

Câncer de endométrio, síndrome de Lynch e rastreamento: Revisão da literatura



<https://doi.org/10.56238/sevened2023.004-057>

Bárbara Barbosa dos Santos Teixeira

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro Instituição: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho Endereço :R. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255, Cidade Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro -RJ, CEP: 21941-617 E-mail: barbarabstmeduerj@gmail.com

Luiza Marques Monteiro de Oliveira

Formado em Medicina Instituição: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) Endereço: Av. Pasteur, 296, Urca, Rio de Janeiro -RJ, CEP: 22290-250 E-mail: luiza.mmo@icloud.com

Fábio Marchon Leão

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia Instituição: Hospital Federal de Ipanema Endereço: R. Antônio Parreiras, 67, Ipanema, Rio de Janeiro -RJ, CEP: 22411-020 E-mail: fabiomarchonleao@hotmail.com

RESUMO

TEIXEIRA, B. B. S. Câncer de endométrio, Síndrome de Lynch e Rastreamento: Revisão da literatura. 2002. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) — Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022. O câncer de endométrio (CE) tem aumentado de incidência nos últimos anos. A predisposição hereditária é o fator de risco responsável por 5% dos casos, sendo a mais frequente a Síndrome de Lynch (SL). Em contraposição, o risco cumulativo de desenvolver CE em portadoras de SL é em torno de 71%, atrás do câncer colorretal (CCR), que representa 80%. Além disso, mulheres portadoras da SL possuem entre 40 a 60% de chance de apresentar o CE como primeira manifestação clínica desta doença, comportando-se como um tumor sentinela.

Tais informações servem como instrumento oportuno para o rastreio precoce em pacientes com história familiar compatível com SL e também sugere a importância do rastreio precoce para obter diagnóstico em fase inicial. A SL ocorre através da herança germinativa de genes responsáveis pela codificação de proteínas de reparo de incompatibilidade de DNA com mutações, a saber: hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS2 e EPCAM. A compreensão e a modificação de atitude frente a essa constatação são desafiadoras, pois, parte importante dos profissionais que atuam nessa área, não possuem boa compreensão das características clínico-patológicas do CE relacionadas à SL. Como metodologia, foi realizada uma revisão de literatura através da busca e coleta das bibliografias nas bases de dados Pubmed, BvS e Scielo na língua inglesa e portuguesa, publicadas em periódicos nacionais e internacionais nos últimos 10 anos. A seleção dos artigos foi feita através de uma análise diacrítica, na qual relacionamos as informações e, a seguir, as soluções. A pesquisa do CE na SL ainda está em fase embrionária, o que reduz o número de estudos consistentes e o nível de evidência de recomendações em relação ao rastreio ideal e, por conseguinte, detecção e tratamento precoce conclusivos. O alto risco de desenvolvimento de CE em mulheres com SL, bem como o desenvolvimento paralelo de tumores primários ao longo da vida, demonstram a grande importância de bem compreender essa condição, pois isso implica diretamente com a simétrica atenção dos profissionais que assistem essas pacientes. Isso reflete, além da atenção, na vigilância e no rastreamento através da história familiar e exames de rastreio.

Palavras-chave: Câncer, Câncer de endométrio, Câncer colorretal não polipoide, Síndrome de Lynch, Rastreio.

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que 5% dos casos de CE podem ser atribuídos a uma predisposição hereditária



específica. A SL, também conhecida como síndrome de câncer colorretal hereditário não polipoide CCRHNP (em inglês HNPCC), é responsável pela maioria dos cânceres endometriais hereditários. Mutações em genes de reparo de incompatibilidade (do inglês, Mismatch Repair - MMR), MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e EPCAM, foram identificadas em pacientes com SL (RYAN et al., 2019).

A SL é a apresentação mais comum de CCRHNP, quando comparada à Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) e representa 2-5% de todos os casos de câncer colorretal (CCR). Estudos demonstraram um progresso significativo na compreensão do CCR relacionado à SL no que tange à patogênese molecular, os riscos, a base genética e a prevenção do câncer per se.

Em adição, semelhantes estudos demonstraram, através de algoritmos desenvolvidos para triagem universal para SL em indivíduos afetados pelo CCR, expressiva razão para a realização desta. A principal justificativa é a análise de sobrevida, o custo-benefício, e a eficiência na triagem (WANG et al., 2013). O CE relacionado à SL foi, sobremaneira, estudado no sentido de compreender sua associação com o CCRHNP. Mulheres com SL têm 40-60% de chance de apresentar CE como primeira manifestação clínica da condição. Do ponto de vista clínico, a confirmação de que um CE está relacionado à SL tem o potencial objetivo de indicar e influenciar na triagem, prevenção e detecção precoce de outros cânceres associados à SL (AHADOVA et al., 2018).

Os objetivos deste trabalho foram:

- 1 - Descrever a SL e sua relevância no cuidado de pacientes com CE;
- 2 - Discorrer uma breve revisão bibliográfica, observando as características clínico-patológicas do CE associado à SL.
- 3 - Analisar as características genéticas vinculadas à SL;
- 4 - Apresentar recomendações clínicas para o diagnóstico de indivíduos com SL e, subsequentemente, a triagem e prevenção de cânceres secundários.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica concisa, pretendendo atualizar estes conhecimentos.

Os artigos pesquisados foram separados e qualificados por:

- 1 - Serem analíticos com um “n” relevante;
- 2 - Advirem de centros de pesquisas reconhecidos na esfera acadêmica;
- 3 - Publicados na língua inglesa e portuguesa;
- 4 - Publicados em periódicos nacionais e internacionais nos últimos 10 anos;
- 5 - A busca realizada nas bases de dados Pubmed, BvS e Scielo.

A pesquisa foi realizada em duas etapas. Inicialmente a busca das bibliografias na forma supracitada, seleção dos artigos através de uma análise diacrítica, onde relacionamos as informações e a seguir as soluções. Por fim, foi elaborado um texto com a interpretação dos dados obtidos.



2 HISTÓRICO

Em 1895, Aldred Scott Warthin, da Escola Médica da Universidade de Michigan, observou que sua costureira alemã estava deprimida imaginando que, semelhante aos membros de sua família, também evoluiria com câncer gástrico, colônico ou uterino. De fato, morreu de CE em uma idade precoce.

Ao analisar o caso da costureira, Warthin publicou em 1913 o heredograma de 10 membros da família afetados, descrevendo as gerações afetadas com câncer de cólon, estômago e útero. Auditando 3.600 casos de câncer diagnosticados em seu laboratório entre 1895 e 1912, constatou que aproximadamente 15% deles tinham história familiar positiva para carcinoma. Daí, concluiu haver alguma influência da hereditariedade no câncer.

Similar estudo, do mesmo autor, sobre outra família (G) em 1925, demonstrou maior preponderância familiar para cânceres do trato gastrointestinal e útero. Esses cânceres afetaram os membros da família em uma idade média de 37,9 anos com uma tendência de desenvolvimento de CCR (BOLAND; LYNCH, 2013).

Até que em 1966, Henry Lynch descreveu duas famílias, uma de Nebraska (N) e outra de Michigan (M) que tinham padrões de câncer semelhantes envolvendo várias gerações semelhantes à família G supracitada. Ao analisar mais de 650 membros da Família G, publicou o artigo “Cancer Family 'G' Revisited” (1971) que evidenciou as características sindrômicas desta condição com um padrão de herança autossômica dominante e uma idade de início precoce (média de início <45 anos), com CCR, CE e câncer de estômago. Outros estudos semelhantes descrevendo CCRHNP foram publicados, em meados da década de 1980, com esquemas de classificação clínica desenvolvidos para pesquisa (SEHGAL et al., 2014).

