



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

FERNANDA ROCHA ROJAS AYALA

**Síndromes de Câncer Colorretal Hereditário (SCCH) no
Serviço de Oncogenética do Hospital de Clínicas da
Universidade Estadual de Campinas**

CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR E PROTOCOLOS DE SEGUMENTO PARA CÂNCER
COLORRETAL HEREDITÁRIO: SÍNDROME DE LYNCH E POLIPOSE ADENOMATOSA
FAMILIAL

Campinas
2023



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

FERNANDA ROCHA ROJAS AYALA

Síndromes de Câncer Colorretal Hereditários (SCCH) no Serviço de Oncogenética do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas

CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR E PROTOCOLOS DE SEGUMENTO PARA CÂNCER
COLORRETAL HEREDITÁRIO: SÍNDROME DE LYNCH E POLIPOSE ADENOMATOSA
FAMILIAL

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas
como parte dos requisitos exigidos para a obtenção
do título de Mestra em Genética Humana, na área
de Aconselhamento Genético.

Orientador(a): Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo

Este trabalho corresponde à versão final da
Dissertação defendida pela aluna
Fernanda Rocha Rojas Ayala e
orientada pela Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo.

Campinas
2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Rosana Evangelista Poderoso - CRB 6652

Ayala, Fernanda Rocha Rojas, 1979-
Ay14s Síndromes de Câncer Colorretal Hereditários (SCCH) no Serviço de
Oncogenética do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas :
caracterização molecular e protocolos de seguimento para câncer colorretal
hereditário: síndrome de *lynch* e polipose adenomatosa familiar / Fernanda
Rocha Rojas Ayala. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Carmen Sílvia Bertuzzo.

Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Câncer colorretal. 2. Câncer. 3. Rastreio. 4. Tratamento. 5. Síndrome de
Lynch. I. Bertuzzo, Carmen Sílvia, 1963-. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Hereditary colorectal syndromes at the oncogenetics service of
Clinical Hospital of Campinas : molecular characterization and follow up protocols for
hereditary cancer: lynch and polyposis adenomatous familial

Palavras-chave em inglês:

Colorectal neoplasms

Cancer

Mass screening

Treatment

Colorectal neoplasms, hereditary nonpolyposis

Área de concentração: Aconselhamento Genético

Titulação: Mestra em Genética Humana

Banca examinadora:

Carmen Sílvia Bertuzzo [Orientador]

Fernando Augusto de Lima Marson

Carlos Augusto Real Martinez

Data de defesa: 25-01-2023

Programa de Pós-Graduação: Genética Humana

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-0155-0779>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/9301844329361607>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

FERNANDA ROCHA ROJAS AYALA

ORIENTADORA: Profa. Dr^a. Carmen Silvia Bertuzzo

MEMBROS TITULARES:

- 1. Prof.^a Dr.^a Carmen Silvia Bertuzzo**
- 2. PROF. DR. Fernando Augusto de Lima Marson**
- 3. PROF. DR. Carlos Augusto Real Martinez**

Programa de Pós-Graduação em Genética Humana da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 25/01/2023

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por sempre apoiarem os meus sonhos e colaborarem para que se tornassem realidade. Obrigada por toda a educação investida em mim.

À minha orientadora, Profa. Carmen, pessoa que admiro, por me dar a oportunidade de estudar esse tema e pela orientação na elaboração desse trabalho. Muito obrigada!!

RESUMO

Câncer em geral é um problema de saúde pública mundial, o câncer colorretal (CCR) é a segunda neoplasia mais incidente no Brasil e apresenta alta incidência populacional e alto índice de mortalidade, fato relacionado principalmente ao estágio das lesões no momento do diagnóstico. O sistema de reparo de DNA atua durante o processo de replicação e reparo do DNA e é responsável pela substituição de nucleotídeos que apresentem erro de pareamento. Indivíduos portadores e com recorrência familiar de inativação desse sistema são mais propensos ao acúmulo errôneo de nucleotídeos pareados e, conseqüentemente, maior predisposição à carcinogênese colorretal hereditário presente, principalmente, nas síndromes clássicas Lynch e Polipose Adenomatosa Familiar (PAF). Das formas hereditárias, as principais síndromes de câncer colorretal (CCR) são: a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), causado pelo gene APC e a síndrome do câncer colorretal hereditário não polipoide (SCCNP) ou síndrome de Lynch, responsáveis por cerca de 3%-5% de todas as neoplasias colorretais, causado por mutações em genes de reparo do DNA. O objetivo desse estudo foi caracterizar molecularmente o perfil de paciente do ambulatório de Oncogenética da Unicamp nos anos de 2018 e 2019 e diagnosticar familiares portadores dessas anomalias genéticas, a fim de melhor definir e individualizar cuidados e as futuras probabilidades de câncer nesses indivíduos. Critérios clínicos e heredograma foram utilizados para seleção dos casos. Para as análises moleculares desses casos utilizou Painel de sequenciamento de alta performance (NGS) dos genes associados a câncer hereditário em laboratórios comerciais. Resultou em 35 famílias selecionadas para o estudo. Dessas, 18 foram portadoras da síndrome de Lynch com a presença principalmente de mutações em *MLH1*, seguido de *MSH2*. E 15 famílias com PAF clássica e com predomínio de mutações em *APC*, seguido do *MUTYH*. Testes preditivos foram oferecidos para familiares próximos após detecção de mutação específica. Foi escolhido e testado protocolos de rastreio de câncer para esses portadores sintomáticos e assintomáticos. Concluímos que a história familiar de CCR é um critério importante para definir risco aumentado de câncer CCR, principalmente na ausência de teste genético. O aconselhamento genético (pré e pós teste genético) de membros de famílias portadores do CCR hereditário é um processo valioso para esses familiares uma vez que esclarece e orienta sobre a herança genética encontrada em cada família, e estratifica esses indivíduos de acordo com o risco de desenvolver câncer, além de recomendar estratégias de seguimento para o diagnóstico precoce. Dessa maneira, esses planejamentos parecem ser custo-efetivo também no Brasil, uma vez que diminui a mortalidade relacionada à doença e seus gastos com tratamentos.

Palavras-chave: 1. *câncer colorretal*, 2. *câncer colorretal hereditário*, 3. *polipose adenomatosa familiar*, 4. *síndrome de Lynch*, 5. *rastreamento e tratamento*.

ABSTRACT

Cancer in general is a global public health problem, colorectal cancer (CRC) is the second most frequent neoplasm in Brazil and has a high population incidence and high mortality rate, a fact mainly related to the stage of the lesions at the time of diagnosis. The DNA repair system acts during the process of DNA replication and repair and is responsible for replacing nucleotides that present a mismatch. Carrier individuals with familial recurrence of inactivation of this system are more prone to the erroneous accumulation of paired nucleotides and, consequently, greater predisposition to hereditary colorectal carcinogenesis, mainly present in the classic Lynch syndromes and Familial Polyposis Adenomatosis (FAP). Of the hereditary forms, the main colorectal cancer (CCR) syndromes are: Familial Adenomatous Polyposis (FAP), caused by the APC gene, and hereditary non-polypoid colorectal cancer syndrome (SCCNP) or Lynch syndrome, which account for about 3% -5% of all colorectal neoplasms, caused by mutations in DNA repair genes. The objective of this study was to molecularly characterize the patient profile of the Unicamp Oncogenetics outpatient clinic in the years 2018 and 2019 and diagnose family members with these genetic anomalies, in order to better define and individualize care and the future probabilities of cancer in these individuals. Clinical criteria and pedigree were used for case selection. For the molecular analyzes of these cases, a High-Performance Sequencing Panel (NGS) of the genes associated with hereditary cancer at the time, in commercial laboratories was used. It resulted in 35 families selected for the study. Of these, 18 had Lynch syndrome with the presence mainly of mutations in *MLH1*, followed by *MSH2*. And 15 families with classic FAP and predominance of *APC* mutations, followed by *MUTYH*. Predictive tests were offered for close relatives after specific mutation detection. Cancer screening protocols have been suggested for these symptomatic and asymptomatic carriers according to current follow-up guidelines. We conclude that familial history of CRC is an important criterion for defining an increased risk of CRC cancer, especially in the absence of genetic testing. Genetic counseling (pre and post genetic testing) of members of families with hereditary CRC is a valuable process for these family members, as it clarifies and provides guidance on the genetic inheritance found in each family, and stratifies these individuals according to the risk of develop cancer, and recommend follow-up strategies for early diagnosis. In this way, it is identified to be cost-effective planning also in Brazil, since it reduces the mortality related to the disease and its expenses with treatments.

Keywords: 1. *Colorectal cancer*, 2. *Hereditary colorectal cancer*, 3. *familial adenomatous polyposis*, 4. *Lynch syndrome*, 5. *screening and treatment*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Incidência estimada de tumores, segundo sítio de localização primária e sexo, no Brasil, no ano de 2022	2
Figura 2: Distribuição espacial das taxas ajustadas a de incidência de Câncer Colorretal por 100 mil habitantes, estimadas para o ano de 2023, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna do cólon e reto)	3
Figura3: Sequência adenoma-carcinoma.....	6
Figura 4: Esquema Simplificado de reparo do DNA por <i>Mismatch</i> (MMR).....	9
Figura 5: Via de sinalização <i>WNT</i> Canônica.....	17
Figura 6: Fluxograma do método utilizado no presente estudo.....	25
Figura 7: Foto mostra à esquerda (A) macroscopia da peça tumoral.....	28
Figura 8: As lâminas A e B mostram a presença de expressão proteica.....	29
Figura 9: Esquema de rastreamento aplicado nos protocolos de Síndrome de Lynch-gene específico.....	38
Figura 10: Esquema de rastreamento aplicado nos protocolos de Síndrome de Polipose Adenomatosa Familiar- APC: A- PAF clássica; B- PAF atenuada	41
Figura 11: Esquema de rastreamento aplicado nos protocolos de Síndrome de Polipose Adenomatosa Familiar atenuada- MUTYH (10- 100 pólipos).....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Número de diferentes mutações germinativas dos genes MMR consideradas patogênicas e relatadas no banco de dados do *International Collaborative Group on HNPCC*.9

Tabela 2: Risco de câncer gene-específico em indivíduos com SL até 70 anos comparados com a população geral.....10

Tabela 3 Risco de desenvolver câncer hereditário gene-específico para portadores em comparação à população geral, nas localizações tumorais mais prevalentes para Síndrome de Lynch (*MLH1*). *International Mismatch Repair Consortium.2021. SEER*Explorer (NCCN.2022)*.....13

Tabela 4: Risco de desenvolver câncer hereditário gene-específico para portadores em comparação à população geral, nas localizações tumorais mais prevalentes para Síndrome de Lynch (*MSH2 e EPCAM*). *International Mismatch Repair Consortium.2021. SEER*Explorer (NCCN.2022)*.....14

Tabela 5 Risco de desenvolver câncer hereditário gene-específico para portadores em comparação à população geral, nas localizações tumorais mais prevalentes para Síndrome de Lynch (*MSH6*). *International Mismatch Repair Consortium.2021. SEER*Explorer (NCCN.2022)*.....15

Tabela 6: Risco de desenvolver câncer hereditário em portadores de mutações no APC em comparação à população geral, e suas localizações tumorais mais prevalentes.*Surveillance, Epidemiology, and End Results 21 program data, 2016-2018 (SEER*Explorer); NIEWENHUIS, et al., 2013.*19

Tabela 7: Amostra dos casos índices do estudo de acordo com as variantes patogênicas encontradas e estratificação de risco para câncer.....**29**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	1
1.1 Câncer Colorretal:	
1.2 Aspectos Gerais.....	1
1.3 Carcinogênese e CCR.....	4
1.3 Síndromes De Predisposição De Câncer Colorre- tal.....	7
1.3.1 Síndrome de Lynch.....	7
1.3.2 Poliose Adenomatosa Familiar (PAF).....	16
1.4 Considerações Gerais.....	19
2. OBJETIVO GERAL.....	21
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
3. MÉTODO.....	22
3.1 Genotipagem.....	23
4. RESULTADOS.....	26
4.1. Caracterização molecular da amostra.....	26
4.2 Protocolos de seguimento e Risco sugeridos no aconselhamento genético.....	32
4.2.1 Rastreamento e redução de risco para indivíduos portadores da variante patogênica em <u>MLH1</u> em heterozigose (NCCN1.2022).....	33
4.2.2 Rastreamento e redução de risco para <u>indivíduos portadores</u> da variante patogênica no gene <u>MSH2</u> em heterozigose.....	35
4.2.3 Rastreamento e redução de risco para <u>indivíduos portadores</u> da variante patogênica no gene <u>MSH6</u> em heterozigose.....	36

4.2.4. Rastreamento e redução de risco para indivíduos portadores da variante patogênica no gene APC em heterozigose.....	39
4.2. Recomendações de rastreio Secundário.....	41
4.3. Rastreamento e redução de risco para indivíduos portadores da variante patogênica no gene MUTYH em heterozigose.....	42
5. DISCUSSÃO.....	44
6.CONCLUSÕES.....	52
7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1 CÂNCER COLORRETAL: Aspectos Gerais

Câncer é um termo que abrange mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas que têm em comum o crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos adjacentes ou órgãos à distância. Estas células, dividindo-se rapidamente, tendem a ser incontroláveis e com comportamento agressivo, determinando a formação de tumores, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo (1). Esse crescimento desordenado ocorre por mutações em genes ou variantes patogênicas, relacionados direta ou indiretamente com a divisão celular. Essas variantes patogênicas podem ser transmitidas pela linhagem germinativa (Síndromes Hereditárias e Familiares) ou adquiridas nos tecidos somáticos (2). Apesar de todos os tumores serem de origem genética, apenas cerca de 5% a 10% são hereditários (3). A presença de variantes patogênicas seria o processo inicial da tumorigênese. Com o acúmulo de novas mutações, o processo evolui, podendo se alojar em outros órgãos.

É um problema sério de saúde pública, sendo a segunda causa de morte após as doenças cardiovasculares. A estimativa para cada ano do triênio 2023-2025 indica 704 mil casos novos de câncer, com destaque para as regiões Sul e Sudeste, que concentram cerca de 70% da incidência (1).

A incidência estimada dos tumores, segundo a localização primária do tumor e levando-se em conta o sexo de indivíduos no Brasil, em 2022, encontra-se sumarizada na Figura 1.

Por esses dados é possível verificar que o câncer colorretal (CCR) é o segundo mais incidente no Brasil, independente do sexo.

Incidência Estimada conforme a localização primária do tumor e sexo

Localização Primária	Casos Novos Em homens, Brasil, 2022	Localização Primária	Casos Novos Em mulheres, Brasil, 2022
Próstata	71.730	Mama	73.610
Cólon e Reto	21.970	Cólon e Reto	23.660
Traqueia, Brônquios e Pulmão	18.020	Útero	17.010
Estômago	13.340	Traqueia, Brônquios e Pulmão	14.540
Cavidade oral	10.900	Tireoide	14.160
Esôfago	8.200	Estômago	8.140
Bexiga	7.870	Corpo do útero	7.840
Laringe	6.570	Ovário	7.310
Linfoma não Hodgkin	6.420	Pâncreas	5.690
Fígado	6.390	Linfoma não Hodgkin	5.620
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	239.430	Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	244.160
Todas as neoplasias	341.350	Todas as neoplasias	362.730

Figura 1: Incidência estimada de tumores, segundo sítio de localização primária e sexo, no Brasil, no ano de 2023 (1).

Para o ano de 2023, o CCR deverá aumentar sua taxa anual de incidência, sendo os estados do Sul e Sudeste os mais afetados, como mostra a Figura 2. No estado de Santa Catarina temos a maior taxa com 25,35 casos a cada 100.000 habitantes, seguido por São Paulo com 22,95 casos para cada 100 mil habitantes.

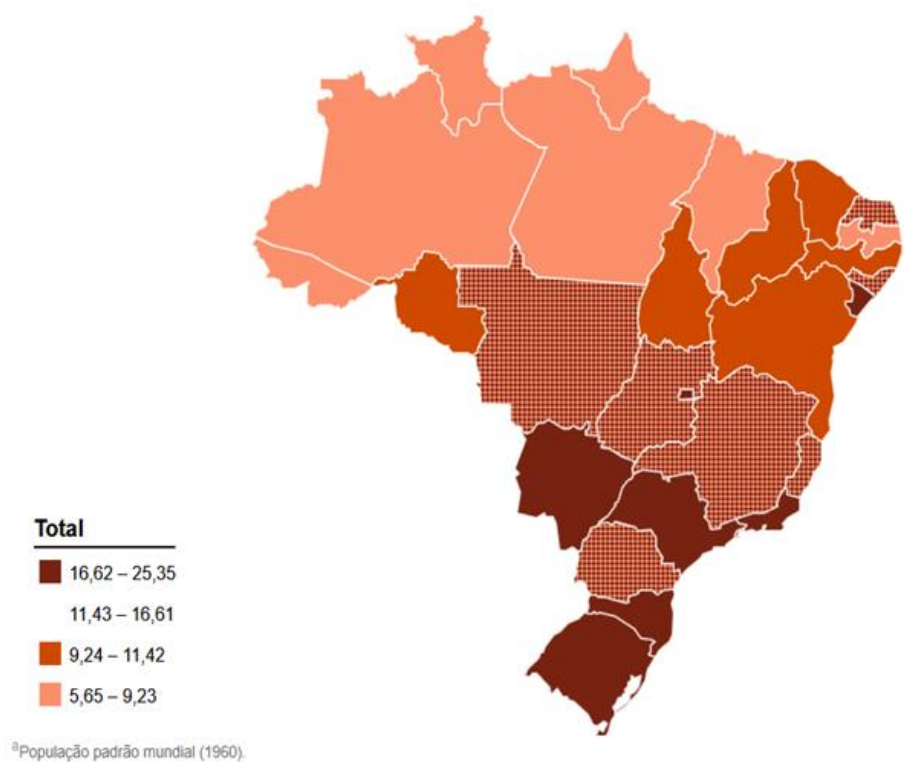


Figura 2: Distribuição espacial das taxas ajustadas a de incidência de Câncer Colorretal por 100 mil habitantes, estimadas para o ano de 2023, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna do cólon e reto) (1).

