

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

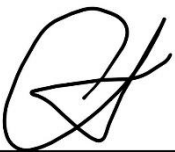
CURSO DE MEDICINA

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “SÍNDROME DE LYNCH E A SUA RELAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER COLORRETAL” realizado pelo(s) aluno(s) Lana Omar Ghazzaoui e Rachel Ann Asencio Bracelis está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Profa. Dra. Célia Aparecida Marques Pimenta

Assinatura do Orientador do Trabalho



UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Lana Omar Ghazzaoui

Rachel Ann Asencio Bracelis

**SÍNDROME DE LYNCH E A SUA RELAÇÃO COM O
DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER COLORRETAL**

São Paulo

2023

Lana Omar Ghazzaoui
Rachel Ann Asencio Bracelis

**SÍNDROME DE LYNCH E A SUA RELAÇÃO COM O
DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER COLORRETAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Célia
Aparecida Marques Pimenta

São Paulo

2023

G34s

Ghazzaoui, Lana Omar.

Síndrome de lynch e a sua relação com o desenvolvimento de câncer colorretal / Lana Omar Ghazzaoui, Rachel, Ann Asencio Bracelis. – São Paulo, 2023.

25 p. : il., color.

Orientadora: Profa. Dra. Célia Aparecida Marques Pimenta.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2023.

Bibliografia incluída.

1. Síndrome de lynch. 2. Enzimas de reparo do DNA. 3. Câncer colorretal hereditário sem polipose. I. Bracelis Ann Asencio. II. Pimenta, Célia Aparecida Marques. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 616.99

Elaboradora pela Bibliotecária: Milena Braz Martins CRB-8/9974

Lana Omar Ghazzaoui
Rachel Ann Asencio Bracelis

**SÍNDROME DE LYNCH E A SUA RELAÇÃO COM O
DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER COLORRETAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Célia Aparecida Marques Pimenta

São Paulo, 07 de Novembro de 2023

Banca Examinadora

Profa. Dra. Célia Aparecida Marques Pimenta

Orientador

Profa. Dra. Lucia Goulart

Avaliador

Profa. Ma. Myllene Galloro

Avaliador

Conceito Final

Lana Omar Ghazzaoui, Rachel Ann Asencio Bracelis, Profa. Dra. Célia Aparecida Marques Pimenta. *Síndrome de Lynch e a sua relação com o desenvolvimento de câncer colorretal*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2023.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A principal causa hereditária de câncer colorretal é a síndrome de Lynch, uma condição hereditária autossômica dominante caracterizada pela deficiência de reparo de incompatibilidade por conta de uma anormalidade monoalélica de qualquer mutação germinativa nos genes de reparo do DNA. Esses indivíduos apresentam 55 a 85% de chance de desenvolver câncer colorretal até os 70 anos, enquanto indivíduos não portadores apresentam risco de 4,5%. Este trabalho tem o objetivo de descrever as mutações e predisposições da síndrome de Lynch, além de novos métodos diagnósticos, de rastreamento e esquemas terapêuticos no mercado. **METODOLOGIA:** Este estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura baseada em dados de artigos originais, livros, documentos, ensaios clínicos e meta-análises. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados *Pubmed*, *Scielo*, *Science Hub*, *Lilacs* e *Cochrane Library*. Foram considerados elegíveis artigos originais que associavam a síndrome de Lynch com o desenvolvimento de Câncer colorretal, obras que descrevem conceitos importantes a respeito da oncogênese e dos genes envolvidos e, por último estudos descritivos a respeito do Câncer Colorretal não Polipóide Hereditário. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Uma alternativa aos testes genéticos tradicionais específicos para a síndrome de Lynch são os testes multigênicos de sequenciamento de próxima geração que estão sendo bastante utilizados, desde a última década, em indivíduos com suspeita de risco de câncer hereditário. Para medir o risco de possuir a síndrome de Lynch sem a presença de uma neoplasia, surgiu uma ferramenta clínica disponível, chamada PREMM₅, que ajuda a identificar esses pacientes de forma rápida, baseando-se na história pessoal e familiar de câncer. Como possível tratamento de câncer colorretal associado à síndrome de Lynch, podem-se destacar os inibidores de pontos de controle, como o pembrolizumab e nivolumab, que tem mostrado efeitos promissores nos pacientes. **CONCLUSÃO:** Durante a última década, houve avanços significativos na identificação e tratamento de indivíduos e famílias com síndrome de Lynch. No entanto, ainda existem poucos estudos que descrevem bem o mecanismo da doença e que abordam os métodos diagnósticos. Este trabalho é relevante, pois pode ser usado como ferramenta de conhecimento para profissionais de saúde que querem escolher um método diagnóstico adequado para a síndrome de Lynch, além de saber como abordar o risco do paciente em desenvolver neoplasias de cólon e reto.

Palavras-chave: Síndrome de Lynch. Enzimas de reparo do DNA. Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose. Instabilidade de microssatélites. Câncer Colorretal.

ABSTRACT

BACKGROUND: The main hereditary cause of colorectal cancer is Lynch syndrome, an autosomal dominant inherited condition characterized by deficiency in mismatch repair due to monoallelic abnormality of any germline mutation in DNA repair genes. These individuals have a 55 to 85% chance of developing colorectal cancer by the age of 70, while non-carriers have a risk of 4.5%. The aim of this article is to describe the mutations and predispositions of Lynch syndrome, as well as new diagnosis and screening methods and therapeutic regimens available in the market.

METHODOLOGY: This study is an integrative literature review based on data from original articles, books, documents, clinical trials, and meta-analyses. Bibliographic research was conducted in Pubmed, Scielo, Science Hub, Lilacs, and Cochrane *Library* databases. Original articles involving Lynch syndrome with colorectal cancer occurrence, journals about important concepts regarding oncogenesis and involved genes, and descriptive studies regarding Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer were considered eligible.

RESULTS AND DISCUSSION: An alternative to specific traditional genetic tests for Lynch syndrome is the use of upfront next-generation tumor sequencing, which has been widely used in the last decade in individuals with suspected hereditary cancer risk. To measure the risk of having Lynch syndrome without the presence of cancer, a clinical tool called PREMM₅ has emerged, which helps to identify these patients based on personal and family history of cancer. Checkpoint inhibitors, such as pembrolizumab and nivolumab, have shown promising effects as a possible treatment for Lynch syndrome-associated colorectal cancer.

CONCLUSION: Significant progress has been made in the identification and treatment of individuals and families with Lynch syndrome over the last decade. However, there are still few studies that accurately describe the genetic mutations and address new diagnosis methods. This article is relevant because it can be used as a tool for healthcare professionals, who want to choose an appropriate exam to diagnose Lynch syndrome and know how to approach the patient's risk of developing colon and rectal cancer.