Em 1989, foi criado o International Collaborative Group on HNPCC (ICG-HNPCC), que formulou um conjunto de critérios conhecidos como “Critérios de Amsterdã” para o diagnóstico de CCRHNP, para facilitar a identificação de genes causadores. Ampliado em 1999, incorporou os tumores extra-colônicos e daí em diante passou a ser conhecido como “Critérios de Amsterdã II”.

Com a identificação de várias mutações dentro dos genes MMR,¹ o National Cancer Institute realizou um Workshop internacional sobre a SL em Bethesda (1997), quando foi criado um painel de diagnóstico padronizado de análise de microssatélites² (MSI)³ em conjunto com as Diretrizes Bethesda

¹ O sistema de reparo de bases mal pareadas, ou mismatch repair (MMR), estão envolvidos no reparo de mutações pontuais, garantindo a fidelidade da replicação. Ele reconhece e corrige os erros aleatórios da DNA polimerase durante o processo de replicação, aumentando significativamente a exatidão desse processo.

² Microssatélites (MS) são sequências curtas e repetidas do DNA que possuem de 1 a 6 pares de base. Essas regiões encontram-se distribuídas de maneira aleatória e a maioria estão próximas a regiões codificantes.

³ Instabilidade de Microssatélites (MSI, em inglês, Microsatellite Instability). A ausência ou deficiência da função de reparo do DNA, mais precisamente a inativação das proteínas por alterações nos genes MMR, resulta em contrações ou expansões dos microssatélites. Quando há falhas nesse sistema de reparo, os erros não são corrigidos, resultando na instabilidade de microssatélites.



para selecionar pacientes com CCR.

Essas diretrizes foram revisadas e publicadas (2004) incluindo histórico familiar e características patológicas específicas do CCR, como características de células em anel de sinete, reação semelhante à Doença de Crohn, características mucinosas e localização do tumor no cólon direito. Há limitações dessas diretrizes, pois muitas famílias com SL, não atendem aos “Critérios de Amsterdã”, ou às “Diretrizes de Bethesda”. Por outro lado, apesar de atender a tais critérios ou diretrizes, algumas famílias não possuem alterações germinativas em nenhum dos genes MMR do DNA.

Em 2008, Hampel et al. viabilizaram a imunohistoquímica em larga escala (IHQ) auxiliando os testes genéticos. Em 2009, o Jerusalem Workshop recomendou testes MSI de rotina ou histoquímica para todos os CCR imuno diagnosticados em pacientes com idade inferior a 70 anos. Essas recomendações foram incorporadas ao relatório de evidências de Avaliação da Aplicação Genômica na Prática e Prevenção (EGAPP) (BOLAND; LYNCH, 2013).

3 EPIDEMIOLOGIA DO CE

Estudos sobre a prevalência do câncer do corpo do útero ocupa a sexta posição mundial, sendo o tipo mais comum o de origem endometrial. Em 2018, surgiram 370 mil novos casos, com um risco estimado de 9,9/100 mil mulheres. Cerca de $\frac{2}{3}$ desses casos ocorrem em países com alto índice de desenvolvimento humano (IDH), como América do Norte e Europa Central e Oriental (INCA, 2019).

A obesidade e o sedentarismo são responsáveis por 70% dos casos de CE (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019) Os outros fatores de risco incluem: predisposição genética, diabetes mellitus, hiperplasia endometrial, anovulação crônica, radioterapia pélvica prévia, reposição hormonal, menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade e SL.

No Brasil, espera-se que o câncer do corpo uterino, para cada ano do triênio 2020-2022, aumente o número de casos novos em 6.540. Esse valor corresponde a um risco estimado de 6,07 novos casos para cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do corpo do útero ocupa a oitava posição.



Figura 1 – Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma

Homens			Mulheres		
Localização Primária	Casos	%	Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%	Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%	Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%	Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%	Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%	Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%	Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%	Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%	Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%	Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%	Sistema nervoso central	5.220	2,3%

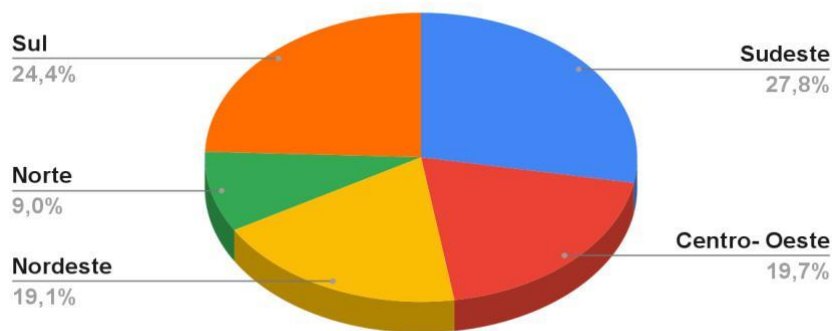
*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA (2019).

Quanto à distribuição por regiões geográficas, na Região Sudeste (7,45/100 mil), ocupa a sexta posição; Centro-Oeste (5,27/100 mil), sétima; Nordeste (5,10/100 mil), oitava; Norte (2,41/100 mil), décima e Sul (6,53/100 mil), décima primeira posição. Em 2017, houve 1.827 óbitos e a taxa bruta de mortalidade por câncer do corpo do útero no Brasil foi de 1,77/100 mil.

Gráfico 1 – Distribuição geográfica do CE no Brasil

Gráfico 1: Distribuição geográfica do CE no Brasil



Fonte: INCA (2019).

Uma revisão sistemática selecionou 53 estudos e incluiu 12.633 pacientes com CE. A proporção global de tumores endometriais através da pesquisa de instabilidade de microsatélite (IMS) ou por imunohistoquímica (IHC) detectou a deficiência no Mismatch Repair (MMR), um dos mecanismos de reparo do DNA, que alterado, aumenta a susceptibilidade ao câncer. Das mulheres com testes alterados, as análises germinativas para avaliação de variantes patogênicas associadas à SL; O estudo sugeriu que a prevalência de SL em pacientes com CE é de aproximadamente 3%, semelhante à do CCR (RYAN et al., 2019).



Em 2020 foi publicado o primeiro relato da prevalência de SL em CE no Brasil. Tratou-se de um estudo com 242 pacientes diagnosticadas com CE, com rastreamento por IHC e IMS para detecção de deficiência de reparo de incompatibilidade de DNA ou MMR, além da metilação de MLH1 para identificar casos esporádicos. Foram detectadas dez pacientes (10/37, 27%) com variantes patogênicas, ou provavelmente patogênicas, da linha germinativa, sendo a maioria delas no gene MSH6 (4/10, 40%). Assim, a prevalência de SL nesta coorte, foi de pelo menos 4,1% (ROSA et al. 2020).

Com o objetivo de detectar e prevenir precocemente o CCR, alguns países começaram a triagem de pacientes com CE para identificar casos de SL. Com isso, detectaram e trataram precocemente o CCR. (DILLON et al., 2017). Estima-se que 50% das pacientes com SL apresentam como primeira manifestação o CE. Assim, o diagnóstico de SL no momento do diagnóstico do CE, embora não comprovada, pode ser uma abordagem que resulte em um bom custo-benefício na condução clínica. Notadamente porque a mortalidade do CCR é muito maior do que a do CE (AHADOVA et al. 2018).

