
Artigo Original / Original Article

PROGRAMA DE VIGILÂNCIA EM FAMÍLIAS COM SÍNDROMA DE LYNCH – A EFICÁCIA DA MEDICINA PREVENTIVA

S. MÃO DE FERRO*, P. LAGE*, A. SUSPIRO*, J. PEREIRA DA SILVA*, I. CLARO*, P. FIDALGO*, P. RODRIGUES*, B. FILIPE**, I. FRANCISCO**, P. CHAVES**, C. ALBUQUERQUE***, C. NOBRE LEITÃO*

Resumo

Introdução: A Síndrome de Lynch (SL) confere um elevado risco de desenvolvimento de cancro do cólon e recto (CCR). A vigilância é eficaz na prevenção do CCR em indivíduos em risco.

Objectivos: Avaliar o impacto da colonoscopia na detecção de lesões em indivíduos pertencentes a famílias com SL.

Materiais e Métodos: 165 indivíduos assintomáticos, submetidos a vigilância, de acordo com os grupos: GI- Mutação para SL (n=33), GII- Critérios de Amesterdão (n=95), GIII- Critérios de Amesterdão excepto idade (n=37). Programada colonoscopia anual para GI e bienal para GII e GIII.

Resultados: No primeiro exame foram detectados adenomas em 28 (15,8%) indivíduos. A detecção de adenomas foi apenas influenciada pela idade (p=0,02). As lesões localizaram-se mais frequentemente no cólon direito em GI e GII (p=0,05). Diagnosticaram-se CCR em 7 (4,2%) indivíduos (GI=3, GII=3, GIII=1, idade=45, 31-71 anos), 5 localizados à direita, 4 T1N0M0, 2 T3N0M0, 1 T3N2M1.

Efectuaram-se 123 exames de vigilância (77 indivíduos). Detectaram-se adenomas em 13 (23,4%) indivíduos. Não houve CCR de intervalo nem nos exames de vigilância.

Conclusões: Indivíduos com SL apresentaram uma elevada prevalência e incidência de adenomas e CCR, em idades jovens. A ausência do critério de idade não parece determinante para o tipo de vigilância a implementar.

Summary

Introduction: Hereditary non-polyposys colorectal cancer (HNPCC) syndrome confers a high risk of colorectal cancer (CRC) development. Colonoscopic surveillance is effective in preventing mortality from CRC.

Aims: To evaluate the incidence and prevalence of colorectal tumours in asymptomatic individuals with HNPCC who undergo screening colonoscopies.

Methods: 165 asymptomatic individuals divided in 3 groups. GI- MMR mutation (n=33), GII- Amsterdam Criteria (n=95), GIII- Amsterdam criteria except for older age at onset (n=35).

Surveillance was performed annually for GI and every 2 years for GII and GIII.

Results: In the first colonoscopy we detected adenomas in 26 (15.8%) patients. Adenoma detection was associated only with older age (p=0.02). Patients from GI and GII were more likely to have proximal lesions (p=0.05). Seven (4.2%) patients had CRC (GI=3, GII=3, GIII=1; mean age: 45 years – range: 31-71): four T1N0M0, two T3N0M0 and one T3N2M1. Seventy-seven individuals had follow-up colonoscopies. We detected adenomas in 13 (23.4%) patients – an incidence of 0.13 adenomas/individual/year. No CRC was detected at follow up, nor did interval cancers occur.

Conclusions: Asymptomatic individuals with a family history of CRC present a high incidence and prevalence and a young onset of colorectal tumours. Families that do not fulfil the Amsterdam criteria due to late age at onset seem to benefit from the same surveillance that is applied to patients with HNPCC.

GE - J Port Gastroenterol 2006, 13: 267-276

INTRODUÇÃO

A síndrome de Lynch (SL) é uma doença hereditária, com transmissão autossómica dominante, que se estima ser responsável por 1-5% da totalidade dos casos de cancro do cólon e recto (CCR) (1,2).

Os indivíduos com SL têm uma probabilidade de cerca de 70% de desenvolverem CCR. Este acontecimento ocorre, geralmente, em idades mais jovens, os tumores localizam-se sobretudo no cólon proximal e os doentes apresentam um melhor prognóstico comparativamente com o observado no

* Serviço de Gastroenterologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE, Lisboa, Portugal.

** Serviço de Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE, Lisboa, Portugal.

*** Centro de Investigação em Patobiologia Molecular, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE, Lisboa, Portugal.

Recebido para publicação: 11/05/2006

Aceite para publicação: 17/10/2006

modelo esporádico. Apresentam, ainda, um risco acrescido de tumores extra-cólicos (TEC), nomeadamente carcinomas do endométrio, ovário, estômago, intestino delgado, urotélio, pâncreas e vias biliares (3).