Keywords: Lynch syndrome. DNA repair enzymes. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. Microsatellite instability. Colorectal cancer.

Lista de Abreviaturas

CCR	Câncer Colorretal
dMMR	Deficiência do sistema de reparo de incompatibilidade
HNPCC	Síndrome do Câncer Colorretal Hereditário Sem Polipose
IDLs	Enzimas de reparo de base
IHC	Coloração imuno-histoquímica
LS	Síndrome de Lynch
MSI	Microssatélites instáveis/Teste de instabilidade de microssatélites
MSI-H	MSI de alto grau
MMR	Mutação germinativa nos genes de reparo do DNA
MSS	Microssatélites estáveis
NGS	Testes multigênicos de sequenciamento de próxima geração
PCR	Reação em cadeia polimerase
PD-1	Morte programada 1
pMMR	Reparo de incompatibilidade proficiente

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	METODOLOGIA.....	11
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
3.1	Métodos diagnósticos disponíveis para a síndrome de Lynch	13
3.2	Teste de instabilidade de microssatélites	13
3.3	Imuno-histoquímica para proteínas MMR de DNA	14
3.4	Análise de metilação do promotor e mutação BRAF	14
3.5	Testes multigênicos de sequenciamento de próxima geração	15
3.6	Triagem tumoral universal para síndrome de Lynch	16
3.7	Rastreamento do câncer colorretal nos portadores da síndrome de Lynch	18
3.8	Tratamento cirúrgico para síndrome de Lynch	19
3.9	Terapia adicional para cânceres colorretais em portadores de síndrome de Lynch	19
3.10	Uso de inibidores de checkpoint imunológicos	20
4	CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
	REFERÊNCIAS	23
	ANEXO A	

MODELO PARA ELABORAÇÃO E FORMATAÇÃO DE ARTIGOS

MODEL FOR PREPARATION AND FORMAT OF SCIENTIFIC PAPERS

GHAZZAOUI, Lana Omar¹

BRACELIS, Rachel Ann Asencio²

PIMENTA, Célia Aparecida Marques³

RESUMO

INTRODUÇÃO: A principal causa hereditária de câncer colorretal é a síndrome de Lynch, uma condição hereditária autossômica dominante caracterizada pela deficiência de reparo de incompatibilidade por conta de uma anormalidade monoalélica de qualquer mutação germinativa nos genes de reparo do DNA. Esses indivíduos apresentam 55 a 85% de chance de desenvolver câncer colorretal até os 70 anos, enquanto indivíduos não portadores apresentam risco de 4,5%. Este trabalho tem o objetivo de descrever as mutações e predisposições da síndrome de Lynch, além de novos métodos diagnósticos, de rastreamento e esquemas terapêuticos no mercado. **METODOLOGIA:** Este estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura baseada em dados de artigos originais, livros, documentos, ensaios clínicos e meta-análises. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados *Pubmed*, *Scielo*, *Science Hub*, *Lilacs* e *Cochrane Library*. Foram considerados elegíveis artigos originais que associavam a síndrome de Lynch com o desenvolvimento de Câncer colorretal, obras que descrevem conceitos importantes a respeito da oncogênese e dos genes envolvidos e, por último estudos descritivos a respeito do Câncer Colorretal não Polipóide Hereditário. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Uma alternativa aos testes genéticos tradicionais específicos para a síndrome de Lynch são os testes multigênicos de sequenciamento de próxima geração que estão sendo bastante utilizados, desde a última década, em indivíduos com suspeita de risco de câncer hereditário. Para medir o risco de possuir a síndrome de Lynch sem a presença de uma neoplasia, surgiu uma ferramenta clínica disponível, chamada PREMM₅, que ajuda a identificar esses pacientes de forma rápida, baseando-se na história pessoal e familiar de câncer. Como possível tratamento de câncer colorretal associado à síndrome de Lynch, podem-se destacar os inibidores de pontos de controle, como o pembrolizumab e nivolumab, que tem mostrado efeitos promissores nos pacientes. **CONCLUSÃO:** Durante a última década, houve avanços significativos na identificação e tratamento de indivíduos e famílias com síndrome de Lynch. No entanto, ainda existem poucos estudos que descrevem bem o mecanismo da doença e que abordam os métodos diagnósticos. Este trabalho é relevante, pois pode ser usado como ferramenta de conhecimento para profissionais de saúde que querem escolher um método diagnóstico adequado para a síndrome de Lynch, além de saber como abordar o risco do paciente em desenvolver neoplasias de cólon e reto.

Palavras-chave: Síndrome de Lynch. Enzimas de reparo do DNA. Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose. Instabilidade de microssatélites. Câncer Colorretal.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. Lanaghazzaoui62@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. rachel20024001@gmail.com

³ Professor Orientador. Doutora, Universidade Santo Amaro -SP – cpimenta@prof.unisa.br

ABSTRACT

BACKGROUND: The main hereditary cause of colorectal cancer is Lynch syndrome, an autosomal dominant inherited condition characterized by deficiency in mismatch repair due to monoallelic abnormality of any germline mutation in DNA repair genes. These individuals have a 55 to 85% chance of developing colorectal cancer by the age of 70, while non-carriers have a risk of 4.5%. The aim of this article is to describe the mutations and predispositions of Lynch syndrome, as well as new diagnosis and screening methods and therapeutic regimens available in the market. **METHODOLOGY:** This study is an integrative literature review based on data from original articles, books, documents, clinical trials, and meta-analyses. Bibliographic research was conducted in Pubmed, Scielo, Science Hub, Lilacs, and Cochrane *Library* databases. Original articles involving Lynch syndrome with colorectal cancer occurrence, journals about important concepts regarding oncogenesis and involved genes, and descriptive studies regarding Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer were considered eligible. **RESULTS AND DISCUSSION:** An alternative to specific traditional genetic tests for Lynch syndrome is the use of upfront next-generation tumor sequencing, which has been widely used in the last decade in individuals with suspected hereditary cancer risk. To measure the risk of having Lynch syndrome without the presence of cancer, a clinical tool called PREMM₅ has emerged, which helps to identify these patients based on personal and family history of cancer. Checkpoint inhibitors, such as pembrolizumab and nivolumab, have shown promising effects as a possible treatment for Lynch syndrome-associated colorectal cancer. **CONCLUSION:** Significant progress has been made in the identification and treatment of individuals and families with Lynch syndrome over the last decade. However, there are still few studies that accurately describe the genetic mutations and address new diagnosis methods. This article is relevant because it can be used as a tool for healthcare professionals, who want to choose an appropriate exam to diagnose Lynch syndrome and know how to approach the patient's risk of developing colon and rectal cancer.

Keywords: Lynch syndrome. DNA repair enzymes. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. Microsatellite instability. Colorectal cancer.