1.2 CARCINOGENESE e CCR

A carcinogênese é um processo que envolve múltiplas variantes genéticas e epigenéticas, demonstrando natureza heterogênea, e ligando-se a vários fatores e a múltiplas etapas durante seu desenvolvimento – entre elas, iniciação, promoção e progressão ao câncer. Envolve ainda o equilíbrio entre proto-oncogenes e genes supressores tumorais, os primeiros atuando de forma a iniciar o processo neoplásico, e os supressores controlando e impedindo a proliferação neoplásica, sendo, portanto, considerado uma condição multifatorial (4).

O CCR é iniciado por alterações da mucosa colônica normal, que sofre transições em níveis genéticos ou epigenético, ocasionando o aparecimento da neoplasia intraepitelial, com consequente crescimento de lesões adenomatosas (Figura 3), podendo progredir para o câncer invasivo (5).

Esse modelo classicamente proposto é conhecido como sequência adenoma-carcinoma, que relaciona alterações genéticas e suas consequências aos diferentes estágios de desenvolvimento do tumor colorretal (6).

Esse modelo envolve três importantes fatores: 1) CCR seria decorrente do resultado da ativação de proto-oncogenes ou da inativação de genes supressores; 2) mutação pelo menos 4 a 5 diferentes genes, requeridos e responsáveis pela ocorrência dos tumores; 3) acúmulo de alterações (epi) genéticas responsáveis pela determinação biológica do comportamento tumoral.

Em 1990, o estudo da carcinogênese colorretal registou um grande avanço através da publicação de Fearon e Vogelstein (7) que propuseram um modelo genético e histológico capaz de explicar a evolução das células do epitélio colônico para carcinoma. Assim, a evolução das células do epitélio colônico normal para carcinoma segue, normalmente, um modelo de progressão com múltiplos passos definidos por estádios histológicos e alterações genéticas e epigenéticas características. Molecularmente, esta sequência, designada por adenoma – carcinoma (Figura 3), é iniciada com uma alteração genética no gene *APC*. Alternativamente, em tumores sem mutação no *APC* podem ocorrer mutações nos genes *CTNNB1* ou *AXIN2* (genes que tal como o *APC*, pertencem à via de sinalização Wnt). A progressão de adenoma precoce para adenoma tardio ocorre com a alteração da via de sinalização *RAS-RAF-MAPK*, responsável pela modulação do crescimento

e sobrevivência celular. Em cerca de 50% dos casos de CCR, esta alteração tem origem na ativação do oncogene *KRAS* e em cerca de 20% dos casos ocorre com ativação do gene *BRAF*. Por fim, a progressão para carcinoma surge com a inativação bi-alélica do gene *TP53* que codifica para o fator de transcrição p53, responsável pela inibição do crescimento celular e pela ativação da morte celular quando é induzido estresse celular (8).

No decorrer do desenvolvimento tumoral, diversos processos celulares são alterados como a adesão celular, sinalização, angiogênese, fatores de crescimento e apoptose. No final, as células apresentam as características necessárias à formação do tumor, adquirindo um crescimento desregulado. Atualmente, novos conhecimentos têm sido agregados a esse modelo (9). Com o crescente aprimoramento dos estudos de bases moleculares, novas vias estão sendo pesquisadas e relatadas. Alguns autores descreveram as vias carcinogênicas na forma clássica (adenoma-carcinoma), que envolve mutação no gene *APC*, perda de heterozigosidade (*LOH*) e instabilidade cromossômica (do inglês, *CIN*); a via alternativa, porém, envolve mutação no *K-RAS* e também no *APC*; e a via denominada serrilhada, descrita mais recentemente, deriva da metilação CpG e de mutações no *BRAF*, além de instabilidades de microssatélites (do inglês, *MSI*) tardias.

Desde a descrição do modelo clássico, importantes avanços foram realizados em relação à natureza molecular do CCR, a primeira sendo a instabilidade de microssatélites, causada por defeitos nos genes de reparo através do sistema MMR (do inglês, *MisMatch Repair*), com importante papel no CCR hereditário, mas que também é descrito em cerca de 15% dos CCR esporádicos. Posteriormente, seguiu-se o descobrimento do papel da epigenética, em especial na hipermetilação das ilhas CpG, atuando na supressão da função gênica, que é denominada fenótipo de metilação de ilhas CpG (*concordant island methylator phenotype- methylation of the CpG*) (CIMP) (10).

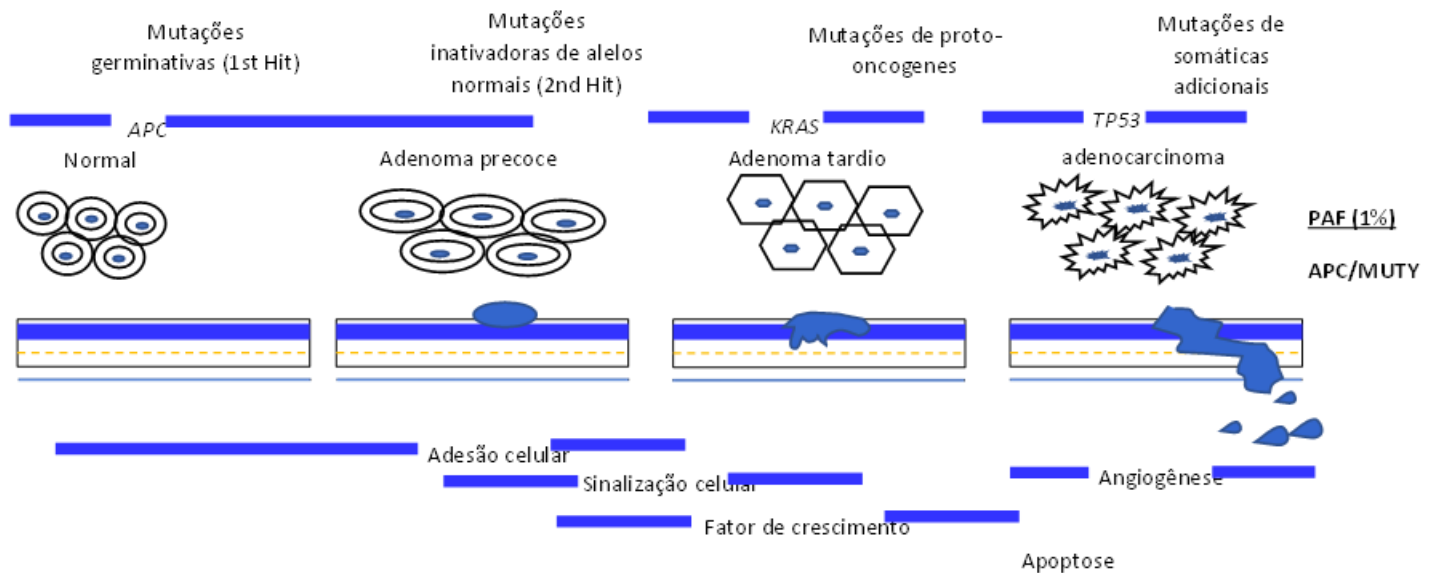


Figura 3: Sequência adenoma-carcinoma (11).

A mortalidade por câncer colorretal vem decrescendo para ambos os gêneros há algumas décadas. Uma das razões é que as lesões precursoras como os pólipos são diagnosticados durante o rastreamento e extraídos antes que possam modificar em uma doença neoplásica que representa CCR esporádico ou associado a alguma forma hereditária de CCR (Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) e Síndrome de Lynch).

1.3 SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO DE CÂNCER COLORRETAL

1.3.1 Síndrome de Lynch

Descrição

A síndrome de Lynch (SL), também chamada de câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC), é definida como uma predisposição autossômica dominante a um espectro de cânceres, principalmente do colorretal e do endométrio, que exibem atividade diminuída ou ausente de proteínas do sistema de reparo MMR (Figura 4). A síndrome de Lynch foi inicialmente designada como câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC) principalmente para distingui-las de outra síndrome hereditária de CCR, a polipose adenomatosa familiar (PAF). A doença foi inicialmente dividida em síndrome de Lynch I, ou câncer de cólon específico, e síndrome de Lynch II, ou com tumores extracolônicos, particularmente carcinoma do estômago, endométrio, sistema biliar e pancreático e trato urinário (12).

A designação HNPCC foi considerada muito restritiva para o fenótipo da síndrome de Lynch, e o termo 'síndrome de Lynch' passou a ser utilizado (13).

A síndrome de Lynch é uma doença geneticamente heterogênea. A maioria dos pacientes apresentam variantes patogênicas nos genes (Tabela 1): **MSH2** (OMIM # 609309); **MLH1** (OMIM # 120436); **PMS1** (OMIM# 600258); **PMS2** (OMIM # 600259); **MSH6** (OMIM # 600678). Resulta também do silenciamento epigenético do gene **MSH2** causado pela deleção do exon 3 do gene **EPCAM** (OMIM # 185535) e regiões intergênicas *upstream* do gene **MSH2**. As variantes no gene **MSH2** podem representar até 60% dos casos de SL, enquanto que no gene **MLH1** 30%. Menos frequente, foram encontradas mutações nos genes **TGFBR2** (OMIM # 190182) e **MLH3** (OMIM # 604395). Na Tabela 2 mostramos a comparação de indivíduos com SL e o risco de cânceres em comparação à população geral.

Variantes da síndrome de Lynch são mais raras e possuem uma incidência que varia de 1 a cada 100.000 a 250.000 nascimentos (14).

Variantes da Síndrome de Lynch

A síndrome de *Muir-Torre* é uma variante da síndrome de Lynch que descreve indivíduos que apresentam a combinação de neoplasias da pele e uma ou mais malignidades viscerais, comumente observadas na síndrome de Lynch. Os tipos de neoplasias de pele descritos incluem adenomas sebáceos, epiteliomas sebáceos, carcinomas sebáceos e ceratoacantomas (15). E a síndrome de *Turcot* é descrita com associação de CCR ou adenomas colorretais ao aparecimento de tumores do sistema nervoso central. O câncer cerebral associado a mutações no gene *APC* tende a ser meduloblastomas; já mutações dos genes *MMR* tendem a apresentar glioblastomas. Variantes em homozigose em genes de *MMR* foram relatadas e indivíduos afetados geralmente manifestam do fenótipo de câncer de cólon ou intestino delgado antes da segunda década de vida (>10 pólipos), além de outras manifestações extracolônicas (câncer hematológico, tumores cerebrais e maculas café com leite) (15,16).

A deficiência constitucional de *MMR* (do inglês, CMMRD) é uma síndrome rara de predisposição ao câncer infantil causada por variantes patogênicas bialélicas em *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*. Em uma revisão de 146 indivíduos com CMMRD, os adenomas colônicos foram o achado mais frequente (16). O fenótipo cutâneo em indivíduos afetados pode ser notavelmente semelhante ao observado na neurofibromatose tipo I, pois quase todos terão máculas café com leite (15). Cânceres hematológicos e tumores cerebrais também foram relatados (16,17). Um consórcio europeu desenvolveu critérios clínicos indicando quando testar para CMMRD (18).

Tabela 1: Número de diferentes mutações germinativas dos genes MMR consideradas patogênicas.

<i>gene MMR</i>	<i>localização cromossômica</i>	<i>No. exons</i>	<i>No. De Mutações</i>
<i>MSH2</i>	2p21	12	2031
<i>MLH1</i>	3p21–23	19	1847
<i>PMS1</i>	2q31–q33	16	38
<i>PMS2</i>	7p22	15	972
<i>MSH6</i>	2p21	10	1729
<i>MLH3</i>	14q24.3	12	103
<i>EPCAM</i>	2p21	9	324

Fonte: International Collaborative Group on HNPCC. 2021

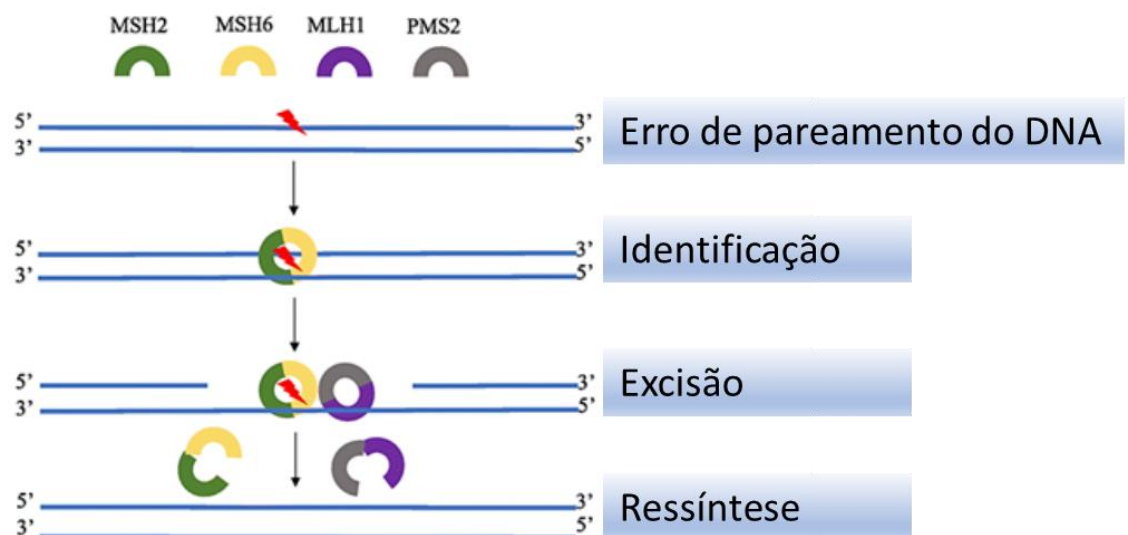


Figura 4: Esquema Simplificado de reparo do DNA por *Mismatch* (MMR).

Há formação de proteínas em heterodímeros com diferentes papéis: identificação; excisão e ressíntese nos locais de erro de duplicação da fita de DNA (19). E as mutações mais frequentes, na América Latina, incluindo o Brasil observadas na SL, são *frameshift* e *nonsense* no *MSH2* e *frameshift* e *missense* no *MLH1* (19,20).

Tabela 2: Risco de câncer gene-específico em indivíduos com SL até 70 anos comparados com a população geral.

Localização Tumor	Risco da População Geral (até 70 anos)	Risco de Câncer (até 70 anos)							
		<i>MLH1</i>		<i>MSH2</i>		<i>MSH6</i>		<i>PMS2</i>	<i>EPCA</i>
		M	H	M	H	M	H	M	M
Qualquer tipo	20%	78%	64%	77%	71%	62%	28%	22%	-
CCR	2%	44%	53%	42%	46%	20%	12%	3%	75%
Endométrio	1%	35%	-	46%		41%	-	13%	12%
Ovário	0.7%	11%		17%		11%		3%	-
Estômago	1%	8%	16%	10%	16%	2%	4%	4%	-
Intestino Delgado	<1%								
Ureter/Rim	<1%	3%	4%	13%	16%	6%	2%	-	-
Bexiga	<1%	3%	5%	7%	9%	1%	4%	-	-
Próstata	4%	-	7%	-	16%		5%	5%	-
Cérebro	<1%	2%	1%	2%	4%	1%	2%	-	-
Mama	5% ⁴	11%		13%		11%		8%	-

M = mulher; H = homem **Fonte:** (21,22). gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers-for-region-specific-cancer-risks.

Há poucos estudos na literatura que descrevem uma associação com cânceres da SL e *EPCAM*. Ainda, na tabela acima, os autores observaram uma associação similar de risco de CCR para *MLH1* e *MSH2* em heterozigose.

Aspectos Clínicos

Lynch et al. (23) relataram uma família com alta incidência por cânceres. O probando desenvolveu câncer de cólon aos 39 anos. Oito parentes do sexo feminino, incluindo sua mãe, sua irmã gêmea e suas filhas desenvolveram carcinoma ovariano. Na irmandade do probando, seis de oito tinham cânceres primários de diferentes locais anatômicos. A suscetibilidade ao carcinoma ovariano parece ter sido transmitida pelos homens; um indivíduo estava livre de câncer, enquanto dois tinham câncer. O fenótipo era compatível com a síndrome de Lynch.

A síndrome de Lynch é caracterizada por um risco aumentado de câncer colorretal e cânceres de endométrio, ovário, estômago, intestino delgado, trato urinário, trato biliar, cérebro (geralmente glioblastoma), pele (adenomas sebáceos, carcinomas sebáceos e ceratoacantomas), pâncreas e próstata. Os riscos de cânceres e a idade de início variam dependendo do gene defeituoso associado. Vários outros tipos de cânceres foram relatados em indivíduos com síndrome de Lynch (por exemplo, mama, sarcomas, carcinoma adrenocortical). No entanto, os dados não são suficientes para demonstrar que o risco de desenvolver esses cânceres é aumentado em indivíduos com síndrome de Lynch.

Para o diagnóstico dessas síndromes, é importante ter primeiramente uma suspeita clínica, por meio de critérios clínicos estabelecidos (Amsterdam I e II (1999) e Bethesda 2004) vinda da história pessoal e familiar (24).

Os critérios clínicos de Amsterdam e/ou Bethesda são:

A- Critérios de Amsterdam II: Famílias com, pelo menos, três parentes apresentando um dos cânceres associados à Síndrome de Lynch ou CCR hereditário não polipose (Câncer colorretal - CCR, câncer de endométrio, intestino delgado, ureter ou pelve renal), sendo que:

1. Um deve ser parente em primeiro grau dos outros dois;

2. Pelo menos duas gerações sucessivas devam ser afetadas;
3. Pelo menos um caso de câncer deve ser diagnosticado antes dos 50 anos de idade;
4. O diagnóstico de polipose adenomatosa familiar deve ser excluído nos casos de CCR; OU

B-Critérios de Bethesda revisados (25)

1. CCR diagnosticado em paciente com menos de 50 anos;
2. Presença de CCR sincrônico (2 cânceres ao mesmo tempo ou com espaço inferior a 6 meses) e/ou metacrônico (novo câncer em espaço maior que 6 meses ou cânceres extra-colônicos (endométrio, ovário, estômago, intestino delgado, hepatobiliar, pelve renal ou ureter) independentemente da idade;
3. CCR com histologia sugerindo MSI (instabilidade de microssatélites) diagnosticado em pacientes com menos de 60 anos (presença de linfócitos infiltrando o tumor, reação linfocítica *Crohn-like*, diferenciação mucinosa ou em anel de sinete ou padrão de crescimento medular);
4. CCR diagnosticado em um ou mais parentes de 1º grau, com tumor relacionado à síndrome, com um dos tumores sendo diagnosticado antes dos 50 anos;
5. CCR diagnosticado em um ou mais parentes de 1º ou 2º graus, com tumores relacionados à síndrome, independentemente da idade.