Esta síndrome é provocada por mutações germinais nos genes de reparação do ADN por *mismatch* (MMR), em especial nos genes *MLH1* e *MSH2*. O envolvimento do *MSH6* é menos frequente e o de outros genes é muito raro (www.nfdht.nl). A inactivação destes genes origina múltiplos erros em sequências repetitivas de nucleótidos, correspondentes a microssatélites, resultando na denominada instabilidade de microssatélites, a qual é característica dos CCR associados à SL (4).

O diagnóstico da SL pode ser efectuado por critérios clínicos ou pela detecção de mutações germinais patogénicas nos genes MMR. O diagnóstico clínico da SL baseia-se no preenchimento de todos os critérios de Amesterdão, inicialmente descritos em 1990 (5) e revistos em 1999 (6) com o objectivo de considerar para o diagnóstico alguns dos TEC associados à SL – critérios de Amesterdão II: 1- Pelo menos 3 familiares com CCR, carcinoma do endométrio, intestino delgado, ureter ou pélvis renal; 2- Duas ou mais gerações sucessivas afectadas; 3- Um parente afectado ser familiar de primeiro grau dos outros dois; 4- Pelo menos um dos casos ter sido diagnosticado antes dos 50 anos; 5- Exclusão de polipose adenomatosa familiar do cólon; 6- Tumores confirmados por exame histológico. Estes critérios têm uma sensibilidade de 61% e uma especificidade de 78% para o diagnóstico de mutações nos genes MMR (7).

Com o objectivo de permitir o diagnóstico de mutações em famílias sugestivas de SL mas que não preenchem os critérios de Amesterdão, foram criados critérios menos restritivos, denominados critérios de Bethesda (8), que devem ser utilizados para seleccionar grupos de indivíduos com indicação para a pesquisa de instabilidade de microssatélites nas lesões tumorais. Caso apresentem instabilidade de alto grau, existe indicação para a análise mutacional nos genes MMR.

Os programas de vigilância, baseados na realização de colonoscopia, em indivíduos em risco pertencentes a famílias com SL, demonstraram ser altamente eficazes na prevenção do CCR. Com efeito, os indivíduos submetidos a colonoscopia apre-

sentaram uma redução de 62% na incidência desta neoplasia, com conseqüente redução da mortalidade a ela associada e redução de 65% na mortalidade global, após 15 anos de seguimento (9,10), quando comparados com um grupo de indivíduos não submetidos a qualquer vigilância. Esta redução parece dever-se, tal como no modelo esporádico, à detecção e remoção endoscópica de adenomas, que são as lesões precursoras do desenvolvimento de CCR (11,12).

No que diz respeito à vigilância dos TEC em indivíduos com SL, o *International Collaborative Group on HNPCC* recomenda que todas as mulheres sejam submetidas a exame ginecológico, ecografia ginecológica com sonda endovaginal e determinação do CA-125 cada 1-2 anos a partir dos 30-35 anos, dependendo os restantes exames a implementar do espectro de TEC observados na família (www.nfdht.nl/guidelines.htm). Contudo, a eficácia destes programas de vigilância ainda não foi demonstrada.

O não preenchimento de todos os critérios de Amesterdão, associa-se a uma detecção de mutações nos genes de reparação do ADN por *mismatch* inferior a 16% (13), admitindo-se que, na maioria destes casos, estejam envolvidas alterações genéticas ainda não identificadas. Os indivíduos pertencentes a famílias que preenchem os critérios de Amesterdão com excepção do critério de idade parecem ter um risco de desenvolvimento de CCR semelhante ao dos indivíduos pertencentes a famílias com SL (11, 14), sendo advogado, por isso, um programa de vigilância com periodicidade semelhante, embora com início mais tardio.

Pretendemos, com este trabalho, avaliar os resultados de um programa de vigilância, com colonoscopia, em indivíduos pertencentes a famílias com SL (mutação identificada nos genes MMR ou preenchimento dos critérios de Amesterdão) e em famílias que preenchem todos os critérios de Amesterdão, com excepção do critério de idade.

MATERIAL E MÉTODOS

A- População

Foram incluídos 165 indivíduos (68 homens e 97 mulheres, com média de idades de 42 anos; 22-80 anos), pertencentes a 65 famílias com SL e a 20

famílias que preenchem os critérios de Amesterdão, com excepção do critério de idade. A história familiar foi colhida cuidadosamente em consulta específica e obtivemos confirmação, sempre que possível, de todos os casos de CCR ou TEC, através de relatórios clínicos ou de certidões de óbito.