1 INTRODUÇÃO

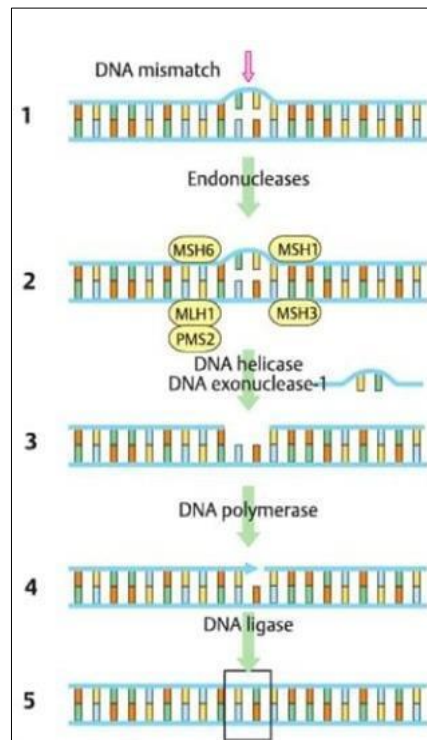
O Câncer colorretal (CCR) é caracterizado por uma neoplasia que se desenvolve no intestino grosso, mais especificamente no cólon ou no reto. Este tumor é o segundo câncer mais comum em mulheres e o terceiro mais comum em homens no mundo. Estima-se que, no Brasil, surgiram 40.990 novos casos no ano de 2020, dos quais 20.245 evoluíram para óbito. Segundo a "International Agency for Research on Cancer", nos Estados Unidos, foram totalizados 151.030 novos casos de CCR em 2020. (PARK, 2018) (INCA, 2022).

Apresentando um alto potencial de cura quando detectado precocemente sem a presença de metástase, o câncer colorretal pode ser diagnosticado por meio de testes de imunquímica fecal, exame de sangue oculto nas fezes, DNA nas fezes, colonoscopia e sigmoidoscopia flexível. No entanto, para diagnóstico precoce é utilizado como rastreamento a colonoscopia que permite a observação de toda a extensão do reto e do cólon, conseguindo a biópsia de áreas suspeitas. Além de métodos de rastreamento, o conhecimento de fatores de risco pode ajudar na prevenção de câncer colorretal. (ONCOGUIA, 2020).

Em relação ao desenvolvimento de CCR, a principal causa hereditária é a síndrome de Lynch (LS), que é responsável por 2% a 3% dos casos de câncer colorretal no mundo. Visto isto, é de extrema importância que, além da busca do CCR através dos métodos já mencionados, seja realizada a pesquisa das mutações genéticas da síndrome, visando o rastreamento precoce de uma possível carcinogênese relacionada. A LS - também conhecida como Síndrome do Câncer Colorretal Hereditário Sem Polipose (HNPCC) - é responsável por um a cada 35 casos de câncer colorretal. A condição é o resultado de uma mutação germinativa nos genes de reparo do DNA (MMR) como: MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. Tais genes exercem a função de codificar proteínas envolvidas na identificação e reparo de microssatélites instáveis (MSI), que podem surgir na replicação do DNA e realizar a correção do emparelhamento incorreto durante a replicação. (BHATTACHARYA, 2020).

Este processo é iniciado com o reconhecimento do pareamento incorreto pelos heterodímeros MutS α (MSH2-MSH6) e MutS β (MSH2-MSH3); após isso, a ligação MutL (MLH1-PMS2) permite o recrutamento de enzimas de reparo de base (IDLs) que irão clivar o DNA e remover as fitas errôneas. Quando os filamentos forem danificados será necessário reparo pois, caso contrário, a quebra bifilamentar desencadeia alterações cromossômicas que resultarão em morte celular ou até em um estado pré-neoplásico. Portanto, a ressíntese de DNA é constituída pela fita molde parental por DNA polimerase. (CASTRO-MUJICA, 2018).

Figura 1 – Erro de Reparação no DNA



Fonte: (MURAD, 2021)

Assim, deficiências no sistema de reparo de incompatibilidade (dMMR) causam a formação de cópias disfuncionais, o que aumenta a chance de carcinogênese e diminui a suscetibilidade a agentes quimioterápicos. Outro fator que leva à síndrome de Lynch é a deleção da terceira linhagem germinativa do EPCAM, gene localizado próximo ao MSH2 no cromossomo dois. Com isso, visto a distância entre os genes, uma influência de mutações no EPCAM faz com que o MSH2 seja inativado por um mecanismo de hipermetilação do promotor, local que controla a expressão do gene no DNA, onde grupos de metil se ligam ao promotor MSH2 e diminui a expressão deste gene. Aproximadamente 90% dos casos de LS são derivadas de variantes patogênicas na linha germinativa dos genes MLH1 e MSH2, 7 a 10% no gene MSH6 e menos de 5% no gene PMS2. Já a deleção do EPCAM ocorre em 1% dos casos. (CASTRO-MUJICA, 2018).

Com isso, a síndrome de Lynch é uma condição hereditária autossômica dominante caracterizada pela deficiência de reparo de incompatibilidade por conta de uma anormalidade monoalélica de qualquer gene MMR. Sendo assim, pacientes portadores expressam alelos funcionais e não funcionais de gene específico, porém o

problema ocorre quando a mutação intercorre no alelo funcional. Visto isso, esses indivíduos apresentam 55 a 85% de chance de desenvolver câncer colorretal até os 70 anos, enquanto indivíduos não portadores apresentam risco de 4,5%. (TAMURA, 2019) (BHATTACHARYA, 2020).

Embora, a LS esteja mais associada a riscos aumentados de câncer colorretal e endometrial, ela predispõe aos indivíduos uma ampla gama de malignidades no qual incluem-se, ovário; estômago; trato urinário; pancreatobiliar; intestino delgado; cânceres cerebrais; neoplasias sebáceas da pele; e possivelmente riscos ligeiramente aumentados de câncer de mama feminino e câncer de próstata. (YURGELUN, 2018).

O estudo tem o objetivo de descrever as mutações genéticas da síndrome e sua relação com o desenvolvimento de câncer colorretal. Sendo assim, este trabalho é de extrema relevância, uma vez que pacientes portadores da síndrome de Lynch possuem maior risco de desenvolver câncer colorretal. O trabalho também tem a finalidade de abordar quais métodos diagnósticos e de rastreamento estão disponíveis para a síndrome e a importância deles, a fim de facilitar o acompanhamento de indivíduos portadores e eventualmente realizar um rastreamento precoce de câncer colorretal. Por fim, como objetivo adicional do trabalho, ressalta-se a ideia de abordar possíveis terapêuticas disponíveis no mercado para CCR nos pacientes com síndrome de Lynch. (FREITAS, 2018).