É importante ressaltar que, para cada gene há prevalências distintas em relação ao sítio tumoral mais possivelmente afetado, como na Síndrome de Lynch as localizações de acometimento podem ser como mostradas na Tabela 3: estômago e pâncreas mais frequentes em mutações no gene **MLH1**; já para endométrio, ovário, rim/ureter, bexiga e próstata são sítios mais acometidos em mutações no **MSH2/EPCAM** (Tabela 4). Para a região do intestino delgado, há igual prevalência tanto em mutações em **MLH1** como em **MSH2/EPCAM**. Para mutações em **MSH6** (Tabela 5), o risco de acometimento nos sítios como rim, bexiga, estômago e intestino delgado se assemelha a mutações em **MLH1** e **MSH2**. No entanto, chama atenção o risco cumulativo para pâncreas em **MLH1**, que é superior a mutações em **MSH2/EPCAM**. Para o risco aumentando de câncer de pâncreas as mutações nos genes **MSH2/EPCAM** e em **MSH6** apresentam riscos similares.

Para mama (feminino), estudos são controversos em relação a essa neoplasia em mulheres com Síndrome de Lynch, alguns estudos relatam um risco absoluto de 42%–51% para tumores *MMR* deficientes (25), porém, os dados são insuficientes para determinar um risco aumentado desse câncer (22, 25, 27, 28). Dessa forma, câncer de mama, não está incluído, até o momento, em aumento de risco em indivíduo com síndrome de Lynch, embora esses tumores apresentem *MMR* deficiente e o rastreo em familiares é baseado na história familiar.

Tabela 3: Risco de desenvolver câncer hereditário gene-específico para portadores em comparação à população geral, nas localizações tumorais mais prevalentes para Síndrome de Lynch (*MLH1*).

Localização	Idade média estimada /aparecimento (anos)	Risco (%) acumulado para dx até 80 anos	Risco (%) acumulado para dx ao longo da vida para pop geral
CCR	44	46-61	4,2
Endométrio	49	34-54	3,1
Ovário	46	4-20	1,3
Renal/ureter	59-60	0,2-5	?
Bexiga	59	2-7	2,4
Estômago	52	5-7	0,9
Int. delgado	47	0,4-11	0,3
Pâncreas	?	6,2	1,6
Próstata	63	4,4-13,8	11,6
Mama	Baseado em história pessoal e familiar	Baseado em história pessoal e familiar	12

Fonte: International Mismatch Repair Consortium.2021. SEER*Explorer (29).

Tabela 4: Risco de desenvolver câncer hereditário gene-especifico para portadores em comparação à população geral, nas localizações tumorais mais prevalentes para Síndrome de Lynch (*MSH2* e *EPCAM*).

Localização	Idade média estimada /aparecimento (anos)	Risco (%) acumulado para dx até 80 anos	Risco (%) acumulado para dx ao longo da vida para pop geral
CCR	44	33-52	4,2
Endométrio	49	21-57	3,1
Ovário	46	8-38	1,3
Renal/ureter	59-60	2,2-28	?
Bexiga	59	4,4-12,8	2,4
Estômago	52	0,2-9	0,9
Int. delgado	47	1,1-10	0,3
Pâncreas	?	0,5-1,6	1,6
Próstata	63	3,9-23,8	11,6
Mama	Baseado em história pessoal e familiar	Baseado em história pessoal e familiar	12

Fonte: International Mismatch Repair Consortium.2021. SEER*Explorer (29).

Tabela 5: Risco de desenvolver câncer hereditário gene-específico para portadores em comparação à população geral, nas localizações tumorais mais prevalentes para Síndrome de Lynch (**MSH6**).

Localização	Idade média estimada /aparecimento (anos)	Risco (%) acumulado para dx até 80 anos	Risco (%) acumulado para dx ao longo da vida para pop geral
CCR	42-69	10-44	4,2
Endométrio	53-55	16-49	3,1
Ovário	46	1-13	1,3
Renal/ureter	65-69	0,7-5,5	?
Bexiga	65-69	1-8,2	2,4
Estômago	45 a 81	1-7,9	0,9
Int. delgado	54	<=1- 4	0,3
Pâncreas	?	1,4-1,6	1,6
Próstata	63	2,5-11,6	11,6
Mama	Baseado em história pessoal e familiar	Baseado em história pessoal e familiar	12

Fonte: International Mismatch Repair Consortium.2021. SEER*Explorer (29).

1.3.2 Poliose Adenomatosa Familiar (PAF)

Descrição

A PAF corresponde a cerca de 1% dos CCR, sem distinção de gênero (12) podendo ser clássica (>100 pólipos ou inúmeros ou menos de 100 em idades jovens) ou, ainda, atenuada (>10-100), a depender da história pessoal do número de pólipos. A manifestação clássica dessa síndrome é possivelmente associada a outras manifestações extracolônicas, como hipertrofia do epitélio da retina (do inglês, CHPRE), osteomas, dentes supranumerários, cistos desmoides, tumores desmoides, adenomas duodenais e em bexiga, pólipos gástricos, aumento do risco de meduloblastoma, de carcinoma papilífero de tireoide, hepatoblastoma (infanto-juvenil), Além disso, o risco desses cânceres e também do câncer de pâncreas, gástrico e duodenal, devem ser informado e rastreado de acordo com a posição genômica da mutação (Tabela 6). Em relação a manifestação atenuada, os pólipos geralmente aparecem com média de 30 pólipos ao longo da vida, com possível desenvolvimento de câncer em idade mais avançada do que a forma clássica, ou seja, com mais de 50 anos. Já a possibilidade de fenótipo extracolônico, é igual para as duas formas (aparecimento de pólipos e câncer no TGI, tireoide e duodeno), porém é incomum achados como CHRPE e tumores desmoides estão associados a mutações na região 3' do APC. Vale informar, que o rastreio de indivíduos que já foram submetidos à cirurgia intestinal (colectomia), possuem estratégias de rastreio diferenciado dos assintomáticos (sem pólipos), pois dependerão das margens retiradas, tamanho e quantidade de tumor encontrados e irá acompanhar de acordo com o médico assistente. E, também, até o presente momento, não há evidências científicas do uso e dosagem de medicamentos e nenhum medicamento foi aprovado pelo FDA para regressão de pólipos (29).

Ambas as formas, são causadas por mutações germinativas no gene APC, localizado em 5q22.2, com 20 éxons e cerca de 1903 variantes já descritas. É um supressor tumoral, cuja proteína está envolvida na via de sinalização **WNT** (Figura 5) (30,31).

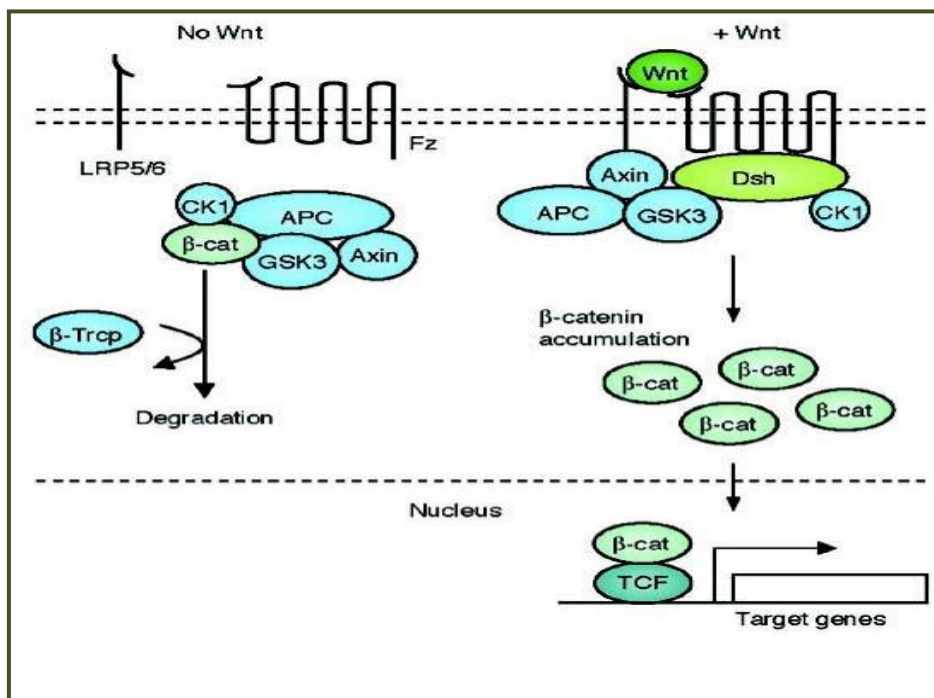


Figura 5: Via de sinalização *WNT* Canônica - Na ausência de um sinal *WNT*, ocorre a formação de um complexo multiproteico que envolve a proteína APC, que leva à fosforilação e consequente degradação da β catenina no proteossoma. No entanto, na presença de uma estimulação *WNT*, no receptor de membrana, esse complexo multiproteico é recrutado para a membrana e a β -catenina não é fosforilada, acumulando-se no citoplasma. Esta catenina livre será então translocada para o núcleo e levará à transcrição de genes alvo, entre os quais *CCND1* e *MYC*. Com a falta da proteína APC ou de sua atividade, esse complexo não se forma e a β catenina não é degradada, seguindo a via da mesma forma como se houvesse uma estimulação *WNT* no receptor (31).

O teste genético é indicado quando mais de 10 pólipos adenomatosos são vistos na colonoscopia e história pessoal de CCR ou mais de 20 pólipos adenomatosos durante a vida (32). Na Tabela 6 encontra-se o risco de câncer colônico e extracolônico em indivíduos com mutações no gene *APC*. Vale ressaltar que, cerca de 10%-30% dos indivíduos com fenótipo sugestivo de PAF ou PAFa, as mutações no *APC* não serão identificadas. Adam et al. (2016) sugerem que podem haver

variantes em regiões profundas de íntrons no *APC*, *missenses*, variações no número de cópias raras, variantes de baixa penetrância e/ou mutações em genes ainda não identificados. Atualmente, outros genes foram identificados associados à PAF, cujas variantes conferem aumento de risco moderado de desenvolver pólipos, incluindo *POLE*, *POLD1* e *GREM1*, os quais, provavelmente, estão sujeitos a fatores de risco adicionais para o surgimento da doença, como por exemplo, hábitos de vida ou polimorfismos. Outras condições fazem parte do grupo do desenvolvimento de pólipos e com risco aumentado de CCR, como Polipose *MUTYH*-Associada (herança recessiva e dominante) e síndromes de pólipos hamartomatosos (Síndrome de Peutz Jeghers e de Polipose Juvenil) e síndrome de Hamartomas-*PTEN* (33).

Segundo a literatura, em indivíduos com PAF foram encontradas mutações nas linhagens germinativas de 67% a 80 % dos pacientes. No gene *APC*, percebeu-se que há uma região, conhecida como *MCR* (do inglês, *Mutation Cluster Region* - região de acúmulo de mutações), que acumula a maioria das mutações, representando cerca de 75% das mutações somáticas em tumores esporádicos. Em contrapartida, essa região é responsável por apenas cerca de 23% das mutações germinativas (34).

Tabela 6: Risco de desenvolver câncer hereditário em portadores de mutações no APC em comparação à população geral, e suas localizações tumorais mais prevalentes (35).

Localização	Idade média estimada /aparecimento (anos)	Risco (%) acumulado para dx até 80 anos	Risco (%) acumulado para dx ao longo da vida para população geral
CCR (sem colectomia)	39	~100	4,1
CCR (pós-colectomia)	46-48	10-30	4,1
Ca duodenal ou periampular	50-52	<1-10	?
Ca gástrico	52-57	<0,1-7,1	0,8
Tu desmoides abdominais	31-33	10-24 Mutações em 3' final do APC tem maior risco (>37%)	?
Ca tireoide	26-44	1,2-12	1,2

1.4. Considerações Gerais

Em CCR adquiridos, muitas alterações genéticas são acumuladas ao longo da vida, e por isso os indivíduos têm o risco de desenvolver câncer tardiamente quando comparados àqueles que herdaram alguma alteração em genes dessas vias. Esses últimos então possuem uma predisposição aumentada ao CCR. Acredita-se que 75% dos casos são de origem esporádica em indivíduos com idade ≥ 50 anos, independentemente de sinais ou sintomas; 20% de origem familiar e o restante secundário a síndromes de CCR hereditárias (5%-10%).

Sabendo disso, novas técnicas moleculares com preços mais acessíveis aliadas ao rastreio efetivo ajudam a identificar mutações germinativas e, portanto,

diminuir as taxas de mortalidade de jovens já com lesões precursoras de CCR. Importante ressaltar que, indivíduos portadores assintomáticos possuem predisposição aumentada a desenvolverem CCR em cerca de 70% a 100% e possuem recomendação de seguimento de alto risco quando comparados com a população geral. E mesmo sem encontrar a etiologia molecular, mas com história familiar com vários casos de CCR, especialmente em parentes de 1º grau, para esses indivíduos assintomáticos, o seguimento recomendado é o de alto risco.

A utilidade clínica de painel multigênico permanece controverso, devido à incerteza quanto à força da associação entre variantes patogênicas em alguns genes e ao desenvolvimento do câncer (validade clínica) e, também, da falta de evidências demonstrando melhores resultados para os indivíduos testados (utilidade clínica). Pesquisadores sugerem que os resultados desses testes são, todavia, "acionáveis", na medida em que os resultados possam apoiar uma abordagem preventiva ou de tratamento mais precisos (36). Diante disso, o papel do aconselhamento genético se torna de grande significado, uma vez que cada alteração genética possui uma orientação específica e distinta da população em geral. Portanto, um dos papéis é informar sobre o risco aumentado para o surgimento de cânceres e seus tipos de rastreo, permitindo a esses indivíduos uma decisão informada e combinada com seu médico assistente. Diante do exposto, esse trabalho tem como relevância a identificação de famílias cuja possibilidade de herança genética foi reconhecida em indivíduos com diagnóstico CCR, resultando na chance de tratamento diferenciado ou personalizado. Acrescentando a isso, a possibilidade de detectar, em familiares portadores-assintomáticos, a predisposição genética aumentada para esses tumores antes do diagnóstico, permitindo um rastreo individualizado, que resultará em melhor prognóstico da doença, maiores chances de cura, maior taxa de sobrevida, menor taxa de morbidades, resultando em mais qualidade de vida desses indivíduos.

2. OBJETIVO GERAL

Verificar a prevalência de famílias com a SCCH no Serviço de Oncogenética do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas dos anos de 2018 e 2019.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1-Selecionar indivíduos com provável SCCH por critérios clínicos (Amsterdam II e de Bethesda).
- 2-Investigar as variantes em genes, frequentemente associados à SCCH, por meio de técnicas moleculares de última geração – Painei NGS.
- 3-Padronizar protocolos de atendimento e seguimento de pacientes e familiares portadores de mutações de acordo com o Diretrizes Nacionais e Internacionais e adequando ao serviço de Oncogenética (HC-Unicamp).

3. MÉTODO

Este estudo trata-se de uma pesquisa de coorte retrospectiva e prospectiva, inicialmente, foi realizada a avaliação de fichas clínicas (Anexo A) contendo anamnese e heredograma de pacientes com suspeita de CCR hereditário atendidos no ano de 2018-2019, no ambulatório de Oncogenética no HC-Unicamp.

Nesses dois anos foram atendidos 227 indivíduos os quais foram encaminhados ao serviço de Oncogenética por motivos de câncer de localização variada, pessoal ou na família. Desses, 35 famílias foram recrutadas após avaliações clínico-genética para verificar a elegibilidade dos critérios para PAF e para Síndrome de Lynch e, então, oferecido teste genético para o caso índice sintomático ou familiar assintomático mais próximo. Todos os participantes desse estudo passaram por aconselhamento genético pré e pós-teste genético. O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa (Anexo B).

Critérios de Inclusão

Critérios Clínicos para Síndrome de Lynch

Os critérios clínicos de Amsterdam e/ou Bethesda seguem a seguir:

Critérios de Amsterdam II (37): Famílias com pelo menos três parentes apresentando um dos cânceres associados à Síndrome de Lynch ou CCR hereditário não polipose (Câncer colorretal - CCR, câncer de endométrio, intestino delgado, ureter ou pelve renal), sendo que:

1. Um deve ser parente em primeiro grau dos outros dois;
2. Pelo menos duas gerações sucessivas devam ser afetadas;
3. Pelo menos um caso de câncer deve ser diagnosticado antes dos 50 anos de idade;
4. O diagnóstico de polipose adenomatosa familiar deve ser excluído nos casos de CCR;

-Critérios de Bethesda revisados (23)

1. CCR diagnosticado em paciente com menos de 50 anos;

2. Presença de CCR sincrônico (2 cânceres ao mesmo tempo ou com espaço inferior a 6 meses) e/ou metacrônico (novo câncer em espaço maior que 6 meses ou cânceres extra-colônicos (endométrio, ovário, estômago, intestino delgado, hepatobiliar, pelve renal ou ureter) independentemente da idade;

3. CCR com histologia sugerindo MSI* (instabilidade de microssatélites) diagnosticado em pacientes com menos de 60 anos (*presença de linfócitos infiltrando o tumor, reação linfocítica *Crohn-like*, diferenciação mucinosa ou em anel de sinete ou padrão de crescimento medular);

4. CCR diagnosticado em um ou mais parentes de 1º grau, com tumor relacionado à síndrome, com um dos tumores sendo diagnosticado antes dos 50 anos;

5. CCR diagnosticado em um ou mais parentes de 1º ou 2º graus, com tumores relacionados à síndrome, independentemente da idade.

Critérios de Exclusão

1- Casos que não preencheram os critérios clínicos – Amsterdam e Bethesda e de PAF.