Todos os indivíduos incluídos encontravam-se assintomáticos e não apresentavam história pessoal de CCR na altura do início do estudo. Consideraram-se os seguintes grupos, de acordo com o tipo de história familiar e os resultados do diagnóstico genético:

- GI (n=33) - Indivíduos pertencentes a 23 famílias com mutação identificada nos genes MMR. O diagnóstico genético foi efectuado em 18 famílias por preencherem os critérios de Amesterdão e em 5 famílias por cumprirem os critérios de Bethesda; As mutações foram identificadas nos genes *MLH1* e *MSH2*, por electroforese em gel com gradiente desnaturante (DGGE) ou por *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA). Apenas foram consideradas as mutações patogénicas;
- GII (n=95) - Indivíduos pertencentes a 42 famílias que cumpriam os critérios de Amesterdão;
- GIII (n=37) - Indivíduos pertencentes a 20 famílias que cumpriam os critérios de Amesterdão, com excepção do critério de idade. Estes casos são considerados como SL atípico.

Os indivíduos pertencentes a GII ou GIII eram familiares de primeiro grau de pelo menos um indivíduo afectado com CCR ou TEC e não têm mutação identificada por não ter sido possível efectuar o diagnóstico genético, ou por este ter sido inconclusivo.

Foram considerados como critérios de exclusão:

- História pessoal de CCR;
- Doença oncológica não controlada;
- Contra-indicação para a realização de colonoscopia/biópsias/polipectomia endoscópica;
- Condições médicas que contra-indicassem a realização de cirurgia;

Este trabalho inclui todos os indivíduos observados na Consulta de Risco Familiar da nossa Instituição, entre Julho de 1995 e Fevereiro de 2005, e que preenchiam os requisitos acima definidos.

B- Programa de Vigilância Endoscópica

a) Programa de Vigilância Endoscópica Proposto
Foi proposta a realização de colonoscopia total, com início, nos indivíduos de GI e GII, aos 25 anos ou 5 anos antes do caso mais jovem de CCR na família. Nos indivíduos do GIII, o programa de vigilância foi iniciado, por norma, aos 35 anos, tendo, contudo, sido tomadas decisões em cada caso, dependendo da idade dos indivíduos afectados. Foi proposta uma periodicidade anual aos indivíduos de GI e bienal aos indivíduos do GII e GIII, a qual passaria a anual a partir dos 40 anos de idade ou caso tivessem sido detectados adenomas no exame anterior.

b) Colonoscopia Total

Foi realizada com o video-colonoscópio Olympus CF160L, após preparação intestinal com “Klean prep[®]”. Foi feita sedação ligeira com midazolam, ou sedação profunda com propofol, sempre que necessário, ou quando os doentes assim o desejaram. Todas as lesões encontradas foram removidas por polipectomia ou, quando isso não foi possível, os doentes foram referenciados para cirurgia. Foi proposta, de forma sistemática aos indivíduos de GI e GII e de acordo com a idade de diagnóstico dos CCR aos indivíduos de GIII, a realização de colectomia total para lesões localizadas no cólon ou proctocolectomia total para lesões localizadas no recto.

c) Classificação das Lesões

Consideraram-se apenas as lesões neoplásicas – adenomas e carcinomas, que foram caracterizadas de acordo com os parâmetros seguintes:

- Localização: definiu-se como cólon proximal os segmentos compreendidos entre o cego e o ângulo esplénico; como cólon distal aqueles entre o ângulo esplénico e o recto; como recto os 12 cm distais em relação à margem do anus;

- Dimensões em mm;

- Tipo histológico - adenoma tubular, tubulo-viloso ou viloso; adenocarcinoma;

Grau de displasia - baixo ou alto grau;

Consideraram-se como adenomas de risco as lesões com dimensões superiores a 10 mm, com componente viloso, ou com displasia de alto grau;

Quadro 1 - Características dos indivíduos.

	GI (n=33)	GII (n=95)	GIII (n=37)	P
Sexo (F/M)	22/11	52/43	14/23	ns
Idade (anos)	39,5 ± 12	41,7 ± 12	45,5 ± 13	ns
Nº CCR família	4,3 ± 2,1	4,1 ± 1,6	3,8 ± 1,1	ns
Idade CCR mais jovem na família	34,4 ± 7	41,6 ± 7	55,4 ± 3	0,001
TEC família	39,4%	46,8%	40,5%	ns
TEC próprio	16,7%	2,1%	0	0,02

Os 165 indivíduos estudados foram submetidos a um total de 288 colonoscopias. Os resultados do primeiro exame endoscópico realizado estão resumidos no Quadro 2.

Detectaram-se lesões (adenomas e CCR) em 20% (33/165) dos indivíduos. Foram, assim, diagnosticados 58 adenomas em 15,8% (26/165) casos, sendo que 4,2% (7/165) apresentavam adenomas de risco e 6,7% (11/165) adenomas múltiplos. Estes últimos foram observados apenas em indivíduos pertencentes ao GI e ao GII

Quadro 2 - Resultados das lesões detectadas na primeira colonoscopia, estratificadas por grupo de risco.