3.1 O CÂNCER DE ENDOMÉTRIO (CE)

O CE se tornou uma doença de interesse crescente nas últimas décadas, por diferentes razões. A incidência está aumentando, especialmente nos países em desenvolvimento. Com o aumento da expectativa de vida da população feminina aumentou também a prevalência de sobrepeso, obesidade e obesidade mórbida. Por conseguinte, também elevou, sobremaneira, o risco para essas pacientes, sendo esses, portanto, os principais fatores de risco para CE. A cirurgia estadiadora é a base do tratamento e, por razão, do próprio estadiamento da doença.

O CE se apresenta com duas classificações distintas: O tipo I e o tipo II, com características epidemiológicas, demográficas e patológicas bem distintas. O tipo I, mais frequente, resulta da hiperestimulação estrogênica intrínseca ou extrínseca, é precedido de hiperplasias endometriais, acomete mulheres obesas na peri e na pós-menopausa. O tipo histológico mais frequente é o carcinoma endometriode, com comportamento menos agressivo. O tipo II ocorre em mulheres mais idosas, não guarda relação com a obesidade e hiperestrogenismo, não tem como lesão precursora as hiperplasias endometriais e é constituído pelos tipos histológicos carcinoma seroso e carcinoma de células claras, tendo estes pior prognóstico.

Os fatores prognósticos do CE são: tipo histológico; grau histológico; profundidade da invasão miometrial; comprometimento linfonodal; citologia peritoneal e presença de câncer secundário extrauterino. Os tipos histológicos são: adenocarcinoma endometriode (80%), o mais frequente; carcinoma seroso papilar e de células claras, os mais agressivos, mucinoso, escamoso, indiferenciado e misto.

O grau histológico representa a quantidade de células cancerígenas similares às células glandulares, ou seja, células semelhantes às do endométrio (indiferenciado). Quanto maior o grau,



menos células glandulares estão presentes e, portanto, mais células cancerígenas diferenciadas, sendo assim, mais agressivos. No grau 1 mais de 95% do tumor forma glândulas, no grau 2, 50 a 94% e no grau 3, o mais agressivo, também chamado de alto grau, menos de 50% formam glândulas. Em relação ao grau de acometimento miometrial, quando atinge mais que 50% do endométrio pior será o prognóstico (NCCN, 2017).

Quadro 1 – Estadiamento do CE da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO)

Estádio	Descrição
I	Tumor limitado ao corpo uterino
IA	Tumor limitado ao endométrio ou < 50% de invasão miometrial
IB	≥ 50% de invasão miometrial
II	Tumor invade o estroma cervical, mas não se estende além do útero
III	Tumor com extensão local e/ou regional
IIIA	Tumor envolve a serosa uterina e/ou anexo(s)
IIIB	Envolvimento parametrial ou vaginal
IIIC	Metástases para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
IIIC1	Metástases para linfonodos pélvicos
IIIC2	Metástases para linfonodos para-aórticos com ou sem metástases para linfonodos pélvicos
IV	Metástases intra ou extra-abdominais
VAT	Invasão da bexiga ou mucosa intestinal
IVB	Metástases a distância (incluindo metástase intra-abdominal e/ou para linfonodos inguinais)

Fonte: YOSHIDA et al (2020).

Quadro 2 – Classificação de grupos de risco para guiar o tratamento adjuvante do CE

Grupos de risco	Características
Baixo	CE endometriode estágio I, grau 1 ou 2, < 50% de invasão miometrial, invasão linfovascular (-)
Intermediário	CE endometriode, grau 1 ou 2, > 50% de invasão miometrial, invasão linfovascular (-)
Intermediário alto	CE endometriode estágio I, grau 3, < 50% de invasão miometrial, independente do status de invasão linfovascular; CE endometriode, grau 1 ou 2, invasão linfovascular (+), independente do grau de invasão miometrial
Alto	CE endometriode estágio I, grau 3, ≥ 50% de invasão miometrial, independente do status de invasão linfovascular; CE estágio II; CE endometriode estágio III, sem doença residual; CE seroso ou células claras, ou indiferenciado ou carcinosarcoma
Avançado	CE estágio III com doença residual e CE estágio IVa
Metastático	CE estágio IVb

Fonte: YOSHIDA et al (2020).

O tratamento para o grupo de baixo risco é a histerectomia total com SOB. A linfadenectomia (pélvica somente ou pélvica e paraaórtica) pode ser considerada para estadiamento cirúrgico,



entretanto, uma revisão Cochrane (2017) mostrou que não há evidência de melhor sobrevida no CE estágio I. Ao contrário, mostrou aumento de morbidade sistêmica como a formação de linfedema. Estudos mostram aumento da detecção de metástase linfonodal, com baixo falso negativo, no mapeamento de linfonodo sentinela em mulheres com doença restrita ao útero. Nos estadiamentos mais avançados há a necessidade de combinação de ampliação cirúrgica (linfadenectomia, omentectomia e/ou histerectomia radical) com radio/ quimioterapia e até mesmo hormonioterapia.

Em 2005, o CE foi identificado como o câncer sentinela mais frequente entre mulheres portadoras da SL. Em 2013, - a partir dos estudos do TCGA (The Cancer Genome Atlas), cujo objetivo era catalogar e descobrir as alterações genômicas causadoras de CE — até então classificado sob o ponto de vista unicamente morfológico (tipo I e tipo II) — pôde ser definido como quatro subgrupos moleculares de comportamentos e história natural muito diferentes entre si. Isso abriu a possibilidade para a caracterização molecular dos CEs, o que possibilitou terapêuticas baseadas no perfil molecular: POLE (melhor prognóstico), instabilidade microssatélite, p53 tipo selvagem e p53 mutado (pior prognóstico).

A equipe do estudo denominado TransPORTEC⁴ e um outro grupo denominado Projeto Vancouver traduziram as informações moleculares em perfis imunohistoquímicos, com resultados bem próximos às informações moleculares e, agora sim, passíveis de serem incorporados na prática clínica.

Diante de tantas mudanças no conhecimento epidemiológico do CE, fatores de risco, métodos de diagnóstico, tratamento cirúrgico, radioterápico e tratamento sistêmico do CE - bem como das novas demandas pelo conhecimento que essa doença começa a despertar no campo da reprodução humana, da oncogenética, da imunoterapia, entre outros - exige uma revisão mais intensa e robusta sobre a aquisição de novos conceitos que melhor definam as vigentes.

4 A SL

A SL, ou CCRHNP (Câncer colorretal não polipoide hereditário, em inglês, HNPCC), é uma doença hereditária com transmissão autossômica dominante de genes responsáveis pela codificação de proteínas de reparo de incompatibilidade de DNA com mutações. Ela se caracteriza por um risco aumentado de CCR e de CE, além de outros cânceres primários, como o de pelve renal, de ovário, ureter e intestino delgado. O risco estimado de desenvolver CCR em mulheres é de 40 a 60%, sendo que em homens chega a 80%. O CE é o segundo câncer mais frequente na SL, ficando atrás apenas do CCR. Contudo, vários estudos mostram que o risco do CE supera o risco de CCR. Além disso, em cerca de 50% das vezes ele precede o CCR, se comportando como um tumor sentinela (LYNCH et al. 2017).

⁴ Consórcio internacional que foi estabelecido para pesquisa translacional em CE de alto risco.



4.1 A BASE GENÉTICA

A SL resulta de mutações nos genes MMR do DNA (hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS2 e EPCAM), herdados na forma autossômica dominante. Indivíduos com SL herdam um alelo não funcional. Quando ocorre a perda subsequente do alelo correspondente, o reparo do DNA torna-se defeituoso no tecido alvo. Mutações germinativas em hMLH1 e hMSH2 são responsáveis por mais de 90% dos casos diagnosticados de SL (BOLAND; LYNCH, 2013).