Além disso, o escasso conhecimento da síndrome de Lynch faz deste estudo uma ferramenta importante para a compreensão desta condição genética, uma vez que 70% dos pacientes com essa alteração podem desenvolver um tumor no intestino ao longo da vida. Diante disso, a pesquisa contribui para o aumento da quantidade de diagnósticos precoces, podendo rastrear complicações como o câncer colorretal e propiciar um acompanhamento mais longitudinal do paciente. Ademais, visto a prevalência de câncer colorretal no mundo decorrente da síndrome de Lynch, ressalta-se a necessidade de realizar maiores pesquisas a respeito. (BHATTACHARYA, 2020).

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura no qual foi baseada em dados de artigos originais, livros, documentos, ensaios clínicos e meta-

análises. A busca dos dados foi executada nas seguintes etapas: estabelecimento da questão de pesquisa; estabelecimento de descritores; busca de estudos primários; extração de dados de estudos primários; avaliação e síntese dos resultados da revisão; avaliação da qualidade metodológica e apresentação do trabalho. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados *Pubmed*, *Scielo*, *Science Hub*, *Lilacs* e *Cochrane Library*.

Após o estabelecimento da questão de pesquisa e para a busca nas bases de dados, foi realizada uma estratégia específica de cruzamento dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS, um banco de dados brasileiro de palavras-chave médicas). Dessa forma, para dar continuidade ao trabalho e encontrar artigos que possam ser incluídos, foram escolhidos os seguintes descritores booleanos e palavras-chave: “Lynch Syndrome AND Cancer colorectal”; “Oncogenesis AND Genes” e “Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer”.

Ao realizar a pesquisa nos bancos de dados, 49 artigos foram encontrados. Assim, aplicaram-se os critérios de elegibilidade, seleção e exclusão resultando em 27 artigos cujos dados foram extraídos para esse estudo. Foram considerados elegíveis artigos originais que associavam a síndrome de Lynch com o desenvolvimento de câncer colorretal, obras que descrevem conceitos importantes a respeito da oncogênese e dos genes envolvidos e, por último, estudos descritivos a respeito do Câncer Colorretal não Polipóide Hereditário. Foram selecionados estudos transversais, coorte prospectiva/retrospectiva, caso controle, artigos de revisão integrativa e narrativa que contemplavam o tema proposto nos idiomas português, espanhol e inglês, com delimitação temporal de publicação entre os anos de 2015 e 2022. Além disso, foram incluídos apenas artigos cujo estudo foi realizado em humanos. Como critérios de exclusão, foram descartados artigos cuja modalidade se enquadra em revisão sistemática; com delimitação temporal anterior ao ano de 2015; obras que abordam apenas o câncer colorretal esporádico; artigos cuja fatores ambientais interferem na condição genética e àqueles que não traziam em seu título conceitos relacionados à saúde do trato gastrointestinal inferior ou ligados às nossas palavras-chaves.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Métodos diagnósticos disponíveis para a síndrome de Lynch

Atualmente, existem duas principais abordagens para o diagnóstico da síndrome de Lynch, a primeira envolve a triagem molecular de espécimes de tumor colorretal e endometrial em busca de evidências dMMR ou MSI de alto grau (MSI-H), tendo objetivo de identificar pacientes com câncer que devem ser submetidos a testes de linhagem germinativa para variantes patogênicas do gene MMR. A segunda abordagem consiste no teste direto de linhagem germinativa, que é realizado em pacientes que possuem históricos pessoais e/ou familiares de câncer suspeitos para a síndrome de Lynch. O teste molecular é particularmente importante devido à sua alta sensibilidade e especificidade para a identificação da síndrome de Lynch, bem como pelas implicações prognósticas e terapêuticas cada vez mais relevantes. (BOLAND, 2018).

Em relação ao diagnóstico da síndrome de Lynch, existem alguns testes genéticos que podem auxiliar na identificação molecular de pacientes com câncer que provavelmente têm essa predisposição. Algumas dessas técnicas incluem: teste de instabilidade de microssatélites baseado em reação em cadeia polimerase (PCR); coloração imuno-histoquímica (IHC) para as proteínas MMR; análise de metilação do promotor MLH1; e ensaios de sequenciamento somático de próxima geração. (YURGELUN, 2018).

3.2 Teste de instabilidade de microssatélites

O teste de instabilidade de microssatélites foi descrito pela primeira vez em 1993 e busca alterações no comprimento de sequências repetitivas de DNA em tumores, quando comparado com o comprimento dos mesmos microssatélites em tecido normalmente não neoplásico. Essas alterações ocorrem devido a um defeito na função MMR e sugerem a possibilidade de síndrome de Lynch. É possível avaliar o status de MSI diretamente por sequenciamento somático de próxima geração de tumores ou pela avaliação direta de numerosos microssatélites. Além disso, a carga mutacional geral de um tumor pode ser usada como substituto para o status MSI. Um

relatório de progresso feito em 2019, com o objetivo de explorar os avanços descobertos a respeito da síndrome de Lynch, recomenda testar todos os pacientes com CCR para instabilidade de microssatélites de alto grau e dMMR como triagem para essa síndrome. (KAUTTO, 2016) (YANG, 2018) (BILLER,2019).

3.3 Imuno-histoquímica para proteínas MMR de DNA

A imuno-histoquímica para proteínas MMR de DNA é um teste que consiste na coloração imuno-histoquímica para a expressão das proteínas de reparo de incompatibilidade do DNA e é uma alternativa rápida, reprodutível e econômica para avaliar o status do MSI. Neste teste estão disponíveis anticorpos para as quatro principais proteínas MMR (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS1) que possibilitam identificar a presença ou a ausência delas no tecido tumoral. Os tumores que demonstram uma coloração ausente para qualquer uma dessas quatro proteínas são considerados como tendo disfunção subjacente na maquinaria MMR do DNA como resultado da inativação do gene MMR epigenético, somático e germinativo. Antigamente, o MMR imuno-histoquímica era mais econômico do que o teste de MSI para programas que rastreavam universalmente todos os tumores colorretais para a síndrome de Lynch, particularmente porque previa o gene MMR no qual uma variante patogênica da linhagem germinativa era mais provável. (NOWAK, 2017).

3.4 Análise de metilação do promotor e mutação BRAF

Uma das abordagens mais sensíveis e específicas para descartar a síndrome de Lynch em casos de inativação somática do gene MLH1 é a análise de metilação do promotor e mutação do gene BRAF. Em grande parte dos casos, a função MLH1 é silenciada por metilação adquirida da região promotora MLH1, o que é mais comum em mulheres e pacientes idosos, representando cerca de 69% de todas as ocorrências de câncer colorretal com ausência de MLH1 e PMS2. Devido à alta prevalência de metilação do promotor MLH1, é comum descartá-la antes do teste genético de linhagem germinativa em pacientes com tumores MSI ou aqueles tumores que apresentem ausência de expressão das proteínas MLH1 e PMS2. (ADAR, 2017).