	GI (n=33)	GII (n=95)	GIII (n=37)	P
Adenomas	15,2% (5/33)	14,87% (14/95)	18,9% (7/37)	ns
Adenomas de risco	3% (1/33)	5,2% (5/95)	2,7% (1/37)	ns
Adenomas múltiplos	9% (3/33)	8,4% (8/95)	0%	0,03
CCR	9% (3/33)	3,2% (3/95)	2,7% (1/37)	ns
Localização – proximal	83%	73%	33%	0,05
Idade diagnóstico adenomas	39,6 ± 12,3	47,8 ± 15,9	55,0 ± 14,4	0,25
Idade diagnóstico adenomas	43,0 ± 12,1	38,7 ± 7,6	71	0,11

Nos CCR analisou-se o estágio TNM e as características histopatológicas, nomeadamente o grau de diferenciação (pouco, moderadamente ou bem diferenciado) e a presença de padrão mucinoso ou de reacção inflamatória peri-tumoral do tipo “*crohn-like*”.

C- Análise Estatística

Os dados foram analisados utilizando o programa de estatística Stata 8.0.

Foram utilizados os testes de χ^2 e *t-student* para variáveis discretas e o teste de Poisson para a análise de densidade de incidência. O limiar de confiança considerado foi de 5%.

RESULTADOS

As características demográficas e os dados referentes à história familiar dos indivíduos estudados estão descritos no Quadro 1.

Os indivíduos pertencentes ao GI tiveram casos de CCR na família diagnosticados em idades mais jovens do que nos restantes grupos ($p=0,001$) e apresentaram mais frequentemente TEC do espectro da SL ($p=0,02$). Não se observaram diferenças significativas na idade, sexo, número de CCR e TEC na família entre os grupos estudados.

($p=0,03$). Não se detectaram diferenças significativas na detecção de adenomas e de adenomas de risco entre os diferentes grupos.

Nos indivíduos pertencentes ao GI e ao GII as lesões localizaram-se no cólon proximal em 83% e 73% dos casos, enquanto que em GIII 67% das lesões encontravam-se localizadas, predominantemente, no cólon distal ($p=0,05$).

A média de idades para a detecção de adenomas foi de 47,9 anos. O seu diagnóstico ocorreu em idades mais jovens nos indivíduos do GI e do GII, embora as diferenças não tenham atingido significado estatístico. Observou-se uma correlação entre a detecção de adenomas e a idade mais avançada dos indivíduos rastreados (47,9 vs. 40,7 anos – $p=0,02$). A detecção de lesões não foi influenciada pelo sexo do indivíduo ou pela presença de TEC na família ou no próprio.

A prevalência de CCR na população estudada foi de 4,2% (7/165). O diagnóstico de CCR foi mais frequente nos indivíduos do GI, embora essa diferença não tenha atingido significado estatístico (9% vs 3,2% e 2,7%). Os dados referentes a estes indivíduos estão descritos no Quadro 3.

Os indivíduos com CCR apresentavam uma média de idades de 45,1 (30-71) anos. Cinco dos tumores estavam localizados no cólon proximal e dois no recto. Quatro dos CCR eram precoces (estádio

Quadro 3 - Características dos doentes com CCR diagnosticado durante a primeira colonoscopia.

	Idade	Grupo	Localização	Estadio TNM	Tratamento	Histologia
1	45	I	Cego	T1N0M0	Polipectomia	ADC em adenoma tubular
2	30	I	Ascendente	T1N0M0	Colectomia total	Carcinoma mucoso em adenoma tubular
3	54	I	Cego	T3N0M0	Colectomia total	ADC md com reacção "crohn like"
			Ascendente	T3N0M0	Proctocolectomia total	ADC md com reacção "crohn like"
4	42	II	Recto	T1N0M0	Radioterapia neoadjuvante; procto-	ADC em adenoma tubular
5	30	II	Recto	T3N0M0	colectomia total; quimioterapia adju-	Sem células tumorais viáveis
6	44	II	Transverso	T3N2M1	Ressecção segmentar do cólon transver-	ADC bd
					so + hepatectomia direita; quimioterapia paliativa	
7	71	III	Cego	T1N0M0	Hemicolectomia direita	ADC em adenoma tubular

md- moderadamente diferenciado
bd- bem diferenciado

T1N0M0) e dois foram estadiados como T3N0M0. Um dos casos foi diagnosticado em fase disseminada, com extensa metastização peritoneal e hepática. Esta doente foi submetida a ressecção segmentar do cólon e metastectomia hepática, seguida de quimioterapia sistémica. Está assintomática 39 meses após o diagnóstico. Aos restantes indivíduos foi proposta a realização de colectomia total ou proctocolectomia total, associada a terapêuticas complementares, de acordo com o estágio e a localização da doença. O doente n.º 7, operado fora da nossa Instituição, foi apenas submetido a hemicolectomia direita e não dispomos de informação referente ao motivo dessa decisão terapêutica. A doente n.º1 foi submetida a polipectomia endoscópica com critérios de segurança. De acordo com a vontade da doente, foi decidido não efectuar intervenção cirúrgica. Foi-lhe diagnosticada uma recidiva local da neoplasia, aos 32 meses de vigilância, tendo sido operada. Os restantes indivíduos, submetidos a terapêutica de intenção curativa, não apresentam, após um tempo médio de vigilância de 38,3 (19-77) meses, evidência de recidiva da sua neoplasia.