2- Indivíduos não quiseram participar do estudo.

3.1 Genotipagem

Para os casos com critérios clínicos sugestivos para as síndromes de CCR foi oferecido e disponibilizado o teste molecular realizado por laboratórios comerciais (Painel multigênico NGS de câncer hereditário), que utilizou o método descrito a seguir.

Método de captura de regiões alvo utilizando sondas. Sequenciamento de nova geração com tecnologia Illumina. Alinhamento e identificação de variantes utilizando protocolos de bioinformática, tendo como referência a versão GRCh38 do genoma humano. Os arquivos BAM alinhados foram ainda processados pelo programa ExomeDepth, um pacote R de análise bioinformática (<https://cran.rproject.org/web/packages/ExomeDepth/index.html>) voltado, também, para identificação de variações do número de cópias (CNVs). Análise médica

orientada pelas informações que motivaram a realização deste exame. Utilização do gnomAD para referência de frequência alélica das variantes. Método desenvolvido e validado pelo laboratório. Ressalta-se que a análise de variações do número de cópias (CNVs) por sequenciamento de nova geração tem sensibilidade e especificidade reduzidas quando considerados eventos (deleções ou duplicações) envolvendo apenas um a dois éxons, bem como para CNVs em genes com pseudogenes e/ou regiões com alto grau de homologia. Ainda, essa análise não identifica anomalias cromossômicas envolvendo cromossomos inteiros (aneuploidias e poliploidias). Portanto, os dados obtidos com o sequenciamento NGS são analisados para a identificação de CNVs que possam indicar a existência de grandes deleções ou duplicações intragênicas.

Para tal, os genes pesquisados foram *APC*, *ATM*, *AXIN2*, *BARD1*, *BLM*, *BMPR1A*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CDK4*, *CDKN2A*, *CHEK2*, *EGFR*, *EPCAM*, *FANCC*, *IPMK*, *MEN1*, *MET*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *NTHL1*, *PALB2*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *PTEN*, *RABL3*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RECQL*, *RET*, *RNF43*, *RPS20*, *SMAD4*, *STK11* e *TP53*.

Para algumas famílias, a mutação específica da família foi oferecida aos parentes de 1º e 2º e realizada no laboratório de Genética Molecular do Departamento de Genética e Genômica da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), seguindo o protocolo de Sequenciamento de Sanger da região gênica onde foi detectada a mutação específica no propósito. A análise dos sequenciamentos foi realizada com o auxílio do programa *Chromas LiteTM* e *DNA Baser* (v. 3.5) para a visualização da sequência linear dos eletroferogramas e com o auxílio do programa *Gene Runner®* para comparar as sequências obtidas com as postadas como referência em base de dados. As alterações encontradas foram pesquisadas nos seguintes bancos de dados: NCBI, Ensembl Genome Browser (GRch 37.p10), HGMD (Human Genome Mutation Database), dbSNP (short genetic variations_build 37.3) e Exome Variant Server, para validação.

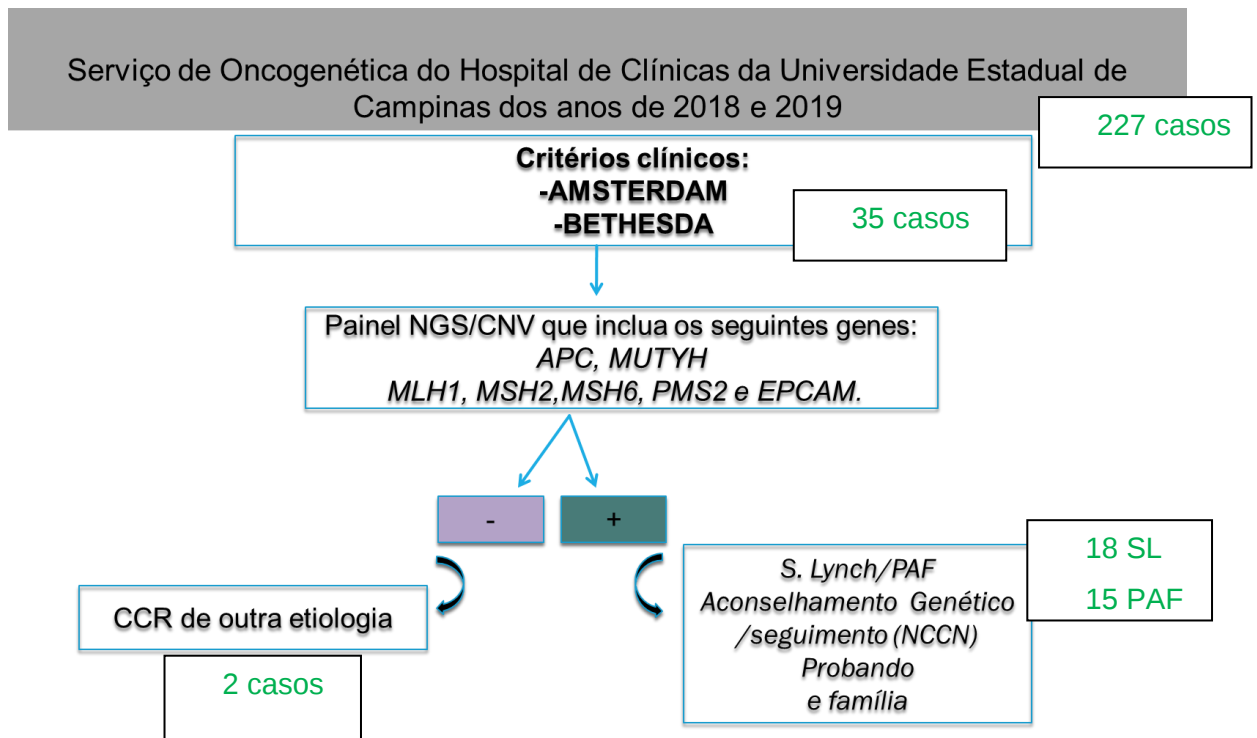


Figura 6: Fluxograma do método utilizado no presente estudo.

2. RESULTADOS

4.1. Caracterização molecular da amostra

Das 35 famílias selecionadas clinicamente, 18 famílias receberam diagnóstico molecular de Lynch e 15 famílias de PAF. A maioria dos casos foram de mulheres (19) com média de idade de 58,5 anos (23-78 anos).

Dos 18 probandos com Lynch, a variante patogênica ou provavelmente patogênica em heterozigose, mais prevalente foi em **MLH1** (éxon 12, o mais comum para mutações) em 11 casos, cujas variantes foram **Gln426* (n6)**; **Gly181Alafs*21**; **Asn338Ser**; **Gly67Arg**; um caso em **região intrônica 1409+1G>A** e um caso com **deleção do éxon 17 ao 19**, em heterozigose. Essa deleção se estende ao gene vizinho, deletando os éxons 26 ao 29 do gene *LRRFIP2* (NM_000249 *MLH1*:c.1896+280_o*LRRFIP2*:c.1750-678del). Seguida de seis mutações distintas em **MSH2**, **Gln130Valfs*2***; **Gln718***; **Ile497del**; **Gln402Argfs*14**; um caso em região **intrônica 2211-1G>A** e um caso com **deleção do éxon 9 ao 16**, sendo o éxon 3, o mais comum para esse gene. Seguido de um caso com variante patogênica, em heterozigose, em **MSH6 (Cys687Leufs*11)**.

Em relação à PAF, nove casos com mutação no gene **APC** foram detectadas. Desses, dois casos na mesma região **intrônica 1958+1G>T** desse gene e os demais casos em regiões exônicas distintas **Arg1478fs*27**; **Arg216***; **Gln541Thrfs*19**; **Gln789***; **Lys1449Serfs*24**; **Arg332***; **Tyr935Ilefs*19**, com os éxons 13 e 16, os mais comuns. Seis casos apresentaram variante no gene **MUTYH monoalélico**, a variante patogênica mais prevalente foi Tyr151Cys (n4). Dois dos seis casos com mutações distintas (Ala357Profs*23; Gly368Asp). Outros dois casos em heterozigose composta (Tyr151Cys + Gly368Asp), outros dois casos em heterozigose/monoalélicos, (Tyr151Cys), sendo o éxon 7 mais comum. Dois casos selecionados apresentaram teste molecular negativo.

Em relação ao sítio primário mais frequente dos casos com síndrome de Lynch, dos 27 casos sintomáticos (27/35) o intestino grosso foi o local acometido, desses, quatro casos com tumores intestinais sincrônicos. Dos casos extracolônicos (n8), um caso de melanoma, dois casos de tumor primário de endométrio, um caso com tumor primário de ovário, um caso de carcinoma ureteral, um caso primário de mama e dois

casos de tumores desmoides (parede torácica e de delgado), esses últimos com pior prognóstico, tendo óbito como desfecho, por metástase e por ser irressecável, respectivamente. Os dados clínicos encontram-se sumarizados no **Tabela 7**.

Dos 35 pacientes avaliados, para três casos índices (1,17, 23, do **Tabela 7**) foram oferecidos teste de variante patogênica específica familiar para familiares de 1º e 2º graus, assintomáticos, cujos testes foram realizados no laboratório de Genética Molecular FCM/ Unicamp. Para a família 1, seis testes preditivos foram realizados, no qual um obteve resultado positivo para a variante familiar. Para a família 17, dez testes preditivos foram realizados, deles oito indivíduos obtiveram resultado positivo para a variante familiar e dois foram negativos para tal. Para a família 23, nove pacientes realizaram teste molecular preditivo e em quatro indivíduos foram heterozigotos para a variante familiar patogênica.

Dos 35 casos avaliados, apenas em 4 casos foram feitas reações de imunoistoquímica (IHQ) da peça tumoral para investigar proficiência ou deficiência de proteínas de reparo de DNA (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). Desses, houve perda de expressão da proteína MLH1 em dois casos (10 e 16), cuja mutação germinativa para esse gene foi confirmada por painel de câncer NGS. Nos outros dois casos que realizaram IHQ, em um a reação para MLH1 e PMS2 foi inconclusiva, com presença de expressão para MSH2 e MSH6, e o diagnóstico definitivo foi feito por teste molecular – Painel NGS que confirmou a mutação em heterozigose composta do gene *MUTYH* (caso 5). E no último caso, mostrou presença de expressão para MLH1e PMS2 e a reação foi inconclusiva para MSH2 e MSH6, com teste molecular, Painel NGS, mostrando mutação patogênica, em heterozigose, em *MSH2* (caso 25). As reações ditas inconclusivas são aquelas em a reação não funcionou, ou seja, não houve imunoreatividade, após duas vezes realizada (descrição vista em laudo anátomo-patológico). No caso 16 foi possível resgatar fotos da macroscopia e da microscopia da peça tumoral como mostra a **Figura 7** e da reação de imunoistoquímica como mostra a **Figura 8** com marcadores de proteínas de reparo do DNA.

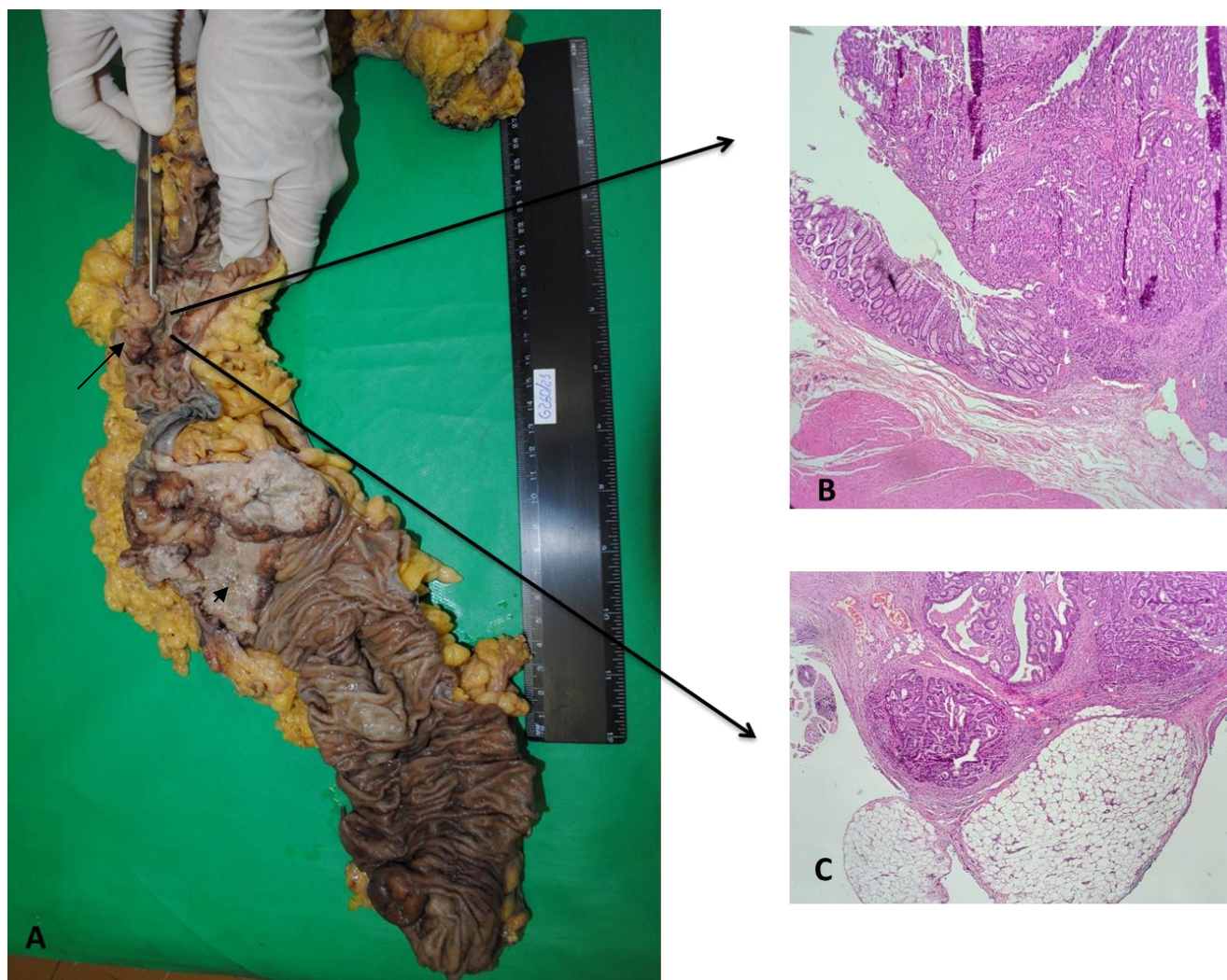


Figura 7: Foto mostra à esquerda (A) macroscopia da peça tumoral - produto de colectomia total (Produto de colectomia total: - Apresenta duas lesões sincrônicas: - Lesão 1 (seta) Adenocarcinoma moderadamente diferenciado, úlcero-infiltrativo e estenosante em cólon, localizado à 34cm da válvula ileocecal, medindo 4,0x4,5x1,5cm, com discreto infiltrado linfocitário peritumoral. - Lesão 2 (cabeça de seta) Adenocarcinoma moderadamente diferenciado, úlcero-infiltrativo, com áreas de produção mucinosa, localizado à 16cm da válvula ileocecal, medindo 8,0x7,5x1,0cm. À direita, duas lâminas de histologia tumoral: (B) região neoplásica; (C) região adjacente do tumor, compreendendo gordura e tecido tumoral. Adenocarcinoma moderadamente diferenciado, com moderado infiltrado linfocitário peritumoral. - Ambas infiltram o tecido adiposo pericólico (pT3). - Não detectadas invasões vasculares angiolinfática, perineural e "tumor *budding*". Foto cedida do arquivo da Anatomia-patológica- HC-Unicamp.

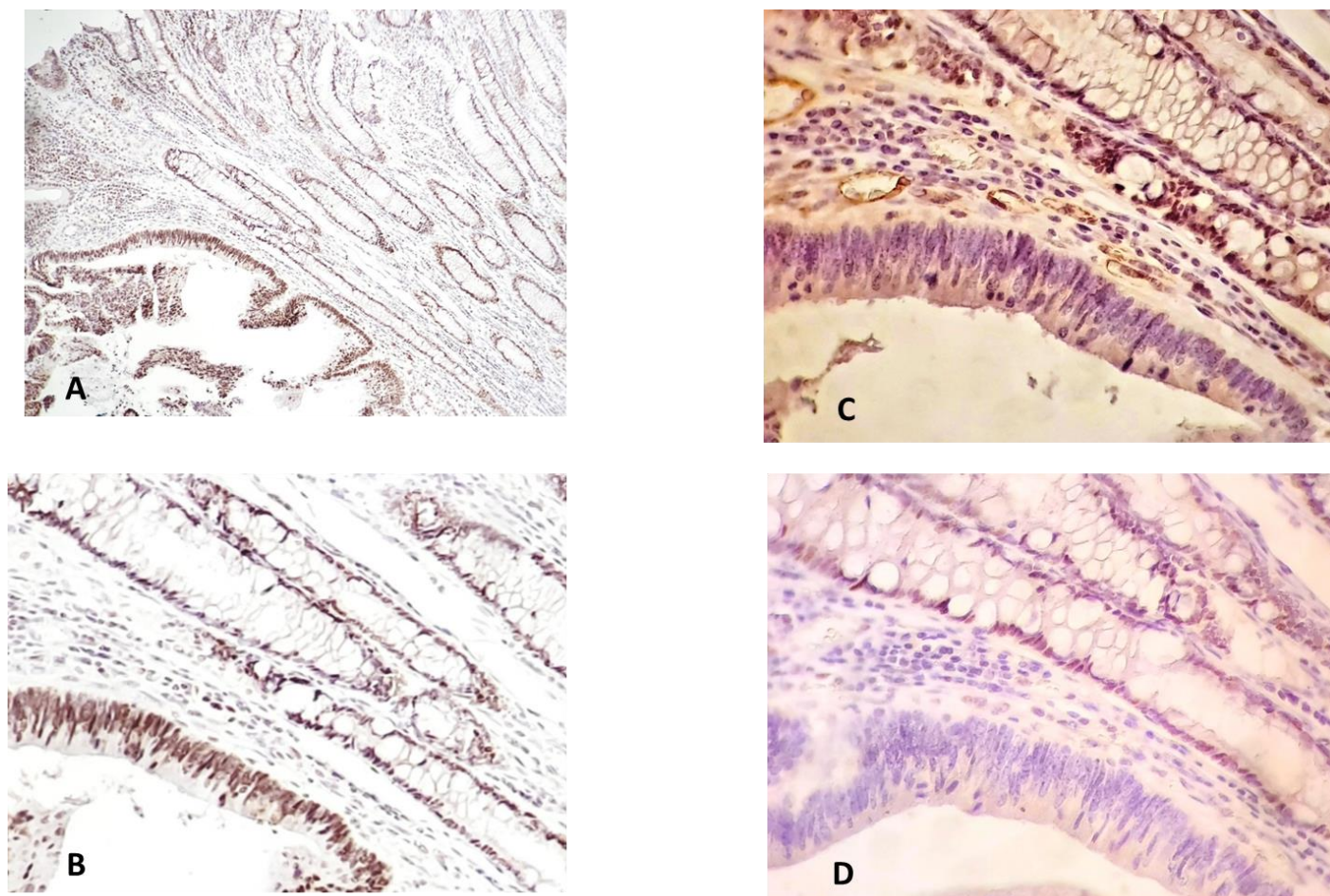


Figura 8: As lâminas A e B mostram a presença de expressão proteica MSH2 (A) e MSH6 (B) nos núcleos das células tumorais. Nas lâminas C e D mostram perda da expressão nuclear das proteínas de reparo do DNA - MLH1 (C) e PSM2 (D). Não há informações sobre o *status* do KRAS ou perfil de metilação da região promotora do gene *MLH1* e do *BRAF*.