Antes da descoberta das mutações genéticas responsáveis, o diagnóstico da SL era baseado em critérios clínicos. Esses critérios foram nominados inicialmente, como "Critérios de Amsterdã". O primeiro critério ou "Critério I", se baseava nos aspectos, apresentações clínicas e comportamento epidemiológico do CCR. Os critérios incluem (1) três ou mais parentes com câncer associado à SL, (2) dois parentes afetados em gerações sucessivas ou (3) um ou mais parentes com câncer associado à SL diagnosticado antes dos 50 anos (LYNCH et al., 2017).

4.2 IDENTIFICAÇÃO DE PACIENTES COM SL

Segundo Moreira et al. (2012), as diretrizes gerais auxiliam na suspeição de uma síndrome de câncer hereditário que inclui idade precoce de início, presença de cânceres primários múltiplos e/ou bilaterais e vários membros da família afetados.

Para auxiliar na identificação específica e mais eficiente de pacientes em risco para a SL, o Comitê de Educação da Sociedade de Oncologistas Ginecológicos publicou recentemente diretrizes para determinar quais pacientes podem ter a chance de 20% a 25% em serem portadoras da SL, para os quais a avaliação de risco genético é recomendada, e mesmo em pacientes com um risco ligeiramente menor (5 a 10%) esta mesma avaliação de risco genético pode ser útil (Quadro 3).

Quadro 3 – Sociedade de Oncologistas Ginecológicos: Diretrizes para Avaliação de Risco Genético para SL

20 a 25% de chance à predisposição hereditária	5 a 10% de chance à predisposição
Avaliação do risco genético é RECOMENDADA	Avaliação do risco genético é ÚTIL
Pacientes com CE ou CCR que atendem aos critérios revisados de Amsterdã: ✓ Pelo menos 3 parentes com câncer associado a Lynch/HNPCC (CCR, CE, intestino delgado, ureter ou pelve renal) em uma linhagem. Pacientes com CE ou CCR ✓ Um indivíduo afetado deve ser um parente de diagnosticados < 50 anos primeiro grau dos outros dois. ✓ Pelo menos 2 gerações sucessivas devem ser afetadas. ✓ Pelo menos 1 câncer associado ao HNPCC	Pacientes com CE ou CCR diagnosticados < 50 anos

Fonte: Adaptado de MOREIRA et al. (2012).

Em um estudo de prevalência de base populacional, Bartley et al. (2012) identificaram uma prevalência de 1,8% de mutações germinativas em hMLH1, hMSH2 ou hMSH6 entre pacientes não selecionadas com CE. Landon et al. (2015) afirmaram que dois estudos que avaliaram pacientes com CE com menos de 50 anos de idade indicaram prevalência de 9% de mutações germinativas em



hMLH1, hMSH2 ou hMSH6. Um estudo observou que 18% dos indivíduos com CCR e CE sincrônico ou metacrônico tinham SL. Entretanto, o achado de CE e câncer de ovário sincrônico não indica o mesmo risco.

Lim et al. (2012) constataram que apenas 7% de uma coorte de mulheres com CE e CO sincrônico preencheram critérios clínicos ou moleculares para a SL. Cada uma dessas pacientes também tinha história prévia de tumor associado à SL ou um parente de primeiro grau com história de tumor associado à SL. Concluiu-se então que limitar a avaliação genética a mulheres com CE e CO sincrônico que também têm história familiar sugestiva de SL pode ser mais apropriado do que testar todas as mulheres com CE e CO sincrônico.

5 A TRIAGEM

A SL passou a ser compreendida como a representação de várias entidades moleculares, e mesmo com a introdução das diretrizes revisadas de Bethesda, até 28% dos portadores de mutações do gene MMR são perdidos. As diretrizes de Amsterdã e Bethesda foram criticadas por falta de especificidade e sensibilidade, tornando-as difíceis de implementar na prática clínica (VASEN et al., 2013). Outros estudos indicaram que essas diretrizes de Bethesda perdem de 6 a 25% no diagnóstico nos portadores de mutação. Cumpre ser necessário documentar adequadamente a história familiar através de estudo e mapeamento genético, identificando as famílias acometidas da SL. (COHEN, 2014).

Programas de triagem de tumores da SL estão disponíveis. No entanto, os protocolos variam muito. O algoritmo atual para o diagnóstico da SL deve atender aos critérios estabelecidos nas diretrizes de Bethesda. Se não atendidos, não há vantagem em realizar outros testes genéticos (LYNCH et al., 2017).

Alguns autores indicam a triagem de rotina de amostras teciduais do CCR para MSI e expressão imuno-histoquímica (IMQ) de MMR. Essa abordagem indicou melhor identificação de portadores de mutação, quando comparados às diretrizes de Bethesda. O Grupo de Trabalho de Avaliação de Aplicações Genômicas na Prática e Prevenção (em inglês EGAPP) defende a triagem da SL em todos os pacientes recém-diagnosticados com CCR para identificar parentes em risco (MOREIRA et al., 2012).

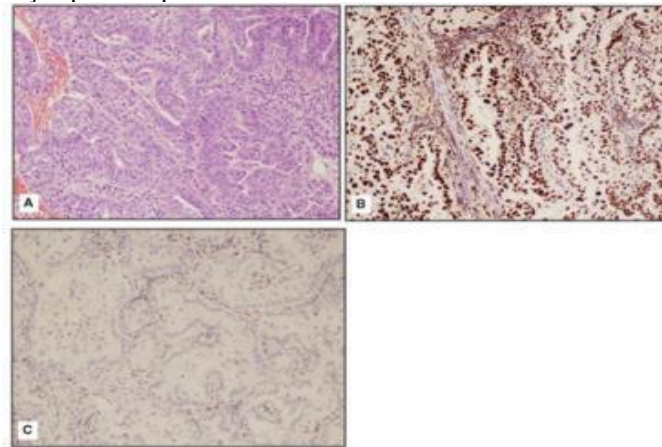
Recentemente, as diretrizes revisadas para o manejo clínico da SL recomendaram que todos os CCR (<70 anos) e todos os CEs (<70 anos) deveriam ser testados por IHQ ou MSI para identificar pacientes potencialmente com SL. Essas recomendações foram incorporadas nas diretrizes atualizadas da NCCN para avaliação de risco genético/familiar: versão colorretal I.2014 (LYNCH et al., 2017).

5.1 TESTE DE TECIDO PARA IDENTIFICAR SL

Embora a informação do histórico familiar seja importante na identificação de indivíduos que podem se beneficiar do teste genético e do aconselhamento genético, a presença de MSI em tumores de pacientes com SL é um adjuvante útil para a triagem de mutações das linhagens germinativas de reparo de DNA. O teste tecidual (IHQ ou análise MSI) surgiu como um primeiro passo prático na avaliação de mulheres de risco para SL. Esse teste é especialmente útil nos casos em que, devido ao histórico familiar ou pessoal de câncer, os indivíduos se enquadram na categoria de risco mais baixo de 5 a 10% de risco de SL, como indivíduos diagnosticados com CE antes dos 50 anos (STRAFFORD, 2012).