Setenta e sete indivíduos foram submetidos a 123 exames subsequentes (1 a 5 exames por doente). O tempo médio de vigilância foi de 41,1 meses (10-109 meses). Dos restantes indivíduos, 21 faltaram aos exames propostos e 67 aguardam a realização da segunda colonoscopia.

Foram detectados 34 adenomas em 18 (23,4%) ca-

sos, o que corresponde a uma incidência de 0,13 adenomas/indivíduo/ano. Cinco indivíduos tinham adenomas com características de risco e 9 (11,7%) apresentavam adenomas múltiplos. Os adenomas localizaram-se em 50% dos casos no cólon proximal, em 25% no cólon distal e em 25% no recto. Não foi detectado qualquer CCR nos indivíduos submetidos a vigilância endoscópica, quer nos exames subsequentes, quer no intervalo entre os mesmos.

A detecção de adenomas nos exames de vigilância correlacionou-se positivamente com a presença de adenomas no primeiro exame (p=0,01) e com a idade dos indivíduos (46,2 vs 41,0 anos - p=0,03). Não se observaram diferenças significativas entre os grupos estudados.

As 288 colonoscopias efectuadas cursaram sem qualquer complicação *major*.

DISCUSSÃO

O presente trabalho apresenta os resultados da aplicação de um programa prospectivo de vigilância de tumores do cólon e recto, com recurso a colonoscopia total, em indivíduos pertencentes a famílias com SL.

A detecção, através da colheita cuidadosa da história familiar, de famílias que preenchem os critérios de Amesterdão e a pesquisa de instabilidade de microssatélites nos tumores dos indivíduos que cumprem os critérios de Bethesda com consequente

realização de análise mutacional nos genes MMR, permite diagnosticar um número cada vez maior de famílias com SL. Assim, são identificados não apenas indivíduos afectados com CCR e que têm indicação para abordagens terapêuticas diferentes das dos indivíduos com CCR esporádicos, mas também os seus familiares assintomáticos. Estes têm um risco acrescido de desenvolvimento de CCR e de TEC, pelo que necessitam de aconselhamento em relação às opções disponíveis para a prevenção do cancro, nomeadamente através da realização periódica de colonoscopias, já que este procedimento demonstrou ser eficaz na prevenção e na redução da mortalidade por CCR (9,10).

Esta atitude implica um gasto acrescido de tempo em consultas de aconselhamento genético para os doentes e seus familiares e de recursos materiais e humanos, nomeadamente na realização dos diagnósticos genéticos e exames endoscópicos de vigilância. O custo mínimo dos programas de vigilância propostos é o da realização de 20 a 30 colonoscopias ao longo da vida de cada indivíduo com mutação detectada. Vasen e col. estimaram que os programas de vigilância, com colonoscopia, dos indivíduos portadores de mutação, possibilitam um aumento da esperança de vida de cerca de 7 anos e que o seu custo é inferior ao do tratamento dos tumores diagnosticados após o aparecimento de sintomas (15). A realização de diagnóstico genético e a inclusão dos indivíduos com mutação identificada e dos seus familiares em programas de vigilância com colonoscopia foi sujeito, nos Estados Unidos da América, a uma análise de custo/eficácia por Ramsey e col, tendo o custo da vigilância sido estimado entre os \$4 874 e os \$21 576 por ano de vida ganho e sido, por isso, considerado como um programa eficaz (16).

Alguns autores sugerem que a colectomia profiláctica, em indivíduos com mutação identificada nos genes MMR, pode ser uma alternativa à vigilância com colonoscopia. Foi constatado que esta intervenção cirúrgica se associa a um maior benefício em termos de sobrevivência, principalmente em indivíduos com menos de 40 anos, mas a uma pior qualidade de vida do que a obtida com a realização de vigilância endoscópica (15,17). O benefício da colectomia profiláctica pode ser superior em mulheres submetidas a cirurgias por neoplasia do endométrio e em situações nas quais se demons-

tre ser impossível a implementação de um programa de vigilância regular (18,19). Não é prática da nossa Instituição a proposta de colectomia profiláctica em indivíduos com SL, devendo admitir-se exceções para situações pontuais.

Nos últimos 10 anos efectuámos 288 colonoscopias em 165 indivíduos assintomáticos com diagnóstico ou suspeita de SL. Detectámos uma prevalência de adenomas de 15,8% na primeira colonoscopia efectuada, semelhante à referida noutros trabalhos publicados anteriormente e que apresentam uma prevalência de adenomas em indivíduos pertencentes a famílias com SL entre 7 e 30% (9,10,20,21,22,23). Tal como nessas séries, foi detectada uma percentagem significativa de lesões de risco, o que provavelmente se deve às características específicas da carcinogénese nesta entidade.

