCR e 3,1% tinham histórico de outras neoplasias não-CCR relacionados à SL.²²⁷

Alguns estudos têm demonstrado a apresentação do CCR em idade menor em pacientes com diagnóstico de SL com critérios clínicos, quando comparados aos pacientes sem histórico familiar de neoplasia diagnosticados por Teste Universal. Isso demonstra a diversidade da carcinogênese nessa síndrome, que ainda precisa ser melhor estudada.²²⁷

Dados recentes indicam que parentes de primeiro grau de pacientes com SLL têm um risco menor de CCR em comparação com a SL, mas um risco maior em comparação com parentes de primeiro grau de pacientes com CCR MSI-H esporádico com dMMR.^{225, 232}

Apesar de sua heterogeneidade, geralmente a SLL apresenta uma evolução clínica semelhante à SL, apesar da mutação genética permanecer não identificada. Mais estudos são necessários para avaliar a patogênese e hereditariedade da SLL. Portanto, apesar do baixo nível de evidência, o manejo e o seguimento dos pacientes com SLL, e de seus parentes de primeiro grau, devem ser realizados de forma semelhante à SL. Não está claro se os pacientes com SLL devem ser submetidos ao mesmo protocolo intensivo de triagem, ao longo da vida.

2- Câncer Colorretal Familiar Tipo X (FCRCTX)

Em 2005, Lindor NM e cols.²³³ avaliaram 3.422 indivíduos de 161 famílias com Critérios de Amsterdam, entre 1997 e 2001. Apenas 60% destas famílias tinham uma mutação genética identificada. Eles observaram uma menor penetrância e uma manifestação mais tardia do CCR nos indivíduos sem uma mutação identificada (média de idade no diagnóstico do CCR de 60,7 anos vs 48,7 anos) e em uma incidência menor (SIR, 2,3) quando comparados às famílias com mutação genética identificada (SIR, 6,1), além da ausência de câncer extracolônico.²³³

Estudos anteriores de Jass e cols, inicialmente em 1995,²³⁴ haviam relatado diferenças no fenótipo de pacientes com critérios de diagnóstico clínico sem uma mutação conhecida, observando: menor incidência do CCR proximal, do adenocarcinoma mucinoso indiferenciado e uma menor

probabilidade de invasão de linfonodos;²³⁴ e posteriormente em 1996, relato de maior presença de adenomas, mas com menor probabilidade de histologia avançada.²³⁵

Portanto, o diagnóstico de CCRFTX deve ser estabelecido em famílias que preenchem os Critérios Clínicos da Síndrome de Lynch (Amsterdam II ou Bethesda Modificado), com Teste genético negativo para os genes MMR e na ausência de MSI no tumor. Nesta Síndrome, o câncer predomina no cólon distal e ocorre mais tardiamente (60,7 x 48,7 anos) do que na SL, além da menor frequência de câncer extracolônico. O uso da IHQ e do Teste genético são essenciais para a definição da causalidade genética. As recomendações do intervalo do seguimento para membros familiares acometidos pela doença e de seus parentes de primeiro grau incluem Colonoscopia a cada 3-5 anos, iniciada cerca de 5-10 anos abaixo da idade do diagnóstico do câncer no membro familiar mais jovem. O rastreamento intensivo do câncer endometrial em famílias com CCRFTX não é recomendado até a presente data.^{24,151,233,236,237}

Síndrome de Deficiência de Reparo Mismatch Bialelica (BMMRD - *Biallelic Mismatch Repair Deficiency Syndrome*)

A síndrome de Lynch é caracterizada por mutação autossômica dominante em um dos genes de reparo mismatch de forma monoalélica. A Síndrome da Deficiência de Reparo Mismatch Bialelica (BMMRD) é extremamente rara, caracterizada pela presença de mutação bialelica dos genes de reparo mismatch (MMR). Apresenta um fenótipo mais agressivo e é mais frequente nas mutações dos genes PMS2 e MSH6.²³⁸

A BMMRD pode ocorrer em 25% dos filhos de dois indivíduos com a mesma mutação genética da Síndrome de Lynch, geralmente por consanguinidade. O conceito de adenoma acelerado permanece, mas de forma ainda mais agressiva. O câncer ocorre de forma mais intensa e precocemente, por vezes na infância, em média aos 16 anos de idade (variando de 08 - 48 anos). Os pacientes podem ter estigmas de neurofibromatose e manchas em café-com-leite. Eventualmente, pode não haver histórico familiar conhecido relacionado à SL.²³⁸

A deficiência de reparo mismatch pode se manifestar em qualquer tecido, desde o nascimento, geralmente em crianças ou adultos jovens, e é caracterizada por tumores colorretais, hematológicos (leucemia, linfoma), do sistema nervoso central - cerebral (glioma e meduloblastoma), polipose colônica (sem APC), intestino delgado e endométrio.^{238,239,240.}

O seguimento endoscópico e Tratamento do CCR na Síndrome de Lynch são descritos no próximo capítulo.

REFERÊNCIAS –

- 1- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018, 68, 394–424
- 2- Siegel RL. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) – NCI 2017.
- 3- Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR et al. Colorectal Cancer Screening for Average-Risk Adults: 2018 Guideline Update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2018;
- 4- de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:769–80.
- 5- Salovaara, R. Loukola A, Kristo P et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18, 2193–2200.
- 6- Olsson L. & Lindblom A. Family history of colorectal cancer in a Swedish country. *Familial Cancer* 2003; 2, 87–93.

- 7- Herzig DO, Buie WD, Weiser MR et al. Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Patients With Lynch Syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2017 Feb; 60(2):137-143.
- 8- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:919–932
- 9- Hampel H, Frankel WL, Martin E et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *New England Journal of Medicine* (2005)., 352(18), 1851–1860)
- 10- Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of al molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998; 338:1481–1487.
- 11- Samowitz WS, Curtin K, Lin HH et al. The colon cancer burden of genetically defined hereditary nonpolyposis colon cancer. *Gastroenterology* 2001 Oct;121(4):830-8
- 12- Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044–2058.
- 13- Win AK, Jenkins MA, Dowty JG et al. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 404–412.
- 14- Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71:677-85
- 15- Umar A, Boland CR, Terdiman JP. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* (2004) 96: pp 261-268.
- 16- NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) – Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 1.2018.
- 17- NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in oncology Guidelines) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, version 1.2020 – July, 2020. NCCN.org.
- 18- Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD et al. (1997) Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations *Hum. Mol. Genet*, 6, 105–110.
- 19- Mecklin J-P, Sipponen P, Jarvinen HJ. Histopathology of colorectal carcinomas and adenomas in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 849-53.
- 20- Vasen HFA, Mecklin JP, Khan PM, et al. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991; 34:424–5.
- 21- Kievit W, de Bruin JH, Adang EM, et al. Current clinical selection strategies for identification of hereditary non-polyposis colorectal cancer families are inadequate: a meta-analysis. *Clin Genet*. 2004 Apr; 65 (4):308-16.
- 22- Vasen H F, Offerhaus G F, den Hartog Jager FC, et al. The Tumour Spectrum in Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer: A Study of 24 Kindreds in the Netherlands. *Int J Cancer*. 1990 Jul 15;46(1):31-4.
- 23- Vasen H F, Watson P, Mecklin J P, Lynch H T. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116(6), 1453–1456.
- 24- Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014 Aug; 147(2):502-26 and *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1159-1179.
- 25- Rodrigues-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997 Dec 3;89(23):1758-62.
- 26- van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE et al. Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2019 Nov; 51(11):1082-1093.
- 27- Gupta S, Provenzale D, Llor X et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2019 Featured Updates to the NCCN Guidelines
- 28- Jass JR. Role of the pathologist in the diagnosis of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Dis Markers*. 2004; 20 (4-5):215-24.
- 29- Samadder NJ, Smith KR, Wong J, et al. Cancer Risk in Families Fulfilling the Amsterdam Criteria for Lynch Syndrome. *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1; 3(12):1697-1701.
- 30- Park JG, Vasen HF, Park KJ et al. Suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer: International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC) criteria and results of genetic diagnosis. *Dis Colon Rectum*. 1999 Jun; 42(6):710-5.
- 31- Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, Barkun A, Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology* 2015 Sep;149(3):777-82;
- 32- NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) - Gupta S, Provenzale D; Llor X et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2019 Featured Updates to the NCCN Guidelines.
- 33- Kastrinos F, Uno H, Ukaegbu C, Alvero C, McFarland A, Yurgelun MB, Kulke MH, Schrag D, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Mayer RJ, Ng K, Steyerberg EW, Syngal S. Development and Validation of the PREMM₅ Model for Comprehensive Risk Assessment of Lynch Syndrome. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1; 35 (19):2165-2172.
- 34- Vasen H F A, Möslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Burn J, Capella G, Engel C, Frayling I, Friedl

- W, Hes F J, Hodgs Y on S, Mecklin J-P, Møller P, Nagengast F, Parc, Renkonen-Sinisalo L, Sampson J R, Stormorken A, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007 Jun; 44(6):353-62.
- 35- Excellence TNI for H and C. Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer (National Institute for Health and Care Excellence – NICE diagnostics guidance DG27), 2017. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg27>.
- 36- Amin MB, Greene FL, Edge SB et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-99.
- 37- Liu T, Wahlberg S, Burek E, et al. Microsatellite instability as a predictor of a mutation in a DNA mismatch repair gene in familial colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000 Jan; 27(1):17-25.
- 38- Iino H, Simms L, Young J, et al. DNA microsatellite instability and mismatch repair protein loss in adenomas presenting in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gut* (2000) 47: pp 37-42.
- 39- Ahlquist DA. Aggressive polyps in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: targets for screening. *Gastroenterology* 1995;May; 108 (5):1590-2.
- 40- Dabir PD, Bruggeling CE, van der Post RS, et al. Microsatellite instability screening in colorectal adenomas to detect Lynch syndrome patients? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Hum Genet* 2020 Mar; 28 (3):277-286.
- 41- Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer* 2015 Mar; 15 (3):181-94.
- 42- Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR. Recent Progress in Lynch Syndrome and Other Familial Colorectal Cancer Syndromes. *CA Cancer J Clin*. 2018 May; 68(3): 217–231.
- 43- Yurgelun MB, Goel A, Hornick JL, et al. Microsatellite instability and DNA mismatch repair protein deficiency in Lynch syndrome colorectal polyps. *Cancer prevention research*. 2012; 5:574–82.
- 44- Samadder NJ, Jasperson K, Burt RW. Hereditary and common familial colorectal cancer: evidence for colorectal screening. *Dig Dis Sci* 2015 Mar;60(3):734-47.
- 45- Lynch HT, Lanspa S, Smyrk T, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I & II). Genetics, pathology, natural history, and cancer control, Part I. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 53:143-160.
- 46- Warthin AS. Hereditary with reference to carcinoma. *Arch Intern Med*. 1913; 12: 546-55.
- 47- Warthin AS. The further study of a cancer family. *Cancer Res* 1925; 9: 279-286.
- 48- Warthin AS. Hereditary of carcinoma in man. *Ann Int Med* 1931; 4: 681-696.
- 49- Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, Natural History, Tumor Spectrum, and Pathology of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: An Updated Review. *Gastroenterology*. 1993 May; 104 (5):1535-49.
- 50- Hauser IJ, Weller CV. A further report on the cancer family of Warthin. *Am J Cancer* 1936;2: 434-444.
- 51- Boland CR, Lynch HT. The History of Lynch Syndrome. *Fam Cancer*. 2013 June; 12(2): 145–157.
- 52- Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, et al. Hereditary Factors in Cancer. Study of Two Large Midwestern Kindreds. *Arch Inter Med* – 1966. Feb;117(2):206-12.
- 53- Lynch H T and Krush A J. Cancer family “G” revisited: 1895-1970. *Cancer* 1971. 27:1505-1511.
- 54- Lynch HT, Albano WA, Recabaren J, et al. Prolonged survival as a component of hereditary breast and nonpolyposis colon cancer. *Med Hypotheses* 1981;7:120-9.
- 55- Lynch HT, Schuelke GS, Kimberling WJ, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). II. Biomarker studies. *Cancer* 1985 Aug 15;56(4):939-51.
- 56- Boland CR, Troncale FJ. Familial colonic cancer without antecedent polyposis. *Ann Intern Med* 1984; 100:700-1.
- 57- Lynch HT, Smirk T. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) An Updated Review. *Cancer* 1996 Sep 15;78(6):1149-67.
- 58- Lynch HT, Kimberling W, Albano WA, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). Clinical description of resource. *Cancer*. 1985; 56(4):934–938.
- 59- Mecklin JP. Frequency of hereditary colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 1987; 93:1021-5.
- 60- Douglas JA, Gruber SB, Meister KA, et al. History and molecular genetics of Lynch syndrome in family G: a century later. *JAMA*. 2005 Nov 2;294(17):2195-202.
- 61- Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*. 1996 Oct 18;87(2):159-70.
- 62- Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, et al. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet*.1997 Nov; 17(3):271.-2.
- 63- Thibodeau S, Bren G and Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993; 260, 816–819.
- 64- Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nature Med* 1996;2:169-74.
- 65- Peinado MA, Malkhosyan S, Velazquez A, Perucho M. Isolation and characterization of allelic losses and gains in colorectal tumors by arbitrarily primed polymerase chain reaction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89(21):10065–10069.
- 66- Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature*. 1993; 363(6429):558–561.

- 67- Peltomaki P, Aaltonen LA, Sistonen P, et al. Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. *Science*. 1993;260 (5109):810–812.
- 68- Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science*. 1993; 260(5109):812–816.
- 69- Radman M, Wagner RE, Glickman BW, et al. (1980) DNA methylation, mismatch correction and genetic stability. pp 121–130. In: *Progress in environmental mutagenesis*, M Alacevic (ed) Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam.
- 70- Fishel R. Mismatch Repair. *J Biol Chem*. 2015 Oct 30;290(44):26395–403.
- 71- Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell*. 1993 Dec 3;75(5):1027–38.
- 72- Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell*. 1993;75(6):1215–25.
- 73- Nystrom-Lahti M, Peltomäki P, Aaltonen LA, de la Chapelle A. Genetic and genealogic study of 33 Finnish HNPCC kindreds. *Am J Hum Genet* 1994; 55 (suppl): A356.
- 74- Lynch, de la Chapelle. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999;36:801–818.
- 75- Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature*. 1994 Mar 17;368(6468):258–6.
- 76- Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, et al. *Science*. 1994 Mar 18;263(5153):1625–9.
- 77- Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, et al. *Nature*. 1994 Sep 1; 371(6492):75–80.
- 78- Alberti S, Nutini M, Herzenberg LA. DNA methylation prevents the amplification of TROP1, a tumor-associated cell surface antigen gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(13):5833–5837.
- 79- van der Gun BT, Melchers LJ, Ruiters MH, et al. EpCAM in carcinogenesis: the good, the bad or the ugly. *Carcinogenesis* 2010; 31(11): 1913–1921.
- 80- Kovacs M E, Papp J, Szentirmay Z, et al. Deletions removing the last exon of TACSTD1 constitute a distinct class of mutations predisposing to Lynch syndrome. *Hum Mutat* 2009, 30(2), 197–203.
- 81- Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nature genetics* 2009, 41(1),112.
- 82- Kuiper RP, Vissers LELM, Venkatachalam R, et al. Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. *Human Mutation*. 2011, 32(4), 407–414.
- 83- Moller P. The Prospective Lynch Syndrome Database Reports Enable Evidence-Based Personal Precision Health Care. *Hered Cancer Clin Pract*. 2020 Mar 14;18:6.
- 84- Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015 Feb;110(2):223–62;
- 85- Moller P, Seppala TT, Bernstein I et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years old: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018; 67: 1306–1316.
- 86- Rossi BM, Palmero EI, López-Kostner F, et al. A survey of the clinicopathological and molecular characteristics of patients with suspected Lynch syndrome in Latin America. *BMC Cancer*. 2017 Sep 5;17(1):623.
- 87- Dominguez-Valentin M, Seppälä TT, Sampson JR, et al. Survival by colon cancer stage and screening interval in Lynch syndrome: a prospective Lynch Syndrome database report. *Hered Cancer Clin Pract* 2019; 17:28
- 88- Dominguez-Valentin MD, Sampson JR, Seppälä TT, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med* 2019 Jul 24
- 89- Seppälä TT, Ahadova A, Dominguez-Valentin M, et al. Lack of association between screening interval and cancer stage in Lynch syndrome may be accounted for by over-diagnosis; a prospective Lynch syndrome database report. *Hered Cancer Clin Pract*. 2019 Feb 28;17:8.
- 90- Seppälä T, Pylvänäinen K, Evans DG, et al; Mallorca Group (2017). Colorectal cancer incidence in path_MLH1 carriers subjected to different follow-up protocols: a Prospective Lynch Syndrome Database report. *Hered Cancer Clin Pract*. 2017 Oct 10;15
- 91- Møller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Mallorca Group (2017). Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017 Sep;66(9):1657–1664.
- 92- Møller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Mallorca Group (2017). Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017 Mar;66(3):464–472.
- 93- Koornstra JJ, Mourits JM, Sijmons RH, et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009 Apr;10(4):400–8.
- 94- Lu KH, Wood ME, Daniels M, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Expert Statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 10;32(8):833–40.

- 95- Ryan NAJ, Morris J, Green K. Association of Mismatch Repair Mutation with Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome: Implications for Stratified Surveillance Strategies. *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1;3(12):1702-1706.
- 96- Wijnen J, de Leeuw W, Vasen H, et al. Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. *Nat Genet* 1999 Oct; 23(2):142-4.
- 97- Peltomäki P. Deficient DNA mismatch repair: a common etiologic factor for colon cancer. *Hum Mol Genet* 2001 Apr;10(7):735-40.
- 98- Wagner A, Hendriks Y, Meijers-Heijboer EJ, et al. Atypical HNPCC owing to MSH6 germline mutations: analysis of a large Dutch pedigree. *J Med Genet* 2001 May;38(5):318-22.
- 99- Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology* 2004 Jul;127(1):17-25.
- 100- de Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH, et al. Shift in mortality due to surveillance in the Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2006; 130:665-71.
- 101- Plaschke J, Engel C, Krüger S, et al. Lower incidence of colorectal cancer and later age of disease onset in 27 families with pathogenic MSH6 germline mutations compared with families with MLH1 or MSH2 mutations: the German Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Consortium. *J Clin Oncol*. 2004 Nov 15; 22(22):4486-94.
- 102- Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998 Nov 15; 58(22):5248-57.
- 103- Chao EC, Lipkin SM. Molecular models for the tissue specificity of DNA mismatch repair-deficient carcinogenesis. *Nucleic Acids Res*. 2006 Feb 6; 34(3):840-52.
- 104- Goodenberger ML, Thomas BC, Riegert-Johnson D, et al. PMS2 monoallelic mutation carriers: the known unknown. *Genet Med*. 2016 Jan; 18 (1):13-9.
- 105- Seppälä TT, Dominguez-Valentin M, Sampson R, Møller P. Prospective observational data informs understanding and future management of Lynch syndrome: insights from the Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD). *Fam Cancer*. 2020 Jun 8.
- 106- Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, et al: The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology* 135: 419-428, 2008.
- 107- Abdel-Rahman WM, Mecklin J-P, Peltomaki P. The genetics of HNPCC. *Critical Review in Oncology* 58 (2006) 208-220
- 108- Kang SY, Par CK, Chang DK et al. Lynch-like syndrome: characterization and comparison with EPCAM deletion carriers. *Intern. Journal of Cancer*-2015.136;7:1568.
- 109- Lynch HT, Riegert-Johnson DL, Snyder C, et al. Lynch syndrome-associated extracolonic tumors are rare in two extended families with the same EPCAM deletion. *The American journal of gastroenterology* 2011, 106(10).
- 110- Kempers MJ E, Kuiper RP, Ockeloen CW, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: A cohort study. *The Lancet Oncology*, 2011. 12(1), 49-55.
- 111- Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Geurts van Kessel A, Hoogerbrugge N. EPCAM deletion carriers constitute a unique subgroup of Lynch syndrome patients. *Fam Cancer*, 2013 Jun;12(2):169-74.
- 112- Lee MS, Menter DG, and Kopetz S. Right versus Left Colon Cancer Biology: Integrating the Consensus Molecular Subtypes. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(3):411-419
- 113- Vogelstein B; Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N. Engl. J. Med*. 1988, 319, 525-532.
- 114- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990; 61:759-67
- 115- Jass JR. Serrated adenoma of the colorectum and the DNAmethylator phenotype. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2:398-405.
- 116- Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008, 135, 1079-1099.
- 117- de la Chapelle A, Hampel H. Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 3380-7.
- 118- Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: A review of mechanisms. *Cancer Biol. Med*. 2016,13, 120.
- 119- Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum. Pathol*. 2011, 42, 1-10.
- 120- Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010; 138:2088-2100.
- 121- Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 2449-2460.
- 122- Young J, Simms LA, Biden KG, et al. Features of colorectal cancers with high-level microsatellite instability occurring in familial and sporadic settings: parallel pathways of tumorigenesis. *Am J Pathol* 2001; 159:2107-16.
- 123- O'Brien MJ, Yang S, Mack C, et al. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1491-501.
- 124- Walsh MD, Buchanan DD, Pearson SA, et al. Immunohistochemical testing of conventional adenomas for loss of expression of mismatch repair proteins in Lynch syndrome mutation carriers: a case series from the Australasian

- site of the colon cancer family registry. *Mod Pathol* 2012; 25:722-30.
- 125- East JE, et al. Atkin WS, Bateman AC et al. British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut* 2017;66:1181–1196.
- 126- Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: A literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J. Med. Genet.* 2012, 49, 151–157.
- 127- Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol* 2008; 32:21–9.
- 128- Bettington M, Walker N, Clouston A, et al. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology* 2013; 62:367–86.
- 129- Bae JM, Kim JH, Kang GH. Molecular subtypes of colorectal cancer and their clinicopathologic features, with an emphasis on the serrated neoplasia pathway. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 406-12.
- 130- National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/familial high-risk assessment: colorectal, Version; 2. 2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelin.es.asp#genetics_colon.
- 131- Cunningham JM, Kim CY, Christensen ER, et al. The frequency of hereditary defective mismatch repair in a prospective series of unselected colorectal carcinomas. *Am J Hum Genet.* 2001; 69: 780-90.
- 132- Kuismanen SA, Holmberg MT, Salovaara R, et al. Genetic and epigenetic modification of MLH1 accounts for a major share of microsatellite-unstable colorectal cancers. *Am J Pathol.* 2000; 156: 1773-9.
- 133- Esteller M, Herman JG. Generating mutations but providing chemosensitivity: the role of O6-methylguanine DNA methyltransferase in human cancer. *Oncogene*, 2004 Jan 8; 23(1):1-8.
- 134- Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer. Guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141:625–657.
- 135- Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50:113–130.
- 136- Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1315-1329.
- 137- Tanaka Y, Yamano HO, Yamamoto E, et al. Endoscopic and Molecular Characterization of Colorectal Sessile Serrated Adenoma/Polyps with Cytologic Dysplasia. *Gastrointest Endosc.* 2017 Dec; 86(6):1131-1138.
- 138- Fischer J, Walker LC, Robinson BA, et al. Clinical implications of the genetics of sporadic colorectal cancer. *ANZ J Surg.* 2019.
- 139- Yurgelun M.G. and Hampel H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018 May 23; 38:101-109.
- 140- Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR, et al. Extended RAS Gene Mutation Testing in Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update 2015. *J Clin Oncol* 2016 Jan 10;34(2):179-85.
- 141- Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis comparing the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody therapy between KRAS G13D and other KRAS mutant metastatic colorectal cancer tumours. *Eur J Cancer* 2016 Mar; 55:122-30.
- 142- Kim K-M, Lee EJ, Kim Y-H, et al. KRAS mutations in traditional serrated adenomas from Korea herald an aggressive phenotype. *Am J Surg Pathol* 2010 May; 34(5):667-75.
- 143- Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. American society of clinical oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to Anti-Epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 2091-6.
- 144- Vaughn CP, Zobel SD, Furtado LV, et al. Frequency of KRAS, BRAF, and NRAS mutations in colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2011 May; 50(5):307-12.
- 145- Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet. Med.* 2009; 11: 42–65.
- 146- Weisenberger DJ, Levine AJ, Long TT et al. Association of the colorectal CpG island methylator phenotype with molecular features, risk factors, and family history. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2015; 24, 512– 519.
- 147- Moosazadeh M, Sadough A, Afshari M, et al. Prevalence of BRAF Gene Mutation in Samples of Primary and Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Eur J Cancer Care.* 2019.
- 148- Tran B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011, 117, 4623–4632.
- 149- Roth A, Tejpar S, Delorenzi M et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 20;28(3):466-74.

- 150-Farina-Sarasqueta A, van Lijnschoten G, Moerland E, et al. The BRAFV600E mutation is an independent prognostic factor for survival in stage II and stage III colon cancer patients. *Ann. Oncol.* 2010, 21, 2396–2402.
- 151-Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al American Society of Clinical Oncology; European Society of Clinical Oncology. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 10; 33(2):209-17.
- 152-Cantwell-Dorris ER, O’Leary JJ, Sheils OM. BRAFV600E: Implications for carcinogenesis and molecular therapy. *Mol. Cancer Ther.* 2011, 10, 385–394.
- 153-Wang J, Shen J, Huang C, et al. Clinicopathological significance of BRAFV600E mutation in colorectal cancer: An updated meta-analysis. *J. Cancer* 2019, 10, 2332–2341.
- 154-Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011 May 20; 29(15):2011-9.
- 155-Parsons R, Li GM, Longley MJ, et al. Hypermutability and mismatch repair deficiency in RER+ tumor cells. *Cell* 1993; 75:1227–1236.
- 156-Aaltonen LA, Peltomäki P, Mecklin JP, et al. Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal patients. *Cancer Res* 1994; 54:1645–1648.
- 157-Sinicropo FA, Mahoney MR, Smyrk TC, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2013; 31:3664–72.
- 158-Xicola RM, Llor X, Pons E, et al. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Performance of different microsatellite marker panels for detection of mismatch repair-deficient colorectal tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Feb 7; 99(3):244-52.
- 159-Berg AO, Armstrong K, Botkin J, 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. *Genet Med* 2009; 11:35-41.
- 160-Hampel H, Pearlman R, Beightol M, et al. Assessment of tumor sequencing as a replacement for Lynch syndrome screening and current molecular tests for patients with colorectal cancer. *JAMA Oncol.* 2018; 4:806–13.
- 161-Coelho H, Jones-Hughes T, Snowsill T, et al. A systematic review of test accuracy studies evaluating molecular microsatellite instability testing for the detection of individuals with lynch syndrome. *BMC Cancer* (2017) 17:836.
- 162-Tachon G, Frouin E, Karayan-Tapon L, et al. Heterogeneity of mismatch repair defect in colorectal cancer and its implications in clinical practice. *Eur. J. Cancer* 2018, 95, 112–116.
- 163-Chapusot C, Martin L, Bouvier AM, et al. Microsatellite instability and intratumoural heterogeneity in 100 right-sided sporadic colon carcinomas. *Br. J. Cancer* 2002, 87, 400–404.
- 164-Lindor MN, Burgart LJ, Leontovich O et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 15; 20 (4):1043-8.
- 165-Vilkin A, Halpern M, Morgenstem S et al. How reliable is immunohistochemical staining for DNA mismatch repair proteins performed after neoadjuvant chemoradiation? *Hum_Pathol.* 2014 Oct; 45(10):2029-36.
- 166-Goldstein JB, Wu W, Borrás E et al. Can Microsatellite Status of Colorectal Cancer Be Reliably Assessed After Neoadjuvant Therapy? *Clin Cancer Res.* 2017 Sep 1; 23(17):5246-5254.
- 167-Kondo A, Safaei R, Mishima M, et al. Hypoxia-induced enrichment and mutagenesis of cells that have lost DNA mismatch repair. *Cancer Res.* 2001; 61:7603–7.
- 168-Bao F, Panarelli NC, Rennert H, et al. Neoadjuvant therapy induces loss of MSH6 expression in colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34:1798–804.
- 169-Roberts ME, Riegert-Johnson DL, Thomas BC et al. A clinical scoring system to identify patients with sebaceous neoplasms at risk for the Muir-Torre variant of Lynch syndrome. *Genet Med.* 2014 Sep; 16(9):711-6.
- 170-Snowsill T, Huxley N, Hoyle M, et al: A systematic review and economic evaluation of diagnostic strategies for Lynch syndrome. *Health Technol Assess* 2014; 18:1-406.
- 171-Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, et al: Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2011; 155:69-79.
- 172-Gudgeon JM, Belnap TW, Williams JL, et al: Impact of age cutoffs on a lynch syndrome screening program. *J Oncol Pract* 2013; 9:175-179.
- 173-Vasen HF Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised Guidelines for the Clinical Management of Lynch Syndrome (HNPCC): Recommendations by a Group of European Experts. *Gut* 2013 Jun; 62(6):812-23.
- 174-Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 2509–2520.
- 175-Tougeron D, Sueur B, Sefrioui D, et al. A large multicenter study evaluating prognosis and chemosensitivity of metastatic colorectal cancers with microsatellite instability. *J. Clin. Oncol.* 2017, 35, 3536.
- 176-van Lier MG, Leenen CH, Wagner A, et al. Yield of routine molecular analyses in colorectal cancer patients >70 years to detect underlying Lynch syndrome. *J Pathol* 2012; 226:764-74.

- 177-Pérez-Carbonell L, Ruiz-Ponte C, Guarinos C, et al. Comparison between universal molecular screening for Lynch syndrome and revised Bethesda guidelines in a large population-based cohort of patients with colorectal cancer. *Gut* 2012; 61:865-72.
- 178-Excellence TNI for H and C. Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer (National Institute for Health and Care Excellence – NICE diagnostics guidance DG27), 2017. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg27>.
- 179-Sinicrope FA, Sargent DJ. Molecular Pathways: Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: Prognostic, Predictive, and Therapeutic Implications. *Clin. Cancer Res.* 2012, 18, 1506–1512.
- 180-Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi73-80.
- 181-Mvundura M, Grosse SD, Hampel H, et al. The cost-effectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer. *Genet Med* 2010; 12:93–104.
- 182-Gudgeon JM, Williams JL, Burt RW, et al. Lynch syndrome screening implementation: business analysis by a healthcare system. *Am J Manag Care.* 2011;17(8):e288-300.
- 183-Kang YJ, Killen J, Caruana M, et al. The Predicted Impact and Cost-Effectiveness of Systematic Testing of People with Incident Colorectal Cancer for Lynch Syndrome. *Med J Aust.* 2020 Feb; 212(2):72-81.
- 184-Cenin RD, Naber SK, Lansdorp-Vogelaar I et al. Costs and Outcomes of Lynch Syndrome Screening in the Australian Colorectal Cancer Population. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018 Oct 33 (10), 1737-1744.
- 185-Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C, et al. Tumor testing to identify lynch syndrome in two Australian colorectal cancer cohorts. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32(2):427-38.
- 186-Di Marco M, DAndrea E, Panic N et al. Which Lynch syndrome screening programs could be implemented in the “real world”? A systematic review of economic evaluations. *Genet Med.* 2018 Oct;20(10):1131-1144.
- 187-Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA.* 2012;308:1555–1565.
- 188-Schon k, Rytina E, Drummond J, Simmonds J et al. Evaluation of universal immunohistochemical screening of sebaceous neoplasms in a service setting. *Clin Exp Dermatol.* 2018 Jun; 43(4):410.
- 189-Vindigni SM, Kaz AM. Universal screening of colorectal cancers for Lynch syndrome: challenges and opportunities. *Dig Dis Sci.* 2016; 61:969–76.
- 190-Jahn S, Minai-Pour MB, Speicher MR, et al. Comprehensive screening for Lynch syndrome: Who can be the driving force in daily clinical practice? *J Clin Oncol.* 2009; 27:2292
- 191-Chubak B, Heald B, Sharp RR. Informed consent to microsatellite instability and immunohistochemistry screening for Lynch syndrome. *Genet Med.* 2011; 13:356–360.
- 192-Kim JY and Byeon J-S. Genetic Counseling and Surveillance Focused on Lynch Syndrome. *J Anus Rectum Colon* 2019; 3(2): 60-68.
- 193-Schneider JL, Davis J, Kauffman TL, et al. Stakeholder perspectives on implementing a universal Lynch syndrome screening program: a qualitative study of early barriers and facilitators. *Genet Med.* 2016; 18:152–161.
- 194-Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124:544–560.
- 195-Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for Colonoscopy Surveillance after Polypectomy: A Consensus Update by the US MultiSociety Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006; 130:1872-1885.
- 196-Davila RE, Rajan E, Baron TH, et al. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:546–557.
- 197-Griffith GL, Edwards RT, Gray J. Cancer genetics services: a systematic review of the economic evidence and issues. *Br J Cancer.* 2004 May 4; 90(9):1697-703.
- 198-Gallego CJ, Shirts BH, Bennette CS, et al. Next-generation sequencing panels for the diagnosis of colorectal cancer and polyposis syndromes: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol.* 2015; 33(18):2084–2091.
- 199-Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, et al. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):464-471.
- 200-Lee HS, Kim WH, Kwak Y, et al. Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of Pathologists; Molecular Pathology Study Group of Korean Society of Pathologists. Molecular Testing for Gastrointestinal Cancer. *J Pathol Transl Med* 2017 Mar;51(2):103-121.
- 201-Snowsill TM, Ryan NAJ, Crosbie EJ, et al. Cost-effectiveness analysis of reflex testing for Lynch syndrome in women with endometrial cancer in the UK setting. *PLoS One.* 2019 Aug 30; 14(8):e0221419.
- 202-Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 378:2081–7.
- 203-Movahedi M, Bishop DT, Macrae F, et al. Obesity, Aspirin, and Risk of Colorectal Cancer in Carriers of Hereditary

- Colorectal Cancer: A Prospective Investigation in the CAPP2 Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015; 33:3591–7.
- 204-Dashti SG, Chau R, Ouakrim DA, et al. Female Hormonal factors and the risk of endometrial cancer in Lynch syndrome. *JAMA*. 2015;314:61-71.
- 205-Barrow E, Hill J, Gareth Evans D. Cancer risk in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2013 Jun; 12: 229–240.
- 206-Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:574-7.
- 207-Kim J, Braun D, Ukaegbu C et al. Clinical Factors Associated With Gastric Cancer in Individuals with Lynch Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 Apr;18(4):830-837.
- 208-Soer EC, Leicher LW, Langers AM et al. Equivalent *Helicobacter pylori* infection rates in Lynch syndrome mutation carriers with and without a first-degree relative with gastric cancer. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 693–697.
- 209-Lepage C, Bouvier A-M, Manfredi S, et al. Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: a well-defined french population study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (12):2826–32.
- 210-Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, et al. Small bowel cancer in the United States. *Ann Surg* 2009; 249 (1):63–71.
- 211-Hammoudi N, Dhooge M, Coriat R et al. Duodenal tumor risk in Lynch syndrome. *Dig Liver Dis*. 2019 Feb;51(2):299-303.
- 212-Saurin JC, Pilleul F, Soussan EB et al. Small-bowel capsule endoscopy diagnoses early and advanced neoplasms in asymptomatic patients with Lynch syndrome. *Endoscopy* 2010; 42: 1057–1062.
- 213-Haanstra JF, Al-Toma A, Dekker E et al. Prevalence of small-bowel neoplasia in Lynch syndrome assessed by video capsule endoscopy. *Gut* 2015; 64: 1578–1583.
- 214-Haanstra JF, Al-Toma A, Dekker E et al. Incidence of small bowel neoplasia in Lynch syndrome assessed by video capsule endoscopy. *Endosc Int Open* 2017; 5: E622–E626.
- 215-Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2008; 123:444–9.
- 216-Joost P, Therkildsen C, Dominguez-Valentin M, Jönsson M, Nilbert M. Urinary Tract Cancer in Lynch Syndrome; Increased Risk in Carriers of MSH2 Mutations. *Urology*. 2015 Dec; 86 (6):1212-7.
- 217-Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA*. 2009 Oct 28;302(16):1790-5.
- 218-Geary J, Sasieni P, Houlston R, et al. Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Familial Cancer*. 2008; 7:163–72.
- 219-Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Mar; 23(3):437-49.
- 220-Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WA, et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology* 2014; 146: 643-6.
- 221-Jansen AM, van Wezel T, van den Akker BE et al. Combined mismatch repair and POLE/POLD1 defects explain unresolved suspected Lynch syndrome cancers. *Eur J Hum Genet* 2016. 24(7):1089–1092.
- 222-Elsayed FA, Kets CM, Ruano D et al. Germline variants in POLE are associated with early onset mismatch repair deficient colorectal cancer. *Eur J Hum Genet* 2015; 23(8):1080–1084.
- 223-Morak M, Heidenreich B, Keller G et al. Biallelic MUTYH mutations can mimic Lynch syndrome. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(11):1334–1337.
- 224-Pai RK, Pai RK. A practical approach to the evaluation of gastrointestinal tract carcinomas for Lynch syndrome. *Am J Surg Pathol* 2016;40: e17–34.
- 225-Win AK, Buchanan DD, Rosty C, et al. Role of tumour molecular and pathology features to estimate colorectal cancer risk for first-degree relatives. *Gut* 2015; 64:101–10.
- 226-Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WA, et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology* 2014; 146:643–646.e8.
- 227-Picó MD, Castillejo A, Murcia O et al. Clinical and Pathological Characterization of Lynch-Like Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020 Feb;18(2):368-374
- 228-Buchanan DD, Rosty C, Clendenning M, et al. Clinical problems of colorectal cancer and endometrial cancer cases with unknown cause of tumor mismatch repair deficiency (suspected Lynch syndrome). *Appl Clin Genet* 2014; 7:183-93.
- 229-Sourrouille I, Coulet F, Lefevre JH, et al. Somatic mosaicism and double somatic hits can lead to MSI colorectal tumors. *Familial Cancer* 2013;12:27–33.
- 230-Haraldsdottir S, Hampel H, Tomsic J, et al. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations. *Gastroenterology* 2014; 147:1308–16.
- 231-Moya J, Dudley B, Brand RE, et al. Clinicopathological comparison of colorectal and endometrial carcinomas in patients with Lynch-like syndrome versus patients with Lynch syndrome. *Hum Pathol* 2015; 46:1616–1625.
- 232-Rodriguez-Soler M, Perez-Carbonell L, et al. Risk of cancer in cases of suspected lynch syndrome without germline mutation. *Gastroenterology* 2013; 144:926-32.
- 233-Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch

- repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA*. 2005; 293(16):1979–1985.
- 234-Jass JR, Cottier DS, Jeevaratnam P et al. Diagnostic use of microsatellite instability in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Lancet* 1995 Nov 4; 346(8984):1200-1.
- 235-Jass JR, Pokos V, Arnold JL et al. Colorectal neoplasms detected colonoscopically in at-risk members of colorectal cancer families stratified by the demonstration of DNA microsatellite instability. *J Mol Med (Berl)* 1996 Sep;74(9):547-51.
- 236-Aaltonen A, Johns L, Jarvinen H, et al. Explaining the familial colorectal cancer risk associated with mismatch repair (MMR)-deficient and MMR-stable tumors. *Clinical Cancer Research*, 2007; 13, 356–361.
- 237-Rex D, Boland R, Dominitz J, et al. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *American Journal of Gastroenterology*, 2017; 112, 1016–1030.
- 238-Durno CA, Sherman PM, Aronson M et al. Phenotypic and genotypic characterisation of biallelic mismatch repair deficiency (BMMR-D) syndrome. *Eur J Cancer* 2015; 51:977–983.
- 239-Durno CA, Aronson M, Tabori U et al. Oncologic surveillance for subjects with biallelic mismatch repair gene mutations: 10 year follow-up of a kindred. *Pediatr Blood Cancer* 2012 Oct; 59(4):652-6.
- 240-Durno C, Boland CR, Cohen S, et al. Recommendations on Surveillance and Management of Biallelic Mismatch Repair Deficiency (BMMRD) Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017 May;152(6):1605-1614.
- 241-Alves PRA, Habr-Gama A, Assis RVBFA (2015). Rastreamento e vigilância do câncer colorretal. Grupos de risco. Cap 13: 155-196. In *Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica – intestino delgado, Cólon e Reto*. Paulo Sakai et al. Volume 4; 2ª edição. Editora Atheneu. São Paulo – SP – Brazil.

Roseane V Bicalho F Assis

Roque Sáenz

Robin Mendelsohn

Luciano Andrey Ferreira Bicalho

Bruno de Souza Ribeiro

Tradução: Roque Sáenz e Roseane V Bicalho F Assis

INTRODUÇÃO

A síndrome de Lynch (SL) é a causa mais comum de câncer colorretal (CCR) hereditário. É uma Síndrome genética de transmissão autossômica dominante, causada por mutações da linha germinativa nos genes de reparo de incompatibilidade (mismatch repair - MMR) do DNA: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e deleções em EpCAM. Os pacientes com SL são classificados como de alto risco para o desenvolvimento do CCR, com um risco cumulativo que varia de acordo com as mutações dos genes de reparo de incompatibilidade (MMR) ou deleções de EpCAM identificados.

Nesta síndrome, os adenomas, lesões precursoras do CCR, apresentam-se de forma plana, pequenas, com predomínio no cólon direito, o que dificulta sua detecção endoscópica. Geralmente apresentam-se com histologia avançada. Portanto, é obrigatório o acompanhamento desses pacientes através da colonoscopia.

Neste capítulo são abordados os aspectos endoscópicos da vigilância preventiva do CCR e o tratamento cirúrgico de pacientes com câncer ou com lesões neoplásicas que não sejam potencialmente ressecáveis endoscopicamente.

VIGILÂNCIA POR COLONOSCOPIA

A colonoscopia é o único protocolo de vigilância comprovadamente eficaz na SL, conforme demonstrado por Jarvinen e cols, em 1995, em estudo de rastreamento de longo prazo, durante um período de 10 anos.¹ É considerada um procedimento muito seguro e, desde a década de 1980, tem sido fortemente recomendada para: 1- pacientes com diagnóstico da SL, confirmado através de testes prévios da linha germinativa ou análise do tecido tumoral, e 2- Indivíduos em risco de SL que preenchem os critérios de diagnóstico de Amsterdã I e II, mas que não realizaram o teste genético ou com resultado de teste genético indeterminado (síndrome de Lynch-like).²

O rastreio para a prevenção do CCR por colonoscopia também é recomendado aos demais familiares de primeiro grau de portadores da mutação do gene MMR identificado, que não tenham realizado o teste genético.² A Diretriz da ESGE (*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*) 2019, (*Endoscopic management of Lynch syndrome and familial risk of colorectal cancer*), recomenda a vigilância por colonoscopia em parentes de primeiro grau de pacientes com CCR de famílias que preenchem os critérios de risco familiar.³

Uma vez iniciada, a colonoscopia deve ser repetida regularmente para detectar e tratar novas lesões.



Figura 1 - Paciente do sexo feminino, com idade de 36 anos, portadora de mutação patogênica do gene MSH2. Observam-se em cólon direito, dois adenomas tubulares com displasia de baixo grau <10mm. Membro de família com critérios clínicos de Amsterdam II, com alta penetrância para CCR. CORTESIA – IAGE - Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia. Vitória, ES. Brasil.

Tradicionalmente, a maioria das diretrizes recomenda a colonoscopia a cada 1-2 anos, a partir dos 20-25 anos de idade, ou, quando diagnosticado antes dos 25 anos de idade, iniciar 2 a 5 anos antes da idade mais jovem do diagnóstico do CCR na família. Diretrizes recentes recomendam a colonoscopia baseada na mutação dos genes MMR identificada, sendo a cada 1-2 anos, a partir dos 20 a 25 anos de idade, em portadores da mutação MLH1 e MSH2 ou a partir dos 35 anos de idade para os portadores das mutações MSH6 e PMS2.^{2,3,4,5,6}

A vigilância regular da colonoscopia em indivíduos com SL reduz significativamente a incidência e a mortalidade associada do CCR em mais de 50%.³ Alguns estudos anteriores mostraram uma redução na mortalidade, variando de 65%⁷ a 70%.⁸ Em 2019, um estudo observacional prospectivo e multicêntrico internacional, na coorte PLSD (*Prospective Lynch Syndrome Database*), em uma série de 6.350 casos geneticamente confirmados, relatou um risco de CCR ao longo da vida de aproximadamente 50%, em portadores das mutações MLH1 e MSH2, mesmo em pacientes em vigilância preventiva por colonoscopia e polipectomia.⁹

Na Síndrome de Lynch, as lesões colorretais são, em sua maioria, planas, geralmente <1cm e localizadas em cólon direito, o que dificulta o diagnóstico endoscópico, aumentando o risco de falha diagnóstica. O papel da colonoscopia é detectar e remover os adenomas, que são as lesões precursoras do câncer na SL. Devemos também considerar a rápida progressão do adenoma para malignidade, devido fenótipo de alta instabilidade microssatélite.^{2,3,4,5,6,10} O conceito de “adenoma acelerado” é atribuído a essa síndrome.^{11,12} Enquanto os adenomas tradicionais colônicos não relacionados à SL demoram cerca de 10 a 15 anos para progredir para o CCR, os adenomas na SL geralmente evoluem para displasia de alto grau ou câncer em um período de cerca de 1 a 3 anos. Como resultado, a idade de apresentação do CCR, nestes pacientes, é geralmente inferior a 50 anos, frequentemente na 4ª década, mas algumas vezes na 3ª década e, menos frequentemente, entre 25 e 30 anos de idade.¹³

Estudos descritivos retrospectivos, avaliaram que o CCR pós-colonoscopia, estava relacionado ao exame incompleto, preparo intestinal inadequado e possível ressecção incompleta das lesões. Por outro lado, vários estudos com colonoscopia back-to-back têm relatado altas taxas de diagnóstico do

CCR (12% - 74%). Identificar a mutação genética e realizar um protocolo de seguimento aumenta a adesão ao programa de colonoscopia. Recomenda-se o encaminhamento desses pacientes para centros de aconselhamento genético para o seguimento.³

Embora a colonoscopia tenha se mostrado eficaz na redução da mortalidade relacionada ao CCR em famílias com SL, não são raros os relatos de tumores que se desenvolvem no intervalo de seguimento entre os exames colonoscópicos (câncer de intervalo). Apesar da vigilância, o risco cumulativo de CCR ainda permanece em 6% após 10 anos de acompanhamento.¹⁴

Dados recentes da Europa demonstraram que a incidência cumulativa do CCR em 10 anos variou de 4,1% a 18,4% em pacientes submetidos à vigilância rigorosa por colonoscopia, com perfis de baixo e alto risco, respectivamente, variando de acordo com idade, sexo, mutação e detecção prévia do CCR ou adenoma.¹⁵ No rastreamento, a taxa de falha diagnóstica de neoplasia colorretal foi de 55% em pacientes com SL,^{14,16} em comparação com 20% para a população em geral, em estudo de colonoscopia back-to-back.¹⁸ É necessário aumentar a taxa de detecção de adenoma (ADR – adenoma detection rate) para o rastreamento do CCR em SL, enfatizando a necessidade de alta qualidade na colonoscopia, para reduzir o câncer de intervalo.

Intervalo de seguimento por Colonoscopia

Várias diretrizes publicadas recomendam que os pacientes com síndrome de Lynch realizem a colonoscopia de vigilância a cada 1-2 anos, para prevenir contra o câncer de intervalo.^{2,84}

Desde 1995, alguns estudos demonstraram que a realização da colonoscopia, a cada 3 anos, reduz significativamente a incidência e a mortalidade por CCR. Em 1995, Jarvinen HJ e cols¹ relataram uma redução do CCR em famílias com SL, em

colonoscopia de seguimento a cada 3 anos, em indivíduos assintomáticos, quando comparados aos indivíduos sem seguimento.¹ Em 2000, Jarvinen HJ e cols,⁴ em um estudo observacional de 15 anos, com acompanhamento de indivíduos assintomáticos de 22 famílias com SL, em seguimento por colonoscopia a cada 3 anos, demonstraram uma redução na incidência do CCR de 62% e de mortalidade de 65%, além de um diagnóstico em estadio mais favorável.⁴

No entanto, vários estudos observacionais demonstraram que o CCR, em estadio inicial, pode ser identificado dentro de um intervalo de 1 ou 2 anos após a colonoscopia,¹⁹⁻²¹ sendo este o intervalo recomendado nos estudos iniciais de Henry Lynch e de La Chapelle¹² e pela maioria das diretrizes.^{4,22}

Em 2006, de Jong AE e cols.⁸ demonstraram uma redução de 70% na mortalidade por CCR em indivíduos submetidos à colonoscopia a cada 1-2 anos a partir dos 20-25 anos de idade ($p < 0,001$). Neste estudo, o uso anual do marcador tumoral CA 125, a partir dos 30 a 35 anos de idade, não reduziu a mortalidade por câncer de endométrio.⁸

Um estudo de 150 casos de CCR em 57 famílias sob vigilância por colonoscopia a cada 1-2 anos, demonstrou um diagnóstico mais favorável do câncer em pacientes assintomáticos ($N = 35$), em comparação com indivíduos submetidos à colonoscopia após sintomas ($N = 115$). A sobrevivência de 10 anos foi de 93% no grupo de vigilância, sendo significativamente maior do que 68% encontrado no grupo sem seguimento ($P < 0,02$).²³

Em estudo Finlandês por Mecklin e cols,²¹ 420 pacientes portadores de mutação genética da SL foram avaliados entre o ano de 1982 e 2005, com 1.252 colonoscopias realizadas a cada 2-3 anos, com tempo médio de 6,7 anos de seguimento por paciente. O risco cumulativo estimado de adenoma

aos 60 anos de idade foi de 68% para homens e 48% para mulheres. A vigilância reduziu o risco em 35% nos homens e 22% nas mulheres. O protocolo de 2-3 anos, embora tenha reduzido o risco do CCR, ainda apresentava um risco aumentado,²¹ sendo recomendado, portanto, um intervalo mais curto de 1-2 anos para vigilância preventiva dessa síndrome.²¹

Engel C e cols, em 2018,¹⁵ demonstraram ausência de redução significativa da incidência do CCR ou do estadio de detecção na Alemanha, com seguimento por colonoscopia anual, quando comparado com intervalos de 1-2 anos na Holanda e 2-3 anos na Finlândia, em 16.327 exames de colonoscopia (1984-2015) em 2.747 pacientes com SL (23.309 pessoas-ano).¹⁵

Com base nesses dados, atualmente, a maioria dos centros recomenda intervalos de seguimento a cada 1-2 anos. Portanto, a idade do início do seguimento e a frequência da colonoscopia na diretriz da ASGE de 2014 está de acordo com a maioria das organizações e autoridades, com forte grau de recomendação e nível de evidência III, e grau de evidência de qualidade moderada.^{2,14}

A Diretriz para a abordagem do Câncer Colorretal Hereditário da *Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG)*, em 2020, recomenda a colonoscopia a cada 2 anos, incluindo a síndrome de Lynch-like.²⁴

Os estudos recomendam a inclusão de parentes de primeiro grau de pacientes com CCR, em famílias que preenchem os Critérios de definição de risco familiar de CCR.^{3,6,10}

Idade de início da vigilância em portadores de SL

O risco de CCR antes dos 20 anos de idade é baixo (0,8%) (02/246) em famílias com esta síndrome.

83% dos casos (34 CCR) foram diagnosticados em pacientes entre a idade de 40 a 60 anos. A média de idade no momento do diagnóstico foi de 49,3 anos (26,1 - 66,2). Estudo sugeriu a realização da colonoscopia bianual a partir dos 20 - 25 anos de idade e anualmente a partir dos 40 anos. Além disso, os resultados indicaram reexaminar o paciente em 1 ano após a ressecção de um adenoma não aumentava a eficiência.²⁵

As recomendações de rastreamento do CCR para os indivíduos com risco de Síndrome de Lynch incluem a colonoscopia a cada 1–2 anos, iniciando na idade de 20–25 anos.²⁶ O painel NCCN em 2018¹⁰ recomenda iniciar a colonoscopia 2 a 5 anos antes da idade do diagnóstico do CCR no parente mais jovem, se <25 anos.¹⁰

Alguns estudos avaliaram a influência do tipo de mutação do gene MMR no risco de desenvolvimento do câncer de intervalo.²⁷ Estudos epidemiológicos demonstraram que a taxa cumulativa de CCR aos 70 anos de idade, entre os indivíduos com SL submetidos à vigilância por colonoscopia, pode ser tão alta quanto 46% em mutação patogênica no gene MLH1, 35% em MSH2, 20% em MSH6 e 10% em PMS2.^{3,24,28} Eles também demonstraram que pacientes mais jovens com diagnóstico de CCR (entre 25 e 35 anos) frequentemente são portadores das mutações MLH1 e MSH2, enquanto portadores da mutação MSH6 e PMS2 podem iniciar vigilância por colonoscopia cerca de 10 anos mais tarde, a partir dos 30 a 35 anos de idade ou 10 anos antes da idade do membro mais jovem da família com diagnóstico do CCR, devendo ser repetida a cada 1-2 anos.^{3,6,10,13,29,30}

O painel NCCN de 2020⁵ recomenda a colonoscopia em portadores de variantes patogênicas MSH6 e PMS2, a partir da idade de 30 a 35 anos ou 2 a 5 anos antes da idade do diagnóstico no familiar mais jovem, se CCR antes dos 30 anos de idade, repetido a cada 1-2 anos.⁵ Por

este motivo, alguns estudos sugerem um intervalo mais longo entre as colonoscopias (de 3 anos ao invés de 2 anos) para indivíduos portadores da mutação MSH6. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar essa abordagem.³¹

Falha no diagnóstico da Colonoscopia em pacientes com SL.

A morfologia dos adenomas encontrados em pacientes com SL difere da população em geral. O fenótipo das lesões não polipoides (lesões planas), geralmente <1cm e localizadas no cólon direito, aumenta o risco de falha diagnóstica pela dificuldade de visualização destas lesões.³² A maioria corresponde à Classificação de Paris tipo IIa e, portanto, são facilmente desapercibidas. Até metade dos adenomas pequenos não é visualizada na colonoscopia de seguimento e muitos desses adenomas já apresentam displasia de alto grau.^{16,33}

Devido ao fato dos adenomas planos pequenos serem facilmente não visualizados, é necessário otimizar a detecção do adenoma. A qualidade do preparo intestinal,³⁴ a experiência do endoscopista e o tempo de retirada do aparelho são fatores conhecidos essenciais que alteram a taxa de detecção de adenoma (ADR), tanto na população em geral, quanto em pacientes com SL. A maior proporção de lesões não polipóides ou planas em pacientes com SL, em comparação com aqueles de risco médio, pode implicar na necessidade de “*expertise*” adicional para o reconhecimento e ressecção endoscópica adequada dessas lesões.³² Também foi demonstrado que tanto a detecção quanto a ressecção das lesões não polipóides pode ser melhorada por meio de treinamento sistemático dos endoscopistas.³⁵

Outro fator que otimiza a taxa de detecção de pequenos adenomas planos no cólon de pacientes com SL é a qualidade da imagem da colonoscopia. Os novos endoscópios de luz branca com alta definição (HD-WLE - *High Definition White Light*

Endoscopy scopes), disponíveis desde a última década, são claramente superiores, quando comparados aos antigos endoscópios de luz branca de definição padrão (SD-WLE - *Standard Definition scopes*).³⁶

A colonoscopia HD-WLE melhora a detecção dessas lesões neoplásicas e é recomendada pela maioria das diretrizes, como o padrão ouro para a vigilância em SL (recomendação forte, evidência de alta qualidade).^{3,37}

Nos últimos anos, várias novas técnicas endoscópicas têm sido investigadas para otimizar a detecção das lesões planas, principalmente no cólon direito:

- 1- **Cromoendoscopia (CE - *chromoendoscopy*):** com corante em “*spray*” (*Chromoendoscopy Dye-spray* - DS-CE), geralmente índigo-carmim, aplicado topicamente na mucosa colorretal durante a colonoscopia, é utilizada para facilitar a avaliação detalhada da superfície da mucosa e para melhorar a detecção da lesão neoplásica, em comparação com a endoscopia de luz branca convencional (WLE).
- 2- **Cromoendoscopia Eletrônica (E-CE - *Electronic chromoendoscopy*):** também conhecida como cromoendoscopia virtual (virtual-ChE), como por exemplo: Narrow Band Image (NBI)®, da Olympus, Intelligent Chromoendoscopy (FICE) ® da Fujinon, e I-scan ® da Pentax, é utilizada, seno uma tecnologia recentemente desenvolvida em endoscopia de imagem aprimorada; projetada para melhorar a visualização das estruturas superficiais e padrões vasculares da camada mucosa.^{17,38}
- 3- **"Dispositivos distais" (DA - “*Distal attachment*.”)** como "endocap", "endocuff" e "endoring", são utilizados para facilitar a exposição da mucosa, ajudando a “achatar” as pregas, durante a retirada do videoendoscópio;⁵⁰

4- Endoscópios de Ultra-ângulo-lateral (*Ultra-wide-angle scopes*): como a endoscopia de espectro total (FUSE - *full spectrum endoscopy*), permitem um campo de visão de 330°, com alta resolução, mantendo todas as capacidades e flexibilidade para manobras do colonoscópio padrão. A endoscopia de espectro total (*Full-spectrum Endoscopy*) é obtida pelo uso de três câmeras de imagem, com imagem de retrovisão e de visão em ângulo lateral extras, por grupos de LED, posicionados na frente e nas laterais da ponta do colonoscópio. As imagens endoscópicas são exibidas em três monitores de vídeo contíguos e permitem a observação lateral, juntamente com a observação frontal convencional.⁵⁰

A Cromoendoscopia (CE) com corante spray é uma técnica bem conhecida, utilizada desde a década de 1990 para realçar os detalhes da superfície da mucosa no trato gastrointestinal. Após a intubação cecal, um cateter de spray com corante é usado para borrifar uma solução de índigo carmim a 0,3-0,5% na superfície da mucosa do cólon. Esta técnica demonstrou aumentar a ADR na população em geral, em pacientes com doença inflamatória intestinal e em pacientes com SL.¹⁶

No entanto, apesar da existência de estudos bem delineados nessa área, a evidência da CE (virtual ou baseada em corante) é limitada na SL, sendo necessários mais estudos prospectivos. Até o momento, nenhuma das novas técnicas endoscópicas mostrou superioridade clara sobre a colonoscopia WLE de alta resolução em indivíduos com esta síndrome. A CE eletrônica consiste em uma tecnologia de imagem endoscópica que fornece realce detalhado do contraste da superfície da mucosa e dos vasos sanguíneos, oferecendo uma alternativa à CE com corante em spray. NBI, FICE e I-scan estão disponíveis, desde a última década, e vêm com os endoscópios de alta definição. Nos últimos anos, eles evoluíram incorporando várias

melhorias na definição e no contraste e, nesse contexto, existe o potencial de que os colonoscópios “mais novos” possam apresentar alguma melhoria na detecção do adenoma, em comparação com os colonoscópios “mais antigos”. Alguns autores já enfatizaram esse conceito e publicaram resultados positivos, mas ainda faltam dados mais consistentes. Bisschops e cols, em 2017,³⁹ em um estudo cruzado randomizado (back-to-back) em 61 pacientes com SL, relataram que a taxa de falha de adenoma foi significativamente menor quando utilizado o I-SCAN (12%) vs HD-WLE (62%).³⁹

Para o seguimento de pacientes com suspeita ou confirmação de SL e de Polipose serrilhada, a colonoscopia deve ser realizada com tecnologia de alta definição com cromoscopia pancolônica convencional (corante spray) ou virtual com SD-WLE ou HD-WLE (NBI, i-SCAN), de acordo com quatro estudos citados na Diretriz da ESGE em 2014¹⁷: de Hurlstone DP e cols - *Am J Gastroenterol* 2005,⁴⁰ Lecomte T e cols - *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005,⁴¹ Huneburg R e cols - *Endoscopy* 2009⁴³ e Stoffel EM e cols - *Cancer Prev Res (Phila)* 2008.¹⁶, com um tempo adicional de 1.8 - 17 minutos por exame¹⁷.

Estudos de exames back-to-back, nos quais uma colonoscopia padrão foi comparada a um segundo exame com CE, em 2005, por Hurlstone e cols.⁴⁰ e Lecomte e cols.,⁴¹ descobriram que o número de adenomas detectados em indivíduos com SL mais que duplicou no segundo exame (CE), ao examinar o rendimento de uma segunda colonoscopia usando a tecnologia de imagem de banda estreita (NBI) (que usa filtros ópticos para fornecer uma CE Eletrônica – ou CE virtual).

Em 2008, East e cols⁴² também descreveram, em um estudo não randomizado em pacientes com SL com colonoscopia back-to-back, que o número de adenomas detectados quase dobrou no segundo exame: adenoma no cólon proximal em WLE:

17/62 (27%) comparado com NBI: 26/62 (42%) (diferença 15% $p = 0,004$); o número total de adenomas aumentou de 25 em WLE para 46 em NBI, $p < 0,001$; e para adenomas planos: NBI detectou 9/21 (45%) comparado com 3/25 (12%) em WLE $p = 0,03$.⁴²

Também em 2008, Stoffel e cols,¹⁶ em um estudo randomizado multicêntrico de colonoscopias back-to-back, determinaram a prevalência de lesões não detectadas após uma colonoscopia padrão, em pacientes com SL, quando comparada a CE com endoscopia de luz branca com inspeção intensiva para a detecção de lesões não diagnosticadas. Relataram que, no grupo da cromoendoscopia, houveram mais biopsias com tecido normal e maior tempo de procedimento. Eles demonstraram que o segundo exame com cromoendoscopia mais que dobrou a detecção de lesões ($p = 0,04$) após o exame de colonoscopia padrão. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso de cromoendoscopia e uma inspeção intensiva na detecção de adenomas adicionais ($p = 0,27$)¹⁶

Hüneburg R e cols, em 2009,⁴³ compararam a colonoscopia de luz branca padrão e NBI com cromoendoscopia com spray de índigo-carmin e demonstraram pelo menos um adenoma detectado em 15% dos pacientes com ambas as técnicas colonoscopia padrão e NBI, em comparação com 28% dos pacientes com cromocolonoscopia com corante.⁴³ Rahmi et al, em 2015,⁴⁴ em um estudo de colonoscopia prospectivo, multicêntrico, cego, back-to-back, demonstraram aumento significativo na taxa de detecção de adenomas colorretais em pacientes submetidos à colonoscopia de rastreamento ou de vigilância para síndrome de Lynch: a porcentagem de pacientes nos quais pelo menos um adenoma adicional foi detectado durante a cromoscopia foi de 31% (24/78) comparado com colonoscopia padrão (ADRs de

41% e 23%, respectivamente; taxa de falha de adenoma 52%).⁴⁴

Esses e outros estudos concluíram que a cromoendoscopia de alta definição com corante de índigo carmin, em pacientes com SL, melhora a taxa de detecção de adenoma, detectando mais adenomas do que a colonoscopia de luz branca ou colonoscopia com NBI.^{3,16,41,43}

A Diretriz da ESGE em 2014 sugere o uso rotineiro da cromoendoscopia pancolônica de alta definição - CE virtual (NBI, i-Scan ou à base de corante) em pacientes com diagnóstico ou suspeita de SL, mas reconhece que a recomendação é baseada em evidências de baixa qualidade, no que se refere à melhora na detecção de pólipos colorretais pequenos ou de lesões planas.¹⁷ A Diretriz da ESGE 2019 recomendou o uso rotineiro de sistemas de alta definição em indivíduos com SL (recomendação forte, evidência de alta qualidade) e sugere que o uso de cromoendoscopia virtual pode ser benéfico em indivíduos com esta síndrome, submetidos à colonoscopia. No entanto, refere que seu uso rotineiro deve ser equilibrado em relação aos custos, treinamento e outras considerações práticas. (Recomendação fraca, evidência de qualidade moderada).³⁷

Embora a CE virtual consuma menos tempo, dois estudos recentes citados pela diretriz da ESGE em 2019 demonstram que a CE virtual é inferior à CE com corante spray.^{37,43,45}

Portanto, a maioria das Diretrizes não recomenda a cromoendoscopia virtual em pacientes com SL devido baixo grau de evidência na confirmação da melhoria na detecção de pólipo colorretal pequeno ou de lesão plana.

Em um estudo prospectivo multicêntrico, 138 pacientes foram submetidos ao rastreamento com duas colonoscopias, inicialmente com NBI, seguida por cromoendoscopia com corante índigo carmin

(CE- IC), em um desenho back-to-back. A colonoscopia combinando NBI e CE-IC detectou mais adenomas do que o NBI de terceira geração isoladamente, sendo 30,4% comparado com 20,3%, respectivamente, em pacientes com Síndrome de Lynch, concluindo que a colonoscopia usando NBI de terceira geração não pode ser recomendada para substituir a CE com índigo carmin em pacientes com Síndrome de Lynch.⁴⁵ Entretanto, um estudo espanhol randomizado recente, sobre a vigilância de pacientes na SL, demonstrou que a endoscopia de luz branca de alta definição não é inferior à cromoendoscopia pancolônica (28% X 34% respectivamente), se realizada por endoscopistas experientes e dedicados,⁴⁶ confirmando a importância da inspeção intensiva, demonstrada no estudo de Stoffel e cols, em 2008.¹⁶

Alguns estudos também ressaltaram que a vantagem da CE com corante spray (Dye Spray-CE) e CE sobre a WLE poderia ser uma forma de aumentar a habilidade da colonoscopia para detecção de pólipos, particularmente lesões planas diminutas. Na revisão Cochrane em 2016,⁴⁷ em sete estudos (2.727 participantes) com CE com corante spray comparada com exame endoscópico convencional, a CE apresentou significativamente um maior número de pessoas com pelo menos uma lesão neoplásica (odds ratio (OR) 1,53, intervalo de confiança de 95% (CI) 1,31 a 1,79; nos 7 estudos: 2727 participantes), e pelo menos uma lesão neoplásica diminuta (OR 1,51, IC de 95% 1,19 a 1,92; em 4 estudos; com 1757 participantes). Concluíram que existem fortes evidências de que a cromoendoscopia aumenta a detecção de neoplasias no cólon e reto.⁴⁷ Entretanto, ressaltamos que esta revisão não foi específica para SL.

Uma recente metanálise⁴⁸ comparou endoscopia de luz branca e cromoendoscopia para a detecção de lesões de forma global (RR 1,97), detecção de adenomas (RR 1,53), lesões planas (RR 3,4) e de

lesões localizadas em cólon proximal (RR 2,93). Demonstraram que a cromoendoscopia permite a detecção de mais lesões, principalmente adenomas, lesões planas e lesões proximais, em pacientes com SL, em comparação com a endoscopia de luz branca. Os autores chamaram a atenção para o fato de que a grande maioria dos estudos incluídos nesta metanálise usou aparelho de luz branca standard (SD-WLE) ao invés de endoscópio de alta definição.⁴⁸

Haanstra JF e cols, em 2019,⁴⁹ em estudo multicêntrico prospectivo randomizado controlado, realizado em 6 centros na Holanda, de 246 pacientes com SL que foram aleatoriamente designados (1:1) para endoscopia convencional de luz branca (WLE) (n = 123) ou colonoscopia com cromoendoscopia (CE) em cólon proximal (n = 123). Embora o grupo CE tenha aumentado significativamente o tempo médio de retirada (19 vs 12 minutos), nenhuma melhora nas taxas de detecção de neoplasia na colonoscopia basal de 27% para WLE versus 30% para CE (odds ratio [OR], 1,23; P = 0,56). No cólon proximal, as taxas de detecção de neoplasia foram de 16% para WLE versus 24% para CE (OR, 1,6; P = 0,13). Dois anos após, os pacientes realizaram outra colonoscopia com CE em cólon proximal. Na colonoscopia de seguimento após 2 anos, a taxa de detecção de neoplasia foi semelhante em ambos os grupos: 26% para o grupo WLE original versus 28% para o grupo CE (OR, 1,1; P = 0,81). Portanto a CE no cólon proximal para vigilância em SL não foi superior à WLE. Além disso, o grupo DSC não foi associado ao aumento da detecção de adenomas, mas mais do que dobrou a detecção de lesões "não significativas", incluindo mucosa normal polipóide e folículos linfóides.⁴⁹

Outro estudo multicêntrico randomizado, publicado por Rex DC e cols, em 2018,⁵⁰ comparando diferentes tipos de dispositivos adicionais, FUSE (full spectrum Endoscopy) e

HD-WLE para detecção de adenoma em colonoscopia, mostrou que ADR com endoscópios convencionais de HD é superior, quando comparado com o sistema de colonoscópio de ângulo muito amplo (very-wide-angle colonoscope system), que aparentemente tem uma resolução de imagem reconhecidamente inferior. Eles também demonstraram que o uso do “Endocuff” na extremidade do colonoscópio de HD obteve ganhos na detecção de adenoma e número de adenomas por colonoscopia, quando comparado com os outros dispositivos artificiais e não afetou o tempo total do procedimento.⁵⁰

Alguns especialistas desaconselham descartar prematuramente a utilidade da EC e CE com corante spray em SL, mas os dados disponíveis atualmente ainda não respaldam seu uso rotineiro e não comprovam benefício para melhora da detecção das lesões não polipóides em cólon direito.⁵¹

Os estudos anteriores que demonstraram um benefício da CE com corante spray sobre a WLE, com melhora muito significativa em ADR, foram todos os estudos em que CE com corante em spray estava associada notadamente a um tempo de retirada prolongado, o que provavelmente foi responsável pelo aumento da detecção de adenoma.⁵¹

Portanto, até o momento, os únicos fatores conhecidos que sem dúvida otimizam a taxa de detecção de lesões planas do cólon são: o uso de colonoscópios em alta definição associados a um bom ou excelente preparo do cólon e aumento do tempo de retirada (12 minutos ou mais). Quando foi realizada a Inspeção intensiva por endoscopistas especializados e dedicados, não houve diferença estatisticamente significativa entre CE X WLE. ($p = 0,27$) (por Stoffel et al. 2008)¹⁶ e WLE de alta definição (28%) X CE pancolônica (34%) (por Rivero-Sánchez et al. 2020).⁴⁶ O Guideline da

ESGE, em 2014¹⁷ e reafirmado em 2019,³⁷ recomendou o uso rotineiro de cromoendoscopia pancolônica de alta definição em pacientes com SL conhecida ou suspeita (cromoendoscopia convencional, NBI, i-SCAN) ou síndrome da polipose serrilhada (cromoendoscopia convencional, NBI) (*forte recomendação, evidência de baixa qualidade*).¹⁷

Essa combinação oferece hoje nossa melhor chance de detecção de pequenas lesões planas no cólon. Porém, em alguns anos, provavelmente veremos um grande salto na taxa de detecção das lesões no trato gastrointestinal, principalmente no cólon. Sistemas baseados em inteligência artificial (IA) foram desenvolvidos e estão evoluindo rapidamente.⁵² Esses sistemas analisam imagens endoscópicas em tempo real e as comparam com seu banco de memória. Eles também usam tecnologia de aprendizado profundo para detecção de pólipos colorretais. Embora os primeiros estudos tivessem desempenho diagnóstico insatisfatório e velocidade de processamento lenta, os sistemas mais recentes superaram esses problemas com alto desempenho diagnóstico usando aproximadamente 5.000 imagens de mais de 2.000 lesões diferentes, com velocidade de processamento quase em tempo real. Esses resultados demonstram que o sistema de IA pode ser usado para fornecer um retorno, em tempo real, aos médicos na prática clínica e pode mudar drasticamente a forma como atualmente identificamos pequenas lesões planas.⁵²

Em um recente estudo multicêntrico japonês,⁵² os autores usaram um novo sistema de IA para melhorar a identificação endoscópica das lesões neoplásicas do cólon. O novo sistema chamado EndoBRAIN permite a observação in vivo de células e núcleos em ultra-magnificação de 520 vezes, utilizando uma coloração com azul de metileno com NBI, permitindo a observação detalhada de microvasos. Os resultados mostraram

habilidades diagnósticas suficientes para pólipos colorretais diminutos e pequenos. Com base nesses resultados, EndoBRAIN foi aprovado e estará disponível para uso clínico.⁵²

Portanto, estudos mais elaborados com fortes evidências são necessários para comprovar o papel das novas tecnologias avançadas na vigilância dos pacientes com SL, com a finalidade de reduzir a falha diagnóstica e, conseqüentemente o câncer de intervalo.

TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER COLORRETAL NA SL.

Na SL, a colectomia é reservada para pacientes que desenvolvem pólipos ou adenocarcinoma endoscopicamente irressecáveis. Pacientes com SL têm alto risco de CCR sincrônico e metacrônico (CCR-M).^{53,54} A colectomia estendida ou segmentar está indicada para os pacientes com adenocarcinoma, na dependência do cenário clínico e de fatores como idade e mutações variantes patogênicas. Se o cólon for preservado, após a cirurgia, o paciente deve ser encaminhado para um centro de endoscopia com experiência em SL, para colonoscopia a cada 1-2 anos.⁵

O Teste Universal para Instabilidade Microsatélite – MSI (*Microsatellite instability*) pode ser realizado na biópsia pré-cirúrgica do tumor, tendo como benefícios: informar a tomada de decisão cirúrgica de ressecção subtotal ou segmentar, e, para os tumores retais que requerem quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes, a redução do risco de MSI falso negativo. Entretanto, alguns fatores são desfavoráveis, como a possibilidade de tecido insuficiente para análise e a necessidade de duas avaliações, reduzindo o custo-benefício. Quando realizamos o Teste Universal MSI após a cirurgia, temos as vantagens de realizar o teste de Imunohistoquímica e/ou Teste MSI por PCR, o que assegura que o teste seja realizado apenas uma

vez; mas com desvantagem de não informar a tomada de decisão cirúrgica e, em tumores retais, com o potencial para resultado falso-negativo em quimioterapia e radioterapia neoadjuvante.⁵

Os portadores da mutação do gene de reparo mismatch (MMR - *Mismatch Repair*) submetidos à colectomia segmentar têm uma alta taxa de adenomas metacrônicos avançados (de alto risco) e de câncer colorretal metacrônico (CCR-M). A vigilância da colonoscopia deve ser mantida anualmente após a colectomia segmentar para o tratamento do câncer. Em decorrência disso, a colectomia total tem sido o procedimento de escolha, na maioria dos casos, considerando o início precoce do CCR, em média de idade de 45 anos, para redução do CCRm. Atualmente, não há uma estratégia unificada ideal para o tratamento cirúrgico do CCR em LS.^{4,55,56} Para os jovens (30 anos), a sobrevida média foi ligeiramente melhor com a colectomia total do que com a ressecção segmentar.⁵⁷

Estudos demonstraram impacto sobre as conseqüências funcionais, como frequência na eliminação das fezes e problemas na defecação, observados mais frequentemente em pacientes submetidos à colectomia subtotal do que à colectomia segmentar,^{24,58} mas sem diferença significativa na qualidade de vida geral.^{24,57,58} Para indivíduos com SL que desenvolvem CCR em estadios iniciais, o risco de CCR-M é alto, especialmente após a ressecção segmentar (até 62% ao longo de um seguimento de 30 anos). Não há nenhum ensaio clínico prospectivo randomizado comparando colectomia extensa com ressecção segmentar. Estudos demonstram um aumento no CCR-M em pacientes submetidos à colectomia segmentar e relatam a necessidade de seguimento desses pacientes através da colonoscopia.^{55,56,59,61}

Estudo retrospectivo relata que em 332 portadores da mutação do gene MMR, que tiveram ressecções

segmentares, 74 (22%) foram diagnosticados com CCR-M (taxa de incidência 23,6; IC de 95% 18,8 a 29,7/1000 pessoas-ano). O risco cumulativo de CCR-M foi de 16% em 10 anos, 41% em 20 anos e 62% em 30 anos após a colectomia segmentar. Em contraste, nenhum dos 50 indivíduos com colectomia extensa desenvolveu CCR-M. Risco de CCR-M foi reduzido em 31% para cada 10 cm de cólon ressecado.^{54,62}

Em 2010, um banco de dados de câncer colorretal hereditário foi revisado para pacientes que atendiam aos critérios de Amsterdã e que foram submetidos à colectomia para câncer. Dos 253 pacientes com colectomia segmentar, 221 (88%) tiveram vigilância endoscópica pós-operatória, com acompanhamento médio de 104 meses. Cinquenta e cinco pacientes (25%) desenvolveram um segundo CCR em uma média de 69 meses após a cirurgia inicial, apesar do seguimento.^{4,24,63} O risco reduzido de CCR-M em colectomia estendida tem sido confirmado recentemente por outros estudos.^{24,64,65}

Embora o tratamento cirúrgico permaneça controverso para indivíduos com SL que desenvolvem o CCR, a colectomia total é preferida para reduzir o risco de CCR-M. A escolha da melhor abordagem cirúrgica deve ser individualizada. Deve-se considerar outros fatores como a qualidade de vida e comorbidades clínicas para cada paciente, de forma individualizada: 1) Tratamento apropriado do tumor primário; 2) Redução de risco com a remoção profilática do cólon não-neoplásico e 3) Morbidade e qualidade de vida após a colectomia.⁴ Os pacientes podem submeter-se à colectomia segmentar, considerando os limites oncológicos.⁴

O papel da colectomia estendida (panproctocolectomia ou colectomia subtotal) no CCR na SL é controverso. Em revisão sistemática e metanálise de seis estudos que incluiu 871 pacientes: 705 (80,9%) com colectomia segmentar

e 166 (19,1%) com colectomia estendida, com seguimento de 91,2 meses, o CCR-M ocorreu em 19,6% (n = 171) do total de pacientes submetidos à colectomia, com 22,8% em colectomia segmentar e 6% no grupo de colectomia estendida (OR 4,02, IC 95%: 2,01-8,04, p <0,0001).⁶⁶

Em recente revisão sistemática e meta-análise de dez estudos, se identificaram 1.389 pacientes seguidos por uma média de 100,7 meses com média de idade de início de 45,52 anos. Apesar do risco de CCR-M de 28,2% em 1119 pacientes submetidos à colectomia segmentar comparado com 4,7% em 270 pacientes com colectomias extensas e 0% naqueles com panproctocolectomia, não se identificou associação significativa de mortalidade (RR = 1,65; IC 95% 0,90–3,02) durante o período de acompanhamento, e nenhuma diferença no CCR-M entre os pacientes com Critérios de Amsterdã e diagnosticados por mutação germinativa.⁵⁵ O prognóstico foi melhor que aqueles com CCR esporádico, com menor tendência à metástase, como demonstrou Lynch HT e cols., desde 1988.⁶⁷⁻⁶⁸

Considerando os limites oncológicos, a colectomia total para câncer de cólon em Estadio I-III é custo-efetiva.⁶⁹ A colectomia com anastomose ileorretal é o tratamento primário de pacientes com SL e câncer de cólon ou neoplasia de cólon endoscopicamente irresssecável. É necessário considerar a colectomia segmentar em pacientes em idade > 60 anos (estratégia mais favorável) para evitar a disfunção esfíncteriana, com seguimento anual por colonoscopia posteriormente.^{4,24,57}

O tipo de mutação genética do gene MMR influencia no risco do desenvolvimento do câncer de intervalo, com risco aumentado para mutações MLH1 e MSH2.^{3,27,28}

Os pacientes com LS que tiveram câncer anteriormente, apresentam um risco aumentado para CCR subsequente, sendo maior em mutações

MLH1 e MSH2, conforme demonstrado por Mooler e cols,⁷⁰ em um estudo prospectivo em 10 países: 1.273 pacientes com SL foram seguidos por 7753 anos de observação. A Incidência cumulativa para CCR desde os 40 anos até os 70 anos de idade foi de 46% para portadores da mutação MLH1 patogênica, 48% para portadores de MSH2 e 23% para MSH6. A incidência cumulativa de CCR-M foi de 36% desde os 40 até 70 anos de idade.^{24,70}

A variação do fenótipo do CCR influencia na decisão de realizar uma colectomia segmentar ou extensa, que pode ser baseada no tipo de mutação germinativa. Em uma metanálise recente, o risco excessivo de CRC-M é aparentemente maior em portadores de mutações patogênicas MLH1 e MSH2 patogênicos, com dados insuficientes para sugerir um risco excessivo em portadores das variantes MSH6 ou PMS2.⁵⁵

A Diretriz Britânica recente recomenda que em pacientes com SL com mutações MLH1 ou MSH2 que desenvolvem câncer de cólon ou neoplasia colônica não passíveis de controle endoscópico, a decisão de realizar a colectomia segmentar ou total / subtotal, deve ser equilibrada entre os fatores de risco de CCR-M, e as consequências funcionais da cirurgia, idade e a vontade do paciente. As evidências são insuficientes para avaliar o benefício oncológico em pacientes SL com mutações de MSH6 ou PMS2.²⁴

CÂNCER RETAL EM SL.

O câncer retal na SL é frequente e aproximadamente 15% dos pacientes desenvolverão o câncer retal como câncer índice. As decisões da abordagem são complexas devido as considerações de prejuízos à função intestinal. A proctectomia com seguimento por colonoscopia frequente é uma alternativa aceitável à proctocolectomia. Após a proctectomia para câncer retal, existe um risco significativo de

desenvolvimento de neoplasia avançada no cólon remanescente.^{4,59}

Em 2012, Kalady MF et al,⁷¹ em um estudo de coorte observacional retrospectivo, avaliaram o risco de neoplasia avançada (câncer e displasia de alto grau) em 50 pacientes com SL com proctectomia para câncer retal, submetidos à vigilância pós-cirúrgica por colonoscopia. Dos 33 pacientes, 17 (51,5%) desenvolveram adenomas metacrônicos de alto risco ou câncer após a proctectomia. Quarenta e oito adenomas de alto risco se desenvolveram em 13 pacientes (39,4%) e cinco pacientes (15,2%) desenvolveram CCR-M em média de 6 anos (variação de 3,5-16) após a proctectomia, incluindo 3 em estadio avançado. Neste estudo, os autores concluíram que a proctocolectomia total com anastomose com íleo-anal é uma opção importante a ser discutida com os pacientes com câncer retal e SL.^{4,24,59,71}

Win AK e cols,⁶¹ em um estudo de coorte retrospectivo de 79 pacientes com SL, submetidos à proctectomia para câncer retal índice, com colonoscopia de seguimento de 1 a cada 1,16 anos, 21 portadores (27%) foram diagnosticados com CCR-M. O risco cumulativo de câncer de cólon metacrônico foi de 19% em 10 anos, 47% em 20 anos e 69% em 30 anos após a ressecção cirúrgica.^{24,61.}

A excisão abdominal-perineal pode ser evitada, com uma ressecção anterior baixa padrão, que se apresenta como uma opção razoável para o tratamento do câncer retal em pacientes com SL, quando o cólon residual está em alto risco de CCR-M.²⁴ Devemos considerar que os pacientes com ileostomia terminal permanente ou com anastomose com bolsa ileal-anal, precisam adaptar seu estilo de vida e dieta, com menor qualidade de vida, além do impacto negativo na vida sexual em até 50% dos pacientes.⁷²

Consequências funcionais e qualidade de vida após a cirurgia.

A escolha entre a colectomia segmentar ou extensa pode ser feita individualmente, após discussão com o paciente, e depende do cenário clínico, considerando os limites oncológicos, a localização do tumor em relação ao esfíncter anal, a existência de doença colônica, a diferença no risco de CCR-M de acordo com o genótipo (efeitos específicos da linha germinativa), as consequências funcionais da cirurgia, a idade do paciente (cirurgia menos extensa em pacientes com idade >60-65 anos), as comorbidades e a experiência do cirurgião. Uma colectomia extensa pode resultar na redução da necessidade de uma cirurgia posteriormente.^{4,6,24,54,59,71}

O objetivo dos autores neste capítulo é chamar a atenção e instruir os médicos para o diagnóstico, seguimento com colonoscopia de alta qualidade e tratamento adequado das lesões pré-neoplásicas, ou câncer precoce, em pacientes e familiares com Síndrome de Lynch. O conhecimento adequado da Síndrome de Lynch pode salvar muitas vidas que atualmente são perdidas, apesar de ser uma doença potencialmente prevenível, mas que por ser pouco frequente é infelizmente, muitas vezes, negligenciada.

REFERÊNCIAS:

- 1- Järvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 1995 May; 108 (5):1405-11.
- 2- Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE et al. US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014 Aug; 147(2):502-26 and *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1159–1179.
- 3- van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE et al. Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2019 Nov;51(11):1082-1093.
- 4- Herzig DO, Buie WD, Weiser MR, et al. Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Patients With Lynch Syndrome. *Dis Colon Rectum* 2017 Feb;60(2):137-143.
- 5- NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in oncology (Guidelines) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, version 1.2020 – July, 2020. NCCN.org.
- 6- NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) - Gupta S, Provenzale D; Llor X et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2019 Featured Updates to the NCCN Guidelines.
- 7- Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118 (5):829–34.
- 8- de Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH et al. Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology* 2006; 130: 665–671.
- 9- Dominguez-Valentin M, Seppälä TT, Sampson JR, et al. Survival by colon cancer stage and screening interval in Lynch syndrome: a prospective Lynch syndrome database report. *Hered Cancer Clin Pract*. 2019 Oct 14; 17:28.
- 10- NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) – Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 1.2018.
- 11- Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature*. 1993; 363(6429):558–561.
- 12- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:919–932.
- 13- Møller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Mallorca Group (<http://mallorca-group.eu>). Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*. 2017 Mar;66(3):464-472.
- 14- Vasen HFA, Abdirahman M, Brohet R et al. One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2010 Jun;138(7):2300-6.
- 15- Engel C, Vasen HF, Seppälä T, et al. No difference in colorectal cancer incidence or stage at detection by colonoscopy among 3 countries with different Lynch syndrome surveillance policies. *Gastroenterology* 2018; 155:1400-9.

- 16- Stoffel EM, Turgeon DK, Stockwell DH, et al. Great Lakes-New England Clinical Epidemiology and Validation Center of the Early Detection Research Network. Missed adenomas during colonoscopic surveillance in individuals with Lynch Syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Cancer Prev Res (Phila)* 2008; 1:470–475.
- 17- Kamiński MF, Hassan C, Bisschops R, et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2014 May;46(5):435-49.
- 18- Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, et al. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy*. 2008 Apr;40(4):284-90.
- 19- Engel C, Rahner N, Schulmann K, et al. Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. German HNPCC Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb; 8 (2):174-82.
- 20- Stuckless S, Green JS, Morgenstern M, et al. Impact of colonoscopic screening in male and female Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. *Clin Genet*. 2012 Nov;82(5):439-45.
- 21- Mecklin JP, Aarnio M, Läärä E, et al. Development of colorectal tumors in colonoscopic surveillance in Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2007 Oct; 133(4):1093-8.
- 22- Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Mallorca group. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013 Jun;62(6):812-23.
- 23- Renkonen-Sinisalo L, Aarnio M, Mecklin JP, Järvinen HJ. Surveillance improves survival of colorectal cancer in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Detect Prev* 2000; 24:137–42.
- 24- Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S et al. Guidelines for the Management of Hereditary Colorectal Cancer From the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut* 2020;69:411–444.
- 25- de Jong AE, Nagengast FM, Kleibeuker JH, et al. What is the appropriate screening protocol in Lynch syndrome? *Fam Cancer* 2006;5:373–8.
- 26- Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *Jama* 2006;296(12):1507–17.
- 27- Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Feb 3;102(3):193-201.
- 28- Moller P, Seppala TT, Bernstein I et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years old: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018; 67: 1306–1316.
- 29- Hendriks YM, Wagner A, Morreau H. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology*. 2004 Jul;127(1):17-25.
- 30- Ryan NAJ, Morris J, Green K. Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome: Implications for Stratified Surveillance Strategies. *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1;3(12):1702-1706.
- 31- Goverde A, Eikenboom EL, Viskil EL, et al. Yield of Lynch Syndrome Surveillance for Patients With Pathogenic Variants in DNA Mismatch Repair Genes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;18(5):1112-1120.
- 32- Rondagh EJ, Gulikers S, Gómez-García EB, et al. Nonpolypoid colorectal neoplasms: a challenge in endoscopic surveillance of patients with Lynch syndrome. *Endoscopy*. 2013;45(4):257-64.
- 33- Van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J et al. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 343-350.
- 34- Chiu HM, Lin JT, Lee YC, et al. Different bowel preparation schedule leads to different diagnostic yield of proximal and nonpolypoid colorectal neoplasm at screening colonoscopy in average-risk population. *Dis Colon Rectum*. 2011 Dec;54(12):1570-7.
- 35- Sanduleanu S, Rondagh EJ, Masclee AA. Development of expertise in the detection and classification of non-polypoid colorectal neoplasia: Experience-based data at an academic GI unit. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2010 Jul;20(3):449-60.
- 36- Subramanian V, Mannath J, Hawkey CJ, Ragunath K. High definition colonoscopy vs. standard video endoscopy for the detection of colonic polyps: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2011 Jun;43(6):499-505.
- 37- Bisschops R, East JE, Hassan C et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline-Update 2019. *Endoscopy* 2019; 51: 1155–1179.
- 38- Haanstra JF, Kleibeuker JH, Koornstra JJ. Role of new endoscopic techniques in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2013; 12:267–272.
- 39- Bisschops R, Tejpar S, Willekens H, et al. Virtual chromoendoscopy (I-SCAN) detects more polyps in patients with Lynch syndrome: a randomized controlled crossover trial. *Endoscopy* 2017 Apr; 49(4):342-350.
- 40- Hurlstone DP, Karajeh M, Cross SS, et al. The role of high-magnification-chromoscopic colonoscopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer screening: a

- prospective “back-to-back” endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(10):2167–73.
- 41- Lecomte T, Cellier C, Meatchi T, et al. Chromoendoscopic colonoscopy for detecting preneoplastic lesions in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (9):897–902.
 - 42- East JE, Suzuki N, Stavrinidis M, et al. Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gut* 2008; 57(1):65–70.
 - 43- Hüneburg R, Lammert F, Rabe C et al. Chromocolonoscopy detects more adenomas than white light colonoscopy or narrow band imaging colonoscopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer screening. *Endoscopy* 2009; 41: 316–322
 - 44- Rahmi G, Lecomte T, Malka D et al. Impact of chromoscopy on adenoma detection in patients with Lynch syndrome: a prospective, multicenter, blinded, tandem colonoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 288–298.
 - 45- Cellier C, Perrod G, Colas C et al. Back-to-back comparison of colonoscopy with virtual chromoendoscopy using a third-generation narrow-band imaging system to chromoendoscopy with indigo carmine in patients with Lynch syndrome. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1665–1670.
 - 46- Rivero-Sánchez L, Arnau-Collell C, Herrero J, et al. White-light Endoscopy is Adequate for Lynch Syndrome Surveillance in a Randomized and Non-inferiority Study. *Gastroenterology* 2020 Mar;158(4):895-904.e1.
 - 47- Brown SR, Baraza W, Din Said, Riley S. Chromoscopy Versus Conventional Endoscopy for the Detection of Polyps in the Colon and Rectum. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD006439. 2016 Apr 7.
 - 48- Har-Noy O, Yung DE, Koulaouzidis A et al. Chromoendoscopy or white light endoscopy for neoplasia detection in Lynch syndrome, a meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2019 Nov;51(11):1515-1521.
 - 49- Haanstra JF, Dekker E, Cats A, et al. Effect of chromoendoscopy in the proximal colon on colorectal neoplasia detection in Lynch syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2019 Oct;90(4):624-632.
 - 50- Rex DK, Repici A, Gross SA, et al. High-definition colonoscopy versus Endocuff versus EndoRings versus full-spectrum endoscopy for adenoma detection at colonoscopy: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2018 Aug;88(2):335-344.e2.
 - 51- Mankaney G, Burke CA. Enhancing the efficacy of colonoscopy in Lynch syndrome: the search for the holy grail continues. *Gastrointest Endosc*. 2019 Oct; 90 (4):633-635.
 - 52- Kudo SE, Misawa M, Mori Y, et al. Artificial Intelligence-assisted System Improves Endoscopic Identification of Colorectal Neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 Jul;18(8):1874-1881.e2.
 - 53- Lin KM, Shashidharan M, Ternent CA, et al. Colorectal and extracolonic cancer variations in MLH1/MSH2 hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds and the general population. *Dis Colon Rectum* 1998. 41:428–433.
 - 54- Parry S, Win AK, Parry B, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 2011 60:950–957.
 - 55- Malik SS, Lythgoe MP, McPhail M, Monahan KJ. Metachronous colorectal cancer following segmental or extended colectomy in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer*. 2018 Oct;17(4):557-564.
 - 56- Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015 Feb;110(2):223-62;
 - 57- Maeda T, Cannom RR, Beart RW, et al. Decision model of segmental compared with total abdominal colectomy for colon cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:1175–80.
 - 58- Haanstra JF, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, et al. Quality of life after surgery for colon cancer in patients with Lynch syndrome: partial versus subtotal colectomy. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:653–9.
 - 59- Siegel RL. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109, Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) – NCI 2017.
 - 60- de Vos tot Nederveen Cappel W, Nagengast FM, Gerrit Griffioen et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45: (12)1588–94.
 - 61- Win AK, Parry S, Parry B, et al. Risk of metachronous colon cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:1829-36.
 - 62- Yurgelun MG and Hampel H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018 May 23; 38:101-109.
 - 63- Kalady MF, McGannon E, Vogel JD, et al. Risk of colorectal adenoma and carcinoma after colectomy for colorectal cancer in patients meeting Amsterdam criteria. *Ann Surg*. 2010; 252(3):507.
 - 64- Renkonen-Sinisalo L, Seppälä TT, Järvinen HJ, et al. Subtotal colectomy for colon cancer reduces the need for

- subsequent surgery in Lynch syndrome. *Dis Colon Rectum* 2017; 60:792–9.
- 65- Hiatt MJ, Casey MJ, Lynch HT, et al. Efficacy of proximal colectomy for surgical management of right-sided first colorectal cancer in Lynch syndrome mutation carriers. *Am J Surgery* 2018; 216:99–105.
 - 66- Anele CC, Adegbola SO, Askari A, et al. Risk of metachronous colorectal cancer following colectomy in lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2017 Jun;19(6):528-536.
 - 67- Lynch HT, de la Chapelle. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal câncer. *J Med Genet* 1999; 36:801–818.
 - 68- Lynch HT, Smyrk T, Lanspa S, Marcus J, Kriegler M, Appelman HD. Flat adenomas in a colon cancer-prone kindred. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:278-81.
 - 69- Jiang B, Ofshteyn A, Idrees JJ, et al. Total abdominal colectomy is cost-effective in treating colorectal cancer in patients with genetically diagnosed Lynch Syndrome. *The American Journal of Surgery* 218 (2019) 928-933.
 - 70- Moller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66:1657–64.
 - 71- Kalady MF, Lipman J, McGannon E, et al. Risk of colonic neoplasia after proctectomy for rectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Surg* 2012; 255:1121-5.
 - 72- Nugent KP, Daniels P, Stewart B, et al. Quality of life in stoma patients. *Dis Colon Rectum* 1999. 42:1569–1574.

Bernardo Garicochea

Alessandra Starling

Rita de Cássia Lima

Tradução espanhol: Luís Caro e

Sandra Canseco

Nas últimas décadas as evidências de que pacientes com Síndrome de Lynch (SL) apresentavam riscos muito altos de desenvolverem câncer de endométrio e de ovário se consolidaram, e o conhecimento obtido, a partir de milhares de casos coletados, em bancos de dados ajudou a definir estratégias para o acompanhamento dessas pacientes, a fim de se estabelecer um diagnóstico precoce, melhorar a sobrevida e se possível, prevenir o câncer^{1,2,3}.

O risco de câncer de endométrio em SL varia bastante de acordo com o gene de reparo afetado, podendo acometer até 40% das portadoras com mutação em MSH2 a 25% em portadoras de PMS2. Mas, de uma forma geral, as estratégias de vigilância para o câncer de endométrio (CE) não variam muito dependendo do gene afetado⁴. Entretanto, a Diretriz do NCCN 2020 (Clinical Practice Guidelines in Oncology -Guidelines),¹¹ relata um risco cumulativo variável para o câncer de endométrio e de ovário, de acordo com as mutações dos genes de reparo mismatch em mulheres portadoras da SL:¹¹

- Em mutação do gene MLH1, o risco cumulativo de câncer de endométrio foi relatado entre 34% - 54%, ocorrendo em média aos 44 anos de idade e o do câncer de ovário entre 4% - 20%, ocorrendo em média aos 46 anos de idade.

- Em mutação do gene MSH2, o risco cumulativo de câncer de endométrio varia de 21% - 57%; ocorrendo em média aos 47-48 anos de idade e o do câncer de ovário entre 8% - 38%; ocorrendo em média aos 43 anos de idade.
- Em mutação do gene MSH6, o risco cumulativo de câncer de endométrio varia de 16% - 49%; ocorrendo em média entre os 53-55 anos de idade e o do câncer de ovário entre ≤1% - 13%, ocorrendo em média aos 46 anos de idade.
- Em mutação do gene PMS2, o risco cumulativo de câncer de endométrio varia de 13% - 26%; ocorrendo em média entre os 49-50 anos de idade e o do câncer de ovário de 3%, ocorrendo em média entre 51-59 anos de idade, considerando entretanto, a baixa prevalência da mutação PMS2.

A maioria das estratégias incluem exames pélvicos, ultrassom transvaginal, análise de MSI, amostragem endometrial e teste de CA-125.¹¹

O uso do ultrassom transvaginal (UTV) como modalidade de rastreamento para mulheres com SL foi avaliado em estudos anteriores realizados por Dove-Edwin e cols⁵ e Renkonen e cols⁶. Esses estudos não foram bem-sucedidos em provar a eficiência deste método, mostrando uma falta de sensibilidade do UTV, quando considerado o fato

de que o exame da faixa endometrial pode variar ao longo do ciclo menstrual em mulheres na pré-menopausa. Atualmente, os relatos da literatura não mostram evidências de benefício de sobrevida com esse tipo de método.

Outros estudos concentraram-se em mulheres com SL avaliadas com biópsia endometrial. Esse método parece ser eficiente na identificação de algumas pacientes assintomáticas com CE e aquelas com lesões endometriais pré-malignas^{7,8,9,10}, mas nenhuma diferença significativa na sobrevida global foi observada.

As diretrizes da NCCN sugerem, mas não recomendam formalmente, a triagem anual de mulheres com SL assintomáticas com biópsia endometrial, a partir dos 30-35 anos ou 3-5 anos antes da idade em que o familiar mais jovem foi diagnosticado com qualquer tipo de câncer associado à SL¹¹.

Huang e cols.¹², mostraram que a realização de biópsia endometrial no momento da colonoscopia é uma opção que diminui a dor associada à biópsia e aumenta a satisfação da paciente.

Atualmente, nenhum estudo validou a eficácia da triagem ovariana para mulheres em famílias com SL. Na ausência de dados sobre esse assunto, várias recomendações sugerem que:

1. o ultrassom transvaginal, pela facilidade de uso e baixo custo, pode auxiliar na suspeita de diagnóstico em alguns casos, sendo uma estratégia não invasiva que pode ser de utilidade no acompanhamento para pacientes com SL;
2. A ressonância de pelve tem um valor preditivo positivo maior do que o ultrassom, e deve ser encorajada no rastreamento desses casos.

A triagem para câncer de ovário deve ser oferecida para mulheres com risco de SL, através de UTV

anual e/ou ressonância de pelve, a partir dos 30-35 anos de idade^{11,13,14}. A idade apropriada para iniciar a vigilância pode variar para diferentes mutações em MMR. Portadoras de mutação em MSH6, por exemplo, poderiam começar a triagem mais tarde do que as portadoras de mutação em outros genes de MMR¹⁵.

Os agentes quimiopreventivos para o câncer endometrial, como os contraceptivos orais, provaram ser eficazes em mulheres na população em geral. Em um estudo com 51 mulheres com SL, Lu e cols.¹⁶, relacionando a quimioprevenção e o câncer de endométrio, avaliaram biomarcadores endometriais antes e após o tratamento de curto prazo com contraceptivo oral ou acetato de despomedroxiprogesterona. Observou-se uma diminuição nos marcadores de proliferação (Ki67) após 3 meses de uso de ambos os tratamentos, bem como o desenvolvimento de alterações histológicas clássicas no endométrio.

Em 2015, um estudo de metanálise mostrou que a duração do uso de contraceptivos orais é proporcional à redução do risco de câncer de endométrio¹⁷.

O uso de contraceptivo oral reduz o risco de câncer de ovário em 50% em mulheres na população em geral¹⁸. Para mulheres com SL, também pode ser um agente quimiopreventivo eficaz ao considerar o câncer de ovário, sendo necessários mais estudos de maior evidência para sua comprovação.

A redução do risco através da histerectomia total e da salpingo-ooforectomia bilateral (THBSO) é uma consideração muito importante para mulheres com SL, devido as limitações de acompanhamento para o câncer de endométrio e de ovário e o aumento de risco para esses dois tipos de câncer nessas pacientes. No maior estudo até o momento, os pacientes submetidos à cirurgia de redução de risco tiveram um risco significativamente menor de desenvolver câncer de endométrio e de ovário,

quando comparados às mulheres com SL que não foram submetidas à cirurgia de redução de risco¹⁹. Este estudo também mostrou que a cirurgia de redução de risco não reduziu a mortalidade geral. Apesar disso, as diretrizes da NCCN apoiam que a cirurgia profilática pode reduzir a incidência do câncer de endométrio e ovário e é uma opção de redução de risco que pode ser considerada, e deve ser realizada após a decisão da paciente de não ter mais filhos, devido às idades mais jovens em que os cânceres de endométrio e ovário são diagnosticados em mulheres com SL¹¹.

No pré-operatório, as mulheres devem ser avaliadas com biópsia endometrial, dosagem de CA125 e ultrassonografia transvaginal, a fim de abordar a possibilidade de câncer endometrial e ovariano ocultos no momento da cirurgia²⁰. Se uma mulher com SL também precisar de uma cirurgia do cólon, a histerectomia total e a salpingo-ooforectomia bilateral (THBSO) podem ser realizadas concomitantemente¹⁴.

Moldovan e cols, em 2015, descreveram que a mulher com SL submetida à THBSO sentiu um alívio emocional significativo ao considerar a redução do risco de câncer, no entanto, os sintomas da menopausa e os efeitos da imagem corporal tiveram um impacto negativo na qualidade de vida²¹.

Apesar do papel importantíssimo do aconselhador genético na apresentação das opções de rastreamento ginecológico para pacientes com SL, é muito importante, durante o processo de decisão sobre métodos e estratégias a serem utilizados para esse fim (especialmente sobre o melhor momento da cirurgia), que a paciente seja acompanhada proximamente por ginecologista com experiência em reposição hormonal.

REFERÊNCIAS:

- 1- Wang A, McCrackjen A, li Y, Xu L. The practice of universal screening for lynch syndrome in newly diagnosed endometrial carcinoma. *Health Sci Rep* 2018; 1:e43.
- 2- Biller LH, Syngal S, yurgelun MB. Recent advances in Lynch Syndrome. Published online 09 jan 2019.
- 3- Bercow, Alexandra S., MD and Eisenhauer, Eric L, MD. Screening and surgical prophylaxis for hereditary cancer syndromes with high risk of endometrial and ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2019:1-9.
- 4- Karen H.Lu, MD and Molly Daniels, GC. Endometrial and Ovarian Cancer in Women with Lynch syndrome: Update in Screening and prevention. *Fam Cancer*.2013 June;12(2).
- 5- Dove-Edwin I, Boks d, Goff S, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in woman at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002; 94:1708-12.
- 6- Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, Lethovirta P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007; 120:821-4.
- 7- Manchanda R, Saridogan E, Abdelraheim A, et al. Annual outpatient hysteroscopy and endometrial sampling (OHES) in HNPCC/Lynch Syndrome (LS). *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 286:1555-62.
- 8- Lecuruf, LeFrere Belda MA, Bat AS et al. Performance of office hysteroscopy and endometrial biopsys for detecting endometrial disease in women at risk of human non-polyposis colon cancer: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1326-1331.
- 9- Gernitzen LH, Hoogerbrugge N, Oei Al, et al. Improvement of the endometrial biopsy over transvaginal ultrasound alone for endometrial surveillance in women with Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2009;8:391-397
- 10- Stuckless S, Green J, Dawson L, et al. Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. *Clin Genet* 2013;83:359-364.
- 11- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). “Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal” 2020.
- 12- Huang M, Sun C, Boyd-Rogers S, et al. Prospective Study of combined colon and endometrial cancer screening in women with Lynch syndrome: a patient-centered approach. *Journal of oncology practice/ American Society of Clinical Oncology*. 2011; 7:43-7.
- 13- Lindor NM, Peterson GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome; a systematic review. *Jama* 2006:1607-1517.

- 14- Vasen HFA, Blanco I, Aktan-kolan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62:812-823.
- 15- Moller P, Seppala T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopy and gynecological surveillance: first report from prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66(3):464-472.
- 16- Lu, KL-mC, Lynch H, Yates MS, et al. A prospective multi-center randomized study of oral contraceptives. Depo-Provera for the prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6(8):774-781.
- 17- Collaborative Group on epidemiological Studies on Endometrial C. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27.276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015;16:1061-1070.
- 18- Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Spencer TL, Rosner B, Stampfer MJ. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obst gynecol* 1992;80:708-14.
- 19- Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354 (3):261-269.
- 20- Lachiewicz MP, Kravouchuck SE, O'Malley MM, et al. Prevalence of occult gynecologic malignancy at the time of risk reducing and nonprophylactic surgery in patients with Lynch syndrome. *Gynecol Oncol.* 2014; 132(2):434-437.
- 21- Moldovan r, Keating t. The impact of risk-reducing gynecological surgery in premenopausal women at high risk of endometrial and ovarian cancer due to lynch syndrome. *Fam cancer* 2015;14(1):51-60.

Loureno Cezana

Tradução espanhol: Emília Caro

Rita de Cassia Lima

Bernardo Garicochea

O câncer colorretal (CCR) é a segunda maior causa de morte por neoplasia no mundo. Na América Latina, mais de 128.000 casos de CCR foram diagnosticados em 2018 ¹. Apesar da vasta maioria desses tumores terem origem epitelial (tumores de outras linhagens são raríssimos), o câncer colorretal molecularmente é uma doença heterogênea, com grande variedade de apresentações biológicas. Um subgrupo especial de pacientes tem como característica uma anomalia denominada instabilidade de microssatélites, presente em 15 a 20% do total de casos. Conforme já explicado em capítulos anteriores, a instabilidade de microssatélites se reflete na falha de um sistema que compreende um complexo de proteínas que corrige erros de pareamento do DNA (erros que em geral envolvem a troca de uma base de DNA, C no lugar de T, por exemplo, ou inserções e deleções em sequências repetitivas) - o sistema de erro de pareamento ou “mismatch repair deficiency” (dMMR). O grau de comprometimento dos microssatélites dá uma ideia da gravidade e defeito do sistema. Em suas formas mais severas, esse estado é chamado de alta instabilidade (MSI-H) e é reportado em 20% dos tumores colorretais no estadio II, em 11% no estadio III e em 3,5% a 6% nos pacientes com doença metastática. A presença de alta instabilidade de microssatélite tem algumas consequências muito importantes: a) pode revelar a

presença de Síndrome de Lynch; b) indica uma doença de melhor prognóstico, especialmente nos estádios II e III, e c) é um guia poderoso para orientar a terapêutica sistêmica de tumores estadio II, III e IV ^{2,3}.

A abordagem cirúrgica é, no geral, o principal tratamento para tumores colorretais. As exceções são os pacientes com doença inicial candidatos a tratamento local endoscópico ou as doenças metastáticas irrissecáveis. Após colectomia, o benefício da quimioterapia adjuvante com fluoropirimidina e oxaliplatina para tumores de estadio III foi demonstrado em diversos ensaios clínicos, tal como o estudo MOSAIC ⁴. Já para as neoplasias de estadio II, este benefício ocorre em uma menor magnitude, com ganho pequeno em sobrevida livre de doença e sobrevida global ⁵. Nesse cenário, tem se discutido os melhores candidatos para tratamento adjuvante com base em alguns marcadores clínicos, patológicos e moleculares.

Ensaio diversos sugerem que pacientes com MSI-H ou dMMR têm menor benefício com quimioterapia à base de fluoropirimidinas, podendo inclusive estar associada a um pior prognóstico, com discreto aumento da mortalidade, conforme descrito nos trabalhos a seguir: um estudo com 570 amostras de tumores de

cólon estadios II e III mostrou que pacientes com instabilidade de microssatélite de alta frequência que não receberam terapia adjuvante tiveram uma taxa de sobrevida global melhor do que aqueles tumores com estabilidade de microssatélite ou instabilidade de baixa frequência (HR 0,31,0.14-0.72, $p=0.004$). Também viu-se que pacientes com tumores dMMR tratados com fluoropirimidinas tiveram pior sobrevida global ⁶. Somando-se a estes dados, uma revisão sistemática reunindo 32 estudos sugeriu que tumores MSI-H tem melhor prognóstico e não obtiveram ganhos com tratamento adjuvante (HR = 1,24; IC 95%, 0,72 a 2,14) ⁷.

As razões para esse fenômeno ainda são motivos de especulação, mas sabe-se que tumores com instabilidade de microssatélites costumam ter maior infiltrado linfocitário no microambiente tumoral. Há forte suspeita de que esses pacientes possam ter uma doença menos agressiva devido a uma resposta imune mais potente contra o tumor e, portanto, o uso de quimioterapia teria pouco efeito aditivo benéfico. Evidentemente, estudos mais poderosos necessitam produzir evidências mais claras sobre o benefício de quimioterapia em casos especiais de instabilidade de microssatélite, como estadio II, T4 ou em todos os pacientes do estadio III. Dessa forma, a estratificação do paciente pelo status mismatch repair (MMR) oferece uma abordagem personalizada, sendo um elemento importante, mas não definitivo para a tomada de decisão no tratamento adjuvante com quimioterapia em todos os pacientes ^{7,8,9}. Mas, de modo geral, as diretrizes americanas e europeias (NCCN e ESMO) não favorecem o tratamento adjuvante à base de fluoropirimidina em tumores dMMR estadio II (salvo exceção mencionada) ^{10,11}.

Não há estudos prospectivos específicos para pacientes com alta instabilidade de microssatélite que avaliem se a adição da oxaliplatina ao 5-FU possa reduzir a quimiorresistência de tumores

dMMR em estadio III. Contudo, avaliação de subgrupo dos estudos prospectivos parecem indicar um possível benefício. Uma análise de dados demonstrou que o ganho da oxaliplatina se manteve independente do status MMR ¹², inclusive, o estudo MOSAIC mostrou um maior benefício da oxaliplatina para a população dMMR em relação àqueles com sistema de reparo proficiente (pMMR) ¹³. Por outro lado, há séries de pacientes em que não se observou qualquer ganho de sobrevida com a adição de quimioterapia adjuvante em estadio III, tornando esse assunto bastante controverso ¹⁴.

Em relação às neoplasias retais, estudos sugerem que tumores com dMMR podem estar associados com uma melhor resposta patológica completa à quimiorradioterapia pré operatória ¹⁵. Um trabalho retrospectivo com quase 300 pacientes com câncer retal submetidos a tratamento neoadjuvante evidenciou que tumores dMMR apresentaram maior taxa patológica de downstaging, maior grau de regressão tumoral e maior sobrevida livre de recorrência, sugerindo uma maior radiosensibilidade neste subgrupo ¹⁶. Esses dados são geradores de hipóteses, mas também são necessários estudos mais robustos.

IMUNOTERAPIA E INSTABILIDADE DE MICROSSATELITES

A deficiência no reparo de erro de pareamento, como já dito, produz alteração em uma ou em algumas bases da molécula de DNA durante o processo de replicação. Se os danos ocorrem em grande escala, ou seja em muitos sítios do DNA, como no caso dos pacientes com alta instabilidade de microssatélites, a probabilidade de que muitas proteínas apresentem estruturas muito aberrantes aumenta, e dois fenômenos são decorrentes disso: a) o aumento de probabilidade de carcinogênese por um bloqueio em mecanismos pró apoptóticos provocado pelo estado de hipermutação ¹⁷, e b) a chance de que o estado hipermutacional produza

antígenos novos reativos ao sistema imune (neoantígenos). Pacientes com síndrome de Lynch caracteristicamente apresentam linfócitos T efetores peritumorais em grande número.

Na verdade, no câncer colorretal (e um pouco menos em câncer de endométrio), a maioria dos pacientes com instabilidade de microssatélites não são portadores de síndrome de Lynch. Ou seja, não nasceram com mutações germinativas nos genes MMR (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2). O diagnóstico de Síndrome de Lynch, portanto, exige obrigatoriamente que mutações patogênicas sejam encontradas em testes de sequenciamento de DNA germinativo dos pacientes. Mesmo o achado dessas mutações em material de tumor não diagnostica a síndrome de Lynch, já que a mutação pode ser somática, ou seja, ter sido adquirida pelo tumor exclusivamente na progressão da carcinogênese.

De qualquer maneira, a presença de instabilidade de microssatélites (definida pelo estudo de sequências específicas repetidas de DNA em painéis pré-especificados) ou a ausência de expressão de uma das proteínas MMR por meio de estudo imunohistoquímico, caracterizam esse grupo de tumores. A quantificação ou o grau de instabilidade depende apenas do painel para microssatélites utilizado, sendo que quanto maior o número de marcadores afetados mais instável é a neoplasia.

Estabelecer que um tumor tem MSI-H é muito importante, e também saber se a alteração que conduziu à instabilidade é germinativa ou somática. Por isso, em um paciente com câncer colorretal, rotineiramente se recomenda prosseguir o estudo de DNA germinativo para a busca de mutações somáticas nos genes MMR de pacientes que apresentam instabilidade de microssatélite ou que não apresentam expressão das proteínas MMR por imunohistoquímica. O achado de uma mutação germinativa indica tratar-se de Síndrome de Lynch,

com toda a repercussão para o paciente e sua família em termos de risco para outros cânceres.

Como os tumores com instabilidade de microssatélites são tão fortemente produtores de antígenos, eles evidentemente são excelentes alvos para terapêuticas que exploram a ativação do sistema imune do próprio paciente como arma terapêutica.

A resposta imune anti-tumoral evidentemente recapitula praticamente todos os passos de uma resposta imune contra um antígeno estranho ao organismo, somente que aqui, estamos perante uma quantidade muito elevada de antígenos concentrados em um território confinado (diferente de uma sepse por exemplo, onde o alvo está disseminado). De forma sintética, a resposta imune antitumoral pode ser dividida em alguns processos críticos: a) liberação do antígeno pelo tumor (shedding), b) reconhecimento do tumor por células especializadas (macrófagos, células dendríticas), c) internalização do antígeno e, d) apresentação do antígeno ligado ao sistema de histocompatibilidade (HLA), o que permite o seu reconhecimento por linfócitos T. Essa conexão ativa uma cascata sinalizadora no linfócito que se divide rapidamente, criando um contingente expressivo de células dotadas de um receptor de células T específicas contra o antígeno, essas células circulam até atingir o alvo, no caso o tumor que expressa o antígeno.

Diversos mecanismos modulam a apresentação do antígeno, a expansão do clone de células T e a migração do mesmo em direção ao tumor. Mas diversos outros procuram manter essa reação imune dentro de limites toleráveis. Ao nível da célula apresentadora de antígeno, no momento em que o reconhecimento do antígeno ocorre pelo sistema HLA, um segundo sistema é colocado em ação para rapidamente expandir o clone de linfócitos T, a proteína CD28, na parte do linfócito

T e a proteína B7, da parte da célula apresentadora de antígeno. Esse sistema é mantido ativo por algumas horas até que uma complexa regulação transcricional eleva os níveis de um inibidor de B7, chamado CTLA-4. Esse novo ligante, conforme vai sendo produzido ocupa o sítio de ligação de CD28, e com isso o sinal proliferativo do linfócito T reduz-se até que é mantido a níveis mínimos. Esse mecanismo fisiológico visa evitar que certo linfócito T mantenha-se indefinidamente dividindo-se e se expandindo contra um antígeno que já foi provavelmente eliminado.

Há outros mecanismos de se deter uma resposta imune, mas um dos mais eficientes existentes nas células tumorais é a ativação de um ligante denominado anti PD-L1 (Programmed Cell Death Ligand 1) por parte da mesma, que ao achar o receptor PD-1 no linfócito hostil, reduz a resposta citotóxica desse, tornando a célula maligna praticamente invisível ao sistema imune.

A partir do início da década de 2010, a descoberta de moléculas e anticorpos capazes de atingir alvos que regulam as funções intercelulares dos linfócitos T revolucionou a oncologia clínica. No caso do melanoma maligno, o duplo bloqueio de CTLA-4 e PD-L1 abriu uma nova era no tratamento dessa doença. Outros tumores humanos se revelaram sensíveis ao tratamento imunoterápico na sequência, tais como cânceres de rim e de pulmão e linfoma de Hodgkin. O resultado do bloqueio de CTLA-4 por ipilimumab ou de PD-1/PD-L1, por nivolumab, pembrolizumab, durvalumab ou avelumab em outras neoplasias é bastante variável e com desfechos não tão animadores, mas alguns subtipos de tumores sólidos são especialmente responsivos a essas drogas e aqui se encontram as neoplasias da Síndrome de Lynch (tanto cólon como endométrio) e outros tumores humanos caracterizados pela presença de instabilidade de microssatélites. Nesse caso o deflagrador é a intensidade do neoantígeno gerado pelo tumor, e o

rompimento do impasse imposto pelo sistema PD-1/PD-L1 por anticorpos que não permitem a aproximação e ligação dos linfócitos T para invadir o tumor e atacá-lo.

RESULTADOS DO USO DE IMUNOTERÁPICOS EM TUMORES COM INSTABILIDADE MICROSSATÉLITE

O tratamento imunoterápico tem ganhado o seu papel nas neoplasias colorretais avançadas, principalmente no subgrupo de pacientes com MSI-H e dMMR. Isto é importante, pois amplia as opções terapêuticas, antes restritas a quimioterapia a base de fluoropirimidinas, além de oferecer um tratamento com menor toxicidade.

Em 2017, A agência americana que regulamenta novos medicamentos, U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou pembrolizumab, um anticorpo monoclonal anti-PD-1, para pacientes com CCR metastático, refratários à quimioterapia convencional, com dMMR ou MSI-H, com base principalmente nos resultados de um estudo de fase II ¹⁸. Neste, pacientes politratados receberam pembrolizumab, sendo que haviam 03 grupos: câncer colorretal metastático (mCCR) com dMMR, mCCR com proficiência de MMR e tumores não-colorretais com dMMR. A taxa de resposta no grupo mCCR com dMMR foi de 40%, sendo ausente no subgrupo mCCR proficiente. Chama atenção que os pacientes com mutações na linha germinativa (Síndrome de Lynch) apresentaram menor chance de responder do que aqueles com dMMR apenas somática (27% X 100%). Na avaliação post hoc, os pacientes com mCCR e dMMR apresentaram maior sobrevida livre de progressão (0.10; 95% CI, 0.03 - 0.37; P<0.001), e sobrevida global (0.22; 95% CI, 0.05 - 1.00; P=0.05) em relação aos mCCR com MMR proficiente.

Nivolumab, um outro anticorpo monoclonal anti-PD-1 também teve aprovação pela FDA neste mesmo cenário, com base no ensaio fase II, o Checkmate 142 ¹⁹. Em sua análise, pacientes com dMMR tiveram resposta objetiva de 31%. A combinação de nivolumab e ipilimumab também foi aprovada pela FDA em 2018. Coortes do Checkmate 142 avaliaram esta combinação, com taxa de resposta objetiva em torno de 55%. Não há dados randomizados comparando monoterapia versus dupla, esta última abordagem pode ser considerada, mas o perfil de toxicidade menos favorável deve ser levado em consideração no momento de selecionar o paciente.

Alguns novos estudos exclusivamente com pacientes portadores de câncer colorretal e dMMR, como o estudo fase III Keynote 177 ²⁰ que avalia pembrolizumab em primeira linha no mCCR e estudo POLEM ²¹ nos pacientes estágio III, tornaram a terapêutica destes tumores geneticamente diferentes mais direcionada, sugerindo uma resposta mais efetiva e direcionada. O estudo fase III Keynote 177 demonstrou que o tratamento com pembrolizumab em primeira linha nos pacientes com câncer colorretal metastático com instabilidade microssatélite reduziu em 40% o risco de progressão de doença em comparação ao tratamento convencional com quimioterapia ($p = 0.0002$). Neste estudo, a sobrevida livre de progressão em 12 meses foi de 55% para os pacientes que receberam pembrolizumab comparado a 37% para aqueles do grupo da quimioterapia, e a sobrevida livre de progressão em 24 meses foi de 48% contra 19%, respectivamente.

Em relação aos tumores endometriais, estes possuem algumas vias moleculares semelhantes aos tumores CCR, pois aproximadamente 20-30% possuem MSI-H. O estudo fase II Keynote 158, que incluiu 49 pacientes com câncer endometrial refratários e com instabilidade de

microssatélite/deficiência de MMR, mostrou uma taxa de resposta com pembrolizumab monoterapia de 57% e a sobrevida livre de progressão foi de quase 26 meses. Neste mesmo trabalho, outros tumores com dMMR e MSI-H não colorretais como neoplasias gástricas e colangiocarcinoma também foram incluídos atingindo uma taxa de resposta em torno de 40% ²².

Desta forma, o conhecimento do status do sistema MMR em CCR é importante não somente para triagem de síndromes genéticas, mas é uma estratégia para auxiliar a seleção de pacientes candidatos a quimioterapia adjuvante e a tratamento imunoterápico em doença avançada. Em tumores não CCR com deficiência de MMR, o uso de imunoterapia normalmente está associado a alta taxa de resposta e menor toxicidade quando comparado a quimioterapia.

REFERÊNCIAS:

1. *Global Cancer Observatory*. (s.d.). Acesso em 12 de Maio de 2020, disponível em International Agency for Research on Cancer: <https://gco.iarc.fr/>
2. Koopman M, Kortman G, Mekenkamp L, et al: Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 100(2), 266-73, 2009.
3. Biller L, Syngal S, Yurgelun M: Recent advances in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 18(2): 211-219, 2019.
4. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al: Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *J Clin Oncol*. 27(19): 3109-16, 2009.
5. Gray R, Barnwell J, McConkey C, et al: Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 370(9604): 2020-9, 2007.
6. Ribic C, Sargent D, Moore M, et al: Tumor Microsatellite-Instability Status as a Predictor of Benefit from Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. *N Engl J Med*. 349(3): 247-57, 2003.

7. Popat S, Hubner R, Houlston R: Systematic Review of Microsatellite Instability and Colorectal Cancer Prognosis. *J Clin Oncol.* 23(3): 609-18, 2005.
8. Hutchins G, Southward K, Handley K, et al: Value of Mismatch Repair, KRAS, and BRAF Mutations in Predicting Recurrence and Benefits from Chemotherapy in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 29(10): 1261-70, 2011.
9. Sinicrope F, Foster N, Thibodeau S, et al: DNA Mismatch Repair Status and Colon Cancer Recurrence and Survival in Clinical Trials of 5-Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst.* 103(11): 863-75, 2011.
10. *NCCN Guidelines - Colon Cancer.* (s.d.). Acesso em 12 de Maio de 2020, disponível em National Comprehensive Cancer Network: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
11. *Early Colon Cancer Treatment Recommendations.* (s.d.). Acesso em 12 de Maio de 2020, disponível em European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/early-colon-cancer/eupdate-early-colon-cancer-treatment-recommendations>.
12. Gavin P, Colangelo L, Fumagalli D, et al: Mutation Profiling and Microsatellite Instability in Stage II and III Colon Cancer: An Assessment of Their Prognostic and Oxaliplatin Predictive Value. *Clin Cancer Res.* 18 (23): 6531-41, 2012.
13. André T, de Gramont A, Vernerey D, et al: Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol.* 33(35): 4176-87, 2015.
14. Kim J, Hong Y, Kim H, et al: Microsatellite Instability was not associated with Survival in Stage III Colon Cancer Treated with Adjuvant Chemotherapy of Oxaliplatin and Infusional 5-Fluorouracil and Leucovorin (FOLFOX). *Ann Surg Oncol.* 24(5): 1289-1294, 2017.
15. Lino-Silva L, Gamboa-Domínguez A, Zúñiga-Tamayo D, et al: Mismatch repair protein expression and intratumoral budding in rectal cancer are associated with an increased pathological complete response to preoperative chemoradiotherapy: A case-control study. *World J Clin Oncol.* 9(7):133-139, 2018.
16. Meillan N, Vernerey D, Lefèvre J, et al: Mismatch Repair System Deficiency Is Associated With Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. *World J Clin Oncol.* 105 (4): 824-833, 2019.
17. Cerretelli G, Ager A, Arends M, Frayling I: Molecular Pathology of Lynch Syndrome. *J Pathol.* 250: 518-531, 2020.
18. Le D, Uram J, Wang H, et al: PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 372: 2509-2520, 2015.
19. Overman M, McDermott R, Leach J, et al: Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 18(9): 1182-1191, 2017.
20. Andre T, Shiu K-K, Kim TW, et al: Pembrolizumab vs chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 study. ASCO20 Virtual Scientific Program. Abstract LBA4. Presented in premeeting press briefing on May 26, 2020.
21. Lau D, Kalaitzaki E, Church D, et al: Rationale and design of the POLEM trial: avelumab plus fluoropyrimidinebased chemotherapy as adjuvant treatment for stage III mismatch repair deficient or POLE exonuclease domain mutant colon cancer: a phase III randomised study. *ESMO Open.* 5(1), 2020.
22. Marabelle A, Le D, Ascierto P, Di Giacomo A, et al: Efficacy of Pembrolizumab in Patients with Noncolorectal High Microsatellite Instability/ Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 38(1): 1-10, 2020.

Síndromes de polipose colorretal hereditárias

Capítulo 9 – Síndromes de polipose adenomatosa familiar

- Polipose adenomatosa familiar e suas variantes.
- Síndrome MUTYH

Capítulo 10 – Síndromes de polipose hamartomatosa

Capítulo 11 – Lesões serrilhadas colorretais e síndrome de polipose serrilhada

Capítulo 12 – Enteroscopia nas síndromes de polipose gastrointestinal hereditárias

Adriana Vaz Safatle-Ribeiro

Carolina Bortolozzo Graciolli Facanali

Luís Caro – Tradução para Edição em espanhol

Introdução

A polipose adenomatosa familiar (FAP) é uma síndrome hereditária autossômica dominante, resultante da mutação germinativa do gene da polipose adenomatosa coli (APC) no cromossomo 5q21. Alteração no gene MUTY homólogo (MUTYH) também tem sido atribuída à polipose, geralmente referida como polipose associada ao MUTYH (MAP). A FAP e a MAP são caracterizadas pelo início precoce de múltiplos pólipos adenomatosos colorretais, ocasionando alto risco de câncer colorretal (CCR) ao longo da vida e, em alguns pacientes, o desenvolvimento de manifestações extra-colônicas. O diagnóstico endoscópico e o tratamento cirúrgico representam estratégias fundamentais na prevenção da mortalidade por CCR. Ademais, o aconselhamento genético e a adesão a programas de vigilância são essenciais nestes pacientes e seus familiares.

Avaliação clínica e endoscópica

A polipose adenomatosa familiar (FAP) é caracterizada pelo desenvolvimento de múltiplos pólipos adenomatosos em todo o cólon, sendo a colonoscopia essencial no diagnóstico, demonstrando mais de 100 pólipos (Figura 1). Representa menos de 1% de todos os casos de CCR e é a síndrome de polipose gastrointestinal mais comum, com incidência de um caso por 10.000

indivíduos.¹ Pacientes com PAF conhecida ou com história familiar de PAF devem ser submetidos à avaliação endoscópica anual com sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia começando aos 10 a 12 anos de idade até ser indicada a colectomia por volta dos 18 anos de idade.²⁻⁵

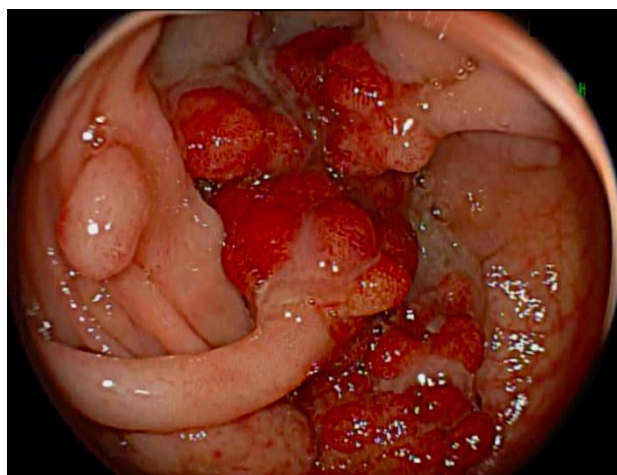


Figura 1. Colonoscopia com inúmeros pólipos adenomatosos em cólon de paciente com polipose adenomatosa familiar

Uma boa anamnese, com perguntas direcionadas não somente à sintomatologia atual, mas também à história familiar detalhada de câncer, é essencial para o diagnóstico correto. Crianças e adolescentes são geralmente assintomáticos, pois os pólipos podem ainda não ser tão grandes e numerosos. Quando sintomáticos, podem apresentar anemia

ferropriva; alternância de hábito intestinal seja com constipação ou diarreia; sensação de distensão abdominal; dor abdominal; sangramento gastrointestinal com hematoquezia ou enterorragia; perda de peso; fezes afiladas e fadiga. Na PAF, raramente encontram-se indivíduos assintomáticos aos 50 anos.² Estima-se que aos 21 e 50 anos, os pacientes desenvolverão CCR em 7% e 95%, respectivamente.²⁻⁵

A polipose adenomatosa familiar atenuada (AFAP) é uma variante da FAP com um curso de doença mais leve, caracterizada por um número de pólipos colorretais entre 10 e 100, com idade de início mais tardia e distribuição frequente de pólipos no cólon direito. Estes pacientes também apresentam maior risco de CCR (cerca de 70%). Recomenda-se o início do rastreamento entre os 12 e 14 anos com seguimento anual ou a cada 2 anos. O tratamento endoscópico através da polipectomia dos adenomas colorretais só é recomendado nos indivíduos com fenótipo atenuado e naqueles que não necessitam de colectomia imediata, desde que haja uma vigilância de alta qualidade.⁴

O momento ideal e o tipo de abordagem cirúrgica nos pacientes com PAF/APAF devem ser discutidos e decididos com uma equipe multidisciplinar, considerando-se o sexo, números de pólipos e gravidade do acometimento retal, história pessoal e familiar de doença desmoide, local de mutação, além de fatores sociais, pessoais e educacionais.

Alterações genéticas

As mutações do gene APC foram descritas pela primeira vez em 1991 como responsáveis pela FAP, com um padrão de herança autossômica dominante.^{6,7} Em 2002, identificou-se outro gene de polipose, o MUTY homólogo (MUTYH), no qual as mutações bialélicas causam um padrão autossômico recessivo de herança, geralmente

referido como polipose associada ao MUTYH (MAP).⁸

O gene APC é considerado um gene supressor de tumor que está localizado no cromossomo 5q21 – q22. Apresenta 15 exons, tendo o exon 15, individualmente, mais de 75% da sequência codificadora, sendo o alvo mais comum das mutações germinativas e somáticas. O gene APC codifica uma proteína de 2.843 aminoácidos (310 kDa) que desempenha um papel definitivo na via de sinalização Wnt.^{9,10} A proteína APC atua como um supressor de tumor, regulando negativamente a oncoproteína β -catenina. A proteína APC promove à ubiquitinação* e degradação da β -catenina; portanto, na sua ausência, a β -catenina se acumula no núcleo e interage com fatores que regulam positivamente a transcrição de genes envolvidos na entrada, proliferação, diferenciação, migração, apoptose e progressão do ciclo celular.¹¹ Além disso, a APC estabiliza os microtúbulos, promovendo a estabilidade cromossômica.¹² A inativação da APC pode levar à segregação cromossômica defeituosa e mitose aberrante.

Mutações na linha germinativa no gene APC são responsáveis pela maioria dos casos de FAP. Os indivíduos com mutação APC da linha germinativa desenvolvem múltiplos adenomas como resultado da inativação do alelo remanescente por mutações somáticas APC adicionais ou perda de heterozigose (LOH) neste locus.⁹

Mutações APC são encontradas em 80% (IC 95% 71% – 87%) dos indivíduos com mais de 1.000 adenomas, 56% (IC 95% 54% – 59%) naqueles com 100 – 999 adenomas, 10% (95% CI 9% – 11%) naqueles com 20 – 99 adenomas, e 5% (95% CI 4% – 7%) naqueles com 10 – 19 adenomas.¹³ Embora a herança de FAP seja autossômica dominante, até 25% dos pacientes com FAP são portadores de mutações *de novo* na linha germinativa.¹⁴

Várias são as mutações patogênicas na linha germinativa do gene APC. A maioria representa mutações truncadas, sendo mutações *nonsense* (28%), pequenas inserções (10%) ou pequenas deleções (46%).¹⁵ Embora infrequentes, também existem mutações *missense* (3%) e alterações grosseiras (ou seja, exclusões e duplicações únicas ou multiexon) (13%).¹⁵ As mutações de truncamento *nonsense* mais comuns são as mutações C>T. A maioria das mutações da linha germinativa em APC ocorrem na metade 5' do gene, levando à eliminação da maioria, senão de todas as repetições de 20 aminoácidos envolvidas na regulação de níveis de β -catenina e repetições de *SAMP* (Ser-Ala-Met-Pro) envolvidas na ligação à axina.^{16,17}

Embora raras, mais de 60 variantes de mutações *missense* no APC são descritas como potencialmente patogênicas. As mais frequentemente relatadas são I1307K e E1317Q. A variante I1307K, presente em 6% de todos os indivíduos de ascendência judaica Ashkenazi, leva a um fenótipo de polipose atenuada, e carrega maior risco (10% - 20%) ao longo da vida de desenvolver CCR.¹⁶ A variante *missense* E1317Q também está associada a maior risco de adenoma e CCR.¹⁸

Mutações de alteração de *splice* e grandes deleções/duplicações também são encontradas. Alterações grosseiras que afetam o promotor da região codificadora respondem por até 20% das famílias FAP.¹⁹⁻²⁰

Apesar da maioria das mutações da linha germinativa de APC serem herdadas, mutações *de novo* e mosaicismo da linha germinativa podem ocorrer em um paciente sem histórico familiar da doença, representando entre 11% e 25% de todos os casos de FAP.²¹ Cerca de um quinto dos casos *de novo* surge na forma de mosaico, afetando apenas um subconjunto de células no indivíduo afetado.²²

Os locais mais frequentes de mutação no gene APC (*hotspots*) estão localizados na parte 5' do exon 15, nos códons 1.309 e 1.061, sendo responsáveis por aproximadamente 17% e 11% de todas as mutações APC da linha germinativa, respectivamente. Por causa do acúmulo de mutações dos códons 1.250 a 1.464, esta região é denominada região do agrupamento de mutações (*mutation cluster region* = MCR).²³

O tipo de mutação germinativa no gene APC determina a natureza da segunda alteração. Se a mutação da linha germinativa ocorrer entre os códons 1.194 e 1.392, haverá associação com a perda alélica de APC como segundo evento. Se a mutação da linha germinativa ocorrer fora desta região, o segundo local mais provável é no MCR.²⁴

Fenótipos:

FAP clássica e atenuada (AFAP)

De acordo com o número de pólipos e a idade de início, dois fenótipos principais são descritos na FAP:

FAP clássica é caracterizada pela presença de centenas a milhares de pólipos adenomatosos em todo o cólon e reto. Na época da adolescência, os pólipos são geralmente pequenos e identificados no reto e sigmoide, aumentando de tamanho e número com o decorrer do tempo. Cerca da metade dos pacientes com PAF desenvolvem adenomas aos 15 anos de idade e 95% aos 35 anos.²⁵ O CCR ocorre inevitavelmente em uma idade mais precoce (ao redor dos 35 a 40 anos) do que o CCR esporádico.

AFAP é uma variante da FAP com um curso de doença mais leve, caracterizada por um número de pólipos entre 10 e 100, idade de início tardia, distribuição frequente de pólipos no lado direito e menor risco de CCR (até 70%).¹³ AFAP associada a APC pode mimetizar a PAM ou até mesmo o desenvolvimento esporádico de pólipos. O exame

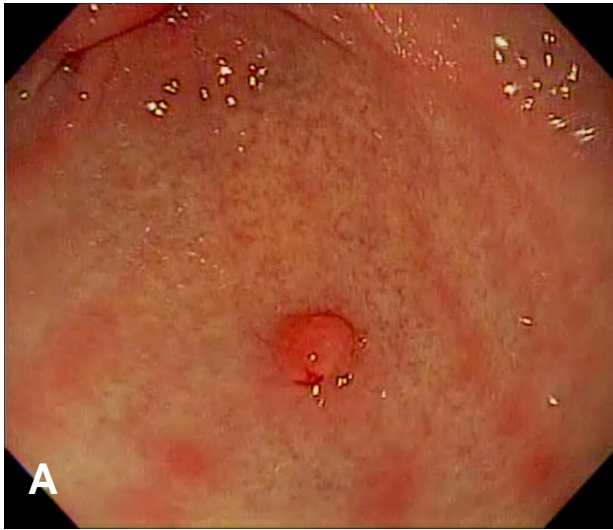


Figura 2A e B: Endoscopia digestiva alta demonstrando pólipo séssil adenomatoso em antro gástrico de paciente com polipose adenomatosa familiar

de vários membros da família pode frequentemente determinar o fenótipo. O tratamento da AFAP é geralmente endoscópico, porém, se isto não for possível, a cirurgia é realizada de maneira semelhante à FAP clássica.

Manifestações extra-colônicas: diagnóstico e seguimento

Em muitos pacientes com PAF, manifestações extra-colônicas estão presentes, incluindo pólipos gástricos e duodenais, tumores desmóides (TD), tumores cerebrais e da tireoide, osteomas, hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina (CHRPE), dentes supranumerários e cistos epidermóides.

Pólipos gastroduodenais

As manifestações extra-colônicas mais comuns em pacientes com PAF são os pólipos gastroduodenais. Eles estão localizados no estômago, duodeno e na região periampular. Os pólipos gástricos são geralmente pólipos benignos de glândulas fúndicas (FGP) e ocorrem em 20% a 84% dos pacientes com FAP.²⁶ Embora os FGP

associados a FAP sejam considerados não neoplásicos, não necessitando intervenção, relatam-se casos de displasia de alto grau e carcinoma gástrico decorrente de FGP na FAP.²⁶ Os pólipos adenomatosos gástricos representam cerca de 10% dos pólipos gástricos e, quando ocorrem, estão mais comumente localizados no **antro** (Figura 2). Apesar do potencial maligno de FGP displásico e de adenomas, o carcinoma



Figura 3: Imagem endoscópica de pólipos adenomatosos em bulbo duodenal de paciente com polipose adenomatosa familiar.

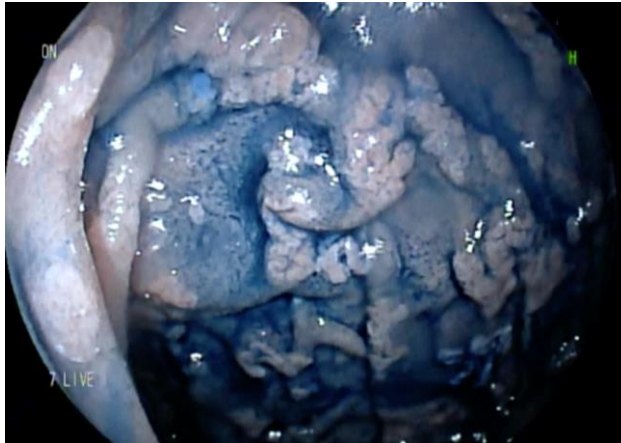


Figura 4 - Cromoendoscopia com índigo-carmim realçando vários pólipos adenomatosos de segunda porção duodenal em paciente com polipose adenomatosa familiar.

gástrico é raro em pacientes com FAP (incidência <1%).²⁶ A endoscopia digestiva alta está indicada a partir dos 20 a 25 anos de idade. Pólipos com displasia de alto grau ou degeneração maligna requerem ressecção endoscópica ou cirúrgica.²⁷

O duodeno é o segundo local mais comum de pólipos em pacientes com PAF (Figura 3), frequentemente acometendo a segunda e terceira porções duodenais (Figura 4), especialmente a região periampular.^{28,29} Os pacientes com PAF apresentam risco até 300 vezes maior do que a



Figura 5 - Imagem endoscópica de adenocarcinoma de papila duodenal em paciente com polipose adenomatosa familiar

população geral de desenvolver adenocarcinoma ampular (Figura 5) e duodenal, com risco ao longo da vida de 5% a 10%.³⁰

A polipose duodenal ocorre em 90% dos pacientes com PAF e pode ser graduada através do classificação de Spigelman com base em quatro critérios (número de pólipos; tamanho dos pólipos; histologia, isto é, se tubular, tubuloviloso ou viloso; e presença de displasia de baixo ou alto grau, Tabela 1).³¹ O risco de desenvolver câncer está relacionado ao grau de Spigelman, com 50% de risco no estádio IV. A periodicidade da vigilância endoscópica deve

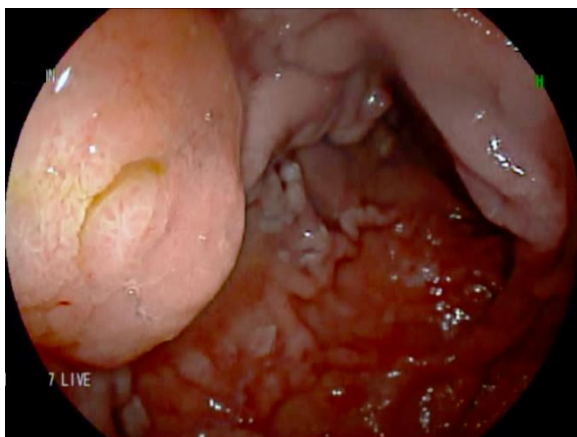


Figura 6 - Enteroscopia de duplo balão evidenciando pólipo adenomatoso de jejuno proximal em paciente com polipose adenomatosa familiar.

Tabela 1. Classificação de Spigelman (31)

Pontuação	1	2	3
Número	1-4	5-20	>20
Tamanho (mm)	1-4	5-20	>10
Histologia	Tubular	Tubuloviloso	Viloso
Displasia	Baixo grau		Alto grau

Estádio: 0 = 0 pontos; I = 1-4 pontos; II = 5-6 pontos; III = 7-8 pontos; IV = 9-12 pontos

ser realizada de acordo com o grau de Spigelman.^{32,33}

As diretrizes recomendam exames endoscópicos de visão frontal e lateral como primeiras abordagens na vigilância do duodeno proximal.³⁴ Para lesões no intestino delgado mais distal, ou seja, duodeno distal, jejuno e íleo, a investigação e vigilância são feitas de maneira segura através da cápsula endoscópica, mesmo nos pacientes submetidos a colectomias e apesar da limitação na capacidade de avaliar a localização precisa e o tamanho exato do pólipso.^{35,36} Em pacientes com polipose duodenal avançada, isto é, em pacientes com Spigelman III e IV, a enteroscopia assistida por balão (EAB) demonstra que os adenomas jejunais são geralmente diminutos e localizados na sua porção mais proximal.³⁷⁻³⁹ (Figura 6). Poucos casos de adenocarcinoma jejunal foram descritos e a maioria dos estudos revela relevância clínica limitada da polipose jejunal, mesmo nos pacientes com alto risco de doença duodenal avançada.^{40,41} Portanto, nos pacientes Spigelman III e IV, EAB deve ser indicada de modo individualizado, caso a caso, pela possibilidade de confirmação histológica e intervenção terapêutica.³⁸ A avaliação molecular poderá identificar pacientes de alto risco para desenvolvimento de neoplasias de jejuno em pacientes com PAF.