Tabela 7: Amostra dos casos índices do estudo de acordo com as variantes patogênicas encontradas e estratificação de risco para câncer.

<i>Indivíduos testados</i>	Parentesco do caso índice	Id	Sítio Tu 1º	Gene	Variantes	Tipo Mutação	Éxons	Dx/CCR hereditário
1	Caso índice	54	cólon e reto sincrônico	<i>MSH2</i> <i>het</i>	Gln130Valfs	<i>frameshift</i>	3	LYNCH
2	Caso índice	56	melanoma	<i>MLH1</i> <i>het</i>	Gly181Alafs*21	<i>frameshift</i>	6	LYNCH
3	Caso índice	43	sigmoide e reto	<i>APC</i> <i>het</i>	Arg1478fs*27	<i>frameshift</i>	16	PAF
4	Caso índice	40	cólon transverso	<i>MUTYHMSH2</i> <i>Het composta</i>	Tyr151Cys, Gln130Valfs2*	<i>missense</i>	7; 3	LYNCH
5	Caso índice	34	cólon desc	<i>MUTYH MUTYH</i> <i>Het composta</i>	Tyr151Cys, Gly368Asp	<i>missense</i>	7;13	MAP
6	Caso índice	30	reto	<i>APC</i>	Arg216*	<i>stopcodon</i>	13	PAF
7	Caso índice	44	cólon e colédoco sincronicos	<i>TG negativo</i>	N/A	-	N/A	N/A
8	Caso índice	58	cólon descend	<i>TG negativo</i>	N/A	-	N/A	N/A
9	Caso índice	34	cólon ascen	<i>MSH2</i> <i>het</i>	Gln718*	<i>stopcodon</i>	13	LYNCH
10	caso índice	44	sigmoide	<i>MLH1</i> <i>het</i>	del dos exons 17 a 19	<i>CNV</i>	17-19	LYNCH
11	caso índice	37	cólon	<i>APC</i> <i>het</i>	1958+1G>T	<i>intrônica</i>	1	PAF
12	caso índice	24	cólon	<i>APC</i> <i>het</i>	Gln541Thrfs*19	<i>frameshift</i>	13	PAF
13	caso índice	50	cólon+reto	<i>APC</i> <i>het</i>	Gln789*	<i>stopcodon</i>	16	PAF
14	caso índice	22	desmoide jejuno e ileo irressecável	<i>APC</i> <i>het</i>	1958+1G>T	<i>intrônica</i>	1	PAF
15	caso índice	43	intestino grosso	<i>MUTYHMUTYH</i> <i>Het composta</i>	Tyr151Cys, Gly368Asp	<i>missense</i>	7; 13	MAP
16	caso índice	54	colon asce e transverso sincrônico	<i>MLH1</i> <i>het</i>	1409+1G>A	<i>intrônica</i>	1	LYNCH
17	caso índice	59	cólon desc	<i>MLH1</i> <i>het</i>	c.1276C>T (Gln426*)	<i>stopcodon</i>	12	LYNCH
18	teste preditivo	-	ASS	<i>MLH1</i> <i>het</i>	Asn338Ser	<i>missense</i>	11	LYNCH
19	teste preditivo	-	ASS	<i>MLH1</i> <i>het</i>	c.1276C>T (Gln426*)	<i>stopcodon</i>	12	LYNCH
20	teste preditivo	-	ASS	<i>MLH1</i> <i>het</i>	c.1276C>T (Gln426*)	<i>stopcodon</i>	12	LYNCH
21	teste preditivo	-	ASS	<i>MLH1</i> <i>het</i>	c.1276C>T (Gln426*)	<i>stopcodon</i>	12	LYNCH
22	teste preditivo	22	ASS	<i>MLH1</i> <i>het</i>	c.1276C>T (Gln426*)	<i>stopcodon</i>	12	LYNCH

<i>Indivíduos testados</i>	Parentesco do caso índice	Id	Sítio Tu 1º	Gene	Variantes	Tipo Mutaç	Éxons	Dx/CCR hereditário
24	caso índice	64	cólon	<i>MSH2</i> <i>het</i>	Ile497del	<i>indel</i>	9	LYNCH
25	caso índice	48	carcinoma urotelial ureter	<i>MSH2</i> <i>het</i>	Gln402Argfs*14	<i>frameshift</i>	7	LYNCH
26	caso índice	42	desmoide parede torácica	<i>APC</i> <i>het</i>	Lys1449Serfs*24	<i>frameshift</i>	17	PAF
27	caso índice	49	cólon	<i>MLH1</i> <i>het</i>	Gly67Arg	<i>missense</i>	2	LYNCH
28	caso índice	60	sigmoide	<i>APC</i>	Arg332*	<i>stopcodon</i>	11	PAF
29	caso índice	53	Endométrio/ovário	<i>MSH6</i> <i>het</i>	Cys687Leufs*11	<i>frameshift</i>	4	LYNCH
30	caso índice	43	cólon	<i>MSH2</i> <i>het</i>	2211-1G>A	<i>intrônica</i>	-1	LYNCH
31	caso índice	46	COLON DESC	<i>APC</i> <i>het</i>	Tyr935Ilefs*19	<i>frameshift</i>	16	PAF
32	teste preditivo	60	mama	<i>MUTYH</i> <i>het</i>	Ala357Profs*23	<i>frameshift</i>	12	MAP
33	caso índice	74	cólon	<i>MUTYH</i> <i>het</i>	Gly368Asp	<i>missense</i>	13	MAP
34	caso índice	35	endométrio	<i>MSH2</i> <i>het</i>	del exon 8 ao 16	<i>CNV</i>	8-16	LYNCH
35	caso índice	50	cólon	<i>MUTYH</i> <i>het</i>	Tyr151Cys	<i>missense</i>	7	MAP

Legenda: id: idade; Fen: fenótipo; ass: assintomático; MAP: Polipose associada à *MUTYH*; Dx: diagnóstico; Het – heterozigose. CNV: *copy number variation*

4.2 Protocolos de seguimento e risco sugeridos no aconselhamento genético

Para o desenvolvimento dos protocolos de seguimento discutidos no momento do aconselhamento genético para paciente com síndrome CCR hereditário, foram tomados por base os protocolos de instituições nacionais e internacionais (por exemplo, INCA e NCCN/NIH). Estes protocolos foram elaborados a fim de reduzir a morbidade e mortalidade naqueles que se beneficiariam da vigilância adequada em idade diferenciada e com a detecção e tratamento precoces de pólipos, evitando a evolução para CCR; minimizando os procedimentos; o tempo de tratamento e os gastos com esse processo.

Partindo do princípio que cada síndrome de CCR hereditário tem uma base molecular específica, é por ela que se basearam os esquemas de rastreamento. Para tanto, estratificamos os indivíduos de acordo com o risco de desenvolvimento de câncer associado ao perfil molecular identificado na família. Aqueles que não puderam realizar o teste genético foram classificados de acordo com o risco daquele que realizou o teste genético e, também, na história da família. Dessa forma, os protocolos, baseados em evidência, foram elaborados de acordo com o gene e as suas associações com o tipo tumoral mais prevalente e, também, de acordo com a possível idade de início.

Os protocolos aplicados no **aconselhamento genético – Síndrome de Lynch**, são descritos a seguir e mostrados de forma esquematizada na Figura 9.

Exemplo de Relatório e Protocolo confeccionados para Síndrome de Lynch:

O Sr. (nome do paciente) com história pessoal e familiar relevante para risco e hereditariedade de câncer CCR, possuiu indicação de teste genético. Discutimos a possibilidade de encontrar uma variante patogênica em algum dos genes avaliados. Nesse caso, revisamos os riscos de câncer, o rastreamento e o acompanhamento médico associado a essa alteração. Teste genético realizado mostrou variante patogênica no gene (nome do gene), confirmando o diagnóstico molecular da **Síndrome de Lynch**, estando relacionada a um aumento de risco para o desenvolvimento de câncer de **colorretal (CCR)**, **intestino delgado**, **endométrio**, **ovário e trato urinário**. É importante correlacionar esses achados com os dados

clínicos e a história familiar. Levando em consideração a história pessoal e o tipo histológico, o seguimento será diferente de outros familiares portadores não assintomáticos. Orientamos o paciente sobre o resultado. Orientamos o paciente/probando com câncer a retornar ao seu oncologista e a prosseguir o rastreamento oncológico conforme a orientação do mesmo. Os filhos, assim como seus familiares de 1ª e 2ª grau, possuem indicação de realizar aconselhamento genético. Informamos que caso haja o diagnóstico de uma variante de significado incerto, esta não terá repercussão clínica, no momento. Ainda, existem alguns dados que sugerem que a aspirina pode reduzir o risco de câncer de colorretal (exceto naqueles submetidos à colectomia total) em portadores de Síndrome de Lynch, no entanto, a dose e duração ideais ainda não estão bem estabelecidas, e dependente das comorbidades do paciente para o uso. Indivíduos que irão se beneficiar de um intervalo de rastreio mais curto de 1 ano versus mais longo de 2 anos incluem aqueles com fatores de risco como a história familiar de CRC, sexo masculino e história do adenoma (38).

4.2.1 Rastreamento e redução de risco para indivíduos portadores da variante patogênica em MLH1 em heterozigose (NCCN1.2022)

Risco absoluto para CCR 46%–61%

- Há indicação de realização **de colonoscopia**, com polipectomia, **anualmente, a partir dos 20 – 25 anos** ou 2-5 anos antes da idade da manifestação mais precoce, se antes dos 25 anos em portadores assintomáticos.
- Realizar **endoscopia digestiva alta (EDA) a partir dos 30-40 anos, a cada 2-4 anos, em conjunto com a colonoscopia**. Considerar iniciar antes dos 30 anos e anualmente, a depender da história pessoal (por ex. metaplasia gástrica intestinal ou adenomas) e familiar de câncer gástrico antes dos 30 anos. Recomenda-se também pesquisa de *H. pylori*.
- Devido ao risco aumentado de **câncer de endométrio** recomenda-se primeiramente, educar quanto aos primeiros sintomas de sangramento vaginal anormal. Segundo, recomenda-se de forma individualizada histerectomia ou biópsia endometrial anual, a

partir dos 30 anos, decisão individual e de acordo com o médico assistente. Mulheres em pós-menopausa, recomenda-se US transvaginal a cada 1-2 anos.

-Orientamos quanto aos sinais de alerta em relação ao desenvolvimento de câncer de ovário (dores abdominais, inapetência, urgência miccional, aumento do abdome). A decisão sobre a cirurgia de risco, salpingo-ooforectomia deve ser individualizada. O tempo deve ser individualizado de acordo com a prole formada, o estado da menopausa, as comorbilidades, a história familiar. Pode considerar a reposição do estrogênio após a ooforectomia pré-menopáusia.

- Orienta-se sobre o aumento de risco de **câncer de pâncreas** e há recomendações de realização de **Ressonância Magnética de abdome superior com contraste (ou US endoscópico), anualmente**, a partir dos 50 anos ou a depender da história familiar de diagnóstico mais precoce de câncer exócrino do pâncreas. É recomendado que esse rastreio só ocorra após uma discussão aprofundada sobre as limitações potenciais ao rastreio, incluindo custo, a alta incidência de anomalias pancreáticas benignas ou indeterminadas, e incertezas sobre os potenciais benefícios da triagem do câncer de pâncreas.

- Orientamos quanto ao risco aumentado de **câncer renal (0,2%-5%)**, porém **não há** evidência clínica relevante que indique rastreamento específico. É opção realizar anualmente a partir dos 30 anos, exame bioquímico de urina, caso haja história familiar com câncer urotelial.

- Iniciar cuidados da **próstata com exames clínico e bioquímico (PSA)** a partir dos 40 anos, anualmente, principalmente, se casos desse câncer na família.

- Recomenda-se **dermatoscopia anual** pelo risco aumentado de adenocarcinoma e adenoma sebáceo e ceratocantomas. Não há consenso sobre a idade de início.

- Orientamos a importância do retorno anual para avaliação de novas condutas relacionadas a variante patogênica no gene descrito acima e encorajamos todos os pacientes a entrarem em contato novamente com nosso ambulatório caso haja dúvidas ou tenham novos dados sobre sua história pessoal ou familiar que possam alterar as condutas tomadas.

-Orientamos que seus familiares de 1º e 2º grau devem ser testados para definir rastreamento específico e realizar aconselhamento genético.

4.2.2 Rastreamento e redução de risco para indivíduos portadores da variante patogênica no gene MSH2 em heterozigose (NCCN 1.2022):

Risco absoluto para CCR - 33%–52%

- Há indicação de realização de **colonoscopia** com polipectomia, **a cada 2 anos, a partir dos 20 – 25 anos** ou 2-5 anos antes da idade da manifestação mais precoce, se antes dos 25 anos em portadores assintomáticos.

- Realizar **endoscopia digestiva alta (EDA) a partir dos 30-40 anos, a cada 2-4 anos**, em conjunto com a colonoscopia. Considerar iniciar antes dos 30 anos e anualmente, a depender da história pessoal (por ex. metaplasia gástrica intestinal ou adenomas) e familiar de câncer gástrico antes dos 30 anos. Recomenda-se também pesquisa de *H. pylori*.

- Devido ao risco aumentado de **câncer de endométrio** recomenda-se primeiramente, educar quanto aos primeiros sintomas de sangramento vaginal anormal. Segundo, recomenda-se de forma individualizada histerectomia ou biópsia endometrial anual, a partir dos 30 anos, decisão individual e de acordo com o médico assistente. Mulheres em pós-menopausa, recomenda-se US transvaginal a cada 1-2 anos.

- Orientamos quanto aos sinais de alerta em relação ao desenvolvimento **de câncer de ovário** (dores abdominais, inapetência, urgência miccional, aumento do abdome). A decisão sobre a cirurgia de risco, salpingo-ooforectomia deve ser individualizada. O tempo deve ser individualizado de acordo com a prole formada, o estado da menopausa, as comorbilidades, a história familiar. Pode considerar a reposição do estrogénio após a ooforectomia pré-menopáusicas. US transvaginal ou dosagem de CA-125 se demonstraram suficientemente sensível ou específicas para apoiar uma recomendação de rotina, mas pode ser considerado a critério do médico assistente.

- Orientamos sobre o risco aumentado para câncer de **pâncreas**. Caso haja histórico de câncer exócrino de pâncreas em sua família, há indicação de realização de **Ressonância Magnética de abdome superior (ou US endoscópico), anualmente, a partir de 50 anos, ou 10 anos antes do diagnóstico mais precoce de familiares de 1º e 2º graus**. É recomendado que esse rastreio só ocorra após uma

discussão aprofundada sobre as limitações potenciais ao rastreio, incluindo custo, a alta incidência de anomalias pancreáticas benignas ou indeterminadas, e incertezas sobre os potenciais benefícios da triagem do câncer de pâncreas.

- Orientamos quanto ao risco relativamente aumentado de **câncer renal**, porém **não há** evidência clínica relevante que indique rastreamento. É opção realizar anualmente a partir dos 30 anos, exame bioquímico de urina se história familiar de câncer urotelial.

4.2.3 Rastreamento e redução de risco para indivíduos portadores da variante patogênica no gene MSH6 em heterozigose (NCCN 1.2022):

Risco absoluto para CCR :10%-44%

- Há indicação de realização de **colonoscopia a cada 3 anos, a partir dos 35** anos em portadores assintomáticos ou 2-5 anos antes da idade da manifestação mais precoce se, antes dos 30 anos.

- Realizar **endoscopia digestiva alta (EDA) a partir dos 30-40 anos, a cada 2-4 anos**, em conjunto com a colonoscopia. Considerar iniciar antes dos 30 anos e anualmente, a depender da história pessoal (por ex. metaplasia gástrica intestinal ou adenomas) e familiar de câncer gástrico antes dos 30 anos. Recomenda-se também pesquisa de *H. pylori*.

- Devido ao risco aumentado de **câncer de endométrio** recomenda-se primeiramente, educar quanto aos primeiros sintomas de sangramento vaginal anormal. Segundo, recomenda-se de forma individualizada histerectomia ou biópsia endometrial anual, a partir dos 30 anos, decisão individual e de acordo com o médico assistente. Mulheres em pós-menopausa, recomenda-se US transvaginal a cada 1-2 anos.