A probabilidade de detecção de lesões neoplásicas foi independente do sexo dos indivíduos. Estes dados estão de acordo com os publicados por Jong e col., encontrando-se em dissonância com trabalhos prévios que indicam uma maior probabilidade de detecção de lesões em indivíduos do sexo masculino (23,24).

As lesões foram diagnosticadas em indivíduos jovens, sobretudo nos grupos I e II. Com efeito, a detecção de adenomas/CCR ocorreu em idades mais precoces nos indivíduos com mutações nos genes MMR. Nesses casos, a média de idades de 39,7 anos para a detecção de adenomas foi semelhante à descrita na literatura (23,24). Os indivíduos pertencentes a famílias com critérios de Amsterdão, sem o critério de idade, apresentaram adenomas em idades mais avançadas. Este resultado encontra-se de acordo com a idade mais tardia de diagnóstico de CCR nessas famílias. Este facto pode dever-se a um modelo de carcinogénese diferente, ou a uma heterogeneidade com um subgrupo de casos que representem agregação familiar esporádica de CCR. Contudo, estas diferenças não atingiram significado estatístico, possivelmente devido à dimensão da amostra. Registaram-se, ainda, outras características que distinguiram o GIII dos restantes grupos, nomeadamente a detecção de lesões localizadas preferencialmente no cólon distal e uma menor probabilidade de detecção de lesões múltiplas.

A prevalência de CCR na nossa série foi de 4,2%, superior à descrita na literatura. De facto, os tra-

Quadro 4 - Comparação dos resultados dos exames de rastreio em indivíduos com SL, em indivíduos com história familiar de CCR que não preenche critérios de Amesterdão (agregação familiar de CCR) e indivíduos sem história familiar de CCR (risco padrão).

Idade (anos)	Adenomas	Adenomas de risco	Adenomas múltiplos	Localização (proximal)	CCR
Síndrome de Lynch Colonoscopia (n=128*)					
41,2	14,8%	4,6%	8,6%	67%	4,7%
Agregação Familiar de CCR Colonoscopia (n=193) A. Suspiro – 2003 (25)					
44,6	26%	8%	8%	47%	0%
Risco Padrão Sigmoidoscopia (n=872) A. Pinto – 1997 (26)					
60,3	7,5%	0,3%	-	-	0,1%

* Apenas considerados os indivíduos com mutação identificada nos genes MMR (GI) e indivíduos pertencentes a famílias que cumprem os critérios de Amesterdão (GII).

balhos publicados relatam uma prevalência de CCR na primeira colonoscopia entre 0,9 a 1,6% (9,20,23). A explicação poderá relacionar-se com a idade dos indivíduos na altura da realização do primeiro exame endoscópico, que foi, em média, não só muito superior à idade preconizada para início da vigilância no SL (20-25 anos), como também aos 36,9 a 38,1 anos reportados em outros trabalhos (9,20,23). Apesar disso, apenas uma doente foi diagnosticada em fase de doença disseminada, com metastização hepática e peritoneal, encontrando-se assintomática e sob terapêutica com quimioterapia sistémica, 39 meses após o diagnóstico. Todos os restantes doentes foram submetidos a terapêuticas de intenção curativa.

Existe uma dificuldade considerável quando se pretendem comparar programas de vigilância. Isso deve-se às diferenças das metodologias dos vários programas e da incidência de CCR em populações distintas. Torna-se, por isso, particularmente interessante, analisar os dados de diferentes programas de vigilância de CCR, consoante a estratificação do risco, efectuados na nossa Instituição (25,26) (Quadro 4). Para esta comparação, apenas os indivíduos pertencentes a GI e GII foram considerados no grupo da SL.

Observámos que indivíduos com história familiar de CCR, quer no contexto da SL, quer na ausência de critérios para um diagnóstico de síndrome hereditário (agregação familiar de CCR) apresentam uma maior prevalência de adenomas, em idades mais jovens, do que os indivíduos sem história familiar de CCR (risco padrão). Este facto é verdadeiro mesmo quando se tem em conta que os indivíduos com risco padrão foram submetidos a sigmoidoscopia flexível, exame que apenas permite a detecção de cerca de 70% das lesões existentes em

populações assintomáticas, submetidas a rastreio (7). A taxa de detecção de adenomas e de adenomas de risco foi superior em indivíduos com agregação familiar de CCR quando comparados com indivíduos com SL (26% vs 14,8% e 4,6% vs 8%, respectivamente). Contudo, a prevalência de CCR foi muito maior no grupo da SL do que nos restantes (4,7% vs 0% e 0,1%).