Nos casos de câncer colorretal, a metilação do promotor pode ser avaliada indiretamente, através do teste da presença de mutação somática BRAFV600E, que serve como substituto para o estado de metilação MLH1. As mutações somáticas BRAFV600E ocorrem em uma pequena fração dos casos de câncer colorretal, mas são encontradas em 69 a 78% dos casos com metilação do promotor MLH1 e praticamente nunca são observadas em cânceres associados à síndrome de Lynch; o que confere à mutação BRAF um alto valor preditivo negativo. Além disso, tornou-se prática padrão avaliar todos os cânceres colorretais metastáticos quanto a alterações somáticas nos genes KRAS, NRAS e BRAF para orientar a tomada de decisões terapêuticas. A adição de análise somática dos padrões de microssatélites até mesmo dos próprios genes MMR em tais testes é um próximo passo lógico que provavelmente simplificará os programas universais de testes de tumores, pelo menos para cânceres colorretais metastáticos. (YURGELUN, 2018).

3.5 Testes multigênicos de sequenciamento de próxima geração

Uma alternativa aos testes genéticos tradicionais específicos para a LS são os testes multigênicos de sequenciamento de próxima geração (NGS), que estão sendo bastante utilizados desde a última década, em indivíduos com suspeita de risco de câncer hereditário. Os ensaios de testes multigênicos de sequenciamento de próxima geração podem ser usados para identificar mutações em genes MMR, como MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, em amostras de tecido tumoral. Isso auxilia a determinar se a ausência de expressão dessas proteínas é causada por uma mutação somática adquirida ou por uma mutação germinativa. Além disso, os ensaios de NGS podem identificar outras mutações somáticas que podem estar envolvidas no desenvolvimento do câncer colorretal. Também é possível realizar testes de painel de genes usando NGS para avaliar o risco de síndrome de Lynch em indivíduos sem histórico familiar conhecido da doença. (YURGELUN, 2017).

Tradicionalmente, considerava-se que todos os pacientes com CCR dMMR/MSI-H (com exceção dos tumores decorrentes da hipermetilação somática do promotor MLH1) decorrem da LS, independente de não haver encontrado em algum teste clínico uma variante de gene MMR germinativa. Porém, atualmente comprovou-se que em torno de 70% desses casos surgiram da inativação somática bialélica do

gene MMR, abrangendo variantes de sequência e silenciamento epigenético. Sendo assim, são neoplasias malignas esporádicas que não possuem recomendação de triagem relacionada à LS. O uso de sequenciamento de tumor de próxima geração é mais sensível para diferenciar entre cânceres dMMR/MSI-H associados à LS e aqueles com cânceres dMMR/MSI-H esporádicos. (BILLER, 2019).

3.6 Triagem tumoral universal para a síndrome de Lynch

O princípio subjacente da triagem tumoral universal para a síndrome de Lynch é comum a todos os testes utilizados, independentemente do tipo. Esse princípio envolve o rastreamento de todos os pacientes recém-diagnosticados com câncer colorretal e endometrial para a síndrome de Lynch, utilizando um dos testes tumorais citados acima. Após a triagem, os tumores que apresentarem dMMR/MSI-H com expressão ausente de MLH1 e PMS2 devem ser acompanhados com análise de metilação de MLH1 (com ou sem análise de mutação BRAFV600E em câncer colorretal). Os pacientes que não apresentarem essa característica devem ser encaminhados para aconselhamento genético e teste genético confirmatório de linhagem germinativa. Apesar da recomendação de triagem universal de tumores por várias organizações profissionais, um estudo realizado em 2018, indicou que apenas 28% dos pacientes com câncer colorretal recebem análises de MSI ou MMR IHC no momento do diagnóstico. (SHAIKH, 2018) (SYNGAL, 2015).

A triagem está se tornando cada vez mais crucial na identificação de pacientes com maior risco de ter a síndrome de Lynch, o que auxilia tanto o paciente quanto seus familiares com mutação positiva a receberem rastreamento intenso do câncer para prevenir futuros tumores. Além disso, ela identifica pacientes que possam se beneficiar da terapia com inibidores do checkpoint imunológico. (YURGELUN, 2017).

É crucial que se faça uma triagem universal de tumores para detectar a síndrome de Lynch, porém, além disso, é fundamental que qualquer indivíduo que apresente um histórico clínico suspeito para essa síndrome passe por uma avaliação genética, mesmo que ainda não tenha desenvolvido câncer. Para isso, existe uma ferramenta clínica disponível, chamada PREMM₅, que ajuda a identificar esses pacientes de forma rápida, baseando-se na história pessoal e familiar de câncer. (BOLAND, 2018) (ANEXO A).

O modelo PREMM₅ foi desenvolvido e publicado no “Journal of Clinical Oncology” em 2017 com o propósito de avaliar o risco de o indivíduo portar a síndrome de Lynch. Este modelo incorpora os genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e EPCAM para fornecer uma avaliação abrangente do risco. Com isso, a pesquisa resultou que o PREMM₅ fornece estimativa de risco abrangente de todos os cinco genes de LS. Indicando que pacientes com a probabilidade de mais de 2,5% no PREMM₅ devem ser encaminhados para avaliação da síndrome de Lynch. (KASTRINOS, 2017).

Anteriormente, quando os testes genéticos da linhagem germinativa eram mais caros e menos precisos, a clínica de genética do câncer costumava recomendar, como primeira opção, a triagem do tumor para pacientes com histórico familiar de câncer colorretal ou endometrial e, somente em caso de detecção de um tumor dMMR, realizava o teste genético da linhagem germinativa. Atualmente, com os painéis de teste de linhagem germinativa NGS amplamente disponíveis a um custo muito mais baixo, geralmente é financeiramente viável solicitar o teste de painel multigênico em pacientes avaliados para a síndrome de Lynch ou outras síndromes de câncer hereditário. (GALLEGO, 2015).

Um estudo conduzido em 2017, analisou um painel de 25 genes de suscetibilidade ao câncer em 450 indivíduos diagnosticados com câncer colorretal antes dos 50 anos. Dos participantes, somente 72 (16%) apresentaram uma variante patogênica do gene de suscetibilidade ao câncer, sendo que metade dessas variantes estavam nos genes relacionados à síndrome de Lynch. Outro estudo, também realizado em 2017, examinou o mesmo painel de 25 genes em mais de 1.000 indivíduos diagnosticados com câncer colorretal em todas as faixas etárias. Nesse estudo, 9,9% dos participantes apresentaram uma variante patogênica da linhagem germinativa em um ou mais genes de suscetibilidade ao câncer, sendo que apenas um terço dessas variantes estava nos genes da síndrome de Lynch. (PEARLMAN, 2017) (YURGELUN, 2017).