- Orientamos quanto aos sinais de alerta em relação ao desenvolvimento de **câncer de ovário** (dores abdominais, inapetência, urgência miccional, aumento do abdome), uma vez que não existe uma indicação formal de rastreio específico. A decisão sobre a cirurgia de risco, salpingo-ooforectomia deve ser individualizada. O tempo deve ser individualizado de acordo com a prole formada, o estado da menopausa, as comorbilidades, a história familiar. Pode considerar a reposição do estrogénio após a

ooforectomia pré-menopáusia. US transvaginal ou dosagem de CA-125 se demonstraram suficientemente sensível ou específicas para apoiar uma recomendação de rotina, mas pode ser considerado a critério do médico assistente.

- Orientamos sobre o risco aumentado para câncer de **pâncreas**. Caso haja histórico de câncer exócrino de pâncreas em sua família, há indicação de realização de **Ressonância Magnética de abdome superior (ou US endoscópico), anualmente, a partir de 50 anos, ou 10 anos antes do diagnóstico mais precoce de familiares de 1° e 2° graus**. É recomendado que esse rastreio só ocorra após uma discussão aprofundada sobre as limitações potenciais ao rastreio, incluindo custo, a alta incidência de anomalias pancreáticas benignas ou indeterminadas, e incertezas sobre os potenciais benefícios da triagem do câncer de pâncreas.

- Orientamos quanto ao risco aumentado de **câncer renal (2,2%-28%)**, porém **não há** evidência clínica relevante que indique rastreamento específico. É opção realizar anualmente a partir dos 30 anos, exame bioquímico de urina, caso haja história familiar com câncer de trato urinário. Os indivíduos com variantes patogênicas de MSH2 (especialmente os machos) parecem estar em maior risco.

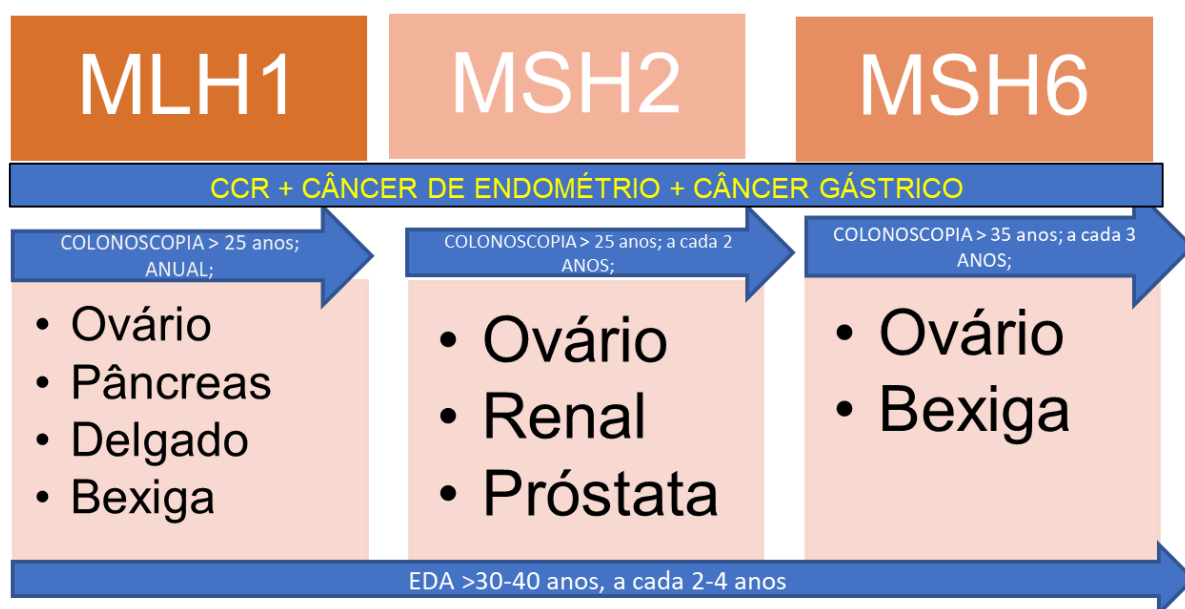


Figura 9: Esquema de rastreamento aplicado nos protocolos de Síndrome de Lynch- gene-específico. Até o momento, recomenda-se o rastreio de câncer colorretal, endométrio e gástrico, os demais tipos de rastreamento para outras neoplasias irá depender

da história de câncer na família, pessoal (presença de lesões precursoras) e genotipagem.

Os protocolos aplicados no **aconselhamento genético – PAF clássica/APC**, são descritos a seguir e mostrado na **Figura 10**.

No presente estudo os 15 casos PAF foram clássicos ou atenuados, não tivemos casos de variantes da síndrome (*Turcot* ou *Muir-Torre*), nove casos apresentaram mutações patogênicas no gene *APC*. Em nossa amostra, dois casos apresentaram a mesma variante patogênica, em região intrônica-*splice donor*. Esses casos, apresentaram polipose referida, CCR e tumor desmoide (mama, jejuno), em pacientes mulheres jovens, inferior a 40 anos, uma delas falecida da doença. E com histórias familiares com indivíduos com polipose (incluindo intestino delgado e gástrico) desde os 20 anos, em pelo menos três gerações consecutivas.

Paciente com história familiar relevante para risco e hereditariedade, possuindo indicação de teste genético. Realizado aconselhamento genético pré e pós resultado de painel mutagênico de câncer hereditário, realizado em caráter de pesquisa mostrando variante provavelmente patogênica no gene **APC**, confirmando o diagnóstico molecular da **Síndrome de Polipose Adenomatosa Familiar (PAF)**, estando relacionada a um aumento de risco para o desenvolvimento de câncer de **colorretal e intestino delgado**. Também possui risco para outros tumores, entre os quais se destacam os de **tireóide e estômago**. Durante a infância há risco para **hepatoblastoma**. Oriento a paciente sobre o resultado. Oriento a paciente a retornar ao seu oncologista e a prosseguir o rastreamento oncológico conforme a orientação do mesmo. Os filhos, assim como seus familiares de 1ª e 2ª grau, tem indicação de realizar aconselhamento genético. Discutimos a possibilidade de encontrar uma variante patogênica em algum dos genes avaliados. Nesse caso, revisamos os riscos de câncer, o rastreamento e o acompanhamento médico associado a essa alteração no aconselhamento genético pós-teste. Discutimos, também, que caso haja o diagnóstico de uma variante de significado incerto, esta não terá repercussão clínica, no momento.

4.2.4. Rastreamento e redução de risco para indivíduos portadores da variante patogênica no gene APC em heterozigose (NCCN. 2.2022): risco absoluto para CCR – 100% (paf clássica) e risco absoluto para CCR – 70% (PAF atenuada), se pólipos não forem ressecados.

-A variante patogênica detectada no gene **APC** (exemplo: **Tyr935Ilefs*19**) está relacionada a **Síndrome da Polipose Adenomatosa Familiar Clássica**, cujo fenótipo mais específico é presença de polipose, porém há a possibilidade de encontrar **hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina**, essa polipose é caracterizada pelo desenvolvimento de múltiplos pólipos intestinais (>100) e ao aumento de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal em 100% dos casos, se não retirados os pólipos, mas também há possibilidade de outros cânceres como gástrico, duodeno, pâncreas, hepatoblastoma e tireoide e de aumento de risco para tumores desmoides intrabdominais. O rastreio recomendado para prevenção primária é:

-Câncer colorretal: indicação de colonoscopia **anual a partir dos 10-15** anos de idade, se não tiver colectomia, se sim, estreitar o tempo da colonoscopia 6-12 meses, com polipectomia, se necessário. Se não for possível ressecção, encaminhar para avaliação cirúrgica. A **proctocolectomia profilática** é indicada a depender do número de pólipos encontrados. A depender do tipo histológico, para 6 meses, se pólipos vilosos, grande ou planos ou de alto grau de displasia. Essa indicação deverá ser discutida com seu cirurgião como a opção de redução de risco. O momento adequado para a cirurgia deverá ser individualizado.

-Câncer Gástrico e Câncer duodenal/ periampular: **endoscopia anual** (incluindo visualização completa da ampola de Vater) é indicada partir dos **20- 25 anos**. Pólipos de fundo gástrico ocorrem na maioria dos pacientes, porém são geralmente não progressivos. Necessidade de seguimento e abordagem cirúrgica deve ser individualizada, dependendo das características histológicas encontradas (escore de Spigelman).

-Câncer de tireoide: **USG de tireoide inicial** é indicado na **adolescência**. Repetir a cada 2-5 anos se não forem detectadas alterações. Intervalos menores devem ser considerados em casos com histórico familiar de câncer de tireoide ou se alguma alteração for encontrada.

-Hepatoblastoma: risco aumentado na infância. Há indicação de **exame físico direcionado e USG abdominal a cada 3-6 meses** durante os primeiros 5 anos de vida.

-Câncer de Pâncreas: seguimento individualizado, a depender de histórico de câncer de pâncreas na família.

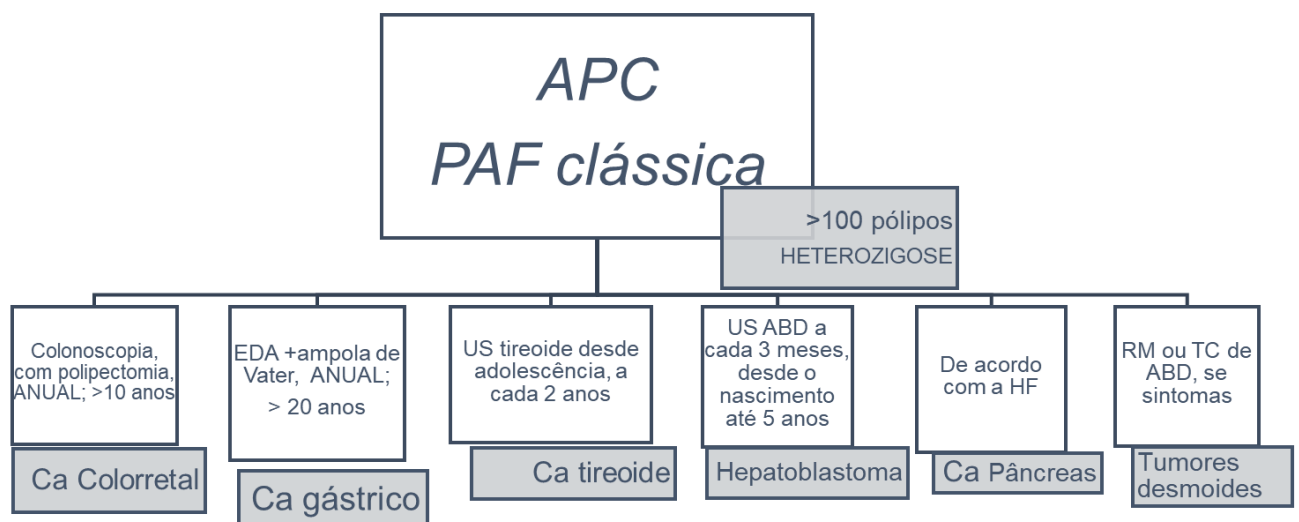
-Tumores desmoides intrabdominais: aumento de risco dessas proliferações benignas. São em sua maioria assintomáticos, porém se aparecimento de sintomas abdominais obstrutivos está indicado a realização de exame de imagem (RNM ou TC de abdome com contraste).

-Atenção para **sintomas neurológicos**, como cefaleia intensa que piora com o tempo e alguma alteração neurológica.

-Recomenda-se que seus familiares de 1º e 2º grau devem ser testados para definir rastreamento específico e devem realizar aconselhamento genético.

- Recomenda-se a importância do retorno anual para avaliação de novas condutas relacionadas a variante patogênica no gene descrito acima e encorajamos todos os pacientes a entrarem em contato novamente com nosso ambulatório caso haja dúvidas ou tenham novos dados sobre sua história pessoal ou familiar que possam alterar as condutas tomadas.

A



B

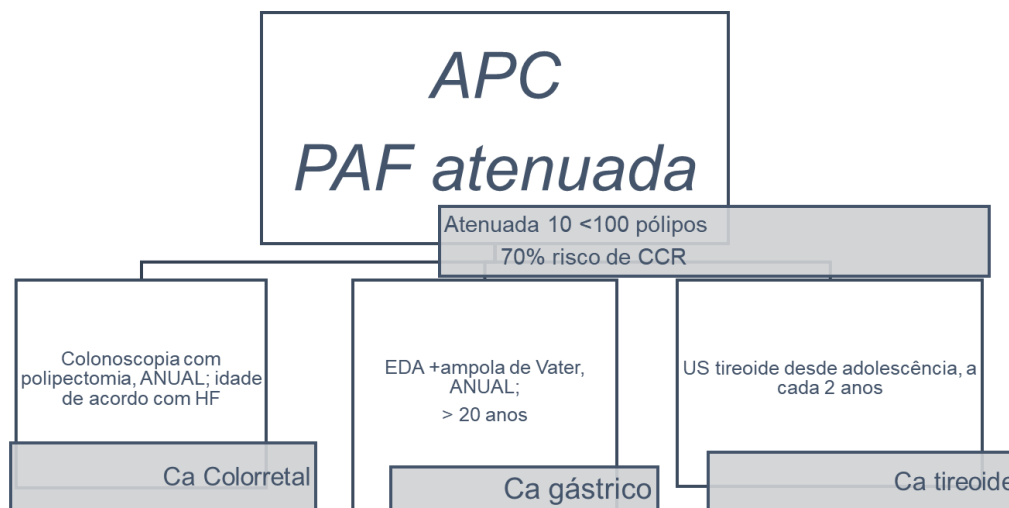


Figura 10: Esquema de rastreamento aplicado nos protocolos de **Síndrome de Polipose Adenomatosa Familiar- APC: A- PAF clássica; B- PAF atenuada.** Indicam tipo de exame a ser realizado, intervalo entre as repetições e idade de início.

4.2. Recomendações de rastreio secundário (Indivíduos com CCR tratado)

- Recomenda-se exame médico a cada 3-6 meses por 2 anos, e a seguir a cada 6 meses, por 3 anos. – Recomenda-se também:
 - Dosar **CEA a cada 3-6 meses por 2 anos**, e a seguir a cada 6 meses, por 3 anos.
 - **Realizar colonoscopia a cada 3-6 meses, no primeiro ano após a cirurgia**, caso seja possível.
 - Na **presença de adenoma avançado**→ realizar colonoscopia em 1 ano.
 - Na **ausência** de adenoma avançado→ realizar colonoscopia em 3 anos, se, ausência de adenoma avançado, repetir a cada 5 anos.
 - PET/CT não é recomendado.
 - Realizar exames de imagem **Tomografia de tórax/pelve/abdome a cada 6-12 meses, por 5 anos desde a data da cirurgia.**

Os protocolos aplicados no **aconselhamento genético – PAF atenuada/APC**, são descritos a seguir e mostrado na **Figura 11**.

Na presença de uma única variante patogênica em **MUTYH**, tal como ocorre no presente caso, é relatado risco absoluto cerca de 13% para CCR se familiar de 1º com CCR não polipose clássica (NCCN e Ref. 1) e de outros tumores extra colônicos como, gástrico, neuroendócrino, hepatobiliar, mama, adrenocortical e presença de pólipos (<10) em colón e duodeno. Apesar dessa descrição na literatura, ainda não há consenso de rastreio para esses sítios. O esquema representativo do rastreio está apresentado na **Figura 11** a seguir.

4.3 Rastreamento e redução de risco para indivíduos portadores assintomáticos da variante patogênica em MUTYH em heterozigose (NCCN 2.2022):

Risco absoluto para CCR - 10%–13% (com familiar de 1º com CCR; 6%–7% independente da história familiar de CCR).

- Se presença de história familiar de parente de 1º grau com CCR, realizar colonoscopia a cada 5 anos a partir de 40 anos ou 10 anos antes da idade do aparecimento do câncer mais precoce na família, com polipectomia, se necessário.
- Ressalto a associação com outros tumores extracolônicos como gástrico, neuroendócrino, hepatobiliar, mama, adrenocortical e presença de pólipos (<10) em cólon e duodeno. Apesar dessa descrição na literatura, ainda não há consenso de rastreio para esses sítios.
- Oriente que seus familiares de 1º e 2º grau devem ser testados para definir rastreamento específico e realizar aconselhamento genético.
- Oriente a importância do retorno anual para avaliação com a Oncogenética de novas condutas relacionadas a variante provavelmente patogênica no gene descrito acima e encorajamos todos os pacientes a entrarem em contato novamente com nosso ambulatório caso haja dúvidas ou tenham novos dados sobre sua história pessoal ou familiar que possam alterar as condutas tomadas.

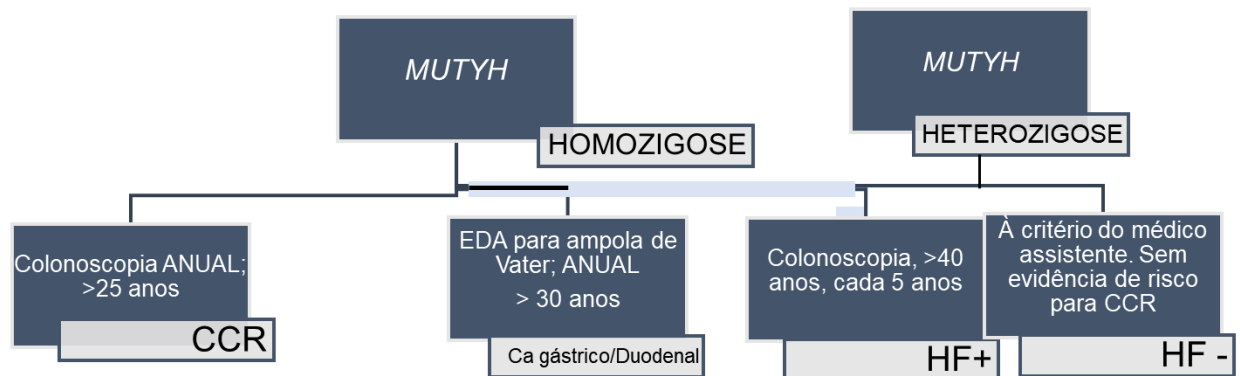


Figura 11: Esquema de rastreamento aplicado nos protocolos de **Síndrome de Polipose Adenomatosa Familiar atenuada- *MUTYH*** (10- 100 pólipos). Indica tipo de exame a ser realizado, intervalo entre as repetições e idade de início.