Estes dados estão em consonância com o que tem sido publicado sobre este tema e sugerem que os indivíduos com história familiar de CCR apresentam uma taxa maior de iniciação da carcinogénese, demonstrada por uma prevalência mais elevada de adenomas em idades jovens. Esta taxa parece ser superior em indivíduos com agregação familiar de CCR do que no contexto da SL. No entanto, a prevalência de CCR sugere a existência de uma mais rápida progressão das lesões, ou seja, de uma carcinogénese acelerada, a qual é mais evidente no contexto da SL.

Lindgren e col., submetem indivíduos com SL e com história familiar de CCR a programas de vigilância com colonoscopias, tendo detectado um risco relativo (RR) para o desenvolvimento de adenomas de 2,6, quando comparado com um grupo de referência baseado na prevalência de adenomas em séries de autópsias (24). Diagnosticaram um maior número de adenomas em indivíduos pertencentes a famílias que não preenchiam os critérios para SL, embora as diferenças não tenham atingido significado estatístico. Os mesmos autores, observaram um RR de 2,6 de progressão de cada adenoma para carcinoma em indivíduos com história familiar de CCR e de 4,5 em indivíduos com SL, em comparação com a população de referência (24).

Vários trabalhos sugerem que a progressão de adenoma para carcinoma, no contexto da SL, possa

demorar menos de 3 anos (28). De acordo com o registo holandês de SL, os portadores de mutação submetidos a vigilância desenvolveram o primeiro adenoma aos 43 anos e, nestas famílias, o diagnóstico de CCR sintomático ocorreu, em média, aos 46 anos (29). Para além disso, foi observado que uma elevada percentagem de indivíduos com SL desenvolvem CCR no intervalo de 3 anos após uma colonoscopia normal (9,23,30). Este intervalo de tempo é muito inferior aos 10 a 15 anos que são considerados como necessários para a progressão de um microadenoma esporádico para carcinoma (31). Finalmente, Jarvinen e col. removeram 32 adenomas em indivíduos com SL e estimaram, por comparação com os indivíduos que recusaram vigilância, ter prevenido o desenvolvimento de cerca de 7,8 CCR, ou seja um CCR por cada 4,8 polipectomias, valor muito diferente das 41 a 119 polipectomias consideradas pelo *National Polyp Study* como necessárias para prevenir um caso de CCR em indivíduos da população geral (9,12,32). Todas estas características, específicas desta entidade, condicionam uma elevada rentabilidade dos exames de diagnóstico e dos procedimentos de terapêutica endoscópica.

O reconhecimento da rápida progressão para cancro no contexto de SL influenciou a periodicidade preconizada para a realização de colonoscopia de vigilância. Inicialmente foi proposta a realização de colonoscopia de 3/3 anos (9,33). Contudo, o diagnóstico de CCR nos intervalos entre colonoscopias e em colonoscopias de vigilância (9,34), conduziu a maioria dos autores a considerarem como mais adequada a realização de colonoscopias anuais ou bienais (23,35). Esta atitude é puramente empírica, já que não existe, até ao momento, qualquer estudo randomizado que permita validar esta opção (36).

A ausência de detecção de CCR nos exames subsequentes, ou no intervalo entre colonoscopias de vigilância, quando aplicada uma periodicidade anual ou bienal, de acordo com os grupos de risco, parece demonstrar a eficácia do programa implementado na nossa Instituição.

Em conclusão, os indivíduos pertencentes a famílias com SL apresentaram uma prevalência de adenomas do cólon e recto muito superior à da população geral e inferior à observada em indivíduos com agregação familiar de CCR que não preen-

chem os critérios para síndrome hereditário. Essas lesões têm uma maior probabilidade de se desenvolverem no cólon proximal e apresentarem uma mais rápida progressão para CCR, em idades jovens. Os indivíduos pertencentes a famílias que preenchem os critérios de Amesterdão, com excepção do critério de idade, apresentaram uma prevalência de lesões semelhante à dos casos pertencentes a famílias com SL, e parecem, por isso, beneficiar de um programa de vigilância com periodicidade semelhante, embora, possivelmente, com idade de início mais tardia.

O reconhecimento da importância da colheita cuidadosa da história familiar de neoplasias, principalmente do cólon e recto, constitui um instrumento fundamental para identificar os indivíduos em risco e que beneficiarão da inclusão atempada em programas de rastreio ou vigilância com colonoscopia.

Correspondência:

Susana Mão de Ferro
 Serviço de Gastrenterologia - IPOLFG.EPE,
 R. Prof Lima Basto 1500 - Lisboa
 Tel.: 217200422
 e-mail: smaodeferro@gmail.com

BIBLIOGRAFIA

1. Hampel H, Frankel W, Martin E, Kanduja K, Kuebler P, Nakagawa H, et al. Screening for the Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer). *N Eng J Med* 2005; 352: 1851-60.
2. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Eng J Med* 1998; 338: 1481-7.
3. Lynch HT, Smyrk TC. Hereditary colon cancer. *Semin Oncol* 1999; 26: 478-84.
4. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RD, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: Development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5248-57.

