



Revista Portuguesa
de

í r u r g i a

II Série • N.º 17 • Junho 2011

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Síndrome de Lynch sem mutação germinativa dos genes de reparação do ADN: Uma outra face da mesma moeda?

Lynch Syndrome without mutation of Mismatch Repair Genes: The other face of the coin?

Faria G., Baptista M., Magalhães A., Machado T., Pimenta A.

Hospital de São João, EPE | Serviço de Cirurgia Geral
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Os autores confirmam que o trabalho submetido é original, apresentando a bibliografia de referência no final do artigo.

RESUMO

Introdução: O Síndrome de Lynch (SL) é a forma mais frequente de cancro colorectal (CCR) hereditário e tem origem em mutações germinativas nos genes de reparação do ADN (MMR). O diagnóstico clínico é baseado nos critérios de Amesterdão (CA), mas o diagnóstico definitivo baseia-se na identificação de uma mutação germinativa num dos MMR. Destes, o MLH1 e o MSH2 são os mais frequentemente envolvidos, seguindo-se o MSH6 e, muito raramente outros genes (PMS2 e PMS1). Nos casos em que uma mutação germinativa não é identificada, os doentes, parecem desenvolver formas mais agressivas de CCR e menor incidência de tumores extra-cólicos.

Métodos: Os doentes foram seleccionados de uma base de dados prospectiva e os resultados analisados de forma retrospectiva. Seleccionamos doentes com CCR pertencentes a famílias com CA ou critérios de Bethesda. Os doentes foram estratificados em 2 grupos: doentes com identificação de mutações patogénicas dos MMR (SL) e doentes com CCR pertencentes a famílias com CA, mas sem identificação de mutação genética (Síndrome X). Foram analisadas as características clínicas e patológicas destes doentes.

Resultados: Foram seleccionados 60 doentes, 55 dos quais pertencentes a famílias com CA. Destes, 64% apresentavam mutações patogénicas dos genes MMR. A idade à data de diagnóstico não foi diferente entre os grupos. Nos doentes com Síndrome X, a presença de doença extra-cólica foi inferior (10% vs. 22%; $p=0,23$) e os tumores do cólon eram mais frequentemente distais ao ângulo esplénico (70% vs 48%; $p=0,09$). Nos doentes com SL verificou-se predominio do sexo masculino (72,5% vs 45%; $p=0,049$) e a Instabilidade de Microsatélites (IMS) foi mais frequente (79% vs. 22%; $p=0,002$). A taxa de sobrevivência aos 5 anos foi de 80% e 62%, respectivamente para o SL e o SX ($p=0,16$).

Conclusões: As diferenças clínicas e patológicas observadas nos doentes pertencentes a famílias com CA sem mutação dos genes MMR, suportam a existência de uma entidade clínica diferente que, apesar de um agrupamento familiar semelhante apresenta uma carcinogénese globalmente desconhecida. Nas famílias com SX é mandatória a vigilância clínica de todos os indivíduos em risco de desenvolverem CCR e tumores extra-cólicos do espectro do SL.

Palavras-Chave: Cancro colo-rectal; Síndrome de Lynch; Genes de Reparação do ADN

ABSTRACT

Background: Lynch Syndrome (LS) is the most frequent form of hereditary colorectal cancer (CRC) and derives from germinative mutations in the mismatch repair genes (MMR). The clinical diagnosis is based on Amsterdam criteria (AC) but definitive diagnosis is based on the identification of a MMR gene mutation. Of these, MLH1 and MSH2 are the most frequent, followed by MSH6 and rarely by other genes (PMS1 and PMS2). In the cases where a germinative mutation is not found, patients appear to have more aggressive CRC and lower incidence of extra-colonic disease.



Methods: The patients were selected from a prospectively collected database and the results analysed retrospectively. We selected patients with CRC from families with Amsterdam or Bethesda Criteria for LS. The patients were stratified into 2 groups: patients with known MMR genes mutation (LS) and patients with AC and non-identified MMR mutation. We reviewed clinical, pathological and survival data.