5.DISSCUSSÃO

O maior número de variantes encontradas em nossa amostra foi no gene *MLH1* em 11 casos, seguido do gene *MSH2* em 6 casos. No gene *MLH1* a mutação mais frequente foi a **p.Q426***.

A mutação patogênica p.Q426* (também conhecida como c.1276C>T), localizada no exon 12 codificador do gene *MLH1*, resulta de uma substituição de C por T na posição do nucleotídeo 1276. Essa alteração muda o aminoácido de glutamina para um códon de parada. Esta alteração resulta em perda de função por truncamento prematuro da proteína ou decaimento do mRNA. Essa variante foi detectada em várias famílias com síndrome de Lynch (39, 40, 41, 42). Essa mutação foi especificamente relatada em várias famílias brasileiras com síndrome de Lynch (43,44). É importante observar que essa alteração é designada como Q426X, Gln426X, p.Gln426Ter e p.Gln426* na literatura. Essa variante está ausente nas bases de dados populacionais (HGMD, LOVD, BipMed, Abraom). O éxon 12 é considerado um “ponto quente” de mutações com 106 variantes patogênicas (Franklin GennoX-<https://franklin.genoox.com>).

Vale ressaltar que, o caso-índice 10 (Tabela 7), apresentou deleção dos éxons 17 a 19 em heterozigose no gene *MLH1*. Essa deleção se estende ao gene vizinho, deletando os éxons 26 a 29 do gene *LRRFIP2* (3p22.2), que modula a atividade NF-kappa-B (OMIM #164011) através de sua interação com o receptor *toll-like*, uma proteína adaptadora MYD88, potencialmente associados a imunodeficiências (45). Pinheiro et al. (45) identificaram um rearranjo exônico idêntico que afeta *MLH1* e o gene contíguo *LRRFIP2*. Nesse estudo essa mutação representou 17% de todas as mutações envolvendo genes de reparo de DNA. A análise do haplótipo mostrou ser uma região conservada de aproximadamente 1 Mb. As 14 famílias estudadas foram originárias do interior do Porto/Portugal. Ainda, Pinheiro et al. (46) recomendaram o uso dessa mutação como triagem de primeira linha para síndrome de Lynch entre famílias de ascendência Portuguesa.

Para o gene *MSH2*, a mutação mais frequente foi a p.Gln130Valfs2* (c.388C>T (p.Gln130Ter) variante sem sentido (nonsense), que também provoca perda de função da proteína, por truncamento prematuro da proteína ou decaimento do mRNA. Está presente no éxon 3, onde ocorre 80 das 970 variantes patogênicas desse tipo ao longo do gene e, também, está ausente nos bancos de dados populacionais até o presente momento. No caso-índice 34, nesse gene, foi encontrada uma deleção que engloba do éxon 8 ao 16, com uma perda de 55% das regiões exônicas. Essa paciente, viva, teve como história pessoal câncer de endométrio aos 33 anos, tratada cirurgicamente e pai com câncer de intestino em idade não especificada, avó materna com câncer de mama, falecida e tia materna com câncer de pele aos 47 anos. É a primeira descrição dessa deleção.

Nesse mesmo gene, foi encontrada variante na região de *splice acceptor*, 2211-1G>A, o probando (paciente 30) possuía história pessoal de CCR aos 43 anos, tratado com hemicolectomia esquerda, evoluindo com recidiva local após 6 anos evidenciado por PET/CT. Mais tarde, com 45 anos, teve câncer papilífero de tireoide aos 45 anos, e adenocarcinoma periampular aos 46 anos. Faz seguimento de prevenção secundária na oncologia clínica, com exames US abdome, US pescoço, RX tórax e dosagem de CEA, C19,9 a cada 6 meses, colonoscopia e PET/CT, anualmente.

A única variante patogênica encontrada no gene *MSH6* é nula (*frameshift-Cys687Leufs*11*), tem efeito de perda da função da proteína e está no éxon 4, região que contém 543/1014 variantes nulas do gene e ausente nos bancos de dados populacionais. Nesse acaso, o probando (caso-índice 29) com história pessoal de tumor primário de endométrio e células claras de ovário aos 53 anos e CCR aos 55 anos, com familiar de mãe com câncer renal (idade não referida), falecida, história consoante com casos de alterações nesse gene. O gene *MSH6* apesar de não ter evidências suficiente para indicar cirurgia redutora de risco (ovário), a sua associação com câncer de ovário chama atenção e as condutas devem ser individualizadas.

Nos casos em que a IHQ foi realizada para SL, observamos que os casos com ausência de expressão de MLH1/PMS2 somático, confirmou variante patogênica germinativa em *MLH1* mais frequentemente que em *PMS2*. Agora, se apenas a perda da expressão da proteína for em *PMS2*, é indicado teste germinativo e a variante patogênica mais provável é que seja nesse gene, seguido do *MLH1*. E no caso em

que a expressão de MLH1/PMS2 estava preservada no tecido tumoral, o teste germinativo identificou variante patogênica em *MSH2*. Nesses casos em que a expressão de MLH1 foi preservada, o teste germinativo está indicado, principalmente se houver perda de expressão em *MSH2* ou/e *MSH6* sem a necessidade de metilação ou mutação do *BRAF*, sendo o resultado do teste germinativo mais provável com mutações em *MSH2/EPCAM*, pois a ausência de expressão de *MSH6* pode estar relacionada à quimioterapia neoadjuvante, principalmente em tumores retais. Já a ausência de expressão somática *MLH1* parece ser um evento comum nesses tumores, porém nem sempre é uma variante germinativa, sendo assim, é indicado prosseguir investigação com testes ortogonais como, metilação do promotor desse gene ou teste molecular germinativo quando a expressão da proteína estiver ausente no tumor. Vale ressaltar que, ausência de mutações em *BRAF*, não prediz hipermetilação em *MLH1*. No entanto, se a perda de expressão em *MLH1* for a única alteração no tumor, provavelmente seja um tumor esporádico, porém ainda é interessante realizar teste germinativo, uma vez que pode haver também mutação germinativa em *MLH1* ou *PMS2*. Dados esses que estão em consonância com as estratégias de testes moleculares na diretriz baseada em evidências para câncer – NCCN (29). Ainda, a realização de IHQ ou teste de Instabilidade de microssatélites em tecido tumora, provavelmente não influenciará na estratégia de testes moleculares para o diagnóstico definitivo. Alguns estudos revelaram que cerca de 45%-68% dos casos com MMR inconclusivos e apresentam apenas variantes somáticas bialélicas nos genes MMR (47, 48, 49, 50). Dessa forma, é recomendado que o probando e seus familiares assintomáticos tenham rastreio de acordo com a história familiar de cânceres, podendo receber seguimento de alto risco a depender do número de indivíduos de 1° e 2° graus acometidos pela doença. Ainda se, não for encontrada variante patogênica somática ou germinativa ou apenas uma variante monoalélica somática, e se a história familiar preencher critérios para Amsterdam II, a família deverá receber seguimento como se tivesse Síndrome de Lynch.

Já em relação a *PAF/APC*, pela variedade de mutações descritas nesse gene, não é possível fazer uma associação estatística entre as variáveis clínicas e a mutações detectadas. Seria necessário ampliar a amostra para suportar tal análise. De acordo com os nove genótipos encontrados neste estudo, podemos descrever que

três (Gln541Thrfs*19; Gln789*; Tyr935Ilefs*19) casos foram classificados genotipicamente de PAF clássica com sobreposição fenotípica com CHRPE, mas sem relato desse último fenótipo nos pacientes, na maioria dos casos, por não terem sido encaminhados ao oftalmologista. Apenas um caso puramente PAF clássica (Arg216*), sem sobreposição de fenótipos, com histórias pessoal de polipose e CCR de reto e de sigmoide e história familiar de polipose e CCR, indicando que há uma grande sobreposição de fenótipos nesses casos de PAF/APC. Três casos [Arg1478fs*27; 1958+1G>T (n.2)] de PAF clássica com sobreposição de tumores desmoides, sendo que apenas o caso com variante patogênica de códon de parada prematura na formação da proteína (Arg1478fs*27) **não** desenvolveu tumor desmoide, os demais desenvolveram tumores desmoides, indicando a região do gene mais propensa a desenvolver esse tipo de manifestação. O primeiro caso, desmoide de mama (37 anos, viva), com história familiar de três irmãos com polipose (um homem e duas mulheres) todos com menos de 30 anos, sendo uma das mulheres com tumor desmoide aos 22 anos, falecida; mãe e avó com polipose e CCR, falecidas; tia materna; prima de 1º grau com polipose. O segundo caso apresentou tumor desmoide em jejuno irressecável (22 anos, falecida) e história familiar de mãe falecida por CCR e polipose (<40 anos) e todos os tios maternos (três homens e uma mulher) com polipose com menos de 40 anos, vivos; avó materna falecida por polipose e CCR (idade não especificada); três irmãos (duas mulheres e um homem) com polipose, a mais precoce com surgimento de pólipos desde os 22 anos (mulher), a outra irmã falecida com PAF e tumor desmoide em aorta aos 24 anos; três primas (mulheres) de 1 grau maternas com polipose; uma com tumor desmoide aos 22 anos e outra com tumor de mama unilateral aos 36 anos, viva, indicando que o tumor desmoide apesar de benigno, pode apresentar um comportamento altamente agressivo localmente, sendo importante, fazendo sentido um rastreio específico quando alterações na porção 3º do APC for detectada. Um caso (Lys1449Serfs*24) de PAF clássica com característica mais severa, cuja região genômica está também associada à hipertrofia congênita do epitélio do pigmento da retina (CHRPE) e ao possível desenvolvimento de tumores desmoides. Esse caso apresentou como fenótipo, polipose intestinal, tumor desmoide de parede torácica, posteriormente, apresentou câncer CCR aos 37 anos e metástase abdominal aos 39 anos. A paciente referiu história familiar

desconhecida de câncer. Um caso de PAF atenuada (Arg332*), paciente com história pessoal de pólipos intestinais hiperplásicos/sesais-adenomas tubulares polipoides com discreto grau de atipia (dados de prontuário da paciente), CCR de sigmoide com metástase hepática. Com isso, podemos observar que esse estudo demonstra a heterogeneidade molecular da PAF, assim como demonstra a dificuldade para a realização de análises moleculares, uma vez que não há uma mutação com uma prevalência muito superior as demais e, portanto, exige uma avaliação molecular cuidadosa.

Em relação ao gene **MUTYH**, gene associado à polipose atenuada (10-100) (polipose associada ao *MUTYH*, ou MAP), com principal característica estar associado ao risco aumentado de câncer colorretal quando comparado com a população geral. Embora tipicamente associado com dez a algumas centenas de pólipos intestinais, o CCR se desenvolve em alguns indivíduos na ausência de polipose adenomatosa. Pólipos serrilhados, pólipos hiperplásticos, séssil e pólipos mistos (hiperplásticos e adenomatosos) também podem ocorrer. Nessa condição, adenomas duodenais são comuns, com um risco aumentado de câncer duodenal. O risco de tumor maligno do ovário e da bexiga também é aumentado, e há algumas evidências de um risco aumentado para câncer de mama e de endométrio. Outras características relatadas incluem nódulos da tireoide, lesões adrenais benignas, cistos da mandíbula e hipertrofia congênita do epitélio do pigmento da retina (*OMIM* #608456). No presente estudo, as variantes encontradas se concentraram nos éxons 7 e 13, sendo a variante mais comum a Tyr151Cys, de natureza *missense*, com maior frequência em latino-americanos ($40/15096 = 0,26\%$) e com limite (*threshold*) recomendado de frequência de 0,287% (Gnomad, v3.1 *non-cancer*), já em brasileiros a variante mais comum é CNV- del éxons 4-16 (*GeneReviews*). Variante comum na literatura, multialélica, podendo ser relatada de forma alternativa, também descrita como c.452A>G, já reportada como patogênica por vários laboratórios comerciais (visto no Clinvar) e está associada ao maior número de pólipos do trato gastrointestinal (>20), principalmente quando em homozigose (51). Em 2002 (52), descreveram uma família com três irmãos com fenótipo de múltiplos adenomas colorretais e também carcinoma e apresentavam genótipo bialélico para a variante Tyr165Cys. Quatro irmãos não afetados eram heterozigotos ou homozigotos para o tipo selvagem. Nielson et al. (2007) identificaram

Tyr165Cys em 13 indivíduos sendo, presumidamente, heterozigotos compostos e em 14 indivíduos, homozigotos, de um total de 170 pacientes com polipose e, que testaram negativo para mutações no gene *APC*. A variante Tyr165Cys, também foi reportada sendo a mais comum em Europeus não Filandeses com 0.3% por sequenciamento do completo do Exoma. Em 2009, Nielsen et al. (30) encontraram a relação fenótipo-genótipo associados às variantes Tyr165Cys e Gly396Asp. Paciente em homozigose para variante Tyr165Cys teve um risco aumentado de desenvolver CCR quando comparado com paciente em homozigose para variante Gly396Asp ou heterozigotos compostos para Tyr165Cys e Gly382Asp (52). Ali et al. (55) demonstraram efeito deletério na enzima DNA glicosilase e atividade de ligação em estudos funcionais *in vitro* para a variante Tyr165Cys, sendo incapaz de gerar produtos de clivagem ou se ligar a substratos. Da mesma forma, Goto et al. (56) demonstraram que a atividade da enzima DNA adenina glicosilase, na presença da mutação Tyr165Cys, manteve apenas 4,5% da sua forma selvagem. Dessa forma, essas evidências reforçam que essa variante é patogênica. Variantes patogênicas bilalélica em *MUTYH*, germinativas, têm mostrado associação com deficiência em genes de reparo de DNA (somático), e é recomendado incluí-lo em painel multigênico de câncer hereditário, além de outros genes, como *NTHL1* (*base-excision repair gene*) e genes DNA-polimerase – *POLE* e *POLD1* (56).

Curiosamente, em um caso de teste preditivo do presente estudo, no qual não foi possível realizar o teste da paciente com fenótipo de CCR, por falecimento, em que há história familiar referida relevante de câncer de mama em quatro irmãs falecidas pela doença, com diagnóstico com cerca de 50 anos. A variante encontrada na probanda foi patogênica em *MUTYH* (Ala357Pro fs*23) em heterozigose, sem história conhecida de pólipos ou de CCR pessoal e na família. Na literatura, até hoje, não há evidência suficiente para referir associação de *MUTYH* em heterozigose com outras neoplasias. Portanto, entende-se que essa condição está altamente associada a CCR (43%-63% aos 60 anos), para pólipos duodenais (17%–34%) e gástricos (11%), quando em homozigose, e com risco de CCR de 70%-90% se não tratado, já em heterozigose esse risco de CCR cai para 13% se houver história de CCR na família em parente de 1º grau ou para 6% sem história de CCR na família (NCCN, 2022). Dessa forma, para casos em homozigose, é indicado vigilância com colonoscopia

anual a partir dos 25 anos e com endoscopia, anual, a partir dos 30 anos. Win et al. (51) relatam que possivelmente esse gene (monoalélico ou bialélico) está, provavelmente, associado a outras neoplasias, como mama, porém com risco absoluto de desenvolver esse câncer desconhecido até o momento, e sem recomendações específicas a se fazer. No entanto, para variantes bialélicas, sabe-se que o risco absoluto para câncer duodenal 4%, câncer gástrico de 11% e endométrio de cerca de 3%-9%. Para esses casos, extracolônicos, recomendação de rastreio com força de evidência limitada e não há seguimento específico a se indicar, tampouco idade de início. Em casos de mama associado a esse gene bialélico, recomendações são baseadas de acordo com a história familiar, podendo discutir com médico assistente o custo-benefício de realizar mamografia e ressonância/US de mamas anualmente. Já para variantes monoalélicas em *MUTYH*, a recomendação para indivíduos assintomáticos é de colonoscopia, a cada 5 anos, a partir dos 40 anos ou 10 anos antes do caso mais jovem de parente de 1 grau (57). Sem história familiar de CCR ou de polipose, ainda não há recomendações formais a se indicar e dependerá da decisão compartilhada com o médico assistente e de acordo com a história familiar. Em outro caso, além da variante patogênica Tyr151Cys, também foi encontrada, outra variante no gene *MSH2* (Gln130Valfs2*). Nesse caso, a família (heredograma, Anexo C) foi considerada com diagnóstico de síndrome de Lynch para sugerir seguimento, tanto pela história pessoal do probando, CCR aos 40 anos sem pólipos; irmã com câncer de intestino aos 41 anos, falecida, sem história de polipose. Avô e três tias maternos com CCR >60 anos, falecidos, também sem história de polipose, essas histórias tornam o diagnóstico familiar menos associados à MAP (polipose associada a *MUTYH*), até o momento. Vale lembrar que, há casos em que o gene *MUTYH* tem mostrado associação com deficiência em genes de reparo de DNA, visto principalmente em reações de imunoistoquímica, onde há ausência de expressão em algum desses genes (56).

Em relação aos protocolos de rastreio elaborados para cuidados antecipatório de detecção do câncer precoce, foram baseados em padrões internacionais que são baseados em evidência e estudados por estudiosos da área (NCCN/NIH). Esses protocolos internacionais quando comparado o uso na população brasileira, foi-se observado que as estratégias populacionais para a identificação precoce de cânceres

hereditários, não são uniformes entre os Serviços de Oncologia no Brasil, em termos de exames realizados, e que os protocolos internacionais e o rastreamento adicional para outros tipos de cânceres não são oferecidos aos pacientes de alto risco, levando a diagnósticos tardios com maior mortalidade por câncer. Estudos em outras síndromes de predisposição genética ao câncer, como Li-Fraumeni, já puderam verificar um bom custo-benefício-efetividade em relação a diagnóstico precoce e mortalidade para usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil quando seguindo protocolos internacionais (58, 59). Portanto, sugerimos a necessidade de seguir os mesmos padrões de rastreio elaborado por diretrizes universais, ou pelo menos, tentar nos adequar ao rastreio com exames que tenham o mesmo valor de detecção precoce.

6.CONCLUSÕES

-A prevalência de CCR selecionados com critérios clínicos (Amsterdam II ou Bethesda), dos 227 casos atendidos 2018-2019 foi de **15,4** %.