5. Vasen HF, Mecklin JP, Kahn PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-5.
6. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Jass JR, Green JS, Nomizu T, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-6.
7. Syngal S, Fox EA, Eng C, Kolodner RD, Garber JE. Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer mutations in *MSH2* and *MLH1*. *J Med Genet* 2000;37:641-5.
8. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschhoff J, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-8.
9. Järvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108: 1405-11.
10. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118:829-34.
11. Fuchs CS, Giovannuci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Family history increases the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995; 109: 1015-9.
12. Winawer S, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, et al. National Polyp Study Workgroup. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Eng J Med* 1993;328:901-6.
13. Syngal S, Fox EA, Li C, Dovidio M, Eng C, Kolodner RD, et al. Interpretation of genetic test results for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: Implications for clinical predisposition testing. *JAMA* 1999;282(2):247-53.
14. Lovett E. Family studies in cancer of the colon and rectum. *Br J Surg* 1976;63:13-8.
15. Vasen HFA, van Ballegooijen M, Buskens E, Kleibeuker JK, Taal BG, Griffioen G, et al. A cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening of hereditary non-polyposis colorectal carcinoma gene carriers. *Cancer* 1998;82:1632-7.
16. Ramsey SD, Clarke I, Etzioni R, Higashi M, Berry K, Urban N. Cost-effectiveness of microsatellite instability screening as a method for detecting hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2001;135:577-88.
17. Syngal S, Weeks JC, Schrag D, Gasper JE, Kuntz KM. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998; 129: 787-96.
18. Lynch H. Is there a role for prophylactic subtotal colectomy among hereditary nonpolyposis colorectal cancer germline mutation carriers? *Dis colon rectum* 1996; 39: 109-10.
19. Goldberg PA, Madden MV, Harocopos C, Felix R, Westbrook C, Ramesar RS. In a resource-poor country, mutation identification has the potential to reduce the cost of family management for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1250-5.
20. Dove-Edwin I, Sasiene P, Adams J, Thomas H. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ*, 2005; 331: 1047.
21. Lanspa S, Lynch H, Smyrk T, Staryhorn P, Watson P, Lynch JF, et al. Colorectal adenomas in the Lynch syndromes. Results of a colonoscopy screening programme. *Gastroenterology* 1990;98:1117-22.
22. Lijegren, Lindblom A, Rotsein S, Nilsson B, Jaramillo E. Prevalence and incidence of hyperplastic polyps and adenomas in familial colorectal cancer: correlation between the two types of colon polyps. *Gut* 2003;52:1140-7.
23. De Jong A, Morreau H, van Puijnenbroek M, Eilers PH, Wijnen J, Nagengast FM, et al. The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. *Gastroenterology* 2004;126:42-8.
24. Lindgren G, Liljegren A, Jaramillo E, Rubio C, Lindblom A. Adenoma prevalence and cancer risk in familial non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 2002;50:228-34.
25. Suspiro A, Mão de Ferro S, Lage P, Claro I, Chaves P, Rodrigues P, et al. Rastreamento endoscópico em familiares de doentes com cancro do cólon e recto. *GE-J Port Gastrenterol* 2003;10:273-9.
26. Pinto A, Chaves P, Claro I, Lage P, Suspiro A, Chagas C, et al. Rastreamento do carcinoma do cólon e recto. Importância da sigmoidoscopia flexível. *GE- J Port Gastrenterol* 1997;4:77-83.
27. Liebermann DA, Weiss DG for the Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. One time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Eng J Med* 2001;345:555-60.
28. Lynch HT, Smyrk T, Lynch JF. Overview of natural history, pathology, molecular genetics and management of HNPCC (Lynch syndrome). *Int J Cancer* 1996;69:38-43.
29. Vasen HF. Clinical description of the Lynch syndrome [hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)]. *Fam Cancer* 2005;4:219-25.
30. Vasen HF, Taal BG, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Kleibeuker JH, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: results of long-term surveillance in 50 families. *Eur J Cancer* 1995;31A:1145-8.
31. Winawer SJ, Fletcher RH, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale: Evidence based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124(2):544-60.
32. Winawer A, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. National Polyp Study Workgroup. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Eng J Med* 1993; 329: 1977-81.
33. Burke W, Petersen G, Lynch P, Botkin J, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with as inhe-

- herited predisposition to cancer. I- Hereditary non-polyposis colorectal cancer. *JAMA* 1997; 277: 915-919.
34. Vasen HF, Nagengast FM, Kahn PM. Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Lancet* 1995; 345: 1183-4.
 35. Lynch H, de la Clapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Eng J Med* 2003; 348: 919-32.
 36. Johnson PM, Gallinger S, McLoud RS. Surveillance colonoscopy in individuals at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an evidence-based review. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 80-93.