Results: We selected 60 patients, 55 of which had AC for LS and 64% had a defect in MMR genes. Age at diagnosis was not different between groups. XS patients had fewer extra-colonic malignancies (10% vs. 22%; $p=0.23$) and the CRC were more often left-sided (70% vs. 48%; $p=0.09$). LS patients were predominantly male (72,5% vs 45%; $p=0.049$) and Microsatellite Instability was more frequent (79% vs. 22%; $p=0.002$). The 5-year survival rate was 80% and 62%, respectively for LS and XS ($p=0.16$).

Conclusion: The clinical and pathological differences observed in patients from families with AC without defects of MMR genes, supports the existence of a different clinical entity, which in spite of a similar familiar clustering, presents an unknown carcinogenesis. In the families with X syndrome it is mandatory the clinical screening of all individuals at risk for colorectal cancer and extra-colonic malignancies.

Key-Words: Colo-rectal cancer; Lynch Syndrome; Mismatch repair genes

INTRODUÇÃO

O Síndrome de Lynch (SL) é uma doença de transmissão autossômica dominante e constitui a forma mais comum de carcinoma colo-rectal (CCR) hereditário.^{1, 2} Resulta da presença de mutações germinativas nos genes de reparação do DNA e pode ser responsável por 5-10% de todos os carcinomas colo-rectais.^{3, 4} Caracteriza-se pelo aparecimento de CCR em idades jovens e pelo aumento do risco de desenvolvimento de outras neoplasias (endométrio, ovário, estômago, urotélio, vias biliares, pâncreas, cérebro e pele).⁴ Os indivíduos portadores da doença necessitam de vigilância colo-rectal intensiva, rastreio de tumores do espectro do SL e eventualmente cirurgia profiláctica.¹

O diagnóstico clínico baseia-se nos critérios de Amesterdão (CA) e nestes doentes está indicado o estudo genético.⁵ Os CA (revistos em 1999) apresentam limitações e, com o objectivo de identificar famílias com SL que não preenchem os CA, a descoberta

da instabilidade de microsátélites (IMS) no CCR causada por mutações germinativas nos genes de reparação do DNA (hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1 e hPMS2), levou à definição dos critérios de Bethesda (CB), que seleccionam os casos com indicação para pesquisa de IMS.^{5, 6}

É actualmente conhecido que cerca de metade das famílias que cumprem os critérios de Amesterdão têm mutações hereditárias dos genes de reparação do ADN. A outra metade das famílias, não apresenta evidência de mutações nos genes de reparação do ADN⁷ e tem sido reportada como epidemiologicamente diferente (Síndrome X), com um menor desenvolvimento de doença oncológica e menor taxa de doença extra-cólica.⁸

Para estas famílias, que cumprem os critérios de Amesterdão em que não se identificam mutações germinativas patogénicas dos genes de reparação do ADN, a base genética continua ainda por esclarecer.⁹

OBJECTIVO

Comparar a expressão clínico-patológica de doentes com Síndrome de Lynch (identificação de mutação genética) com doentes com Síndrome X (CAC, sem identificação de mutação genética).

MATERIAL E MÉTODOS

Perante uma família com suspeita de Síndrome de Lynch, a partir dos CB ou de Amesterdão completos (CAC), pesquisou-se a presença de IMS no CCR do probando (após consentimento informado). Nos doentes com IMS positiva ou com IMS negativa mas CAC, pesquisaram-se mutações nos genes hMSH2 e hMLH1, seguida, nos casos negativos, da pesquisa de deleções/duplicações dos genes hMSH2 e hMLH1, seguida, nos casos negativos, da pesquisa de mutações no hMSH6. Nos doentes com tumores sem IMS com CAC ou CB na presença de Carcinoma do endométrio, foram pesquisadas mutações no gene hMSH6.



A pesquisa das alterações genéticas dos genes hPMS1 e hPMS2 não foi realizada, devido a limitações técnicas.

Para o presente estudo, foram seleccionados apenas os doentes com Carcinoma Colo-Rectal (CCR) e suspeita de SL (CAC ou CB) e estratificados em 2 grupos: doentes com identificação de mutação genética (Síndrome de Lynch) e doentes com CAC, mas sem identificação de mutação genética (Síndrome X).