Esses estudos levantaram a questão de se todos os pacientes com câncer colorretal, ou pelo menos aqueles diagnosticados antes dos 50 anos, deveriam receber testes genéticos germinativos independentemente dos resultados da triagem do tumor. Além disso, sugerem que o teste não deve se limitar aos genes da síndrome de Lynch, mas sim incluir um painel pan-câncer mais amplo de genes relacionados a cânceres hereditários comuns. (YURGELUN, 2017).

3.7 Rastreamento de câncer colorretal nos portadores de síndrome de Lynch

As indicações de triagem para tumores atribuídos a LS permanecem limitadas. Nos Estados Unidos, atualmente sugere-se que seja realizada colonoscopia para rastreamento de CCR nos portadores anualmente ou a cada 2 anos a partir dos 20 a 25 anos. (BILLER, 2019).

Em 2018, o Consórcio Alemão de HNPCC, o Grupo Colaborativo de síndrome de Lynch Holandês e o Registro Finlandês de síndrome de Lynch se uniram para relatar dados prospectivos de quase 3 mil pacientes com LS (somente com MLH1, MSH2 e MSH6), representando 23,309 anos de observação cumulativa, com a finalidade de averiguar qual o período ideal entre as colonoscopias em portadores de LS. Todos esses países possuem recomendações distintas quanto à frequência em que deve ser realizada a colonoscopia nos pacientes portadores. Na Alemanha, é indicado realizar a colonoscopia anualmente, na Holanda de 1 a 2 anos e na Finlândia de 2 a 3 anos. O estudo revelou não haver diferença na incidência cumulativa de câncer colorretal entre as nações, independente de controlar a idade, gene MMR, sexo ou a presença de adenoma na colonoscopia inicial. Além disso, não se evidenciou relação entre o desenvolvimento de CCR em estágio III/IV e o intervalo de colonoscopia. (ENGEL, 2018).

O relatório de progresso mencionado anteriormente, cita um registro multinacional de 1942 pacientes portadores de LS. Foi relatado que um quarto de todos os cânceres colorretais incidentes surgiram e se proliferaram em pacientes que estavam de 1 a quase 2 anos de distância de seu último exame de rastreamento realizado, podendo favorecer a ideia de que triagens anuais são necessárias. (BILLER, 2019).

Uma revisão realizada em 2018, a fim de registrar os avanços nos últimos tempos da síndrome de Lynch, diz que pacientes sem LS, que possuem alto risco de desenvolver CCR, devem realizar a colonoscopia com um intervalo de 5 anos, a depender do contexto do paciente. A diferença de tempo entre esses pacientes e aqueles que têm LS, decorre do fato de que alguns portadores apresentam neoplasias dentro de 2 anos após uma colonoscopia que aparenta demonstrar um cólon livre de lesões. No entanto, ainda não se consolidou uma explicação válida do porquê existem esses cânceres. (BOLAND, 2018).

3.8 Tratamento cirúrgico para síndrome de Lynch

O tratamento padrão para CCR associado a LS em estágio inicial é a ressecção segmentar com vigilância colonoscópica anual ou semestral contínua. Pacientes afetados mais jovens ou com fenótipos mais graves tendem a realizar cirurgias mais extensas, como colectomia subtotal ou total. Estudos retrospectivos demonstraram maior surgimento de CCR metacrônicos após ressecção, do que na colectomia. (BOLAND, 2018).

Além disso, uma análise dos dados ressalta que o risco do aparecimento das neoplasias cresce conforme o tempo após o procedimento (após 10, 20 e 30 anos de 16%, 41% e 62%, respectivamente). No entanto, em estudos de modelagem, os anos de vida ajustados pela qualidade foram aproximadamente equivalentes com qualquer uma das estratégias. Sendo assim, a extensão cirúrgica deve ser definida com base no risco do paciente de desenvolver cânceres adicionais; as preferências do mesmo e; também do risco cirúrgico com ressecção adicional. (BOLAND, 2018).

3.9 Terapia adicional para cânceres colorretais em portadores de síndrome de Lynch

O papel da terapia adicional nos cânceres colorretais associados à síndrome de Lynch depende do estágio da doença, assim como em todos os cânceres colorretais. Análises de dados mostraram que pacientes com câncer colorretal dMMR/MSI responderam melhor ao tratamento, quando comparados aos pacientes portadores de câncer colorretal com características de reparo de incompatibilidade proficiente (pMMR), especialmente em estágio inicial. Ainda que o tratamento tenha sido benéfico para pacientes com câncer colorretal pMMR, houve uma tendência a resultados piores em pacientes com câncer colorretal dMMR em estágio II que receberam quimioterapia, tornando o tratamento não recomendado para esse tipo de câncer. Como apenas uma minoria dos pacientes com câncer colorretal em estágio III são dMMR e cerca de 10% desses pacientes têm síndrome de Lynch, há poucos estudos sobre o verdadeiro benefício da quimioterapia adjuvante na síndrome de Lynch. (BENSON, 2017).

Uma análise retrospectiva e não randomizada de 433 pacientes consecutivos com câncer de cólon dMMR estágio II ou III tratados em 11 centros franceses demonstrou que um esquema de tratamento duplo com fluoropirimidina (FOLFOX ou CAPOX) é a escolha terapêutica em CCRs estágio III, incluindo tumores dMMR/MSI. (TOUGERON, 2016).

Os tumores MSI são responsáveis por somente 3% a 5% de todos os CCRs em estágio IV. Os portadores de tais tumores apresentam maior chance de recorrência local e de metástases no peritônio, quando comparados com pacientes com microsatélites estáveis (MSS). A presença de mutações BRAF, que são tipicamente associadas a um mau prognóstico e raramente observadas na síndrome de Lynch, é muito mais comum em tumores MSI do que em CCRs MSS (35% vs. 7%). Com a criação de esquemas terapêuticos que direcionam a resposta imune a tumores MSI, será possível beneficiar a abordagem médica a esses pacientes. (KIM, 2016).

3.10 Uso de inibidores de checkpoint imunológicos.

Visto que na grande maioria das vezes os cânceres associados à LS apresentam dMMR/MSI-H, recentemente tem se abordado o uso de inibidores dos pontos de controle para o manejo médico de tais neoplasias. Como já citado, o MSI é definido pelo acúmulo de mutações em quadros de leitura em sequências repetidas de lugares específicos do DNA, e isso leva à produção de novos antígenos e peptídeos imunogênicos, dos quais o corpo reconhece através de linfócitos infiltrantes de tumores CD8+. (BILLER, 2019).