-Das 35 famílias selecionadas, 33 famílias foram identificadas com mutações germinativas no teste genético.

- O Painel NGS evidenciou 18 famílias com S. Lynch e 15 famílias com PAF, incluindo mutações pontuais ou CNVs.

-Para S. Lynch, o gene mais prevalente foi **MLH1**. Nos casos das PAFs, as mutações mais prevalentes estavam entre os códons 216 a 1958 desse gene.

-Padronizamos protocolos de Vigilância e Rastreio individualizados para os genes **MLH1, MSH2, MSH6, APC, MUTYH** (heterozigose e homozigose composta) – com risco aumentado para CCR e outros tipos de neoplasias.

7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva <https://www.gov.br/inca/pt-br>, acessado em 04 e janeiro de 2023.
- 2- Hausman DM. What Is Cancer? Perspect Biol Med. 2019;62(4):778-784.
- 3- Valadão, M, Castro LS. Artigo de Atualização • Rev. Col. Bras. Cir. 34 (3) • Jun 2007.
- 4- Veettil SK, Wong TY, Loo YS, et al. Role of Diet in Colorectal Cancer Incidence: Umbrella Review of Meta-analyses of Prospective Observational Studies. JAMA Netw Open. 2021;4(2):e
- 5- Fearon er, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990 jun 1: p. 759-67.
- 6- Höglund M, Gisselsson D, Hansen GB, Säll T, Mitelman F, Nilbert M. Dissecting karyotypic patterns in colorectal tumors: two distinct but overlapping pathways in the adenoma-carcinoma transition. Cancer Res. 2002 oct 15: p. 5939-46.
- 7- Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990,1;61(5):759–767,
- 8-Cardoso, J., et al., Expression and genomic profiling of colorectal cancer. Biochim Biophys Acta, 2007. 1775(1): p. 103-37.
- 9- Hagland HR, Berg M, Jolma IW, Carlsen A, Soreide K. Molecular Pathways and Cellular Metabolism in Colorectal Cancer. Dig Surg. 2013: p. 12-25.
- 10- Borrás E, W TM, Lynch PM, E V. Establishing a diagnostic road map for MUTYHas-sociated polyposis. Clin Cancer Res. 2014 mar 1: p. 1061-3.

- 11- Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, Mills G. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2012 Jan;5(1):19-27.
- 12- Mecklin JP, Järvinen HJ. Tumor spectrum in cancer family syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Cancer*. 1991 Sep 1;68(5):1109-12.
- 13 - Boland CR, Fishel R. Lynch syndrome: form, function, proteins, and basketball. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):751-5.
- 14- Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev*. 2007 Oct 15;21(20):2525-38.
- 15- Michael DW, Daniel DB, Margaret CC, Sally-Ann P, Sven TA, Mark C et al. Lynch Syndrome–Associated Breast Cancers: Clinicopathologic Characteristics of a Case Series from the Colon Cancer Family Registry. *Clin Cancer Res* 1 April 2010; 16 (7): 2214–2224.
- 16- Wimmer K, Etzler J. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome: have we so far seen only the tip of an iceberg? *Human genetics*.2008;124(2), 105-122.
- 17- Durno CA, Holter S, Sherman PM, Gallinger S. The gastrointestinal phenotype of germline biallelic mismatch repair gene mutations. *The American journal of gastroenterology*, 2010; 105(11), 2449-2456.
- 18- Helderman NC, Bajwa SW, Morreau H, Suerink M, Terlouw D, van der Werf-T Lam AS, et al. The diverse molecular profiles of lynch syndrome-associated colorectal cancers are (highly) dependent on underlying germline mismatch repair mutations. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Jul;163:103338.
- 19- Huang HN, Kuo CW, Lin MC, Mao TL, Kuo KT. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2020 Apr;28(4):284-289.

20-South CD, Hampel H, Comeras I, Westman JA, Frankel WL, la Chapelle de A. The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 2008; 100(4), 277-281.

21- Rossi BM, Palmero EI, López-Kostner F, Sarroca C, Vaccaro CA, Spirandelli F, Ashton-Prolla P 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.

22- Bray F. Transitions in human development and the global cancer burden. In: BW Stewart, CP Wild, eds. *World Cancer Report 2014*. WHO Press; 2014: 42- 55.

23- Dominguez-VM, Sampson JR, Seppälä TT, Ten Broeke S. W., Plazzer, JP., Nakken S, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database [published correction appears in *Genet Med*. 2020 Sep;22(9):1569]. *Genet Med*. 2020;22(1):15-25.

24- LYNCH HT, Smyrk T, Lynch J. An update of LYNCH (Lynch syndrome). *Cancer Genet Cytogenet* 1997;93:84–99.

25- Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Feb 18;96(4):261-8.

26- Lieberman S, Walsh T, Schechter M, Adar T, Goldin E, Beerli R, et al. Features of Patients With Hereditary Mixed Polyposis Syndrome Caused by Duplication of *GREM1* and Implications for Screening and Surveillance. *Gastroenterology*. 2017 Jun;152(8):1876-1880.e1.

27- Breast Cancer Association Consortium, Dorling, L., Carvalho, S., Allen, J., González-Neira, A., Luccarini, C., Wahlström, C. et al. Easton, D. F. . Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *The New England journal of medicine*, 2021, 384(5), 428–439.

- 28- Coen, J. J., Zhang, P., Saylor, P. J., Lee, C. T., Wu, C. L., Parker, W., et al. Bladder Preservation With Twice-a-Day Radiation Plus Fluorouracil/Cisplatin or Once Daily Radiation Plus Gemcitabine for Muscle-Invasive Bladder Cancer: NRG/RTOG 0712-A Randomized Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2019. 37(1), 44–51.
- 29- Engel C, Loeffler M, Steinke V, Rahner N, Holinski-Feder E, Dietmaier W, et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4409-15.
- 30- NCCN. International Mismatch Repair Consortium. *Lancet Oncol* 2021;22:1014-1022; SEER*Explorer
- 31- Nielsen, M., et al. "Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis." *Clinical genetics*, 2007, 71.5: 427-433.
- 32- Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2044-58.
- 33- Komiya, Y. & Habas, R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis* 2008,4, 68–75 .
- 34- Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, Cook EF, Dewanwala A, Burbidge LA, Wenstrup RJ, Syngal S. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA*. 2012 Aug 1;308(5):485-492.
- 35- Valle L, Vilar E, Tavtigian SV, Stoffel EM. Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. *J Pathol*. 2019 Apr;247(5):574-588.

- 36- Miyoshi Y, Ando H, Nagase H, Nishisho I, Horii A, Miki Y, Mori T, Utsunomiya J, Baba S, Petersen G: Germ-line mutations of the APC gene in 53 familial adenomatous polyposis patients. *Proc Natl Acad Sci US A* 1992;89:4452-6.
- 37- Daly MC, Paquette IM. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) and SEER-Medicare Databases: Use in Clinical Research for Improving Colorectal Cancer Outcomes. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019 Jan;32(1):61-68.
- 38- Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, Offit K, Robson ME. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 Sep;13(9):581-8. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.90. Epub 2016 Jun 14.
- 39- PARK JG, Vasen HF, Park KJ, Peltomaki P, Ponz de Leon M, Rodriguez-Bigas MA, 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; discussion 715-6.
- 40- Kastrinos F, Ingram MA, Silver ER, Oh A, Laszkowska M, Rustgi AK, Hur C. Gene-Specific Variation in Colorectal Cancer Surveillance Strategies for Lynch Syndrome. *Gastroenterology.* 2021 Aug;161(2):453-462.e15.
- 41- Jäger AC, Rasmussen M, Bisgaard HC, Singh KK, Nielsen FC, Rasmussen LJ. HNPCC mutations in the human DNA mismatch repair gene hMLH1 influence assembly of hMutLalpha and hMLH1-hEXO1 complexes. *Oncogene.* 2001 Jun 14;20(27):3590-5.
- 42-Bisgaard ML, Jäger AC, Myrhøj T, Bernstein I, Nielsen FC. Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC): phenotype-genotype correlation between patients with and without identified mutation. *Hum Mutat.* 2002 Jul;20(1):20-7.

43-Valentin MD, da Silva FC, dos Santos EM, Lisboa BG, de Oliveira LP, Ferreira Fde O, et al. Characterization of germline mutations of MLH1 and MSH2 in unrelated south American suspected Lynch syndrome individuals. *Fam Cancer*. 2011 Dec;10(4):641-7.

44-Frostberg E, Petersen AH, Bojesen A, Rahr HB, Lindebjerg J, Rønlund K. The Prevalence of Pathogenic or Likely Pathogenic Germline Variants in a Nationwide Cohort of Young Colorectal Cancer Patients Using a Panel of 18 Genes Associated with Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 12;13(20):5094.

45-Schneider NB, Pastor T, Paula AE, Achatz MI, Santos ÂRD, Vianna FSL, et al. Brazilian Lynch Syndrome Study Group. Germline MLH1, MSH2 and MSH6 variants in Brazilian patients with colorectal cancer and clinical features suggestive of Lynch Syndrome. *Cancer Med*. 2018 May;7(5):2078-2088.

46-Rossi BM, Palmero EI, López-Kostner F, Sarroca C, Vaccaro CA, Spirandelli 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.

47-Pinheiro M, Pinto C, Peixoto A, Veiga I, Mesquita B, Henrique R, et al. A novel exonic rearrangement affecting MLH1 and the contiguous LRRFIP2 is a founder mutation in Portuguese Lynch syndrome families. *Genet Med*. 2011 Oct;13(10):895-902.

48-Sourrouille I, Lefèvre JH, Shields C, Colas C, Bellanger J, Desaint B, et al. Surveillance of Duodenal Polyposis in Familial Adenomatous Polyposis: Should the Spigelman Score Be Modified? *Dis Colon Rectum*. 2017 Nov;60(11):1137-1146.

49-Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WA, Goossens M, Ouchene H, Hendriks-Cornelissen SJ, et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):643-646.e8.

50-Geurts-giele WR, Leenen CH, Dubbink HJ, Meijssen IC, Post E, Sleddens HF, et al. Somatic aberrations of mismatch repair genes as a cause of microsatellite-unstable cancers. *J Pathol*. 2014 Dec;234(4):548-59.

51-Haraldsdottir S, Hampel H, Tomsic J, Frankel WL, Pearlman R, de la Chapelle A, et al. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations. *Gastroenterology*. 2014 Dec;147(6):1308-1316.e1.

52-Win AK, Reece JC, Dowty JG, Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C, et al. Risk of extracolonic cancers for people with biallelic and monoallelic mutations in MUTYH. *Int J Cancer*. 2016 Oct 1;139(7):1557-63. doi: 10.1002/ijc.30197. Epub 2016 Jun 2. Erratum in: *Int J Cancer*. 2017 Dec 15;141(12):E7.

53- Al-tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002;30:227-232

54-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: 427 – 33 .

55-Ali M, Kim H, Cleary S, Cupples C, Gallinger S, Bristow R. Characterization of mutant MUTYH proteins associated with familial colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2008 Aug;135(2):499-507.

56-Goto M, Shinmura K, Nakabeppu Y, Tao H, Yamada H, Tsuneyoshi T, Sugimura H. Adenine DNA glycosylase activity of 14 human MutY homolog (MUTYH) variant proteins found in patients with colorectal polyposis and cancer. *Hum Mutat*. 2010 Nov;31(11):E1861-74.

57-Morak M, Heidenreich B, Keller G, Hampel H, Laner A, de la Chapelle A, et al. Biallelic MUTYH mutations can mimic Lynch syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2014 Nov;22(11):1334-7.

58-National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal (version 2.2017 e 2021) and Colorectal Cancer Screening (version 2.2017). Acesso em < <https://www.nccn.org/>>, November 2017

59-Frankenthal IA., Alves, MC, Tak C, Achatz MI. "Cancer surveillance for patients with Li-Fraumeni Syndrome in Brazil: A cost-effectiveness analysis." *The Lancet Regional Health-Americas*12 (2022): 100265.

60-Huang, Hsien-Neng, et al. "Frequent CTNNB1 or PIK3CA mutations occurred in endometrial endometrioid adenocarcinoma with high levels of microsatellite instability and loss of MSH2/MSH6 expression." *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 28.4 (2020): 284-289.

ANEXO A – FICHA CLÍNICA ONCOGENÉTICA

		ONCOGENÉTICA		Nº _____	
NOME _____					
DATA	MÉDICO			AFIRMANTE	
MOTIVO DO EXAME/EXAME					
EMPRESA _____					
DADOS PESSOAIS				DATA DE NASCIMENTO	IDADE
SEXO ☐ M ☐ F		NATURAL DE			
COR/PELHA		ESCOLARIDADE	PROFISSÃO		
CÔNJUGE				DATA DE NASCIMENTO	IDADE
CONJUGAL		NATURAL DE			
ESCOLARIDADE		PROFISSÃO			
FILHAÇÃO				DATA DE NASCIMENTO	IDADE
CONJUGAL		NATURAL DE			
ESCOLARIDADE		PROFISSÃO			
MÃE				DATA DE NASCIMENTO	IDADE
CONJUGAL		NATURAL DE			
ESCOLARIDADE		PROFISSÃO			
FIM DO REGISTRO (INSCRIÇÃO Nº. COMPLETA) _____					
BARRIO			CIDADE		UF
CEP	TELEFONE RESIDENCIAL		TELEFONE COMERCIAL		CELULAR
GABINETE PPM/REGAPO					

SISTEMAS E VÍCIO

☐ NDI ☐ CEFALÉIA ☐ CONVULSÃO ☐ EPILEPSIA ☐ NEUROPATIA ☐ OUTROS:

AFECÇÕES PSÍQUIATRICAS

☐ DEPRESSÃO ☐ T. BIPOLAR ☐ TUL ☐ ANSIEDADE ☐ ESQUIZOFRENIA ☐ OUTROS:

DOENÇAS RELACIONADAS AO CONSUMO DE SUBSTÂNCIAS

DOENÇAS HEPÁTICAS, RENAIS E TRANSCUTÂNEAS

DOENÇAS INFECTO-IMUNOLÓGICAS

TUMORES, CÂNCERES E LESÕES

C. EXPOSIÇÕES E HÁBITOS DE VIDA

☐ NDI ☐ TABAGISMO ☐ ETILISMO ☐ DROGAS ILÍCITAS ☐ USO CRÔNICO DE MEDICAMENTOS

ESPECIFICAR

FATORES FÍSICOS

☐ NDI ☐ RADIODERAPIA ☐ EXPOSIÇÃO A RADIAÇÃO:

ESPECIFICAR

FATORES QUÍMICOS

☐ NDI ☐ BENZENO ☐ HCL. HEMATOLOGIA ☐ FÓSFORO COMBUSTÍVEL ☐ HCL. PLÁSTICO/POLÍMEROS

☐ HCL. BIODERAPIA ☐ HCL. CORROSIVO ☐ HCL. QUÍMICA ☐ LABORATÓRIO DE MICROBIOLOGIA ☐ EXTERMINAÇÃO DE INSETOS/RODENTOS - ULTRASSOM/ULTRAVIOLETO

☐ HCL. PAPEL ☐ COT ☐ HEMOCÍTO ☐ PARTÍCULA AERIAL ☐ FERTILIZANTES

☐ OUTRAS

ESPECIFICAR

A. HISTÓRIA CLÍNICA

D. ANTECEDENTES POSSÍVEIS

DOENÇAS PREVIAS OU ATUAIS

☐ NEN ☐ ULCERA ☐ GASTRITE ☐ HÉLICOBI ☐ OUTROS:

PELE

☐ NEN ☐ MANCHAS ☐ VERRUZAS ☐ NÓDULOS ☐ LIPOMAS ☐ OUTROS:

OLHOS

☐ NEN ☐ RESFRAÇÃO ☐ GLAUCOMA ☐ CATARATA ☐ ALT. RETINA ☐ OUTROS:

OUVIDOS E SEUS ACESSÓRIOS

☐ NEN ☐ HIPOTACUSIA ☐ ACÚFENOS ☐ TONTURA ☐ VERTIGEM ☐ OUTROS:

NARIZ

☐ NEN ☐ HIPOSMIA/ANOSMIA ☐ SINUSITE CRÔN. ☐ PÓLIPOS ☐ OUTROS:

SISTEMA CARDIOVASCULAR

☐ NEN ☐ SOPRO ☐ HAS ☐ CORONARIOPATIA ☐ DISLIPIDEMIA ☐ OUTROS:

SISTEMA RESPIRATÓRIO

☐ NEN ☐ PNEUMONIAS ☐ TUBERCULOSE ☐ ASMA BRÔNQ. ☐ BRONQUIE ☐ OUTROS:

TÓO

☐ NEN ☐ GASTRITE ☐ H. PYLORI + ☐ ÚLCERA ☐ INTOLERÂNCIA ☐ CONSTIPAÇÃO

ALTERAÇÃO DE HÁBITO INTESTINAL

☐ NEN ☐ DIARREIA ☐ HEMORRÓIDA ☐ PÓLIPOS ☐ MÁ-ABSORÇÃO ☐ OUTROS:

TÓO

☐ NEN ☐ CRIPTORQUIDIA ☐ HIPOSPADIA ☐ ITU ☐ PROSTATITE ☐ URETRITE

E. RESUMO DOS ACHADOS

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1715033.pdf	10/05/2021 19:51:55		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE.pdf	10/05/2021 19:50:16	Carmen Silvia Bertuzzo	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Página 10 de 11



Continuação do Parecer: 4.730.160

Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	10/05/2021 19:50:16	Carmen Silvia Bertuzzo	Aceito
Outros	CartarespostaparecerCEP.pdf	10/05/2021 19:12:56	Carmen Silvia Bertuzzo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoColorretaleMamaversao2.pdf	10/05/2021 19:09:48	Carmen Silvia Bertuzzo	Aceito
Outros	Memo_01_Diretoria_Renovacao_Profa_Carmen_1230346.pdf	11/03/2021 14:34:28	Rodrigo Caetano Alves	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	11/03/2021 11:04:57	Carmen Silvia Bertuzzo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ANEXO C

Heredograma representando família com alteração em duas variantes patogênicas, em heterozigose, em genes diferentes: *MUTYH* (Tyr151Cys) e em *MSH2* (Gln130Valfs2*).