EAB está indicada para ressecções endoscópicas das lesões do intestino delgado, com a seguinte estratégia: lesões menores que 5 mm podem ser removidas com pinça de biópsia, lesões entre 5 e 20 mm devem ser submetidas à mucosectomia e lesões maiores mais de 20 mm devem ser removidas através da dissecação endoscópica da submucosa.⁴¹ EAB também é fundamental na vigilância de pacientes com PAF e anatomia alterada, para investigação do segmento intestinal excluído do trânsito, como por exemplo, naqueles com reconstrução em Y de Roux após procedimento de Whipple.⁴²

Manifestações extra-intestinais

As manifestações extra-intestinais benignas e malignas são comuns em pacientes com PAF. CHRPE é a manifestação mais comum, representando cerca de 70% a 80% dos casos. Apresenta-se como lesões na retina redondas ou ovais, cinzentas a pretas, porém sem causar quaisquer problemas clínicos.

Lesões subcutâneas, como cistos epidermóides (50%) e fibromas, estão presentes em 25% a 50% dos casos. Outras manifestações benignas incluem anormalidades dentárias (79% a 90%), osteomas (50% a 90%) e tumores desmóides (TD) (10% a 15%).⁴³

TDs são neoplasias mesenquimais de crescimento lento caracterizadas pela ausência de potencial metastático, mas com comportamento local agressivo devido ao seu aspecto infiltrativo e alta taxa de recorrência local após ressecção. Em comparação com a população em geral, os pacientes com FAP apresentam risco aproximadamente 1.000 vezes maior de desenvolverem TD.⁴⁴ A maioria dos TDs acomete tanto a parede abdominal como a cavidade intra-abdominal. Os fatores de risco para seu desenvolvimento incluem cirurgia abdominal prévia, história familiar positiva para TDs e do local da mutação no gene APC. Embora histologicamente benignos, eles representam uma das principais causas de morte em pacientes com PAF pelo quadro de abdome agudo obstrutivo.⁴⁴ As diretrizes recomendam exame físico abdominal anual e exames de imagem em indivíduos com história familiar de FAP e TDs. O uso da ressonância magnética pode determinar a relação com estruturas adjacentes e evidências de invasão local.

As neoplasias extra-colônicas incluem câncer de tireoide (2% a 3%), adenocarcinomas mucinosos

pancreáticos (1%), hepatoblastoma (1%) e tumores cerebrais (meduloblastoma em <1%).⁴³

O carcinoma papilífero da tireoide é a terceira neoplasia maligna mais comum associada à FAP (depois do CCR e do câncer duodenal). O risco ao longo da vida de desenvolver câncer de tireoide é baixo e estimado em 2% a 3%, porém com uma taxa de aproximadamente 160 vezes maior que a da população em geral.⁴³ Há uma preponderância feminina (proporção de mulheres para homens de 17:1), e a média de idade no diagnóstico é de aproximadamente 27 anos.⁴³ Embora o câncer de tireoide na FAP possa ser multifocal e envolver linfonodos regionais, o prognóstico é geralmente favorável. Exames de rastreamento da tireoide devem começar na adolescência, considerando ultrassonografia anual com possibilidade de punção aspirativa, além de uma boa anamnese com palpação da glândula.

O hepatoblastoma é uma neoplasia embrionária que ocorre predominantemente em crianças entre 6 meses e 3 anos de idade, mas a idade ao diagnóstico pode variar de estádios pré-natais a 16 anos. Embora a combinação de quimioterapia e cirurgia seja bem-sucedida, estima-se que 25% dos pacientes não sobrevivam a esta doença. Em crianças com alto risco, o rastreamento inclui ultrassonografia hepática e níveis de alfa-fetoproteína a cada 3 a 6 meses.⁴⁵

A combinação de manifestações colorretais e extra-colônicas, como osteomas, anomalias dentárias, cistos epidermóides e tumores de tecidos moles é conhecida como síndrome de Gardner, enquanto a associação entre polipose colorretal e tumores do sistema nervoso central corresponde à síndrome de Turcot.^{1,46}

Associação Genótipo- Fenótipo

A existência de um espectro de polipose causada por mutações localizadas em diferentes regiões do gene APC foi sugerida por Leppert et al., em 1990.⁴⁷ Desde então, diversos estudos observaram associação entre a manifestação clínica e a localização da mutação germinativa. Em termos gerais, o fenótipo clássico de mais de 100 adenomas está associado a mutações entre os códons 178 e 309 e entre os códons 409 e 1.580, correspondendo aos exons 5 a 8, 9 a 14 e a primeira metade do final do exon 15.⁹

Com base na correlação genótipo-fenótipo, FAP pode ser classificada em três categorias. A polipose agressiva (caracterizada por um início mais precoce e maior número de pólipos) está associada a mutações dos códons 1.250 a 1.464, principalmente no códon 1.309. AFAP está geralmente associada a mutações nas extremidades 5' (antes do códon 157) e 3' (após o códon 1.595) do gene APC, e na região de *splicing* do exon 9 (códon 213-412). Na FAP com fenótipo intermediário, as mutações estão localizadas no restante do gene APC, em particular na extremidade 5' entre os códons 157 e 1.595 excluindo o códon 1.309.^{9,23,48,49}

As manifestações extra-colônicas também foram associadas a mutações específicas do APC, especialmente aquelas localizadas além do códon 1.400. CHRPE está relacionada a mutações localizadas entre os códons 311 e 1.465, e a presença de TDs está relacionada a mutações na extremidade 3' do gene APC, em geral entre os códons 1.445 e 2.011. A presença de pólipos gástricos e duodenais relacionou-se a mutações na extremidade 3', antes do códon 1.395, mas também no exon 4 e códons 564-1.493.²³ Quase 95% das mutações em pacientes com hepatoblastoma estão localizadas na região 5' ao meio do gene APC entre os códons 141 e 1.751. Tumores da tireoide foram

relacionados a mutações entre os códons 140 e 1.309.^{23,25}

Embora seja observada associação genótipo-fenótipo, existe uma variabilidade considerável entre os indivíduos, mesmo entre membros da família, sugerindo a influência de fatores ambientais e / ou o efeito de genes modificadores.^{50,51}

Síndrome MUTYH

Como dito anteriormente, a alteração no gene MUTYH é responsável pela PAM, no qual mutações bialélicas causam um padrão de herança autossômico recessivo.⁸

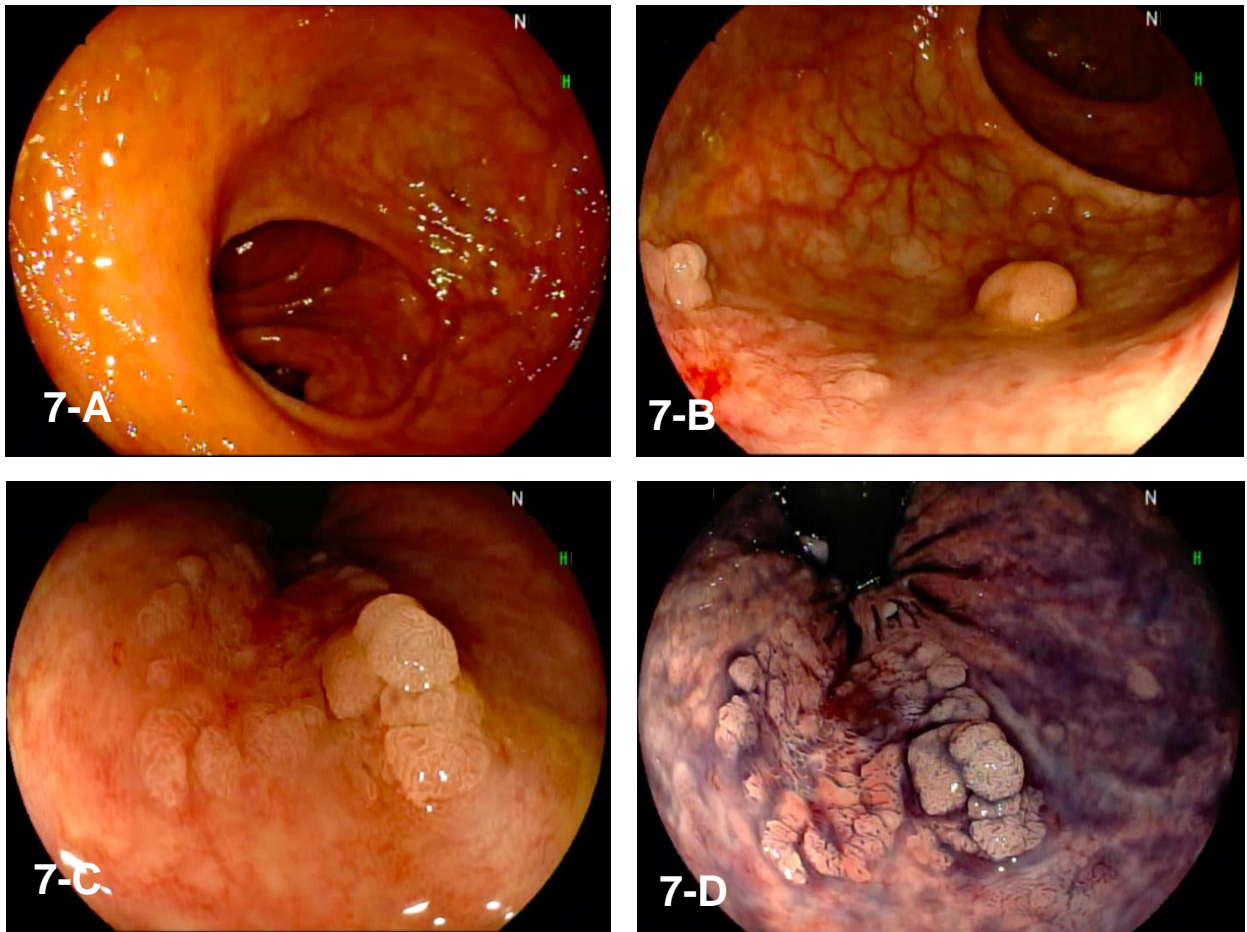
Pacientes com PAM apresentam grande variabilidade nas características clínicas, mas geralmente apresentam fenótipo de polipose atenuada, apresentando menos de 100 adenomas. Apresentam desenvolvimento de CCR em idade inferior aos 50 anos. Alguns pacientes desenvolvem manifestações extra-colônicas indistinguíveis das de pacientes com PAF, com polipose e adenocarcinoma duodenal, além de maior risco de neoplasia extra-intestinal. O rastreamento colorretal deve ser feito a partir dos 18 a 20 anos de idade e, caso sejam encontrados adenomas, a colonoscopia deve ser realizada anualmente. Endoscopia digestiva alta, tanto de visão frontal como lateral, deve ser indicada entre 25 a 30 anos de idade, e a cada 5 anos. Caso sejam diagnosticados adenomas, a periodicidade deve ser definida de acordo com a classificação de Spigelman.

O gene MUTYH está localizado no cromossomo 1p34.3–1p32.1 e contém 16 exons que codificam uma proteína de 535 aminoácidos.⁸ O gene MUTYH codifica um membro do sistema de reparo por excisão de base (BER). Este sistema é

composto por três enzimas (MUTYH, OGG1 e MTH1) que contribuem para proteger as células contra os efeitos mutagênicos do metabolismo aeróbio, especificamente a oxidação de uma guanina, levando à formação de 8-oxo-7,8-diidro-2'-desoxiguanosina (8-oxoG). MUTYH atua junto com MTH1 e OGG1 para prevenir mutações somáticas induzidas por 8-oxoG e sua alta afinidade por adenina em vez de citosina. Especificamente, MUTYH é responsável pela remoção de adeninas pareadas incorretamente com 8-oxoG.^{52,53} Na ausência de uma cópia funcional de MUTYH devido a mutações bialélicas, quando a incompatibilidade oxo-G está presente no DNA, ocorre a transversão G:C para T:A na rodada subsequente de replicação. Por esta razão, transversões somáticas G:C para T:A em genes como APC ou KRAS ocorrem frequentemente em adenomas e tumores associados a MUTYH. Uma dessas transversões no gene KRAS (c.34G> T no códon 12) é frequentemente encontrada (64%) em pacientes com PAM CCR. Portanto, a análise de KRAS somático é recomendada como um teste de pré-triagem para identificar pacientes com CCR elegíveis para teste molecular da linha germinativa MUTYH. Uma vez que pacientes com PAM podem apresentar adenomas convencionais, bem como pólipos serrilhados (pólipos hiperplásicos, adenomas serrilhados sésseis), foi sugerida a existência de duas vias distintas, uma levando a adenomas convencionais com mutações APC e / ou KRAS, e uma via não APC originando pólipos hiperplásicos e adenomas serrilhados sésseis com mutações KRAS.^{54,55}

Aconselhamento genético

Os indivíduos acometidos devem receber aconselhamento genético para que compreendam sobre a herança genética e suas implicações. Tais informações auxiliam na avaliação de possíveis riscos e tem impacto na compreensão da



Figuras 7A a D: Imagens endoscópicas do reto remanescente em paciente com polipose adenomatosa familiar submetido à colectomia. A: anastomose colorretal, B: pólipos sésseis e lesão de crescimento lateral no reto em visão frontal; C: lesão de crescimento lateral localizada junto à linha pectínea observada à retrovisão; D: realce da lesão de crescimento lateral através de cromoscopia com índigo-carmim.

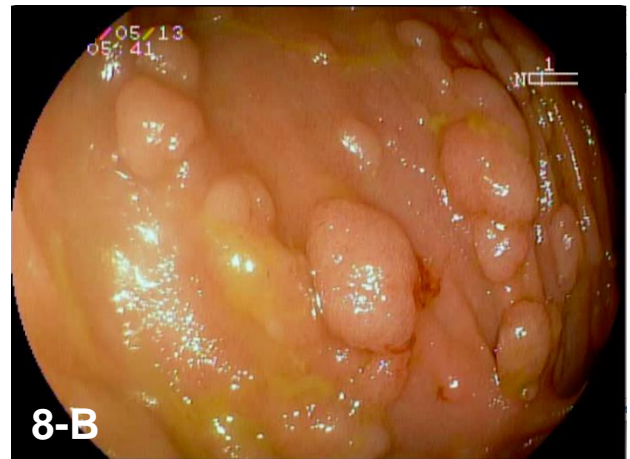
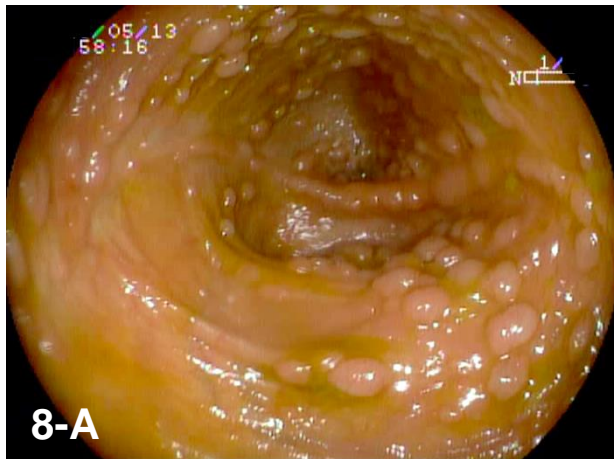
importância de programas de vigilância. Noções sobre prós e contras do teste genético podem ter impacto psicológico, devendo-se abordar o aspecto da confidencialidade. Uma vez que o aconselhamento genético é feito, se a mutação causadora for detectada, o diagnóstico pré-sintomático pode ser oferecido aos familiares. Para diagnóstico molecular é recomendado o sequenciamento completo dos genes APC e MUTYH, além do painel de genes de síndromes hereditárias. A meia-adolescência é o momento certo para a realização do teste genético, quando o

diagnóstico começa a ganhar importância clínica na prevenção do câncer.^{46,56}

Colectomia e seguimento

O tratamento cirúrgico definitivo da PAF consiste na colectomia com ou sem proctectomia, incluindo a colectomia total com anastomose ileorretal, proctocolectomia total com ileostomia ou proctocolectomia total com bolsa ileoanal.

A colectomia total é tecnicamente mais simples, mas requer vigilância contínua do reto remanescente (Figura 7), já que este apresenta alto



Figuras 8 A e B - Desenvolvimento de adenomas em íleo após proctocolectomia.

risco de desenvolver adenocarcinoma. A vigilância endoscópica deve ser então realizada a cada seis meses, pois o risco de desenvolver câncer retal chega a quase 30% aos 50 anos de idade. Os candidatos à preservação do reto incluem aqueles com pequeno número de pólipos neste segmento e nenhuma evidência de neoplasia retal no momento da ressecção.

A proctocolectomia total envolve a remoção do cólon e reto com a criação de uma ileostomia ou bolsa ileoanal. Tal técnica pode resultar em aumento das taxas de infertilidade em homens e mulheres, bem como disfunção urinária. Embora não haja diferença na incontinência, há um aumento na urgência das fezes com uma bolsa ileoanal.^{57,58,59}

Deve-se ressaltar que, mesmo após a proctocolectomia, há risco de desenvolvimento de adenomas no íleo (Figura 8) e zona de transição anal, porém com baixo risco cumulativo de neoplasia. De qualquer maneira, a vigilância endoscópica com possível ressecção, deve fazer parte do seguimento.^{60,61}

Pacientes com FAP não colectomizados têm expectativa de vida curta, com mortalidade em torno da 4ª década de vida; já, aqueles que se

submetem à colectomia apresentam maior sobrevida. Com o avançar da idade, o risco de desenvolver câncer não colorretal também aumenta significativamente, sendo as causas mais comuns de morte às decorrentes de TDs e de adenocarcinoma do duodeno ou ampular, tornando-se a vigilância imperativa para sobrevida.

Conclusão

Várias são as alterações genéticas envolvidas na PAF e MAP. Contudo, apesar da gravidade da doença, a vigilância, o diagnóstico precoce e o tratamento proflático promovem melhor prognóstico e qualidade de vida.

*** Ubiquitina (ou ubiquitina):** é uma pequena proteína reguladora encontrada na maioria dos tecidos dos organismos eucarióticos. Uma de suas muitas funções é direcionar a reciclagem de proteínas. A ubiquitina pode associar-se às proteínas e marcá-las para destruição.

REFERÊNCIAS

1. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(2):385–98.
2. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):223-62.

3. Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C, Agrawal D, Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc* 2020;91(5):963-982.e2.
4. Van Leerdam ME, Roos VH, Van Hooft JE, Dekker E, Jover R, Kaminski MF, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2019;51(9):877-95.
5. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut* 2020 Mar;69(3):411-44.
6. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science*. 1991; 253(5020):665-9.
7. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*. 1991; 66(3):589-600.
8. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T: a mutation in colorectal tumors. *Nat Genet*. 2002; 30(2):227-32.
9. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet*. 2001; 10(7):721-33.
10. Lipton L, Tomlinson I. The genetics of FAP and FAP-like syndromes. *Fam Cancer*. 2006; 5(3):221-6.
11. Sieber OM, Tomlinson IP, Lamlum H. The adenomatous polyposis coli (APC) tumour suppressor – genetics, function and disease. *Mol Med Today*. 2000; 6(12):462-9.
12. Zumburn J, Kinoshita K, Hyman AA, Nathke IS. Binding of the adenomatous polyposis coli protein to microtubules increases microtubule stability and is regulated by GSK3 beta phosphorylation. *Curr Biol*. 2001; 11(1):44-9.
13. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet*. 2007; 71(5):427-33.
14. Balmana J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D, Group EGW. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2013; 24(Suppl 6):vi73-vi80.
15. Hegde M, Ferber M, Mao R, Samowitz W, Ganguly A, Working Group of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MYH-associated polyposis). *Genet Med*. 2014;16(1):101-16.
16. Heinen CD. Genotype to phenotype: analyzing the effects of inherited mutations in colorectal cancer families. *Mutat Res*. 2010; 693(1-2):32-45.
17. Segditsas S, Tomlinson I. Colorectal cancer and genetic alterations in the Wnt pathway. *Oncogene*. 2006; 25(57):7531-7.
18. Popat S, Stone J, Coleman G, et al. Prevalence of the APC E1317Q variant in colorectal cancer patients. *Cancer Lett*. 2000; 149(1-2):203-6.
19. Aretz S, Uhlhaas S, Sun Y, et al. Familial adenomatous polyposis: aberrant splicing due to missense or silent mutations in the APC gene. *Hum Mutat*. 2004; 24(5):370-80.
20. Snow AK, Tuohy TM, Sargent NR, Smith LJ, Burt RW, Neklason DW. APC promoter 1B deletion in seven American families with familial adenomatous polyposis. *Clin Genet*. 2015; 88(4):360-5.
21. Aretz S, Uhlhaas S, Caspari R, et al. Frequency and parental origin of de novo APC mutations in familial adenomatous polyposis. *Eur J Hum Genet*. 2004; 12(1):52-8.
22. Necker J, Kovac M, Attenhofer M, Reichlin B, Heinemann K. Detection of APC germ line mosaicism in patients with de novo familial adenomatous polyposis: a plea for the protein truncation test. *J Med Genet*. 2011; 48(8):526-9.
23. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 61(2):153-61.
24. Lamlum H, Ilyas M, Rowan A, et al. The type of somatic mutation at APC in familial adenomatous polyposis is determined by the site of the germline mutation: a new facet to Knudson's 'two-hit' hypothesis. *Nat Med*. 1999; 5(9):1071-5.
25. Carballal S, Leoz M-L, Moreira L, Ocaña T, Balaguer F. Hereditary colorectal cancer syndromes. *Colorectal Cancer*. 2014; 3(1):1-20.
26. Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, Lopez R, Hasson H, Church JM. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6(2):180-5.
27. Straub SF, Drage MG, Gonzalez RS. Comparison of dysplastic fundic gland polyps in patients with and without familial adenomatous polyposis. *Histopathology*. 2018; 72(7):1172-9.

28. Bulow S, Bjork J, Christensen IJ, et al. the DAF Study Group Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2004; 53(3):381–6.
29. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10-year prospective study. *Gut*. 2002; 50(5):636–41.
30. Sanchez-Mete L, Stigliano V. Update on small bowel surveillance in hereditary colorectal cancer syndromes. *Tumori*. 2019; 105(1):12-21.
31. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1989; 2(8666):783-5.
32. Koornstra JJ. Small bowel endoscopy in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012; 26(3):359-68.
33. Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B, et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol*. 2004; 22(3):493-8.
34. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2015; 47(4):352-76.
35. Iaquinio G, Fornasarig M, Quaia M, et al. Capsule endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc*. 2008; 67(1):61-7.
36. Matsumoto M, Nakajima T, Kakugawa Y, et al. Surveillance using capsule endoscopy is safe in post-colectomy patients with familial adenomatous polyposis: a prospective Japanese study. *Fam Cancer*. 2016; 15(1):75-83.
37. Matsumoto T, Esaki M, Yanaru-Fujisawa R, et al. Small-intestinal involvement in familial adenomatous polyposis: evaluation by double-balloon endoscopy and intraoperative enteroscopy. *Gastrointest Endosc*. 2008; 68(5):911-9.
38. Sulbaran M, Campos FG, Ribeiro U, Jr., et al. Risk factors for advanced duodenal and ampullary adenomatosis in familial adenomatous polyposis: a prospective, single-center study. *Endosc Int Open*. 2018; 6(5):E531–E540.
39. Campos FG, Martínez CAR, Sulbaran M, et al. Upper Gastrointestinal Neoplasia in Familial Adenomatous Polyposis: Prevalence, Endoscopic Features and Management. *J Gastrointest Oncol*, 2019; 10(4):734-44.
40. Ruys AT et al. Jejunal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:731-3.
41. Alderlieste YA, Rauws EA, Mathus-Vliegen EM, et al. Prospective enteroscopic evaluation of jejunal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis and advanced duodenal polyposis. *Fam Cancer*. 2013; 12(1):51-6.
42. Langers AM, De Vos tot Nederveen Cappel WH, Veenendaal RA, et al. Double balloon endoscopy for detection of small-bowel adenomas in familial adenomatous polyposis after pancreaticoduodenectomy according to Whipple. *Endoscopy*, 2008; 40(9):773-4.
43. Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(9):2439–50.
44. Sturt NJ, Clark SK. Current ideas in desmoid tumours. *Fam Cancer*. 2006; 5(3):275–85. Discussion 287–78.
45. Kanth P, Grimmitt J, Champine M, Burt R, Samadder NJ. Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. *Am J Gastroenterol*. 2017 Oct; 112(10):1509-25.
46. Leoz ML, Carballal S, Ocaña T, Balaguer F. The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet*. 2015; 8:95-107.
47. Leppert M, Burt R, Hughes JP, et al. Genetic analysis of an inherited predisposition to colon cancer in a family with a variable number of adenomatous polyps. *N Engl J Med*. 1990; 322(13):904–8.
48. Torrezan GT, da Silva FC, Santos EM, et al. Mutational spectrum of the APC and MUTYH genes and genotype-phenotype correlations in Brazilian FAP, AFAP, and MAP patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8:54.
49. Newton KF, Mallinson EK, Bowen J, et al. Genotype-phenotype correlation in colorectal polyposis. *Clin Genet*. 2012; 81(6):521–31.
50. Grandval P, Blayau M, Buisine MP, et al. The UMD-APC database, a model of nation-wide knowledge base: update with data from 3,581 variations. *Hum Mutat*. 2014; 35(5):532–6.
51. Crabtree MD, Fletcher C, Churchman M, et al. Analysis of candidate modifier loci for the severity of colonic familial adenomatous polyposis, with evidence for the importance of the N-acetyl transferases. *Gut*. 2004; 53(2):271–6.
52. Yamaguchi S, Ogata H, Katsumata D, et al. MUTYH-associated colorectal cancer and adenomatous polyposis. *Surg Today*. 2014; 44(4):593–600.
53. Lipton L, Halford SE, Johnson V, et al. Carcinogenesis in MYH-associated polyposis follows a distinct genetic pathway. *Cancer Res*. 2003; 63(22):7595–9.

54. Boparai KS, Dekker E, Van Eeden S, et al. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology*. 2008; 135(6):2014–8.
55. Castells A. MYH-associated polyposis: adenomas and hyperplastic polyps, partners in crime? *Gastroenterology*. 2008; 135(6):1857–9.
56. Vasen HF, van der Luijt RB, Slors JF, et al. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1996; 348(9025):433–5.
57. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP) *Gut*. 2008; 57(5):704–13.
58. Aihara H, Kumar N, Thompson CC. Diagnosis, surveillance, and treatment strategies for familial adenomatous polyposis: rationale and update. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 26(3):255–62.
59. Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, et al. Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg*. 2013; 257(4):679–85.
60. Campos FG, Imperiale AR, Seid VE, et al. Rectal and Pouch Recurrences After Surgical Treatment for Familial Adenomatous Polyposis. *J Gastrointest Surg*. 2009 Jan 3;13(1):129.
61. Tajika M, Nakamura T, Nakahara O, Kawai H, Komori K, Hirai T, et al. Prevalence of Adenomas and Carcinomas in the Ileal Pouch After Proctocolectomy in Patients with Familial Adenomatous Polyposis. *J Gastrointest Surg*. 2009 Jul 31;13(7):1266–73.

Thomas J. McGarrity

TRADUÇÃO: Luciano A. F. Bicalho

Asadur J Tcheckmediyan Balian

Roseane Bicalho Assis

Sanam D Razeghi

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, houve um avanço progressivo na compreensão do câncer gastrointestinal hereditário. A polipose adenomatosa familiar (PAF) e a síndrome de Lynch são as doenças mais comuns e respondem por 3% de todos os diagnósticos de câncer de cólon. A PAF é causada por uma mutação da linha germinativa no gene da polipose adenomatosa (APC), enquanto a Síndrome de Lynch é causada pela mutação em um dos genes de reparo mismatch (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 e EPCAM).

Os distúrbios da polipose adenomatosa, como a PAF, fazem parte de um maior grupo de síndromes de polipose, cada uma caracterizada por seu tipo de pólipo dominante. Incluem as síndromes de polipose adenomatosa, serrilhada, hamartomatosa e mista. As síndromes de polipose hamartomatosa (SPH) são caracterizadas pelo crescimento excessivo de células nativas de uma determinada área, como origens mesenquimais, estromais, endodérmicas ou ectodérmicas. Atualmente tem-se estabelecido que essas síndromes estão associadas ao risco aumentado de câncer gastrointestinal, além de outros cânceres fora do trato gastrointestinal ¹.

A SPH é responsável por <0,1% dos cânceres de cólon ^{1,2,3,4} (ver Figura 1). Sua identificação para os indivíduos afetados, entretanto, é vital, dada sua herança autossômica dominante e riscos associados de malignidade, significativamente aumentados, tanto intestinais quanto extra-intestinais. Além disso, a alteração genética responsável por essas síndromes raras oferece informações sobre a patogênese de doenças malignas comuns. É importante reconhecer que muitos indivíduos afetados não têm história familiar, pois as mutações “de novo” são responsáveis por cerca de 25% dos casos.

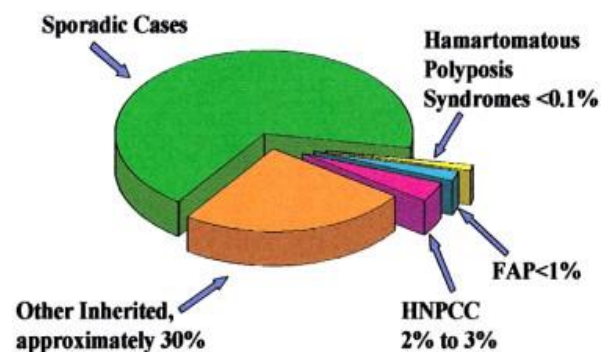


Figure 1: Câncer de Cólon hereditário (de Burt et al)

As SPH que têm sido identificadas incluem a síndrome da polipose juvenil (JPS - *Juvenile polyposis syndrome*), a síndrome de Peutz-Jeghers (PJS - *Peutz-Jeghers Syndrome*), a síndrome do tumor hamartoma

PTEN (PHTS, que inclui a doença de Cowden, a síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley, a síndrome de Proteus relacionada a PTEN e semelhantes a síndrome Proteus) e síndrome de polipose hereditária mista. A síndrome do nevus basocelular, a neurofibromatose ¹ e a síndrome da neoplasia endócrina múltipla (NEM) 2B também são consideradas síndromes de polipose hamartomatosa, mas não serão abordadas nesta revisão direcionada. Nesta revisão abordaremos a síndrome da polipose mista, visto que os indivíduos afetados por ela podem se manifestar com pólipos hamartomatosos.

Todas as SPH são distúrbios hereditários autossômicos dominantes, embora, frequentemente estejam presentes sem uma história familiar clara desta doença. Historicamente, o diagnóstico era freqüentemente baseado em uma avaliação clínica do fenótipo. Mais recentemente, entretanto, mutações de genes patogênicos têm sido identificadas em cada distúrbio (ver Tabela 1). Cada vez mais, a identificação do gene responsável está conduzindo nossa compreensão dessas síndromes hereditárias. (TABELA 1)

Neste capítulo, revisaremos a apresentação clínica e os critérios de diagnóstico, as diretrizes de vigilância e as alterações genéticas patogênicas associadas, de cada uma das síndromes de polipose hamartomatosa. O enfoque será na relevância desses distúrbios para o gastroenterologista.

Síndrome de polipose juvenil

A síndrome de polipose juvenil (JPS - *Juvenile polyposis syndrome*) é uma doença rara, com prevalência estimada entre 1:16.000 e 1:100.000. É a mais comum das síndromes de polipose hamartomatosas e é sugerida pela presença de pólipos juvenis característicos em todo o trato gastrointestinal. Esses hamartomas exibem um epitélio normal, infiltrado inflamatório e uma superfície lisa, com glândulas císticas dilatadas e cheias de muco na lâmina própria. Os achados típicos de adenomas e a presença de fibras musculares, como vistos em outros tipos de pólipos, não são vistos em pólipos juvenis.

Genética de JPS

Dois genes foram identificados em associação com o desenvolvimento de JPS: 1) BMPR1A e 2) SMAD4. O gene BMPR1A foi encontrado em 28% dos indivíduos com SPJ e o gene SMAD4 foi identificado em 27% dos indivíduos ^{5, 6, 7, 8}.

As correlações genótipo-fenótipo são consideradas fracas. Existem alguns membros de famílias com JPS que têm poucos pólipos, enquanto outros na mesma família têm mais de 100 pólipos presentes. Existem algumas correlações que foram identificadas. Aqueles com JPS e a variante patogênica SMAD4 são mais propensos a ter história de pólipos gastrointestinais (GI) superiores do que aqueles com variante BMPR1A, ou aqueles

Síndrome	Mutação Genética associada
Síndrome de Polipose Juvenil (JPS)	SMAD4 (SMAD4) 18q21.1 BMPR1A 10q22.3
Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS)	STK11 (LKB1) 19p13.3
PTEN – Síndrome de tumor hamartoma	PTEN 10q23.31
Síndrome de polipose hereditária mista	HMPS/CRAC1 15q13-q14

Tabela 1: Genética das Síndromes de Polipose Hamartomatosa (adaptado de Schreiber et al) ³².

que não têm nenhuma variante conhecida. Esta variante está associada a uma polipose gástrica mais significativa e ao subsequente risco de câncer gástrico. Além disso, os indivíduos com uma variante patogênica SMAD4 ou BMPR1A têm maior probabilidade de apresentarem mais de 10 pólipos GI inferiores e uma história familiar de câncer GI, do que aqueles sem nenhuma variante patogênica clara.

Apresentação clínica da JPS

O diagnóstico da JPS é feito se qualquer uma das seguintes características clínicas estiver presente:

1. Mais de cinco pólipos juvenis do cólon ou reto;
2. Vários pólipos juvenis do trato GI superior e inferior,
3. Qualquer número de pólipos juvenis e uma história familiar de polipose juvenil;
4. Identificação da variante patogênica nos genes BMPR1A e SMAD4.

Existem quatro subtipos clínicos de JPS, que incluem:

1. Polipose juvenil da infância,
2. Polipose juvenil generalizada,
3. Polipose coli juvenil e
4. Síndrome JPS-HHT (telangiectasia hemorrágica hereditária).

A polipose juvenil da infância é a forma mais grave de JPS e indica os piores resultados quando associada à enteropatia perdedora de proteínas. A polipose juvenil generalizada refere-se à presença de pólipos no trato GI superior e inferior. A polipose coli juvenil é caracterizada por pólipos apenas no cólon. A síndrome JPS-HHT será explicada separadamente abaixo.

A maioria dos pólipos juvenis (ver Figura 2) não é cancerosa, embora a degeneração maligna possa ocorrer. O risco estimado ao longo da vida de desenvolvimento do câncer GI em famílias com JPS varia de 9% a 50%^{5,9,10}. A maioria dos cânceres

é do cólon, enquanto outros cânceres relatados ocorrem no estômago, trato GI superior e pâncreas. A incidência de câncer colorretal é de 17-22% aos 35 anos e 68% aos 60 anos; a média de idade do diagnóstico é de 42 anos. Naqueles indivíduos que têm pólipos gástricos, a incidência de câncer gástrico é de 21%¹⁰.



Figura 2 - Visão macroscópica do cólon após colectomia abdominal total em um paciente com SPJ (de Schreiber et al).

Há uma variação na apresentação clínica das pessoas portadoras da JPS. Em alguns, pode ser clinicamente silenciosa. No entanto, as características clínicas, quando presentes, incluem anemia e sangramento retal, como o resultado da descamação dos pólipos ou de seu epitélio de superfície durante a passagem das fezes. Como mencionado acima, quando os pólipos juvenis se desenvolvem na infância, pode haver uma associação com várias complicações, incluindo hipoproteïnemia, enteropatia perdedora de proteínas, diarreia, anemia, anasarca e déficit de crescimento. 15% dos pacientes com JPS têm outras anormalidades, incluindo: má rotação intestinal, anormalidades cardíacas ou cerebrais, fenda palatina, polidactilia e anormalidades do trato geniturinário.

Síndrome de sobreposição JPS /HHT

JPS também pode ocorrer com telangiectasia hemorrágica hereditária (HHT) como uma entidade combinada da síndrome JPS -HHT. A maioria dos indivíduos com JPS associada à mutação SMAD4 tem pelo menos uma característica clínica de HHT ^{11,12,13}. O diagnóstico de HHT é baseado nos critérios diagnósticos de Curação (ver Tabela 2). A síndrome de sobreposição JPS-HHT foi relatada em 22% dos pacientes com JPS, devido à mutação SMAD4 ⁶. Mais recentemente, O'Malley e cols determinaram, em uma coorte de 41 famílias com JPS, que quase todos os pacientes SMAD4 com polipose juvenil têm síndrome de sobreposição ¹¹. Esses indivíduos apresentam achados característicos de polipose juvenil além de HHT, incluindo epistaxe, telangiectasias, malformações arteriovenosas e baqueteamento digital, além de achados adicionais, incluindo: anemia, enxaqueca, disfunção da válvula mitral e intolerância ao exercício.

Das complicações que podem estar presentes, a doença da aorta torácica pode influenciar particularmente a morbimortalidade nesse grupo. Essas complicações específicas incluem dilatações da raiz da aorta, aneurisma e dissecação da aorta.

Como tal, a presença de HHT em indivíduos com JPS foi considerada clinicamente relevante, com

potencial para complicações significativas. Os indivíduos afetados devem ser submetidos à vigilância padrão, relacionada à JPS, além do monitoramento de complicações relacionadas ao HHT, incluindo avaliação periódica da aorta.

HHT, por si só, foi associada a variantes do endoglin e ALK1. A síndrome cruzada JPS / HHT está associada apenas a variantes patogênicas SMAD4, que estão principalmente dentro do domínio MH2, embora outros domínios também possam estar envolvidos. Gallione e cols estudaram uma coorte de 12 pacientes com sobreposição JPS /HHT. Eles descobriram que as variantes patogênicas SMAD4, em outros domínios, também são consideradas indicativas de um paciente com JPS em risco de manifestações de HHT e de um paciente HHT em risco de câncer gastrointestinal de início precoce ¹⁵. Eles concluíram que um indivíduo com teste positivo para qualquer mutação SMAD4 deve ser considerado em risco de síndrome combinada de JPS-HHT, recomendando-se uma vigilância apropriada.

Tratamento, prevenção e vigilância

A vigilância mais vital a ser realizada nessa população de pacientes é a colonoscopia de rotina com polipectomia, que pode reduzir a morbidade

Critérios diagnósticos de Curação para Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (HHT, síndrome Rendu-Osler-Weber)
1. Epistaxe: sangramento nasal espontâneo recorrente
2. Telangiectasias: múltiplas, em locais característicos (lábios, cavidade oral, dedos, nariz)
3. Lesões viscerais como: telangiectasia gastrointestinal (com ou sem sangramento), malformação arteriovenosa (MAV) pulmonar, MAV hepática, MAV cerebral, MAV espinhal
4. História familiar: um parente de primeiro grau com HHT de acordo com estes critérios
Diagnóstico de HHT – Definido: 3 critérios presentes Possível ou suspeito: 2 critérios estão presentes Improvável: <2 critérios estão presentes

Tabela 2: Critérios de diagnóstico de HHT (adaptado de Shovlin et al)

por reduzir os riscos de câncer, sangramento ou de obstrução. A intervenção cirúrgica pode ser necessária, pelo menos com ressecção parcial do cólon ou estômago, se um grande número de pólipos estiver presente.

É importante notar que o risco de tumores do intestino delgado e do pâncreas é raro e indefinido e, como tal, as recomendações de rastreamento e vigilância não têm sido feitas¹⁶.

Naqueles pacientes que são submetidos à ressecção cirúrgica, independentemente do tipo de intervenção cirúrgica realizada, o acompanhamento endoscópico faz-se necessário, devido as altas taxas de pólipos recorrentes no reto e na bolsa ¹⁷.

Para aqueles pacientes portadores da mutação no gene SMAD4 ou variante BMPR1A, aqueles com diagnóstico clínico de JPS, ou aqueles com histórico familiar de JPS que não foram submetidos a testes genéticos conclusivos, recomenda-se ^{9,16}:

1. Monitorar as evidências de sinais preocupantes (ou seja: anemia) ou sintomas (ou seja: sangramento retal, dor abdominal, mudanças nos hábitos intestinais) os quais necessitam de avaliação endoscópica
2. A endoscopia digestiva alta e a colonoscopia devem ser iniciadas aos 15 anos de idade ou quando surgirem sinais ou sintomas preocupantes, o que ocorrer primeiro.
 - a. Se o teste for negativo, a triagem deve ser repetida a cada 2-3 anos;
 - b. Se um ou alguns pólipos forem identificados, estes devem ser removidos e a endoscopia deve ser repetida anualmente;
 - c. Se muitos pólipos forem identificados, a intervenção cirúrgica deve ser considerada, seguida de vigilância anual na fase pós-operatória;

3- Naqueles com síndrome JPS/HHT ou naqueles com variantes patogênicas SMAD4, recomenda-se a triagem para lesões vasculares associadas com HHT, iniciando com 6 meses de idade.

Anteriormente, o rastreamento preventivo para indivíduos em risco de JPS era recomendado. Entretanto, atualmente se o teste genético molecular for negativo, torna-se desnecessário. Portanto, os membros familiares de pacientes com JPS que não têm a variante patogênica específica da família podem ser rastreados conforme recomendado na população geral ¹⁸.

Em famílias que não têm uma mutação genética específica, seria razoável considerar a substituição por endoscopia a cada 5 anos, começando aos 20 anos de idade e a triagem a cada 10 anos a partir dos 40 anos, se nenhum pólipos for identificado ¹⁶.

Síndrome de Peutz-Jeghers

A síndrome de Peutz-Jeghers (PJS - *Peutz-Jeghers Syndrome*) é um transtorno de polipose hamartomatosa que está associado à hiperpigmentação mucocutânea e à polipose gastrointestinal. A prevalência é de aproximadamente 1 em 200.000. Os pólipos vistos na PJS têm morfologia composta por mucosa com feixes de músculo liso, que levam à “arborização” característica, que demonstra-se com a aparência clássica de uma árvore ramificada ¹⁹. Pólipos hamartomatosos maiores podem incluir focos de alterações adenomatosas ²⁰.

Destaca-se que a enfermidade característica de pólipos observada na PJS não é necessariamente diagnóstica da síndrome. Vários estudos relatam casos de pacientes com pólipos solitários do tipo Peutz-Jeghers ²¹⁻²⁴. Como tal, os indivíduos da população em geral podem apresentar este pólipos; portanto um pólipos do tipo Peutz-Jeghers solitário

não fornece o diagnóstico, o que será abordado mais adiante.

Genética da síndrome de Peutz-Jeghers - PJS

A PJS é uma condição autossômica dominante que está associada a uma variante patogênica heterozigótica no gene *STK11*, no teste de genética molecular.

Os achados das correlações genótipo-fenótipo não são claros e variam na PJS. Em um estudo de 297 indivíduos com PJS, o tipo e o local da variante patogênica de *STK11* não afetaram o risco de câncer²⁵. Amos e cols determinaram que aqueles com variantes patogênicas de *STK11*, que tiveram truncamento prematuro, evoluíram para o desenvolvimento de pólipos em idade inicial equivalente àqueles sem a variante patogênica *STK11*. Aqueles com variantes sem significado (VUS – variant of uncertain significance) tiveram um início posterior dos sintomas.

O gene envolvido no PJS também fornece potenciais alvos terapêuticos para reduzir o desenvolvimento de pólipos GI. *STK11* codifica o supressor tumoral da quinase hepática B1 (*LKB1*), e mutações da linha germinativa em *STK11* levam ao desenvolvimento de pólipos gastrointestinais. Poffenberger e cols relataram que a deleção de *STK11* em células T de camundongos foi suficiente para promover o desenvolvimento do pólipo GI.²⁶ A indicação de que as células T, IL-6 ou *STAT3*, sinalizam o crescimento reduzido do pólipo, sugere que a inflamação dirigida por *LKB1* impacta diretamente o desenvolvimento do pólipo, através da regulação do processo inflamatório. Este pode ser, portanto, um alvo terapêutico potencial no futuro.

Apresentação clínica

O diagnóstico de PJS é estabelecido com base nas diretrizes de consenso europeu²⁷:

1. Dois ou mais pólipos hamartomatosos do tipo PJS confirmados histologicamente;
2. Qualquer número de pólipos do tipo PJS em um indivíduo com histórico familiar de PJS em pelo menos 1 parente próximo;
3. Pigmentação mucocutânea característica em indivíduo com histórico familiar de PJS em pelo menos 1 parente próximo,
4. Qualquer número de pólipos do tipo PJS em um indivíduo que tem pigmentação mucocutânea característica.

O diagnóstico também é estabelecido com a identificação da variante patogênica em *STK11* por testes genéticos moleculares, com base nas diretrizes da Mayo Clinic²⁸.

Ao contrário do JPS, onde os pólipos ocorrem principalmente no cólon, os pólipos na PJS são mais comuns no intestino delgado, mas também ocorrem no estômago e no cólon. Dentro do intestino delgado, os pólipos são encontrados mais comumente no jejuno, seguido de forma subsequente pelo íleo e duodeno²⁹. Pólipos também foram relatados fora do trato GI, incluindo a pelve renal, bexiga urinária, ureteres, pulmões, narinas, e vesícula biliar²⁹.

Há uma grande variação na idade em que os pólipos se desenvolvem na PJS. A média de idade no momento da identificação dos primeiros pólipos é por volta dos 11 anos³⁰, embora algumas crianças desenvolvam sintomas notavelmente nos primeiros anos de vida. Em uma série, Hinds e cols descobriram que 68% das crianças acometidas realizaram laparotomia aos 18 anos de idade e que 30% dos pacientes com PJS realizaram laparotomia aos 10 anos³¹. Amos e cols relataram que a média de idade para a primeira polipectomia foi de 13 anos e que os sintomas gastrointestinais iniciaram aos 10 anos de idade^{30,31}. Esses achados induziram às recomendações para considerar o início da

vigilância em uma idade mais jovem, na tentativa de prevenir o desenvolvimento de malignidades e complicações.

Em particular, parece haver uma variabilidade interfamiliar significativa na idade em que os pólipos se desenvolvem, sugerindo que os padrões familiares podem ser uma pista para a idade em que os pólipos se desenvolvem na prole.

Os pólipos no trato gastrointestinal podem levar a complicações, incluindo obstrução intestinal, prolapso retal e/ou sangramento gastrointestinal grave.

As manifestações extra-intestinais da PJS freqüentemente precedem as manifestações gastrointestinais, desenvolvem-se entre o nascimento e a infância e são caracterizadas por hiperpigmentação mucocutânea, também conhecida na literatura como máculas melanocíticas. Este último inclui o desenvolvimento de máculas azul-escuras a marrom-escuras ao redor da boca, olhos, narinas, região perianal e mucosa bucal (ver Figura 3). Máculas hiperpigmentadas são freqüentemente encontradas nos dedos. Essas lesões podem

eventualmente desaparecer com a idade, frequentemente na puberdade ou na idade adulta ³². Histologicamente, há um aumento dos melanócitos na junção derme-epidérmica. Máculas melanocíticas não estão por si associadas a um risco aumentado de malignidade ²⁹

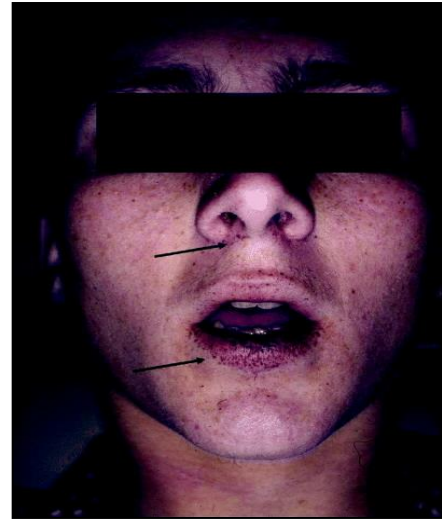


Figura 3 - Paciente com PJS que apresenta máculas marrom escuro ao redor das fossas nasais e boca. De Schreibman et al.

A polipose nasal também é uma manifestação extraintestinal distinta na PJS. Na descrição inicial

Câncer	Risco na população geral	Risco em PJS	PJS Média de idade no diagnóstico
Colorretal	5%	39%	42-46 anos
Estômago	<1%	29%	30-40 anos
Intestino delgado	<1%	13%	37-42 anos
Mama	12.4%	32-54%	37-59 anos
Ovário (maioria SCTAT)*	1.6%	21%	28 anos
Colo uterino	<1%	10%	34-40 anos
Útero	2.7%	9%	43 anos
Pâncreas	1.5%	11-36%	41-52 anos
Testículo (células tumorais de Sertoli)	<1%	9%	6-9 anos
Pulmão	6.9%	7-17%	47 anos

* SCTAT -(Sex cord tumor with annular tubules) Tumores de cordão sexual ovariano com túbulos anulares.

Tabela 3: Risco cumulativo de câncer na síndrome de Peutz-Jeghers (adaptado de Syngal e cols)

de Peutz, em 1921, de sete membros da família seguidos por três gerações, quatro tinham polipose nasal ³³. Em um relatório recente ³⁴, oito dos cinquenta e um pacientes holandeses de PJS relataram pólipos nasais, incluindo um com carcinoma da cavidade nasal. Mutações germinativas STK11 / LKB1 foram encontradas em todos os pacientes com SPJ com pólipos nasais. Quatro dos oito pólipos nasais foram associados à perda de heterogeneidade de STK11 / LKB1.

Pacientes com PJS têm maior risco de malignidades intestinais e extra-intestinais, incluindo câncer colorretal, esofágico, gástrico, intestinal delgado, mama, ovário, pancreático, cervical e testicular (ver **Tabela 3**).

No trato gastrointestinal, os cânceres colorretal e gástrico podem se desenvolver a partir de adenomas, e têm maior probabilidade de

desenvolver-se após os 50 anos de idade. O câncer de mama e de ovário pode desenvolver-se em uma idade precoce. O risco de mulheres com PJS desenvolverem câncer de mama é teoricamente semelhante ao daquelas com variantes BRCA1 ou BRCA2.

Em particular, aqueles que sofrem de PJS estão em risco aumentado de desenvolverem tumor gonadal. As mulheres correm o risco de desenvolver tumores de cordão sexual ovariano com túbulos anulares (SCTATs), bem como tumores mucinosos dos ovários e trompas de falópio. Esses tumores podem causar períodos menstruais irregulares ou intensos e, potencialmente, puberdade precoce devido à liberação excessiva de estrogênio. Enquanto os SCTATs esporádicos estão associados a um risco de 20% de malignidade, aqueles associados ao PJS geralmente são de

Local	Procedimento	Idade do início do rastreio (anos)	Intervalo
Estômago	Endoscopia digestiva alta	8, 18 ^a	3 anos ^a
Intestino delgado	Cápsula endoscópica ou enterografia por ressonância magnética (RMe) ^b	8, 18 ^c	3 anos
Intestino grosso	Colonoscopia	8, 18 ^a	3 anos ^a
Seio	RM da mama ou mamografia digital ^{d, e, f}	25	1 ano
Ovário, colo uterino e útero	Ultrassonografia transvaginal e CA-125 sérico; exame pélvico com papanicolau	18-20	Iniciar aos 18-20 anos, anual.
Pâncreas	CRMP* ou ultrassonografia endoscópica	30	Iniciar aos 30 anos, cada 1-2 anos
Testes	Exame testicular; ultrassom se sintomático ou com anormalidade no exame.	Do nascimento à adolescência	anual

Tabela 4: Programa de rastreamento e vigilância em pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers. Adaptado de Syngal et al.⁴¹ (* CRMP – Colangiorressonância magnética do pâncreas).

- Se pólipos significativos estiverem presentes no início da investigação, repita a endoscopia alta/colonoscopia a cada três anos. Se não houver pólipos significativos no início do estudo, repita aos 18 anos e, a seguir, a cada três anos.
- A enterografia por Tomografia computadorizada (TC) pode ser utilizada como alternativa. A enterografia por RM pode ser utilizada para vigilância simultânea do pâncreas.
- Na ausência ou presença de poucos pólipos na linha de base, repita aos 18 anos.
- Mamografia digital deve ser realizada se a ressonância magnética não estiver disponível.
- Deve-se discutir com a paciente sobre a mastectomia profilática.
- Discutir com a paciente sobre a histerectomia profilática e ooforectomia.

natureza benigna. No entanto, algumas séries de pacientes sugerem que há risco de transformação maligna. Uma série italiana de Resta e cols de 61 mulheres com PJS descobriu que três tinham câncer de ovário, um dos quais era um SCTAT maligno ³⁵. Em uma série holandesa de van Lier e cols, 69 mulheres com PJS foram avaliadas e duas tinham tumor de ovário com células de Sertoli malignas e uma tinha câncer de pequenas células do ovário ³⁶.

Os homens correm o risco de desenvolver tumor nos testículos de grandes células de Sertoli calcificante (LCST - *large cell calcifying Sertoli cell tumors*) com base nas células do cordão de esperma. Como nas mulheres, esses tumores também podem secretar estrogênio em excesso e causar ginecomastia, idade esquelética avançada e baixa estatura. Em geral, a transformação em malignidade é rara ²⁹.

Tratamento, prevenção e vigilância

Inicialmente, na suspeita de paciente com PJS, testes de triagem iniciais são recomendados (**consulte a Tabela 4**).

Os pólipos gastrointestinais podem causar várias complicações. Assim, uma vez identificados os pólipos >1 cm, a polipectomia deve ser realizada. Essa estratégia ajudará a reduzir os riscos de complicações, incluindo: sangramento, anemia, obstrução ou intussuscepção. Além disso, existe um risco reduzido de transformação para malignidade. As complicações luminais parecem ocorrer mais na infância, enquanto a malignidade tende a se desenvolver na idade adulta. As evidências sugeriram que a endoscopia de rotina e a enteroscopia intraoperatória com polipectomia diminuíram a frequência de laparotomia e perda do intestino ^{17, 37, 38}.

Atualmente, os avanços nas técnicas referentes ao intestino delgado permitem uma melhor avaliação e tratamento dos pólipos que inacessíveis através dos métodos endoscópicos tradicionais. Isso inclui endoscopia por cápsula de vídeo (VCE), além de RMe (enterografia por ressonância magnética). A VCE é recomendada como abordagem de primeira linha para vigilância do intestino delgado, embora RMe possa detectar pólipos maiores do intestino delgado com sensibilidade semelhante ao VCE. Os estudos variam de acordo com cada modalidade. Urquhart e cols descobriram que a VCE foi preferida pelos pacientes e detectou um número maior de pólipos grandes do que o RMe ³⁹. Porém, Gupta e cols, em um estudo com três indivíduos, encontraram que o RMe detectou pólipos >15 mm, que não foram vistos no VCE ⁴¹.

Intussuscepção e neoplasias devem ser tratadas de acordo com o protocolo padrão, se identificadas.

O programa de rastreamento e vigilância inicial para cada órgão em risco de câncer no PJS é o descrito na TABELA 4:

Síndrome de tumor de hamartoma PTEN (PHTS)

A síndrome do tumor hamartoma PTEN (PHTS- *PTEN hamartoma tumor syndrome*) é composta por uma variedade de apresentações clínicas que podem ser um desafio para o médico. As seguintes condições autossômicas dominantes estão incluídas, todas exibindo, em testes de genética molecular, a variante patogênica de PTEN da linha germinativa heterozigótica:

1. Síndrome de Cowden (SC)
2. Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS)
3. Síndrome de Proteus relacionada com PTEN (PS)

4. Síndrome semelhante a Proteus

Historicamente, essas condições foram consideradas fenótipos diferentes, embora atualmente sejam consideradas como parte da PHTS com genótipo compartilhado. Correlacionada a esta, a SC era tradicionalmente um diagnóstico feito na idade adulta, enquanto a BRRS foi relatado na população pediátrica, sugerindo ainda que estas são, de fato, condições de um único espectro ⁴³.

Genética de PHTS

Como observado, há um genótipo compartilhado entre as condições que fazem parte do PHTS com mutação da linha germinativa no gene supressor de tumor PTEN no cromossomo 10q23.

No entanto, é reconhecido que muitos pacientes com o diagnóstico da síndrome de tumor hamartomatoso PTEN não têm uma mutação PTEN identificável. Zhou e cols observaram que alguns pacientes portadores com BRRS de fato exibem deleção PTEN ⁴⁴. Em um estudo recente⁴⁵, 431 indivíduos que preencheram os critérios para PHTS foram submetidos ao sequenciamento do genoma completo. Há um ganho de função em WWPI, um proto-oncogene que pode causar PHTS ou síndrome de oligopolipose. A heterogeneidade clínica observada em PHTS pode refletir um ganho, bem como a perda de função em vários genes. A análise molecular de rotina ajudará a delinear as correlações entre mutações ou deleções com as várias apresentações clínicas associadas.

Apresentação Clínica de PHTS

Com uma relevância ainda maior, existe um risco aumentado de câncer em PHTS.

Os dados atuais sugerem o seguinte risco estimado de câncer durante a vida em pacientes com PHTS, que apresenta-se, na maioria dos casos, após os 30 anos de idade:

Tabela 5: Adaptado de Eng e cols. ⁴²

a. A idade mais precoce para câncer de tireoide em PHTS é aos 7 anos de idade.

Câncer	Risco ao longo da vida em PHTS (%)	Média de idade de apresentação.
Mama	85	40 anos
Tireóide	35	30-40 anos ^a
Rim	34	50 anos
Endométrio	28	40-50 anos
Colon	9	40 anos
Melanoma	6	40 anos

Os tumores benignos também são comuns na PHTS, apresentando-se frequentemente no início da idade adulta. Estes incluem: lipomas, ceratose acral (ou ceratoderma palmo-plantar), pápulas cutâneas papilomatosas, triquilemamas e fibromas ⁴³. Pólipos gastrointestinais são comuns em pessoas com HPTS. Naqueles que foram submetidos à colonoscopia como parte da investigação, mais de 90% apresentaram pólipos, incluindo pólipos hiperplásicos, hamartomatosos e adenomatosos ⁴³. Tumores benignos da mama, tireoide e útero também foram relatados.

A macrocefalia é encontrada em 94% dos pacientes com PHTS e pode ser usada como uma ferramenta de triagem clínica. Também foram relatados autismo e retardo no desenvolvimento em crianças com PHTS. Uma série de casos relatou que 17% das crianças com macrocefalia e com espectro do autismo tinham uma mutação PTEN ⁴³.

Esses transtornos têm semelhanças e são todos considerados sob a égide do PHTS, embora iremos revisar aspectos únicos do diagnóstico, apresentação e tratamento separadamente.

Síndrome de Cowden (SC)

A SC é uma doença mais rara do que a SPJ, com prevalência de aproximadamente 1 em 200.000 ³². A SC é universalmente considerada subdiagnosticada, sugerindo que a prevalência é na realidade, maior. É uma doença autossômica dominante de expressão variável ⁴.

A SC caracteriza-se por múltiplos tumores hamartomatosos de origem ectodérmica, mesodérmica e endodérmica. As manifestações extra-intestinais são comumente vistas na pele, mama e na glândula tireoide.

Do ponto de vista da polipose gastrointestinal, descobriu-se que os pólipos na SC são do tipo misto, incluindo pólipos hamartomatosos e hiperplásicos ⁴⁶. Os autores também relataram em seu estudo prospectivo que os pólipos hiperplásicos eram mais prevalentes e associados ao risco aumentado de início precoce de câncer de cólon.

As manifestações mais óbvias são lesões mucocutâneas, incluindo triquilemomas faciais (tumores benignos da haste capilar), ceratose acral, lipomas subcutâneos, ceratose palmar e plantar, pavimentação oral e papilomas orais (ver Figura 4). Até 80% dos pacientes com SC terão manifestações dermatológicas ⁴⁶. O risco estimado ao longo da vida para câncer de cólon é estimado em 9%, com a idade inicial de aumento do risco no final dos 30 anos ⁴⁷.

Outros achados incluem macrocefalia, palato arqueado alto, mandíbula e maxila hipoplásica e microstomia afetando a cabeça e o pescoço. As anormalidades relacionadas ao tórax incluem mamilos supranumerários e *pectus excavatum*. As manifestações também podem incluir hemangiomas, neuromas, cistos ovarianos e leiomiomas uterinos ⁴.

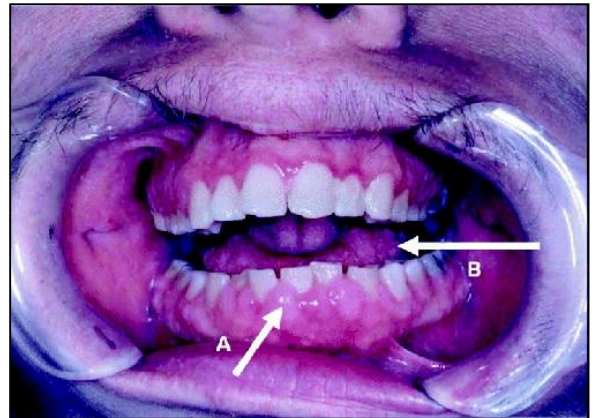


Figura 4: Cavidade oral de um paciente com síndrome de Cowden mostrando papilomas na linha gengival e na face lateral da língua (de Schreibman et al).

As manifestações dermatológicas e mucocutâneas freqüentemente iniciam-se na infância e são cruciais para o reconhecimento desta síndrome, antes do início dos achados neoplásicos mais tardiamente durante a vida. Mais de 90% dos indivíduos acometidos por SC apresentam manifestações clínicas desta doença por volta dos 20 anos de idade ^{42, 48}. No entanto, há relato de um paciente com SC que não apresentou nenhum achado mucocutâneo precoce ⁴⁹.

Há risco de malignidade em pacientes com SC, assim como em outras PHTS.

Diagnóstico clínico

A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) criou uma diretriz com critério clínicos de diagnóstico para a SC, dividido em três categorias: patognomônico, maior e menor. Suspeita-se de SC se algum dos seguintes critérios for atendido:

1. Lesões mucocutâneas patognomônicas combinadas com um dos seguintes:
 - Seis ou mais pápulas faciais, das quais três ou mais devem ser triquilema ou
 - Pápulas faciais cutâneas e papilomatose da mucosa oral OU

Critérios patognomônicos	Crítérios maiores	Crítérios menores
<ul style="list-style-type: none"> • Triquilemomas faciais • Ceratose acral • Pápulas papilomatosas • Lesões da mucosa • Doença de Lhermitte-Duclos em adultos 	<ul style="list-style-type: none"> • Câncer de mama • Câncer de tireoide (principalmente do tipo folicular) • Macrocefalia • Câncer de endométrio 	<ul style="list-style-type: none"> • Outras lesões da tireoide • Deficiência intelectual • Pólipos intestinais hamartomatosos • Doença fibrocística da mama • Lipomas • Fibromas • Tumores geniturinários (especialmente carcinoma de células renais) • Malformação geniturinária • Miomas uterinos

Tabela 6: Adaptado do painel do National Comprehensive Cancer Network (2015)

- Papilomatose da mucosa oral e ceratoses acrais OU
 - Seis ou mais ceratoses palmarplantar
2. Dois ou mais critérios principais
 3. Um critério principal e três ou mais critérios secundários
 4. Quatro ou mais critérios menores

Em uma família em que um indivíduo atende aos critérios para SC, outros parentes também são suspeitos de serem portadores desta síndrome se atenderem a qualquer um dos seguintes:

- Critérios patognomônicos OU
- Qualquer um dos critérios principais com ou sem critérios secundários OU
- Dois critérios menores OU
- História da síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Tratamento, prevenção e vigilância

As manifestações mais preocupantes da SC, como ocorre com todos os distúrbios de PHTS, são o risco aumentado de câncer de mama, tireoide, endométrio e rim. A vigilância intensiva do câncer é, portanto, fundamental.

1. Pacientes com SC devem ser submetidos a uma ultrassonografia tireoidiana anual e avaliação dermatológica.
2. A partir dos 30 anos de idade, as mulheres devem realizar o autoexame mensal e o rastreamento anual da mama (com mamografia, no mínimo) e a ultrassonografia transvaginal ou biópsia endometrial anual.
3. Homens e mulheres devem ser submetidos à colonoscopia a partir dos 35 anos de idade, com intervalos de vigilância contínuos, dependendo da extensão da polipose identificada.
4. Imagens renais devem ser realizadas duas vezes por ano com TC ou RNM, também realizadas a partir dos 40 anos de idade.

De suma importância, deve-se considerar o rastreamento precoce de qualquer uma dessas neoplasias se houver uma história familiar de acordo com qualquer tipo específico de câncer.

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

A Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) é uma outra síndrome de tumor hamartoma PTEN.

Diagnóstico clínico

Atualmente, ainda não são reconhecidos os critérios clínicos para o diagnóstico da BRRS, embora a doença seja suspeitada com base na presença de macrocefalia, pólipos intestinais hamartomatosos, lipomas e máculas pigmentadas da glândula do pênis.

Tratamento, prevenção e vigilância

Indivíduos com BRRS parecem ter os mesmos riscos de câncer que os pacientes com a SC.

Ainda não estão estabelecidas as recomendações para o diagnóstico da BRRS, embora, dada a similaridade nas variantes da linha germinativa em PTEN e na SC, considera-se realizar todos os cuidados de vigilância utilizados para estas síndromes.

Os pacientes com BRRS devem, em particular, ser monitorados para sinais de complicações de pólipos hamartomatosos gastrointestinais, que são potencialmente mais graves do que na SC ⁴².

Síndrome de Proteus relacionada a PTEN

A Síndrome de Proteus (SP) é definida pelo crescimento excessivo de tecido de todas as camadas germinativas em todo o corpo, incluindo o esqueleto, pele e sistema nervoso central ou adiposo ⁴². Comumente, não há sinais da síndrome no nascimento, observando-se o desenvolvimento progressivo de sinais e sintomas no início infância. Além do envolvimento gastrointestinal, assim como em outros distúrbios PTEN, a SP está associada a vários tumores, complicações pulmonares e uma predileção à formação de coágulos (incluindo embolia pulmonar e trombose venosa profunda).

Síndrome Proteus-like

A síndrome do tipo Proteus (*Proteus-like*) é indefinida, mas é usada para descrever aqueles indivíduos com características clínicas compatíveis com a síndrome de Proteus, mas que não atendem aos critérios de clínicos de diagnóstico ⁴².

Síndrome de polipose mista hereditária

A síndrome de polipose mista hereditária (HMPS - *Hereditary Mixed Polyposis Syndrome*) é definida por vários tumores colorretais, incluindo pólipos juvenis atípicos, lesões serrilhadas, adenomas clássicos e carcinomas. Parece haver um padrão de pacientes mais jovens apresentando pólipos juvenis atípicos e/ou lesões hiperplásicas e indivíduos mais velhos apresentando carcinoma. Isso levou à suspeita de que a história natural desta síndrome são lesões benignas que progridem para malignidade.

Os pólipos parecem estar presentes apenas no cólon e nenhuma outra manifestação extra-intestinal foi relatada ⁵¹.

O gene HMPS e o gene CRAC1 foram associados a essa síndrome ^{52, 53}

Conclusão

As síndromes de polipose hamartomatosa são entidades raras. Entretanto, é de suma importância sua identificação a fim de esclarecer a abordagem do paciente. Elas estão associadas a um risco acentuado de malignidade, tanto dentro quanto fora do trato gastrointestinal. Apresentam uma ampla gama de achados clínicos, que são desafiadores para os médicos. Essas síndromes geralmente demonstram uma penetrância variável ou incompleta. Com a maior disponibilidade de testes de painel multi-genes por meio do sequenciamento de próxima geração (NGS - *next*

generation sequencing), estamos apreciando um espectro fenotípico mais amplo do que antes. Esperançosamente, nosso conhecimento da genética dessas síndromes levará a novas e eficazes terapias.

REFERÊNCIAS:

1. Wirtzfield DA et al. Hamartomatous polyposis syndromes: Recognition and preventative management. *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:1107-31.
2. Attard TM, Lynch HT. Diagnosis and management issues in pediatric patients with gastrointestinal polyps. *Pract Gastroenterol* 2002;51-9.
3. Burt RW. Polyposis syndromes. *Clin Perspectives Gastroenterol* 2002;51-9.
4. Boardman LA. Hereditary colon cancer syndromes: Recognition and preventative management. *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:1107-31.
5. Latchford et al. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:1038-43.
6. Aretz et al. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *J Med Genet*. 2007;44:702-9.
7. Van Hattem et al. Large genomic deletions of SMAD4, BMPR1A and PTEN in juvenile polyposis. *Gut*. 2008;57:623-7.
8. Calva-Cerqueira et al. Discovery of the BMPR1A promoter and germline mutations that cause juvenile polyposis. *Clin Genet*. 2009;75:79-85.
9. Howe et al. Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. *Science*. 1998;280:1086-8.
10. Brosens et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut*. 2007;56:965-7.
11. O'Malley et al. The prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in juvenile polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:886-92.
12. Schwenter et al. Juvenile polyposis, hereditary hemorrhagic telangiectasia, and early onset colorectal cancer in patients with SMAD4 mutation. *J Gastroenterol*. 2012;47:795-804.
13. Jelsig et al. JP-HHT phenotype in Danish patients with SMAD4 mutations. *Clin Genet*. 2016;90:55-62.
14. Shovlin C.L. et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J. Med. Genet*. 91:66-67, 2000.
15. Gallione et al. Overlapping spectra of SMAD4 mutations in juvenile polyposis (JP) and JP-HHT syndrome. *Am J Med Genet Part A* 152A:333-339.
16. Gupta et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(9):1032-1041.
17. Oncel et al. Colonic surgery in patients with juvenile polyposis syndrome: a case series. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:49-55.
18. Howe et al. Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis. *Nat Genet*. 2001;28:184-7.
19. Buck et al. Peutz-Jeghers syndrome. *Radiographics* 1992;12:365-78.
20. McGarrity et al. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:596-604.
21. Nakayama et al. A solitary Peutz-Jeghers-type hamartomatous polyp of the rectum: Report of a case and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26:273-6.
22. Hunt et al. Peutz-Jeghers polyps and angiomyolipoma presenting as acute hemorrhage. *Aust NZ J Surg* 1996;66:713-5.
23. Acca et al. Solitary hamartomatous duodenal polyp – a different entity: Report of a case and review of the literature. *Surg Today*. 1993;23:1074-7.
24. Ichyoshi et al. Solitary Peutz-Jegher type polyp of the duodenum containing a focus of adenocarcinoma. *Ital J Gastroenterol*. 1996;28:95-97.
25. Lim et al. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology*. 2004;126:1788-94.
26. Poffenberger et al. LKB1 deficiency in T cells promotes the development of gastrointestinal polyposis. *Science*. 2018 Jul 27;361(6400):406-411.
27. Beggs et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59:975-86.
28. Riegert-Johnson et al. Peutz-Jeghers syndrome. In: *Cancer Syndromes*. Bethesda, MD: National Center for Biotechnology information (US). Available online. 2008.
29. McGarrity et al. Gene Review: Peutz-Jeghers Syndrome. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 2016.
30. Amos et al. Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2004 May; 41(5): 327-333.
31. Hinds et al. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:219-20.
32. Schreiber et al. The Hamartomatous Polyposis Syndromes: A Clinical and Molecular Review. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):476-90.