Foram avaliadas as características clínicas dos CCR, nomeadamente a sua localização, idade de diagnóstico, sexo, presença de outros tumores do espectro do síndrome de Lynch, a história familiar dos doentes, a intervenção cirúrgica realizada e as características histopatológicas dos tumores. Considerou-se CCR proximal o que surgiu entre o cego e o ângulo esplénico e CCR distal o que surgiu no cólon distal ao ângulo esplénico e no recto.

A análise estatística foi efectuada utilizando o programa SPSS versão 16.0; a comparação de proporções utilizou o teste do X^2 para as variáveis discretas e o teste T de student para as variáveis contínuas. A sobrevivência observada foi calculada utilizando o método de Kaplan-Meier e os grupos foram comparados através do teste de *log-rank*.

RESULTADOS

Foram incluídos 60 doentes com diagnóstico de CCR, pertencentes a 42 famílias, com suspeita clínica de SL. A média de idades de diagnóstico de CCR foi de 45 anos ($\pm 12,8$; mínimo 24, máximo 78) e 63,6% dos indivíduos tinham menos de 45 anos. Relativamente ao sexo, 63% dos indivíduos eram do sexo masculino e 37% do sexo feminino.

Nos doentes com CAC (n=55) a média de idades à data de diagnóstico foi de 45,6 anos ($\pm 13,1$), 86% tinham menos de 45 anos e 62% eram do sexo masculino.

Dos doentes com CAC, 63,6% eram portadores de mutação genética (3 com mutação do MLH1, 20 do MSH2, 11 com deleção do MLH1 e 2 com mutação do MSH6), sendo que em 36,4%, não foi identificada mutação genética patogénica. Dos doentes com mutação genética identificada e com critérios de Bethesda, 1 apresentava mutação do MLH1, 3 do MSH2 e 1 do MSH6.

Comparando os doentes com Síndrome X (SX), com os doentes com Síndrome de Lynch (SL), a idade de apresentação foi semelhante (43,3 vs 46,7; $p=0,39$). A maioria (72,5%) dos doentes com SL era do sexo masculino, enquanto que os doentes com SX eram predominantemente do sexo feminino (55%); $p=0,049$. A frequência de carcinomas extra-cólicos foi inferior nos doentes com Sdr X (10% vs 22,5%; $p=0,23$), a presença de CCR síncrono foi semelhante (10% vs 13,2%) e detectou-se uma predominância de carcinomas do cólon distal e recto no primeiro grupo de doentes (70% vs 47,4%; $p=0,09$). A instabilidade

Tabela 1

	Todos (n=60)	Sdr Lynch (n=40)	Sdr X (n=20)	p
Idade (média)	45	44,1	46,4	,54
Sexo				,049
Masculino (%)	63	72,5	45	
Feminino (%)	37	27,5	55	



Tabela 2

	Sdr Lynch (n=40)	Sdr X (n=20)	p
Carcinoma extra-cólico	22,5%	10,0%	,23
IMS	79,2%	22,2%	,002
Local			,09
Proximal	52,6%	30,0%	
Distal	47,4%	70,0%	
Tipo de Cirurgia			0,05
Colectomia direita	50,0%	18,2%	
Colectomia esquerda	21,4%	0%	
Colectomia sigmóide	7,1%	36,4%	
Colectomia total	14,3%	9,1%	
RAR	7,1%	36,4%	

Tabela 3

	Sdr Lynch	Sdr X	p
Infiltrado linfocitário	53,3%	40,0%	0,51
Carcinoma mucinoso	22,2%	8,3%	0,41
Metastização ganglionar	55,6%	76,9%	0,22
Permeação linfática	76,5%	72,7%	0,82
Permeação venosa	50,0%	81,8%	0,09