Broaddus et al. (2006) afirmam que é possível analisar IHQ para hMLH1, hMSH2, hMSH6 e hPMS2 e de IMS em tecidos. Os anticorpos estão comercialmente disponíveis e não há necessidade de manuseio especial de tecidos ou amostras. Para os testes de IHQ, é importante selecionar células não tumorais, pois estas se comportam como controle comparativo. As imagens da Figura 2 demonstram coloração positiva para hMLH1 em um CE do tipo endometrióide de uma paciente com SL. Este tumor não corou para hMSH2.

Figura 2 – Coloração positiva para hMLH1 em um CE endometrióide de uma paciente com SL



Fonte: BROADDUS et al. (2006).

Legenda:

- (A) Coloração hematoxilina-eosina (HE) de CE tipo endometrióide de uma paciente com SL/CCRHNP (potência 10 ×);
- (B) CE tipo endometrióide de um paciente com SL/HNPCC com coloração positiva para hMLH1;
- (C) CE tipo endometrióide de um paciente com SL/HNPCC coloração negativa para hMSH2.

Broaddus et al. (2006) também realizaram análises de MSI em paralelo com IHQ. Para análise de MSI, também são necessários tecidos não tumorais, sendo que qualquer tecido normal da amostra de histerectomia pode ser usado, incluindo colo do útero, trompa de falópio ou linfonodos benignos. As lâminas de ambos os tecidos são coradas com hematoxilina-eosina (H&E). Aproximadamente 5 a 10 lâminas com tecido normal e tumoral são necessárias para fornecer DNA suficiente para realizar a análise MSI baseada na reação em cadeia da polimerase (PCR).

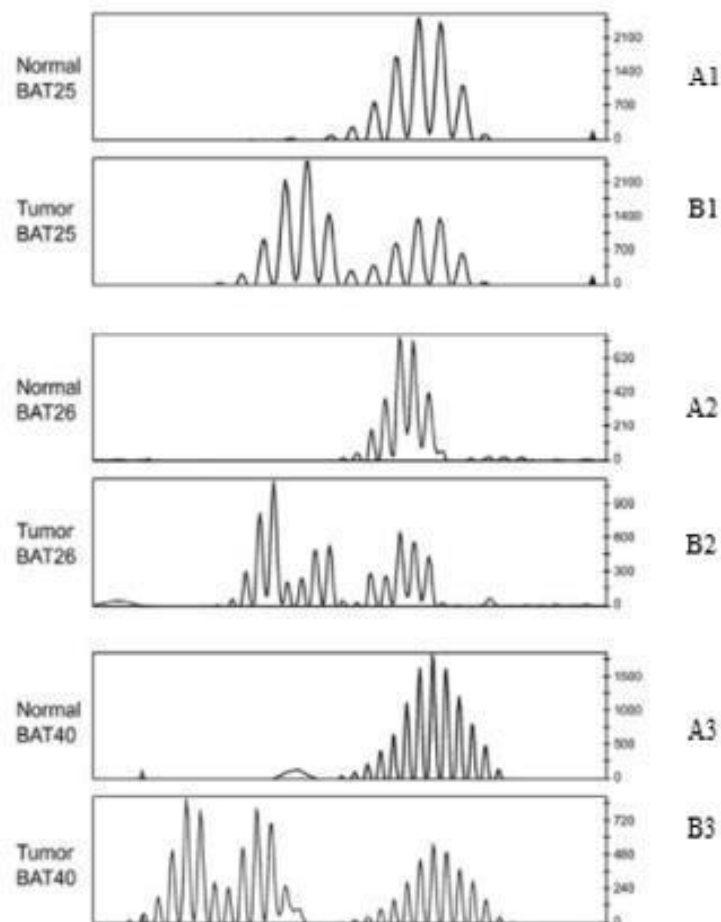


Um painel de 7 marcadores recomendados pelo National Cancer Institute - NCI (BAT25, BAT26, BAT40, D2S123, D5S346, D173250 e TGF-R2) é usado para detectar alterações no número de repetições de microssatélites no tumor em comparação com o tecido normal. O DNA amplificado é analisado no Analisador Genético ABI (Applied Biosystems) por eletroforese capilar.

Tumores com desvio alélico em 2 ou mais microssatélites no painel são considerados MSI-alto. Tumores sem desvio alélico em todos os 7 microssatélites são considerados microssatélites estáveis. Tumores com desvio alélico em apenas 1 microssatélite são considerados MSI-baixo. O significado de MSI-baixo em tumores endometriais e ovarianos não é conhecido.

Um cromatograma MSI representativo para os microssatélites BAT25, BAT26 e BAT40 é mostrado na Figura 3. O DNA do tumor (representado pelo traçado inferior para cada microssatélite) demonstra um número aumentado de picos em comparação com o DNA extraído de tecido não neoplásico do mesmo paciente (traçado superior para cada microssatélite). Portanto, o deslocamento alélico está presente para esses 3 microssatélites, logo o tumor é considerado MSI alto.

Figura 3 – Cromatograma MSI representativo para os microssatélites BAT25, BAT26 e BAT40



Fonte: BROADDUS et al. (2006)

O DNA tumoral (B1, B2 e B3 para cada microssatélite) apresenta um número maior de picos em comparação com o DNA de tecido normal do mesmo paciente (A1, A2 e A3 para cada



microssatélite). Portanto, o deslocamento alélico está presente para esses 3 microssatélites. Se um tumor exibe tal desvio alélico em 2 ou mais do painel de 7 microssatélites, o tumor é considerado MSI-alto.

Broaddus et al. (2006) realizaram PCR específico na região do promotor proximal, em relação ao local de início da transcrição do gene MLH1, -248 a -178 para detectar possível metilação desta região.⁵ A metilação dessa região se correlaciona com a perda de expressão de MLH1. Se a metilação estiver presente, o paciente provavelmente tem um carcinoma esporádico em vez de um tumor associado à SL. O ensaio de metilação MLH1 pode ser realizado usando o mesmo DNA extraído para a análise MSI.

5.1.1 Testes genéticos de indivíduos em risco

Caso um câncer hereditário seja identificado baseado na história familiar, pessoal, em estudos do tumor, ou na combinação de ambos, o teste genético é importante. O encaminhamento para aconselhamento genético pode ser útil para o aconselhamento pré-teste e para obter informações sobre as implicações dos testes genéticos (STRAFFORD, 2012).

Testes genéticos diagnosticam categoricamente indivíduos com SL. No entanto, existem famílias que atendem aos critérios clínicos para a SL, mas determinadas mutações específicas não podem ser identificadas (WEISSMAN et al., 2012). O teste genético para SL está disponível apenas para mutações em hMLH1, hMSH2 ou hMSH6 e é oneroso. Como a prevalência da SL não ultrapassa 5% pode não ser razoável economicamente testar todas as pacientes com CE.

Após o teste de tecidos, pode-se realizar uma abordagem direcionada aos testes genéticos. Por exemplo, paciente com um tumor de MSI alto e perda de hMSH2 por análise de IHQ pode ter testes focados apenas no gene hMSH2. Se uma mutação germinativa específica em um dos genes de MMR de DNA for identificada, os membros da família em risco também poderão ser avaliados para a mesma mutação, o que reduz o custo (STRAFFORD, 2012).

Várias diretrizes relacionadas à vigilância e à triagem do CCR familiar foram propostas, como as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Mutações dos genes da linha germinativa são detectadas em até 80% dos casos de SL, apesar de atender aos critérios de Amsterdã e mostrar alto MSI/perda de expressão da proteína MMR (COHEN, 2014).