33. Peutz JL. Very remarkable case of familial polyposis of mucous membrane of intestinal tract and nasopharynx accompanied by peculiar pigmentations of skin and mucous membrane. *Nederl Maandschr Geneesk.* 1921;10:134-146.
34. Weterman et al. Nasal polyposis in Peutz-Jeghers syndrome: a distinct histopathological and molecular genetic entity. *J Clin Pathol.* 2007;60(4):392-396.
35. Resta et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis.* 2013;45:606-11.
36. Van Lier et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1258-64.
37. Pennazio and Rossini. Small bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome: management by combined push enteroscopy and intraoperative enteroscopy. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:304-8.
38. Edwards et al. Long-term results of polyp clearance by intraoperative enteroscopy in the Peutz-Jeghers syndrome. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:48-50.
39. Urquhart et al. Capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography for the detection of small bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome. *Familial Cancer.* 2014;13(2):249-55.
40. Gupta et al. A prospective study of MR enterography versus capsule endoscopy for the surveillance of adult patients with Peutz-Jeghers syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195:108-16.
41. Syngal et al. Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;100:223-62.
42. Eng et al. "PTEN Hamartoma Tumor Syndrome." www.rarediseases.org. 2018. <https://rarediseases.org/rare-diseases/pten-hamartoma-tumor-syndrome>. Accessed 31 Oct 2020.
43. Zhou XP, et al. Germline mutations in BMPRIA/ALK3 cause a subset of juvenile polyposis syndrome and of Cowden AND Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes. *Am J Human Genet* 2001;69:704-11.
44. Lee et al. WWP1 gain-of-function inactivation of PTEN. *NEJM.* 2020;382:2103-2116.
45. Heald et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology.* 2010;139:1927-1933.
46. Salem OS, Steck WD. Cowden's disease (multiple hamartoma and neoplasia syndrome): A case report and review of the English literature. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:686-96.
47. Tan MH, Mester J, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18:400-7.
48. Nelen MR, Kremer H, Konings IB, et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet.* 1999;7:267-73.
49. McGarrity TJ, et al. GI polyposis and glycogenic acanthosis of the esophagus associated with PTEN mutation positive Cowden syndrome in the absence of cutaneous manifestations. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1429-34.
50. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. *Clinical Practice Guidelines in Oncology.* 2015.
51. Whitelow SC, et al. Clinical and molecular features of the hereditary mixed polyposis syndrome. *Gastroenterology* 1997;112:327-34.
52. Jaeger et al. Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist GREM1. *Nat Genet.* 2012;44(6): 699-703.
53. Tomlinson I, et al. inherited susceptibility to colorectal adenomas and carcinomas. Evidence for a new predisposition gene on 15q14-q22. *Gastroenterology* 1999;116:789-95.

Roseane V Bicalho F Assis

Luciano Andrey Ferreira Bicalho (autor e tradutor para espanhol)

Cláudio Rolim Teixeira

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) tem aumentado progressivamente sua incidência nos últimos anos, sendo atualmente a terceira maior causa de câncer em homens e a segunda em mulheres, com 1,8 milhões de novos casos diagnosticados/ano. É a terceira maior causa de morte por câncer, com 881 mil mortes/ano, de acordo com dados GLOBOCAN 2018.^{1,2}

Cerca de 70% de todos os casos de CCR são de origem esporádica, 25% familiar (agregação familiar) e 5% hereditária. A maioria dos casos de CCR hereditário é transmitida por mutações genéticas autossômicas dominantes, sendo reconhecidas as seguintes síndromes genéticas hereditárias: 1- Síndromes não poliposas, representada principalmente por: 1.1 - Síndrome de Lynch (responsável por 3-5% de todos os casos de CCR),³ 1.2 - Síndrome de Lynch-like e 1.3 - Câncer colorretal familiar tipo X e 2- Síndromes poliposas colorretais representadas por: 2.1 - Poliposes adenomatosas, sendo as mais comuns a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), PAF Atenuada e suas variantes, além da Síndrome MYH; 2.2 - Poliposes Hamartomatosas e 2.3 - Síndrome de Polipose Serrilhada (SPS).^{4, 5, 6}

O CCR é potencialmente prevenível, através da detecção e remoção de suas lesões neoplásicas colorretais precursoras. Até 1990, eram reconhecidos apenas dois tipos histológicos de pólipos colorretais: o adenoma tubular convencional (com potencial para malignidade) e o pólipo hiperplásico (sem potencial para malignidade). O carcinoma serrilhado foi descrito apenas em 1992 por Jass e Smith,⁷ sendo então reconhecidas as lesões serrilhadas como precursoras deste câncer, através de uma via de Carcinogênese alternativa, reconhecida como via serrilhada.⁷ O carcinoma serrilhado apresenta-se como CCR com instabilidade microsatélite (MSI) (CCR-MSI-H), de forma esporádica, que responde atualmente por cerca de 15-35% de todos os casos de CCR. Desde então muitos estudos avançaram na compreensão da via de carcinogênese serrilhada.^{4,6,8,9,10}

Abordaremos neste capítulo os aspectos histológicos, biomoleculares, clínicos e endoscópicos das Lesões serrilhadas e da Síndrome de Polipose Serrilhada.

LESÕES SERRILHADAS COLORRETAIS

Em um passado recente todas as lesões serrilhadas eram reconhecidas, de forma global, como pólipos

hiperplásicos e sem potencial para malignidade. A arquitetura serrilhada, em parte ou em sua totalidade, é um elemento comum a todas as lesões serrilhadas, que compreendem atualmente: os pólipos hiperplásicos sem potencial para malignidade (exceto se >10mm), Lesão serrilhada sésil (LSS), Lesão serrilhada sésil com displasia (LSSD) e Adenoma serrilhado tradicional (AST) e a entidade mais recentemente descrita adenoma serrilhado não classificado.¹¹ As lesões serrilhadas colorretais apresentam características morfológicas e carcinogênicas distintas dos adenomas tubulares convencionais, que as relacionam ao adenocarcinoma serrilhado, sendo de extrema importância o reconhecimento endoscópico e a caracterização histológica adequada destas lesões.¹¹

Há uma estimativa de prevalência de 24-42% de pólipos serrilhados no cólon em indivíduos adultos, sendo representados em 70-90% pelos pólipos hiperplásicos; 10-25% pelas lesões serrilhadas sésseis e 1% pelo adenoma serrilhado tradicional.⁴

CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES SERRILHADAS:

A **Classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de tumores gastrointestinais** revisada em 2010² e atualizada em 2019, em sua 5ª edição,¹¹ define as Lesões serrilhadas da seguinte forma:

1. **Pólipos hiperplásicos** (considerados não precursores do CCR se em tamanho <10mm);
2. **Lesão serrilhada sésil - LSS** (do inglês: Sessile Serrated Lesion – SSL), anteriormente denominada Pólipo ou Adenoma serrilhado sésil pela Classificação da OMS-2010;
3. **Lesão serrilhada sésil com Displasia – LSSD** (do inglês: *Sessile Serrated Lesion Dysplasia – SSLD*);

4. **Adenoma Serrilhado tradicional – AST** (do inglês: *Traditional Serrated Adenoma - TSA*), precursores do CCR.
5. **Adenoma serrilhado não classificado¹¹** - introduzido na Classificação da OMS 2019,¹¹ corresponde a uma nova entidade diagnóstica: pólipo displásico não classificável com arquitetura serrilhada, que também pode estar associado com perfis moleculares mistos de transição entre lesões serrilhadas e adenomas convencionais.¹¹

Pólipo hiperplásico:

Recentes estudos de séries de patologia, relatados no Guideline da Sociedade Britânica de Gastroenterologia - 2017, demonstraram que os pólipos hiperplásicos correspondem a 24-42% de todos os pólipos colorretais e a 83-96% das lesões serrilhadas do cólon.⁴

Usualmente, não possuem potencial para malignidade, com raras exceções. Quanto à sua localização, podem ser distribuídos ao longo de todo o cólon, com predomínio em cólon distal e reto. Macroscopicamente, são lesões sésseis ou ligeiramente elevadas e geralmente < 5mm. Apenas 13.7% dos pólipos hiperplásicos são ≥10mm.^{12,13,15} (Figura 1).

Histologicamente, são caracterizados pela presença de criptas retas, que se elevam perpendicularmente da muscular da mucosa à superfície do pólipo, sem distorção significativa. A zona proliferativa permanece na porção inferior da cripta, estendendo-se, no entanto, mais do que o habitual, ocupando mais da metade da altura da cripta. Contudo, as células continuam a sua maturação em direção à superfície. O aumento da proliferação, bem como a inibição da morte celular programada (apoptose) são responsáveis pelo aspecto serrilhado destas lesões.^{4,16}



Figura 4 - Pólipo hiperplásico em sigmoide.

A Classificação da OMS-2010,² baseada no padrão de crescimento e nas características celulares (padrão morfológico e padrão de expressão de mucinas), divide os pólipos hiperplásicos em três subtipos, atualizada em 2019¹¹ com apenas dois subtipos:

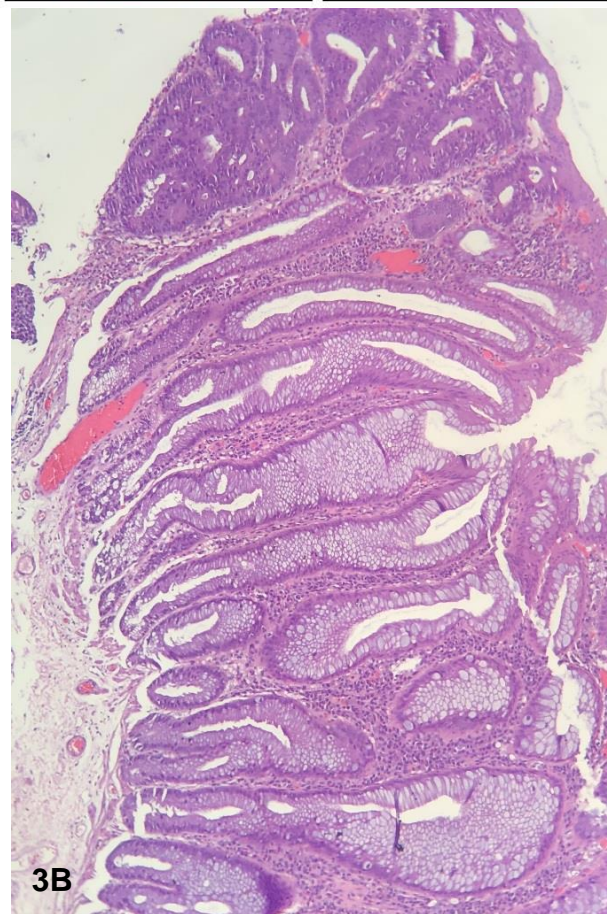
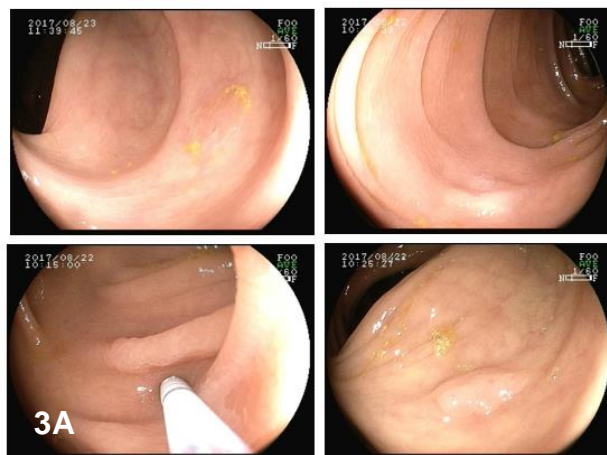
1. **Pólipos hiperplásicos do tipo microvesicular (MVHP - *microvesicular hyperplastic polyp*):** apresentam arquitetura serrilhada proeminente, com células com citoplasma vacuolizado, claro e microvesicular, contendo numerosas mucinas pequenas. Há evidências de que possam ser precursores das LSS, particularmente os localizados no cólon proximal e os pólipos hiperplásicos microvesiculares de grandes dimensões ($\geq 10\text{mm}$), podendo desta forma apresentar um risco de malignização, com carcinogênese inicial através da mutação do proto-oncogene BRAF, que, eventualmente, pode ocorrer na mucosa normal. Devido a dificuldade do patologista em diferenciar o pólipo serrilhado da LSS sem displasia, alguns estudos recomendam que sejam considerados como LSS, principalmente se

$>10\text{mm}$, para redução da falha diagnóstica.^{2,11,13,15,16,17,18}

2. **Pólipos ricos em células caliciformes (GCHP - *goblet cell-rich hyperplastic polyps*):** São compostos predominantemente por células caliciformes, com aspecto serrilhado mais sutil quando comparados aos pólipos do tipo microvesicular.^{2,11,16,18}
3. **O Subtipo MPHP (Pólipos hiperplásico pobres em mucina)** são mais raros, têm uma arquitetura micropapilar, podendo apresentar um núcleo hiper cromático e um infiltrado inflamatório na lâmina própria.^{11,16,18} **Este subtipo foi eliminado da Classificação atual da OMS de 2019¹¹** por não ser clinicamente relevante. Somente os tipos MVHP e GCHP permanecem.¹¹

Entretanto, a classificação dos pólipos hiperplásicos não é clinicamente relevante, em virtude da complexidade da sua distinção histológica, principalmente se pólipos hiperplásicos microvesiculares (MVHP) $\geq 10\text{mm}$, não sendo recomendada a sua utilização de forma rotineira pela OMS-2010² e 2019.¹¹ Apesar dos pólipos hiperplásicos não serem reconhecidos como potencialmente malignos, devido a dificuldade na diferenciação entre MVHP e LSS e a heterogeneidade dos estudos, os pólipos classificados como hiperplásicos de tamanho $\geq 10\text{mm}$ podem ser considerados como equivalentes às LSSs, apesar de se admitir que esta recomendação pode sujeitar alguns pacientes ao sobrediagnóstico, com vigilância mais agressiva do que o necessário.^{10, 17,19,20,21}

Considerando a característica benigna dos pólipos hiperplásicos $<5\text{mm}$ em retossigmoide, guidelines recentes sugerem que sejam ressecados e demonstrados apenas aleatoriamente por histologia.²⁰



Lesão serrilhada sésil (LSS):

Anteriormente denominada Pólipo ou adenoma serrilhado sésil - P/ASS, recentemente foi renomeada Lesão serrilhada sésil (LSS) pela Classificação da OMS 2019, ao contrário dos pólipos hiperplásicos, possuem alto potencial de evolução para malignidade, caracterizada por uma distorção arquitetural na base das criptas, com: 1- padrão de crescimento horizontal ou em forma de âncora (em forma de L ou T invertido) ao longo da camada muscular da mucosa, com células caliciformes, ricos em produção de mucina (glicoproteínas com alto peso molecular), por vezes com mucina tipo pilórica; 2- Dilatação da base da cripta (1/3 basal); 3- Serrilhados que se estendem até a base d cripta; 4- proliferação assimétrica. ¹⁹ (Figuras 2 e 3).

Figuras 2 A e B e 3A e B – Lesões serrilhadas sésseis: Lesões planas, <10mm, de coloração pálida, em cólon direito. A camada de muco que recobre estas lesões, dificulta sua visualização. CORTESIA: Dra. Giovana P. Nogueira da Gama – IAGE – Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia y Laboratório Virchow – Vitória – ES - Brasil.

As LSS são mais frequentes no cólon proximal, geralmente apresentam-se com diâmetro > 5 mm e <10mm, possuem uma coloração pálida, sendo melhor observadas pela interrupção da trama vascular da mucosa, com morfologia plana (neoplasia epitelial não polipoide) ou classificação de tipo Paris IIa, características estas que as tornam facilmente imperceptíveis à endoscopia. Eventualmente podem ser sésseis ou do Tipo Is, com bordas levemente irregulares.¹⁹

Por serem lesões produtoras de mucina, frequentemente podem estar encobertas por esta camada de muco,¹⁹ de coloração amarelada,²² o que dificulta sua visualização, mas que, por outro lado, pode ser um sinalizador de sua presença, sendo melhor visualizada após a lavagem e mobilização do muco. Pelo fato de serem pequenas lesões planas, em cólon direito, na presença de preparo inadequado ou de muco recobrimdo a lesão, frequentemente podem não ser visualizadas, com aumento do risco do Câncer de intervalo.^{4,6,9} (Figura 4)

As LSS predominam em caucasianos e em mulheres e, de acordo com metanálise de Bettington, em 2014,²² representam 14.7% das lesões serrilhadas, com uma prevalência global >2%.²² Estudo prospectivo de Chang LC e cols,²³ de 6198 pacientes assintomáticos (média de idade 59.0 anos \pm 7.0), demonstrou que, apesar de maior sensibilidade que o teste de pesquisa de sangue oculto nas fezes guaiaco, o Teste Imunoquímico (FIT) possui uma baixa sensibilidade para detecção das LSSs, quando comparado ao adenoma convencional, principalmente se adenoma avançado. Com cut off de hemoglobina de 10, 15 e 20 μ g/g de fezes, a sensibilidade para detecção de LSS foi de 12.3%, 6.2% e 6.2%; para LSS grandes foi de 18.4%, 10.5%, e 10.5%, comparado ao adenoma avançado de 18.4%, 10.5%, e 10.5% respectivamente. A prevalência de LSS neste estudo foi de 1.4%, comparado com 20.2% de

adenoma e 5.5% de adenoma avançado nestes pacientes.²³

Segundo estudos recentes de séries de patologia, relatados no Guideline da Sociedade Britânica de Gastroenterologia - 2017, as LSSs correspondem a cerca de 3-11% das lesões serrilhadas e 2-4% de todos os pólipos do cólon.⁴

As LSS inicialmente contêm atipia citológica, sem displasia, tendo como carcinogênese inicial principal da via serrilhada a mutação epigenética (adquirida) do proto-oncogene BRAF, presente em 70-80% dos casos, podendo posteriormente ocorrer, ao longo de sua evolução natural para malignidade, a hipermetilação do DNA através do Fenótipo Metilador das ilhas CpG (Citosina-Phosfato-Guanina) CIMP (CpG island methylator phenotype), causando a Instabilidade microsatélite (MSI), um evento tardio na carcinogênese, facilitando o desenvolvimento da displasia (LSSD), com evolução subsequente mais rápida para o CCR-MSI esporádico, baseado no conceito da senescência.^{4,6,20,26}

Vários fatores técnicos relacionados à qualidade da colonoscopia devem ser considerados, incluindo o treinamento e avaliação da experiência do endoscopista, para aumentar a detecção das LSS e reduzir o câncer de intervalo, com atenção para o monitoramento da taxa de detecção de adenomas (ADR) e de lesões serrilhadas.²⁴

A utilização de aparelhos de alta definição e\ou cromoscopia virtual ou cromoscopia convencional, magnificada ou não, com utilização de corantes (índigo carmim) e ácido acético podem aumentar sua identificação. Tem como características: distorção das criptas ramificadas, dilatação arquitetura da base das criptas) e formação de criptas com morfologia especial (L ou T invertido). Estas criptas podem ultrapassar a muscular da mucosa (aspecto designado por alguns autores como pseudo invasão). Estas características são

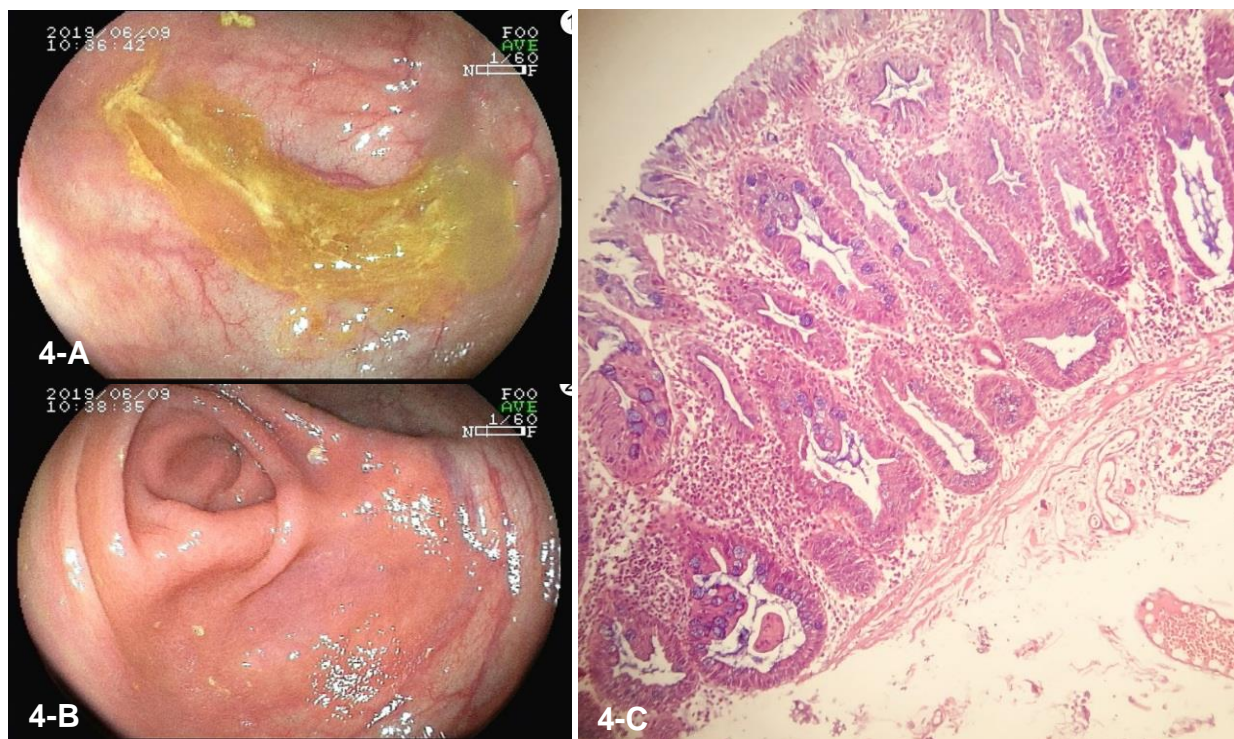


Figura 4 – A, B e C. LSSD - Lesão serrilhada séssil com displasia em ceco. Pequena lesão plana, pálida, recoberta por muco, já com displasia, visualizada apenas após lavagem local. Cortesia: Dra. Giovana P Nogueira da Gama – IAGE – Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia. Histologia: Dra. Luciene Lage Motta- Laboratório Virchow – Vitória – ES – Brasil.

acompanhadas pela presença de células maduras com fenótipo de células caliciformes ou de células foveolares gástricas na base das criptas. Assim, é essencial para o diagnóstico destas lesões que a zona basal da mucosa seja avaliada cuidadosamente.^{4,6}

Embora existam evidências da associação das lesões serrilhadas com o adenocarcinoma serrilhado, particularmente no caso de indivíduos do gênero feminino e em lesões >10mm e em localização proximal, o risco de malignização destas lesões ainda não foi quantificado com alta acurácia. Tem sido postulado que as lesões serrilhadas têm um comportamento mais agressivo que os adenomas tubulares convencionais, com o argumento de que a alteração nos genes de reparação do DNA podem ser responsáveis por



Figura 5 – LSSD - Lesão serrilha séssil com displasia em cólon direito. Cortesia: Dra. Giovana PN da Gama – IAGE – Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia – Vitória – ES - Brasil.

uma progressão neoplásica acelerada, associada à MSI.^{4,5,6,25,26,27}

Lesão serrilhada séssil com displasia (LSSD)

A evolução da LSS na carcinogênese da via serrilhada para LSSD ocorre geralmente pela participação da via CIMP. A LSSD evolui de forma mais acelerada para malignidade e, independente do grau de displasia, ou do tamanho, deve ser considerada como equivalente ao adenoma tubular com displasia de alto grau.^{4,6,11,20} (Figuras 4 e 5)

Adenoma serrilhado não classificado

Alguns pólipos não são facilmente caracterizados, exemplificando que alguns adenomas tubulares podem apresentar serrilhamento em suas características ou sinais comuns entre pólipos hiperplásico e LSS, amostragem limitadas podem gerar dúvidas na interpretação. Foi sugerido inicialmente, nestas condições o termo “pólipo serrilhado não classificado”, ao invés do termo “pólipo misto”, e uma perspectiva diferente é apresentada na classificação da OMS-2010 que propõe que sejam considerados como LSSD.^{14,16}

Adenoma serrilhado tradicional (AST)

O Adenoma serrilhado tradicional (AST) pode ocorrer em todo o cólon, mas predomina no cólon distal e reto. Geralmente muito raro, corresponde a <1% de todos os pólipos colorretais e 1%-7% das lesões serrilhadas. Apresenta-se sob forma séssil (Classificação de Paris Is) ou pediculada (Classificação de Paris Ip) e, esporadicamente, pode ser plano.⁴ (Figura 6). Geralmente >5 mm de diâmetro, apresenta aspecto endoscópico cerebroide ou em “pétala”.

Histologicamente, apresenta uma mistura de adenoma serrilhado e adenoma tubular convencional com "dente de serra" e Criptas dispostas ao acaso, em um padrão viloso ou tubuloviloso distorcido e complexo, com a perda da ancoragem das criptas na muscular da mucosa, sendo esta sua característica principal,^{4,28} além de exibir características específicas como: citoplasma hipereosinofílico, cripta ectópica e núcleos estratificados.^{19,28}

O AST pode desenvolver-se a partir de pólipos hiperplásicos ricos em células caliciformes ou pólipos/adenomas serrilhados séssis, ou desenvolver-se “de novo”.²⁸

Caracteriza-se pelo maior risco para CCR, quando comparado ao LSS e ao adenoma convencional, conforme estudo recente, que demonstrou displasia de alto grau em 25% dos adenomas serrilhados tradicionais e adenocarcinoma intramucoso em 8%, no momento do diagnóstico inicial.²⁹

Apresentam também uma frequência de recorrência significativamente maior de pólipos colorretais (em maior número e em tamanho), quando comparados com o adenoma convencional (66.1% X 43.5% respectivamente) e adenomas de alto risco (47.3% X 32% respectivamente; OR 2.37).^{21,30}

Apesar de raro, é um precursor do CCR, podendo apresentar-se como CCR-MSI ou MSS (microssatélite estável) e tem sua carcinogênese variada, derivada da 1- mutação BRAF com alta CIMP (associada à mutação MGMT), predominando em cólon direito ou 2- mutação KRAS com baixa CIMP, predominando em cólon esquerdo ou raramente com ambos BRAF e KRAS selvagens.^{4,5,8,26,31,32}

Cerca de 29–46% dos ASTs apresentam mutação KRAS, geralmente ausente nas LSSs, o que lhe

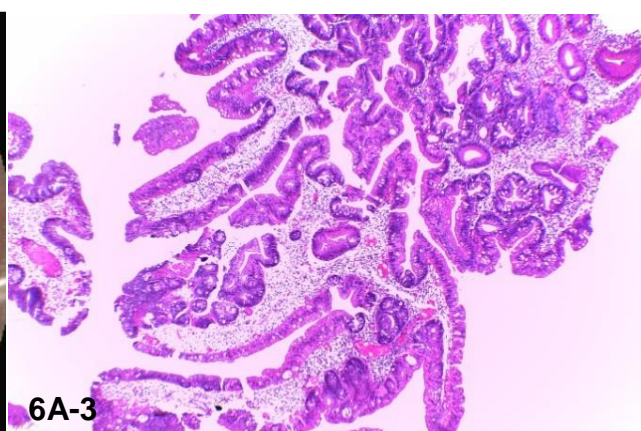
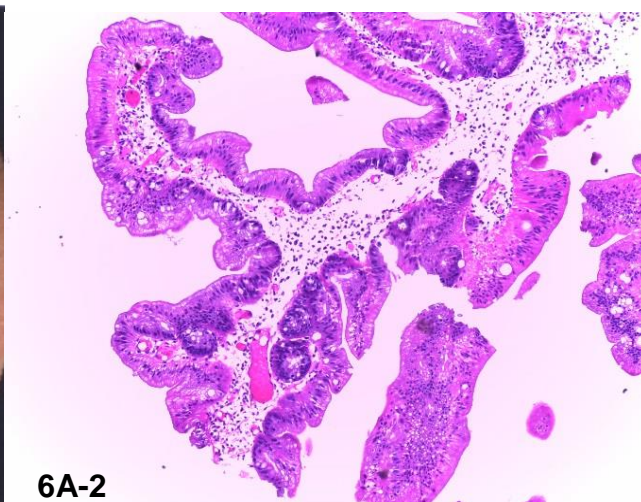


FIGURA 6A e 6B - Adenoma serrilhado tradicional com displasia de baixo grau em sigmoide. 6A 1-3 pólipos séssil. 6B – pediculado. Histologia - H&E objetiva 5x: proliferação celular com arquitetura villiforme, criptas ectópicas e superfície serrilhada

H&E objetiva 10x: aspectos citológicos que mostram núcleos alargados, hiper cromáticos e de localização basal (displasia de baixo grau). **CORTESIA –** Fotos colonoscopia: A- Dr. Ricardo Contão B- Dra. Giovana PN da Gama – IAGE – Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia. Histologia: Dr. Juliano Bertollo Dettoni – Instituto de Patologia – Vitória – ES - Brasil

confere um pior prognóstico, sendo um fator preditivo de menor resposta do CCR MSI-H à quimioterapia anti-EGFR (*anti-epidermal growth factor receptor antibodies*).^{4,12,26}

HISTÓRICO DAS LESÕES SERRILHADAS DO CÓLON E DE SUA ASSOCIAÇÃO COM O CCR

O termo “adenoma serrilhado” foi utilizado pela primeira vez por *Longacre e Fenoglio-Preiser* em 1990³³

para caracterizar um novo tipo de lesão neoplásica pré-maligna com aspecto denteado na mucosa do cólon, semelhante ao visto nos pólipos hiperplásicos, mas com atipias nucleares e, em alguns casos, já com displasia (neoplasia intraepitelial). A partir desta data foi reconhecida a via da Carcinogênese serrilhada sendo admitida a participação das lesões serrilhadas (LSS e AST) na evolução para o CCR (OR, 3.07), de forma similar ou superior ao adenoma tubular, sendo atualmente

bem estabelecidos o risco mais acelerado, a partir da evolução da LSS para LSSD (OR =4.76) e o pior prognóstico do AST, com risco cumulativo de CCR em 10 anos de 4.4% para LSSD, 4.5% para TSA em relação ao risco de 2.3% para o adenoma convencional.³⁴

Apesar de descrito inicialmente por Parham, em 1923,³⁵ o CCR mucinoso (atualmente reconhecido como carcinoma serrilhado), durante muitas décadas teve sua morfologia e características genéticas pouco conhecidas e, mesmo nos dias atuais, ainda frequentemente negligenciado. Estudos prévios já demonstravam o predomínio deste tumor no cólon direito, sugerindo uma carcinogênese distinta.³⁶ A presença de lesões colorretais produtoras de mucina também já havia sido descrita previamente na literatura.³⁷ Entretanto, somente em 1992 o carcinoma serrilhado foi reconhecido, descrito por Jass e Smith,⁷ em 5 casos de carcinoma serrilhado, produtor de mucina, que se assemelhava morfológicamente e histoquimicamente (PAS) ao pólipó hiperplásico, concluindo ser, portanto, derivado das lesões serrilhadas também produtoras de mucina.⁷ Estudos subsequentes demonstraram que o Carcinoma mucinoso estava relacionado à maior presença da mutação KRAS^{38,39} e de MSI^{40,41}.

Em 1996, Torlakovic e Snover,⁴² definiram as lesões serrilhadas como “um grupo de lesões com configuração das criptas em dente de serra, originalmente diagnosticados como pólipos hiperplásicos”.⁴²

Em 1997, Messerini e cols⁴⁰ relataram uma menor tendência ao crescimento infiltrante em tumores com instabilidade microssatélite, comparado aos tumores com baixa MSI ou Microssatélite estável (MSS).⁴⁰

A Lesão serrilhada séssil (LSS) inicialmente denominada pólipó ou adenoma serrilhado séssil foi finalmente reconhecida como precursora do CCR serrilhado, com histologia mucinosa, sendo elucidada a carcinogênese colorretal serrilhada através da via CIMP, associada à mutação do proto-oncogene BRAF, como a principal via de carcinogênese do CCR-MSI esporádico, conforme descreveu Jass em uma revisão no ano de 2005. Atualmente o CCR-MSI-H representa 15 a 35% de todos os casos de CCR.^{4,6-10} (Figura 7).

Tumores com mutação BRAF V600E são mais comumente derivados das lesões serrilhadas sésseis, indiferenciados, histologicamente do tipo mucinoso, predominam em cólon direito e com maior incidência em mulheres em idade > 60 anos.⁴³

Em 2008, Torlakovic e cols⁸ diferenciaram o adenoma serrilhado séssil do adenoma serrilhado tradicional, que representa cerca de 1% das lesões serrilhadas, com maior risco de malignidade e pior prognóstico, podendo manifestar-se com MSI através da mutação BRAF e alta-CIMP (em cólon direito) ou sem instabilidade microssatélite (microssatélite estável –MSS) através da mutação KRAS com baixa-CIMP, predominando em cólon esquerdo, ou com BRAF e KRAS selvagem.^{4,5,8,31}

Embora tenha sua carcinogênese acelerada, o CCR com Alta-MSI tem um prognóstico mais favorável em sua fase inicial, com menor tendência ao crescimento infiltrante que o CCR-MMS ou com baixa-MSI.⁴⁰ Entretanto, é caracterizado por pior resposta à quimioterapia anti-EGFR.^{4,6,26}

Uma metanálise recente, em 2017 de Bailie e cols,⁴⁴ confirmou o aumento do risco de pólipos serrilhados colorretais em fatores externos potencialmente preveníveis, associados ao Fumo (RR=2.47), álcool (RR 1.33) e em indivíduos com aumento de IMC (RR 1.40), além de maior prevalência em caucasianos que em afro-

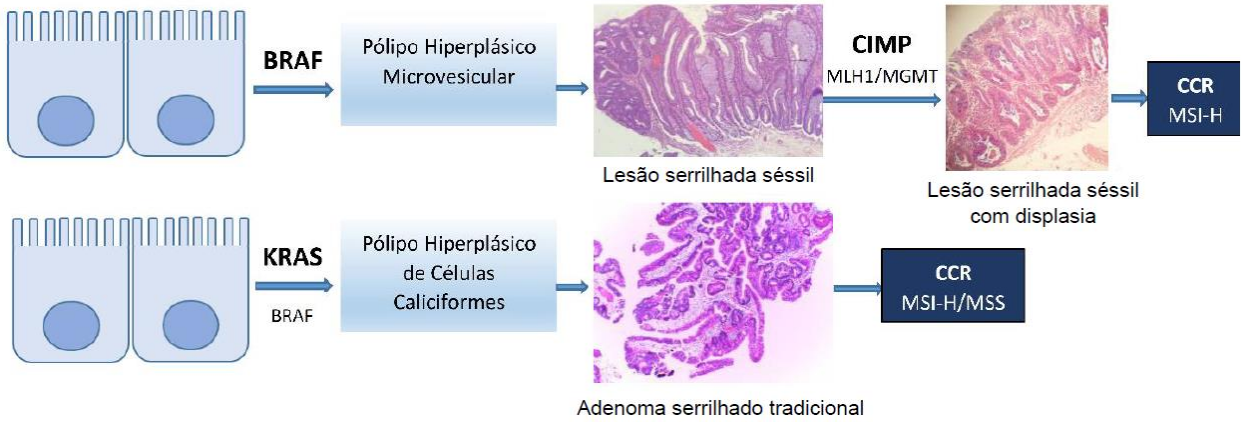


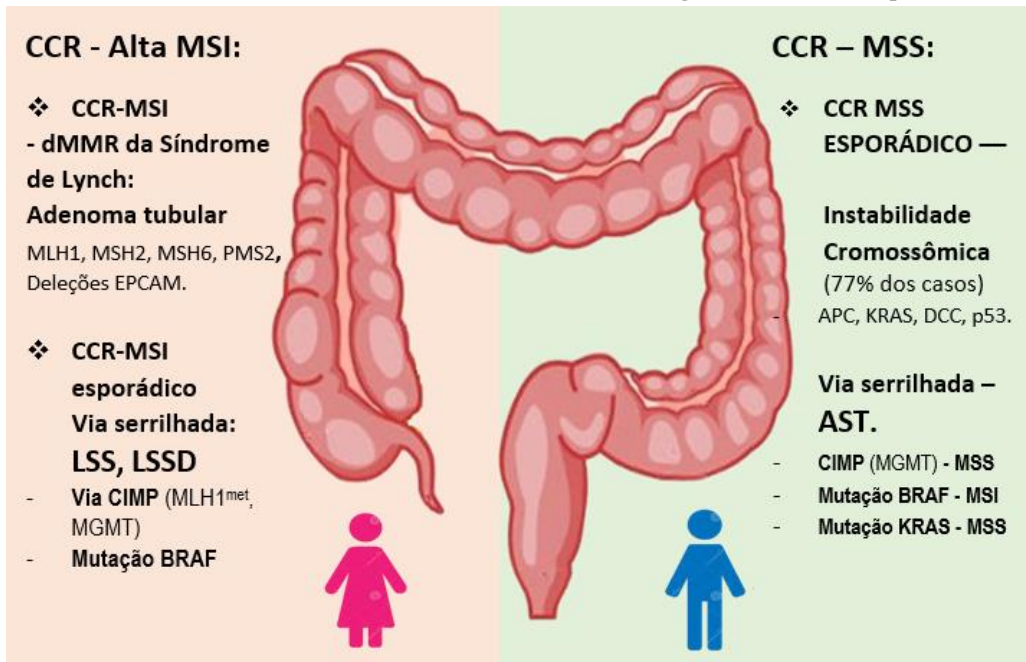
FIGURA 7 – SEQUÊNCIA SERRILHADA (via alternativa). Esta via ocorre por mutação epigenética, com predomínio em idosos. O pólipó microvesicular, pode evoluir para a lesão serrilhada séssil através da mutação do proto-oncogene BRAF. A participação do fenótipo de hipermetilação das ilhas CpG (CIMP) com mutação epigenética do gene MLH1 e raramente do gene MGMT. A via CIMP é a principal responsável pela evolução da Lesão serrilhada séssil para a displasia e rápida evolução para o CCR-MSI esporádico. A presença da mutação BRAF e da hipermetilação do MLH1 facilitam a diferenciação do CCR-MSI esporádico do CCR MSI da Síndrome de Lynch. Cortesia: Laboratório Virchow – Vitória – ES Brasil.

americanos e hispânicos. Por outro lado, os dados sugerem que uma dieta rica em folato, cálcio ou fibras reduz significativamente o risco desta doença.⁴⁴

Uma dieta rica em carne vermelha e gordura também é um importante fator de risco.⁴⁵

ASPECTOS BÁSICOS DA CARCINOGENESE COLORRETAL E BIOLOGIA MOLECULAR DAS LESÕES SERRILHADAS.

Para uma melhor compreensão das lesões serrilhadas é necessário entender a diversidade da carcinogênese colorretal, que tem sua origem desde



a embriogênese do cólon direito e esquerdo: O intestino embrionário médio (“*embryonic midgut*”) dá origem ao cólon ascendente, flexura hepática e 2/3 proximais do cólon transverso e o intestino embrionário posterior (“*embryonic hindgut*”) origina o terço distal do cólon transverso, flexura esplênica, cólon descendente, sigmoide e reto).

Estas diferenças são refletidas posteriormente na microbiota intestinal, nas expressões genéticas e epigenéticas multifatoriais e conseqüentemente no fenótipo e prognóstico do câncer colorretal, conforme sua localização no intestino, variando de acordo com fatores adicionais ligados ao indivíduo, além de fatores ambientais, como: sexo, idade, obesidade, estilo de vida, hábito alimentar, tabagismo, entre outros.⁴⁶

De uma forma geral, a carcinogênese Colorretal segue três vias principais:

- Via de Instabilidade cromossômica (CIN - Chromosomal Instability):

Descrita por Volgestein e Fearon em 1988,⁴⁷ é representada pela seqüência adenoma carcinoma, descrita inicialmente por Morson em 1968,⁴⁸ tendo sua transição adenoma-carcinoma comprovada por Muto e Colaboradores em 1975.⁴⁹ É reconhecida como a principal via de carcinogênese, presente em mais de 70% de todos os casos de CCR. De uma forma simplificada, ocorre a partir de mutações dos genes supressores tumorais APC, KRAS e p53, com evolução natural do adenoma tubular para malignidade na seqüência adenoma-carcinoma, inicialmente de forma lenta, em um período de 10-15 anos. Este conceito da evolução lenta do adenoma tubular para a malignidade foi baseado em estudo retrospectivo inicial na Mayo Clinic - EUA, por Stryker e colaboradores em 1987,⁵⁰ antes do advento da colonoscopia, com seguimento de pólipos colorretais não tratados, observando um

risco cumulativo de câncer em 5, 10 e 20 anos de 2.5%, 8% e 24% respectivamente.⁵⁰

Até 1990, a seqüência adenoma-carcinoma era a única via de carcinogênese colorretal reconhecida, representada pelo adenoma tubular, CCR).⁴⁷ Os adenomas tubulares são mais facilmente susceptíveis à identificação endoscópica, por serem, em sua maioria, de forma sésil e, mais raramente, de morfologia plana, permitindo estabelecer com maior eficácia os programas de prevenção secundária do CCR, através do rastreamento endoscópico com identificação e ressecção das lesões envolvidas.

Com relação à nomenclatura da displasia, de acordo com a atualização da Classificação de tumores gastrointestinais da Organização Mundial de Saúde (WHO), em 2019,¹¹ o termo displasia é preferido para lesões tubulares do intestino e a terminologia de neoplasia intraepitelial é reservada atualmente exclusivamente para as lesões do pâncreas, vesícula e árvore biliar, sendo ambas classificadas como de baixo grau ou de alto grau. O termo “*carcinoma in situ*” não é atualmente recomendado, sendo equivalente à displasia de alto grau no trato gastrointestinal, ou neoplasia intraepitelial de alto grau, variável de acordo com sua localização.¹¹

- Via Instabilidade Microsatélite (MSI - Microsatellite Instability):

A seqüência adenoma-carcinoma derivada do adenoma tubular, pode ocorrer através de duas vias: a via de instabilidade cromossômica que representa 70% dos casos de CCR ou pela via de instabilidade microsatélite (MSI) de origem genética na Síndrome de Lynch, com conceito de “adenoma tubular acelerado”.^{4,5,26}

A MSI tem sido melhor conhecida nos últimos anos e está presente em cerca de 15% dos casos de CCR, sendo 3% relacionados à Síndrome de Lynch. A MSI é caracterizada pela perda do reparo nas

seqüências repetidas do DNA (denominadas regiões microssatélites) que ocorre em consequência de uma mutação genética autossômica dominante em um dos genes supressores tumorais de reparo mismatch (MMR) MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 ou através de deleções no EPCAM (ligado à mutação do gene MSH2), sendo representada pela Síndrome de Lynch. A mutação genética autossômica dominante leva à inativação/silenciamento destes genes MMR com consequente perda da expressão das proteínas MMR correspondentes, com perda do reparo das sequências repetidas do DNA – denominadas regiões microssatélites. Ao erro de reparo nas regiões microssatélites, denominamos Instabilidade microssatélite. ^{4,5,26}

A síndrome de Lynch tem como lesão precursora do CCR-MSI o adenoma tubular, com um conceito

de “adenoma acelerado”, sendo alta a prevalência do CCR e de tumores extracolônicos, em indivíduos jovens, em média aos 45 anos de idade. ^{4,5,26} (* o tema Síndrome de Lynch é abordado no capítulo 5 deste livro).

O CCR com Alta-MSI (CCR-MSI-H) tem como característica principal a localização predominante em cólon direito, mucinoso e com reação linfocítica Crohn's like, podendo ocorrer: 1- na síndrome de Lynch, pela transmissão genética autossômica dominante, derivado do adenoma tubular, ou 2- de forma esporádica, sendo a via de Carcinogênese serrilhada a mais comum, com CCR derivado das Lesões serrilhadas, através da MSI secundária à mutação BRAF e/ou CIMP. ^{4,5,26} (Figuras 7 e 8).

O diagnóstico de MSI no tumor pode ser através da Imunohistoquímica (IHQ) ou do Teste de MSI

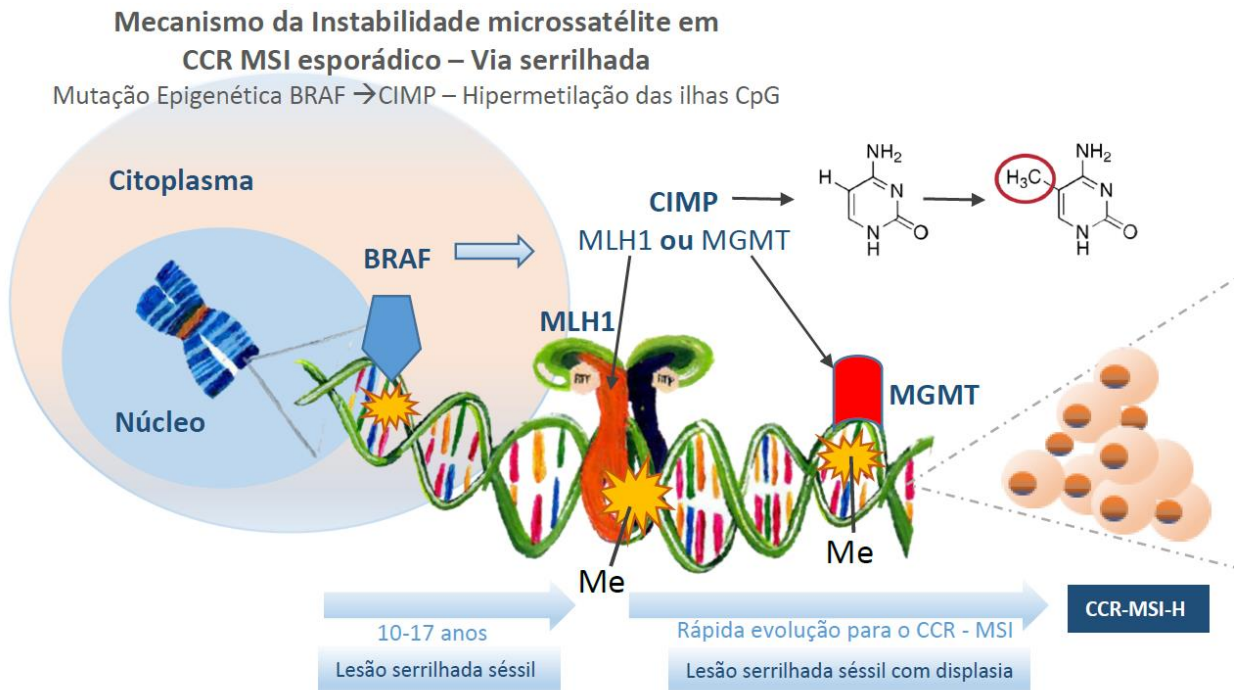


FIGURA 8 – Mecanismo da instabilidade microssatélite no CCR esporádico representado pela via serrilhada. A mutação do proto-oncogene BRAF ocorre inicialmente é responsável pela maioria dos casos da evolução para a lesão serrilhada séssil. O fenótipo de hipermetilação das ilhas CpG (CIMP), com mutação epigenética do gene MLH1, é responsável pela evolução para a lesão serrilhada séssil com displasia, evoluindo rapidamente para o CCR-MSI. A via CIMP também pode levar à mutação do gene MGMT, associada ao adenoma serrilhado tradicional.

Arte gráfica: Bicalho F Assis, RV. Adaptado da gravura de Luana Santos Louro.

por PCR, sendo a IHQ mais custo-eficiente, pois avalia a presença da mutação MSH6 com maior sensibilidade que o teste de MSI por PCR.^{4,5,26}

- Via alternativa: sequência serrilhada

BRAF, Fenótipo Metilador das ilhas CpG - CIMP (*CpG island methylator phenotype*) e KRAS: SEQUÊNCIA SERRILHADA:

A partir de 1990, foi descrita a via alternativa à sequência adenoma-carcinoma, sendo reconhecida a sequência serrilhada (via serrilhada), como a via principal, responsável por cerca de 15-30% de todos os casos de CCR, representada pelas lesões neoplásicas serrilhadas.^{4,10,14,20,51} Quando esporádico, o CCR-HMSI está associado à idade avançada, sendo mais comum em mulheres e em cólon direito.⁴⁶

No plano molecular, as principais alterações que caracterizam a via serrilhada são uma complexa carcinogênese colorretal multifatorial e heterogênea, ainda não muito bem conhecida, desencadeada por mutações secundárias aos fenômenos epigenéticos (de origem adquirida), atualmente reconhecidos: 1- Fenótipo Metilador das ilhas CpG (Citosina-Phosfato-Guanina) – CIMP, 2- mutação do proto-oncogene BRAF e raramente 3- Mutação KRAS.

1 - Fenótipo Metilador das ilhas CpG (CIMP):

É a principal via da carcinogênese na sequência serrilhada, representa 20% de todos os casos de

CCR, representado pelo CCR-MSI-H esporádico.^{4,5,26} (Figuras 7 e 8).

O Fenótipo de Metilação das ilhas CpG (Citosina-Fosfato-Guanina) - CIMP é caracterizado pela ligação ou substituição de um grupo metila sobre a citosina no DNA, através de um fenômeno epigenético (adquirido e não hereditário), que leva à hipermetilação anormal dos genes supressores tumorais de reparo mismatch (MMR genes),

promotores da reparação das sequências repetidas do DNA, com consequente inativação e silenciamento destes genes, com consequente perda da produção das proteínas de reparo mismatch correspondentes e falha no reparo das sequências repetidas do DNA (regiões microssatélites), levando à instabilidade microssatélite, de forma semelhante ao que ocorre na Síndrome de Lynch, mas sem alterar a sequência original do DNA, representando uma via alternativa de carcinogênese colorretal.^{4,5,6,9,10,25,26,27,52,53,54}

As epimutações pelo CIMP ocorrem mais comumente nos genes MLH1 (MLH1 metilado) e MGMT, que passam a ser metilados e, raramente nos genes MSH2. Cerca de 30 a 50% dos CCRs apresentam evidência do fenótipo CIMP. O conceito molecular de CIMP, como parte do mecanismo de carcinogênese colorretal, foi consolidado pela identificação da via de sequência serrilhada, da qual participa desde a iniciação até a progressão dos adenomas para a malignização.^{4,5,26,31,32,51,55}

O CIMP induz ao fenótipo de lesões neoplásicas serrilhadas, representadas mais frequentemente pela Lesão serrilhada séssil (LSS), Lesão serrilhada séssil com displasia (LSSD), e raramente pelo adenoma serrilhado tradicional (AST), tendo um importante papel na evolução da LSS para LSSD através da hipermetilação do gene MLH1 (MLH1m), no conceito da senescência (MSI é um evento tardio na Carcinogênese).^{56,57}

Consideram-se duas formas do fenótipo CIMP, com base no número de marcadores de metilação positivos encontrados nos 5 genes (MINT1, MINT2, MINT31, CDKN2A, and hMLH1): Alta CIMP se ≥ 3 marcadores, com alta instabilidade microssatélite (CIMP-H: CpG island methylation phenotype – high) e Baixa-CIMP (CIMP-L: CpG island methylation phenotype – low) se < 2

marcadores, com baixa instabilidade microsatélite.^{25,58}

O CCR-CIMP-H localiza-se mais frequentemente no cólon direito e apresenta características histológicas de carcinoma mucinoso ou pouco diferenciado, frequentemente com MSI e associado à mutação BRAF. Os genes mais frequentemente alterados pelo mecanismo CIMP-H incluem o hMLH1, (também presente na Síndrome de Lynch, mas sob forma de mutação genética autossômica dominante e em adenomas tubulares), que confere ao CCR um melhor prognóstico em sua fase inicial, com menor incidência de metástase. O fenômeno CIMP pode também ocorrer através da hipermetilação do gene MGMT, com pior prognóstico.^{4,5,31,32,51,55}

A hipermetilação do gene MLH1 frequentemente pode estar associada à mutação do proto-oncogene BRAF, levando ao CCR MSI-H (com alta instabilidade microsatélite). Por outro lado, apesar de raramente, os CCRs serrilhados podem ser Microsatélite Estáveis (MSS - *microsatellite stable*) ou apresentar-se com Baixa-MSI (MSI-L - *microsatellite instability-low*) localizando-se predominantemente no cólon distal e reto, representados pelo AST derivado da mutação KRAS e/ou frequentemente associados à metilação do gene MGMT, com pior prognóstico, comparativamente ao CCR MSI-H.^{4,5,26,31,32,51,55}

Raramente, são também descritos, os genes p16/CDK- N2A e EPHB2.⁵⁵

Podem haver uma sobreposição destas vias durante a carcinogênese, o que aumenta sua complexidade e dificulta a interpretação do diagnóstico do ponto de vista da biologia molecular e sua aplicação na prática clínica.⁵¹

1.1 - Hipermetilação dos genes supressores tumorais MLH1 (MLH1 metilado – MLH1m), frequentemente associado à mutação do proto-

oncogene BRAF,^{4,5,26} presente em 69% a 78% dos casos de CRC MSI-H com MLH1 metilado.⁵⁹ A mutação do gene MLH1 metilado é frequente na LSS e LSSD e rara no AST.⁶⁰ A MSI é um fenômeno tardio na evolução da lesão serrilhada para o câncer. Atualmente está bem estabelecida a participação da CIMP através da mutação do gene MLH1 metilado, no desenvolvimento da displasia histológica das LSS para LSSD.^{56,57} (Figura 8).

A mutação genética MLH1 está presente em cerca de 40% dos pacientes com Síndrome de Lynch, de transmissão genética autossômica dominante. O mecanismo da epimutação do gene MLH1 por hipermetilação (MLH1m) ainda é pouco conhecido. A presença da hipermetilação do gene MLH1 ou a presença do gene BRAF, frequentemente associada ao MLH1 metilado, auxiliam na diferenciação do CCR esporádico da Síndrome de Lynch.³²

1.2- Hipermetilação do gene MGMT (methylguanine-DNA methyltransferase). A epimutação do gene MGMT induz à inativação da sua proteína correspondente, com consequente deficiência da enzima O6-methylguanine-DNA methyltransferase.^{4,5,61} Esta via é predominantemente relacionada à sequência serrilhada, com evolução do câncer a partir das lesões neoplásicas serrilhadas, mais comumente LSS, LSSD.⁴⁻⁶ (Figura 8).

A presença da mutação MGMT confere ao CCR um pior prognóstico, representando 27-40% dos casos de CCR metastático. A epimutação do MGMT metilado é considerada um biomarcador de metástase e de ausência de resposta à quimioterapia EGFR, podendo, eventualmente estar associada às mutações RAS (KRAS, NRAS), com fenótipo de estabilidade microsatélite (MSS) ou Baixa-MSI (MSI-L). A lesão serrilhada AST é mais frequentemente relacionada à mutação KRAS, com baixo CIMP.^{4-6,26,54,61,62}

2- Mutação do proto-oncogene BRAF: A mutação BRAF está comumente associada à hipermetilação do gene MLH1; sendo estes dois fenômenos responsáveis pela instabilidade microssatélite (MSI) de origem epigenética, mais frequentemente associados ao adenoma serrilhado, com evolução natural para o CCR-MSI esporádico, que representa 15% a 35% de todos os casos de CCR. ^{4-6,9,25,26,27,53,54} (Figura 8).

A mutação BRAF pode ser encontrada nas lesões neoplásicas serrilhadas, representadas por focos de criptas aberrantes, pólipos hiperplásicos do tipo microvesicular, LSS, LSSD e AST.⁶³

A mutação BRAF é um fenômeno precoce na carcinogênese colorretal, geralmente ligado ao fenótipo de metilação das Ilhas CPG (CIMP), podendo ser responsável pela gênese do adenoma serrilhado e conseqüentemente do CCR com alta-MSI metilado.⁶² Uma recente metanálise, em 2019, demonstrou uma prevalência de 10% da mutação BRAF em todos os casos de CCR, mas com grande heterogeneidade regional, além de uma prevalência de 6.53% em todos os CCRs metastáticos. ⁶⁴ A mutação BRAF ocorre em cerca de 69-78% dos casos de adenocarcinoma serrilhado MSI-H esporádicos (CCR-HMSI) com mutação MLH1 metilado.⁵⁹

O gene BRAF produz as proteínas Braf V600E e V600K. Esta mutação é identificada na lesão neoplásica ou no tumor colorretal, preferencialmente através da técnica de PCR ou por sequenciamento de DNA next generation (NGS - *Next Generation DNA Sequencing Genetic Test*). A imunohistoquímica tem menor sensibilidade por identificar apenas a proteína Braf V600E. ^{6,26,32}

3- Mutação KRAS. Apesar da mutação BRAF ser predominante na via serrilhada, uma segunda via está associada à mutação do gene KRAS, encontrada em 37% dos casos de pólipos

hiperplásicos, particularmente os do subtipo rico em células calciformes, bem como os representados pelo AST. ⁶³ Os genes KRAS representam componentes da via de sinalização RAS/RAF/MAPK, envolvida na regulação da proliferação celular do tubo digestivo. As mutações KRAS resultam na ativação contínua do gene, conduzindo a um estado descontrolado de proliferação celular autônoma. ⁶³

O CCR que se desenvolve por esta via, usualmente designada como via serrilhada tradicional, é representada mais comumente pelo adenoma serrilhado tradicional, com um pior prognóstico que aqueles que se desenvolvem pela via serrilhada séssil. ^{4,6,63}

O CCR com mutação KRAS pode apresentar-se como MSS (microssatélite estável) ou como MSI-L (Baixa-MSI), localizando-se predominantemente no cólon distal e reto, representado pelo AST. ^{4,5,6,26,31,32,51,55}

As mutações BRAF e KRAS nas lesões serrilhadas do cólon são mutuamente exclusivas ⁶³ e individualmente são consideradas marcadores preditivos de pior diferenciação, conferindo um pior prognóstico e usualmente uma resistência à quimioterapia anti-EGFR, tendo como exemplo as drogas panitumumab e cetuximab. ^{4,26,27}

DIFERENÇAS DO CCR MSI-H ESPORÁDICO DO CCR MSI-H DA SÍNDROME DE LYNCH.

O CCR-MSI-H esporádico é morfológicamente semelhante ao CCR-MSI dMMR (deficiência de reparo mismatch) da Síndrome de Lynch, apresentando-se em cólon direito, com histologia mucinosa, com reação linfocítica Crohn's like, sendo diferenciado pela ausência de histórico familiar (ausência dos Critérios de Amsterdam ou

CCR MSI-H → Esporádico	CCR MSI-H → S Lynch
Adenocarcinoma mucinoso	Adenocarcinoma mucinoso
Idosos > 65 anos	Jovens (>20 anos) Média 45 anos
Sem história familiar de CCR	História familiar de CCR (+). C Amsterdan ou Bethesda
Derivado do Adenoma Serrilhado.	Derivado do Adenoma Convencional
Mutação epigenética → Metilação MLH1 (ou MSH2, MGTM e BRCA1) ou BRAF	Mutação Genética Autossômica Dominante (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)

TABELA 1 – Diferenças do CCR MSI-H esporádico do CCR MSI-H da síndrome de Lynch.

de Bethesda modificado), pelo conceito da senescência com apresentação mais frequente em idade >60 anos (comparado com apresentação em idade jovem - 45 anos na SL. Do ponto de vista da biologia molecular, o CCR MSI esporádico apresenta fenótipo de hipermetilação (CIMP) do gene MLH1, que o diferencia da mutação genética autossômica dominante do gene MLH1 na LS, podendo mais raramente apresentar a mutação no gene MGMT, sendo mais frequentemente diferenciado, na prática clínica, pela presença da mutação epigenética do gene BRAF (proteínas V600E e V600K), frequentemente ligado à hipermetilação do gene MLH1. A mutação BRAF é identificada preferencialmente pela técnica de PCR (V600E e V600K) ou Imunohistoquímica (IHQ), que avalia apenas a proteína V600E. Portanto, estes biomarcadores moleculares preditivos podem auxiliar na diferenciação do CCR-MSI-H esporádico da SL: 4,5,26,31 a presença da mutação BRAF ou hipermetilação do MLH1 ou MGMT (fenótipo CIMP) no CCR-MSI confirma a condição esporádica do CCR MSI-H. 4,5,6,26,27,65 (Tabela 1).

**Mais detalhes em capítulo 5 sobre Síndrome de Lynch.*

ASPECTOS ENDOSCÓPICOS NAS LESÕES NEOPLÁSICAS SERRILHADAS

Para o diagnóstico e seguimento das lesões neoplásicas serrilhadas, é importante a avaliação de alta qualidade em colonoscopia, com objetivo de reduzir o câncer de intervalo (desenvolvimento do CCR em pacientes em seguimento por colonoscopia), devendo ser observados os seguintes fatores de qualidade: exame completo do cólon com taxa de intubação cecal > 95%. O preparo adequado do cólon ^{21,66,67} em >85% dos casos é um dos principais fatores de alta qualidade em colonoscopia, maximizando a detecção de Lesões serrilhadas planas e de lesões >5 mm, ^{21,67,68} havendo um maior benefício em doses fracionadas, conforme demonstrado em metanálise recente de Zawaly e cols, em 2019.⁶⁹ A polipectomia/ressecção completa também é considerada um fator de alta qualidade.^{21,67,68}

Outro fator de qualidade importante é o tempo de retirada do aparelho superior a 6 minutos, excluindo o tempo de realização de polipectomia.⁷⁰ A taxa de detecção de lesões serrilhadas proximais varia proporcionalmente com o tempo de retirada do aparelho. Um tempo de retirada mínimo de 8 a 9 minutos pode ser necessário para a detecção adequada de lesões serrilhadas.⁷¹

Os Guidelines de controle de qualidade em colonoscopia recomendam a avaliação da performance do endoscopista como comprovação

de um fator de alta qualidade, ressaltando a adequada taxa de detecção de adenoma (ADR - *adenoma detection rate*) como um fator de risco independente para o câncer de intervalo, sugerindo uma taxa de detecção – ADR mínima. >30% para homens e >20% para mulheres em exame de rastreamento de pacientes de risco médio (fora do contexto da triagem prévia por pesquisa de sangue oculto nas fezes – guaiaco ou FIT).^{21,67,72} A taxa de detecção de adenoma no seguimento pós-polipectomia deve ser de 37-39% em 3 anos e 46-51% em 5 anos.^{73,74,75} Kaminski e cols,⁶⁶ em estudos de “*screening*”, demonstram que pacientes cuja colonoscopia foi realizada por endoscopistas com taxa de detecção de adenomas (ADR - *adenoma detection rate*) baixa (<20%) têm um risco significativamente maior (10 vezes) de câncer de intervalo.⁶⁶ Em 2013, Anderson JC e cols relataram para pólipos serrilhados uma taxa ideal de detecção de 8% no rastreamento e de 10% no seguimento (P<0.001).⁷³ Uma frequência mínima de detecção de 5% de Lesões serrilhadas em cólon proximal também é considerada como um fator de alta qualidade em colonoscopia.⁴

Estudos sugerem que a LSS é uma das principais causas do câncer de intervalo: considerando a maior incidência do câncer de intervalo em cólon direito,^{20,76} e que os CCRs diagnosticados nos primeiros cinco anos após a colonoscopia foram mais prováveis de apresentarem Fenótipo de Mutação nas ilhas CpG (CIMP) e instabilidade microsátelite,^{20,77} além de diversos fatores que podem contribuir para o câncer de intervalo como:

- **Falha diagnóstica pelo endoscopista:** as neoplasias epiteliais não polipoides ou lesões planas são mais difíceis de serem visualizadas, sendo esta a morfologia mais frequente do adenoma serrilhado, além da localização em cólon direito e por ser uma lesão produtora de mucina, recoberta por esta.^{13,15,20}
- **Falha diagnóstica pelo patologista:** recentemente, em um grande estudo prospectivo canadense, com revisão de lâmina de pólipos diagnosticados como hiperplásicos (excluídos pólipos < 5mm distais), quatro patologistas especializados reclassificaram 20% da lesões proximais e 17% das lesões > 5mm como P/ASS.⁷⁸
- **Difícil diferenciação dos P/ASS de lesões não neoplásicas** através da cromoscopia magnificada de acordo com a Classificação de Kudo padrão de Pit tipo I, confundindo com pólipos serrilhado não neoplásico.⁷⁹
- **Carcinogênese acelerada:** Fenótipo de MSI com carcinogênese acelerada na sequência serrilhada, sugerindo uma evolução mais rápida para malignidade.²⁰
- **Pólipos ≥10mm ou múltiplos pólipos:** Atualmente, os dados da literatura ainda são limitados para avaliar o risco de lesões neoplásicas avançadas metacrônicas, incluindo o CCR em pacientes com LSS ou Pólipos hiperplásicos >10mm em exame de colonoscopia inicial, considerando 1 a 2 LSS <10mm como preditivos de baixo risco.²¹ Melson e cols em 2016,⁸⁰ demonstraram que a frequência de neoplasia avançada metacrônica em pacientes sob vigilância com LSS de baixo risco (<10mm e sem displasia em número <3), em exame inicial, é maior que em pacientes com adenoma tubular de baixo risco isoladamente e semelhante aos pacientes com adenoma tubular de alto risco.⁸⁰ Além do risco aumentado de CCR em pólipos ≥10mm, um maior número de pólipos também pode aumentar o risco de CCR, como por exemplo em pacientes com 5-10 pólipos serrilhados, o que exige uma avaliação adicional, conforme o julgamento clínico. Estudo recente, de Egoavil C e cols,⁸¹ de indivíduos com múltiplos pólipos colônicos em número >10, sendo 50% serrilhados, mas

sem critérios para SPS, demonstrou um aumento de CCR neste grupo (SIR 0.74), equivalente ao dos pacientes com SPS (SIR- (0.51). O risco também foi aumentado em parentes de primeiro grau (SPS = 3.28 e múltiplos pólipos serrilhados = 2.79).^{81,82}

- **Localização proximal:** Risco aumentado de adenoma subsequente na presença de P/ASS avançado proximal, com OR = 3.14 na presença de 3 ou mais adenomas ≥ 3 adenomas, em seguimento por colonoscopia de 5.5 anos,⁸³ sendo recomendado pelos guidelines o seguimento por colonoscopia em 3 anos. Dados da literatura demonstram que o câncer de intervalo ocorre mais frequentemente em cólon direito.^{84,85} Apesar de controverso, alguns estudos sugerem que a presença da LSS sem displasia em cólon proximal, na colonoscopia inicial, aumenta o risco de neoplasia metacrônica (OR=3.14),⁸³ e, em consequência, está associada ao aumento do risco da neoplasia de intervalo.^{77,86,87} As evidências são insuficientes para recomendar um tratamento diferenciado para pacientes com adenoma proximal, como valor preditivo isolado de lesões avançadas metacrônicas. Embora não sejam estudos exclusivos de lesões serrilhadas, um grande estudo retrospectivo alemão demonstrou que o adenoma proximal não está associado a maior frequência de lesões de alto grau, sendo os maiores fatores de risco adenoma > 10mm (OR 10.36), idade do paciente > 65 anos (OR 1.26) e sexo feminino (OR 1.15)⁸⁸ e uma análise recente de 8 trials randomizados, demonstrou que a localização do adenoma em cólon proximal não foi um fator de risco independente para o câncer de intervalo.⁸⁹ Demonstraram que os maiores fatores de risco para câncer de intervalo foram: 1 – adenoma ≥ 10 mm (OR 1.96), 2- Adenoma plano (OR 2,47) e 3- mulheres (OR 1.37) comparado com

homens.⁸⁹ Portanto, as evidências são insuficientes para recomendar seguimento diferenciado em pacientes baseado exclusivamente na localização proximal dos adenomas.²¹

Postula-se que uma das razões mais prováveis para o aumento do câncer de intervalo em cólon proximal seja a maior agressividade das lesões nesta localização (carcinogênese acelerada), encontrada mais frequentemente nos adenomas serrilhados, além da maior frequência de lesões perdidas em cólon proximal à colonoscopia.^{20,83}

- **Risco aumentado de adenomas convencionais avançados sincrônicos em pacientes com lesões serrilhadas,**^{90,91,92} principalmente na presença de LSS em cólon direito e/ou >10mm,^{83,91,93} com OR 3.24 para LSS >10mm no estudo de Li D e cols.⁹¹

Apesar de controverso, alguns dados recentes sugerem que a presença de lesões serrilhadas sincrônicas com o adenoma tubular em exame inicial aumenta o risco de adenoma avançado metacrônico,²¹ como demonstrado em estudo anteriormente citado, de Melson e cols em 2016,⁸⁰ com uma frequência de neoplasia avançada metacrônica (incluindo LSS>10mm) de 18.2% em pacientes com adenoma convencional de baixo risco (1 a 2 adenomas tubulares com displasia de baixo grau <10mm) associado a LSS de qualquer número ou tamanho comparado com 7.8% no grupo de adenoma convencional de baixo risco sem LSS coexistente, além de demonstrarem um aumento do risco = 17.9% para LSS <10mm e 15.9% para adenoma de alto risco e/ou 3 adenomas convencionais sem LSS.^{21,80}

O risco de neoplasia avançada metacrônica aumenta principalmente na presença de adenoma avançado coexistente em exame inicial com uma lesão serrilhada em qualquer número, tamanho e sem displasia, conforme demonstrado por Pereyra

L e cols em 2016⁹⁴ e por Anderson JC e cols em 2018.^{95,96,97} No estudo de Anderson JC e cols,⁹⁵ em análise de dados do registro de colonoscopia de base populacional, foi demonstrado um aumento de adenoma de alto risco metacrônico em pacientes que apresentavam um adenoma de alto risco isolado em exame inicial com OR = 3.86, aumentando para OR=5.61 na presença de lesão serrilhada sincrônica, sendo ainda maior na presença de AST sincrônico com OR=16.04, quando comparado ao grupo de pacientes com exame inicial normal. Neste estudo, a frequência aumentada de adenoma de alto risco metacrônico em pacientes com adenoma convencional de alto risco em exame inicial foi de 18.2% e para LSS não sincrônicos de 2.9%. A coexistência de adenoma de alto risco com LSS em exame inicial aumentou o risco de adenoma avançado metacrônico de 18.2% para 46.4%. Pacientes com adenoma de baixo risco associado a LSS em exame inicial também apresentaram uma maior frequência de adenoma de alto risco metacrônico de 18.4% e de LSS metacrônico >10mm de 8.2%. A frequência de LSS > 10mm metacrônico em pacientes com LSS isolado em exame inicial foi de 9.6%, aumentando para 12.3% se LSS >10mm (OR=14.34), com OR 9.7 para AST isolado em exame inicial, comparado com risco de 1% se adenoma convencional avançado em exame inicial.^{21,95,96}

Resultado semelhante foi relatado por Symonds E e cols em 2019, em seguimento de 50.3 meses (adenoma de alto risco isolado hazard ratio HR= 2.04; LSS de alto risco e adenoma de alto risco HR=3.20; LSS de baixo risco e adenoma de alto risco HR=2.20).^{96,98}

Entretanto, um pequeno estudo de coorte, retrospectivo de Macaron e cols,⁹⁹ não demonstrou aumento do risco de adenoma avançado metacrônico, mas relatou um aumento de LSS metacrônico ≥ 10 mm, exclusivamente em pacientes com LSS em exame inicial.^{21,99}

- **Ressecção incompleta:** também é uma das principais causas de neoplasia avançada metacrônica ou câncer de intervalo. Estudos confirmam que os adenomas serrilhados e lesões ≥ 20 mm apresentam um maior risco de ressecção incompleta.^{13,15,21}

Estudo prospectivo de Pohl e cols, em 2013,¹⁰⁰ demonstrou um aumento de 3,7 vezes no risco de ressecção incompleta em adenoma serrilhado, quando comparado ao adenoma tubular (31% x 7.2% respectivamente - RR=3.7), além de aumento do risco em lesões neoplásicas em geral >10-20mm quando comparadas a <5-9mm (17.3% x 6.8% RR=2.1). Em pólipos serrilhados de 10-20mm, este risco aumentou para 47.6%.¹⁰⁰ Estes estudos dão suporte para a ressecção através da mucosectomia, quando houver suspeita de LSS.¹⁰¹