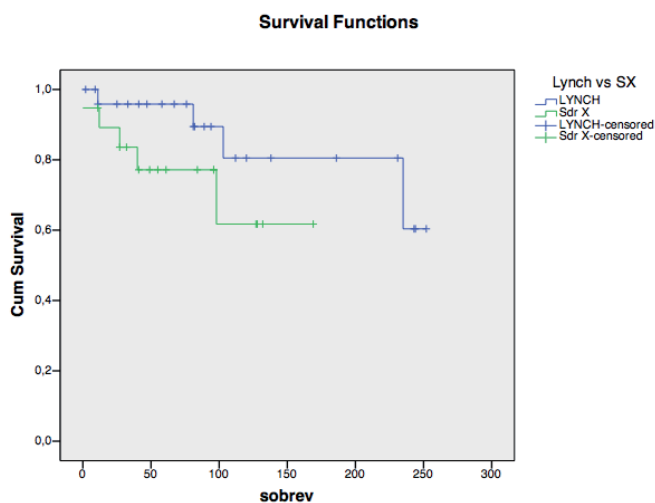
de de microsátélites estava presente nos tumores de 22,2% dos doentes com SX e em 79% dos doentes com SL (p=0,002).

Dado que se trata de um estudo retrospectivo, o tipo de cirurgia efectuada esteve essencialmente dependente da localização dos tumores. Nos doentes com SL a cirurgia mais frequente foi a colectomia direita (50%), nos doentes com SX as cirurgias mais frequentes foram a colectomia do sigmóide e a RAR (36,4% cada). Apenas 1 doente não foi submetido a cirurgia, dado o estado avançado da doença oncológica e 1 doente foi submetido a laparotomia exploradora e considerado ir-ressecável, ambos no grupo de doentes com SX.

Nos doentes em que foi possível aceder ao estudo anatómico-patológico, não foram detectadas diferenças significativas, relativamente ao estadiamento patológico (72% dos tumores T3; 64,5% dos tumores N1 e 54% Dukes C) ou características histológicas. No entanto, nos doentes com SX, apenas 8% apresentavam carcinomas mucinosos, comparado com 22% nos doentes com SL (p=0,41). O infiltrado linfocitário peritumoral estava presente em aproximadamente metade dos doentes estudados (48%), sem diferenças entre os grupos. A metastização ganglionar estava presente em 77% dos doentes com SX e em 56% dos doentes com SL (p=0,22).



O tempo médio de follow-up é de 80 meses. A sobrevida média (estimada) nos doentes com SX foi de 125 meses e de 214 meses no doentes com SL ($p=0,16$), com taxas de sobrevida aos 5 anos, respectivamente de 61,7% e 80,5%.



DISCUSSÃO

Os critérios de Amsterdão são critérios clínicos, que orientam a pesquisa de mutação genética nos genes de reparação do ADN¹⁰. Contudo, a identificação de mutações genéticas germinativas nestes genes, apenas ocorre numa percentagem variável de doentes, entre 5-50%.² Na nossa série, a taxa de identificação de mutações genéticas é ligeiramente superior ao habitualmente descrito: 64%.

A presença de famílias, com critérios de Amsterdão, mas com CCR sem instabilidade de microsatélites ou sem alterações genéticas identificadas nos genes reparadores do ADN, levou recentemente à proposta de criação de uma nova entidade clínica, denominada Carcinoma Colorectal Familiar de Tipo X¹¹, caracterizada por uma menor incidência de tumores cólicos e extra-cólicos e aparecimento em idades mais tardias.^{9, 12-14}

Os doentes com SL apresentam uma tendência para aparecimento de CCR em idades jovens, frequentemente proximais ao ângulo esplénico, com tendência

para lesões síncronas e tumores extracólicos. A função deficiente dos genes reparadores tumorais leva a uma deficiência na reparação de erros de replicação do ADN, o que se traduz numa predisposição para o aparecimento de mutações que favorecem a evolução tumoral.¹⁵ Estas mutações, revelam-se particularmente pela acumulação de alterações genéticas nas áreas altamente repetitivas, como sejam os microsatélites (Instabilidade de Micro Satélites)¹⁶. Contudo, cerca de 15% dos tumores esporádicos apresentam IMS de alto grau¹⁷, com uma grande sobreposição fenotípica com os cancros do SL.