6 O CE NA SL

6.1 IDENTIFICAÇÃO DA SL EM PACIENTES COM CE

Diagnosticar indivíduos com SL é muito importante, pois pacientes com câncer com uma mutação germinativa em um dos genes do sistema de MMR associados à SL tem risco de desenvolver

⁵ Localização fixa do gene ao longo do cromossomo.



uma segunda malignidade primária. Além disso, uma vez identificada uma mutação específica, os membros da família dos indivíduos afetados podem ser testados. Assim, identificar uma mutação genética específica em paciente com CE permitiria que os membros de sua família fossem submetidos a testes genéticos preditivos direcionados para a mesma mutação (WOLF et al., 2013).

Em uma série de 117 mulheres de famílias com SL e um histórico de CCR e CE ou CO, 16 tiveram um diagnóstico sincrônico CCR com CE ou com CO e 49% foram diagnosticadas primeiro com CCR. Isso ressalta a necessidade de ginecologistas e oncologistas ginecológicos assumirem um papel ativo na identificação da SL entre seus pacientes (WOLF et al. 2013).

Como proctologistas, oncologistas e gastroenterologistas historicamente identificaram indivíduos com SL, a ênfase anterior no estabelecimento de diretrizes para auxiliar os especialistas na identificação de pacientes com SL concentrou-se em pacientes com CCR. Os critérios de Bethesda definem critérios para auxiliar na identificação de pacientes com SL (KAYA et al., 2017). À medida que mais evidências se acumulam, fica cada vez mais claro que os profissionais que lidam com pacientes com CE precisam compreender a importância da SL.

6.1.1 Resultados Clínicos e Patológicos no CE Associado à SL

Não há dados concretos que comparem o prognóstico entre mulheres com CE associado à SL com Câncer Esporádico (CESP). Banno et al. (2013) relataram uma série de 125 mulheres com CE que preenchiam os critérios de Amsterdam I ou II. As informações de testes genéticos não estavam disponíveis. A idade média de diagnóstico do CE foi de 48 anos com variação de 27 a 72 anos, e 57% dos casos ocorreram em mulheres com menos de 50 anos sendo 98% em mulheres com idade inferior a 65 anos. A taxa de sobrevivência global foi alta, com apenas 12% das pacientes morrendo como resultado de seus CE. No entanto, 61% desenvolveram um segundo câncer primário, e a maioria (54 de 75) eram portadoras de CCR. Em 15% dessas mulheres, mais de dois cânceres primários também foram diagnosticados.

Outra análise de sobrevivência realizada em um estudo caso-controle de 50 mulheres com CE associado à SL (com base na análise de mutação ou no atendimento aos critérios Amsterdam II) pareados a casos esporádicos por idade no diagnóstico e estágio FIGO6 mostrou não haver diferença significativa na histologia do tumor. A maioria dos tumores era adenocarcinoma endometriode (92% para o grupo de estudo e 88% para o grupo controle). A taxa de sobrevivência cumulativa global em 5 anos foi de 88% para pacientes com CE associado à SL e 82% para pacientes com CE esporádico ($p = 0,59$) (TANGJITGAMOL; KITTISIAM; TANVANICH, 2017).

Embora haja consenso de que os CCR com alto MSI estejam associados a um prognóstico mais favorável, o impacto clínico-patológico do MSI em CE não é claro. A implicação para tumores com MSI alto resultantes da SL é ainda menos clara, pois a maioria dos estudos é realizada em pacientes



com tumores esporádicos com alto MSI (POWELL, 2017).

Estudo retrospectivo em 473 pacientes com CE classificaram 93 (20%) dos tumores como MSI-alto. A sobrevida livre de doença foi melhor em comparação com tumores MSI-negativos (taxa de risco [HR] = 0,3; intervalo de confiança de 95% [CI] = 0,2–0,7) (CUI et al., 2020). Li et al. (2020) numa pequena série de 65 casos de CE tipo endometriode esporádico primário estágio I e II encontraram 11 dos 65 casos com MSI alto.

Há relatos conflitantes sobre a associação de CE com MSI alto em relação ao grau, estágio e desfecho clínico. Enquanto alguns estudos não associam sobrevida livre de doença, status de MSI ou prognóstico negativo para mulheres com tumores com MSI alto, 19 estudos, entretanto, mostraram sobrevida melhor (KANOPIENE et al., 2014)

Quando comparados com os casos microssatélite-estáveis (MS), os tumores com MSI alto eram significativamente mais propensos a serem pouco diferenciados (50% vs 9%; $p = 0,003$). A taxa de sobrevida livre de doença em 5 anos de casos de MSI alta foi de 63% em comparação com 96% para os controles de EM ($p = 0,0004$). Arabi et al. (2019) analisaram 446 casos de CE coletados prospectivamente e, não encontrou associação entre CE tipo endometriode com alto MSI e sobrevida livre de doença (HR = 0,951; IC 95% = 0,554–1,635) ou sobrevida global (HR = 1,011; IC 95% = 0,688–1,48).

Para indivíduos com mutações de linhagem germinativa hMLH1 e hMSH2 documentadas, o risco de CE ao longo da vida é estimado entre 40 a 60%. Um estudo avaliou especificamente o risco de câncer em mulheres com mutações de hMSH⁶. O risco cumulativo de câncer endometrial foi de 71% aos 70 anos de idade. Os riscos de outros cânceres na SL são menores e incluem câncer de pelve renal, ovário, estômago, intestino delgado e ureter (VASEN et al., 2013).

6.2 COMPARANDO O CESP COM O CE DA SL

6.2.1 Comparação Clínica e Histológica da SL de MSI alto versus CESP

A maioria das pesquisas sobre CE com MSI alto se concentrou em tumores esporádicos, assim, a relevância para a SL não ficou bem estabelecida. Broaddus et al. (2006) compararam 3 grupos com características patológicas diferentes: (A) 26 casos de CESP com MSI alto; (B) 42 casos de CESP diagnosticado com idade inferior a 50 anos e (C) 50 casos de CE associado à SL e com alto MSI. Na série (C) com SL, 78% foram diagnosticados como estágio I, 10% como estágio II e 12% com doença em estágio III ou IV.

Em comparação aos CESP com MSI alto e aos casos CESP com menos de 50 anos, grupo (A) e (B) não houve diferença significativa na invasão do miométrio, presença de invasão do espaço

⁶ Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO): estadiamento cirúrgico do CE que inclui o estudo da extensão da doença no útero, a profundidade de invasão miometrial, da citologia do líquido peritoneal e dos linfonodos pélvicos e para-aórticos.



linfovascular e estadiamento.

O subtipo histológico dos tumores provou ser a diferença mais marcante entre esses três grupos. Dois grupos — (B) o esporádico de mulheres com idade menor que 50 anos e (A) o de metilação esporádica de MLH1 — eram quase inteiramente compostos por tumores com histologia endometriode (41/42, 97,6% e 25/26, 96,2%, respectivamente). No entanto, o tipo endometriode no CE associado à SL (C) contou apenas com 43/50 (86%), sendo o restante distribuídos em carcinoma papilífero seroso, carcinoma de células claras e tumores Müllerianos mistos malignos.

Embora na população geral o CE não endometriode seja tipicamente diagnosticado em mulheres mais idosas, com idade média de 65 a 68 anos, a idade média de diagnóstico dos tumores não endometrioides nas pacientes com SL, neste estudo, foi de 46,4 anos, semelhante à idade média do diagnóstico de todos os CE na SL (46,8 anos). Curiosamente, todos os tumores não endometrioides neste estudo ocorreram em pacientes com mutações de hMSH2. Juntos, quase 25% dos pacientes com SL apresentaram achados patológicos para os quais a radioterapia ou a quimioterapia adjuvante seriam indicadas (BROADDUS et al., 2006).