Uma alternativa proposta para reduzir o índice de ressecção incompleta após a mucosectomia das lesões serrilhadas >10mm é o uso da injeção de corante durante a mucosectomia, para delinear a lesão, como demonstrado por Rao e cols,¹⁰² com redução na taxa de recorrência para 3.6% em 17,8 meses e por Pelise e cols¹⁰³ em lesões > 20mm. Pelise e cols observaram uma menor recorrência cumulativa das lesões serrilhadas > 20mm ressecadas por mucosectomia que em adenomas convencionais (6,3% em até 6 meses e 7% em 12 meses), sendo imperativo o uso da técnica adequada para ressecção completa destas lesões.¹⁰³

A mucosectomia (*EMR - endoscopic mucosal resection*) também é o método ideal para a ressecção de Lesões serrilhadas ≥ 10 mm.²¹

A Ressecção em piecemeal é uma causa frequente de ressecção incompleta, quando comparada à ressecção em monobloco (OR 4.39), conforme análise de estudos (total de 3404 pacientes), por Ortiz e cols em 2014. Neste estudo a coagulação de plasma de argônio não alterou a taxa de recorrência (OR 1.23).¹⁰⁴ Embora não específico

para lesões serrilhadas, Pohl e cols.¹⁰⁰ estudaram a taxa de ressecção incompleta usando biópsia imediatamente após a ressecção completa de pólipos de 5-20mm, incluindo pacientes com e sem EMR. A ressecção incompleta foi mais comum em pacientes com ressecção em *piecemeal* (fragmentada) (20%), quando comparada com ressecção em bloco (8,4%), mas não foi preditor independente de ressecção incompleta após o ajuste por tamanho e histologia.¹⁰⁰

Metanálise de Belberdos e cols.¹⁰⁵ de 33 estudos relataram risco de neoplasia recorrente de 20% em ressecção em *piecemeal* comparado com 3% em monobloco por mucosectomia (EMR - *endoscopic mucosal resection*), sem diferença no grupo de pólipos de 10-20mm.¹⁰⁵ Pacientes com ressecção em *piecemeal* de lesões >20mm devem ter seu seguimento diferenciado para afastar lesão residual.^{4,21}

Apesar de baixa evidência científica, o Guideline da ESGE-2017 sugere que P/ASS > 10mm em cólon direito, sejam ressecados por endoscopistas com maior expertise e com comprovada taxa baixa de ressecção incompleta.⁴

Guidelines recentes reconhecem a importância da precisão da medida do tamanho do pólipo para orientação do intervalo de seguimento pós-polipectomia e, apesar de reconhecerem a grande variabilidade interobservadores na estimativa correta do tamanho destas lesões, visualmente entre os endoscopistas e patologistas, recomendam, apesar do baixo nível de evidência, documentação fotográfica e verificação do tamanho do pólipo em relação à abertura da pinça ou de uma alça aberta de tamanho conhecido.^{21,97} A estimativa de tamanho na patologia da lesão pelo patologista pode representar um padrão viável para ressecções em bloco e pode ser usado para esse fim. Melhorias tecnológicas que permitem medições precisas em tempo real são esperadas para um futuro próximo.⁹⁷

Portanto, são consideradas lesões de alto risco para neoplasias avançadas sincrônicas ou metacrônicas a presença de LSS ≥ 10 mm, com displasia ou em número ≥ 3 .⁴

As evidências sobre os riscos de neoplasia metacrônica associadas às lesões serrilhadas e pólipos hiperplásicos ≥ 10 mm estão evoluindo, apesar da incerteza se os pólipos hiperplásicos ≥ 10 mm representam lesões associadas ao aumento do risco. Estas lesões devem ter seguimento diferenciado. Entretanto, o recente Guideline da Força Tarefa dos EUA 2020 sobre seguimento pós-polipectomia sugeriu evitar a inclusão das LSS e Pólipos hiperplásicos em definições como adenomas de alto e baixo risco ou neoplasia avançada, sendo referenciadas separadamente, devido sua relevância.²¹

TÉCNICAS AVANÇADAS PARA AUMENTO DA DETECÇÃO E DIFERENCIAÇÃO DAS LESÕES NEOPLÁSICAS SERRILHADAS COLORRETAIS

Há uma grande variação entre os endoscopistas na detecção das lesões serrilhadas em cólon proximal, levando a uma proporção significativa de lesões não visualizadas, além da possibilidade de identificação incorreta na avaliação destas lesões pelo patologista, o que dificulta o diagnóstico.¹⁰⁶

Com o objetivo de minimizar a falha diagnóstica, técnicas avançadas endoscópicas como cromoendoscopia virtual ou com corante e aparelhos de maior resolução e dispositivos adicionais têm sido propostos para maximizar a detecção e a diferenciação neoplásica destas lesões. Entretanto, os estudos são heterogêneos e há controvérsias sobre o aumento da taxa de detecção de adenomas em aparelhos de alta definição com luz branca, quando comparados à cromoscopia virtual em estudos com NBI (*Narrow Band Imaging*), FICE (*Flexible spectral imaging color enhancement*) e i-

SCAN (*surface and contrast enhancement*).⁴ Como relatado em revisão Cochrane recente, embora não exclusivamente para lesões serrilhadas, mas obviamente incluídas, várias tecnologias novas avançadas são promissoras e têm demonstrado melhora na diferenciação das lesões neoplásicas.¹⁰⁷

Apesar do baixo grau de evidência, o Guideline da ESGE - 2019 sugere que a endoscopia de alta definição e corante ou cromoendoscopia virtual, bem como dispositivos complementares, podem ser usados em pacientes de risco médio para aumentar a capacidade do endoscopista na taxa de detecção de adenoma.¹⁰⁸

Aparelhos de alta-definição: Apesar de estudos heterogêneos, a tecnologia de alta definição com NBI, disponível clinicamente desde 2005, tem demonstrado um pequeno aumento na taxa de detecção de adenomas (ADR), quando comparado à luz branca standard ¹⁰⁹ principalmente em lesões planas, como demonstrado por um trial randomizado em 2011 ¹¹⁰ e metanálise em 2012 ^{111,108} e em lesões serrilhadas em cólon direito. ¹¹¹

Uma metanálise de 4422 pacientes, em 2011, ¹¹³ demonstrou que a endoscopia de alta definição de luz branca, quando comparada com o aparelho standard de luz branca oferece um benefício na detecção de pólipos (adenoma detection rate = ADR) de 3.8%.^{4, 108,113}

Embora não tenha sido um estudo exclusivo para lesões serrilhadas, um trial randomizado controlado de Rastogi e cols em 2011, ¹¹⁰ também demonstrou diferença significativa para aumento da detecção de adenomas planos (9.5% vs. 2.4% P = 0.003) e adenomas em cólon direito (34.0% vs. 19.0%, P = 0.001) em aparelhos de alta definição comparado a aparelhos standard de luz branca, respectivamente. ^{108,110} Metanálise em 2012, ¹¹¹ comparando NBI com luz branca, incluindo 3049 indivíduos, confirma este pequeno aumento na detecção de adenomas, mais evidente em lesões planas. ¹¹¹

Entretanto, além da revisão Cochrane, em 2012, ¹¹⁴ quatro meta-análises de mais de 3000 pacientes, ¹¹⁵⁻¹¹⁷ comparando NBI com luz branca de alta definição, não demonstraram melhora significativa da taxa de detecção de adenomas (ADR), sendo pouco provável a melhora na detecção de pólipos serrilhados.^{4, 108,109,111,112,114 - 117}

Dois trials randomizados controlados recentes, ¹¹⁸⁻¹¹⁹ citados na diretriz da ESGE 2019, ¹⁰⁸ postularam que são necessárias duas gerações de evolução nos colonoscópios para aumentar significativamente a taxa de detecção de adenomas (ADR). ^{108,118-119}

Uma metanálise recente em 2019,¹²⁰ de 11 TRC, demonstrou, em NBI de alta definição, um aumento significativo na detecção de adenoma quando comparado ao aparelho de alta definição de luz branca (OR 1.14: HD-WLE 42.3% X 45.2% HD-NBI), mas apenas em preparo de melhor qualidade que a média ou em NBI de segunda geração. ^{108,120} Um estudo randomizado e controlado recente com I-Scan ¹²¹ demonstrou um resultado favorável com aumento da detecção de lesões diminutas, lesões planas e adenomas em cólon direito. ^{121,108,}

Estes estudos mostram que o efeito benéfico de aumento da detecção dos pólipos é clinicamente marginal. ¹⁰⁸

Alguns estudos demonstraram que uma combinação de cromoendoscopia com perfusão de água pode melhorar a taxa de detecção de adenomas. Um trial randomizado controlado recente demonstrou que a colonoscopia total “*underwater*” (*uso da água com a válvula de ar desligada durante a inserção, seguida pela inspeção da mucosa sob a água*), não aumenta significativamente a detecção de adenomas, além de aumentar o tempo e, conseqüentemente, o custo do exame. ¹⁰¹

A tecnologia da retroscopia com terceiro olho (Third Eye Retroscope), permite a visão atrás da

prega,¹²² mas apesar de mais eficaz aumenta o tempo do exame.¹²³

Análise recente de 3 Trials randomizados multicêntricos de colonoscopia back-to-back: retroscopia com terceiro olho, FUSE ou endo-Ring demonstrou que a tecnologia de visualização posterior e das pregas reduziu as taxas de falha diagnóstica para adenomas <10mm em todo o cólon (≤ 5 mm: 17% X 38%, 6-9mm: 8% X 44%), lesões planas (9% X 52%; P = .014), sem vantagem para adenomas ≥ 10 mm e adenomas avançados.¹²⁴

Embora a recente Tecnologia FUSE (full-spectrum endoscopy), que permite uma visão em 330 graus em alta resolução, tenha se mostrado eficaz em alguns estudos na redução da falha diagnóstica, como demonstrado em estudo multicêntrico randomizado em 2014,¹²⁵ um estudo recente de Hassan C e cols observou que não houve diferença na detecção de LSS.¹²⁶

O uso de dispositivos distais no colonoscópio (endocap, endocuff e endoring) são propostos em estudos recentes para aumentar a detecção das lesões serrilhadas no cólon, com resultados conflitantes.¹²⁷ Embora estudos randomizados controlados com o Endocuff original, não exclusivo de lesões serrilhadas, tenham demonstrado um aumento da ADR de até 14,7%,^{128,129,130} além da alta frequência de abrasões na mucosa pelo dispositivo, o seu uso rotineiro não foi eficaz para aumentar o número de pacientes com um ou mais adenomas detectados, como relatado no grande estudo holandês de van Doon e cols, em 2017.¹³⁰ Em relação à aplicação do dispositivo “Endocuff-vision”, de segunda geração (um dispositivo de polipropileno anexado à ponta do aparelho, com uma porção fixa e uma fileira de oito projeções suaves, que dobram para trás durante a inserção do aparelho e puxados para a frente durante a retirada, segurando as dobras do cólon), embora sem estudo específico para lesões serrilhadas e com baixo nível de evidência

científica, uma recente metanálise demonstrou, em pacientes de rastreio de risco médio, um aumento da ADR.¹³¹

Um recente trial randomizado controlado multicêntrico, em 1772 pacientes com colonoscopia com endocuff vision demonstrou um aumento global na ADR de 36.2% para 40.9% (P=0.02), além de maior detecção de LSS. O aumento da ADR foi maior em cólon esquerdo, onde as pregas são mais proeminentes e podem ser estabilizadas pelo dispositivo.¹³²

Quanto à colonoscopia com ring-fitted cap, um recente estudo randomizado controlado de 562 pacientes não observou melhora estatisticamente significativa na ADR ou na detecção de LSS.¹³³

Uma recente metanálise de estudos randomizados controlados, em 2019, de 13.631 pacientes randomizados (6694 para aparelho de alta resolução de luz branca e 6.937 para Dispositivos distais e Endocromoscopia: destes, 4059 para dispositivos distais - DAs; endocap, endocuff, and endoring), exclusivamente para avaliar o aumento de detecção de LSS, a colonoscopia com dispositivos distais, não demonstrou benefícios significativos no uso dos dispositivos distais para o aumento da detecção de LSS (RR, 1.21; P=0.45).¹²⁷ Portanto, mais estudos são necessários para confirmar as vantagens destas novas tecnologias e sua aplicação clínica, principalmente para a detecção das lesões serrilhadas.

Cromoendoscopia nas lesões serrilhadas

Devido as características das lesões serrilhadas, o diagnóstico e diferenciação através da colonoscopia de luz branca convencional torna-se dificultado, sendo facilitados pelo uso de aparelho de alta definição. A cromoendoscopia em colonoscopia foi introduzida na década de 1970 e caracteriza-se pela aplicação de corantes de contraste, que não são

absorvidos delimitando os detalhes morfológicos da mucosa, como exemplo o azul de metileno e o mais utilizado, o índigo carmin (na concentração de 0.2% a 2%), com o objetivo de facilitar a diferenciação das lesões neoplásicas,¹³⁴ podendo ser utilizados de forma direcionada para uma lesão ou pancolônica.

Estudos relatam que a cromoendoscopia aumenta em 4 vezes a detecção dos adenomas e melhora a detecção das lesões serrilhadas.⁴ Estudos com evidências aparentemente consistentes têm demonstrado que a cromoscopia melhora a detecção de pólipos pré-malignos no cólon e no reto, o que foi relatado em 2016 em revisão Cochrane, onde foram incluídos 7 trials randomizados prospectivos, com 2727 pacientes. Neste estudo, o número de indivíduos com 3 ou mais lesões foi quatro vezes maior em cromoscopia quando comparado à colonoscopia convencional, mas somente quando os estudos com colonoscopia de alta resolução foram excluídos do grupo controle (OR 4.63).¹⁰⁷

Um Trial randomizado controlado em 2017, incluindo 1065 pacientes, comparou CE pancolônica de rotina com aparelho de alta definição de luz branca e mostrou um aumento na média de detecção do adenoma por paciente (0,79 x 0.62 p0.005), mas não em ADR e em frequência de detecção de LSS.¹³⁵

Trial multicêntrico randomizado e controlado em 2019,¹³⁶ de um programa de rastreamento de câncer colorretal de base populacional - CONSCOP (*population-based colorectal cancer screening programme*) de 741 pacientes, demonstrou que a cromoendoscopia, com corante índigo carmin a 0,2%, em pacientes em rastreamento de prevenção, comparado com o grupo de luz branca standard (45=12% de 381 pacientes x 23 = 6% de 360 pacientes, respectivamente, odds ratio = 1.96 [95% CI 1.16–3.32; p=0.012), aumenta a detecção de lesões serrilhadas em cólon proximal, quando

comparadas ao grupo controle OR = 1.96 (45/381 pacientes =12% comparado a 23/360 pacientes = 6% no grupo controle p=0.012), com aumento médio no tempo do exame de 6,3 minutos. Também encontraram mais lesões serrilhadas em todo o cólon no grupo da cromoscopia (81 = 21% x 51=14% OR 1.66 P=0,012). Concluíram que a cromocolonosopia é segura e economicamente viável, em um programa de base populacional de rastreamento do CCR.¹³⁶

Nas duas últimas décadas a Cromoendoscopia virtual tem sido utilizada como uma nova ferramenta de tecnologia avançada, em substituição à cromoendoscopia convencional com corantes, com o objetivo de facilitar a diferenciação e melhorar a detecção das lesões neoplásicas, e tem se mostrado uma excelente alternativa, sendo representada atualmente por 3 principais sistemas de cromoendoscopia virtual: 1- NBI (narrow band imaging) da Olympus, 2- FICE (Fuji intelligent color enhancement) da FUJINON e i-SCAN da Pentax, imagem de autofluorescência (AFI - autofluorescence imaging). Uma imagem trimodal combina a endoscopia de alta definição com autofluorescência e NBI, para melhorar a detecção e diferenciação das lesões neoplásicas.¹⁰⁷

Usando Classificação NICE (NBI), endoscopistas experientes têm alcançado uma concordância de 93%, mediante diagnóstico óptico e patologia em tempo real, e um valor preditivo negativo >90% para lesões rectosigmoideanas.¹³⁷ Entretanto, os efeitos da cromoendoscopia virtual pancolônica no aumento da detecção de pólipos são limitados.¹⁰⁷

Metanálise de Parikh e cols. em 2016,¹³⁸ de 13 estudos, demonstrou que, apesar de ser promissora, a Cromoscopia Virtual através da magnificação NBI não oferece vantagem significativa para a detecção do P/ASS. O diagnóstico diferencial das neoplasias serrilhadas não é contemplado pela classificação NICE, por NBI, por serem

classificadas como TIPO I, podendo confundir com o pólipó hiperplásico, não sendo recomendada sua utilização para esta finalidade.¹³⁸

A Classificação I-SCAN foi desenvolvida para o diagnóstico óptico, baseado nas classificações de kudo e NICE, avaliando a cor, padrão de superfície epitelial e padrão vascular. Após treinamento, onze endoscopistas demonstraram sensibilidade de 79%, especificidade de 86% e precisão diagnóstica de 81% em adenomas.^{109,139}

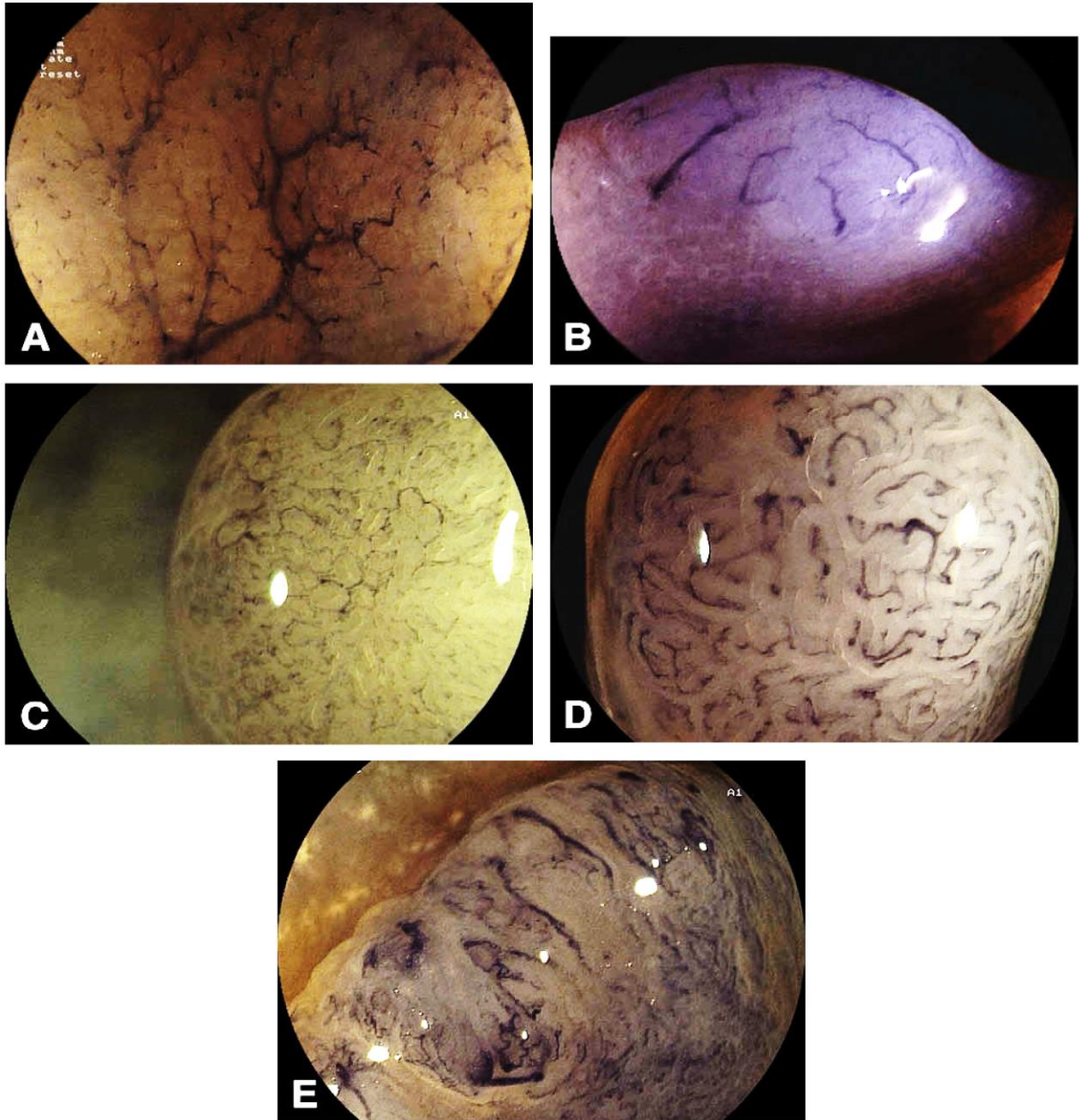
A classificação endoscópica do padrão capilar-vascular das lesões colorretais, descrita por Teixeira CR e cols em 2009,¹⁴⁰ (Figura 9) analisa o padrão capilar superficial fino da mucosa normal e das lesões colorretais - “padrão de microvasos magnificados”, através do FICE. O padrão vascular é dividido em 5 subtipos, conforme o número, morfologia e distribuição dos vasos sanguíneos: Os padrões capilares tipos I e II são caracterizados por poucos vasos pequenos (curtos), retos e esparsamente distribuídos; os tipos III a V por numerosos capilares alongados e tortuosos, distribuídos irregularmente ¹⁴⁰ (Figura 9). Esta classificação é reconhecida por permitir a diferenciação das neoplasias serrilhadas dos pólipos hiperplásicos e por fornecer uma boa precisão para o diagnóstico diferencial dos pólipos colônicos, como relatado pelo Guideline da ESGE 2016.¹⁰⁹

Quanto à concordância entre observadores, a Classificação do padrão vascular de Teixeira CR ¹⁴⁰ demonstrou uma melhor concordância (Interobservadores = 0.8 e intraobservadores 0.73 e 0.88).^{109, 141} Enquanto a Classificação NICE (desenvolvida para o NBI), aplicada em vídeos de pólipos gravados usando o FICE para diferenciação de pólipos hiperplásicos, apresentou uma precisão de 77%, com concordância interobservadores de 0.51 e intraobservadores de 0.40, não sendo esta classificação adaptável às mudanças entre métodos de imagem avançados de NBI para FICE.¹⁴² A Classificação Endoscópica Internacional NBI demonstrou ser limitada para o diagnóstico de biópsia óptica em LSS.¹⁴³

Portanto, devemos ter muito cuidado na interpretação de biópsia óptica quando utilizarmos a Classificação NICE para diferenciação das lesões serrilhadas, principalmente em lesões classificadas como tipo I se localizadas em cólon direito ou > 5mm, e sua menor adaptação ao uso da magnificação por FICE, sendo recomendada a Classificação do padrão vascular de Teixeira CR,¹⁴⁰ de acordo com a Diretriz da ESGE 2016.¹⁰⁹

Com o objetivo de corrigir a falha da classificação NICE/JNET no diagnóstico de biópsia óptica para diferenciação de pólipó hiperplásico da LSS <10mm, conforme relato recente do Guideline da ESGE 2016 ¹⁰⁹ e do Guideline Britânico, em 2017, ⁴ a Classificação WASP - “Workgroup Serrated Polyps and Polyposis”, ¹⁴⁴ um “grupo de trabalho de Polipose e Pólipos serrilhados”, foi recentemente validada. Esta classificação combina a Classificação NICE Tipo I com pelo menos dois dos quatro fatores característicos ligados às lesões serrilhadas, para seu diagnóstico, sendo: 1- Superfície em forma de nuvem; 2- Borda indefinida; 3- Forma irregular; 4- Manchas escuras dentro das criptas. Foi relatada uma acurácia de 84% e valor preditivo negativo de 91% para lesões pequenas. A precisão do diagnóstico óptico inicial foi de 0,63 no início do estudo, melhorando após seis meses de treinamento, chegando a 0,84 (IC 95%: 0,81 a 0,88), considerando o diagnóstico de alta confiança com valor preditivo negativo de 0.91.^{4,109,144}

Os resultados dos estudos de cromoendoscopia virtual para detecção das LSS são conflitantes. Em recente metanálise de 17 estudos randomizados controlados, em 2019, exclusivamente para avaliar o aumento de detecção de LSS, 13.631 pacientes foram randomizados (6.694 pacientes com colonoscopia de alta resolução com luz branca, 4.059 para colonoscopia assistida com cap distal e 2.878 pacientes com cromoendoscopia: autofluorescence imaging:NBI, blue-light imaging: FICE e i-Scan): em 10 estudos a taxa de detecção



Classificação do padrão endoscópico de vasos capilares. A caracterização dos vasos foi definida em relação à morfologia e arranjo do padrão vascular normal do epitélio colorretal. A, Tipo I: padrão normal composto de vasos capilares subepiteliais finos com formato linear e arranjo regular em torno das criptas mucosas. B, Tipo II: este padrão exhibe hipovascularidade ou capilares marginais de diâmetro mais espesso, curvos ou retos, mas uniformes, sem dilatações, e o arranjo pericriptal não é notável. C, Tipo III: numerosos capilares de diâmetro mais fino, irregulares e tortuosos, com dilatações pontuais freqüentes e afinando em forma de espiral, apresentando notável disposição periglandular. D, Tipo IV: numerosos vasos sanguíneos longos, em espiral ou retos com um diâmetro mais espesso e dilatações esparsas, correndo para cima, circundando as glândulas vilosas. E, Tipo V: pleomorfismo de capilares e distribuição e disposição anormais; numerosos vasos espessos heterogêneos com arranjo caótico são a característica predominante. Adaptado de Teixeira CR e cols. ¹⁴⁰.

de LSS foi similar nos dois grupos de endomicroscopia (6.9% - RR 1.29) e aparelhos de alta resolução com luz branca (5.3%), com melhor resultado no grupo de NBI (3,7% - RR 2.04) comparado com aparelho de luz branca de alta resolução (1.9%). Concluíram que, exceto em NBI, a Cromoendoscopia não melhorou a taxa de detecção de LSS.¹²⁷

O Guideline da ESGE 2019 ¹⁰⁸ concluiu que a cromoscopia aumenta a taxa de detecção de adenomas (ADR) e de pólipos. Entretanto, sua implementação na rotina (no rastreamento do CCR) pode ser dificultada devido considerações práticas e custos adicionais.¹⁰⁸ A colonoscopia virtual por Tomografia Computadorizada (Colonografia por TC) tem uma alta taxa de falência na detecção de LSS avançadas ou com LSSD, quando comparada à colonoscopia convencional, não sendo recomendada como método de rastreamento.¹⁴⁵

SEGUIMENTO PÓS-POLIPECTOMIA EM LESÕES NEOPLÁSICAS SERRILHADAS

A colonoscopia é um método seguro para o rastreamento e vigilância do câncer colorretal e seus efeitos adversos têm reduzido nos últimos 15 anos. Uma recente metanálise demonstrou em colonoscopia diagnóstica um risco muito baixo de complicações com estimativas de 0,05%, 0,25% e 0,003% para perfuração, sangramento e morte, respectivamente. A polipectomia apresentou uma frequência de perfuração de 0.8/1000 pacientes e de sangramento pós-polipectomia de 9.8/1000 pacientes.¹⁴⁶ Entretanto, estes riscos podem aumentar em pacientes idosos e com comorbidades.⁹⁷

A atenção dos endoscopistas e gastroenterologistas para as recomendações dos guidelines para o seguimento pós-polipectomia é essencial para reduzir a sobreutilização da colonoscopia, com riscos desnecessários e redução da sua custo-

eficiência, além da subutilização que aumenta o risco do câncer de intervalo.^{13,15,97,147} Uma recente metanálise, incluindo 16 estudos, demonstrou uma baixa adesão de apenas 48.8% (37.3% - 60.4%) dos casos às recomendações atuais, sendo o intervalo entre os exames maior (42.6%) ou menor que o recomendado (7.9%).^{97,148} A colonoscopia de vigilância representa cerca de 40% das colonoscopias realizadas. Uma vigilância inadequada pós-polipectomia tem um impacto negativo na eficiência da colonoscopia. O Guideline da ESGE- 2020 ⁹⁷ recomenda o fornecimento de uma recomendação por escrito para o paciente, com o cronograma de vigilância pós-polipectomia por colonoscopia, considerando todos os aspectos endoscópicos, histológicos, e fatores relacionados ao paciente, sugerindo a participação do endoscopista nesta recomendação.⁹⁷

Alguns guidelines recomendam seguimentos diferenciados no controle pós-polipectomia em lesões serrilhadas e alguns autores sugerem protocolos de vigilância específicos, porém, em sua maioria, baseados nos seguimentos para adenomas convencionais e no risco a longo prazo de CCR após remoção de adenomas convencionais e de pólipos serrilhados.²¹

Os fatores de risco sugeridos que norteiam o seguimento por colonoscopia incluem:

- Tamanho das lesões $\geq 10\text{mm}$; ^{20,88,89}
- Ou número ≥ 3 ; ^{20,83}
- Idade >65 anos, considerando o conceito de senescência na via serrilhada. ^{20,88}
- Os estudos são controversos e não há estudos de alto nível evidência quanto quanto à localização proximal como um fator de risco independente para lesões subsequentes, com estudos desfavoráveis ^{20,88,89} e outros favoráveis, como estudo de Schreiner e cols, em 2010,⁸³ que demonstraram um risco aumentado de

adenoma subsequente na presença de P/ASS proximal (OR=3.14), em seguimento por colonoscopia de 5.5 anos, com risco aumentado de lesões avançadas subsequentes na presença de LSS avançada sem displasia em cólon proximal no exame inicial (OR 2.17).⁸³

- Acredita-se que o sexo feminino seja um fator de risco para lesões avançadas subsequentes e para o câncer de intervalo, quando comparado aos indivíduos do sexo masculino.⁸⁹ Entretanto, não há recomendação diferenciada quanto ao sexo.

Como recomendado inicialmente pelo painel de expert em 2012, as LSSD (mesmo que definidas como displasia de baixo grau) devem ser consideradas como equivalentes ao adenoma tubular com displasia de alto grau,²⁰ sendo atualmente caracterizadas como lesões serrilhadas avançadas, com seguimento por colonoscopia diferenciado com menor intervalo.^{4,6,21,96} É essencial a vigilância dos pacientes após a remoção de todas as Lesões serrilhadas (LSS, LSSD e AST) em colonoscopia de alta qualidade. Existem pequenas variações nas recomendações dos intervalos de colonoscopias nos diversos guidelines, baseados em estudos heterogêneos, dificultando sua interpretação.²¹

Dados recentes, apesar de não individualizados para lesões serrilhadas, sugerem basear o intervalo de vigilância em duas colonoscopias anteriores, considerando o exame inicial de alto risco, mas isto não é recomendado pelos guidelines.^{147,149,150,151,152} No estudo retrospectivo de Park e cols, em 2015,¹⁵² em 4143 pacientes foi demonstrado um risco de neoplasia avançada subsequente, após uma segunda colonoscopia normal, se primeira colonoscopia com pólipos de baixo risco de 3.07 (P=0.001) e após primeira colonoscopia com pólipos de alto

risco = 7.88 (P=0.001), comparado com duas colonoscopias normais.¹⁵²

O Guideline da Força Tarefa dos EUA – 2020,²¹ sobre seguimento após colonoscopia e polipectomia, recomenda para pacientes com pólipos hiperplásicos <10mm e em número <20 um seguimento por colonoscopia como em exame normal, em 10 anos. Até o momento, não existem estudos publicados sobre o risco de neoplasia avançada metacrônica ou de pólipos serrilhados grandes em pacientes com pólipos hiperplásicos isolados em cólon proximal ao sigmoide. Entretanto, o Guideline da Força Tarefa dos EUA – 2020,²¹ avalia que na dúvida da capacitação do patologista local para distinguir entre LSS e PH, na presença de PH <10mm em cólon direito, o médico pode optar por seguir recomendações como em LSS <10mm.²¹

Em um grande estudo recente de 122.899 participantes¹⁵³, seguidos por 10 anos, houve um aumento do risco de CCR (HR=4.07) para adenomas avançados e para LSS ≥10 mm (HR=3.35). Não houve um aumento significativo do risco de CCR em pacientes com adenomas não avançados (<10mm e sem fatores histológicos de displasia de alto grau ou componente viloso) (HR 1.21; p=0.52) ou para LSS <10mm e sem displasia (HR 1.25; p=0.38), sugerindo colonoscopia em 3 anos após polipectomia de adenoma avançado, e questionando a necessidade de seguimento mas intensivo em pólipos não avançados ou LSS <10mm.¹⁵³

Apesar do grau de evidência baixo a moderado, o Guideline da Força Tarefa dos EUA em 2020,²¹ recomenda para pacientes com ressecção completa de 1-2 LSS <10mm, um seguimento em 5 anos a 10 anos, de forma semelhante à aplicada aos adenomas convencionais <10mm ou número <3.²¹ De forma semelhante, o Guideline de seguimento pós-polipectomia da ESGE, em 2020,⁹⁷ recomenda

nenhum seguimento diferenciado para pacientes com 1-4 adenomas <10mm com displasia de baixo grau independente de componente viloso ou de qualquer lesão serrilhada < 10mm sem displasia, podendo retornar ao grupo do rastreamento com colonoscopia a cada 10 anos.⁹⁷

Visando simplificar a estratificação de risco, algumas diretrizes, como Guideline da Sociedade Britânica de Gastroenterologia/Associação de Coloproctologia da Grã-Bretanha e Saúde pública da Irlanda/Inglaterra em 2020, englobam os pólipos adenomatosos e serrilhados para a vigilância de pacientes após ressecção.⁹⁶ Conforme demonstrado por Sano e cols, em 2018,¹⁵⁴ LSS ≤5 mm têm uma taxa muito baixa de risco de conter displasia (≤5 mm, 0%; 6-9 mm, 6,0%; ≥10 mm, 13,6%).^{96,154}

Conforme recomendado pela maioria dos guidelines atuais, são caracterizadas como Lesões serrilhadas avançadas as LSS ≥10mm, ou LSSD, incluindo o AST, como preditivos de maior risco de lesões semelhantes metacrônicas, orientando um seguimento mais precoce em período de 3 anos.^{4,21,96,97} Com pequenas variações a recomendação de vigilância das lesões serrilhadas avançadas ou ≥3 LSS <10mm é idêntica à aplicada aos adenomas convencionais avançados (adenoma tubular ≥10mm, ou com displasia de alto grau ou com componente viloso) ou para adenomas tubulares com displasia de baixo grau em número ≥3, com seguimento por colonoscopia em 3 anos.^{4,20,21}

O recente Guideline da Sociedade Britânica de Gastroenterologia/Associação de Coloproctologia da Grã-Bretanha e Saúde pública da Irlanda/Inglaterra de 2020,⁹⁶ também engloba os adenomas tubulares e lesões serrilhadas para as recomendações de seguimento pós-ressecção e define lesões de alto risco como: 1- ≥2 pólipos pré-malignos compreendidos por pólipos serrilhados (excluindo pólipos hiperplásicos de 1-5mm retais)

e pólipos adenomatosos, incluindo pólipo colorretal avançado (pólipos serrilhados ≥10mm, LSSD, adenoma ≥10mm e adenoma com displasia de alto grau); 2- ≥5 pólipos pré-malignos. Recomenda o seguimento em 3 anos para pacientes com pólipos de alto risco e lesão serrilhada avançada (definida como LSS ≥ 10mm ou LSSD ou AST) ou em 5-10 anos para pacientes sem pólipos de alto risco (individualizado conforme idade e comorbidades), sugerindo um mínimo de biopsias em pólipos diminutos do reto, que podem ser descartados se < 5mm, podendo avaliar o conceito econômico da biópsia óptica na prática clínica, com contagem de lesões diminutas que poderiam após ressecadas serem descartadas.⁹⁶

O Guideline da Força Tarefa dos EUA 2020²¹ diferencia a recomendação de seguimento conforme o número de 3-4 LSS <10mm para seguimento em 3-5 anos e número de 5-10 LSS <10mm para seguimento em 3 anos.²¹ O Guideline da ESGE de seguimento pós-polipectomia, em 2020,⁹⁷ de forma semelhante, recomendou o seguimento em 3 anos para LSS em número ≥5, ou qualquer pólipo serrilhado ≥10mm ou com displasia (fortemente recomendado e com moderado grau de evidência).⁹⁷

A maioria dos estudos prévios admitia a hipótese de progressão acelerada para carcinoma em lesões serrilhadas do cólon, quando comparadas com os adenomas convencionais, o que tem sido questionado em estudos recentes, após avaliação de indícios recentes de que a evolução da LSS para LSSD pode ser lenta, conforme relatado por Bettington e cols.,¹⁵⁵ que demonstraram um retardo na evolução da LSS para LSSD de 17 anos.¹⁵⁵ Este estudo observou não haver diferença significativa na idade dos pacientes com LSSD comparado àqueles com carcinoma, considerando ainda a baixa prevalência das LSSD, sugerindo, entretanto, uma rápida evolução da LSSD para o carcinoma.¹⁵⁵ (Figura 10).



FIGURA 10 - SEQUÊNCIA SERRILHADA.

Fotos: Cortesia Dra. Giovana P N da Gama – IAGE – Vitória-ES, Dr. Walton Albuquerque – Hospital Madre Teresa – Belo Horizonte –MG, Dra. Luciene Lage Motta – Laboratório Virchow – Vitória –ES – Brasil. Arte gráfica: Bicalho F Assis, RV.

A lenta transformação da LSS para LSSD, em 10-17 anos, contribuiu para o conceito da senescência, onde observamos o câncer serrilhado em pacientes mais idosos. Esta hipótese também tem suporte na observação do aumento progressivo dos níveis de metilação em LSS, proporcional ao aumento da idade.^{17,19,156,157} (Figura 10).

Ensari e cols.¹⁵⁸ concluíram que a observação transversal da ocorrência dos vários pólipos, através das diferentes faixas etárias, sugere que o tempo de progressão das LSS para CCR é maior do que o observado para a sequência adenoma-carcinoma, com pelo menos 5 anos de evolução em cada etapa.¹⁵⁸ Do mesmo modo, O'Brien e cols.³¹ estimam que são necessários pelo menos 22,8 anos para se desenvolver um CCR pela via serrilhada, em comparação com os 10 anos que são geralmente aceitos como tempo de malignização de um adenoma convencional.

A uniformização dos critérios diagnósticos das lesões serrilhadas do cólon, a standardização da nomenclatura, o treino dos patologistas e o possível desenvolvimento de técnicas diagnósticas com maior acuidade são de extrema importância para o seguimento dos pacientes. Ensari e Cols, observaram melhor concordância inter-observadores patologistas, após serem instruídos para aplicação das normas das diretrizes.¹⁵⁹ Estudos de maior evidência, não individualizados para lesões serrilhadas, demonstraram recorrência de 76% em 3 meses e de 96% em 6 meses de lesões ressecadas em piecemeal, sugerindo que 6 meses seria o tempo ideal para avaliar a ressecção completa.¹⁰⁵ Outro estudo observou recorrência em 6-12 meses em 5-9% dos casos, observando em lesões de baixo risco cerca de 12% de recorrência e em lesões de alto risco 36% de recorrência aos 18 meses, dando suporte para a recomendação de um novo controle em 12 a 18 meses.¹⁶⁰

Para lesões ≥ 20 mm ou ressecadas em piecemeal os guidelines recomendam o seguimento por colonoscopia em 3 a 6 meses para afastar lesão residual,^{4,15,97} sendo recomendado pelos guidelines Britânicos (2017 e 2020) um seguimento em 2-6 meses, ressaltando que $>90\%$ das lesões residuais podem ser tratadas endoscopicamente.^{4,96} O Guideline da Força Tarefa dos EUA recomenda o primeiro controle em 6 meses.²¹ Estudos anteriores sugeriam a realização de biopsias da cicatriz na colonoscopia de seguimento após mucosectomia, para afastar lesão residual. Entretanto, a colonoscopia com aparelho de alta resolução com luz branca e eventualmente NBI, possui alta acurácia para predizer a presença de lesão residual.^{161,162} (Tabela 3).

O Guideline da ESGE -2020⁹⁷ recomenda o uso de técnicas de cromoendoscopia virtual ou com corantes, além da colonoscopia com luz branca, como suficientes para a detecção de neoplasia residual em cicatriz da polipectomia em piecemeal, desde que documentada por imagem e realizada por endoscopista treinado, sendo desnecessário a realização de biopsia local para confirmação.⁹⁷ (Tabela 3).

Após a colonoscopia de seguimento (pós-ressecção de lesão ≥ 20 mm ou em piecemeal) em 3 a 6 meses, se ausência de lesão residual local, observam-se algumas variações nos guidelines com recomendação de controle em 1 a 3 anos, sendo recomendado por guidelines prévios um seguimento em 3 anos.^{4,15} Entretanto, mais recentemente os Guidelines atualizados em 2020 recomendam fortemente e com alto grau de evidência um controle mais precoce, após afastada a lesão residual no primeiro seguimento em até seis meses, com colonoscopia em 1 ano,^{21,97} ou em 18 meses,^{4,96} seguido de novo controle em 3 anos.²¹ (Tabela 3).

Apesar do baixo grau de evidência de recomendação fraca o Guideline da ESGE 2020

sugere colonoscopia em 5 anos se nenhum pólipó que exija vigilância for detectado na primeira colonoscopia de seguimento. Se pólipos que exijam vigilância forem encontrados no primeiro seguimento ou em exames subsequentes, o controle deverá ser realizado em 3 anos.⁹⁷ (Tabela 3).

Um grande estudo de coorte²¹ dá suporte para o seguimento diferenciado por colonoscopia em <10 anos para pacientes com Lesões serrilhadas (5-10 anos para 1-2 LSS <10 mm, 3-5 anos para 3-4LSS <10 mm e 3 anos para LSS 5-10 anos, LSS ≥ 10 mm ou LSSD), baseado no aumento do risco de LSS ≥ 10 mm metacrônicas.²¹

O Guideline da ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy)^{15,97} de seguimento pós-polipectomia divide os pólipos serrilhados em grupos de alto risco conforme o tamanho ou a presença de displasia, mas não especifica o intervalo de seguimento em pacientes com SPS.^{15,97} (Tabela 3).

O Guideline da *British Society of Gastroenterology/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland/Public Health England* de 2020⁹⁶ também engloba os adenomas tubulares e lesões serrilhadas para o seguimento pós- ressecção como de risco equivalentes para os intervalos de vigilância, e de forma controversa, não recomenda seguimento diferenciado para uma ou mais lesões serrilhadas <10 mm sem critérios clínicos para Síndrome de Polipose Serrilhada, justificada pela inexistência de estudos prospectivos para validar esta recomendação, até o momento e pela heterogeneidade entre os estudos. Pólipos hiperplásicos retais diminutos podem não ser ressecados.⁹⁶(Tabela 3).

Entretanto, ainda não existem dados preditivos seguros de evolução para malignidade em relação a estas lesões. Recentemente, o Guideline da Força Tarefa dos EUA – 2020²¹ sobre seguimento pós-

Lesões serrilhadas	Painel Experts 2012 ²⁰	BSG 2017 ⁴	ESGE 2020 ⁹⁷	USMTask force 2020 ²¹	BSG/ACGBI 2020 ⁹⁶
≤20 PH * < 10 mm	-	-		10 anos	
PH * ≥10mm	-	-		3-5 anos	
Até 2 LSS < 10 mm sem displasia	5 anos	5 anos	10 anos	5-10 anos	
3 a 4 LSS < 10 mm	-	-	1-4 LSS: 10 anos	3-5 anos	
≥ 3 LSS	3 anos	-	-		
≥ 5 LSS	-	-	3 anos		
5 a 10 LSS <10 mm	-	-	-	3 anos	
LSS ≥10 mm	3 anos	3 anos	3 anos	3 anos	
≥2 LSS ≥10 mm	1-3 anos	-	-		
Pólipos de alto risco **:	-	-	-		Alto risco: 3 anos. Baixo risco: 5-10 anos
LSSD	1 ano	-	3 anos	3 anos	
TSA	Igual LSS	-	3 anos	3 anos	
LSS ≥20 mm ressecado em piecemeal	-	-	6 meses, 1 ano e 3 anos	6 meses, 1 ano e 3 anos	2-6 meses, 18 meses e 3 anos

TABELA 3 – SEGUIMENTO PÓS POLIPECTOMIA DE LESÕES SERRILHADAS, de acordo com diretrizes atuais.

*PH: pólipos hiperplásicos. **Pólipos de alto risco: ≥2 pólipos pré-malignos, incluindo ≥1 pólio avançado (>10mm ou com histologia vilosa ou de alto grau) ou ≥5 pólipos pré-malignos. ***SPS: Síndrome de Polipose Serrilhada.

Expert panel – (Am J Gastroenterol 2012)²⁰. BSG - British Society of Gastroenterology (Gut 2017).⁴ ESGE - European Society of Gastrointestinal Endoscopy (Endoscopy. 2020)⁹⁷ USMTask Force - US Multisociety Task Force on Colorectal Cancer (Gastroenterology 2020).²¹ BSG/ACGBI – British Society of Gastroenterology/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland/Public Health England (Gut 2020).⁹⁶

polipectomia relatou nossa limitada compreensão dos riscos e resultados em pacientes com Lesões serrilhadas, e sugere evitar a inclusão das LSS e pólipos hiperplásicos em definições generalizadas como adenomas de alto e baixo risco ou neoplasia avançada, sendo referenciadas separadamente e com precisão como: pólipos hiperplásicos, LSS e AST, especificando o tamanho ≥10mm e presença de displasia, para análise comparativa entre os estudos desta lesões como preditores de risco:^{21, 97} Se ≥2 pólipos pré-malignos compreendidos por pólipos serrilhados (excluindo pólipos hiperplásicos de 1-5mm retais) e pólipos adenomatosos, incluindo pólio colorretal

avançado (pólipos serrilhados ≥10mm, LSSD, adenoma ≥10mm e adenoma com displasia de alto grau); 2- ≥pólipos pré-malignos.^{4,20,21,96} (Tabela 3).

Segundo Guideline ESGE 2020,⁹⁷ após seguimento em 3 anos, se colonoscopia com pólipos de menor risco, próximo controle poderá ser realizado em 5 anos e se novamente sem pólipos de maior risco, retornar ao rastreio; se após controle em 3 anos houver presença de pólipos de maior risco, fazer controle em 3 anos e posteriormente, se menor risco, controle em 5 anos.⁹⁷ (Tabela 3).

SÍNDROME DE POLIPOSE SERRILHADA

A Síndrome da polipose serrilhada (SPS), previamente nomeada como Síndrome da polipose hiperplásica, de forma divergente da Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), não era inicialmente reconhecida como uma doença pré-cancerígena, devido ao conceito inicial de polipose de pólipos hiperplásicos, por definição, considerados não neoplásicos. Em 1996, Torlakovic e Snover,⁴² em estudo de seis pacientes com diagnóstico de polipose hiperplásica e quatro com carcinoma, demonstraram que os pólipos se assemelhavam aos adenomas serrilhados e não aos pólipos hiperplásicos, sendo caracterizados por maior tamanho, pela distorção arquitetural proeminente e por núcleos com atipias citológicas, com figuras mitóticas raras na zona superior, denominando estes pacientes como portadores de Polipose Adenomatosa Serrilhada.⁴²

Atualmente, apesar de ainda não especificado, é reconhecido o risco aumentado na SPS do carcinoma colorretal, frequentemente pela via serrilhada.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO:

Vários fatores contribuem para que a SPS seja geralmente subdiagnosticada, como: a ausência de um fenótipo de >100 pólipos comparado à PAF, o não reconhecimento da condição cumulativa do número de pólipos em colonoscopias repetidas para o preenchimento dos critérios de diagnóstico, ou ainda por não ter sido identificada uma mutação genética patogênica, ou considerando inclusive sua “nomenclatura anterior de Polipose hiperplásica”, que induzia ao antigo conceito de ser uma síndrome caracterizada por pólipos hiperplásicos “benignos sem risco de malignização”. Estes fatores tornam necessário um maior reconhecimento desta síndrome.¹⁶³

Embora atualmente ainda não haja um padrão genético patogênico identificado, critérios clínicos, com atenção ao fenótipo cumulativo dos pólipos serrilhados em colonoscopias, permitem o diagnóstico desta síndrome. A Organização Mundial de Saúde (OMS) elaborou no ano de 2000, uma classificação dos primeiros critérios clínicos para o diagnóstico da SPS, que foram revisados em 2010 (OMS-2010),² incluindo a mudança da nomenclatura de Síndrome de Polipose Hiperplásica para Síndrome de Polipose serrilhada (SPS), considerando além da presença de pólipos hiperplásicos, o predomínio de lesões serrilhadas como LSS, seguido por LSSD e mais raramente AST.¹¹

De acordo com os critérios clínicos da Classificação da Organização Mundial de Saúde, atualizada em 2019,¹¹ em sua 5ª edição,¹¹ a SPS é caracterizada pela presença de um ou mais dos seguintes critérios:

- 1- **≥ cinco pólipos serrilhados (PS) proximais ao cólon sigmoide, todos ≥ 5mm, com pelo menos dois ≥ 10 mm;**
- 2- **> 20 PS de qualquer tamanho, ao longo do cólon, com pelo menos cinco proximais ao reto,** (referente ao critério número 3 da Classificação da OMS de 2010).

Na atual Classificação da OMS – 2019/5ª edição,¹¹ foi removido o segundo critério da Classificação original da OMS-2010,² que se referia a: “Qualquer número de PS proximais ao cólon sigmoide em um indivíduo com um parente de primeiro grau com SPS”.¹¹

Consideram-se quaisquer subtipos histológicos de pólipo/lesão serrilhada (pólipo hiperplásico, LSS, LSSD, AST ou adenoma serrilhado não classificado) incluídos para a contagem final do número de pólipos nesta classificação, de forma cumulativa em várias colonoscopias.⁸²

Embora anteriormente considerada extremamente rara, com prevalência inicial estimada em 1:3000, em estudos de retossigmoidoscopia, esta prevalência foi potencialmente subestimada, devido predomínio das lesões serrilhadas sésseis em cólon direito, não avaliadas nestes pacientes.¹⁶⁴ Apesar de um grande estudo relatar uma prevalência de 1:100.000, baseado em colonoscopia de 50.148 participantes, com apenas 28 indivíduos (0,06%) diagnosticados com a SPS,^{165,166} esta síndrome tem sido cada vez mais reconhecida. Embora a prevalência real atualmente ainda não esteja bem estabelecida, há evidências recentes, em testes de triagem com pesquisa de sangue oculto nas fezes (ou FIT - teste Imunoquímico fecal), de uma prevalência estimada em 1:111 (0,9%) indivíduos, podendo variar de 1:150 a 1:300 e até 1:238 (0,42%) em coortes de triagem primária para o diagnóstico da SPS, quando se leva em conta as colonoscopias de vigilância posteriores,^{167,168} conforme relatado no guideline atual para câncer colorretal hereditário da *British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/ United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG) – 2020*, considerando o critério cumulativo dos pólipos em colonoscopias subsequentes.¹⁶⁹ Apesar estudos controversos sobre sua prevalência, a SPS tem sido reconhecida atualmente como a síndrome de polipose colônica mais prevalente, ocorrendo geralmente na idade de 44-62 anos e predominando em norte-europeus.^{4,108,166,169}

Um recente estudo retrospectivo de 3 anos, em dois serviços na Austrália, com endoscopistas experientes (ADR 25%-40%), em um total de 15.452 colonoscopias, foi relatada uma prevalência de SPS (critérios 1 e 3 da OMS-2010) de 1:384 pacientes (40 pacientes = 0,26%), em média aos 45 anos de idade. 14 pacientes necessitaram de mais de um ano para acumular pólipos suficientes para

atingir os critérios de diagnóstico da OMS (1 e 3 da OMS-2010) para SPS.¹⁷⁰

O aumento da prevalência pode ser atribuído à melhoria da consciência clínica e patológica e melhor precisão no diagnóstico endoscópico.¹⁰⁸

Em recente estudo de coorte espanhol de pacientes encaminhados após rastreamento de CCR por FIT, o seguimento de todos os pacientes com adenomas serrilhados proximais, triplicou o número de casos adicionais de SPS, relatando uma prevalência de 1:100.¹⁷¹

Em 2015, uma revisão sistematizada de 6 estudos, relatou prevalência da SPS extremamente baixa, em populações de triagem, de 0 a 0,66%, com prevalência de 0,34% e 0,66% em triagem de PSOF e de 0 a 0,09% em triagem por colonoscopia.¹⁷² Entretanto, um estudo prospectivo de coorte, multicêntrico europeu, incluídos ≥ 1000 indivíduos (50-75 anos de idade) em rastreio, com 3 pesquisas de sangue oculto e indivíduos com duas colonoscopias, em um período de 5 anos, relatou prevalência de SPS de 0% a 0,5%, aumentando para 0,4% a 0,8% após seguimento por colonoscopia.¹⁷³

Observa-se ainda uma grande heterogeneidade entre a metodologia dos estudos. Portanto, é necessário cautela na comparação entre estudos de triagem e de coortes baseados tanto na PSOF, quanto em colonoscopia, devendo ser considerada a grande variação na taxa de detecção das lesões serrilhadas entre endoscopistas e patologistas, nos estudos de triagem baseados em colonoscopia, incluindo ainda a análise do número necessário de pacientes de rastreamento para se estabelecer uma real prevalência da SPS.¹⁷³

O guideline Britânico de 2020, chama a atenção dos colonoscopistas para o diagnóstico da SPS, principalmente em colonoscopias de rastreamento por PSOF.¹⁶⁹

É importante ressaltar que para o diagnóstico da SPS, devem ser avaliados os critérios de diagnóstico, considerando o número de lesões serrilhadas, de forma cumulativa desde a colonoscopia inicial e subsequente, em virtude da falha diagnóstica de lesões não visualizadas no exame inicial e diagnosticadas em exame posterior.¹⁶⁹

Cowder e cols.¹⁶³ concluíram em um estudo, em 2012, que a SPS geralmente não é reconhecida, por ser uma doença pouco frequente, pela falta do reconhecimento dos critérios clínicos, por não se considerar o número cumulativo de pólipos em colonoscopias subsequentes, além do fato de muitos pacientes serem atendidos em diversas instituições, o que dificulta o diagnóstico. Em um coorte de 927 pacientes, observaram que até 1.8% dos pacientes com lesão serrilhada na primeira colonoscopia preenchiam os critérios para diagnóstico da SPS, mas apenas 3 dos 17 pacientes com SPS tiveram seu diagnóstico devidamente reconhecido clinicamente. Este estudo destaca a necessidade da equipe multidisciplinar no reconhecimento desta síndrome, ressaltando o papel do patologista em alertar para o diagnóstico da SPS.¹⁶³

Em 2013, Edelstein e cols.¹⁷⁴ demonstraram que apenas 55% dos pacientes com SPS (24 de 44 pacientes) foram diagnosticados na colonoscopia inicial e seis pacientes adicionais foram confirmados com os critérios para SPS durante o seguimento por colonoscopia. Portanto devem ser considerados os achados em colonoscopias subsequentes para o diagnóstico conclusivo.¹⁷⁴

Inicialmente, o risco de CCR em SPS era controverso. Nas últimas décadas o risco aumento do CCR na SPS tem sido cada vez mais reconhecido. Os resultados dos estudos são heterogêneos e inicialmente demonstravam uma grande variação no risco global de CCR na SPS de 7% a 70%.^{169,175} Orłowska, em 2012,¹⁷⁶ relatou na

SPS, um risco de CCR ao longo da vida superior a 50%.¹⁷⁶ Entretanto, este risco foi considerado sobreestimado.¹⁶⁶

Em estudo retrospectivo de coorte em 2013, Jaspersen KW e cols.¹⁷⁷ demonstraram em 52 pacientes com critérios clínicos para SPS, 82% com adenomas colorretais, 16% com história pessoal de CCR, além de 37% com histórico familiar de CCR.^{82,177}

Em séries de casos relatados nos Países Baixos e EUA foi observado um risco aumentado de CCR, mesmo durante a vigilância endoscópica, de 7% em 5 anos (câncer de intervalo). No estudo de coorte retrospectivo e multicêntrico de Boparai e cols.,¹⁷⁸ com seguimento de 5.6 anos, em 77 pacientes com SPS diagnosticados em média aos 56 anos de idade (40 – 74 anos), foram identificados 1984 pólipos (média de 15 pólipos hiperplásicos/paciente) e em 47 pacientes (61%) os pólipos eram ≥ 10 mm. 207 colonoscopias foram realizadas em 5,6 anos (média de 3 colonoscopias, com média de intervalos entre os exames de 10 meses (1-96). Câncer colorretal ocorreu em 35% dos pacientes (27 de 77 pacientes): 22 (28.5%) na colonoscopia inicial e 5 casos de câncer de intervalo, sendo 4 dos 5 CCRs em pólipos serrilhados de 4-16mm, com risco cumulativo de CCR durante o seguimento de 5 anos de 7%,^{4,82,169,178} com resultado semelhante em estudo de Edelstein e cols.,¹⁷⁴ em 2013, que relataram recorrência de P/ASS ou adenomas em 68% dos pacientes submetidos ao seguimento por colonoscopia, com uma incidência de CCR de intervalo de 5%.^{4,169,174} Outro estudo retrospectivo de Edelstein e cols, em 2015, de 64 pacientes com SPS, de 62 famílias, demonstrou CCR em 9,4% dos pacientes (6/64), com SIR (standardized incidence ratio) de 18.72 (95% CI, 6.87-40.74).^{82,179}

Entretanto, dois estudos multicêntricos recentes demonstraram uma baixa taxa de risco de CCR em pacientes com SPS em seguimento por colonoscopia, após remoção de todos os pólipos de

maior risco (IJspeert JE – 2015¹⁷⁵ e Carballal S – 2016¹⁸¹). Em 2017, IJspeert e cols¹⁷⁵ em estudo de coorte multicêntrico, relataram uma baixa taxa de risco de CCR de 1,9/1000 pessoas/ano (IC95% 0,3 a 6,4). Em 434 pacientes com SPS, a incidência de CCR foi de 29% (127/44). Dos 260 pacientes em seguimento, após a ressecção de todas as lesões relevantes, apenas dois pacientes foram diagnosticados com CCR,¹⁷⁵ derivado de pólipos serrilhados com displasia, adenomas avançados e à presença de pólipos colônicos proximais grandes ou múltiplos. Portanto, quando sob vigilância rigorosa, com remoção de todos os pólipos >5mm antes do seguimento, o risco de desenvolvimento de câncer colorretal parece ser muito menor.^{4,169,175,180}

Estudo multicêntrico espanhol de Carballal e cols,¹⁸¹ em 2016, também mostrou um baixo risco de CCR de 1.9% em 5 anos em um grupo de 296 pacientes com SPS, em seguimento por colonoscopia.^{4,169,181}

Estudos atuais sugerem avaliar o risco de CCR e o seguimento por colonoscopia baseado nos pólipos serrilhados metacrônicos ≥10 mm, como fatores preditivos de lesão avançada ou câncer de intervalo. No estudo retrospectivo de 3 anos de Wu Y e cols,¹⁷⁰ com seguimento anual por colonoscopia, relataram que a detecção de adenoma metacrônico ou sincrônico foi similar em pacientes com SPS e em pacientes com LSS esporádica (42% e 55% respectivamente; P=0.49). 2/40 pacientes (5%) foram diagnosticados com CCR durante os 3 anos de seguimento.¹⁷⁰

MacPhail ME e cols,¹⁸² em estudo de 87 pacientes, após remoção de todas as lesões ≥10 mm, em média 2,84 colonoscopias (incluindo o exame inicial) ao longo de 20,4 meses, elegeram 71 pacientes para seguimento por colonoscopia com intervalo ≥2 anos, baseado nas características e número de pólipos. Em 60 pacientes seguidos por

média de 19.3 meses, foram realizadas em média de 6,74 polipectomias/procedimento, com predomínio de pólipos < 10mm, sem nenhum caso de câncer ou cirurgia, concluindo ser o intervalo de 2 anos seguro para pacientes selecionados, após remoção de todos os pólipos ≥10 mm. Eles observaram que podem ser necessárias 2 a 3 colonoscopias para manter a carga do pólipos sob controle, podendo demorar de 1-2 anos.¹⁸² Recente estudo multicêntrico europeu de Bleijenbergh e cols,¹⁸³ com seguimento de SPS, após remoção dos pólipos em exame inicial e subsequentes, baseou o intervalo da colonoscopia de 1 a 2 anos no diagnóstico de lesão ≥10 mm, número e histologia, e também não demonstrou diferença na detecção de neoplasia avançada em um período de 2 anos.¹⁸³

Adenomas tubulares são frequentemente encontrados na SPS.⁸² Rosty C e cols¹⁸⁴ em 2012 relataram em uma grande série de 100 pacientes com SPS, que a presença de adenomas convencionais simultâneos foi preditiva de maior risco de carcinoma em pacientes com SPS (CCR foi diagnosticado em 39 pacientes com adenomas convencionais concomitantes, comparado com pacientes sem CCR (P=0.003).¹⁸⁴

Não há relatos consistentes em relação à presença do câncer extracolônico ou de polipose no trato gastrointestinal superior na SPS.^{4,82,174} Apesar de relatos isolados de câncer de pâncreas em parentes de indivíduos com SPS, esta associação não foi confirmada.^{4,175,180,185}

RISCO DE CCR E DE SPS EM PARENTES DE PRIMEIRO GRAU:

Embora considerada anteriormente como uma síndrome poliposa não familiar, atualmente a SPS é reconhecida como uma condição hereditária. Estudos relatam um aumento do risco de CCR em parentes de primeiro grau de pacientes com SPS, apesar de ainda não ter sido identificado um padrão

mendeliano de transmissão hereditária.^{82,169} A prevalência e o risco de polipose serrilhada e de CCR ainda não estão bem estabelecidos nos familiares. Estudos iniciais demonstraram evidências de agregação familiar na SPS, nos quais 50% dos pacientes-índice com esta síndrome relatavam um parente de primeiro grau com CCR.^{4,186,187}

Em 2010, Boparai e cols¹⁷⁸ em estudo de 347 parentes de primeiro grau de pacientes com SPS de 57 famílias, demonstraram 27 casos de CCR comparado com a expectativa de 5 casos na população geral ($p < 0.001$), aumento do risco de CCR 5,4 vezes, em parentes de primeiro grau, quando comparados à população geral ($RR = 5.4$ (95% CI 3.7 to 7.8), além de 4 parentes de primeiro grau com critérios clínicos para SPS.^{4,82,178}

Ijspeert e cols,¹⁷⁵ relataram que 38,4% dos pacientes com SPS relatavam pelo menos um parente de primeiro grau com CCR e 25 pacientes (5,9%) tiveram pelo menos um parente de primeiro grau também diagnosticado com a SPS.¹⁷⁵ Outros estudos relataram que 1,3% e 7,7% dos casos-índice de SPS apresentavam um parente de primeiro grau com os critérios clínicos correspondentes à Classificação da OMS-2010 (referidos como critérios 1 e 3 da Classificação OMS-2010).^{169, 178,188}

Em 2004, Lage e cols¹⁸⁷ em avaliação de 14 pacientes com SPS, seis de 12 pacientes apresentavam histórico familiar de CCR (50%). Foram realizadas colonoscopias em parentes de primeiro grau de seis famílias, com 10/17 (59%) dos pacientes com pólipos, com um paciente com critérios para SPS. Agregação familiar de SPS presente em 3/12 (25%) dos parentes de primeiro grau, justificando a oferta da colonoscopia para estes familiares.¹⁸⁷

Há indícios suficientes para a realização da colonoscopia em parentes de primeiro grau de

paciente-índice com SPS. Em 2010, a Classificação da OMS² reafirmou o aumento do risco de CCR em parentes de primeiro grau de pacientes com SPS, recomendando a colonoscopia, mas sem informação sobre o seguimento.

Em 2012, Win AK e cols,¹⁸⁰ em estudo retrospectivo de coorte multinacional, de 1639 parentes de primeiro e segundo graus de 100 pacientes com SPS, observaram CCR em 102 pacientes (SIR 2.25 $P < 0.001$), sendo 54 em parentes de primeiro grau (SIR 5.16 $P < 0.001$) e 48 em parentes de segundo grau (SIR 1,3 $P = 0.04$), além de seis casos de câncer de pâncreas.¹⁸⁰ Em 2013, Oquinena S e cols,¹⁸⁸ em estudo prospectivo, observaram histórico familiar de CCR em parentes de primeiro grau em 44.1% dos pacientes com SPS. Colonoscopia foi realizada em 78 parentes de primeiro grau de 34 famílias de pacientes com SPS: foi observado um caso de CCR e uma incidência de pólipos serrilhados em 32% (25/78) dos pacientes, sendo que 76% apresentavam qualquer número de pólipos serrilhados proximais ao sigmoide.^{82, 188}

Embora o risco aumentado de CCR seja demonstrado por estudos anteriores, isto também ocorre no conceito da agregação familiar. A média de idade do diagnóstico do CCR em parentes de primeiro grau de pacientes com SPS varia de 55 a 62 anos, sendo raro em idade < 40 anos, sendo o caso mais jovem relatado aos 25 anos de idade.¹⁶⁹

MECANISMO DA CARCINOGENESE E BIOLOGIA MOLECULAR NA SPS:

A origem genética da SPS não está esclarecida. Há uma grande heterogeneidade na via de carcinogênese da SPS, sendo relatada uma provável sobreposição destas vias, considerando a presença prevalente dos pólipos serrilhados, associada aos adenomas convencionais, também comumente encontrados.¹⁸⁹ Estudos prévios relatam que 30 a

50% de todos os casos de CCR em pacientes com SPS ocorrem pela via serrilhada,^{16,190} em sua maioria devido à metilação do gene MLH1 e a variante patogênica BRAF. As mutações BRAF e KRAS são mutuamente exclusivas^{26,169,191} Em Metanálise de 2016, He EY e cols¹⁹¹ em 4 estudos de maior relevância, e observaram MSI em 40% dos CCRs e avaliaram as características e a diversidade da biologia molecular na SPS:¹⁹¹

- Mutação do proto-oncogene BRAF: presente em 73% (95% CI 65-80%) dos pólipos serrilhados e 0% nos adenomas convencionais e 49% (95%CI 33-64%) dos CCR.
- Mutação KRAS: em apenas 8% (95% CI 5-11%) dos pólipos serrilhados, 3% (95% CI 0-13%) dos adenomas convencionais e 6% (95% CI 0-13%) do CCR.
- Mutação do gene MLH1 – observado perda da expressão do gene MLH1 em exame de IHQ em 3% (95% CI 0-10%) dos pólipos serrilhados e 53% (95% CI 36-71%) dos CCRs.

A provável existência de duas ou mais vias independentes de carcinogênese colorretal tem implicações na prevenção da SPS. Uma parte dos CCRs, localizados no cólon proximal, podem desenvolver-se rapidamente e/ ou surgir a partir do adenoma serrilhado séssil: lesões planas, difíceis de serem reconhecidas e que necessitam de alta qualidade em colonoscopia para sua identificação.

Quanto ao padrão de biologia molecular da SPS, até o momento não foram identificadas as mutações genéticas patogênicas causadoras desta síndrome. Apesar do fenótipo semelhante ao das poliposes colônicas, que apresentam mutação em genes raros incluindo SMAD4, BMP1A, PTEN, GREM1, RNF43 e MUTYH, estas mutações não ocorrem na maioria dos indivíduos com a SPS,^{4, 186,192}

Pacientes com Polipose MYH-associada (MAP – MUTYH Associated Polyposis) também podem

apresentar Pólipos hiperplásicos, LSS e AST. Alguns pacientes com MAP podem preencher os critérios clínicos da OMS para SPS, confundindo o diagnóstico. Mais estudos são necessários para interpretar o papel das variantes patogênicas bialélicas MYH na SPS. Estudos recentes sugerem considerar as variantes patogênicas bialélicas MYH como uma possível causa de SPS.⁸²

Ainda com baixo nível de evidência científica, estudos recentes sugerem considerar as mutações patogênicas no gene RNF43 como um dos causadores de SPS,⁸² como descrito inicialmente por Gala MK e cols,¹⁹³ em 2014, considerado como um provável biomarcador de alto risco de progressão para malignidade, no contexto da senescência, com relatos desta mutação genética em dois de 20 pacientes com SPS, associado aos múltiplos pólipos serrilhados com OR=3.0 (95%CI; 0.9-8.9 P = 0.04).¹⁹³

Posteriormente, em 2015, Taupin e cols¹⁹⁴ também identificaram uma família cujos membros com SPS apresentavam a mutação RNF43, ausente nos familiares sem o fenótipo desta síndrome. Yann e cols,¹⁹⁵ em 2017, relataram que a mutação RNF43 foi encontrada em 1 em cada 4 famílias com SPS e concomitante com mutação MLH1 metilado e mutação BRAF no adenoma serrilhado ou carcinoma MSI de pacientes com SPS. Mais de 85% dos CCR MSI-H com metilação do gene MLH1 possuem uma mutação somática em RNF43.1¹⁹⁵ Apesar do baixo grau de evidência científica, na suspeita de SPS, alguns estudiosos sugerem incluir na avaliação do painel genético, além da pesquisa da mutação MYH,^{82,166,169} os testes para RNF43 e GREM1. Entretanto, a baixa frequência destas variantes patogênicas ainda não permite avaliar a relação etiológica na SPS e sua aplicação na rotina de diagnóstico desta síndrome, sendo necessários mais estudos para estabelecer esta relação.^{169,192,185}

Portanto, devido a ausência de uma mutação genética patogênica identificada com alto nível de

evidência, o diagnóstico conclusivo da SPS até o momento é exclusivamente através da manifestação fenotípica, baseada nos critérios clínicos atualizados da OMS-2019 e critérios de exclusão de outras síndromes de polipose colorretais hereditárias, ressaltando que algumas destas síndromes podem apresentar lesões serrilhadas concomitantes.¹⁶⁹

Os Guidelines recentes sugerem que portadores de SPS sejam encaminhados para centros de estudo genético e/ou centros de registro de Polipose com o objetivo de facilitar a identificação de possíveis mutações genéticas causadoras desta síndrome⁴ e, embora ainda com baixo nível de evidência científica, reafirmam a importância da realização do painel genético multi-gene para o diagnóstico conclusivo, após a exclusão de outras causas de polipose intestinal, em pacientes com critérios clínicos em idade <50 anos ou com histórico familiar de vários parentes acometidos ou na presença de displasia em qualquer um dos pólipos.^{82,169}

O teste genético pode ser oferecido baseado na preferência dos pacientes, no histórico familiar de CCR ou na presença de fatores como múltiplos adenomas, que podem se sobrepor com outras síndromes hereditárias de CCR. Considerando a importância clínica da identificação da mutação genética patogênica para o diagnóstico, tratamento e seguimento adequados do paciente, é essencial a utilização de testes genéticos de alta acurácia. Estudos recentes consideram o painel multi-gene next generation mais eficiente que o teste genético de único gene ou que o teste de sequenciamento direcionado para uma única síndrome. Entretanto, com a expansão do painel de genes, são identificadas variantes de significado incerto (VUS – “*variant of uncertain significance*”) ou variantes patogênicas de significado clínico indeterminado. Porém, não é incomum a reclassificação de VUS, de forma definitiva como variante patogênica ou

benigna, ressaltando a necessidade de inclusão destes pacientes em banco de dados específicos de CCR hereditário para análise posterior, como forma de contribuição para o diagnóstico conclusivo e vigilância adequada em alta suspeita de Síndromes de CCR hereditário. Estes pacientes podem, eventualmente, ser contatados para uma expansão do painel genético, incluindo análise de novas variantes.^{82,196,197,198}

Estudos recentes demonstram um aumento da prevalência de adenomas avançados, CCR e fenótipo de polipose colônica associada à terapia (TAP - “*therapy-associated polyposis*”), incluindo a SPS, em pacientes após o tratamento do Linfoma de Hodgkin na infância ou em adultos jovens, com implicações no risco e na triagem do câncer.^{82,199, 200} Rigter LS e cols²⁰⁰ relataram em estudo recente uma alta prevalência de neoplasia avançada colorretal e de SPS em pacientes entre 40 a 70 anos de idade, que sobreviveram ao Linfoma de Hodgkin, comparados ao controle: Lesões neoplásicas nos sobreviventes de Linfoma não Hodgkin em 72% X 45% no grupo controle (P<0.001); adenomas avançados 14% x 9% (P=0.08 e lesões serrilhadas avançadas em 12% x 4% (P<0.001) e seis pacientes com SPS x 0 (P < .001), respectivamente. Este risco é aumentado principalmente em pacientes tratados em idade < 35 anos, incluindo crianças. O risco permanece por 40 anos após o tratamento, podendo estar relacionado à radioterapia abdominal e à procarbazina.²⁰⁰ O aumento do risco de neoplasia avançada e de CCR em sobreviventes do Linfoma de Hogkin já havia sido descrito anteriormente, com sugestão de vigilância por colonoscopia nestes pacientes, a partir dos 40 anos de idade,²⁰¹ ou 8 a 10 anos após o tratamento, com colonoscopia a cada 5 anos ou conforme guidelines pós-polipectomia, incluindo seguimento diferenciado nos pacientes com SPS.²⁰⁰

A SPS pode estar ligada ao tabagismo, que embora não seja uma causa, pode intensificar sua expressão fenotípica, podendo ser um fator de risco potencialmente modificável para lesões colorretais.
166,177

DIAGNÓSTICO E VIGILÂNCIA ENDOSCÓPICA NA SPS:

O diagnóstico preciso da SPS é importante para promover a orientação e o melhor conhecimento da SPS, para seguimento adequado dos pacientes e de seus familiares, considerando ser esta síndrome relativamente rara e frequentemente subdiagnosticada, devido a dificuldade na detecção e caracterização endoscópica e histológica das lesões serrilhadas, principalmente em cólon direito. Devido a importância na especificação do tamanho ($\geq 10\text{mm}$), número e localização das lesões serrilhadas para o reconhecimento diagnóstico desta síndrome, é primordial a atenção aos fatores de alta qualidade em colonoscopia. Um excelente preparo intestinal e o uso de técnicas avançadas são essenciais, com o objetivo de identificar e remover todos os pólipos, para redução do risco do câncer de intervalo (desenvolvimento do CCR após colonoscopia), devendo ser considerada a expertise do endoscopista, através da avaliação dos fatores de alta qualidade, incluindo o monitoramento da taxa de detecção de adenomas (ADR).^{4,6,13,20,166,169}

Baseados em estudos, fora do contexto da SPS, mas obviamente relacionados, devido as características das lesões serrilhadas com um aumento em até 4 vezes de ressecção incompleta e de quase 50% se lesões $>10\text{-}20\text{mm}$, quando comparadas ao adenoma tubular, é essencial uma maior atenção dos endoscopistas,^{13,15,100} sendo recomendado que as lesões serrilhadas $\geq 10\text{mm}$ sejam ressecadas por mucosectomia (EMR).²¹

A maioria dos estudos e diretrizes sugere, após a ressecção de todos os pólipos $> 5\text{mm}$, basear o intervalo entre os exames no número, tamanho e histologia dos pólipos, assim como adenomas simultâneos, com seguimento por colonoscopia variando de 1 a 3 anos.