Sendo assim, houve a ideia de que tais tipos de câncer podiam ser suscetíveis a terapias baseadas em imunidade e estudos recentes têm demonstrado que o tratamento é eficaz para malignidades dMMR/MSI-H avançadas/metastáticas refratárias ao tratamento, com respostas encorajadoras e duradouras. Atualmente, estão sendo realizados ensaios clínicos randomizados (NCT02563002 e NCT02912559) para avaliar a eficácia de inibidores dos pontos de controle como tratamento de primeira linha para câncer colorretal metastático dMMR/MSI-H e como tratamento adjuvante para câncer de cólon dMMR/MSI-H ressecado em estágio III. (BILLER, 2019).

Como principais, podemos destacar dois medicamentos direcionados à morte programada 1 (PD-1) - os anticorpos monoclonais pembrolizumab e nivolumab. Um estudo referência que tratou pacientes com CCR MSI, bem como MSI não-CCRs, a maioria dos quais sofria da síndrome de Lynch, com pembrolizumabe em monoterapia, demonstrou que mais da metade dos pacientes obtiveram regressão significativa e um quinto dos pacientes obtiveram resposta completa (LE, 2015). Ademais, informações extras também destacaram uma vantagem clara do uso de nivolumabe em pacientes com CCR dMMR/MSI avançado que falharam com tratamentos anteriores, produzindo resposta em um terço dos pacientes e controlando a doença em quase 70% dos pacientes. Ambos achados foram muito duradouros com o nivolumabe, pois menos de 15% dos pacientes demonstraram progredir com a doença após o tratamento, ainda que não se saiba a duração média do tratamento. Sendo assim, a imunoterapia de pontos de controle agora é aprovada como a primeira linha de tratamento contra o câncer, em que a presença do biomarcador MSI determina a indicação para o uso deste tipo de terapia. (OVERMAN, 2017).

4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante a última década, houve avanços significativos na identificação e tratamento de indivíduos e famílias com síndrome de Lynch. Graças aos testes moleculares e tecnologias NGS, agora é possível realizar triagem confiável para a síndrome de Lynch subjacente em todos os pacientes com câncer colorretal e endometrial. Além disso, as inovações em imuno-oncologia estão revolucionando o tratamento de cânceres associados à síndrome de Lynch. No entanto, para continuar avançando, é necessário um esforço ampliado para diagnosticar a síndrome de Lynch em indivíduos saudáveis e livres de câncer, em vez de depender da identificação da síndrome por meio de um novo diagnóstico de câncer. A identificação precoce da síndrome de Lynch pode prevenir morbidade e mortalidade relacionadas ao câncer, enquanto o progresso contínuo na compreensão da capacidade do sistema imunológico de reconhecer e erradicar o câncer, em indivíduos com síndrome de Lynch, pode levar a novas abordagens terapêuticas e preventivas.

Para garantir que os pacientes recebam o melhor atendimento possível, é crucial que os profissionais de saúde continuem atualizando seus conhecimentos

sobre a síndrome de Lynch e seus avanços diagnósticos e terapêuticos. A conscientização pública sobre a síndrome de Lynch e outras síndromes hereditárias de câncer, também pode ajudar a identificar mais indivíduos e famílias em risco e, permitir que eles recebam aconselhamento genético e triagem adequada. O trabalho colaborativo entre médicos, pesquisadores e pacientes é fundamental para realizar a triagem de LS e aumentar o rastreamento para CCR.

Vale destacar que o menor número de pesquisas sobre o tema defasa a percepção desta mutação genética, sendo que, embora ocorra uma maior quantidade de diagnósticos da síndrome, nem todo profissional indicará o rastreamento precoce do câncer por desconhecer sua correlação. Sendo assim, ao deixar de realizar estudos que abordem as mutações genéticas desses pacientes e o seu diagnóstico, há uma perda substancial do conhecimento a respeito de fatores que podem ou não se correlacionar com o desenvolvimento da neoplasia. Portanto, este trabalho é considerado relevante para o estudo da HNPCC, uma vez que descreve bem as mutações genéticas da síndrome, além de atualizar melhor a respeito dos avanços no diagnóstico e tratamento.

REFERÊNCIAS

- ADAR, Tomer, et al. "A Tailored Approach to BRAF and MLH1 Methylation Testing in a Universal Screening Program for Lynch Syndrome." *Modern Pathology*, vol. 30, no. 3, 6 Jan. 2017, pp. 440–447, <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.211>. Acesso em: 25 abril. 2022.
- BENSON, Al B., et al. "Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 15, no. 3, Mar. 2017, pp. 370–398, www.jnccn.org/content/15/3/370.short, <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0036>. Acesso em: 12 março. 2023.
- BHATTACHARYA, Prianka, and Terri W. McHugh. "Lynch Syndrome." PubMed, StatPearls Publishing, 2020, www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431096. Acesso em: 6 abril. 2022.
- BILLER, Leah H.; SYNGAL, Sapna ; YURGELUN, Matthew B. Recent advances in Lynch syndrome. **Familial Cancer**, v. 18, n. 2, p. 211–219, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6450737/>>. Acesso em: 22 julho. 2022.
- BOLAND, Patrick M.; YURGELUN, Matthew B. ; BOLAND, C. Richard. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 3, p. 217–231, 2018. Disponível em: <<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21448>>. Acesso em: 23 maio. 2022.
- "Câncer de Intestino." Instituto Nacional de Câncer - INCA, 4 June 2022, www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/intestino. Acesso em: 18 maio. 2022.
- CASTRO-MUJICA, María del Carmen, and Claudia Barletta-Carrillo. "Síndrome de Lynch: Aspectos Genéticos, Clínicos Y Diagnósticos." *Revista de Gastroenterología Del Perú*, vol. 38, no. 3, 1 July 2018, pp. 265–279, www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S102251292018000300008&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 10 maio. 2022.
- ENGEL, Christoph; VASEN, Hans F.; SEPPÄLÄ, Toni; *et al.* No Difference in Colorectal Cancer Incidence or Stage at Detection by Colonoscopy Among 3 Countries With Different Lynch Syndrome Surveillance Policies. **Gastroenterology**, v. 155, n. 5, p. 1400-1409.e2, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30063918/>>. Acesso em: 13 junho. 2022.
- FREITAS, Bruna Zini de Paula, et al. "SÍNDROME de LYNCH - UM RELATO de CASO." *Journal of Coloproctology*, vol. 38, Oct. 2018, p. 10, <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2018.08.022>. Acesso em: 5 novembro. 2022.
- GALLEGO, Carlos J.; SHIRTS, Brian H.; BENNETTE, Caroline S.; *et al.* Next-Generation Sequencing Panels for the Diagnosis of Colorectal Cancer and Polyposis Syndromes: A Cost-Effectiveness Analysis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 18, p. 2084–2091, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4461806/>>. Acesso em: 22 agosto. 2022.