À semelhança de outros estudos^{9, 14}, encontramos uma predominância de tumores distais e uma escassez de tumores mucinosos e de tumores extra-cólicos, nos doentes com SX. Estas diferenças poderão ter importância clínica na definição da estratégia de vigilância e rastreio dos tumores extra-cólicos do SL neste grupo de doentes.⁸

Relativamente à idade, não encontramos qualquer diferença entre os grupos. A idade média de aparecimento destes tumores é mais baixa do que nos tumores esporádicos, cifrando-se à volta dos 45 anos^{2,18} em ambos os grupos, o que contraria a tendência esperada para os doentes com SX desenvolverem carcinomas em idades próximas dos carcinomas esporádicos.⁸

Enquanto que nos doentes com SL se registou uma forte predominância do sexo masculino, nos doentes com SX verificou-se uma ligeira tendência para o sexo feminino. Esta diferença pode ser explicada pelo maior risco de desenvolvimento de CCR nos homens que apresentam mutação dos genes hMLH1 e hMSH2,^{7,19} sendo assim maior a prevalência de homens no grupo de doentes com SL.

Os tumores associados ao SL, são habitualmente caracterizados por um aumento do infiltrado linfocitário peri-tumoral,^{15, 20, 21} o que poderá prevenir a disseminação tumoral e a metastização, contribuindo para o melhor prognóstico destes doentes.²²⁻²⁴ Na nossa série essa tendência expressa-se de forma marginal e não é significativa do ponto de vista estatístico, o que poderá apenas dever-se ao reduzido número de pacientes analisado.



A expressão preferencial de IMS nos doentes com alteração genética germinativa, está de acordo com o conhecido acerca da via de cancerização nos tumores do espectro do Síndrome de Lynch, dependente da mutação dos genes de reparação tumoral e consequente instabilidade do ADN, medida pela IMS.^{9, 16} Por outro lado, a baixa prevalência de IMS nos tumores dos doentes com SX, parece associar esta carcinogénese a uma via diferente, onde os genes reparadores do ADN não terão a sua função alterada.¹¹

A sobrevivência dos doentes com carcinomas colo-rectais no contexto de SL tem sido descrita como significativamente superior à sobrevivência nos carcinomas esporádicos.²⁵ Na nossa série, apesar da falta de termo de comparação com os carcinomas esporádicos, a sobrevivência em ambos os grupos é substancialmente superior à das séries históricas, com 80% e 62% de sobrevivência aos 5 anos, respectivamente para os doentes com SL e SX ($p=0,16$).

Os doentes com SX aparentam uma tendência para maior frequência de metastização ganglionar, o que poderá justificar em parte a sua menor sobrevida global. Estes dados, juntamente com a localização distal preferencial do tumor e a ausência de IMS, parecem conferir a estes tumores um comportamento mais próximo dos adenocarcinomas colo-rectais esporádicos.²⁶ Contudo, a sua epidemiologia aproxima-os mais do Síndrome de Lynch, com uma transmissão autossómica dominante e inclusivamente com a antecipação da doença, de geração para geração.²⁷ Apesar deste facto, a IMS apareceu nos tumores dos doentes com SX mais frequentemente do que nos tumores esporádicos^{17, 28, 29}, o que poderá levantar a questão de estes doentes serem um grupo heterogéneo e alguns dos quais poderem desenvolver tumores com cancerização pela via dos genes de reparação do ADN, com alterações genéticas ainda desconhecidas ou não identificadas. Para isso poderão contribuir as mutações

dos genes PMS1 e PMS2,³⁰ não avaliadas neste grupo de doentes e que alguns estudos referem ser mais frequentes do que o previamente pensado³¹.

A presença de alterações dos genes de reparação do ADN em doentes sem IMS ($n=4$), traduziu mutações com significado patológico desconhecido (1 mut MLH1 e 3mut MSH2). Contudo, dado que cumprem CAC, isto poderá implicar que estas alterações genéticas possuem de facto significado patogénico, tal como a maioria das mutações *missense* encontradas nos genes de reparação tumoral, constituindo assim verdadeiros casos de Síndrome de Lynch³². Dado o reduzido número de doentes da amostra, não é possível caracterizar estes casos de acordo com as suas características histopatológicas.