- Anual até ressecção de todas as lesões serrilhadas $\geq 5\text{mm}$, podendo ser com menor intervalo se baixa carga e tamanho de pólipos em colonoscopias subsequentes.²⁰
- 1 a 2 colonoscopias a cada ano, após remoção de todas as lesões proximais, principalmente $> 10\text{mm}$.^{4,6}
- 1-3 anos após ressecção de lesões $> 5\text{mm}$.¹⁶⁶ Esta recomendação foi reafirmada recentemente pelo Guideline do NCCN-2020.⁸²
- Anual¹³
- Inicialmente anual e posteriormente a cada 1-2 anos após remoção de todas as lesões $> 5\text{mm}$, conforme número, tamanho e histologia das lesões encontradas.¹⁶⁹

O atual Guideline da Força Tarefa dos EUA sobre seguimento após colonoscopia e polipectomia, em 2020, não fez recomendações específicas para as síndromes de câncer colorretal hereditário, incluindo as SPS.²¹

Considerando o risco aumentado de progressão mais acelerada para a malignidade, na seqüência serrilhada, e o risco adicional das lesões adenomatosas tubulares nos pacientes com SPS, a remoção endoscópica destas lesões demonstra ser o tratamento apropriado para a SPS. A vigilância por colonoscopia se faz necessária, portanto, para a identificação e remoção dos pólipos, a fim de interromper a evolução natural para o CCR. Estudos demonstram que o seguimento por colonoscopia, de forma intensiva em um período de pelo menos 5 anos, reduz o risco do CCR.

Alguns guidelines recomendam o seguimento anual.^{4, 13}

Atualmente é recomendado, para os pacientes com SPS, que todos os pólipos >5mm sejam ressecados em exames de colonoscopia,^{166,169} antes do início do seguimento anual ou bianual.¹⁶⁹

Uma vez feita a remoção completa de todos os pólipos >5mm, a vigilância deve ser individualizada com base na opinião do endoscopista e nos fatores de risco do paciente, como o tamanho das lesões, localização, o número de pólipos, a história pessoal ou familiar de CCR. A frequência de P\ASS com carcinoma é inferior, quando comparada ao adenoma tradicional, embora este seja extremamente raro. Sexo feminino e tamanho >10mm, principalmente os planos, foram fatores de risco para CCR coexistente.²⁰²

Em análise de seguimento por colonoscopia anual na SPS, após remoção de todos os pólipos ≥ 3 mm, em média por 3.1 anos, um estudo de coorte em Amsterdam, em 2014, demonstrou um risco cumulativo de câncer de 0%, de adenomas avançados de 9% e de adenomas ≥ 10 mm de 34%. Poucos pacientes (3/41) necessitaram de cirurgia em um período de 5 anos de vigilância intensiva de colonoscopia anual, sem câncer. Na avaliação inicial, a cirurgia para câncer ocorreu em 26 de 78 pacientes com polipose extensa ou com pólipos de alto risco ou irressecáveis endoscopicamente.^{4, 203} Outro estudo prospectivo semelhante, com seguimento anual de SPS após remoção de todas as lesões ≥ 3 mm em 28 pacientes com SPS, mostrou baixa incidência de CCR. Em exame inicial foram encontrados 359 pólipos hiperplásicos (82.3%), 37 LSS (8.5%) e 36 adenomas tubulares com displasia de baixo grau (8.3%) e um CCR avançado. Durante o seguimento em média de 21.5 meses (2-39 meses) em 27 pacientes, foram detectadas 86 lesões adicionais e nenhum caso de câncer de intervalo.²⁰⁴

Portanto, a colonoscopia inicial é preditiva do risco de LSS avançadas subsequentes e de câncer de intervalo e pode orientar o intervalo de seguimento destes pacientes, após remoção completa de todas as lesões ≥ 5 mm, conforme demonstrado em estudo recente.²⁰⁵ O Guideline Britânico de 2020 recomenda seguimento por colonoscopia com intervalos de 1-2 anos: sendo anual após a ressecção de todas as lesões > 5mm e, se não forem identificadas lesões ≥ 10 mm em exames de vigilância subsequentes, o intervalo poderá ser realizado a cada 2 anos. Esta recomendação é baseado nos estudos de MacPhail ME – 2019¹⁸² e de Bleijenbergh AG 2020¹⁸³ que demonstraram ausência de câncer ou necessidade de cirurgia, em seguimento de pacientes com SPS com intervalo de 2 anos, após remoção de todas as lesões ≥ 10 mm encontradas na vigilância.²⁰⁶

Apesar de ser comprovada a eficácia da redução do CCR em pacientes com SPS em seguimento intensivo por colonoscopia,⁴ estudos anteriores calcularam um risco cumulativo de CCR de 5%¹⁷⁴ a 7% em 5 anos.¹⁷⁸ Entretanto, este risco pode ter sido sobreestimado, conforme relatado no guideline Britânico, em 2017,⁴ ao observarmos um menor risco de CCR de 1.9% em 5 anos em outros estudos em seguimento apenas após remoção completa de todas as lesões de maior risco (>5mm).^{4, 169,175,180,181}

A colonoscopia de seguimento em intervalo curto é justificada pela alta incidência de lesões serrilhadas sésseis ou adenomas tubulares em pacientes com SPS em seguimento por colonoscopia, relatada em 68% em estudo de Edelstein e cols em 2013¹⁷⁴ e em 42% de incidência cumulativa de lesões neoplásicas avançadas e baixo risco de CCR de 3.1% em 152 pacientes com SPS, em seguimento de 3 anos, em estudo recente de Rodriguez-Alcalde e cols em 2019.²⁰⁵ Neste estudo, os critérios clínicos I e III da OMS-2010 e a presença de Lesões serrilhadas avançadas na

colonoscopia basal foram fatores de risco independente de desenvolvimento de neoplasia avançada (OR=1.5; P=0.04 e OR 2,62; P=0.02 respectivamente).²⁰⁵

Com o objetivo de evitar falha diagnóstica e o câncer de intervalo na SPS, é importante alcançar uma alta qualidade nos exames de colonoscopia, sendo recomendado o uso de aparelho de alta resolução com luz branca.¹⁶⁹ Apesar do baixo nível de evidência, Boparai e cols, em Trial randomizado controlado em 2011, 22 pacientes com SPS, demonstraram superioridade do NBI sobre a colonoscopia de alta resolução. Relataram falha diagnóstica de pólipos em NBI (Narrow band imaging) de 10% e em colonoscopia de alta resolução de 36% (OR 0.21 – 0.0-0.45). Neste estudo, a falha no diagnóstico de lesões planas foi um fator independente.²⁰⁷ Trial randomizado controlado multicêntrico com colonoscopia back-to-back de 52 pacientes com SPS, observaram que a colonoscopia com NBI não reduziu significativamente a falha diagnóstica: sendo 29% de falha na detecção de lesões na colonoscopia em aparelho de alta resolução de luz branca comparada com 20% em NBI (P=0.065).²⁰⁸

Vários estudos sugerem que a cromoendoscopia facilita a diferenciação no diagnóstico das lesões neoplásicas e que pode melhorar a detecção de pólipos serrilhados.⁴ Embora estudos prévios tenham demonstrado uma superioridade da Cromoendoscopia sobre a luz branca nas poliposes adenomatosas, não existem estudos de maior evidência que comprovem que a cromoendoscopia (virtual ou com corante) ofereça vantagens no seguimento dos pacientes com SPS. Entretanto, em paciente com múltiplos pólipos, a cromoendoscopia pode auxiliar na definição do fenótipo.¹⁶⁹

Apesar de estudos com resultados conflitantes, o Guideline da ESGE 2019 sobre imagem avançada para detecção e diferenciação da neoplasia

colorretal, baseado em estudos que relatam melhora da taxa de detecção de LSS, sugere, com moderada qualidade de evidência, o uso de aparelho de alta definição e Cromoendoscopia com corante para a colonoscopia de pacientes com SPS.¹⁰⁸

López-Vicente J e cols, em recente estudo randomizado multicêntrico, back-to-back (duas colonoscopias consecutivas), em 43 pacientes, compararam a colonoscopia de alta definição com luz branca (HD-WLE) com a cromoendoscopia de alta definição com corante índigo carmin (HD-CE) a 0,4% em pacientes com SPS sob vigilância. Observaram uma maior taxa de detecção de pólipos em HD-CE (0.39 x 0.22 – P<0.001), mais lesões serrilhadas (40% x 24 %, P = 0.001), mais LSS proximais ao sigmoide (40% vs. 21%, P = 0.001) e mais lesões serrilhadas > 5mm proximais ao sigmoide (37% x 18% - P=0.013). No entanto, a maioria dos pólipos adicionais detectados referiu-se a pequenas lesões serrilhadas e não à neoplasias avançadas. A taxa para detecção de LSS foi maior no grupo HD-CE mas não estatisticamente significativa (0.29 X 0.13 P = 0.059).²⁰⁹ O Guideline da ESGE - 2019, sugere, baseado neste TRC que a CE com corantes seja considerada na vigilância de pacientes com SPS, ressaltando, no entanto, que seu uso rotineiro seja equilibrado com considerações práticas.¹⁰⁸

Para avaliar a aplicação do endocuff em seguimento de pacientes com SPS, um recente TRC multicêntrico, comparou colonoscopia com endocuff com colonoscopia standard (122 pacientes n=60 colonoscopia standad e 62 assistida com Endocuff) e relataram não haver diferença na detecção do número de lesões serrilhadas por paciente (5.8 X 5.0; P=0.36) e em LSS (2.5 x 2.0; P=0.54) e adenomas (0.9 x 0.5; P=0.12) respectivamente, concluindo que a colonoscopia assistida com Endocuff não aumentou o número

de detecção de lesões serrilhadas em pacientes com SPS.²¹⁰

Vigilância em parentes de primeiro grau de pacientes com SPS:

O risco de CCR e de lesões serrilhadas/adenomas é considerado elevado em parentes de primeiro grau de pacientes com SPS.^{82, 169} Portanto, o rastreio de prevenção do CCR ou vigilância para SPS é justificável. A maioria dos guidelines recomenda oferecer a colonoscopia aos parentes de primeiro grau de pacientes com SPS a partir dos 40 anos de idade, ou mais jovem, considerando realizar o rastreio por colonoscopia antes da idade do diagnóstico do paciente-índice com SPS, ou 10 anos antes do diagnóstico do CCR no familiar, repetida a cada 5 anos, se nenhum pólipso for encontrado.^{82,169}

Em caso de detecção de pólipos neoplásicos, a vigilância de seguimento deve ser mais frequente, baseada na histologia, tamanho ou número de pólipos encontrados, de acordo com as diretrizes de seguimento pós-polipectomia para prevenção do CCR esporádico, a fim de evitar o câncer de intervalo.¹⁶⁹

Parentes de primeiro grau de pacientes com múltiplos pólipos serrilhados (≥ 10 pólipos no total, sendo 50% serrilhados), mas que não atendem aos critérios da OMS-2019 para SPS, podem ser considerados para colonoscopia de vigilância de forma semelhante a esta síndrome. Se pólipos serrilhados em cólon proximal ou adenomas múltiplos forem encontrados, considerar a colonoscopia a cada 1-3 anos como em SPS.¹⁶⁹

TRATAMENTO CIRÚRGICO NA SPS:

A ressecção cirúrgica pode ser considerada em pacientes com SPS, quando o tratamento colonoscópico e/ou o seguimento forem

inadequados ou na presença de displasia de alto grau,^{82,166} quando houver lesões consideradas irrissecáveis endoscopicamente devido tamanho, local ou número, com o objetivo de remover todas as lesões irrissecáveis através da colectomia segmentar ou colectomia total com anastomose ileorretal e, eventualmente, proctocolectomia, dependendo da distribuição das lesões, para redução do risco de câncer.⁴

Indicações para colectomia:

1. CCR documentado ou suspeito
2. Sintomas graves relacionados à neoplasia
3. Pólipos com displasia alto grau ou múltiplos adenomas $>6\text{mm}$
4. Aumento do número de pólipos em exames consecutivos
5. Incapacidade de manter vigilância devido múltiplos pólipos pequenos
6. Desejo do paciente em interromper a vigilância por colonoscopia, assinando assim termo de consentimento após pesar risco/benefícios da colectomia

Devido risco cumulativo de CCR em pacientes com alta carga de pólipos potencialmente irrissecáveis em colonoscopia, a colectomia subtotal ou total com anastomose ileorretal é frequentemente indicada, para redução do risco, apesar de poucos estudos baseados em evidência. A maioria dos casos de CCR e de intervenção cirúrgica, em pacientes com SPS, ocorre na colonoscopia inicial, sendo raros em pacientes em seguimento após colectomia total ou subtotal, além do menor risco de lesões neoplásicas avançadas.²¹¹

No grande estudo multicêntrico espanhol de Carballal e cols,¹⁸¹ em 296 pacientes com SPS, 47 pacientes (15.8%) apresentavam CCR, em média aos 53.9 ± 12.8 anos de idade, a maioria diagnosticada no exame inicial, sendo apenas 4 dos 47 (8.5%) diagnosticados durante o seguimento (risco cumulativo de 1.9%).¹⁸¹ De forma diversa,

estudo recente de 152 pacientes com SPS sem colectomia prévia, a estimativa de lesões neoplásicas avançadas subsequentes foi de 42.1%, sendo entretanto baixa para CCR = 3,1%. Entretanto, neste estudo, após a colectomia total, 17.9% pacientes desenvolveram neoplasia avançada no reto remanescente.²⁰⁵

Em análise dos dados de um grande estudo prospectivo internacional, um estudo prospectivo de coorte de 48 pacientes com SPS com colectomia subtotal ou total foram acompanhados por colonoscopia em média por 4,7 anos. Colectomia (sub) total foi realizada em 45 dos 48 pacientes (94%) antes ou durante a fase do clareamento dos pólipos e 6,3% após esta fase, mas antes da inclusão no estudo. Nenhum paciente desenvolveu CCR. Neoplasia avançada foi relatada em cinco pacientes (risco cumulativo de 13% em 5 anos): sendo quatro na colonoscopia inicial e apenas um paciente durante o seguimento. Baseado nestes dados, pacientes com segmento curto do cólon têm baixo risco de desenvolvimento de neoplasia avançada ou câncer. Este estudo sugere que após a primeira colonoscopia de vigilância, os intervalos de colonoscopia nestes pacientes possam ser maiores que 1-2 anos. Não houve diferença no risco de neoplasia avançada entre anastomose ileorretal e anastomose em ileossigmoide neste estudo.²¹¹

CONCLUSÃO

A colonoscopia realizada com bom preparo, com aparelho de alta resolução, e principalmente por um endoscopista com expertise e atento aos detalhes (principalmente ao tempo de retirada e particularidades no cólon direito) até o momento tem se mostrado essencial para o diagnóstico e tratamento adequado destas lesões. As técnicas de cromoendoscopia com corantes ou virtual, imersão em água, tecnologia de grande angular, demonstram bons resultados na detecção de PS, mas, apesar de promissoras, ainda necessitam de

estudos de maior evidência científica para estabelecer sua real eficácia. A determinação de níveis aceitáveis mínimos de detecção de PS podem ajudar a identificar endoscopistas com baixo rendimento, para assim instituir medidas para sejam corrigidas as falhas individuais e otimizar ainda mais o método de prevenção e acompanhamento.

REFERÊNCIAS:

- 1- Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018, 68, 394–424.
- 2- Snover D, Ahnen DJ, Burt RW, et al. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated (“hyperplastic”) polyposis. In: Bozman FT, TN Carneiro F, Hruban RH, editors. *WHO Classification of Tumours Pathology and Genetics Tumours of the Digestive System*. 4th edn. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 2010.
- 3- de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:769–80.
- 4- East JE, Atkin WS, Bateman AC et al. British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut* 2017; 66:1181–96.
- 5- Guideline NCCN – Colon cancer. Version 1- March 15, 2019.
- 6- NCCN – Genetic Familial High-Risk Assessment: colorectal. Version 1.2018. July 12, 2018
- 7- Jass JR, Smith MS. Sialic acid and epithelial differentiation in colorectal polyps and cancer—a morphological, mucin and lectin histochemical study. *Pathology* 1992; 24:233–242.
- 8- Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol* 2008; 32:21–9.
- 9- Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010;138:2088–100.
- 10- Jass JR. Serrated adenoma of the colorectum and the DNA methylator phenotype. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2:398–405.
- 11- WHO Classification of Tumours Editorial Board. In: *Digestive system Tumours*. 1. 5.a edition. Lyon - Francia: International Agency for Research on Cancer: Serrated Polyposis, 2019 p 532-5344. <http://publications.iarc.fr/> (579).
- 12- Geramizadeh B, Robertson S. Serrated Polyps of Colon and Rectum: a Clinicopathologic Review. *J Gastrointest*

- Cancer. 2017 Dec;48(4):291-298.
- 13- Lieberman DA, Rex DK, Winawer S et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012;Sep;143:844–857
 - 14- Crockett SD, Snover DC, Ahnen DJ, Baron JA. Sessile Serrated Adenomas: An Evidence-Based Guide to Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jan;13(1):11-26.
 - 15- Hassan C, Quintero E, Dumonceau J-M et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 842–51.
 - 16- Kim JH, Kang GH. Evolving pathologic concepts of serrated lesions of the colorectum *J Pathol Transl Med*. 2020 Jul;54(4):276-289
 - 17- Pai RK, Bettington M, Srivastava A, et al. An update on the morphology and molecular pathology of serrated colorectal polyps and associated carcinomas. *Mod Pathol* 2019; 32:1390–415.
 - 18- Murcia O, Juárez M, Hernández-Illan E et al. Serrated colorectal cancer: Molecular classification, prognosis, and response to chemotherapy. *World J Gastroenterol* 2016 April 7; 22(13): 3516-30.
 - 19- Anderson JC, Srivastava A. Colorectal Cancer Screening for the Serrated Pathway. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 30 (2020) 457–478.
 - 20- Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012, 107(9):1315-29.
 - 21- Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, et al. Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: a consensus update by the US Multisociety Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020;91(3):463–85.e5
 - 22- Bettington M, Walker N, Rosty C et al. Critical appraisal of the diagnosis of the sessile serrated adenoma. *Am J Surg Pathol*. 2014 Feb;38(2):158-66.
 - 23- Chang L-C, Shun C-T, Hsu W-F et al. Fecal Immunochemical Test Detects Sessile Serrated Adenomas and Polyps With a Low Level of Sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* . 2017 Jun;15(6):872-879.e1.
 - 24- Hilsden RJ, Dube C, Heitman SJ, et al. The association of colonoscopy quality indicators with the detection of screen-relevant lesions, adverse events, and postcolonoscopy cancers in an asymptomatic Canadian colorectal cancer screening population. *Gastrointest Endosc* 2015; **82**: 887–94.
 - 25- Tanaka Y, Yamano HO, Yamamoto E, et al. Endoscopic and Molecular Characterization of Colorectal Sessile Serrated Adenoma/Polyps With Cytologic Dysplasia. *Gastrointest Endosc*. 2017 Dec;86(6):1131-1138.
 - 26- Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *J Mol Diagn*. 2017 Mar;19(2):187-225 AND *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141:625–57.
 - 27- Rowland A, Dias MM, Wiese MD et al. Meta-analysis comparing the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody therapy between KRAS G13D and other KRAS mutant metastatic colorectal cancer tumours. *Eur J Cancer*. 2016 Mar;55:122-30.
 - 28- McCarthy AJ, Serra S, Chetty R. Traditional Serrated Adenoma: An Overview of Pathology and Emphasis on Molecular Pathogenesis *BMJ Open Gastroenterol* . 2019; 6 (1): e000317.
 - 29- Kim K-M, Lee EJ, Kim Y-H et al. KRAS mutations in traditional serrated adenomas from Korea herald an aggressive phenotype. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(5):667–75.
 - 30- Yoon JY, Kim HT, Hong SP, et al. High-risk metachronous polyps are more frequent in patients with traditional serrated adenomas than in patients with conventional adenomas: a multicenter prospective study. *Gastrointest Endosc* 2015; 82:1087-93.e3.
 - 31- O'Brien MJ, Yang S, Mack C, Xu H, Huang CS, Mulcahy E, et al. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30(12):1491–501
 - 32- Parsons, MT, Buchanan DD, Thompson B, et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gemutation status: A literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J. Med. Genet*. 2012, 49, 151–157.
 - 33- Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 1990 Jun;14(6):524-37.
 - 34- Erichsen R, Baron JA, Hamilton-Dutoit SJ, et al. Increased risk of colorectal cancer development among patients with serrated polyps. *Gastroenterology* 2016;150:895–902.
 - 35- Parham D. Colloid carcinoma. *Ann Surg* 1923; 77:90–105.
 - 36- Sunbald AS and Paz RA: Mucinous carcinomas of the colon and rectum and their relation to polyps. *Cancer* 1982. 50: 2504-2509.
 - 37- Boland CR. Mucin Histochemistry in Colonic Polyps and

- Cancer. *Semin Surg Oncol.* 1987;3(3):183-9.
- 38- Laurent-Puig P, Olschwang S, Delattre O, et al. Association of Ki-ras mutation with differentiation and tumor-formation pathways in colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 1991. 49: 220-23.
- 39- Zhang H, Evertsson S, Sun X. Clinicopathological and Genetic Characteristics of Mucinous Carcinomas in the Colorectum. *Int J Oncol* 1999 Jun;14(6):1057-61.
- 40- Messerini L, Vitelli F, De Vitis LR, Mori S, Calzolari A, Palmirotta R, Calabro A and Papi L: Microsatellite instability in sporadic mucinous colorectal carcinomas: relationship to clinico-pathological variables. 1997. *J Pathol* 182: 380-384.
- 41- Bocker T, Schlegel J, Kullmann F, Stumm G, Zirngibl H, Epplen JT and Ruschoff J: Genomic instability in colorectal carcinomas: comparison of different evaluation methods and their biological significance. *J Pathol* 1996. 179: 15-19.
- 42- Torlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology.* 1996 Mar;110(3):748-55.
- 43- Wang J; Shen J; Huang C, et al. Clinicopathological significance of BRAFV600E mutation in colorectal cancer: An updated meta-analysis. *J. Cancer* 2019, 10, 2332–234.
- 44- Bailie L, Loughrey MB, Coleman HG. Lifestyle risk factors for serrated colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;152(1):92–104.
- 45- Davenport JR, Su T, Zhao Z, et al. Modifiable lifestyle factors associated with risk of sessile serrated polyps, conventional adenomas and hyperplastic polyps. *Gut.* 2018 Mar;67(3):456-65.
- 46- Lee MS, Menter DG, and Kopetz S. Right Versus Left Colon Cancer Biology: Integrating the Consensus Molecular Subtypes. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(3):411–419
- 47- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N. Engl. J. Med.* 1988, 319, 525–532.
- 48- Morson B.C. Precancerous and early malignant lesions of the large intestine. *Br J Surg* 1968 Oct;55(10):725-31.
- 49- Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer.* 1975 Dec;36(6):2251-70.
- 50- Stryker SJ , Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural History of Untreated Colonic Polyps. *Gastroenterology* 1987 Nov;93(5):1009-13.
- 51- Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011;42:1–10.
- 52- Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008, 135, 1079–1099.
- 53- Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: A review of mechanisms. *Cancer Biol. Med.* 2016,13, 120
- 54- Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR et al. Extended RAS Gene Mutation Testing in Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update 2015 *J Clin Oncol.*2016 Jan 10;34(2):179-85.
- 55- Rhee Y-Y, Kim K-J, and Kang GH. CpG Island Methylator Phenotype-High Colorectal Cancers and Their Prognostic Implications and Relationships with the Serrated Neoplasia Pathway. *Gut Liver.* 2017 Jan; 11(1): 38–46.
- 56- Goldstein NS. Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and highgrade epithelial dysplasias in sessile serrated adenoma polypectomy specimens: a study of eight cases. *Am J Clin Pathol* 2006; 125:132–45.
- 57- Sheridan TB, Fenton H, Lewin MR, et al. Sessile serrated adenomas with lowand high-grade dysplasia and early carcinomas: an immunohistochemical study of serrated lesions "caught in the act. *Am J Clin Pathol* 2006;126:564–71.
- 58- Chan AO, Issa JP, Morris JS, et al. Concordant CpG island methylation in hyperplastic polyposis. *Am J Pathol* 2002;160:529-36.
- 59- Palomaki GE, McClain MR, Melillo S et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet. Med.* 2009; 11: 42–65.
- 60- Liu C, Walker NI, Leggett BA, et al. Sessile serrated adenomas with dysplasia: morphological patterns and correlations with MLH1 immunohistochemistry. *Mod Pathol* 2017;30:1728–38.
- 61- Esteller M, Herman JG. Generating mutations but providing chemosensitivity: the role of O6-methylguanine DNA methyltransferase in human cancer. *Oncogene.* 2004 Jan 8;23(1):1-8.
- 62- Bettington M, Walker N, Clouston A, et al. The serrated pathway to colorectal carcinoma: Current concepts and challenges. *Histopathology* 2013, 62, 367–386.
- 63- De Palma FDE, D'Argenio V, Pol P, Kroemer G, Maiuri MC, and Salvatore F. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers* 2019, 11, 1017.
- 64- Moosazadeh M, Sadough A, Afshari M et al. Prevalence of BRAF Gene Mutation in Samples of Primary and Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2019 Nov;28(6):e13160.
- 65- Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MW, Lu KH, Roach N, Limburg PJ; American Society of Clinical Oncology; European Society of

- Clinical Oncology. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 10;33(2):209-17.
- 66- Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *The New England Medical Journal* 2010; 362(19):1795–803
 - 67- Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81:31-53.
 - 68- Clark BT, Laine L. High-quality bowel preparation is required for detection of sessile serrated polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:1155–62.
 - 69- Zawaly K, Rumbolt C, Abou-Setta AM, et al. The efficacy of split-dose bowel preparations for polyp detection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114:884–92.
 - 70- Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *The New England Journal of Medicine* 2006; 355(24):2533–41.
 - 71- de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, et al. Differences in proximal serrated polyp detection among endoscopists are associated with variability in withdrawal time. *Gastrointest Endosc* 2013;77:617–23.
 - 72- Lieberman DA, Faigel DO, Logan JR, et al. Assessment of the quality of colonoscopy reports: results from a multicenter consortium. *Gastrointest Endosc* 2009; 69:645–653.
 - 73- Anderson JC, Butterly LF, Goodrich M, et al. Differences in detection rates of adenomas and serrated polyps in screening versus surveillance colonoscopies, based on the new hampshire colonoscopy registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;11(10):1308-12.
 - 74- Laiyemo AO, Doubeni C, Brim H et al. Short- and long-term risk of colorectal adenoma recurrence among whites and blacks. *Gastrointest Endosc*. 2013. Mar;77(3):447-54.
 - 75- Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, et al. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology*. 2007 Oct;133(4):1077-85.
 - 76- Leung K, Pinsky P, Laiyemo AO, et al. Ongoing colorectal cancer risk despite surveillance colonoscopy: the Polyp Prevention Trial Continued Follow-up Study. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:111–17.
 - 77- Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med*. 2013 Sep 19;369(12):1095-105.
 - 78- Schachschal G, Sehner S, Choschzick M, et al. Impact of reassessment of colonic hyperplastic polyps by expert GI pathologists. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(3):675–683.
 - 79- Burgess NG, Pellise M, Nanda KS, et al. Clinical and endoscopic predictors of cytological dysplasia or cancer in a prospective multicentre study of large sessile serrated adenomas/polyps. *Gut*. 2016 Mar;65(3):437-46.
 - 80- Melson J, Ma K, Arshad S, et al. Presence of small sessile serrated polyps increases rate of advanced neoplasia upon surveillance compared with isolated low-risk tubular adenomas. *Gastrointest Endosc* 2016; 84:307-14.
 - 81- Egoavil C, Juarez M, Guarinos C, et al. Increased risk of colorectal cancer in patients with multiple serrated polyps and their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2017; 153:106–12.e2.
 - 82- NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 1.2020. 07/21/2020.
 - 83- Schreiner MA, Weiss DG, Lieberman DA. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1497–1502.
 - 84- Pohl H, Robertson DJ. Colorectal cancers detected after colonoscopy frequently result from missed lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:858–864.
 - 85- Singh S, Singh PP, Murad MH, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1375–1389.
 - 86- Arain MA, Sawhney M, Sheikh S, et al. CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1189–95.
 - 87- Stoffel EM, Erichsen R, Froslev T, et al. Clinical and molecular characteristics of post-colonoscopy colorectal cancer: a population-based study. *Gastroenterology* 2016; 151:870–878.
 - 88- Rosch T, Altenhofen L, Kretschmann J, et al. Risk of malignancy in adenomas detected during screening colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:1754–1761.
 - 89- Zimmermann-Fraedrich K, Sehner S, Rex DK et al. Right-Sided Location Not Associated With Missed Colorectal Adenomas in an Individual-Level Reanalysis of Tandem Colonoscopy Studies. *Gastroenterology*. 2019 Sep;157(3):660-671.e2.
 - 90- Hiraoka S, Kato J, Fujiki S, et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 139:1503–10,1510.e1-3.
 - 91- Li D, Jin C, McCulloch C, et al. Association of large serrated polyps with synchronous advanced colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:695–702.
 - 92- Gao Q, Tsoi KK, Hirai HW, et al. Serrated polyps and the risk of synchronous colorectal advanced neoplasia: a

- systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:501–9.
- 93- Hazewinkel Y, de Wijkerslooth TR, Stoop EM et al. Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy. *Endoscopy*. 2014 Mar;46(3):219–24.
- 94- Pereyra L, Zamora R, Gómez EJ et al. Risk of metachronous advanced neoplastic lesions in patients with sporadic sessile serrated adenomas undergoing colonoscopic surveillance. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 871–78.
- 95- Anderson JC, Butterly LF, Robinson CM, et al. Risk of metachronous high-risk adenomas and large serrated polyps in individuals with serrated polyps on index colonoscopy: data from the New Hampshire Colonoscopy Registry. *Gastroenterology* 2018; 154:117–27 e2.
- 96- Rutter MD, East J, Rees CJ, et al. British Society of Gastroenterology/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland/Public Health England post-polypectomy and post-colorectal cancer resection surveillance guidelines. *Gut* 2020; 69(2):201–23,
- 97- Hassan C, Antonelli G, Dumonceau J-M, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020 *Endoscopy*. 2020 Jun 22 Aug;52(8):687–700.
- 98- Symonds E, Anwar S, Young G, et al. Sessile serrated polyps with synchronous conventional adenomas increase risk of future advanced neoplasia. *Dig Dis Sci* 2019; 64:1680–5.
- 99- Macaron C, Vu HT, Lopez R, et al. Risk of metachronous polyps in individuals with serrated polyps. *Dis Colon Rectum* 2015; 58:762–8.
- 100- Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, Levy LC, Toor A, Mackenzie TA, Rosch T, Robertson DJ. Incomplete polyp resection during colonoscopy—results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology*. 2013 Jan;144(1):74–80.e1.
- 101- Anderson JC, Kahi CJ, Sullivan A, et al. Comparing adenoma and polyp miss rates for total underwater colonoscopy versus standard CO₂: a randomized controlled trial using a tandem colonoscopy approach. *Gastrointest Endosc* 2019; 89:591–598.
- 102- Rao AK, Soetikno R, Raju GS, et al. Large sessile serrated polyps can be safely and effectively removed by endoscopic mucosal resection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:568–74.
- 103- Pellise M, Burgess NG, Tutticci N, et al. Endoscopic mucosal resection for large serrated lesions in comparison with adenomas: a prospective multicentre study of 2000 lesions. *Gut* 2017; 66:644–53.
- 104- Ortiz AM, Bhargavi P, Zuckerman MJ, Othman MO. Endoscopic Mucosal Resection Recurrence Rate for Colorectal Lesions. *South Med J* 2014 Oct;107(10):615–21.
- 105- Belderbos TD, Leenders M, Moons LM, et al. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2014; 46:388–402.
- 106- Payne SR, Church TR, Wandell M, et al. Endoscopic detection of proximal serrated lesions and pathologic identification of sessile serrated adenomas/polyps vary on the basis of center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(7):1119–26.
- 107- Brown SR, Baraza W, Din S, Riley S. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD006439.
- 108- Bisschops R, East JE, Hassan C, Hazewinkel Y, Kamiński MF, Neumann H, Pellisé M et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019. *Endoscopy* 2019; 51: 1155–1179.
- 109- East JE, Vleugels JL, Roelandt P, et al. Advanced endoscopic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technology review. *Endoscopy* 2016; 48:1029–45.
- 110- Rastogi A, Early DS, Gupta N et al. Randomized, controlled trial of standard-definition white-light, high-definition white-light, and narrow-band imaging colonoscopy for the detection of colon polyps and prediction of polyp histology. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 593–602.
- 111- Jin XF, Chai TH, Shi JW, et al. Meta-analysis for evaluating the accuracy of endoscopy with narrow band imaging in detecting colorectal adenomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(5):882–7.
- 112- Rex DK, Clodfelter R, Rahmani F, et al. Narrow-band imaging versus white light for the detection of proximal colon serrated lesions: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2016; 83:166–71.
- 113- Subramanian V, Mannath J, Hawkey CJ, et al. High definition colonoscopy vs. standard video endoscopy for the detection of colonic polyps: a meta-analysis. *Endoscopy* 2011; 43:499–505.
- 114- Nagorni A, Bjelakovic G, Petrovic B. Narrow band imaging versus conventional white light colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD008361.
- 115- Dinesen L, Chua TJ, Kaffes AJ. Meta-analysis of narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 604–

- 11.
- 116- Omata F, Ohde S, Deshpande GA et al. Image-enhanced, chromo, and cap-assisted colonoscopy for improving adenoma/neoplasia detection rate: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 222–237
- 117- Pasha SF, Leighton JA, Das A et al. Comparison of the yield and miss rate of narrow band imaging and white light endoscopy in patients undergoing screening or surveillance colonoscopy: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 363-70.
- 118- Pioche M, Denis A, Allescher HD et al. Impact of 2 generational improvements in colonoscopes on adenoma miss rates: results of a prospective randomized multicenter tandem study. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 107–116.
- 119- Zimmermann-Fraedrich K, Groth S, Sehner S et al. Effects of two instrument- generation changes on adenoma detection rate during screening colonoscopy: results from a prospective randomized comparative study. *Endoscopy* 2018; 50: 878–885.
- 120- Atkinson NSS, Ket S, Bassett P et al. Narrow-band imaging for detection of neoplasia at colonoscopy: a meta-analysis of data from individual patients in randomized controlled trials. *Gastroenterology* 2019; 157: 462–471.
- 121- Kidambi TD, Terdiman JP, El-Nachef N et al. Effect of i-scan electronic chromoendoscopy on detection of adenomas during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 701–708.
- 122- Triadafilopoulos G, Li J. A pilot study to assess the safety and efficacy of the third eye retrograde auxiliary imaging system during colonoscopy. *Endoscopy* 2008;40(6):478–82.
- 123- Siersema PD, Rastogi A, Leufkens AM, Akerman PA, Azzouzi K, Rothstein RI, et al. Retrograde-viewing device improves adenoma detection rate in colonoscopies for surveillance and diagnostic workup. *World Journal of Gastroenterology* 2012; 18(26):3400–8.
- 124- Brand EC, Dik VK, van Oijen MGH et al. Missed adenomas with behind-folds visualizing colonoscopy technologies compared with standard colonoscopy: a pooled analysis of 3 randomized back-to-back tandem colonoscopy studies. *Gastrointest Endosc* 2017 Aug;86(2):376-385.e2.
- 125- Gralnek IM, Carr-Locke DL, Segol O, et al. Comparison of standard forwardviewing mode versus ultrawide-viewing mode of a novel colonoscopy platform: a prospective, multicenter study in the detection of simulated polyps in an in vitro colon model (with video). *Gastrointestinal Endoscopy* 2013;77(3):472–9.
- 126- Hassan C, Senore C, Radaelli F, et al. Full-spectrum (FUSE) versus standard forward-viewing colonoscopy in an organised colorectal cancer screening programme. *Gut* 2017; 66:1949–55.
- 127- Aziz M, Desai M, Hassan S, et al. Improving serrated adenoma detection rate in the colon by electronic chromoendoscopy and distal attachment: systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2019; 90:721–31.e1.
- 128- Biecker E, Floer M, Heinecke A, et al. Novel endocuff-assisted colonoscopy significantly increases the polyp detection rate: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:413–8. 16.
- 129- Floer M, Biecker E, Fitzlaff R, et al. Higher adenoma detection rates with endocuff assisted colonoscopy - a randomized controlled multicenter trial. *PLoS One* 2014; 9:e114267
- 130- van Doorn SC, van der Vlugt M, Depla A, et al. Adenoma detection with Endocuff colonoscopy versus conventional colonoscopy: a multicentre randomised controlled trial. *Gut* 2017; 66:438–45.
- 131- Facciorusso A, Del Prete V, Buccino RV et al. Comparative efficacy of colonoscope distal attachment devices in increasing rates of adenoma detection: a network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1209 – 1219.e9.
- 132- Ngu WS, Bevan R, Tsiamoulos ZP, et al. Improved adenoma detection with endocuff vision: the ADENOMA randomised controlled trial. *Gut* 2019; 68:280–8.
- 133- Rex DK, Kessler WR, Sagi SV, et al. Impact of a ring-fitted cap on insertion time and adenoma detection: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2020;91(1):115–20.
- 134- Tada M, Katoh S, Kohli Y, et al. On the dye spraying method in colonofiberscopy. *Endoscopy* 1977;8(2):70–4.
- 135- Lesne A, Rouquette O, Touzet S et al. Adenoma detection with bluewater infusion colonoscopy: a randomized trial. *Endoscopy* 2017; 49: 765–775.
- 136- Hurt C, Ramaraj R, Farr A, et al. Feasibility and economic assessment of chromocolonoscopy for detection of proximal serrated neoplasia within a population-based colorectal cancer screening programme (CONSCOP): an open-label, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4:364–75.
- 137- Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA et al. Endoscopic Removal of Colorectal Lesions-Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Pratice Guideline .Gastroenterology.* 2020 Mar;158(4):1095-1129.
- 138- Parikh ND, Chaptini L, Njei B, Laine L. Diagnosis of Sessile Serrated adenomas/polyps With Image-Enhanced Endoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis.

- Endoscopy.2016 Aug;48(8):731-9.
- 139- Bouwens MW, de Ridder R, Masclee AA et al. Optical diagnosis of colorectal polyps using high-definition i-scan: an educational experience. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4334–4343
- 140- Teixeira CR, Torresini RS, Canali C et al. Endoscopic Classification of the Capillary-Vessel Pattern of Colorectal Lesions by Spectral Estimation Technology and Magnifying Zoom Imaging. *Gastrointest Endosc.* 2009 Mar;69(3 Pt 2):750-6.
- 141- Dos Santos CE, Perez HJ, Monkemuller K et al. Observer agreement for diagnosis of colorectal lesions with analysis of the vascular pattern by image-enhanced endoscopy. *Endosc Int Open* 2015; 3: E240–E245
- 142- Repici A, Ciscato C, Correale L et al. Narrow-band imaging International Colorectal Endoscopic classification to predict polyp histology: REDEFINE (with videos). *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 479–486.e3 Epub 2016 Feb 27.
- 143- Kumar S, Fioritto A, Mitani A, et al. Optical biopsy of sessile serrated adenomas: do these lesions resemble hyperplastic polyps under narrow-band imaging? *Gastrointest Endosc* 2013; 78:902–9.
- 144- IJspeert JE, Bastiaansen BA, van Leerdam ME et al. Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. *Gut* 2016; 65: 963–970.
- 145- JE IJ, Tutein Nolthenius CJ, Kuipers EJ, et al. CT-colonography vs. colonoscopy for detection of high-risk sessile serrated polyps. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:516–22.
- 146- Reumkens A, Rondagh EJA, Bakker CM et al. Post-colonoscopy complications: a systematic review, time trends, and meta-analysis of population-based studies. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1092– 1101.
- 147- Laiyemo AO, Murphy G, Sansbury LB et al. Hyperplastic polyps and the risk of adenoma recurrence in the polyp prevention trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;LB, Wang Z, Albert PS, Marcus PM, Schoen RE, Cross AJ, Schatzkin A, Lanza E. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Feb;7(2):192-7.
- 148- Djinbachian R, Dubé A-J, Durand M et al. Adherence to post-polypectomy surveillance guidelines: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2019; 51: 673–683.
- 149- Robertson DJ, Burke CA, Welch HG et al. Using the results of a baseline and a surveillance colonoscopy to predict recurrent adenomas with high-risk characteristics. *Ann Intern Med.* 2009 Jul 21;151(2):103-9.
- 150- Morelli MS, Glowinski EA, Cynthia RJ et al. Yield of the second surveillance colonoscopy based on the results of the index and first surveillance colonoscopies. *Endoscopy.* 2013. Oct;45(10):821-6.
- 151- Imperiale TF Juluri R, Sherer EA et al. A risk index for advanced neoplasia on the second surveillance colonoscopy in patients with previous adenomatous polyps. *Gastrointest Endosc.*2014. 2014 Sep;80(3):471-8.
- 152- Park HW, Han S, Lee JY et al. Probability of high-risk colorectal neoplasm recurrence based on the results of two previous colonoscopies. *Dig Dis Sci* 2015. 2015 Jan;60(1):226-33.
- 153- He X, Hang D, Wu K, Nayor J , Drew D A, Giovannucci EL, Ogino S, Chan AT, Song M. Long-term Risk of Colorectal Cancer After Removal of Conventional Adenomas and Serrated Polyps. *Gastroenterology.* 2020 Mar;158(4):852-86.
- 154- Sano W, Fujimori T, Ichikawa K, et al. Clinical and endoscopic evaluations of sessile serrated adenoma/polyps with cytological dysplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:1454–60.
- 155- Bettington M, Walker N, Rosty C, et al. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. *Gut* 2017; 66:97–106.
- 156- Liu C, Bettington ML, Walker NI, et al. CpG island methylation in sessile serrated adenomas increases with age, indicating lower risk of malignancy in young patients. *Gastroenterology* 2018; 155:1362–5.e2.
- 157- Bettington M, Brown I, Rosty C, et al. Sessile serrated adenomas in young patients may have limited risk of malignant progression. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53(3):e113–6.
- 158- Ensari A, Bosman FT and Offerhaus GJA. The serrated polyp: getting it right! *J Clin Pathol.* 2010 Aug;63(8):665-8.
- 159- Ensari A, Bilezikçi B, Carneiro F, et al. Serrated polyps of the colon: how reproducible is their classification? *Virchows Arch.* 2012 Nov;461(5):495-504.
- 160- Tate DJ, Desomer L, Klein A, et al. Adenoma recurrence after piecemeal colonic EMR is predictable: the Sydney EMR recurrence tool. *Gastrointest Endosc* 2017; 85:647–56.
- 161- Desomer L, Tutticci N, Tate DJ et al. A standardized imaging protocol is accurate in detecting recurrence after EMR. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 518–526
- 162- Kandel P, Brand EC, Pelt J et al. Endoscopic scar assessment after colorectal endoscopic mucosal resection scars: when is biopsy necessary (EMR Scar Assessment Project for Endoscope (ESCAPE) trial). *Gut* 2019; 68: 1633–1641
- 163- Crowder CD, Sweet K, Lehman A, et al. Serrated polyposis is an underdiagnosed and unclear syndrome: the surgical pathologist has a role in improving detection.

- Am J Surg Pathol 2012; 36:1178–85.
- 164- Lockett M, Atkin WS. Hyperplastic polyposis: prevalence and cancer risk. *Gut* 2001;49 (Suppl 1):A4.
- 165- Orlowska J. Hyperplastic polyposis syndrome and the risk of colorectal cancer. *Gut*. 2012; 61:470–1.
- 166- Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW (2015) ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb; 110(2): 223–263.
- 167- Biswas S, Ellis AJ, Guy R, et al. High prevalence of hyperplastic polyposis syndrome (serrated polyposis) in the NHS bowel cancer screening programme. *Gut* 2013;62:475.
- 168- Moreira L, Pellisé M, Carballal S, et al. High prevalence of serrated polyposis syndrome in FIT-based colorectal cancer screening programmes. *Gut* 2013; 62:476–7.
- 169- Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, et al. Hereditary CRC guidelines eDelphi consensus group. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/ United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut* 2020; 69:411–444.
- 170- Wu Y, Mullin A, Stoitia A. Clinical predictors for sessile serrated polyposis syndrome: A case control study. *World J Gastrointest Endosc* 2017 September 16; 9(9): 464-470
- 171- Rivero-Sanchez L, Lopez-Ceron M, Carballal S, et al. Reassessment colonoscopy to diagnose serrated polyposis syndrome in a colorectal cancer screening population. *Endoscopy* 2017; 49:44–53.
- 172- van Herwaarden YJ, Versteegen MH, Dura P, et al. Low prevalence of serrated polyposis syndrome in screening populations: a systematic review. *Endoscopy* 2015; 47:1043–9.
- 173- Ijspeert JEG, Bevan R, Senore C, et al. Detection rate of serrated polyps and serrated polyposis syndrome in colorectal cancer screening cohorts: a European overview. *Gut* 2016; 0:1-8.
- 174- Edelstein DL, Axilbund JE, Hylind LM, et al. Serrated polyposis: rapid and relentless development of colorectal neoplasia. *Gut* 2013; 62:404–8.
- 175- Ijspeert JE, Rana SA, Atkinson NS, et al. Clinical risk factors of colorectal cancer in patients with serrated polyposis syndrome: a multicentre cohort analysis. *Gut* 2017; 66:278–84.
- 176- Orlowska J. Hyperplastic polyposis syndrome and the risk of colorectal cancer. *Gut*. 2012; 61:470–1.
- 177- Jasperson KW, Kanth P, Kirchoff AC et al. Serrated polyposis: colonic phenotype, extracolonic features, and familial risk in a large cohort. *Dis Colon Rectum* 2013; 56:1211-1216.
- 178- Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut* 2010; 59:1094–100,
- 179- Edelstein DL, Cruz-Correa M, Soto-Salgado M et al. Risk of Colorectal and Other Cancers in Patients With Serrated Polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:1697-99.
- 180- Win AK, Walters RJ, Buchanan DD, et al. Cancer risk of relative patients with serrated polyposis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:770.
- 181- Carballal S, Rodríguez-Alcalde D, Moreira L, et al. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: a large multicentre study. *Gut* 2016; 65:1829–37.
- 182- MacPhail ME, Thygesen SB, Patel N, et al. Endoscopic control of polyp burden and expansion of surveillance intervals in serrated polyposis syndrome. *Gastrointest Endosc* 2019; 90:96–100.
- 183- Bleijenberg AG, Ijspeert JE, van Herwaarden YJ, et al. Personalised surveillance for serrated polyposis syndrome: results from a prospective 5-year international cohort study. *Gut* 2020;69:112–21.
- 184- Rosty C, Buchanan DD, Walsh MD, et al. Phenotype and polyp landscape in serrated polyposis syndrome: a series of 100 patients from genetics clinics. *Am J Surg Pathol* 2012; 36:876–82.
- 185- Hazewinkel Y, Reitsma JB, Nagengast FM, et al. Extracolonic cancer risk in patients with serrated polyposis syndrome and their first-degree relatives. *Fam Cancer* 2013; 12:669–73.
- 186- Chow E, Lipton L, Lynch E, et al. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology* 2006; 131:30e9.
- 187- Lage P, Cravo M, Sousa R, et al. Management of Portuguese patients with hyperplastic polyposis and screening of at-risk first-degree relatives: a contribution for future guidelines based on a clinical study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1779e84.
- 188- Oquiena S, Guerra A, Pueyo A, et al. Serrated polyposis: prospective study of first-degree relatives. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25:28–32.
- 189- Boparai KS, Dekker E, van Noesel CJM. Hyperplastic polyposis syndrome: endoscopic imaging, phenotypic characteristics and molecular pathways. *Hered Cancer Clin Pract*. 2012; 10(Suppl 2): A19.
- 190- Boparai KS, Dekker E, Polak MM, et al. A serrated colorectal cancer pathway predominates over the classic WNT pathway in patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Am J Pathol* 2011;178(6):2700–2707.
- 191- He EY, Wyld L, Sloane MA, et al. The molecular characteristics of colonic neoplasms in serrated polyposis:

- a systematic review and meta-analysis. *J Pathol Clin Res* 2016; 2:127–37
- 192- Buchanan DD, Clendenning M, Zhuoer L, et al. Lack of evidence for germline RNF43 mutations in patients with serrated polyposis syndrome from a large multinational study. *Gut* 2017 Jun;66(6):1170-1172.
- 193- Gala MK, Mizukami Y, Le LP, et al. Germline mutations in oncogene-induced senescence pathways are associated with multiple sessile serrated adenomas. *Gastroenterology* 2014; 146:520–9.
- 194- Taupin D, Lam W, Rangiah D, et al. A deleterious RNF43 germline mutation in a severely affected serrated polyposis kindred. *Hum Genome Var* 2015; 2:15013.
- 195- Yann HHN, Lay JCW, Ho SL, et al. RNF 43 germline and somatic mutation in somatic neoplastic pathway and its association with BRAF mutation. *GUT* 2017; 66:1645.
- 196- Mersch J, Brown N, Pirzadeth-Miller S et al. Prevalence of Variant Reclassification Following Hereditary Cancer Genetic Testing. *JAMA* 2018 Sep 25; 320(12):1266-1274.
- 197- Slavin T, Van Tongeren L, Behrendt C et al. The effects of genomic germline variants: Variation in rate of reclassification by ancestry. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(10):1059-1066.
- 198- David K, Best R, Brenman L et al. Patient re-contact after revision of genomic test results: points to consider- a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (AVMG). *Genet Med* 2019;21:769-771.
- 199- Biller LH, Ukaegbu C, Dhingra TG, et al. A Multi-Institutional Cohort of Therapy-Associated Polyposis in Childhood and Young Adulthood Cancer Survivors. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2020 Mar;13(3):291-98
- 200- Rigter LS, Spaander MCW, Aleman BMP, et al. High prevalence of advanced colorectal neoplasia and serrated polyposis syndrome in Hodgkin lymphoma survivors. *Cancer*. 2019 Mar 15;125(6):990-99.
- 201- van Eggermond AM, Schaapveld M, Janus CP, et al. Infradiaphragmatic irradiation and high procarbazine doses increase colorectal cancer risk in Hodgkin lymphoma survivors. *Br J Cancer*. 2017;117: 306-14.
- 202- Saiki H, Nishida T, Yamamoto M, et al. Frequency of coexistent carcinoma in sessile serrated adenoma/polyps and traditional serrated adenomas removed by endoscopic resection. *Endosc int Open*, 2016 Apr;4(4):E451-8.
- 203- Hazewinkel Y, Tytgat KM, van Eeden S, et al. Incidence of colonic neoplasia in patients with serrated polyposis syndrome who undergo annual endoscopic surveillance. *Gastroenterology* 2014; 147:88–95.
- 204- Knabe M, Behrens A, Ell C, Tannapfel, Pohl J. Endoscopic Management for Patients With Serrated Polyposis Syndrome Is Feasible and Effective: A Prospective Observational Study at a Tertiary Centre. *Z Gastroenterol* 2014 Aug;52(8):802-6
- 205- Rodríguez-Alcalde D, Carballal S, Moreira L, et al. High incidence of advanced colorectal neoplasia during endoscopic surveillance in serrated polyposis syndrome. *Endoscopy* 2019; 51:142–51
- 206- MacPhail ME, Thygesen SB, Patel N, et al. Endoscopic control of polyp burden and expansion of surveillance intervals in serrated polyposis syndrome. *Gastrointest Endosc* 2019; 90:96–100.
- 207- Boparai K S, van den Broek FJC, van Eeden S, et al. Increased Polyp Detection Using Narrow Band Imaging Compared With High Resolution Endoscopy in Patients With Hyperplastic Polyposis Syndrome. *Endoscopy*. 2011 Aug;43(8):676-82
- 208- Hazewinkel Y, Tytgat KM, van Leerdam M E, et al. Narrow-band Imaging for the Detection of Polyps in Patients With Serrated Polyposis Syndrome: A Multicenter, Randomized, Back-To-Back Trial. *Gastrointest Endosc*. 2015 Mar;81(3):531-8
- 209- López-Vicente J, Rodríguez-Alcalde D, Hernández L et al. Panchromoendoscopy increases detection of polyps in patients with serrated polyposis syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2016– 2023.e6
- 210- Rivero-Sánchez L, López Vicente J, Hernandez Villalba L et al. Endocuff-assisted colonoscopy for surveillance of serrated polyposis syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy* 2019; 51: 637–645.
- 211- Bleijenberg AGC, IJspeert JEG, Carballal S, et al. Low Incidence of Advanced Neoplasia in Serrated Polyposis Syndrome After (Sub) total Colectomy: Results of a 5-Year International Prospective Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2019; 114:1512–1519.

Adriana Vaz Safatle-Ribeiro

Tradução espanhol: Luis Caro e

Márcio Roberto Facanali Júnior

Sandra Canseco

Introdução

A avaliação endoscópica do intestino delgado é imperativa nas síndromes hereditárias intestinais, como na síndrome de Peutz-Jeghers e na Polipose Adenomatosa Familiar. A vigilância através da enteroscopia faz parte do arsenal diagnóstico ⁵. Porém, o diagnóstico nem sempre é fácil e a abordagem terapêutica pode ser ainda mais complexa, já que o intestino delgado mede aproximadamente 5 a 7 metros em extensão.

Pacientes com poliposes podem também apresentar complicações como sangramento gastrointestinal e obstrução intestinal devido à intussuscepção. Não raramente, a enteroscopia assistida por balão (EAB), seja de balão único ou duplo, evidencia pólipos com erosão na superfície e com sinal de sangramento recente. Nestes casos, a conduta endoscópica através de polipectomia pode evitar o tratamento cirúrgico ⁹.

Indicações e contraindicações da enteroscopia

A polipose gastrointestinal representa uma das indicações mais importantes da enteroscopia. Tanto a cápsula endoscópica (CE) como a enteroscopia assistida por *overtube* (EAO), seja por balões ou pela técnica espiral, são consideradas estratégias fundamentais nas condutas diagnóstica

e terapêutica. Por ser método não invasivo, a CE é geralmente indicada para rastreamento e a EAO, para procedimento terapêutico.

Quanto às contraindicações, afecções que impossibilitam a transposição do enteroscópio, seja por via anterógrada ou retrógrada, correspondem à principal delas. Na suspeita de suboclusão intestinal, deve-se evitar a CE. Diante da suspeita de perfuração, a enteroscopia também deve ser evitada. Pacientes com varizes de esôfago representam uma contraindicação relativa, porém, diante da necessidade, dá-se preferência aos métodos de EAO com balões ao invés da EAO espiral ⁸.

1. Na Polipose Adenomatosa Familiar (PAF)

A PAF representa uma síndrome de câncer colorretal autossômica dominante, decorrente da mutação germinativa do gene *adenomatous polyposis coli* (APC) no cromossomo 5q21. Adicionalmente ao câncer colorretal, os pacientes apresentam risco até 300 vezes maior que a população geral de desenvolver adenocarcinoma de duodeno e da ampola de Vater ³⁵. Seguimento endoscópico com biópsia é necessário nestes pacientes, já que muitas vezes a mucosa aparentemente normal pode conter



Figura 1: Múltiplas lesões adenomatosas duodenais em paciente com PAF.

adenoma. Cromoendoscopia deve ser realizada para aprimorar a detecção de lesões (Figuras 1 e 2).

O risco global de displasia de alto grau ou carcinoma duodenal em pacientes com PAF aos 50 anos de idade é estimada em aproximadamente 15,2%⁵. Tais dados ressaltam a necessidade de vigilância endoscópica perene, além de táticas de prevenção e tratamento para estes pacientes^{5,11,14,39}.

O desenvolvimento de adenomas avançados duodenais, descritos como aqueles maiores do que 10 mm, ou com presença de displasia de alto grau; bem como a polipose duodenal avançada (Estadio III e IV de Spigelman) são eventos clínicos importantes em pacientes com PAF³⁵.

Na região duodenal peri-ampular, sabe-se que a CE não representa o método ideal de avaliação, sendo a acurácia inferior ao exame de visão endoscópica frontal^{27,47}. Da mesma maneira, a estimativa de tamanho do pólipó pela CE representa outra limitação²⁸.

Assim, a ESGE recomenda vigilância endoscópica do intestino delgado proximal através de endoscópios de visão frontal e lateral na mesma investigação (forte recomendação, moderada qualidade de evidência)²⁴.

Para a abordagem dos pólipos de jejuno e íleo, faz-se necessário o conhecimento da associação entre intensidade da polipose duodenal e a presença destas lesões mais distais^{4,36}.

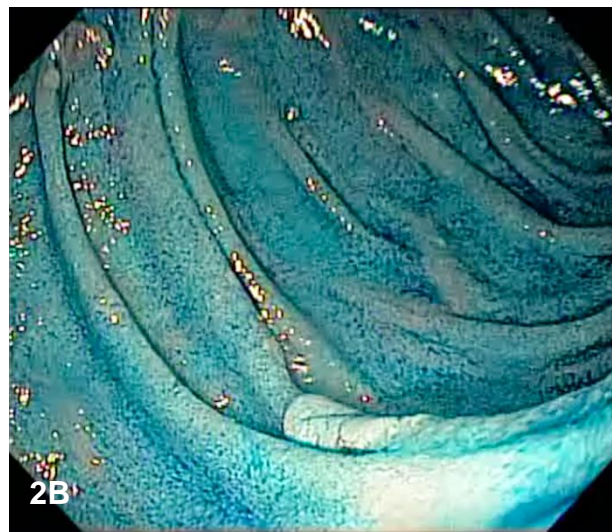
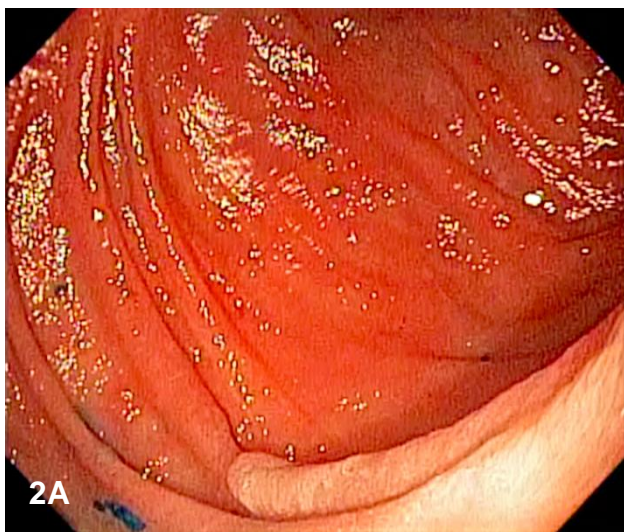


Figura 2: Paciente com PAF. A: Lesão adenomatosa de quarta porção duodenal; B: Lesão com realce à cromoscopia com índigo-carmin.

Apesar da CE ter maior sensibilidade na detecção de pólipos distais (jejuno e íleo) quando comparada à ERM, este método parece ser melhor na localização e na determinação do tamanho do pólipos ^{7,47}.

Contudo, a importância clínica de se detectar pólipos distais é incerta, considerando-se a baixa frequência de adenomas avançados e de carcinoma jejunal ou ileal nestes pacientes ³².

Na PAF, os pólipos de jejuno e íleo podem ser encontrados em 40% a 70% dos pacientes. Como já dito anteriormente, deve-se ressaltar a associação entre intensidade da polipose duodenal e a presença de lesões mais distais ^{4,36}.

Pouca evidência há a respeito do uso de EAO em pacientes com PAF ^{2,17,20}. Alguns autores relatam que, caso os pólipos identificados pela CE ou por técnicas de imagem sejam maiores que 1 cm, a EAO deva ser indicada para realização de biópsias ou mesmo para ressecção endoscópica ^{12,27}. Contudo, nos pacientes com PAF e anatomia alterada com reconstrução em Y de Roux, por exemplo, após procedimento de Whipple, a EAO está indicada para diagnóstico e terapêutica do segmento de delgado excluído ¹⁶.

Estudos em pacientes com PAF baseados na abordagem do intestino delgado com CE têm demonstrado a presença de pólipos jejunais em até 87% dos casos ^{2,12,14}. Entretanto, quando comparada à EAO, a CE tem mostrado subestimar o tamanho das lesões, além da impossibilidade da confirmação histopatológica e realização de terapêutica endoscópica ^{17,19}.

A prevalência de polipose jejunal em pacientes com adenomatose duodenal avançada em experiência no nosso grupo, avaliada pela EAO, foi de 83,33%, sendo as lesões encontradas adenomas tubulares com displasia de baixo grau localizadas no jejuno

proximal ^{6,41}. Estes dados são comparáveis com a prevalência de 90% de pólipos jejunais reportados em outros estudos, onde foi utilizada EAO em pacientes com PAF ^{2,19}. Contudo, não há consenso sobre a utilidade de vigilância desta parte do trato gastrointestinal em doentes com PAF, ou na modalidade de diagnóstico preferido neste cenário.

Deve-se ressaltar que o risco de desenvolvimento de adenocarcinoma no intestino delgado não é restrito ao duodeno.

Assim, casos de adenocarcinoma jejunal em pacientes que não foram submetidos à avaliação por EAO prévia têm sido descritos na literatura. Ruys et al descreveram três pacientes com PAF com idade entre 57 e 71 anos que apresentaram doença duodenal avançada e adenocarcinoma jejunal, sendo dois destes de prognóstico desfavorável ³². Adenomas no jejuno não são encontrados em pacientes sem adenomas no duodeno e, por outro lado, a maioria dos casos de adenocarcinoma jejunal reportados na literatura foram descritos em pacientes Spigelman IV ^{4,32,36}. Considerando-se que pacientes com polipose duodenal Spigelman III e IV são potencialmente cirúrgicos, EAO pode ser indicada de forma individualizada neste subgrupo de doentes na avaliação da extensão do acometimento jejunal.

De acordo com a recomendação da ESGE, quando a investigação do intestino delgado estiver indicada, esta deve ser feita inicialmente através da CE ou de métodos de imagem. Contudo, a relevância clínica de achados ainda está por ser demonstrada (fraca recomendação, moderada qualidade de evidência) ²⁴.

Diante da necessidade terapêutica, EAO pode ser indicada. Lesões adenomatosas menores que 5 mm podem ser ressecadas com pinça de biópsia, porém lesões maiores e com depressão central devem ser submetidas à mucosectomia. Por outro lado, lesões

maiores que 2 cm devem ser excisadas através de dissecação endoscópica da submucosa ¹³.

2. Na Síndrome de Peutz-Jeghers

A síndrome de Peutz-Jeghers caracteriza-se pela presença de pólipos hamartomatosos no trato digestivo, com preponderância para o intestino delgado e pigmentação de melanina em regiões mucocutâneas. Está relacionada à mutação do gene LKB1, localizado no cromossoma 19, responsável pela enzima serina-treonina quinase, que, em condições normais, tem efeito supressor tumoral. Em geral, os pólipos são múltiplos e variam em número e tamanho. São mais comuns no intestino delgado e menos frequentes no estômago e no cólon ^{3,15}.

O pólipos hamartomatoso é considerado benigno, contudo está associado à maior risco de adenocarcinoma no intestino delgado. Não se sabe se originam destes ou de adenomas associados.

O rastreamento do intestino delgado em pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers deve ser feito com intuito de diminuir o número de pólipos e de suas complicações. Com o avançar da idade, deve-se também focar na detecção de lesões pré-malignas e malignas ^{3,15}.

Em uma pequena série, demonstrou-se que a ressonância magnética e EDB têm rendimento diagnóstico comparável em pólipos maiores que 15 mm, no entanto, EDB tem a vantagem de intervenção terapêutica ¹⁰.

A Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) recomenda o rastreamento através de métodos não invasivos, como CE e/ou enterografia por ressonância magnética (ERM) nos pacientes com síndrome de

Peutz-Jeghers (forte recomendação, moderada qualidade de evidência) ²⁴.

Nos pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers, o uso da CE diagnóstica quando comparada com a EAO, tem vantagem com relação à taxa de exame completo do intestino delgado. Em contrapartida, alguns estudos demonstram maior número de falsos negativos com a CE ^{30,38}. Em pacientes com cirurgias prévias, deve-se dar preferência à EAO.

Pólipos maiores que 15 mm apresentam maior risco de intussuscepção e obstrução intestinal, devendo então ser removidos ^{45,46}. A ESGE recomenda EAO para ressecção dos pólipos maiores que 10 - 15 mm, diagnosticados pela CE (forte recomendação, moderada qualidade de evidência) ²⁴.

O rastreamento do intestino delgado está indicado na infância e, quando diagnosticados, os pólipos devem ser ressecados endoscopicamente (Figura 3). Desta maneira, tal conduta diminui as ressecções intestinais com intuito de se evitar a síndrome do intestino curto.

Quando o pólipos for muito grande para ressecção através da EAO, a enteroscopia intra-operatória com aparelhos convencionais pode ser indicada para polipectomia ou para orientar a enterectomia ³¹. Em casos complexos, com múltiplos pólipos grandes e ressecções intestinais prévias, a EAO e assistida por laparoscopia representa método alternativo para lise de bridas e polipectomias num único procedimento, mesmo que este procedimento possa durar algumas horas ³¹.