KASTRINOS, Fay, et al. "Development and Validation of the PREMM5 Model for Comprehensive Risk Assessment of Lynch Syndrome." *Journal of Clinical Oncology*, vol. 35, no. 19, 1 July 2017, pp. 2165–2172, <https://doi.org/10.1200/jco.2016.69.6120>. Acesso em: 19 setembro. 2022.

KAUTTO, Esko A., et al. "Performance Evaluation for Rapid Detection of Pan-Cancer Microsatellite Instability with MANTIS." *Oncotarget*, vol. 8, no. 5, 12 Dec. 2016, pp. 7452–7463, www.oncotarget.com/article/13918/text/, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13918>. Acesso em: 10 fevereiro. 2023.

KIM, Chang Gon; AHN, Joong Bae; JUNG, Minkyu; *et al.* Effects of microsatellite instability on recurrence patterns and outcomes in colorectal cancers. **British Journal of Cancer**, v. 115, n. 1, p. 25–33, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4931375/>>. Acesso em: 20 maio. 2022.

LE, Dung T.; URAM, Jennifer N.; WANG, Hao; *et al.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 26, p. 2509–2520, 2015. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1500596>>. Acesso em: 27 junho. 2022.

MURAD, André. "Entendendo Os Sistemas de Reparo Do DNA." Www.onconews.com.br, 12 July 2021, www.onconews.com.br/site/atualizacao-cientifica/drops-de-gen%C3%B4mica/5884-entendendo-os-sistemas%20de-reparo%20do-dna.html. Acesso em: 3 novembro. 2022.

NOWAK, Jonathan A., et al. "Detection of Mismatch Repair Deficiency and Microsatellite Instability in Colorectal Adenocarcinoma by Targeted Next-Generation Sequencing." *The Journal of Molecular Diagnostics : JMD*, vol. 19, no. 1, 1 Jan. 2017, pp. 84–91, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5225299/#bib1, <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.07.010>. Acesso em: 12 maio. 2022.

ONCOGUIA, Instituto. "Sobre O Câncer Colorretal." Instituto Oncoguia, 15 Sept. 2020, www.oncoguia.org.br/conteudo/sobre-o-cancer/439/185/. Acesso em: 10 outubro. 2022.

OVERMAN, Michael J.; MCDERMOTT, Ray; LEACH, Joseph L.; *et al.* Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. **The Lancet. Oncology**, v. 18, n. 9, p. 1182–1191, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28734759/?dopt=Abstract>>. Acesso em: 28 maio. 2022.

PARK, Chan Hyuk, et al. "Intestinal Microbiota, Chronic Inflammation, and Colorectal Cancer." *Intestinal Research*, vol. 16, no. 3, 2018, p. 338, <https://doi.org/10.5217/ir.2018.16.3.338>. Acesso em: 18 novembro. 2022.

PEARLMAN, Rachel, et al. "Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations among Patients with Early-Onset Colorectal Cancer." *JAMA Oncology*, vol. 3, no. 4, 1 Apr. 2017, p. 464, jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2593042, <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5194>. Acesso em: 18 fevereiro. 2023.

SHAIKH, Talha; HANDORF, Elizabeth A.; MEYER, Joshua E.; et al. Mismatch Repair Deficiency Testing in Patients With Colorectal Cancer and Nonadherence to Testing Guidelines in Young Adults. *JAMA Oncology*, v. 4, n. 2, p. e173580, 2018. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2661768>>. Acesso em: 15 agosto. 2022.

SYNGAL, Sapna; BRAND, Randall E; CHURCH, James M; *et al.* ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. ***American Journal of Gastroenterology***, v. 110, n. 2, p. 223–262, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4695986/>>. Acesso em: 25 junho. 2022.

TAMURA, Kazuo, et al. “Genetic and Genomic Basis of the Mismatch Repair System Involved in Lynch Syndrome.” *International Journal of Clinical Oncology*, vol. 24, no. 9, 4 July 2019, pp. 999–1011, [website60s.com/upload/files/120_2.pdf](http://www.website60s.com/upload/files/120_2.pdf), <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01494-y>. Acesso em: 17 maio. 2022.

TOUGERON, David, et al. “Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer with Microsatellite Instability: A Large Multicenter AGEO Study.” *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 108, no. 7, 1 July 2016, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26839356/, <https://doi.org/10.1093/jnci/djv438>. Acesso em: 15 março. 2023.

YANG, Ying. “A Novel and Reliable Method to Detect Microsatellite Instability in Colorectal Cancer by Next-Generation Sequencing.” *The Journal of Molecular Diagnostics*, vol. 20, no. 2, 1 Mar. 2018, pp. 225–231, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525157817303690, <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.11.007>. Acesso em: 17 novembro. 2022.

YURGELUN, Matthew B. ; HAMPEL, Heather. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. ***American Society of Clinical Oncology Educational Book***, n. 38, p. 101–109, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231390/>>. Acesso em: 17 junho. 2022.

YURGELUN, Matthew B., et al. “Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals with Colorectal Cancer.” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 35, no. 10, 1 Apr. 2017, pp. 1086–1095, <https://doi.org/10.1200/jco.2016.71.0012>. Acesso em: 13 novembro. 2022.

ANEXO A – DADOS DO PREMM₅

1 – Dados dos Pacientes

- Sexo
 - Feminino
 - Masculino
- Idade:
- Paciente já apresentou câncer colorretal?
 - SIM
 - Não
- Paciente já apresentou cânceres associados à síndrome de Lynch (ovário, estômago, intestino delgado, trato urinário, ductos biliares, cérebro, glândulas sebáceas e pele)
 - Sim, qual?
 - Não

2 - Histórico familiar (parentes de primeiro grau: pais, irmãos e filhos)

- Quantos familiares de primeiro grau já tiveram câncer colorretal?
 - Nenhum
 - Um
 - Dois ou mais
- Quantos familiares de primeiro grau já tiveram câncer endometrial?
 - Nenhum
 - Um
 - Dois ou mais
- Alguns dos familiares de primeiro grau já tiveram cânceres associados à síndrome de Lynch (ovário, estômago, intestino delgado, trato urinário, ductos biliares, cérebro, glândulas sebáceas e pele)
 - Sim
 - Não

3 – Histórico familiar (parentes de segundo grau: avós, netos, tios e sobrinhos)

- Quantos familiares de segundo grau já tiveram câncer colorretal?
 - Nenhum
 - Um
 - Dois ou mais
- Quantos familiares de segundo grau já tiveram câncer endometrial?

- Nenhum
 - Um
 - Dois ou mais
- Alguns dos familiares de segundo grau já tiveram cânceres associados à síndrome de Lynch (ovário, estômago, intestino delgado, trato urinário, ductos biliares, cérebro, glândulas sebáceas e pele)
 - Sim
 - Não