CONCLUSÃO

A presença de características clínico-patológicas particulares nos doentes com critérios de Amesterdão completos sem alteração genética dos genes de reparação do ADN, reforça a ideia da existência de uma entidade clínica diferente do Síndrome de Lynch, que apesar de uma agregação familiar semelhante, apresenta uma carcinogénese globalmente desconhecida.

Através do estudo molecular, confirmou-se a suspeita clínica de Síndrome de Lynch em 64% dos casos com CAC. Nas famílias com mutação identificada, esta abordagem permite a identificação dos portadores e não portadores da doença, identificando os elementos em risco de desenvolver tumores do espectro do SL e excluir dos programas de vigilância os não portadores da alteração genética. Nas famílias sem identificação de mutação genética é imperativa a execução de um programa de rastreio dos carcinomas do espectro do Síndrome de Lynch, com especial incidência para os carcinomas colo-rectais.



BIBLIOGRAFIA

1. Byfield SA, Syngal S. Clinical guidelines versus universal molecular testing: are we ready to choose an optimal strategy for Lynch syndrome identification? *Am J Gastroenterology* 2008;103:2837-40.
2. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-32.
3. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Burn J, Capella G, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Mecklin JP, Møller P, Nagengast F, Parc Y, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007;44:353-62.
4. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Peltomaki P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214-8.
5. Lipton LR, Johnson V, Cummings C, Fisher S, Risby P, Eftekhari Sadat AT, Cranston T, Izatt L, Sasieni P, Hodgson SV, Thomas HJ, Tomlinson IP. Refining the Amsterdam Criteria and Bethesda Guidelines: testing algorithms for the prediction of mismatch repair mutation status in the familial cancer clinic. *J Clin Oncol* 2004;22:4934-43.
6. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-8.
7. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, Kinney AY, Miesfeldt S, Lu KH, Lynch P, Burke W, Press N. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;296:1507-17.
8. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, Gallinger S, Bapat B, Aronson M, Hopper J, Jass J, LeMarchand L, Grove J, Potter J, Newcomb P, Terdiman JP, Conrad P, Moslein G, Goldberg R, Ziogas A, Anton-Culver H, de Andrade M, Siegmund K, Thibodeau SN, Boardman LA, Seminara D. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005;293:1979-85.
9. Ferreira S, Lage P, Sousa R, Claro I, Francisco I, Filipe B, Suspiro A, Chaves P, Rodrigues P, Albuquerque C, Nobre Leitao C. [Familial colorectal cancer type X: clinical, pathological and molecular characterization]. *Acta Med Port* 2009;22:207-14.
10. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-6.
11. Lindor NM. Familial colorectal cancer type X: the other half of hereditary nonpolyposis colon cancer syndrome. *Surg Oncol Clin N Am* 2009;18:637-45.
12. Valle L, Perea J, Carbonell P, Fernandez V, Dotor AM, Benitez J, Urioste M. Clinicopathologic and pedigree differences in amsterdam I-positive hereditary nonpolyposis colorectal cancer families according to tumor microsatellite instability status. *J Clin Oncol* 2007;25:781-6.
13. Llor X, Pons E, Xicola RM, Castells A, Alenda C, Pinol V, Andreu M, Castellvi-Bel S, Paya A, Jover R, Bessa X, Giros A, Roca A, Gassull MA. Differential features of colorectal cancers fulfilling Amsterdam criteria without involvement of the mutator pathway. *Clin Cancer Res* 2005;11:7304-10.
14. Lynch HT, Boland CR, Gong G, Shaw TG, Lynch PM, Fodde R, Lynch JF, de la Chapelle A. Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications. *Eur J Hum Genet* 2006;14:390-402.
15. Meijer TW, Hoogerbrugge N, Nagengast FM, Ligtenberg MJ, van Krieken JH. In Lynch syndrome adenomas, loss of mismatch repair proteins is related to an enhanced lymphocytic response. *Histopathology* 2009;55:414-22.
16. Boland CR, Koi M, Chang DK, Carethers JM. The biochemical basis of microsatellite instability and abnormal immunohistochemistry and clinical behavior in Lynch syndrome: from bench to bedside. *Fam Cancer* 2008;7:41-52.
17. Bellizzi AM, Frankel WL. Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. *Advances in anatomic pathology* 2009;16:405-17.
18. Jass JR. Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer: the rise and fall of a confusing term. *World J Gastroenterol* 2006;12:4943-50.
19. Brand RM, Jones DD, Lynch HT, Brand RE, Watson P, Ashwathnayan R, Roy HK. Risk of colon cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients as predicted by fuzzy modeling: Influence of smoking. *World J Gastroenterol* 2006;12:4485-91.
20. Shia J, Ellis NA, Paty PB, Nash GM, Qin J, Offit K, Zhang XM, Markowitz AJ, Nafa K, Guillem JG, Wong WD, Gerald WL, Klimstra DS. Value of histopathology in predicting microsatellite instability in hereditary nonpolyposis colorectal cancer and sporadic colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1407-17.
21. Shashidharan M, Smyrk T, Lin KM, Ternent CA, Thorson AG, Blatchford GJ, Christensen MA, Lynch HT. Histologic comparison of hereditary nonpolyposis colorectal cancer associated with MSH2 and MLH1 and colorectal cancer from the general population. *Dis Colon Rectum* 1999;42:722-6.
22. Buckowitz A, Knaebel HP, Benner A, Blaker H, Gebert J, Kienle P, von Knebel Doeberitz M, Kloor M. Microsatellite instability in colorectal cancer is associated with local lymphocyte infiltration and low frequency of distant metastases. *Br J Cancer* 2005;92:1746-53.
23. Guidoboni M, Gafa R, Viel A, Doglioni C, Russo A, Santini A, Del Tin L, Macri E, Lanza G, Boiocchi M, Dolcetti R. Microsatellite instability and high content of activated cytotoxic lymphocytes identify colon cancer patients with a favorable prognosis. *Am J Pathol* 2001;159:297-304.
24. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23:609-18.