Numa tentativa de se reduzir o número de pólipos, prevenir intussuscepção e evitar a laparotomia, Sakamoto et al, em 2011, sugeriram uma estratégia de tratamento endoscópico para pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers ³⁴. Estes autores indicam uma primeira sessão combinada, tanto pela

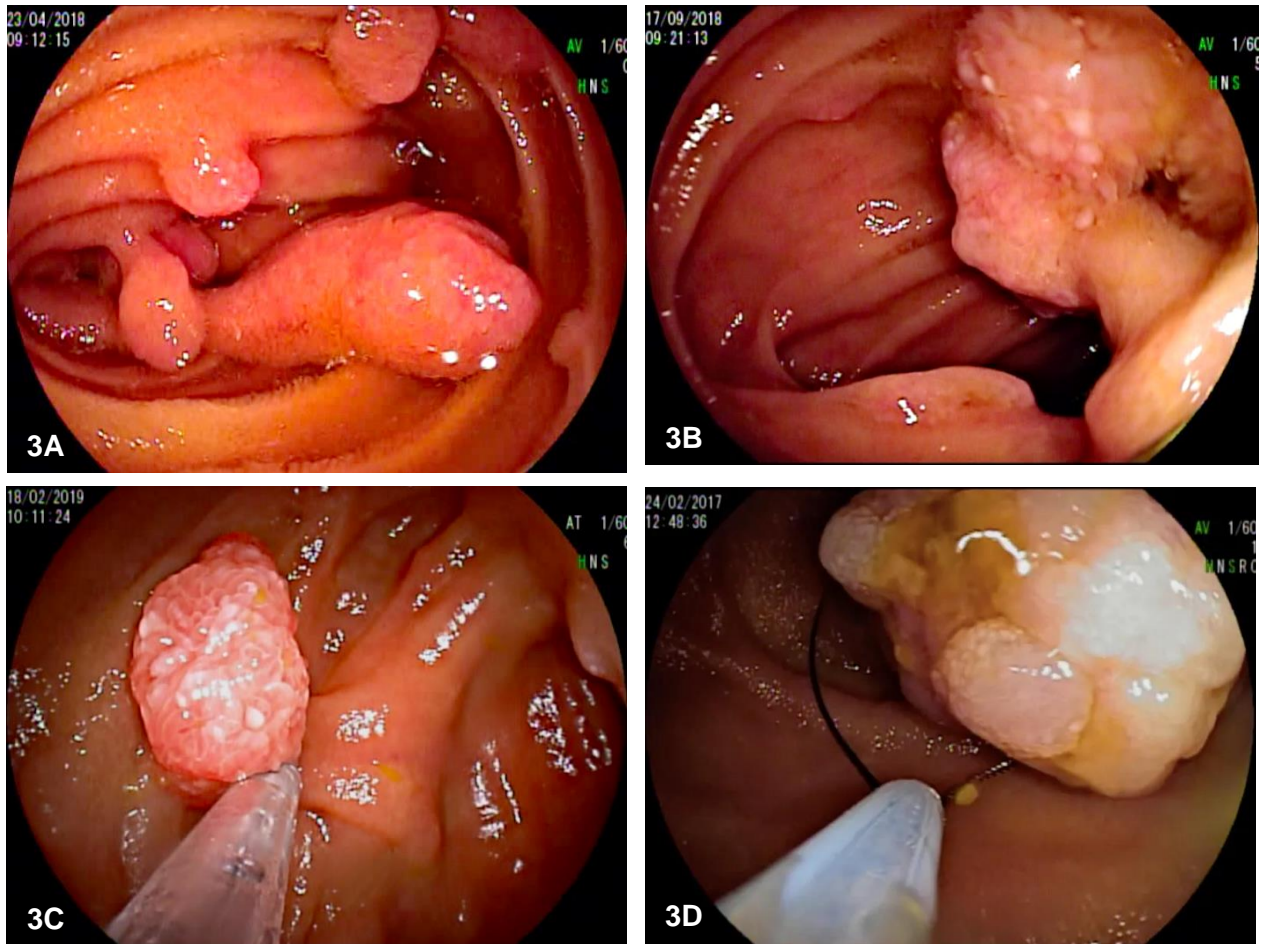


Figura 3A, B, C e D: Imagens endoscópicas de pólipos jejunais em pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers. C e D: demonstram ainda a injeção de solução salina no pedículo e a polipectomia de pólipos pediculados através de alça diatérmica.

via oral como pela anal. Orientam usar o *cap* transparente na ponta do aparelho para facilitar e tornar o procedimento mais seguro, já que este diminui a necessidade de insuflação e mantém a visão endoscópica com distância fixa entre a ponta do aparelho e a lesão alvo. Quando os pólipos forem visualizados, a forma, tamanho e localização devem ser cuidadosamente avaliados. Caso vários pólipos sejam diagnosticados, sugerem tratar inicialmente os pólipos com diâmetro maior que 20 mm e depois os pólipos entre 5 mm e 10 mm. Contudo, quando na presença de múltiplos pólipos num segmento estreito, pólipos pequenos ao redor devem ser ressecados antes do pólipo maior. Alça

de polipectomia deve ser utilizada na ressecção dos pólipos maiores que 5 mm. Antes da polipectomia, injeção salina com epinefrina e índigo-carmin é feita na submucosa do pedículo e na base do pólipo para evitar sangramento e injúria térmica de camadas profundas. A menos que esteja evidente a ausência de pólipos no íleo, a rota anal é a de escolha, pois pólipos maiores ressecados por via oral podem, ao se deslocarem, impactarem sobre os pólipos distais e causarem intussuscepção. Assim, para prevenir intussuscepção, os pólipos maiores devem ser tratados em ordem e por via anal. Recomendam ainda que somente os pólipos maiores que 30 mm sejam recuperados para

histologia em decorrência do baixo risco de malignidade. Pólipos que não requerem estudo histológico podem ser tratados com clipe para que ocorra necrose por isquemia, não necessitando sua recuperação. Não havendo necessidade de recuperação, muitos pólipos podem ser retirados numa única sessão. Por outro lado, caso todos os pólipos grandes não sejam ressecados numa sessão, outro exame endoscópico deve ser realizado em intervalo curto de até 6 meses. Dependendo da localização dos pólipos, uma nova sessão combinada (rotas oral e anal) deve ser feita para retirada do maior número possível de pólipos. Em casos com muita aderência, EAO e assistida por laparoscopia deve ser realizada. Seguimento endoscópico deve ser anual após todos os pólipos grandes terem sido ressecados ³⁴.

A ressecção endoscópica com imersão em água através de EAO representa outra estratégia para pólipos grandes, uma vez que a água permite uma visualização adequada da base do pólipo, facilitando a polipectomia ²⁶.

Complicações

Quanto às limitações e complicações, é importante saber que numa pequena porcentagem, a CE pode não visualizar a porção mais distal do íleo. Além disso, em um pequeno grupo de pacientes com lesões maiores, mesmo sem sintomas ou sinais de obstrução, ela pode ficar retida. Como a maioria dos pacientes é submetida à ressecção cirúrgica, a cápsula de patência não é recomendada pela diretriz europeia ²⁴.

A EAO representa método terapêutico seguro tanto em adultos, como em crianças, ^{23,34,43,44} contudo, complicações como pancreatite, sangramento e síndrome pós-polipectomia podem ocorrer (< 1% a > 6,5%) ^{1,8,18,19,22}. Na EAO diagnóstica, estas taxas são menores, contudo, no exame terapêutico, elas são maiores, especialmente

a perfuração durante a polipectomia de pólipos grandes. É necessário mencionar que pacientes com anatomia alterada, também representam um grupo com maior taxa de perfuração. Procedimentos longos via anterógrada, com múltiplas passagens do *overtube* pela região duodenal estão associados a maior risco de pancreatite e até mesmo à hiperamilasemia. Sangramento após polipectomias pode ser evitado com a colocação de cliques hemostáticos ou *endoloop* ^{8,37}.

Considerações finais

CE representa um método alternativo para diagnóstico de síndromes polipoides hereditárias com acometimento do intestino delgado, mas não é recomendada para lesões obstrutivas suspeitas e para um subgrupo de pacientes com anatomia alterada, especialmente para aqueles com segmento de intestino delgado excluído.

Por outro lado, EAO é considerado um método invasivo, porém seguro. Permite um diagnóstico histológico definitivo e procedimentos terapêuticos ^{25,33}. Para minimizar os riscos de EAO, algumas recomendações devem ser seguidas, como sedação com suporte anestésico, fluoroscopia para procedimentos terapêuticos em pacientes com anatomia alterada e insuflação com dióxido de carbono ^{8,21,37}. A informação adequada sobre a história do paciente, incluindo o uso de medicamentos, cirurgia abdominal prévia e resultados anteriores de estudos radiológicos, pode reduzir as complicações ¹⁹. O conhecimento de como se evitar os riscos de perfuração e sangramento e como manejá-los, especialmente durante procedimentos terapêuticos, é essencial para realizar uma boa técnica ^{8,29}.

Conclusões

Com o aprimoramento das técnicas de enteroscopia foi possível obter um grande avanço tanto no diagnóstico como na estratégia terapêutica

de pacientes com síndromes polipoides hereditárias acometendo jejuno e íleo, devendo-se reservar o procedimento cirúrgico e a enteroscopia intraoperatória para casos excepcionais.

Referências

1. Aktas H, de Ridder L, Haringsma J, et al. Complications of single-balloon enteroscopy: a prospective evaluation of 166 procedures. *Endoscopy*. 2010;42(5):365-8.
2. Alderlieste YA, Rauws EA, Mathus-Vliegen EM et al. Prospective enteroscopic evaluation of jejunal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis and advanced duodenal polyposis. *Fam Cancer* 2013; 12: 51-6.
3. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59: 975-86.
4. Burke CA, Santisi J, Church J et al. The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1498-502.
5. Campos FG, Sulbaran M, Safatle-Ribeiro AV, Martinez CA. Duodenal adenoma surveillance in patients with familial adenomatous polyposis. *World J Gastrointest Endosc*. 2015; 7(10):950-9.
6. Campos FG, Martínez CAR, Sulbaran M, Bustamante-Lopez LA, Safatle-Ribeiro AV. Upper gastrointestinal neoplasia in familial adenomatous polyposis: prevalence, endoscopic features and management. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(4):734-744.
7. Caspari R, von Falkenhausen M, Krautmacher C et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance imaging for the detection of polyps of the small intestine in patients with familial adenomatous polyposis or with Peutz-Jeghers' syndrome. *Endoscopy* 2004; 36:1054-9.
8. Chavalitthamrong D, Adler DG, Draganov PV. Complications of enteroscopy: how to avoid them and manage them when they arise. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015; 25(1): 83-95.
9. Gao H, van Lier MG, Poley JW et al. Endoscopic therapy of small-bowel polyps by double-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:768-73.
10. Goverde A, Korsche SE, Wagner A, et al. Small-bowel Surveillance in Patients With Peutz-Jeghers Syndrome: Comparing Magnetic Resonance Enteroclysis and Double Balloon Enteroscopy. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(4):e27-e33.
11. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD et al. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10-year prospective study. *Gut* 2002; 50: 636-41.
12. Gunther U, Bojarski C, Buhr HJ et al. Capsule endoscopy in small-bowel surveillance of patients with hereditary polyposis syndromes. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 1377-82.
13. Iida M, Sakamoto H, Miura Y, et al. Jejunal endoscopic submucosal dissection is feasible using the pocket-creation method and balloon-assisted endoscopy. *Endoscopy*. 2018;50(9):931-932.
14. Koornstra JJ. Small bowel endoscopy in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 359-68.
15. Korsche SE, Dewint P, Kuipers EJ et al. Small bowel endoscopy and Peutz-Jeghers syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 263-78.
16. Langers AM, De Vos tot Nederveen Cappel WH, Veenendaal RA et al. Double balloon endoscopy for detection of small-bowel adenomas in familial adenomatous polyposis after pancreaticoduodenectomy according to Whipple. *Endoscopy* 2008; 40:773-4.
17. Matsumoto T, Esaki M, Yanaru-Fujisawa R et al. Small-intestinal involvement in familial adenomatous polyposis: evaluation by double-balloon endoscopy and intraoperative enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 911-9.
18. Mensink PB, Haringsma K, Yamada Y et al. Diagnostic yield of double-balloon enteroscopy: a multicenter survey. *Endoscopy* 2007;39: 613-615.
19. Monkemuller K, Fry LC, Ebert M et al. Feasibility of double-balloon enteroscopy-assisted chromoendoscopy of the small bowel in patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2007; 39: 52-7.
20. Möschler O, May A, Müller MK, et al. Complications in and performance of double-balloon enteroscopy (DBE): results from a large prospective DBE database in Germany. *Endoscopy*. 2011;43(6):484-9.
21. Nishizawa T, Suzuki H, Fujimoto A, et al. Effects of carbon dioxide insufflation in balloon-assisted enteroscopy: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(1):11-7.
22. Odagiri H, Matsui H, Fushimi K, et al. Factors associated with perforation related to diagnostic balloon-assisted enteroscopy: analysis of a national inpatient database in Japan. *Endoscopy*. 2015;47(2):143-6.
23. Ohmiya N, Nakamura M, Takenaka H et al. Management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome by using enteroclysis, double-balloon enteroscopy, and videocapsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1209-16.
24. Pennazio M et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment

- of small bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 352-76.
25. Pennazio M, Venezia L, Cortegoso Valdivia P, Rondonotti E. Device-assisted enteroscopy: An update on techniques, clinical indications and safety. *Dig Liver Dis*. 2019 Jul;51(7):934-943. Review.
 26. Pennazio M, Venezia L, Gambella A, et al. Underwater endoscopic mucosal resection of a large jejunal polyp by single-balloon enteroscopy in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Liver Dis*. 2019;51(1):170-172.
 27. Plum N, May A, Manner H et al. Small-bowel diagnosis in patients with familial adenomatous polyposis: comparison of push enteroscopy, capsule endoscopy, ileoscopy, and enteroclysis. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 339-46.
 28. Postgate A, Tekkis P, Fitzpatrick A et al. The impact of experience on polyp detection and sizing accuracy at capsule endoscopy: implications for training from an animal model study. *Endoscopy* 2008; 40: 496-501.
 29. Purchiaroni F, Nakajima T, Sakamoto T, et al. Over-The-Scope-Clip pre-mounted onto a double balloon enteroscope for fast and successful closure of post-EMR jejunal perforation: case report. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):152.
 30. Rahmi G, Samaha E, Lorenceau-Savale C et al. Small bowel polypectomy by double balloon enteroscopy: Correlation with prior capsule endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 219-25.
 31. Ross AS, Dye C, Prachand VN. Laparoscopic-assisted double-balloon enteroscopy for small-bowel polyp surveillance and treatment in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc*. 2006;64(6):984-8.
 32. Ruys AT, Alderlieste YA, Gouma DJ et al. Jejunal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:731-3.
 33. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U Jr. Impact of enteroscopy on diagnosis and management of small bowel tumors. *Chin J Cancer Res*. 2020;32(3):319-333.
 34. Sakamoto H, Yamamoto H, Hayashi Y, Yano T, Miyata T, Nishimura N, Shinhata H, Sato H, Sunada K, Sugano K. Nonsurgical management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypectomy by using double-balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011;74(2):328-33.
 35. Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol* 2004; 22: 493-8.
 36. Schulmann K, Hollerbach S, Kraus K et al. Feasibility and diagnostic utility of video capsule endoscopy for the detection of small bowel polyps in patients with hereditary polyposis syndromes. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 27-37.
 37. Skinner M, Peter S, Wilcox CM, Mönkemüller K. Diagnostic and therapeutic utility of double-balloon enteroscopy for obscure GI bleeding in patients with surgically altered upper GI anatomy. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(1):181-6.
 38. Soares J, Lopes L, Vilas BG et al. Wireless capsule endoscopy for evaluation of phenotypic expression of small-bowel polyps in patients with Peutz-Jeghers syndrome and in symptomatic first-degree relatives. *Endoscopy* 2004; 36: 1060-6.
 39. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;2:783-5.
 40. Sulbaran M, de Moura E, Bernardo W, Morais C, Oliveira J, Bustamante-Lopez L, Sakai P, Mönkemüller K, Safatle-Ribeiro A. Overtube-assisted enteroscopy and capsule endoscopy for the diagnosis of small-bowel polyps and tumors: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2016 Feb;4(2):E151-63.
 41. Sulbaran M, Campos FG, Ribeiro U, Jr., et al. Risk factors for advanced duodenal and ampullary adenomatosis in familial adenomatous polyposis: a prospective, single-center study. *Endosc Int Open*. 2018;6(5):E531–E540.
 42. Suzuki H, Yamada A, Watabe H, Kobayashi Y, Hirata Y, Yamaji Y, Yoshida H, Koike K. Successful treatment of early-stage jejunum adenocarcinoma by endoscopic mucosal resection using double-balloon endoscopy: a case report. *Diagn Ther Endosc* 2012;2012:521960.
 43. Torroni F, Romeo E, Rea F et al. Conservative approach in Peutz-Jeghers syndrome: Single-balloon enteroscopy and small bowel polypectomy. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 318-23.
 44. Urns AN, Martinello M, Rao P et al. Diagnostic and therapeutic utility of double-balloon enteroscopy in children. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 204-12.
 45. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance re- commendations. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1258-64.
 46. van Lier MG, Mathus-Vliegen EM, Wagner A et al. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 940-5.
 47. Wong RF, Tuteja AK, Haslem DS et al. Video capsule endoscopy compared with standard endoscopy for the evaluation of small-bowel polyps in persons with familial adenomatous polyposis (with video). *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 530-7.

Seção 4



Uniendo la Endoscopia
de las Américas

Câncer Gástrico Hereditário

Capítulo 13 – Carcinogênese gástrica e câncer gástrico hereditário.

Roseane V. Bicalho F. Assis

Rodrigo Santa Cruz Guindalini

Rafael A. Mosquera

Ulysses Ribeiro Júnior

Luciano A. Ferreira Bicalho - autor e tradutor para edição em espanhol

INTRODUÇÃO:

Apesar da redução global de sua incidência, o câncer gástrico (CG) permanece a quinta causa mais comum de neoplasia e a segunda causa mais comum de morte por câncer no mundo.¹ Sua incidência e mortalidade são altamente variáveis, dependendo da região do mundo analisada, sendo as mais altas taxas de incidência observadas em países da Ásia Oriental, Europa Oriental e Central, América Central e América do Sul.² Apesar da redução da incidência do câncer gástrico distal desde 1970, o câncer de origem proximal tem aumentado, principalmente no ocidente, sendo relatado aumento da incidência do adenocarcinoma de cárdia gástrico em cinco a seis vezes em países desenvolvidos, com variações em diferentes locais geográficos, raciais e grupos socioeconômicos.³

A maioria dos tumores de estômago são adenocarcinomas (90%), que são neoplasias malignas de origem epitelial. Tumores não-epiteliais do estômago incluem predominantemente linfomas e tumores mesenquimais. Adenocarcinomas gástricos representam um grupo biologicamente e geneticamente heterogêneo de tumores com etiologias multifatoriais, tanto ambientais quanto genéticas. Eles são caracterizados pela ampla heterogeneidade morfológica em relação a padrões de arquitetura e crescimento, diferenciação celular, histogênese e patogênese molecular. Os principais

fatores de risco são infecção crônica por *H. pylori*, tabagismo, obesidade e fatores dietéticos, como alimentos preservados em sal (nitrosaminas). Apesar da maioria dos casos de CG ser de origem esporádica, a predisposição hereditária ao câncer tem o seu papel. Há evidências de agrupamento familiar em cerca de 10% dos casos e cerca de 1-3% dos cânceres gástricos estão vinculados a uma síndrome de predisposição hereditária, das quais o principal tipo é a síndrome de câncer gástrico difuso hereditário (CGDH).^{4,5}

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DO ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

Uma das classificações histológicas mais comumente utilizadas de carcinoma gástrico é a classificação de Laurén, na qual classifica-se os tumores em tipos intestinal, difuso, misto e indeterminado:⁶

1- Adenocarcinoma gástrico do tipo Intestinal: corresponde ao adenocarcinoma bem diferenciado, responsável por cerca de 54% dos casos de CG, com evolução natural a partir do desenvolvimento da gastrite crônica, atrofia gástrica, metaplasia intestinal e displasia, conforme modelo sugerido por Correa em 1995.⁷ (Figura 1). Tem como fator carcinógeno principal a infecção gástrica pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*),⁸ na dependência de fatores ligados ao hospedeiro como fatores

Carcinogênese gástrica do adenocarcinoma do tipo intestinal: Cascata de Pelayo-Correa

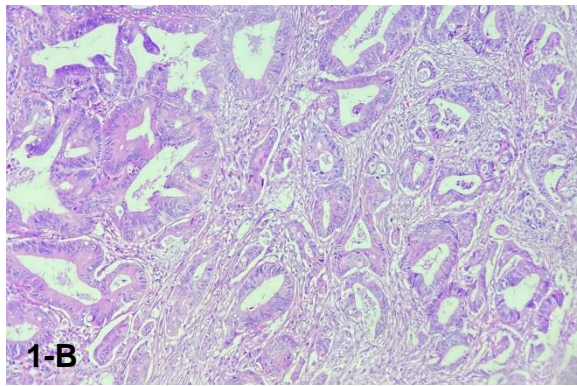
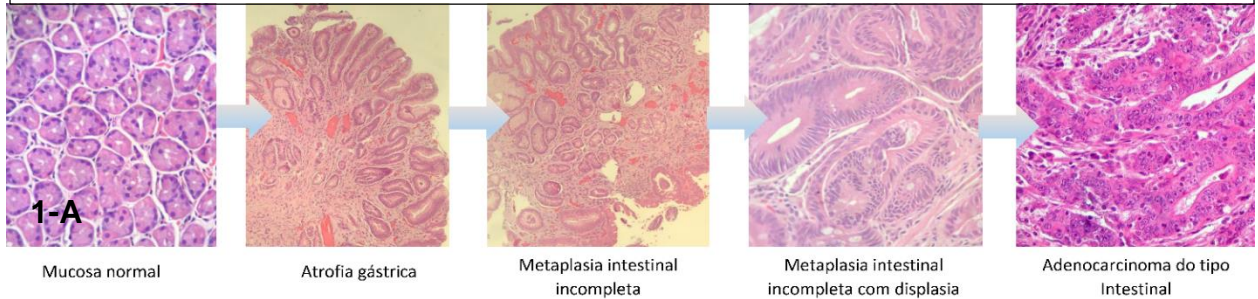


Figura 1 – Carcinogênese do adenocarcinoma do tipo intestinal.

A - Cascata de Pelayo Correa. Evolução para o adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal.⁷

B - Adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal. Cortesia: Laboratório Virchow – Vitória – ES – Brasil.

genéticos, dieta, estilo de vida e fatores externos ambientais. É mais comum em homens, negros e idosos, e é mais comum na parte distal do estômago. Nos últimos 30 anos, observa-se uma redução progressiva da sua incidência em países desenvolvidos, que pode ser atribuída à melhor conservação dos alimentos em refrigeração, com consequente redução da ingestão do sal e de conservantes e à redução da incidência da infecção pelo *H. pylori*, secundária à melhoria da higiene e saneamento básico.^{3,9}

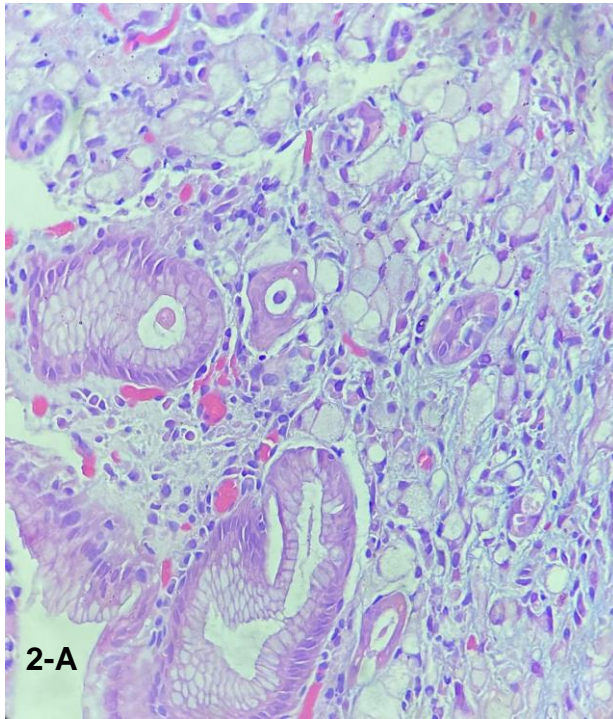
Ainda é controverso se podemos atribuir esta redução à erradicação do *H. pylori*, apesar deste microorganismo ser considerado um carcinógeno

do tipo I, desde 1994, pela International Agency for Research on Cancer (IARC).⁸

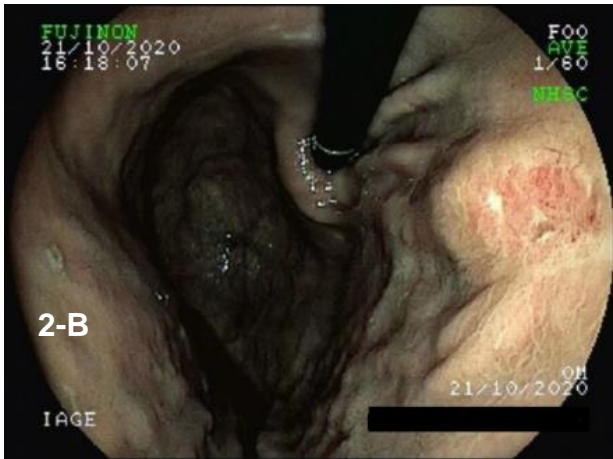
2 - Adenocarcinoma do tipo Difuso:

Responsável por cerca de 30% dos casos de câncer gástrico, corresponde ao adenocarcinoma do tipo indiferenciado (pouco diferenciado), podendo apresentar-se com ou sem células em anel de sinete (Figura 2), que predispõem ao maior risco de invasão profunda na parede gástrica. Ao contrário do CG tipo intestinal, sua incidência e fatores de risco não estão bem estabelecidos, sendo grande a heterogeneidade dos fenômenos epigenéticos. Não apresenta fatores predisponentes como metaplasia intestinal ou atrofia gástrica para sua evolução, o que dificulta sua vigilância preventiva. Tem incidência permanente, sendo a hereditariedade um fator etiológico relevante, além de mutações epigenéticas (mutações adquiridas com inativação da expressão genética ou fenotípica, sem alteração da sequência genética primária do DNA), onde o *H. pylori* também pode ser um fator desencadeante.

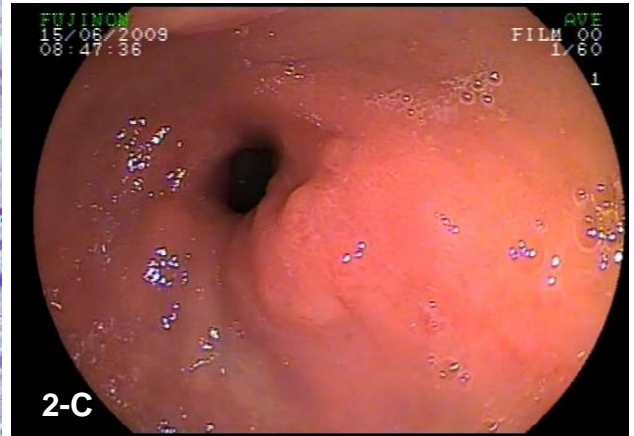
A ausência da imunoposição da proteína E-caderina ocorre exclusivamente no CGD, (em cerca de 50-70% dos casos), com algumas divergências sobre sua apresentação no fenótipo do tipo misto. A E-caderina se une a β , α e γ catenina formando o complexo caderina-catenina, crucial para a adesão celular, que estabelece e mantém a polaridade e integridade estrutural do tecido epitelial.^{10, 11, 12} É



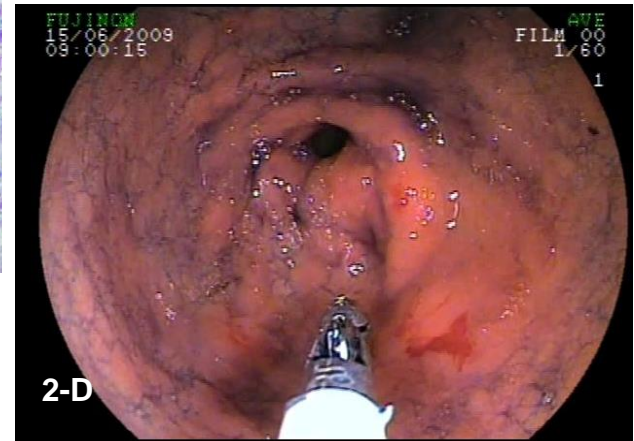
2-A



2-B



2-C



2-D

FIGURA 2-Adenocarcinoma difuso (indiferenciado) com células em anel de sinete.

2 A e B – Paciente feminina, 66 anos de idade: Adenocarcinoma indiferenciado infiltrativo em corpo gástrico proximal, com células em anel de sinete em corpo gástrico proximal e fundo gástrico.

2 C e D - Paciente masculino, 59 anos de idade: Adenocarcinoma indiferenciado intramucoso com células em anel de sinete em antro gástrico. (Cortesia: IAGE – Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia e Laboratório Virchow – Vitória – ES – Brasil)

responsável pela adesão intercelular, e sua perda induz ao crescimento desordenado das células, ocorrendo, muitas vezes, a partir de mutação do gene CDH1, que pode ser de origem epigenética (adquirida) no CGD esporádico ou através de mutação germinativa autossômica dominante na síndrome do câncer gástrico difuso hereditário (CGDH), que representa cerca de 1-3% dos casos de câncer gástrico. (Figura 3).

O câncer gástrico difuso é mais comum em jovens, no sexo feminino e predomina na porção proximal do estômago, mas pode apresentar-se também na porção distal (Figura 2). Tem prognóstico pior, com maior risco de metástase para linfonodos no câncer gástrico precoce, quando comparado ao tipo bem diferenciado, além de ser diagnosticado geralmente em fase mais avançada.¹⁰ Caracteriza-se predominantemente pelo maior risco de invasão da submucosa, com espessamento da parede gástrica,

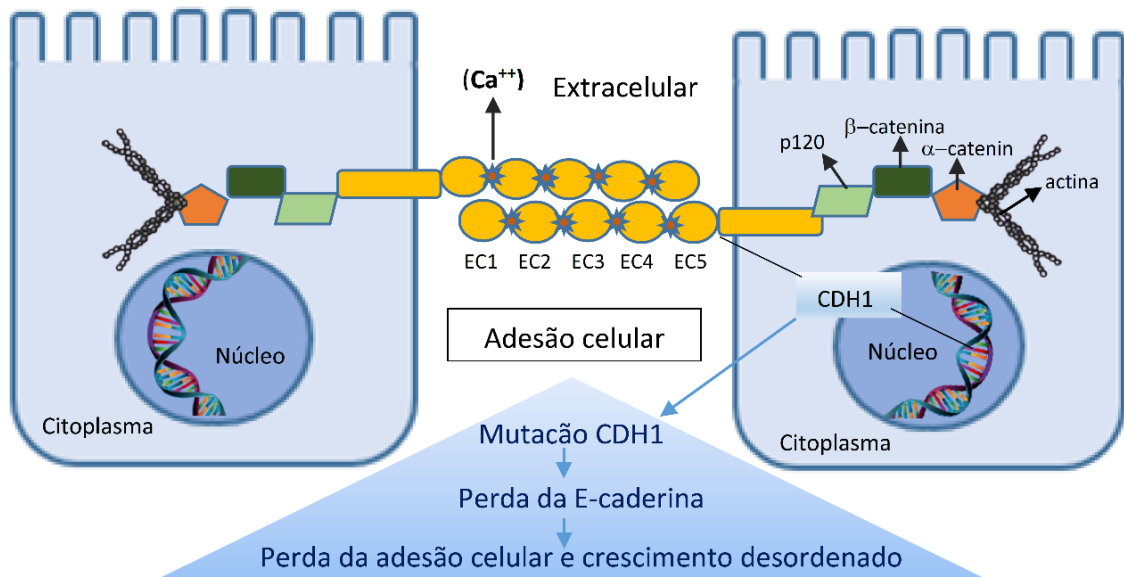


Figura 3 – CARCINOGENESE DO CÂNCER GÁSTRICO DIFUSO (CGD): o gene CDH1 é responsável pela produção da proteína E-caderina. A mutação do gene CDH1 de origem genética por transmissão autossômica dominante ou de origem epigenética, faz parte da gênese do CGD e sua inativação induz à perda da imunoposição da proteína E-caderina, que faz parte do complexo caderina-catenina e é responsável pela adesão celular. A ausência da função da proteína E-caderina, leva à perda da adesão celular, altera a apoptose e induz ao crescimento desordenado das células, levando ao câncer gástrico difuso. Arte gráfica: Bicalho F Assis, RV.

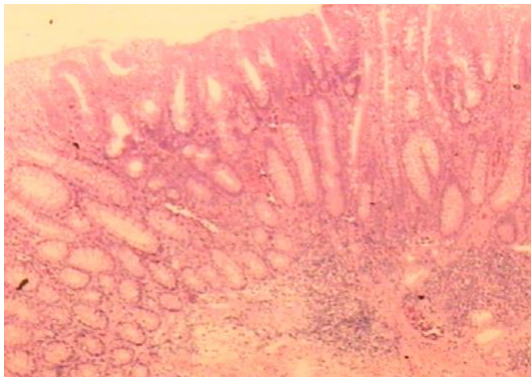


Figura 4 – Adenocarcinoma do tipo misto, com células em anel de sinete intramucoso de 5 mm em antro gástrico. Paciente feminina com idade de 39 anos. Imunohistoquímica perda da imunoposição da proteína E-caderina. Critérios clínicos para câncer gástrico difuso hereditário, sem mutação genética patogênica identificada (Cortesia: IAGE – Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia e Laboratório Virchow – Vitória – ES - Brasil).

sendo por vezes diagnosticado em fase avançada como linite plástica. Manifesta-se com redução da distensão gástrica, às vezes de difícil avaliação

endoscópica,¹⁰ com sensibilidade diagnóstica na endoscopia digestiva alta variável, entre 33 a 73%.¹³

Entretanto, uma análise minuciosa da mucosa com aparelho de alta resolução com luz branca, com insuflação e desinsuflação do estômago e análise cuidadosa das pregas, com biópsia dirigida em áreas suspeitas,¹⁰ além de novas técnicas diagnósticas em endoscopia digestiva, permitem o diagnóstico mais precoce e melhor avaliação da margem e extensão da lesão, como a cromoendoscopia com corante índigo carmin e ácido acético, ou virtual com NBI (*narrow-band imaging*), FICE, I-scan.¹⁴ A endomicroscopia confocal, com corante de acriflavina de aplicação tópica ou fluoresceína intravenosa, tem se mostrado promissora no diagnóstico precoce.¹⁴

O CGP indiferenciado, confinado à mucosa ou com invasão submucosa < 500mm, pode ser curado com a ressecção endoscópica com baixo índice de metástase para linfonodos. Gotoda e cols,

em 2000,¹⁶ demonstraram em 141 casos de câncer gástrico precoce indiferenciado intramucoso < 20 mm, sem invasão vascular e sem ulceração submetidos à mucosectomia, nenhum caso de metástase para linfonodos, com sobrevida de 5 anos de 96% em invasão da submucosa (sm1) e 99% para câncer precoce intramucoso indiferenciado < 2,0 cm e sem úlcera.¹⁶ A ressecção endoscópica curativa equivale à gastrectomia, seja pela ressecção completa por mucosectomia ou através da dissecação endoscópica da submucosa (ESD) com a expansão dos critérios da Classificação japonesa.¹⁷

3. Adenocarcinoma do tipo Misto: é responsável por cerca de 15% dos casos de câncer gástrico e possui prognóstico mais reservado. Apresenta-se sob forma de histologia mista, ou seja, tipo intestinal e difuso com células em anel de sinete, (Figura 4), geralmente com infiltração da parede gástrica. A presença de histologia tipo mista é considerada um fator de risco independente para acometimento de linfonodos, com aumento de 2.5 vezes do risco de metástase para linfonodos no câncer intramucoso, quando comparado ao tipo intestinal puro ($p < 0.05$). Entretanto, seu diagnóstico ocorre geralmente em estadió mais avançado, quando comparado aos outros dois tipos.¹⁸

CARCINOGENESE GÁSTRICA

A carcinogênese gástrica, assim como de outros órgãos, é um processo multifatorial complexo e de múltiplas etapas que, clinicamente, pode manifestar-se como gastrite, atrofia gástrica, metaplasia tipo intestinal, displasia de baixo e alto grau e, finalmente, como neoplasia maligna. Essas condições costumam ser sequenciais e ocorrem num período de muitos anos, como resultado da exposição a uma variedade de fatores endógenos e exógenos, assim como fatores ligados ao

hospedeiro. As principais consequências da ação de tais fatores são as mutações somáticas, como em oncogenes e genes supressores de tumores, que conferem às células vantagens seletivas de proliferação.¹⁹

Classificação molecular do câncer gástrico:

Com o objetivo de se conhecer melhor os mecanismos associados à carcinogênese gástrica, recentemente o projeto *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) propôs um sistema de Classificação molecular do câncer gástrico,²⁰ que dividiu o câncer gástrico em quatro subtipos:

- 1) **Tumores positivos para o vírus Epstein-Barr (EBV) (9%),** que apresentam mutações recorrentes em PIK3CA, hipermetilação extrema do DNA e amplificação de JAK2, CD274 (também conhecido como PD-L1) e PDCD1LG2 (também conhecido como PD-L2). HER 2 negativo, predominando em homens e em idade jovem;
- 2) **Tumores com instabilidade microsatélite (22%),** os quais mostram taxas elevadas de mutação, incluindo mutações em genes que codificam proteínas de vias de sinalização oncogênicas com potencial para desenvolvimento de terapia alvo. Representado pela Síndrome de Lynch: MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 ou por mutação epigenética do gene MLH1 secundária ao fenômeno de Hipermetilação das ilhas CPG;
- 3) **Tumores genomicamente estáveis (20%),** que são enriquecidos com a variante histológica difusa (73%) e mutações de RHOA e CDH1 ou fusões envolvendo proteínas GTPases ativadoras da família RHO;
- 4) **Tumores com instabilidade cromossômica (50%),** que mostram acentuada aneuploidia e amplificações focais de receptores tirosina-quinases.²⁰

Helicobacter pylori, vírus Epstein-barr e outros fatores de risco envolvidos na carcinogênese gástrica

O maior fator ambiental de risco para o adenocarcinoma tipo intestinal é a infecção pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), considerado um carcinógeno tipo I.^{8,21} É responsável por 80% dos casos de Câncer Gástrico.²¹ Uma metanálise em 2014 demonstrou que o risco de CG aumenta 3 a 6 vezes em indivíduos infectados pelo *H. pylori*.²² O impacto do *H. pylori* na carcinogênese está associado aos fatores ligados à sua virulência a um hospedeiro geneticamente suscetível, devido à presença e intensidade da expressão e tipos de *CagA* (*cytotoxic-associated gene A* - especialmente os tipos EPIYA-D e múltiplas cópias de EPIYA-C), genótipos da citotoxina A vacuolizante (*vacA*, tipo s1 / i1 / m1) e a intensidade de expressão da adesina de ligação ao antígeno do grupo sanguíneo (BabA, baixo produtor ou quimérico com BabB), além de fatores ambientais permissivos.^{23, 24} O gene *CagA* é um marcador da ilha de patogenicidade, presente em 60-70% nestas bactérias, responsável pela produção da oncoproteína *Cag A* (*cytotoxin-associated antigen A*), que induz à inflamação gástrica e resposta imunológica, com consequente alteração do TNF- α e citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β , Interleucina 8 (IL-8), interleucina 1 (IL-1).^{21, 23, 24, 25}

Para o diagnóstico da infecção gástrica pelo *H. pylori*, o Consenso de Maastricht V recomenda os seguintes métodos:

1-Testes invasivos: a endoscopia digestiva alta com biopsias do antro e corpo gástrico para teste de urease e histopatológico (H&E), possui alta sensibilidade no diagnóstico inicial e, eventualmente, a imunohistoquímica pode ser utilizada, após múltiplas biopsias negativas, na suspeita de baixo nível de infecção por este microorganismo (metaplasia intestinal extensa,

atrofia gástrica acentuada, linfoma de células B extranodal da zona marginal tipo MALT e outros); o teste de urease possui baixa sensibilidade para o controle de tratamento.

2- Testes não invasivos: o Teste Respiratório com ureia marcada com Carbono 13 é a melhor abordagem para o diagnóstico, com alta sensibilidade e especificidade, sendo o método de escolha para o controle de tratamento (o teste respiratório com C14 é menos utilizado por ser radiativo, não recomendado para crianças e gestantes); o teste sorológico possui alta sensibilidade para o diagnóstico, com desempenho variável de acordo com a região geográfica, recomendado apenas após sua validação regional e não deve ser utilizado para o controle de tratamento. O teste de antígeno fecal também pode ser utilizado.²¹

Está bem estabelecida a participação do *H. pylori* na carcinogênese gástrica, através da evolução natural da gastrite crônica, atrofia gástrica, metaplasia intestinal podendo evoluir para displasia (de baixo grau e posteriormente alto grau) e finalmente para o adenocarcinoma do tipo intestinal^{21, 25, 26} conforme descrito por Pelayo Correa em 1995.⁷ (Figura 1).

A metaplasia intestinal pode ser dos tipos: 1- Completa: Tipo I – células absorptivas, células de Paneth e células caliciformes produtoras de sialomucinas com fenótipo tipo intestino delgado ou 2- Incompleta: células colunares e caliciformes que secretam sialomucinas (Tipo II ou enterocólica) ou sulfomucinas (Tipo III ou colônica - distorção glandular proeminente e ausência de células de Paneth). A metaplasia intestinal incompleta é de maior risco para o CG, principalmente quando acomete o antro e corpo gástrico e mais de 20% da superfície mucosa, sendo a extensão da metaplasia intestinal o maior fator de risco de pré-malignidade.^{21, 25, 26}

Durante o processo de evolução da gastrite crônica, a atrofia da mucosa avança no sentido distal para o proximal (do piloro em direção à cárdia), conforme demonstrado em 1969 pela classificação endoscópica de Kimura & Takemoto (Endoscopy 1969; 1:87–97), podendo estabelecer um prognóstico para a evolução do câncer gástrico (Figura 5).

Proporcionalmente, o nível do Pepsinogênio I (PG-I) e a razão PGI/PGII diminuem com esta progressão, refletindo a correlação entre a gastrite atrófica crônica e a redução do nível sérico de pepsinogênio,^{21, 25, 26} demonstrando o maior risco de câncer gástrico. A dosagem do pepsinogênio é utilizada no Japão como método de seleção de pacientes para rastreamento do câncer gástrico precoce. Os valores de cutoff habituais são PGI ≤ 70ng/L e razão PGI/PGII ≤ 3.0, sendo os valores da razão superiores de alto risco de CG,^{21, 25, 26} pouco utilizado em nosso meio.

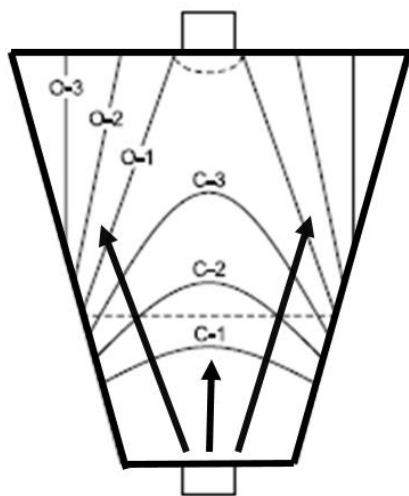


Figura 5 - classificação endoscópica de Kimura & Takemoto

O risco relativo (RR) de CG é maior em jovens infectados (RR = 9.29 em idade < ou = 29 anos e RR = 1.05 com idade ≥70 anos), conforme metanálise de Huang e cols em 1998.³⁴ É controverso o papel da erradicação do *H. pylori* na

prevenção do adenocarcinoma gástrico e se existe um ponto sem retorno.^{21, 25} Estudos recentes demonstram a possibilidade de redução da incidência do CG, principalmente do tipo intestinal, como citado em Metanálise de Rokkas e cols em 2007,²⁷ com evidências de benefício em longo prazo, em pacientes submetidos à erradicação deste microorganismo, mas apenas em pacientes com gastrite atrófica e não naqueles com metaplasia intestinal.²⁷

Duas metanálises de Fuccio e cols em 2007²⁸ e 2009²⁹, citadas pela diretriz da “European Society of Gastrointestinal Endoscopy” (ESGE) em 2012,²⁵ também demonstraram benefícios da erradicação do *H. pylori* na redução do câncer gástrico, de forma mais relevante em pacientes em estadios mais precoces da gastrite, antes do desenvolvimento da atrofia.²⁵ Na Coreia, um grande estudo prospectivo de Kim e cols em 2008, (média de seguimento de 9.4 anos) também demonstrou maior eficiência na redução da incidência do câncer gástrico com a erradicação do *H. pylori* antes do desenvolvimento da metaplasia intestinal.³⁰ Em 2011, uma metanálise de Wang J e cols.³¹ de 12 estudos com 2658 pacientes concluiu que a erradicação do *H. pylori* resulta em melhora da atrofia no corpo mas sem melhora no antro e ausência de efeito na metaplasia intestinal gástrica, como citado pelo Consenso de Maastricht V.²¹

Outros fatores também desempenham um papel na carcinogênese do adenocarcinoma do tipo intestinal, como estilo de vida, dieta rica em sal, nitritos e nitratos (encontrados em defumados e conservas, transformados em nitrosaminas após a ingestão), tabagismo e ingestão excessiva de álcool. Acentuadas citocinas anti-inflamatórias e pro-inflamatórias podem promover a progressão tumoral através da supressão local ou sistêmica da imunidade antitumoral do hospedeiro. Genes de Citocinas inflamatórias como TNF, interleucinas 1 (IL-1 α e IL-1 β) e IL-6 estimulam o crescimento e a

proliferação de células do câncer gástrico, sendo a IL-6 responsável também por acelerar a invasão de linfonodos e metástases. O Alfa-TNF tem seu papel controverso na progressão para metástases. Estes fatores podem, portanto, interagir entre si e com outros proporcionando a evolução natural para o adenocarcinoma gástrico.

O *Helicobacter pylori* e o vírus Epstein Barr também participam da carcinogênese do CG difuso

(CGD) esporádico, através de fenômenos epigenéticos. Um dos mecanismos para evolução para o CGD esporádico surge a partir de fenômenos epigenéticos, através da hipermetilação do gene CDH1 com consequente perda da expressão da proteína E-caderina ou através da hipermetilação do gene de reparo mismatch MLH1, ambos supressores tumorais, desencadeado pela incorporação de radicais metil (CH₃) na região promotora destes genes ao longo das sequências

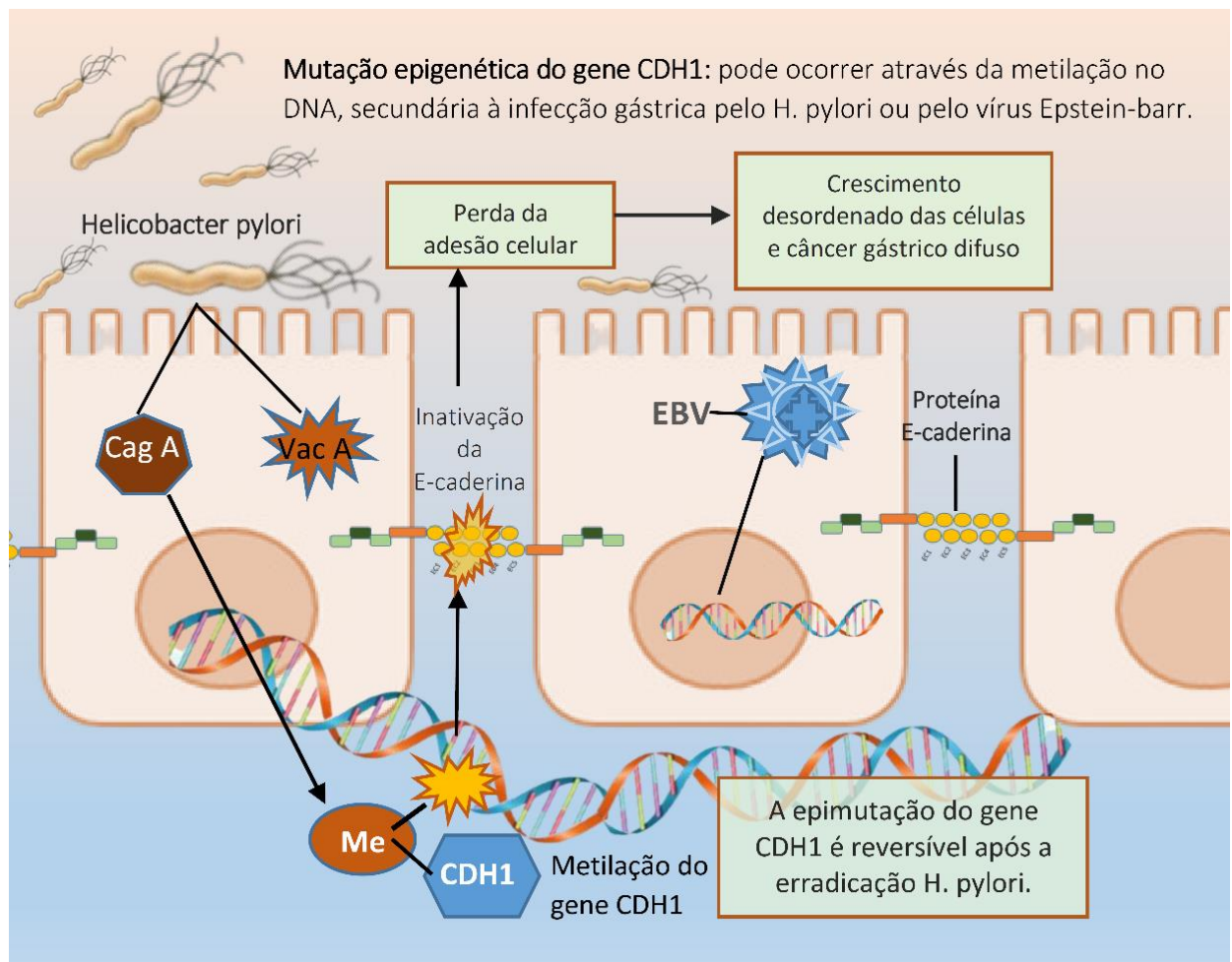


Figura 6- Participa o do *Helicobacter pylori* e do vírus Epstein-barr no câncer gástrico difuso. A carcinogênese gástrica pode ocorrer através do fenômeno epigenético da metila o do DNA no gene CDH1, secundário   virulência do *H. pylori* (Cag A, Vac A) ou ao vírus Epstein-barr (EBV). A inativa o do gene CDH1 induz   perda da fun o da proteína E-caderina, responsável pela adesão celular e apoptose, com consequente crescimento desordenado das células, podendo participar da gênese da gastrite de pregas alargadas e da evolu o para o câncer gástrico difuso. A epimuta o do gene CDH1   reversível após a erradica o do *H. pylori*. ^{10,11,32, 33,35,36} Arte gráfica: Bicalho F Assis, RV.

repetidas do DNA, denominadas ilhas CpG (CIMP - CpG island methylator phenotype), que determina o bloqueio de sua transcrição, podendo ocorrer pela perda da heterozigosidade (LOH), apesar de menos frequente.^{10, 11, 32} A mutação epigenética do gene CDH1 induz à perda da expressão da E-caderina, presente em 50 a 70% dos casos de CGD esporádica, sendo exclusiva o CGD.¹⁰ Estudos demonstram que a hipermetilação do gene CDH-1 é encontrada na maioria dos casos de pangastrite nodular e gastrite de pregas alargadas (gastrite hipertrófica) associadas ao *H. pylori*, consideradas particularmente de maior risco para o CGD, mais prevalente no corpo gástrico, podendo ser reversível após a erradicação do *H. pylori*.^{32, 33} (Figura 6).

O vírus Epstein Barr, presente em cerca de 90% da população, classificado como um carcinógeno do tipo I em 1997 pela IARC - *International Agency for Research on Cancer*, é responsável em média por 10% dos casos de CG (*Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma* - EBVaGC),^{35, 36} encontrado em áreas de displasia e de carcinoma gástrico.³⁷ Participa da carcinogênese do CGD esporádico^{38, 39} através da metilação do CDH1, p16 e MLH1 (CIMP), podendo desencadear atrofia gástrica acentuada e infiltrado linfocítico moderado a acentuado, embora o mecanismo exato ainda não esteja bem elucidado.³² (Figura 6).

Relaciona-se também às lesões e condições pré-malignas do CG do tipo intestinal.^{40, 41} Pode se apresentar ainda como '*gastric carcinoma with lymphoid stroma*' (GCLS), que inclui o carcinoma linfoepitelioma-like (LE-like).⁴² Há relatos da associação do Epstein-barr com a gastrite cística profunda (GCP), uma rara condição pré-maligna, caracterizada por hiperplasia polipoide e dilatação cística das glândulas gástricas que se estendem à submucosa do estômago.³⁷

Metanálise de Corso e cols, em 2012⁴³ demonstrou um predomínio da mutação *CDH1* em áreas de

baixo risco para GC ($p < 0,001$). Neste Estudo de 122 mutações germinativas *CDH1*, 87,5% surgiram em áreas de baixo risco,⁴³ sendo raramente encontradas no Japão ou Coréia, onde a incidência do câncer gástrico esporádico é alta.¹⁰

A mutação do gene p53 é a mais frequente no câncer gástrico do tipo intestinal, tanto em estadios precoce quanto avançado, ocorrendo em aproximadamente 50% dos casos. É menos frequente no tipo difuso, principalmente em estadios precoce, com tendência a ocorrer com a progressão da doença, como um sinal de mau prognóstico.^{32,44}

Em suma, o Consenso de Maastricht V concluiu que a erradicação do *H. pylori* resolve a resposta inflamatória em um período de 03 meses, reduz o Pepsinogênio II (1-2 meses) e previne as lesões pré-neoplásicas, podendo retardar ou interromper a progressão da atrofia, e, em alguns casos, podendo revertê-la em até 77.2% dos casos.

Portanto, há fortes evidências de que a erradicação do *H. pylori* reduz o risco de desenvolvimento de câncer gástrico, principalmente se o tratamento com erradicação ocorrer antes do desenvolvimento das lesões e condições pré-neoplásicas, sendo portanto mais eficaz em indivíduos infectados assintomáticos.^{21,22} Entretanto, conforme o Consenso de Maastricht V,²¹ apesar da comprovada eficácia da erradicação do *H. pylori* na prevenção do câncer gástrico, há baixo grau de evidências para realização de campanhas de prevenção, recomendada e custo-eficiente apenas em países com alta incidência do CG, ressaltando que a erradicação em massa pode aumentar a resistência antimicrobiana do *H. pylori* e de outros patógenos.²¹

CÂNCER GÁSTRICO HEREDITÁRIO

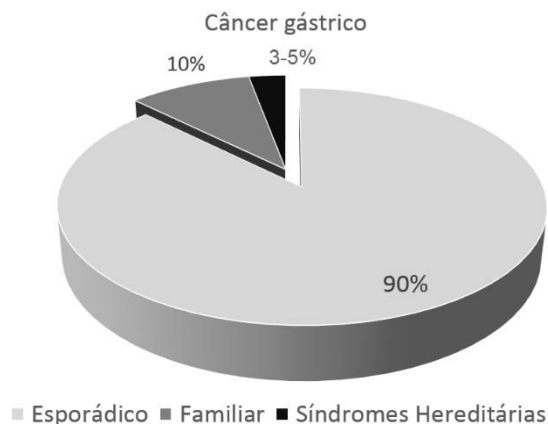


Gráfico 1

Cerca de 90% dos CGs são esporádicos, porém a agregação familiar é observada em aproximadamente 10% dos casos e 3 a 5% são associados às síndromes hereditárias conhecidas.⁴⁵ (Gráfico 1). Entre as formas hereditárias, as mutações germinativas no gene da E-caderina tipo 1 (*epithelial cadherin, CDH1*, OMIM# 192090) configuram o mecanismo genético mais importante identificado até o momento, seguido de mutações no gene *CTNNA1*,⁴⁶ que caracterizam a síndrome de câncer gástrico difuso hereditário (CGDH), responsável por 1-3% dos casos de CG. Outras síndromes que também estão associadas ao aumento de risco para CG são: síndrome GAPPS (*Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach*)⁴⁷ e o câncer gástrico familiar tipo intestinal.⁴⁵ As síndromes de Lynch (associada aos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* ou deleção do *EPCAM*), Li-Fraumeni (associada aos genes *TP53*), Peutz-Jeghers (associada ao gene *STK11*), Cowden (associada ao gene *PTEN*), polipose adenomatosa familiar (associada ao gene *APC*), polipose adenomatosa associada ao gene *MYH* e polipose juvenil (associada aos genes *SMAD4* e *BMPR1A*).^{3, 5, 45, 48} também estão associadas ao aumento do risco de Câncer gástrico. (Tabela 1)

* estas síndromes são abordadas em capítulos específicos neste livro.

A Diretriz sobre câncer gástrico do NCCN 2019 (National Comprehensive Cancer Network)⁴⁹ relata os seguintes critérios clínicos para avaliação de síndromes genéticas de alto risco em indivíduos que apresentam o câncer gástrico:

- Idade <40 anos;
- Antes da idade dos 50 anos com um parente de 1º ou 2º grau com CG;
- Em qualquer idade com 2 ou mais parentes de 1º ou 2º grau com CG; e câncer de mama, um destes antes da idade de 50 anos.
- Em qualquer idade, com uma história familiar de câncer de mama em um parente de 1º ou 2º grau diagnosticado antes dos 50 anos de idade;
- Em qualquer idade com história familiar de polipose juvenil ou polipose gastrointestinal ou de câncer associado à síndrome de Lynch.⁴⁹

Quanto à história familiar de câncer gástrico, a diretriz sobre câncer gástrico do NCCN 2019⁴⁹ recomenda investigação de síndromes de câncer hereditário na presença de um dos seguintes critérios clínicos:

- Mutação conhecida em um gene de susceptibilidade ao câncer gástrico em um parente próximo.
- CG em parente de primeiro ou segundo grau diagnosticado antes dos 40 anos de idade;
- CG em dois parentes de primeiro ou segundo grau, sendo um deles diagnosticado antes dos 50 anos de idade;
- CG em 3 parentes de primeiro ou segundo grau, independentemente da idade;
- CG e câncer de mama em um paciente com um diagnóstico antes dos 50 anos de idade, polipose juvenil ou polipose gastrointestinal em um parente próximo.⁴⁹

Síndromes	Genes	Casos com mutação associada %	Herança de transmissão	Câncer gástrico %	
Síndrome de câncer gástrico difuso hereditário	CDH1	45	Autossômica dominante	56-70	
Adenocarcinoma gástrico e síndrome de polipose proximal (GAPPS)	Gene desconhecido		Não determinado	Autossômica dominante	Não determinado
Câncer de cólon não polipose hereditário	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2		MSH2, ~60; MLH1, ~30; PMS2, MSH6, TGFBR2 e MLH3, ~10	Autossômica dominante	2-30
Síndrome de Peutz-Jeghers	STK11		70	Autossômica dominante	29
Polipose juvenil	SMADD4, BMPR1A		SMAD 4-10; BMPR1A 20-25	Autossômica dominante	21
Câncer de mama familiar	BRCA1, BRCA2		-	Autossômica dominante	5-5
Síndrome de Li-Fraumeni	TP53		70	Autossômica dominante	3.1-4.9
Polipose adenomatosa familiar	APC		<ou=90	Autossômica dominante	2.1-4.2
Polipose MYH-associada	MYH		~99	Autossômica dominante	Muito baixo

TABELA 1 – Síndromes Hereditárias que predisõem ao câncer gástrico, com características moleculares e fatores citogenéticos. Adaptado da Diretriz IGCLC - Internacional Gastric Cancer Linkage Consortium 2020 ⁵⁸.

SÍNDROME GAPPS

(Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach)

A Síndrome GAPPS - (Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach), adenocarcinoma gástrico e polipose proximal do estômago - descrita inicialmente em 2012 por Worthley e cols,⁴⁷ é uma condição de transmissão genética autossômica dominante, recentemente reconhecida como uma variante da polipose adenomatosa familiar (PAF), com um fenótipo

gástrico distinto, sob forma de polipose gástrica de glândulas fúndicas, com diâmetro <10 mm e em número >100, distribuídos por toda a área do corpo e fundo gástrico, poupando geralmente o antro, piloro e duodeno.⁴⁷

Após o desenvolvimento da polipose gástrica, o risco de câncer gástrico pode variar de 12-20%, com idade de apresentação variando de 23 a 75 anos de idade (em média aos 50 anos). A síndrome GAPPS é caracterizada por penetração genética incompleta, com relatos de pacientes idosos portadores da doença sem manifestações fenotípicas. A alteração genética identificada é uma mutação pontual nas células germinativas, na área

do gene promotor 1B do APC (“*Adenomatous Polyposis Coli*”). c.-191T>C, c.-192A>G e c.-195A>C.⁵⁰ A histologia destes pólipos é frequentemente de glândulas fúndicas, e, ocasionalmente, pólipos hiperplásicos, adenomatosos ou pólipos mistos. Nesta síndrome, de forma atípica, os pólipos de glândulas fúndicas podem apresentar áreas de displasia, displasia do tipo foveolar gástrico, com coloração positiva para MUC5AC e MUC6. Os pólipos com displasia evoluem para o câncer gástrico do tipo intestinal, geralmente restrito ao estômago proximal, poupando o antro e o piloro, sem evidência de polipose duodenal, câncer colorretal ou outras síndromes cancerígenas hereditárias associadas.⁵¹

Focos hiperproliferativos aberrantes (HPAPs - *hyperproliferative aberrant pits*) são considerados alterações histopatológicas iniciais no fenótipo da síndrome GAPPS, que manifestam-se como uma hiperproliferação desorganizada das glândulas oxínticas, envolvendo a região foveolar atenuada, originando as lesões polipóides. Juntamente com os pólipos de glândulas fúndicas com displasia "plana" multifocal, no contexto dos focos aberrantes, as lesões adenomatosas gástricas têm sido descritas, sugerindo a participação concomitante da sequência adenoma-carcinoma na gênese do CG.⁵¹

Critérios clínicos para o diagnóstico da síndrome GAPPS:

Os critérios clínicos foram propostos por Worthley e cols em 2012:⁴⁷

- 1- Pólipos gástricos restritos ao corpo e fundo, sem evidência de polipose duodenal ou colorretal
- 2- >100 pólipos recobrimdo o estômago proximal (“em carpete”) no caso índice ou > 30 pólipos no parente de primeiro grau de outro caso.
- 3- Histologia predominante de pólipos de glândulas fúndicas, alguns com displasia

(ou um membro da família com pólipos de glândulas fúndicas displásicos ou adenocarcinoma gástrico)

- 4- Um padrão de herança autossômico dominante
- 5- Exclusão de outras síndromes de polipose gástrica hereditária (*) e uso de inibidor de bomba de prótons (IBP)⁴⁷

(*) O diagnóstico de exclusão das síndromes de polipose gástrica hereditária com aumento do risco de câncer gástrico inclui: Polipose associada ao MUTYH, fenótipos de poliposes adenomatosas, polipose juvenil (BMPR1A ou SMAD4), poliposes hamartomatosas (Peutz-Jeghers – mutação STK1 e outras) e a síndrome de Cowden – (PTEN).⁵²

Eventualmente, pólipos hiperplásicos ou adenomatosos pequenos e em número <20 podem ser encontrados no cólon de membros familiares de pacientes com a síndrome GAPPS, sendo atribuído a uma proteção incompleta da atividade promotora IA do gene APC, não sendo entretanto incluído como fenótipo desta síndrome.⁵⁰

O aconselhamento genético é importante para a realização do teste genético em pacientes com suspeita desta síndrome. Considera-se o seguimento por endoscopia anual, com remoção dos pólipos, de forma individualizada.⁴⁷

CÂNCER GÁSTRICO FAMILIAL TIPO INTESTINAL

O câncer gástrico familiar tipo intestinal (CGFI) corresponde a uma síndrome de câncer hereditário, de transmissão genética autossômica dominante, sem polipose, caracterizada pelo aumento do risco de câncer gástrico do tipo intestinal, em vários indivíduos parentes de primeiro grau, com pelo menos um deles diagnosticado em idade jovem.

Até o momento, nenhuma mutação genética foi identificada.⁵³

Alguns critérios clínicos foram propostos pelo International Gastric Cancer Linkage Consortium para o diagnóstico desta síndrome, descritos em 1999, na presença de um dos seguintes fatores:⁵

- 2 ou mais casos de CG do tipo intestinal documentados em parentes de primeiro ou segundo grau, com pelo menos um deles diagnosticado antes dos 50 anos de idade.
- 3 ou mais casos de CG do tipo intestinal documentados em parentes de primeiro ou segundo grau, independentemente da idade do diagnóstico.⁵

Critérios individualizados foram propostos para regiões de alta incidência do CG como Japão e Portugal, baseados nos Critérios de Amsterdã para Síndrome de Lynch, incluindo todos os critérios abaixo:^{5, 53}

- Pelo menos 3 parentes com CG tipo intestinal, sendo um deles parentes de primeiro grau dos outros dois;
- Pelo menos duas gerações sucessivas devem ser acometidas,
- Um dos casos de CG diagnosticado antes dos 50 anos de idade

(*) Polipose adenomatosa familiar deve ser excluída, bem como outras síndromes genéticas.^{5, 45, 54}

Alguns estudos recentes têm buscado identificar as prováveis mutações genéticas causadoras desta síndrome, através da análise de genes sobrepostos com inserções/deleções, em painéis multigenes de teste genético next generation (NGS).⁵⁵ Mutações heterozigota no gene IL12RB1 tem sido descrita, mas ainda sem evidências clínicas suficientes.^{53, 56}

Estudo recente de 50 casos prováveis de CG Familiar tipo intestinal, com agregação familiar, em

uma região de alta incidência de CG na Toscana – Itália, a média de idade de diagnóstico foi de 71.8±8.0 anos (comparado com 47 casos de CG tipo intestinal esporádico e 17 casos de CGDH). O fenótipo mais prevalente foi de CG em 138 de 208 membros familiares (50 com câncer gástrico tipo intestinal e 88 parentes com CG de histologia desconhecida), seguido pelo câncer colorretal e de mama e outros menos frequentes. 43 variantes genéticas foram encontradas exclusivamente nestas famílias. 12 variantes em 11 pacientes com CGFI. Algumas variantes foram encontradas como PMS1 c.224C> T e menos 1 variantes prováveis potencialmente truncadas foram encontradas simultaneamente em SMAD4 e PRSS1. Pacientes com provável CGFI desenvolveram o CG pelo menos 10 anos antes e apresentavam mutação p53 mais comumente, sendo 38% com instabilidade microssatélite (MSI) e com mais variantes comuns do que os tumores esporádicos, propondo ser esta uma entidade clínica e molecular distintas, com acúmulo de variantes somáticas se apresentando mais precocemente, desencadeando MSI, sendo provável uma predisposição poligênica.⁵⁷

Mais estudos são necessários para identificar as mutações genéticas causadoras da Síndrome do Câncer gástrico familiar tipo intestinal, sendo o diagnóstico atualmente baseado nos critérios clínicos. O contexto da agregação familiar pode estar envolvido na etiopatogenia desta síndrome, sendo atualmente a erradicação do H pylori a estratégia ideal de prevenção.⁵³

CÂNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITÁRIO

O câncer gástrico difuso hereditário (CGDH) é uma síndrome de transmissão autossômica dominante, caracterizada por uma alta prevalência

de câncer gástrico difuso (CGD) e câncer de mama lobular (CML). A penetrância da mutação germinativa no gene *CDH1* é elevada,⁵⁸ sendo descritas mais de 100 mutações patogênicas neste gene.⁴⁶ Em 1964 Jones E.G. e colaboradores, observaram uma alta incidência de câncer gástrico em múltiplas gerações de uma família Maori, na Nova Zelândia, sugerindo uma transmissão genética autossômica dominante.⁵⁹ Em 1991, Shimoyama e Hirohashi demonstraram a diferença da expressão da E-caderina entre os tipos histológicos do câncer gástrico,⁶⁰ sendo confirmada a participação molecular da E-caderina na gênese do câncer gástrico difuso. Becker e cols,⁶¹ em 1994 identificaram mutação em 50% (13 de 26) dos casos de Câncer Gástrico Difuso, em 14% (1 de 7) do câncer misto e em apenas 2 de 20 casos de câncer do tipo intestinal.⁶¹ Estes estudos permitiram o reconhecimento do CGDH, descrito pela primeira vez, por Guilford e colaboradores em 1998,⁶² quando descreveram a mutação germline inativadora da proteína E-cadherina (no gene *CDH-1*) em 33 membros da primeira família Maori e, posteriormente em outras duas famílias Maori. Estes autores observaram o câncer gástrico a partir dos 20 anos de idade (em média aos 45 anos), com 90% dos indivíduos acometidos antes da idade de 65 anos, e com penetrância de 80%, confirmando a importância da mutação da E-caderina como base molecular do CGDH. (Figura 7).

Ainda em 1998, Gayther e cols.⁶³ identificaram a mutação germinativa da E-caderina em famílias com câncer gástrico difuso originadas da Europa, ausente nos múltiplos casos de câncer gástrico familiar do tipo intestinal.⁶³ Em 1999, foi relatado o primeiro caso de câncer lobular de mama (CLM) associado ao CGDH em portadores da mutação *CDH1*.⁶⁴ Ainda em 1999, Guilford e colaboradores descreveram a mutação da E-caderina em famílias de várias origens étnicas com síndrome de câncer gástrico difuso hereditário, confirmando sua

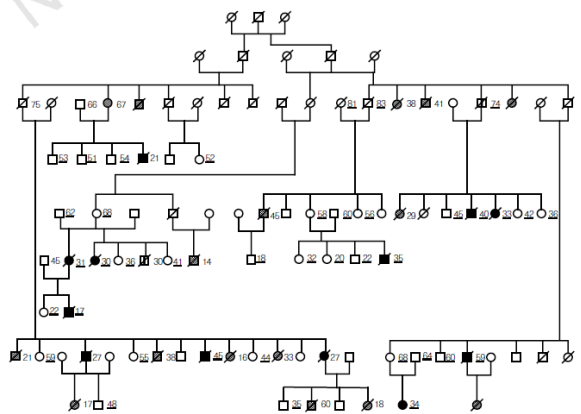


Figura 7 - Inativação da E-caderina em 33 membros da família Maori inicial com CGDH; Guilford P et al. Nature. 1998 Mar 26;392(6674):402-5

associação com o aumento do risco do CLM em idade precoce.⁶⁵

Stone e cols,⁴ em 1999, numa das séries iniciais, observaram em 106 pacientes com CG submetidos à análise da E-caderina, que 10 destes apresentavam história familiar de câncer gástrico e 96 eram esporádicos, e concluíram que menos de 3% destes casos de CG se apresentam sob forma de mutação autossômica dominante de origem hereditária.⁴ Atualmente, estima-se que o CGDH tenha uma incidência populacional mundial de 5 a 10 por 100.000 nascimentos. A maioria dos casos de CGDH confirmados são causados por mutações da linhagem germinativa de inativação no gene supressor de tumor *CDH1*, localizado no cromossomo 16q22.1, que codifica a E-caderina, uma proteína transmembrana localizada nas junções aderentes em tecidos epiteliais, que tem funções na adesão célula a célula, detecção de tensão e transdução de sinal. A mutação do gene *CDH1*, com sua consequente inativação, leva à perda da expressão da proteína E-caderina, um evento molecular já bem estabelecido, que induz à progressão tumoral, através do crescimento desordenado das células, com impacto na migração e sobrevivência das células malignas.^{10, 11, 12, 13, 46, 60, 62, 66} (Figura 3).