7 TRIAGEM E PREVENÇÃO PARA INDIVÍDUOS COM SL

O diagnóstico da SL em pacientes com câncer e seus parentes que ainda não desenvolveram uma malignidade é importante para que o rastreamento e a prevenção individual possam ser realizados. Lindor et al. (2016) compilaram uma revisão de recomendações para o cuidado de indivíduos com SL (Quadro 4).

Quadro 4 – Opções de triagem e prevenção recomendadas para mulheres com SL

Intervenção	Recomendação	Follow-up
Colonoscopia	A partir de 20–25 anos ou 10 anos antes da idade do indivíduo mais jovem com diagnóstico de câncer na família. Para famílias MSH6, começar aos 30 anos	A cada 1–2 anos
Amostra endometrial	A partir dos 30–35 anos	Anual
Ultrassonografia Transvaginal (UTV)	A partir dos 30–35 anos	Anual
Urinalise com citologia	A partir dos 25–35 anos	A cada 1–2 anos
História e exame físico	A partir dos 21 anos	Anual
Histerectomia com	Discutir como opção profilática após	



Salpingooforectomia bilateral (SOB)	prole completa	*
--	----------------	---

Fonte: LINDOR et al. (2016).

* Nota da autora: neste caso, as pacientes submetidas à histerectomia e SOB profiláticas devem ser acompanhadas obedecendo às necessidades vinculadas aos órgãos remanescentes e que o follow-up já esteja indicado.

Pacientes com câncer associado à SL têm alto risco ao longo da vida para uma segunda malignidade e devem ser aconselhados quanto à triagem disponível e às medidas preventivas. Por exemplo, as sobreviventes de CE associado à SL devem ser submetidas à triagem de CCR. Da mesma maneira, mulheres com SL que apresentem CCR como tumor sentinela, deve-se orientar o rastreamento de CE.

Pode ser oferecido UTV, biópsia endometrial ou histerectomia com SOB profiláticas se a fertilidade não for mais desejável. Os membros da família que ainda não foram diagnosticados com câncer devem ser submetidos à triagem para CE e CCR, e também, podem se beneficiar da histerectomia com SOB profilática (LINDOR et al., 2016).

7.1 TRIAGEM DO CE

Os dados para o rastreamento do CE não são tão convincentes por várias razões: baixa prevalência da doença na população em geral; presença de sintomas precoces, como sangramento vaginal; e altas taxas de sobrevida para doença precoce. Não existem programas de rastreamento de CE para a população em geral, assim, dados básicos sobre sensibilidade e especificidade para rastreamento na população geral não estão disponíveis (MEYER; BROADDUS; LU, 2009). Como exemplo, Cornou et al. (2016) avaliou a UTV e a medição da espessura endometrial em populações de alto risco e relataram que a triagem teve uma alta taxa de falsos-positivos.

Meyer et al. (2019) analisou 41 mulheres (35 na pré-menopausa e 6 na pós-menopausa) diagnosticadas com SL por mutação genética ou preenchendo os critérios de Amsterdã. O estudo analisou UTVs anuais e nível sérico de CA-125 para triagem de malignidades ginecológicas. Após acompanhamento médio de 5 anos, 17 dentre 179 UTVs (9,5%) sugeriram avaliação adicional por meio de amostragem endometrial. A partir disso, apenas 3 lesões pré-malignas foram descobertas (17,6%). Um CE incidental foi detectado após a manifestação dos sintomas clínicos (MEYER; BROADDUS, LU, 2009).

Similarmente, Helder-Woolderink et al. (2013) realizaram um estudo de triagem com UTV em mulheres com SL ou descendentes de famílias com critérios para SL. O período do estudo incorporou 825,7 anos de risco. Foram notificados apenas dois casos de CE; ambos com sintomatologia, em oposição ao identificado na UTV de triagem. Não foi encontrado um estudo que avaliasse a eficácia da biópsia endometrial prospectiva como ferramenta isolada de triagem para mulheres com SL.



No entanto, Lu & Daniels (2013), realizaram um estudo sobre a combinação de amostragem endometrial e ultrassonográfica em 175 mulheres com mutações germinativas em MLH1, MSH2 ou MSH6. Embora não tenha havido diferença significativa nos resultados a longo prazo - nas 11 pacientes com CE detectados por rastreamento em comparação com 83 mulheres das mesmas famílias que foram diagnosticadas com CE detectado por sintomas - o estudo revelou redução de estágio no momento do diagnóstico, com 7% das mulheres no grupo de vigilância apresentando doença em estágio III/IV vs 17% das mulheres que apresentaram sintomas.

Em suma, apesar da falta de evidências dos métodos atuais de triagem para CE, mulheres com SL tem um risco aumentado de CE e, geralmente, o desenvolvem em uma idade mais jovem, fase que pode ser mais difícil reconhecer o sangramento como um sinal de alerta.

Além disso, a UTV pode ser útil na identificação de anormalidades ovarianas já que também estas mulheres apresentam risco de CO ao longo da vida de 6 a 12%.

Sendo assim, o rastreamento é uma opção razoável. Por essas razões, UTV e biópsia endometrial são atualmente oferecidas para mulheres com SL e recomendadas anualmente para mulheres com idade entre 30 e 35 anos. Essa recomendação é baseada no consenso de especialistas, mas, dada a escassez de dados, mais estudos avaliando ultrassom, biópsia endometrial ou estudos avaliando a possibilidade de inclusão de novas técnicas de triagem para CE são necessários (HELDER-WOOLDERINK et al., 2013).

7.2 TRIAGEM DO CCR

A colonoscopia é o melhor método de rastreamento para CCR. Perrod, Rahmi & Cellier (2021) relataram que indivíduos de famílias com SL submetidos a triagem prospectiva (colonoscopia ou enema baritado) tiveram redução em 62% na incidência de CCR invasivo em comparação com indivíduos das mesmas famílias que não receberam triagem de rotina. O acompanhamento subsequente mostrou que o grupo com rastreamento prospectivo de CCR também reduziu a mortalidade em aproximadamente 65%.

As recomendações atuais para rastreamento de CCR em indivíduos com mutações conhecidas ou suspeitas é a colonoscopia a cada 1 ou 2 anos, começando na idade de 20 a 25 anos (ou 30 anos em famílias com mutações hMSH6 conhecidas) (WELLS; WISE, 2017). A idade para iniciar a triagem é maior para famílias com mutações hMSH6. Evidências sugerem que a idade de início de tais indivíduos é, em média, 10 anos mais tarde do que com mutações nos outros genes associados à SL (PERROD; RAHMI; CELLIER, 2021). Além disso, a maioria dos dados sobre a incidência de CCR e a redução da mortalidade após triagem, nesta população de alto risco, é coletada usando colonoscopia para triagem, o que justifica a consolidação desse exame (WELLS; WISE, 2017).



8 CIRURGIA PROFILÁTICA

Schmeler et al. (2006) confirmaram a eficácia da histerectomia profilática na redução da incidência de CE em uma coorte de mulheres com mutação documentada na linhagem germinativa em um dos genes de reparo de incompatibilidade de DNA associados à SL. Neste estudo, 61 mulheres submetidas à histerectomia profilática foram pareadas com 210 mulheres não submetidas à cirurgia de redução de risco. Nenhuma das submetidas à histerectomia profilática desenvolveu CE em comparação com 33% das mulheres do grupo de comparação. Assim, mulheres com SL devem se submeter à histerectomia e SOB profilática como uma estratégia de prevenção razoável.