25. Haghighi MM, Vahedi M, Mohebbi SR, Pourhoseingholi MA, Fatemi SR, Zali MR. Comparison of survival between patients with hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC) and sporadic colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10:209-12.
26. Abdel-Rahman WM, Peltomaki P. Lynch syndrome and related familial colorectal cancers. *Crit Rev Oncog* 2008;14:1-22; discussion 3-31.
27. Timshel S, Therkildsen C, Bendahl PO, Bernstein I, Nilbert M. An effect from anticipation also in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families without identified mutations. *Cancer Epidemiol* 2009;33:231-4.
28. Pouligiannis G, Frayling IM, Arends MJ. DNA mismatch repair deficiency in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome. *Histopathology*;56:167-79.
29. Merg A, Lynch HT, Lynch JF, Howe JR. Hereditary colorectal cancer-part II. *Current Problems in Surgery* 2005;42:267-333.
30. Shia J, Tang LH, Vakiani E, Guillem JG, Stadler ZK, Soslow RA, Katabi N, Weiser MR, Paty PB, Temple LK, Nash GM, Wong WD, Offit K, Klimstra DS. Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: a 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1639-45.
31. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, Nakagawa H, Sotamaa K, Prior TW, Westman J, Panescu J, Fix D, Lockman J, Comeras I, de la Chapelle A. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352:1851-60.
32. Ou J, Niessen RC, Lützen A, Sijmons RH, Kleibeuker JH, de Wind N, Rasmussen LJ, Hofstra RM. Functional analysis helps to clarify the clinical importance of unclassified variants in DNA mismatch repair genes. *Hum Mutat* 2007;28:1047-54.

Agradece-se ao Serviço de Genética do IPO-Porto, ao GDPM e ao IPATIMUP, a colaboração, na realização da pesquisa de alterações genéticas germinativas e na caracterização da expressão de IMS.

Contacto

DR. GIL FARIA

Hospital de São João, EPE, Serviço de Cirurgia Geral
gilfaria@netcabo.pt



Faria G., Baptista M., Magalhães A., Machado T., Pimenta A.