Mutações em uma segunda proteína de junção aderente, α -catenina (CTNNA1), também são encontradas numa minoria de casos de CGDH.^{46, 58, 67} A mutação CTNNA1 foi descrita, em 2013, em 3 famílias com CGD, sendo que uma delas apresentava os critérios de diagnóstico de CGDH, com características semelhantes a pacientes com mutação do gene CDH1^{11, 66, 67}

As proteínas E-caderina e α -catenina fazem parte do complexo caderina-catenina responsável pela adesão celular. Sua inativação induz à promoção do tumor,⁶² infiltração e metástase. Estudos recentes descrevem outras mutações como possíveis causas do CGDH, ainda não confirmadas, como Mutação PALB2,⁴⁶ MAP3K6, BRCA2, ATM (não confirmadas), BRCA1, PALB2, RAD51C,⁶⁶ INSR, FBXO24, DOT1L, CD44, RAD51C e MET.⁶⁸ Um estudo recente identificou a mutação PALB2 em 6 indivíduos de 39 membros (27%) de 22 famílias com CGDH sem mutação CDH1, com aumento do risco de câncer de mama e pâncreas.⁶⁹

CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA DIAGNÓSTICO DO CGDH

Em 1999, logo após a descoberta do gene responsável pelo CGDH, o *Internacional Gastric Cancer Linkage Consortium* (IGCLC)⁵ definiu os critérios clínicos para selecionar famílias candidatas ao teste de rastreamento genético. Utilizando-se esta recomendação inicial, a taxa de detecção variava entre 25 a 50%,⁵ e 50% a 75% dos pacientes com critérios de diagnóstico de CGDH permaneciam sem uma mutação genética identificada.^{10, 11} (TABELA 2)

Com o acúmulo do conhecimento sobre esta síndrome hereditária, destacando-se a associação com CML descrita inicialmente e, mais recentemente os defeitos congênitos de fenda labial e palatina (descritos em 2006),⁷⁰ o IGCLC realizou

atualizações periódicas do seu consenso sobre os critérios clínicos para rastrear o CGDH, em 2010¹¹ e posteriormente em 2015.⁶⁶ Com os novos critérios clínicos mais flexíveis atualizados pelo Guideline do IGCLC em 2015,⁶⁶ a taxa de detecção da mutação do gene CDH1 em países com baixa incidência de GC diminuiu para 10–18%.⁴⁶ Mais recentemente, em 2020, estes critérios foram atualizados.⁵⁸

A mutação do gene CDH1 está associada ao CGD, CLM e defeitos congênitos de fenda labial e palatina, que em 2013, foram também descritos em pacientes não síndromicos.⁷¹ Mais recentemente, em 2017, a mutação CDH1 foi também associada à síndrome blefarocleilodôntica, sem relação com histórico familiar de CGD.^{72, 73}

Acredita-se que o risco cumulativo de câncer gástrico até os 80 anos de idade seja de 70% (IC 95%, 59% -80%) para homens e de 56% (IC 95%, 44% -69%) para mulheres, e o risco de câncer de mama para as mulheres é de 42% (IC 95%, 23% - 68%) em pacientes portadores de variantes patogênicas do CDH1,⁴⁶ diagnosticado em média aos 38 anos de idade, podendo ocorrer a partir dos 20 anos de idade, apesar do baixo risco global antes desta idade.^{46, 66}

Em 2015, Hansford S e colaboradores⁴⁶ realizaram teste genético para mutação CDH1 em 183 casos-índice com Critérios para CGDH. Destes, 75 famílias foram positivas para mutação do gene CDH1, com 3.858 parentes. Relataram-se 353 casos de câncer Gástrico e 89 casos de câncer de mama. A Incidência cumulativa de câncer Gástrico até os 80 anos de idade nestas famílias foi de 70% para homens e 56% para mulheres e o risco de câncer de mama para mulheres foi de 42%. Nos pacientes negativos para mutação CDH1, encontraram-se 31 mutações patogênicas em 34 dos 183 casos-índice (19%), sendo identificadas possíveis mutações genéticas de alta e moderada

TABELA 2. Critérios clínicos para o diagnóstico da síndrome de câncer gástrico difuso hereditário do *International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC)*. ^{5, 11, 66, 58}

IGCLC 1999 ⁵ Critérios estabelecidos ^a	IGCLC 2010 ¹¹ Critérios estabelecidos ^a	IGCLC 2015 ⁶⁶ Critérios estabelecidos ^a	IGCLC 2020 ⁵⁸ Critérios estabelecidos ^a
≥ 2 casos de CGD na família, sendo 1 caso diagnosticado < 50 anos	≥ 2 casos de CG na família, sendo 1 caso CGD diagnosticado < 50 anos	≥ 2 casos de CG na família, sendo pelo menos 1 caso de CGD	≥ 2 casos de CG na família, sendo pelo menos 1 caso de CGD
≥ 3 casos de CGD na família independentemente da idade	≥ 3 casos de CGD na família independentemente da idade	1 caso CGD diagnosticado < 40 anos	1 caso CGD diagnosticado < 50 anos
	1 caso CGD diagnosticado < 40 anos	História pessoal ou familiar de CGD e CLM, com pelo menos 1 caso diagnosticado < 50 anos	≥ 1 caso de CGD e ≥1 caso CLM em familiar em < 70 anos
	História pessoal ou familiar de CGD e CLM, com pelo menos 1 caso diagnosticado < 50 anos		≥ 2 casos de CLM em membros da família em idade < 50 anos
		Famílias nas quais o teste pode ser considerado*	CGD em qualquer idade em indivíduo com história pessoal ou familiar (parente de primeiro grau) com lábio leporino ou fenda palatina
		CLM bilateral ou história familiar de ≥ 2 casos de CLM	História de CGD e CLM, ambos diagnosticados em idade <70 anos
		História pessoal ou familiar de fenda labial/palatina em paciente com CGD	CML bilateral, diagnosticado em idade <70 anos
		Células em anel de sinete in situ e/ou disseminação pagetóide de células em anel de sinete	Células gástricas in situ com anel de sinete ou disseminação pagetóide de células em anel de sinete em indivíduos em idade <50 anos

TABELA 2- A E-caderina deve ser avaliada no tumor de paciente com critérios clínicos para o diagnóstico de CGDH, através da imunohistoquímica. A ausência da expressão da E-caderina no tumor sugere a presença da mutação CDH1, devendo-se encaminhar os pacientes para o teste genético. *Dados adaptados das Diretrizes IGCLC 2015 ⁶⁶ e 2020 ⁵⁸.*

penetrância em 16 de 144 parentes (11%): CTNNA1, BRCA2, STK11, SDHB, PRSS1, ATM, MSR1, and PALB2.⁴⁶

No entanto, um estudo recente em que apenas 37% das famílias com variantes patogênicas de CDH1 atenderam aos critérios clínicos menos rigorosos do IGCLC 2015 estimou a penetrância do câncer gástrico em 42% para homens e 33% para mulheres.⁷⁴ Observou-se menor risco de câncer gástrico também em um estudo em que 39% das famílias que atendiam aos critérios clínicos da diretriz do IGCLC de 2015.⁷⁵

Claramente, o risco de DGC varia entre as famílias e, portanto, o histórico familiar deve ser

considerado ao estimar o risco de um portador individual. Portanto, em vez de usar uma definição clínica, segundo os critérios atuais da diretriz do IGCLC - 2020,⁵⁸ CGDH agora é definido pela presença de uma variante patogênica na linhagem germinativa no CDH1 ou CTNNA1 em um indivíduo isolado com CGD ou em uma família com um ou mais casos de CGD em parentes de primeiro ou segundo grau. Somente pacientes que preenchem esses critérios devem receber as recomendações personalizadas de manejo de câncer gástrico.⁵⁸ Da mesma forma, o câncer de mama lobular hereditário (CMLH) é definido na diretriz do IGCLC - 2020,⁵⁸ pela presença de mutação CDH1 patogênica em indivíduo isolado

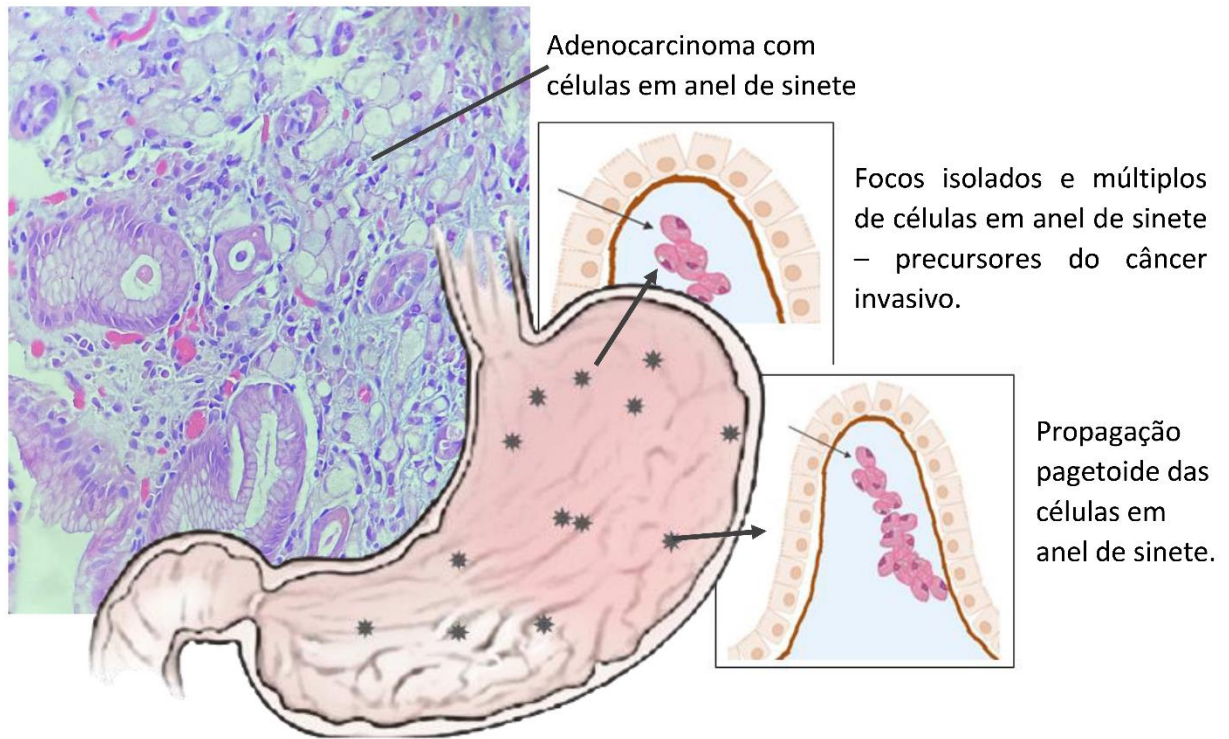


Figura 8 – ADENOCARCINOMA DIFUSO COM CÉLULAS EM ANEL DE SINETE EM CGDH–

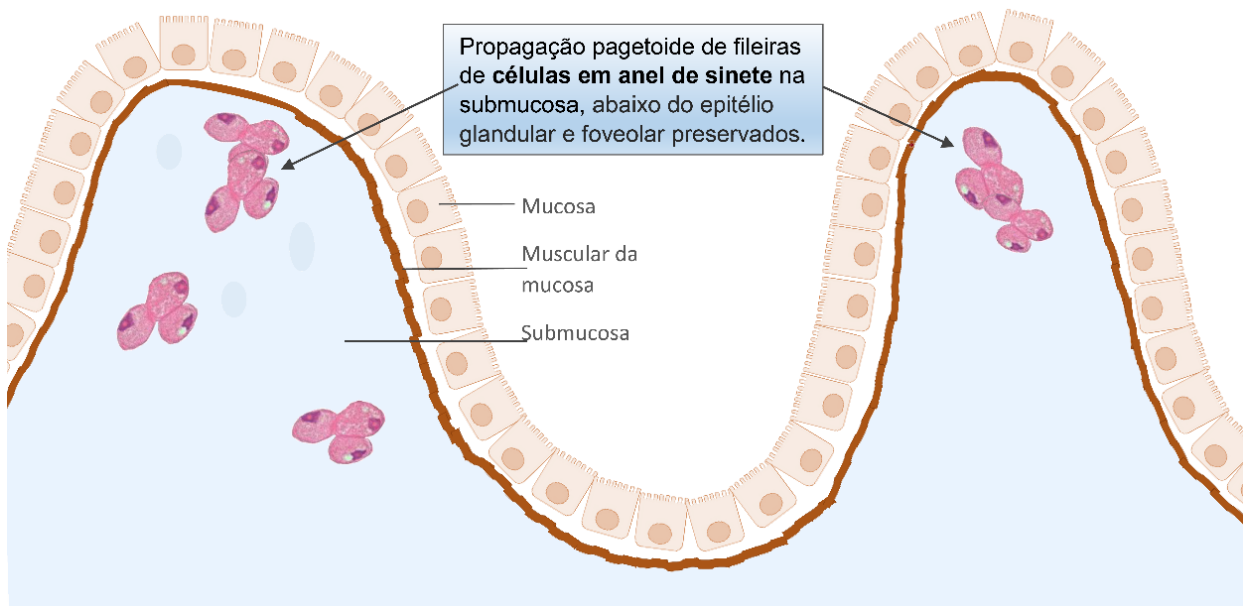


Figura 9 - Focos múltiplos isolados “in situ” ou propagação pagetoide das células em anel de sinete na submucosa em CGDH, abaixo do epitélio glandular e foveolar que estão geralmente preservados, o que impossibilita o diagnóstico endoscópico, inicialmente indolente seguido de infiltração da parede gástrica e linitis plastica.

Gravuras 8 e 9: Arte gráfica: Bicalho F Assis, RV.

com CLM, geralmente bilateral e invasor, ou em família com um ou mais casos de CLM em parentes de primeiro ou segundo graus, mas sem casos de CGD conhecido.⁵⁸ Em 2018 o câncer lobular de mama hereditário (CLMH) foi reconhecido como uma entidade clínica independente, associada à mutação do gene CDH1.⁷⁶ Famílias com CLMH podem ser reclassificadas como tendo CGDH ou se CGD (ou lesão precursora de CGDH) for identificado em um membro familiar em uma data posterior.⁵⁸ Não existem fortes evidências para sugerir aumento do risco de outros tipos de câncer, inclusive colorretal, em portadores da mutação patogênica CDH1.⁵⁸

Permanecem os Critérios da Diretriz do IGCLC de 2015 para realização do teste genético para investigação em indivíduos com história pessoal ou familiar de fenda labial ou palatina e CGD ou com lesões precursoras do CGDH.⁵⁸

Histologia em CGDH: O CGDH apresenta-se com um fenótipo de múltiplos focos de adenocarcinoma gástrico do tipo difuso, com células em anel de sinete, geralmente de 1mm - 4mm, dentro da lâmina própria da mucosa, caracteristicamente semelhante aos tumores mesenquimais, subepiteliais, comumente originados na terceira camada - submucosa, em estadios 1. Estes tumores frequentemente poupam a mucosa, ocupam menos de 2% da parede gástrica, por vezes são propensos à lesão espraçada na submucosa, o que dificulta o diagnóstico endoscópico do câncer precoce, que é limitado às lesões >4mm.^{10, 11, 77} (Figuras 8 e 9). Os focos do adenocarcinoma são mais frequentemente encontrados ao nível da transição do corpo com o antro gástrico.^{10, 11} Dados da literatura sugerem uma evolução natural para o câncer, com uma fase inicial de crescimento indolente dos focos de carcinoma com células em anel de sinete (T1a), durante vários anos, progredindo rapidamente posteriormente

para o câncer avançado (T1b), com característica mesenquimal.^{10, 11, 58, 78, 79}

Em casos em que múltiplos focos de carcinoma de células em anel de sinete forem diagnosticados, através da endoscopia ou gastrectomia, o teste genético para mutação CDH1 deve ser oferecido ao paciente.⁵⁸ (Figuras 8 e 9).

Estes dados confirmam a necessidade de abordagem preventiva em portadores da mutação genética do CGDH, quando ainda assintomáticos.^{11, 66}

ACONSELHAMENTO GENÉTICO E TESTE GENÉTICO PARA CGDH

Teste genético: Quando um paciente preencher os critérios de indicação para realizar o teste genético, esta análise deve incluir o sequenciamento de todos os exons, incluindo os limites do exon-íntron e a análise do número de cópias, com o objetivo de detectar grandes deleções ou duplicações. Grandes deleções de CDH1 são raras, respondendo por menos de 5% das variantes patogênicas. Além do CTNNA1, genes adicionais que predisõem especificamente ao CGD, mas não ao câncer gástrico do tipo intestinal, não foram identificados, apesar dos esforços de sequenciamento de painel e do exoma. O teste de PALB2, ATM, BRCA2, os genes da síndrome de Lynch, APC e TP53 podem ser considerados em famílias onde o risco aumentado permanece inexplicado.⁵⁸

O teste genético deve ser oferecido ao indivíduo e/ou famílias que preenchem os critérios clínicos para o diagnóstico, sendo recomendado a partir dos 16 – 18 anos de idade, podendo ser considerado em indivíduos mais jovens, considerando o histórico familiar.^{10, 11, 58, 62, 66} Pode ser realizado de forma sequencial, direcionada para a mutação do gene CDH1 e posteriormente CTNNA1. Entretanto,

atualmente o Teste genético por painel multi-gene de sequenciamento next generation, tem se tornado cada vez mais custo-eficiente, incluindo outros genes de síndromes de câncer hereditário relacionadas ao câncer gástrico hereditário, facilitando a expansão do diagnóstico.^{58, 66} Em famílias com mutação genética patogênica previamente identificada, o teste genético direcionado para o gene CDH1 ou CTNNA1 é mais custo eficiente.^{58, 66}

Algumas famílias que preenchem os critérios para CGDH podem não apresentar a mutação CDH1¹¹ ou CTNNA1, podendo ter uma mutação genética ainda não identificada. Estes pacientes devem ser acompanhados como portadores de CG hereditário com mutação genética ainda não conhecida.^{11, 66}

Quando não for possível realizar o teste genético no paciente índice, recomenda-se que seja realizado no sangue dos familiares de primeiro grau não acometidos pela doença, (preferencialmente em 3 familiares de primeiro grau simultaneamente), para identificação da mutação genética patogênica na família.^{66, 80}

O Teste genético também deve ser considerado quando patologistas experientes relatarem foco isolado “in situ” de células em anel de sinete, ou disseminação pagetoide de células em anel de sinete no estômago, raramente vistos na forma esporádica de CGD,⁶⁶ recomendado também em famílias com histórico de CGD e fenda labial ou palatina.^{58, 66}

Um banco de dados internacional foi criado para consulta das mutações genéticas consideradas patogênicas no gene CDH1: <http://www.LOVD.nl/CDH1>.⁶⁶ Recomenda-se que mutações não publicadas e variantes do banco de dados sejam comunicadas para este banco de dados (Contato C Oliveira, carlaol@ipatimup.pt).⁶⁶

Aconselhamento genético: Recomenda-se que o teste genético seja precedido do

aconselhamento genético, por equipe multidisciplinar incluindo Gastroenterologista, Patologista, Geneticista, Biologista molecular, Psicólogo, Oncologista e Cirurgião oncológico, preferencialmente em núcleo especializado no atendimento de CGDH, sendo aconselhável a avaliação psicológica 30 dias antes do teste.^{11, 58, 66} Um consentimento informado deve ser lido e assinado pelo paciente para a realização do Teste genético, conforme recomendação inicial do IGCLC em 1999,⁵ reafirmado pelas atualizações dos consensos (Consenso de Cambridge em 2010,¹¹ 2015⁶⁶ e 2020⁵⁸).

É papel do conselheiro genético, informar ao paciente a importância de comunicar aos seus membros familiares sobre a doença, relatando o aumento do risco de CG ou CLM, para proporcionar a prevenção a outros membros familiares, portadores da mutação genética, ainda não identificados, bem como proporcionar o aconselhamento pré-natal, sendo aconselhável realizar um genograma de 2-3 gerações.⁵⁸

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TRATAMENTO DO CGDH.

Desde 2001, vários estudos demonstraram alto índice de falha da endoscopia digestiva no diagnóstico do câncer gástrico precoce em pacientes portadores da mutação CDH1 e CTNNA1, independente do uso de técnicas avançadas com aparelhos de magnificação e cromoscopia. Isto ocorre devido à presença de múltiplos focos < 1mm com células em anel de sinete (Figura 9), consolidando a gastrectomia redutora de risco como a alternativa mais viável para a prevenção nestes pacientes. Entre vários estudos com resultados semelhantes e baixa morbimortalidade, destacamos:

- Em 2001, Lewis e cols.⁸¹ propuseram a gastrectomia profilática para CGDH, sendo

um dos pioneiros nesta recomendação, relatando uma série de 6 membros familiares assintomáticos de 2 famílias diagnosticadas por critérios clínicos e teste genético positivo. Todos os espécimes gástricos ressecados tinham aparência endoscópica normal e teste positivo para mutação E-caderina e apresentavam focos microscópicos de câncer em sítios múltiplos com mucosa gástrica sobrejacente normal.⁸¹

- Ainda em 2001, outros dois estudos na América do Norte Huntsman DG e cols⁷⁷ e Chun e cols⁸² também demonstraram falha no diagnóstico do carcinoma precoce por endoscopia com biopsias múltiplas, em pacientes assintomáticos diagnosticados após gastrectomia profilática com inúmeros focos ocultos de carcinoma gástrico^{77, 82}.
- Em 2004, série de casos de Charlton A e cols,⁸³ em análise de 6 pacientes com CGDH, membros de 3 diferentes famílias Maori submetidos à endoscopia digestiva com cromoscopia com azul de metileno e vermelho-congo, com biopsias dirigidas para as áreas pálidas, demonstraram foco de carcinoma com anel de sinete, não visualizado à endoscopia com luz branca em 3 pacientes, e diagnóstico de carcinoma com célula em anel de sinete em um paciente com úlcera em fase de cicatrização de 4mm. Entretanto, após a gastrectomia total, foram encontrados de 4 a 318 focos microscópicos de adenocarcinoma com células em anel de sinete intramucoso de 0.1-10mm de diâmetro, com predomínio em terço distal e zona de transição corpo/antra.⁸³
- Em 2005, Shaw e cols⁸⁴ confirmaram a melhor visualização dos focos de carcinoma de células em anel de sinete através da cromoscopia com corante vermelho congo e azul de metileno, em seguimento anual de 5 anos. Houve aumento de 28% no diagnóstico do CGP sincrônico em luz branca para 89% com azul de metileno/vermelho-congo. Entretanto, o diagnóstico foi limitado às lesões >4mm.⁸⁴ Porém, esta técnica foi descontinuada devido a toxicidade do vermelho congo.¹⁰
- Em 2004, Carneiro e cols,⁸⁵ em série de casos de 9 portadores de mutação E-caderina de 3 famílias, analisados por três patologistas independentes, relataram carcinoma invasivo em todos os pacientes e 1-161 focos de CGD precoce, ocupando 0.005-2,96% da mucosa gástrica. Sete pacientes tinham foco de células em anel de sinete “in situ”. Em dois casos, a probabilidade de detecção do carcinoma invasivo com 5 biopsias randomizadas foi maior que 50%. Em outros dois casos, foi de 25%, porém em 4 casos com menor número de lesões, esta probabilidade foi menor que 5%.⁸⁵
- Em 2007, Norton e cols.⁸⁶ relataram seis indivíduos assintomáticos, portadores da mutação CDH1 (com 51-57 anos de idade) com pesquisa de sangue oculto nas fezes, endoscopia digestiva alta com biopsias seriadas, endoscopia digestiva alta com magnificação e biopsias seriadas, ecoendoscopia, tomografia computadorizada e PET scan normais, em que todos, após a gastrectomia total, apresentavam focos múltiplos de adenocarcinoma difuso invasivo T1 N0 M0 com células em anel de sinete.⁸⁶
- Em 2008, Lynch HT e cols em análise de coorte de 4 de 56 famílias portadoras de mutação CDH1, encaminhadas para aconselhamento genético. 52 indivíduos foram testados para mutação CDH1, sendo 25 positivos. A gastrectomia total foi realizada em 17 indivíduos de 3 famílias. CGD oculto foi diagnosticado em 13 de 17 indivíduos (76.5%).⁸⁷
- Em 2010, Hackenson D e cols.⁸⁸ em série de casos de 6 pacientes portadores da mutação CDH1, de uma mesma família (21-51 anos de idade) com endoscopia prévia normal, todos

apresentavam focos múltiplos de adenocarcinoma com células em anel de sinete invasivo, após gastrectomia profilática.⁸⁸

- Em 2011, Pandalai PK e cols.⁸⁹ em 10 pacientes de seis famílias (idade 26-51 anos), apenas um paciente com foco de CGD em Endoscopia prévia e 9/10 pacientes apresentavam até 77 focos de CGD não invasivo e dois destes tinha 4-12 focos de câncer invasivo T1 após gastrectomia profilática. A perda média de peso aos 6 meses foi de 19%.⁸⁹
- Em 2011, Chen Y e cols.⁹⁰ em estudo prospectivo de 18 pacientes com mutação CDH1 com gastrectomia profilática, 17 (94%) tinham adenocarcinoma com células em anel de sinete. 12 dos 13 pacientes assintomáticos apresentavam T1N0 (92%), sendo que apenas 2/12 (16%) foram diagnosticados no pré-operatório. PET (positron emission tomography) scan falhou em identificar o CG em 10/12 pacientes (83%). A sobrevida em dois anos foi de 100% para assintomáticos e 40% para pacientes sintomáticos (P \ 0,01).⁹⁰
- Em 2014, Bardram e cols.⁹¹ em duas famílias com critérios clínicos para CGDH: 9 portadores de mutação CDH1 das famílias A e B foram submetidos à endoscopia, sendo 8 assintomáticos e um com sintomas com CG avançado. Apenas 1/8 apresentava focos de CGD com células em anel de sinete em biopsias randomizadas, após revisão de lâmina por patologista experiente. Sete dos pacientes assintomáticos foram submetidos à gastrectomia profilática (um paciente da família A recusou a gastrectomia). Todos os 7 pacientes tinham CGD, sendo seis com focos múltiplos. A perda de peso variou de 13–25%.⁹¹
- Em 2015, Haverkamp e cols,⁹² em 11 pacientes portadores de mutação CDH1 com média de idade de 40 anos (22-61) submetidos à gastrectomia com reconstrução com pouch jejunal, 9/11 (82%) apresentaram múltiplos focos de carcinoma com células em anel de sinete.⁹²
- Em 2016, Hüneburg e cols.⁹³ em sete indivíduos portadores da mutação CDH1 usando o protocolo de Cambridge com endoscopia de luz branca de alta resolução e pancromoendoscopia com índigo carmim, demonstraram apenas um único foco de carcinoma de células em anel de sinete em biopsias aleatórias (14%). Após gastrectomia profilática, foram detectados múltiplos focos de CG (27) em 6 pacientes (86%).⁹³
- Em 2016, Pantelis e cols,⁹⁴ em nove pacientes sendo oito portadores de mutação do gene CDH1 e um mutação do gene SMAD4, submetidos à gastrectomia profilática, com média de idade de 41.6 anos (23-60). 6/9 (67%) apresentavam carcinoma com células em anel de sinete multifocal.⁹⁴
- Em 2017, estudo prospectivo de Strong e cols.⁹⁵ em 41 portadores da mutação CDH1, submetidos à gastrectomia total com média de idade de 47 anos de idade (20-71). 35/41 (85%) tinham um ou mais focos de CGD com células em anel de sinete intramucoso, sendo apenas um deles detectado no pré-operatório. Onze pacientes (27%) tiveram complicações que necessitaram de intervenção e uma mortalidade no per-operatório (2.5%). Perda média de peso aos 16 meses de 15%, estabilizado entre 6-12 meses.⁹⁵
- Em 2018, Moslim e cols.⁹⁶ em 21 pacientes portadores de mutação CDH1 (média de idade de 40 anos: 31-57 anos), 9/21 com gastrectomia total, observaram 8/9 (89%) com CGD em estadio IA, cinco deles diagnosticados no seguimento por EDA.⁹⁶
- Em 2018. Mi e cols,⁷⁸ avaliaram seguimento por endoscopia com biopsias randomizadas com aparelhos de imagens de autofluorescência e de banda estreita (NBI -

narrow-band imaging), sendo encontrados focos de carcinoma com células em anel de sinete em 63,6% no grupo de pacientes portadores de mutação patogênica CDH1 em comparação com 9,7% no grupo com critérios clínicos para CGDH, mas sem mutação identificada.⁷⁸

Em 2012, uma revisão sistemática de 28 estudos,⁹⁷ por Seevaratnam R e cols, com 357 indivíduos membros 60 famílias, sendo 220 (61.6%) com mutação CDH1. Dos 169 (76.8%) pacientes com gastrectomia profilática 106 (62.7%) tinham EDA com biópsias negativas para câncer e 147 indivíduos (87%) apresentavam focos de carcinoma, sendo 95 (64.6%) com células em anel de sinete.⁹⁷

GASTRECTOMIA TOTAL PROFILÁTICA

Portadores de variante patogênica em CDH1 de famílias com CGDH confirmado devem ser aconselhados a considerar a gastrectomia total profilática, independentemente dos achados endoscópicos. Este procedimento deve ocorrer antes do início dos primeiros sintomas, devido ao pior prognóstico do CGD nestes pacientes e deficiência no diagnóstico endoscópico pré-operatório, que raramente identifica lesões visíveis na mucosa e por outro lado apresentam crescimento infiltrante.^{58, 76, 97}

Apesar da penetrância do CG em portadores da mutação CTNNA1 ser ainda pouco conhecida, são descritos focos de CGD intramucosos em gastrectomia total profilática em portadores jovens desta mutação patogênica, sugerindo risco similar ao de portadores da mutação patogênica CDH1.⁵⁸

Sempre que possível, o tratamento cirúrgico é recomendado no início da idade adulta, geralmente entre 20 e 30 anos de idade, para portadores de mutação CDH1, e para os portadores da mutação CTNNA1, conforme os achados endoscópicos ou

penetrância do CG na família. Deve-se realizar uma endoscopia digestiva no pré-operatório para afastar diagnóstico de câncer e outras doenças que possam alterar a técnica operatória. Devido aos riscos perioperatórios aumentados e a recuperação prolongada associada à idade avançada, a gastrectomia total profilática não é recomendada em pacientes com mais de 70 anos, a menos que haja alguma justificativa relevante.^{58, 76}

Em estudo retrospectivo de 11 famílias com CGDH, o risco cumulativo de GCD em mutação CDH1 aos 20 anos de idade foi < 1%, aos 40 anos foi 9% em homens e 21% em mulheres (11-46%), aos 50 anos 21% em homens e 46% em mulheres e aos 70 anos 52% em homens e 71% em mulheres.⁹⁸

Estudo prospectivo de Koea e cols., em 2000,⁹⁹ demonstrou que pacientes com CGD sintomático invasivo são potencialmente curáveis em apenas 10%,^{66, 99} sendo demonstrado em outro estudo uma taxa de sobrevida em 5 anos de 30%,¹⁰⁰ o que favorece a indicação de gastrectomia para redução do risco em indivíduos portadores da mutação CDH1 assintomáticos.^{66, 99, 100.}

A gastrectomia profilática deve ser total, com confirmação intraoperatória de mucosa escamosa esofágica na margem proximal e mucosa duodenal na margem distal, para garantir ausência de mucosa gástrica residual.⁶⁶ Metástase em linfonodos perigástricos são extremamente incomuns em pacientes submetidos à gastrectomia total profilática verdadeira (ou seja, na ausência de CGD comprovada por biópsia). Como tal, uma linfadenectomia D2 prolongada deliberada não é necessária e geralmente é desencorajada, para minimizar a morbidade pós-operatória.^{5, 11, 66, 76} Alguns autores preconizam a linfadenectomia D1 (inclusão de linfonodos perigástricos das estações 1 a 7), para estes pacientes, uma vez que esse procedimento não aumenta significativamente a morbimortalidade da gastrectomia.⁶⁶ A técnica de

reconstrução esofagojejunostomia em Y-Roux com o final do jejuno servindo como uma pequena bolsa tem sido proposta para reduzir os efeitos colaterais, podendo ser realizada por laparoscopia.¹⁰¹ Uma metanálise de 2009,¹⁰² relata que a técnica de reconstrução com pouch jejunal produz resultados perioperatórios semelhantes, com menos sintomas de dumping e refluxo biliar, com melhora da qualidade de vida.¹⁰² Entretanto, mais estudos são necessários para avaliar a melhor técnica operatória.

Preferencialmente, a gastrectomia profilática deve ser realizada por cirurgiões com experiência em CGDH, em centros especializados, com abordagem minimamente invasiva (laparoscopia ou robótica).⁵⁸

A análise anátomo-patológica de uma peça de gastrectomia profilática de um portador de uma variante patogênica de CDH1 tem a chance a priori de ter pelo menos uma lesão de carcinoma de células em anel de sinete de 95%.⁷⁶

Complicações da gastrectomia são descritas em 10 a 20% dos pacientes no pós-operatório imediato (principalmente após esofagojejunostomia) com quase 100% de morbidade a longo prazo, relacionada à perda de peso, trânsito intestinal acelerado, síndrome de dumping, diarreia, e outros relatos de desconforto pós-prandial, má-absorção de vitaminas (principalmente B e D), ferro, folatos, cálcio, entre outros, com risco de osteoporose, osteomalácia, esteatorreia e desnutrição,^{5, 11} além do risco de supercrescimento bacteriano do intestino delgado.^{11, 101} Portanto, pacientes submetidos à gastrectomia profilática devem ter seguimento com equipe multidisciplinar, para minimizar as sequelas a longo prazo, incluindo abordagem nutricional, hormonal, imunológica, neurocognitiva, com avaliação dos efeitos farmacocinéticos e psicológicos.^{58, 66}

Estudo prospectivo, em 2014,¹⁰³ citado pelo Consenso IGCLC 2015,⁶⁶ demonstrou que a

qualidade de vida usualmente retorna ao nível pré-operatório após um ano, mas sintomas como dor abdominal e perda de peso permanecem.

ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA E IMUNOHISTOQUÍMICA

O carcinoma de células em anel de sinete em portadores da mutação CDH1 apresenta-se geralmente confinado à lâmina própria superficial, sem infiltração abaixo da muscular da mucosa, geralmente pequenas e profundas na zona glandular, alargando-se em direção à superfície.⁵⁸ O Carcinoma Difuso com células em anel de sinete, quando identificado, é facilmente detectado pela hematoxilina e eosina (H&E), utilizando-se o PAS (periodic acid schiff) para avaliação de mucina.^{11, 85}

Segundo a classificação de tumores do sistema digestivo da WHO de 2010, atualizada em 2019, são reconhecidas duas lesões precursoras do carcinoma de células em anel de sinete, nestes pacientes: 1- carcinoma de células em anel de sinete “in situ” (com núcleos hipercromáticos e despolarizados dentro da membrana basal de uma glândula, substituindo as células normais); 2- propagação pagetoide de uma fileira de células em anel de sinete, abaixo do epitélio glandular e foveolar preservados e também dentro da membrana basal.^{42, 66}

Após a gastrectomia profilática, o exame anatomopatológico deve ser realizado em centros de excelência com atenção ao CGDH e, em caso de não serem encontrados focos de carcinoma de células de anel de sinete, a gastrectomia não deve ser informada como negativa para carcinoma, mas como “carcinoma não detectado em xx% da mucosa examinada”.⁶⁶

Eventualmente, o CGDH avançado pode se apresentar como linite plástica.^{10, 11, 13, 58}

Imunohistoquímica no tumor: A Imunohistoquímica permite o diagnóstico através da avaliação da imunexpressão da proteína E-caderina, ausente no câncer gástrico difuso hereditário, contrastando com sua presença na mucosa não neoplásica adjacente.^{11, 85, 66} Entretanto, a sua presença no tumor não exclui o diagnóstico de CGDH em pacientes/famílias com critérios clínicos desta doença.⁶⁶ Em casos selecionados, se o familiar afetado tiver falecido, a imunohistoquímica pode ser realizada no bloco de parafina do tumor, mesmo que armazenado no laboratório por muitos anos (tecido fixado por congelamento ou em formalina - preferencialmente tecido normal, não maligno).^{66, 85} Pacientes portadores da mutação do gene CTNNA1, não expressam a proteína α -E-catenina no tumor, que também pode ser analisada por imunohistoquímica no tumor de pacientes com suspeita de CGDH.⁶⁶

VIGILÂNCIA POR ENDOSCOPIA – PROTOCOLO DE CAMBRIDGE.

Para indivíduos que recusam ou desejam adiar a gastrectomia, ou para famílias que preenchem os critérios clínicos de diagnóstico, mas que permanecem sem mutação genética identificada,^{11, 66} recomenda-se a endoscopia anual, realizada por endoscopistas experientes com conhecimento em CGDH, em centros especializados, com aparelho de luz branca de alta resolução, conforme protocolo de Cambridge proposto pelo Consenso IGCLC, em 2010, com mapeamento sistematizado do estômago. Devem-se incluir de 28-30 biópsias aleatórias (três a cinco em cárdia, cinco em fundo, dez em corpo, cinco na zona de transição e cinco em antro). As biópsias podem ser realizadas com pinça padrão, preferencialmente espiculada para melhor apreensão da lâmina própria, onde as células de sinete se localizam.¹³ Em caso de lesão visível, uma ressecção endoscópica da mucosa pode ser realizada apenas com intenção

diagnóstica, para melhor acurácia em documentar o grau de invasão.⁶⁶

Apesar de alguns estudos demonstrarem aumento na acurácia diagnóstica através da cromoscopia, até a realização da gastrectomia total, é importante que todos os pacientes em vigilância sejam informados sobre as limitações da endoscopia, pois o diagnóstico precoce do CGD é raro, devido a presença de focos de carcinoma de 1-4mm em submucosa, invisíveis à endoscopia. Também é recomendado que o *H. pylori* seja erradicado, se presente.⁵⁸

Um consentimento informado deve ser avaliado e assinado pelo paciente, ciente dos seguintes fatores:⁶⁶

- Diagnóstico da Endoscopia digestiva é limitado às lesões >4mm e focos de adenocarcinoma podem não ser visualizados em amostras aleatórias;⁶⁶
- A EDA não tem intenção curativa e, em caso de diagnóstico de foco de adenocarcinoma em células em anel de sinete, seja em biópsia dirigida a uma lesão visualizada ou em biópsias aleatórias, o paciente será encaminhado para Gastrectomia total.⁶⁶
- O protocolo de biópsias múltiplas aleatórias aumenta o risco de complicações, como por exemplo o sangramento. Anticoagulantes devem ser suspensos antes do exame.⁶⁶

PROTOCOLO DE CAMBRIDGE para seguimento endoscópico (do *International Gastric Cancer Linkage Consortium 2010*)^{11, 66}

- 1- EDA anualmente, com aparelho de alta definição de luz branca, preferencialmente em Centro de interesse em CGDH.
- 2- Lavagem da mucosa com mucolíticos (N-acetilcisteína) e simeticona em água estéril, para melhor visualização.

- 3- Inspeccionar e fotografar toda a mucosa gástrica, com atenção especial a qualquer lesão focal.
- 4- Um mínimo de 30 biópsias. Biopsiar as lesões focais e registrar a posição anatômica de qualquer lesão encontrada. Independentemente das biópsias direcionadas realizadas, adicionar biópsias aleatórias de cada área anatômica gástrica (cinco amostras de cada área): a. Área pré-pilórica b. Antro c. Zona de transição d. Corpo e Fundo f. Cardia. Total de aproximadamente 30 biópsias.
- 5- Recomenda-se biópsia do antro e corpo gástrico para teste rápido da urease ou eventualmente, na primeira endoscopia de vigilância, para diagnóstico do *H. pylori*.⁶⁶
- 6- Registrar a posição da biópsia por área anatômica e de circunferência transversal (pequena curvatura, grande curvatura, parede anterior e parede posterior) e distância em cm da arcada dentária, rotuladas separadamente e enviadas ao laboratório de histopatologia com informações clínicas sobre o CGDH.
 - O tempo de exame deve ser de pelo menos 30 minutos, com insuflação de ar para distensão de todas as pregas gástricas, com biópsias dirigidas para todas as lesões suspeitas e áreas pálidas, além de biópsias múltiplas aleatórias (aproximadamente 30 biópsias.) Cromoscopia com índigo carmim pode auxiliar no diagnóstico das lesões. Sem benefícios comprovados em cromoscopia digital.
 - Na presença de menor distensão de pregas, a tomografia computadorizada de alta resolução e ecoendoscopia devem ser realizadas para afastar linite plástica.
 - Reafirmar ao paciente através de consentimento informado que o diagnóstico endoscópico é limitado às lesões >4mm e que focos de adenocarcinoma podem não ser visualizados.

Embora estudos anteriores tenham relatado uma baixa taxa de detecção dos focos de carcinoma, em torno de 9-16%, estudos recentes, em centros especializados com aparelhos de alta definição, demonstram uma detecção de 40-61% em biópsias gástricas em estudos de Jacobs e cols em 2019 e Mi e cols em 2018, mas ainda com um alto índice de falha no diagnóstico.^{78, 104}

Mi e cols.⁷⁸ diagnosticaram 50% dos casos de CG com células em anel de sinete em biópsias aleatórias e 25% em biópsias direcionadas para lesões encontradas. Eles também relataram que a detecção de focos de CG com células em anel de sinete em portadores da mutação CDH1 reduziu nas endoscopias subsequentes, podendo comprometer a prevenção por endoscopia a longo prazo.⁷⁸

Como salientou-se, a chance de um indivíduo portador da mutação patogênica CDH1, apresentar na amostra de gastrectomia, pelo menos um foco de carcinoma com células em anel de sinete é de 95%.^{58, 79} Segundo modelo de estudo, em uma série de 10 gastrectomias profiláticas para portadores de mutação CDH1, para detecção de apenas um foco de câncer, são necessárias 1768 biópsias por endoscopia, para uma taxa de detecção de 90%.¹⁰⁵

Em estadio precoce, o carcinoma com células em anel de sinete apresenta-se à endoscopia sob forma de lesões planas e pálidas, que podem ser visíveis em aparelhos de luz branca de alta definição, sendo recomendado biópsias dirigidas para estas áreas pálidas, além das biópsias aleatórias.^{66, 78, 106} Entretanto, o protocolo de biópsias múltiplas pode levar a cicatrizes que podem simular estas áreas pálidas.⁶⁶

Castro e cols,¹⁰⁷ em estudo recente, relataram que foram necessárias 191 biópsias aleatórias comparadas a 21 biópsias direcionadas para identificar um paciente com CG com células em

anel de sinete em 16 portadores da mutação CDH1.¹⁰⁷

Um estudo recente retrospectivo de van Dieren e cols,¹⁰⁶ analisou as biópsias aleatórias de 42 portadores da mutação CDH1. Detectaram-se focos de CG com células em anel de sinete foram detectados em 21 pacientes (50%), sendo 11 através de biópsias direcionadas, 3 em biópsias aleatórias e 7 em ambas. Carcinoma foi encontrado em 41 das 377 biópsias direcionadas (11%) e em apenas 14 das 1563 biópsias aleatórias (0.9%). CG com células em anel de sinete foi encontrado em 26 das 30 amostras de gastrectomia, sendo que em apenas 18 destes 26 (69%) pacientes foi possível diagnosticar o CG por endoscopia. Os autores concluíram que o baixo número de detecção por meio de amostragem aleatória exige uma reavaliação crítica da diretriz do IGCLC.¹⁰⁶

Estudos têm sido propostos, buscando alternativas em técnicas endoscópicas avançadas para melhorar a acurácia diagnóstica do CGD precoce em portadores do CGDH.¹⁰⁸

Apesar da discreta melhora na visualização dos focos de carcinoma com aparelhos de alta definição e cromoscopia, como demonstrado desde 2005 por Shaw e cols, pouco se tem avançado no seguimento endoscópico destes pacientes, pois a detecção do CG precoce está limitado às lesões > 4mm.⁸⁴

A endomicroscopia confocal (imagens histológicas digitais, em tempo real, de células magnificadas 1000 vezes) não demonstrou benefícios adicionais no diagnóstico precoce no CGDH.^{11, 66, 109} Um recente protocolo de pesquisa, foi iniciado em 28 de agosto de 2018 - encerrado em 24 de outubro de 2019 pelo NCI (*National Cancer Institute*), com análise do estômago através da endomicroscopia confocal, após injeção da fluoresceína para análise de "biópsias ópticas", com objetivo de diagnosticar

os focos de carcinoma intramucoso com células em anel de sinete em pacientes com CGDH.¹¹⁰

Em estudo recente, a Ecoendoscopia digestiva demonstrou baixa sensibilidade de 45% (5/11 pacientes com CG detectado) para a detecção do CGD precoce em pacientes assintomáticos portadores da mutação CDH1.¹¹¹

Apesar de relatos de casos isolados, alguns autores sugerem atenção para a presença de mucosa gástrica ectópica no trato gastrointestinal. Em uma série de casos de 19 pacientes com CGDH com gastrectomia profilática, 3 pacientes (16%) apresentavam mucosa gástrica ectópica no duodeno e o carcinoma de células em anel de sinete foi observado em um deles.⁶⁶

RISCO DE CLM EM CGDH

O Câncer Lobular de mama invasivo é raro e representa cerca de 5-15% dos casos de câncer de mama esporádicos. No CGDH, a maioria dos casos tem seu diagnóstico inicial como CLM Invasivo, altamente infiltrativo, com células ligadas em fila indiana, multifocal, sem massa definida, de difícil detecção à palpação e à mamografia.⁶⁶ Apresenta maior agressividade e pior prognóstico, com risco variável, relatado inicialmente como 20-40%, predominando em mulheres jovens, e em cerca de 20% é bilateral.^{11, 112, 113}

A perda da expressão da E-cadherina, avaliada por imunohistoquímica é frequente no CLM e rara no câncer de células ductais.¹¹ A mutação do gene CDH1 é rara em mulheres com CLM sem história familiar de CGDH e não tem sido descrita no CLM "in situ",^{11, 66} mas esta afirmação tem sido questionada por estudos recentes.⁶⁶ Estudo retrospectivo em 100 pacientes com CLM invasivo, sem história familiar de CGDH, não observou mutação no gene CDH1.¹¹⁴ Estudos da literatura de CLM invasivo e *in situ* sem histórico familiar de

CGDH, avaliados para mutação CDH1, demonstraram que raramente se encontra a mutação CDH1.^{115, 116, 117, 118}

Em 2013, estudo francês relatou CLM como a primeira manifestação do CGDH, sugerindo teste genético para mutação CDH1 em pacientes com CLM em idade < 50 anos. Dos 18 casos com CLM positivos para mutação CDH1, 7 pacientes não apresentavam critérios clínicos para o diagnóstico de CGDH; 3 delas com CLM bilateral inicial em idade <50 anos, sem histórico familiar de câncer gástrico, desenvolveram CGD sintomático posteriormente.¹¹⁹

Em 2014, estudo retrospectivo de 165 pacientes com CLM identificou mutação do gene CDH1(+) em 4/50 pacientes com CLM “in situ”, sem histórico familiar de CGDH.¹²⁰

O risco de CML deve ser controlado com vigilância anual com ressonância nuclear magnética de mamas, a partir dos 35 anos de idade, ou realização de mastectomia bilateral redutora de risco para casos selecionados.⁵⁸

CÂNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITÁRIO DO TIPO “LIKE”

Aqueles pacientes que preenchem critérios clínicos para CGDH, porém nos quais não foram identificadas variantes patogênicas nos genes CDH1 e CTNNA1, são classificados como câncer gástrico difuso hereditário tipo “like” (CGDH-like) e devem ser considerados para vigilância endoscópica anual ou por pelo menos a cada 2 anos. A vigilância deve começar aos 40 anos de idade, ou 10 anos antes do primeiro caso de câncer gástrico na família, com idade mínima de 18 anos. Uma vez que uma biópsia positiva é mais provável durante a primeira endoscopia, intervalos de vigilância podem ser prolongados, a critério do

endoscopista, após 2 anos, com base em achados individuais em endoscopias anteriores e na história familiar. A gastrectomia total profilática não é recomendada quando as endoscopias são negativas, devido à incerteza em torno do nível de risco individual de desenvolver o câncer. Avaliação individualizada de risco de câncer de mama e vigilância também são recomendadas.⁵⁸ (Algoritmo 1).

PORTADORES DE CDH1 DE SIGNIFICADO DESCONHECIDO

(VUS - *variant of unknown significance*)

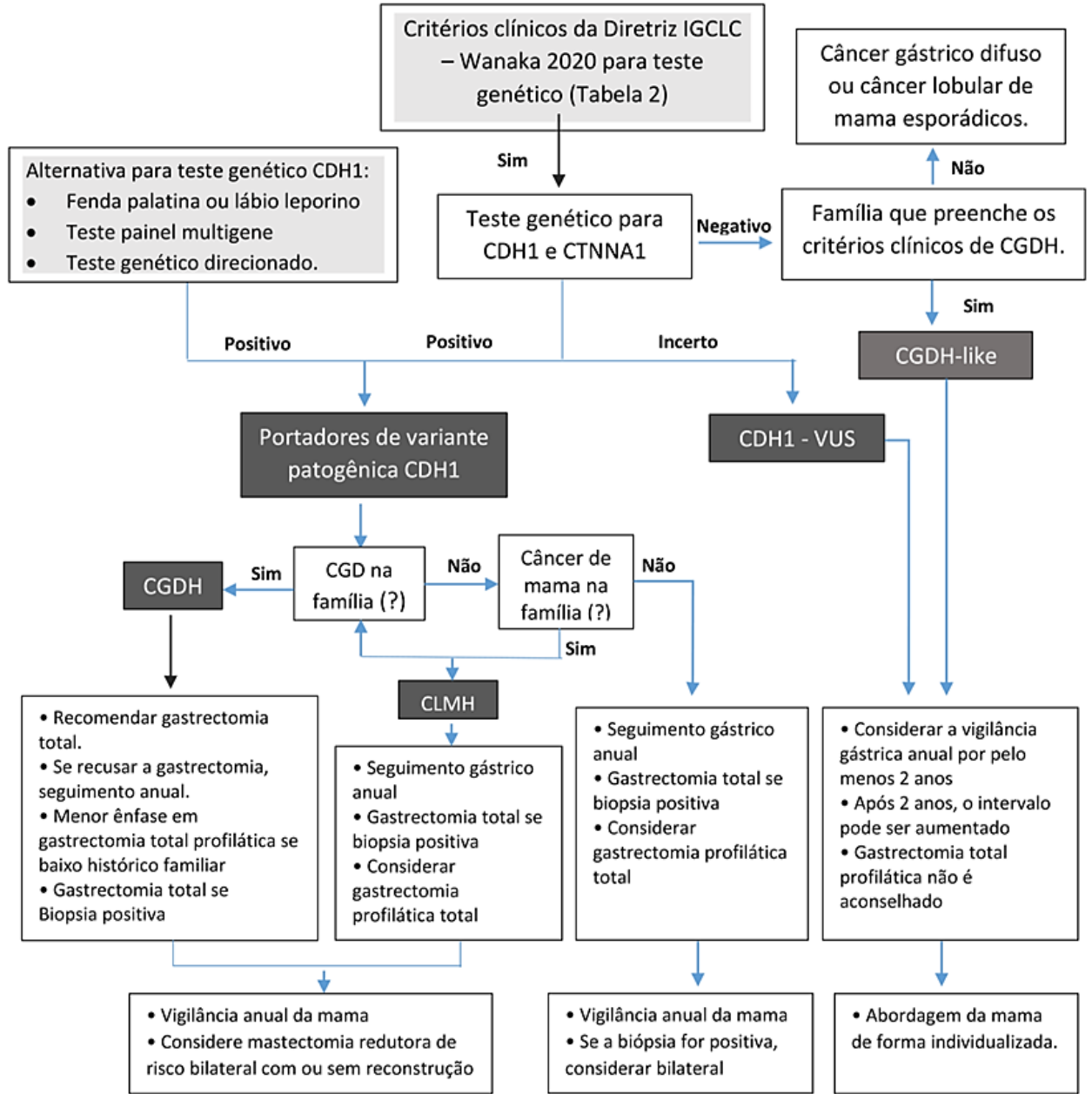
Apesar de não haver alto grau de concordância entre os pesquisadores e do baixo nível de evidência, portadores da mutação no gene CDH1 classificado como VUS, mas que possuem uma história familiar ou pessoal de CGD, podem ser considerados para vigilância endoscópica anual ou bianual, de forma semelhante às famílias com CGDH, de forma individualizada. A gastrectomia total profilática não é recomendada nestes pacientes.⁵⁸

CONCLUSÃO:

Descrevemos nesta revisão a importância de conhecermos a carcinogênese gástrica para melhor compreensão do CGDH, que é uma doença pouco reconhecida, por ser de apresentação rara (1-3% dos casos de câncer gástrico), mas com impacto relevante no aumento do risco de câncer gástrico.

Para se identificar pacientes portadores deste tipo de predisposição é necessário interesse em realizar uma anamnese detalhada, dando ênfase ao histórico familiar de câncer. Sempre que preenchido os critérios do IGCLC deve-se recomendar o teste genético.

O CGDH é uma síndrome autossômica dominante, causada principalmente por variantes patogênicas no gene supressor de tumor CDH1,



Abordagem em indivíduos e famílias que atendem aos critérios de CGDH revisados ou portadores de variante CDH1 patogênica. CGD = câncer gástrico difuso. CGDH = câncer gástrico difuso hereditário. CLM = câncer de mama lobular. CLMH = câncer de mama lobular hereditário. Adaptado de Blair VR et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. Lancet Oncol 2020;⁵⁸

que inativa a proteína E-caderina, responsável pela adesão intercelular. Essa perda de função aumenta o risco de câncer gástrico difuso em idade precoce, com penetrância de até 70%, ocorrendo mais frequentemente entre os 38 a 40 anos de idade. Para as mulheres, há também um aumento significativo da incidência do câncer de mama do tipo lobular. Indivíduos portadores de variantes patogênicas e que preenchem os critérios de CGDH devem ser submetidos preferencialmente à gastrectomia profilática entre 20-30 anos de idade, bem como vigilância ativa para câncer de mama a partir dos 35 anos em mulheres. Famílias que preenchem os critérios de diagnóstico, mas sem mutação identificada, devem ser seguidas com protocolos de endoscopia especializados, por pelo menos 2 anos, preferencialmente com cromoscopia e biopsias múltiplas, em serviço de referência, com interesse no diagnóstico do câncer gástrico precoce.

REFERÊNCIAS:

- 1- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424.
- 2- Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Gastroenterology Rev* 2019; 14 (1): 26–38
- 3- Crew KD, Neugut AI. Epidemiology gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006;12:354-362
- 4- Stone J, Bevan S, Cunningham D, et al. Low frequency of germline E-cadherin mutations in familial and nonfamilial gastric cancer. *Br J Cancer* 1999; 79:1935–7.
- 5- Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36:873–80.
- 6- Lauren PA. The two Histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31–49.
- 7- Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19: S37–43
- 8- Lyon IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. Infection with Helicobacter pylori. 1994; 61:177-240.
- 9- Miyahara R, Niwa Y, Matsuura T, et al. Prevalence and prognosis of gastric cancer detected by screening in a large Japanese population: data from a single institute over 30 years. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Sep; 22(9):1435-42.
- 10- Guilford P, Humar B, Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practice. *Gastric Cancer.* 2010 Mar;13(1):1-10.
- 11- Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010;47:436-44,
- 12- Becker KF, Keller G, Hoefler H. The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Surg Oncol* 2000; 9:5-11.
- 13- Machado JC, Soares P, Carneiro F, et al. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas. *Lab Invest* 1999;79:459–465
- 14- Kawahara Y, Takenaka R, Okada H, et al. Novel chromoendoscopic method using an acetic acid-indigocarmine mixture for diagnostic accuracy in delineating the margin of early gastric cancers. *Dig Endosc.* 2009 Jan;21(1):14-9
- 15- Kitabatake S, Niwa Y, Miyahara R, et al. Confocal endomicroscopy for the diagnosis of gastric cancer in vivo. *Endoscopy.* 2006 Nov; 38 (11):1110-4.
- 16- Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer.* 2000 Dec;3(4):219-225.
- 17- Sano T, Aiko T. New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points. *Gastric Cancer.* 2011 Jun;14(2):97-100.
- 18- Zheng HC, Li XH, Hara T, Masuda S, Yang XH, Guan YF, Takano Y. Mixed-type gastric carcinomas exhibit more aggressive features and indicate the histogenesis of carcinomas. *Virchows Arch* (2008) 452:525–534.
- 19- Cho KR, Vogelstein B. Genetic alterations in the adenoma–carcinoma sequence. *Cancer* 1992 Sep 15; 70(Suppl):1727-31
- 20- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014 Sep 11;513(7517):202-9.
- 21- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017 Jan;66(1):6-30.

- 22- Ford CA, Forman D, Hunt RH et al. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014 May 20; 348:g3174.
- 23- Romano M, Ricci V, Zarrilli R. Mechanisms of disease: Helicobacter pylori-related gastric carcinogenesis--implications for chemoprevention. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006 Nov;3(11):622-32
- 24- Chang W-L, Yeh Y-C, and Sheu B-S. The impacts of H. pylori virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. *J Biomed Sci.* 2018; 25: 68.
- 25- Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy.* 2012 Jan; 44(1): 74–94.
- 26- Banks M, Graham D, Jansen M et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut* 2019 Sep; 68(9): 1545–1575.
- 27- Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2007 Nov;12 Suppl 2:32-8.
- 28- Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, et al. Systematic review: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25:133–141
- 29- Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH et al. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med.* 2009 Jul 21;151(2):121-8.
- 30- Kim N, Park RY, Cho SI, et al. Helicobacter pylori infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol.* 2008 May-Jun;42(5):448-54.
- 31- Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Digestion.* 2011; 83:253–260.
- 32- Yamamoto E, Suzuki H, Takamaru H, et al. Role of DNA methylation in the development of diffuse-type gastric cancer. *Digestion.* 2011;83(4):241-9.
- 33- Miyazaki T, Murayama Y, Shinomura Y, E-cadherin gene promoter hypermethylation in H. pylori-induced enlarged fold gastritis. *Helicobacter.* 2007 Oct;12(5):523-31.
- 34- Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH.. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;114:1169-79
- 35- Fukayama M and Ushiku T: Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Pathol Res Pract* 2011; 207: 529-537.
- 36- Chen JN, He D, Tang F and Shao CK: Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: a newly defined entity. *J Clin Gastroenterol* 2012. 46: 262-271.
- 37- Kim L, Kim JM, Hur YS, Shin YW, Park IS, Choi SJ, Han JY, Chu YC, Kim KH. Extended gastritis cystica profunda associated with Epstein-Barr virus-positive dysplasia and carcinoma with lymphoid stroma. *Pathol Int* 2012; 62: 351-355
- 38- Chen XZ, Chen H, Castro FA, et al. Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e792
- 39- Bae, J.M.; Kim, E.H. Epstein-Barr Virus and Gastric Cancer Risk: A Meta-analysis With Meta-regression of Case-control Studies. *J. Prev. Med. Public Health* 2016, 49, 97–107.
- 40- Cárdenas-Mondragón G, Torres J, Flores-Luna L, et al. Case-control study of Epstein-Barr virus and Helicobacter pylori serology in Latin American patients with gastric disease, *Br. J. Cancer* 112 (2015) 1866–1873,
- 41- Qu, Y.; Dang, S.; Hou, P. Gene methylation in gastric cancer. *Clin. Chim. Acta* 2013, 424, 53–65
- 42- Carneiro F, Fukayama M, Grabsch HI, Yasui W (2019) Gastric adenocarcinoma. In WHO Classification Editorial Board. Digestive system tumours (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol.1), International Agency for Research on Cancer, Lyon, pp 85–95.
- 43- Corso G, Marrelli D, Pascale V, Vindigni C, Roviello F. Frequency of CDH1 germline mutations in gastric carcinoma coming from high- and low-risk areas: metanalysis and systematic review of the literature. *BMC Cancer* 2012, 12:8.
- 44- Liu XP, Tsushimi K, Tsushimi M, etc. Expression of p53 protein as a prognostic indicator of reduced survival time in diffuse-type gastric carcinoma. *Pathol Int.* 2001 Jun;51(6):440-4.
- 45- Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 2015;16:e60-70.
- 46- Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 2015; 1: 23–32
- 47- Worthley DL, Phillips KD, Wayte N et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012; 61(5):774–779

- 48- Setia N, Clark JW, Duda DG et al. Familial Gastric Cancers. *Oncologist* 2015;20:1365–1377
- 49- Guideline - National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. NCCN. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf. Version 4.2019 — December 20, 2019;
- 50- Li J, Woods SL, Healey S, et al. Point mutations in exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am J Hum Genet.*2016;98(5):830–842.
- 51- De Boer WB, Ee H, Kumarasinghe MP. Neoplastic lesions of gastric adenocarcinoma and proximal polyposis syndrome (GAPPS) are gastric phenotype. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(1):1–8.
- 52- Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):223–262; quiz 263
- 53- van der Post RS, Oliveira C, Guilford P, Carneiro F. Hereditary gastric cancer: what's new? Update 2013–2018 *Fam Cancer.* 2019 Jul;18(3):363-367
- 54- Corso G, Roncalli F, Marrelli D, et al. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 385132.
- 55- Chen H, Wang J, Zhuang Y, Wu H. Identification of the potential molecular mechanism and driving mutations in the pathogenesis of familial intestinal gastric cancer by whole exome sequencing. *Oncol Rep.* 2018 Oct;40(4):2316-2324
- 56- Vogelaar IP, van der Post RS, van de Vosse E et al. Gastric cancer in three relatives of a patient with a biallelic IL12RB1 mutation. *Fam Cancer* 2015.14:89–94
- 57- Carvalho J, Oliveira P, Senz J et al. Redefinition of familial intestinal gastric cancer: clinical and genetic perspectives. *J Med Genet* 2020;0:1–11
- 58- Blair VR, McLeod M, Carneiro F et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 2020; 21: e386–97
- 59- Jones EG. Familial gastric cancer. *N Z Med J* 1964;63:287–96.
- 60- Shimoyama Y, Hirohashi S. Expression of E- and P-cadherin in gastric carcinomas. *Cancer Res* 1991;51:2185
- 61- Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, Becker I, Nekarda H, Siewert JR, Höfler H. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res* 1994;54:3845-3852.
- 62- Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392:402–5.
- 63- Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res.* 1998; 58:4086–9.
- 64- Keller G, Vogelsang H, Becker I et al. Diffuse type gastric and lobular breast carcinoma in a familial gastric cancer patient with an E-cadherin germline mutation. *American Journal of pathology,* 1999. Aug;155(2):337-42
- 65- Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM, et al. E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat* 1999; 14:249–55.
- 66- van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet.* 2015 Jun;52(6):361-74.
- 67- Majewski IJ, Kluijft I, Cats A, et al. An α -E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol.* 2013 Mar;229(4):621-9.
- 68- Zhang H, Feng M, Feng Y et al. Germline mutations in hereditary diffuse gastric cancer. *Chin J Cancer Res* 2018;30(1):122-130.
- 69- Fewings E, Larionov A, Redman J, et al. Germline pathogenic variants in PALB2 and other cancer-predisposing genes in families with hereditary diffuse gastric cancer without CDH1 mutation: a whole-exome sequencing study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jul;3(7):489-498.
- 70- Frebourg T, Oliveira C, Hochain P et al. Cleft lip/palate and CDH1/E-cadherin mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *J Med Genet* 2006;43:138–42.
- 71- Vogelaar IP, Figueiredo J, van Rooij IA et al. Identification of germline mutations in the cancer predisposing gene CDH1 in patients with orofacial clefts. *Hum Mol Genet* 2013;22:919–26.
- 72- Ghoumid J, Stichelbout M, Jourdain AS, et al. Blepharochelodonic syndrome is a CDH1 pathway-related disorder due to mutations in CDH1 and CTNND1. *Genet Med* 2017; 19:1013–21.
- 73- Figueiredo J, Melo S, Carneiro P et al. Clinical spectrum and pleiotropic nature of CDH1 germline mutations *J Med Genet* 2019; 56:199–208.
- 74- Roberts ME, Ranola JMO, Marshall ML. Comparison of CDH1 Penetrance Estimates in Clinically Ascertained Families vs Families Ascertained for Multiple Gastric Cancers *JAMA Oncol* 2019; 5: 1325-1331.
- 75- Xicola RM, Li S, Rodriguez N et al. Clinical features and cancer risk in families with pathogenic CDH1 variants irrespective of clinical criteria. *J Med Genet* 2019; 56: 838–43

- 76- Corso G, Figueiredo J, La Vecchia C, et al. Hereditary lobular breast cancer with an emphasis on E-cadherin genetic defect. *J Med Genet* 2018;55:431–41.
- 77- Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 2001;344:1904-9.
- 78- Mi EZ, Mi EZ, di Pietro M, et al. Comparative study of endoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer according to *CDH1* mutation status. *Gastrointest Endosc* 2018; **87**: 408–18
- 79- Rocha JP, Gullo I, Wen X et al. Pathological features of total gastrectomy specimens from asymptomatic hereditary diffuse gastric cancer patients and implications for clinical management. *Histopathology* 2018; 73: 878–886
- 80- Lynch HT. Family information service and hereditary cancer. *Cancer* 2001;91:625-8.
- 81- Lewis FR, Mellinger JD, Hayashi A, et al. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer. *Surgery*. 2001;130:612e619.
- 82- Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC, Petersen BT, Burgart LJ, Guilford PJ, Donohue JH. Germline E-cadherin gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated? *Cancer*. 2001 Jul 1;92(1):181-7.
- 83- Charlton A, Blair V, Shaw D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: predominance of multiple foci of signet ring cell carcinoma in distal stomach and transitional zone. *Gut*. 2004;53:814–820.
- 84- Shaw D, Blair V, Framp A et al. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? *Gut* 2005; 54: 461–468.
- 85- Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol*. 2004;203:681–687.
- 86- Norton JA, Ham CM, Van Dam J, Jeffrey RB, Longacre TA, Huntsman DG, Chun N, Kurian AW, Ford JM. *CDH1* truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg* 2007;245:873–9.
- 87- Lynch HT, Kaurah P, Wirtzfeld D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis, genetic counseling, and prophylactic total gastrectomy. *Cancer*. 2008; 112:2655–2663.
- 88- Hackenson D, Edelman DA, McGuire T, Weaver DW, Webber JD. Prophylactic Laparoscopic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer: a case series in a single family. *JSLs*. 2010; 14:348e352
- 89- Pandalai PK, Lauwers GY, Chung DC, Patel D, Yoon SS. Prophylactic total gastrectomy for individuals with germline *CDH1* mutation. *Surgery*. 2011; 149:347e355.
- 90- Chen Y, Kingham K, Ford JM, et al. A prospective study of total gastrectomy for *CDH1*-positive hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18:2594e2598.
- 91- Bardram L, Hansen TVO, Gerdes A-M, Timshel S, Friis-Hansen L, Federspiel B. Prophylactic total gastrectomy in hereditary diffuse gastric cancer: identification of two novel *CDH1* gene mutations and a clinical observational study. *Fam Cancer*. 2014; 13:231e242.
- 92- Haverkamp L, van der Sluis PC, Ausems MG, et al. Prophylactic Laparoscopic total gastrectomy with jejunal pouch reconstruction in patients carrying a *CDH1* germline mutation. *J Gastrointest Surg*. 2015; 19:2120e2125.
- 93- Hüneburg R, Marwitz T, van Heteren P et al. Chromoendoscopy in combination with random biopsies does not improve detection of gastric cancer foci in *CDH1* mutation positive patients. *Endosc Int Open*. 2016 Dec;4(12):E1305-E1310.
- 94- Pantelis D, Hüneburg R, Adam R, et al. Prophylactic total gastrectomy in the management of hereditary tumor syndromes. *Int J Colorectal Dis*. 2016; 31:1825e1833.
- 95- Strong VE, Gholami S, Shah MA, et al. Total gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer at a single center. *Ann Surg*. 2017; 266:1006e1012.
- 96- Moslim MA, Heald B, Tu C, et al. Early genetic counseling and detection of *CDH1* mutation in asymptomatic carriers improves survival in hereditary diffuse gastric cancer. *Surgery*. 2018;164(4):754-9.
- 97- Seevaratnam R, Coburn N, Cardoso R, Dixon M, Bocicariu A, Helyer L. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer* (2012) 15 (Suppl 1):S153–S163
- 98- Pharoah P, Guilford P, Caldas C, et al. Incidence of gastric cancer and breast cancer in *CDH1* (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121:1348–53.
- 99- Koea JB, Karpel MS, Brennan MF. Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients. *Ann Surg Oncol* 2000;7:346–51.
- 100- Stiekema J, Cats A, Kuipers A, van Coevorden F, Boot H, Jansen EP, Verheij M, Balague Ponz O, Hauptmann M, van Sandick JW. Surgical treatment results of intestinal and diffuse type gastric cancer. Implications for a differentiated therapeutic approach? *Eur J Surg Oncol* 2013;39:686–93

- 101- Mastoraki A, Danias N, Arkadopoulos N, Sakorafas G, Vasiliou P, Smyrniotis V. Prophylactic total gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer. Review of the literature. *Surg Oncol*. 2011 Dec;20(4):e223-6.
- 102- Gertler R, Rosenberg R, Feith M, et al. Pouch vs. no pouch following total gastrectomy: meta-analysis and systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2838–2851.
- 103- Woster E, Liu X, Richardson S, et al. The impact of prophylactic total gastrectomy on health-related quality of life: a prospective cohort study. *Ann Surg* 2014 Jul;260(1):87-93.
- 104- Jacobs MF, Dust H, Koeppe E, et al. Outcomes of endoscopic surveillance in individuals with genetic predisposition to hereditary diffuse gastric cancer. *Gastroenterology* 2019; 157: 87–96.
- 105- Fujita H, Lennerz JK, Chung DC, et al. Endoscopic surveillance of patients with hereditary diffuse gastric cancer: biopsy recommendations after topographic distribution of cancer foci in a series of 10 CDH1-mutated gastrectomies. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(11):1709-17.
- 106- van Dieren JM, Kodach LL, den Hartog P et al. Gastroscopic surveillance with targeted biopsies compared with random biopsies in CDH1 mutation carriers *Endoscopy*. 2020 Oct;52(10):839846
- 107- Castro R, Pita I, Libanio D et al. Random biopsies in patients harbouring CDH1 mutation: time to change protocol? *Endoscopy* 2018; 50: S76.
- 108- Ruft S, Curtin Bryan, Quezado M et al. Evaluation of confocal endoscopic microscopy for detection of early-stage gastric cancer in hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) syndrome. *J Gastrointest Oncol* 2019 Jun;10(3):407-411.
- 109- Lim YC, di Pietro M, O'Donovan M etc. Prospective cohort study assessing outcomes of patients from families fulfilling criteria for hereditary diffuse gastric cancer undergoing endoscopic surveillance. *Gastrointest Endosc* 2014;80:78–87.
- 110- Confocal Endoscopic Microscopy for the Detection of Early Gastric Cancer in Subjects With Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome.(ongoing protocol at National Cancer Institute, finished Oct/24/2019.
- 111- Kumar S, Katona BW, Long JM, et al. Endoscopic Ultrasound Has Limited Utility in Diagnosis of Gastric Cancer in Carriers of CDH1 Mutations. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020 Feb;18(2):505-508.
- 112- Keller G, Vogelsang H, Becker I et al. Diffuse type gastric and lobular breast carcinoma in a familial gastric cancer patient with an E-cadherin germline mutation. *Am J Pathol* 1999;155:337-42.
- 113- Schrader KA, Masciari S, Boyd N et al. Hereditary diffuse gastric cancer: association with lobular breast cancer. *Fam Cancer* 2008;7:73 -82.
- 114- Valente AL, Rummel S, Shriver CD, Ellsworth R. Sequence-based detection of mutations in cadherin 1 to determine the prevalence of germline mutations in patients with invasive lobular carcinoma of the breast. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2014 Jul 19;12(1):17.
- 115- Rahman N, Stone JG, Gusterson B et al. et al. Lobular carcinoma in situ of the breast is not caused by constitutional mutations in the E-cadherin gene. *Br J Cancer* 2000. Feb;82(3): 568–70.
- 116- Masciari S, Larsson N, Senz J, et al. Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. *J Med Genet* 2007. Nov;44(11): 726–31.
- 117- Schrader KA, Masciari S, Boyd N et al. Germline mutations in CDH1 are infrequent in women with early-onset or familial lobular breast cancers *J Med Genet* 2011. Jan;48(1): 64–8.
- 118- Xie ZM, Li LS, Laquet C et al. ermline mutations of the E-cadherin gene in families with inherited invasive lobular breast carcinoma but no diffuse gastric cancer. *Cancer* 2011. Jul 15;117(14): 3112–7.
- 119- Benusiglio PR, Malka D, Rouleau E, et al. CDH1 germline mutations and the hereditary diffuse gastric and lobular breast cancer syndrome: a multicentre study. *J Med Genet* 2013 Jul;50(7):486-9.
- 120- Petridis C, Shinomiya I, Kohut K et al. Germline CDH1 mutations in bilateral lobular carcinoma in situ. *British Journal of Cancer* 2014 Feb 18;110(4):1053-7.

Câncer Gastrointestinal Hereditário

(1ª Edição)



Carcinogênese colorretal

Marcadores moleculares e medicina de precisão no diagnóstico e tratamento do câncer colorretal

Teste genético: Sequenciamento de nova geração (NGS) em câncer gastrointestinal hereditário

Câncer gastrointestinal em Síndrome de Li-Fraumeni

Síndrome de Lynch

Síndrome de Lynch associada ao câncer ginecológico

Tratamento oncológico do câncer colorretal MSI-H esporádico e em síndrome de Lynch

Síndromes de polipose adenomatosa

Síndrome de Polipose hamartomatosa

Lesões serrilhadas colorretais e síndrome de polipose serrilhada

Enteroscopia em síndromes de polipose colorretal hereditárias

Carcinogênese gástrica e o câncer gástrico familiar e hereditário

Elaborado pelo Comitê de Câncer Hereditário da SIED (Sociedade Interamericana de Endoscopia Digestiva), em uma revisão detalhada dos dados da literatura científica atual, este livro é direcionado ao público de médicos especialistas multidisciplinares e investigadores, envolvidos no diagnóstico e tratamento do câncer gastrointestinal familiar e hereditário.

Seu conteúdo é tanto uma fonte de investigação científica quanto um guia para a prática clínica.