A idade média de diagnóstico CE em pacientes com SL é de 50 anos. Como os indivíduos com SL têm maior risco de CE em uma idade mais jovem do que a população em geral, recomenda-se que a cirurgia profilática seja realizada depois que a mulher não desejar mais a fertilidade (ETCHEGARY et al., 2015). Após a conclusão da gravidez, as mulheres podem realizar uma laparotomia tradicional (histerectomia abdominal) ou uma laparoscópica. (SCHMELER et al., 2006). Além disso, mulheres portadoras de SL com CCR podem optar por fazer este procedimento em combinação com a cirurgia do cólon (KALAMO et al., 2020).

Devido ao risco de malignidade oculta no endométrio ou nos ovários, no momento da cirurgia profilática, a biópsia endometrial pré-operatória deve ser realizada e, caso seja necessário, estadiamento, apoio cirúrgico com um cirurgião oncológico deve ser providenciado. Além disso, a análise patológica intraoperatória do endométrio e dos ovários é considerada vantajosa (SCHMELER et al., 2006).

9 DISCUSSÃO

Apesar do CE ser menos prevalente em nosso país, ao contrário de países com alto IDH, há uma tendência de aumento de novos casos, em escala global, muito por conta do crescente aumento da obesidade e do sedentarismo na população, fatores marcantes de risco e comprovadamente importantes e vinculados à doença. Contudo, esses fatores têm uma associação maior com os CESP, cuja fisiopatologia se associa, na maioria das vezes, ao hiperestrogenismo, resultado da conversão periférica de androstenediona em estrona, que nas obesas advém, em larga escala, do tecido adiposo.

Ao contrário da prevalência do CESP, o CE da SL corresponde a 3% de todos os casos de CE. Sua patogênese decorre da mutação de genes de linhagem germinativa, herdados de forma autossômica dominante, cuja função é codificar enzimas responsáveis pelo sistema de reparo de erros do sequenciamento genético. Com isso, se perde a função de corrigir os DNAs modificados, não eliminando a formação de células atípicas, que se multiplicam com erros e geram diversos tumores primários. Os mais comuns são o CE e o CCR e, por sua vez, os menos prevalentes são o CO, o da pelve renal e o de estômago.



Mulheres com SL têm alto risco de CE, além de outros tumores primários ao longo da vida. Assim, é primordial que em pacientes com CE haja razoável suspeição ao obter informações da história pessoal e familiar ao avaliar, para que um diagnóstico adequado e oportuno possa ser feito. O oposto também deve ser considerado, mulheres em acompanhamento ginecológico habitual devem ser submetidas a uma anamnese detalhada para avaliar suspeitas dignas de investigação.

Embora seja pequena a prevalência de SL nas pacientes com CE, 6 em 10 pacientes com SL apresentarão CE. Isso revela a importância da necessidade da vigilância ativa em pacientes com diagnóstico ou história familiar de tumores que preencham os critérios de SL. A prevalência relativa de CCR é maior que a do CE. Por sua vez, o CE, por ser uma patologia exclusivamente relacionada ao sexo feminino, sua proporção absoluta é ligeiramente menor. Entretanto, alguns trabalhos já mostram que essa proporção supera ao CCR na SL em pacientes femininos.

Além disso, ao contrário dos CESP, o CE da SL é mais frequente em mulheres com idade mais precoce. O CE do Lynch se comporta, muitas vezes, como um tumor sentinela em indivíduos com menos de 50 anos, em mais da metade dos casos, fase em que a mulher pode se encontrar ainda na menacme. Diante disso, o sangramento uterino anormal, um dos principais sintomas sinalizadores do CE, pode não ser percebido ou mesmo confundido com outras causas mais frequentes nesta faixa etária, diferente da mulher menopausada, em que aparecimento de sangramento vaginal a leva a procurar um médico. Isso perturba o diagnóstico, pois o torna mais difícil ou tardio, aumentando a chance de progressão da doença, propiciando um estadiamento tardio no momento do diagnóstico, o que agrava a condição e o prognóstico.

Cumprido ressaltar que apesar do CE endometriode, ou tipo 1, ser o mais prevalente nos CESP, na SL ele reduz sobremaneira em proporção, em detrimento dos subtipos mais agressivos, como o seroso e o de células claras, que aumentam ligeiramente em prevalência nessa população, especialmente naqueles com mutações em hMSH2. O aumento dos subtipos histológicos mais agressivos e a dificuldade do diagnóstico diante dos fatores de confusão, devido a precocidade da idade (média de 46 anos) de aparecimento do CE em relação aos outros tipos de cânceres da SL, nos remete, e corroboram a necessidade da implementação de protocolos consistentes no que tange o rastreio, a triagem e na implementação de medidas profiláticas do CE em paciente com SL.

Algumas medidas de profilaxia e triagem avaliadas na literatura e determinadas em alguns protocolos baseados em consenso de especialistas (nível D) consideram a profilaxia cirúrgica após prole completa (HTA e SOB); na triagem existem a UTV isolada ou associada a biópsia endometrial. Os estudos mostraram que a triagem com UTV associado à biópsia endometrial, apesar de não haver diferença significativa a longo prazo, reduz o estágio do CE no momento do diagnóstico. Sendo assim, comparativamente, a UTV com biópsia adicional podem ser meios úteis para o diagnóstico precoce, o que permitiria, além do aumento da expectativa de vida, tratamentos menos invasivos e agressivos. Tal



dado contribui para a redução da gravidade e consequentes complicações cirúrgicas. Além disso, diminui a necessidade de terapia adjuvante (quimioterapia e radioterapia) - tratamento vigente nos estádios endometrioides mais avançados e nos subtipos do tipo 2 (seroso e de células claras) - portanto, com efeitos nocivos e que sabidamente, agregam sequelas físicas e reduzem a qualidade de vida, incluindo a sexual. A UTV isoladamente não foi eficiente para a triagem precoce de CE assintomático, apesar de ter mostrado detecção aceitável de lesões pré malignas. A biópsia endometrial isoladamente não se mostrou eficaz no rastreio.

A despeito disso, estudos relacionados ao CE na SL são escassos, limitados e, não raro, apresentam um "n" pequeno se comparados à quantidade de estudos e evidências na literatura a respeito do CCR na SL, principalmente no que tange à triagem, prevalência e características histopatológicas no CE em SL. Em relação ao rastreio de CCR, a colonoscopia está consolidada, primeiro porque mostrou-se eficaz e porque a maioria dos estudos se concentraram nesse método de rastreio. A exemplo do rastreio do CCR, a análise prospectiva da triagem do CE pode ser uma ferramenta útil. Entretanto, estudos que indiquem a melhor forma de avaliação precisam ser realizados procurando um 'n' considerável a despeito dos demais estudos vigentes.

O diagnóstico da SL é bem estabelecido na literatura e apresenta diretrizes bem consolidadas para auxiliar o diagnóstico na suspeita. Os mais recentes são, o critério de Amsterdam II e o de Bethesda, que consistem na avaliação do heredograma familiar, sendo que este último considera o estudo histológico do tumor. Esses testes fornecem uma etapa intermediária antes de realizar a análise de mutação da linhagem germinativa na avaliação de indivíduos com malignidades relacionadas à SL. Eles podem descartar a SL nesses pacientes, simplificar e reduzir os custos com os testes genéticos, visando genes específicos em indivíduos com resultados positivos. Identificar uma mutação genética específica no caso índice permitiria que os membros de sua família fossem submetidos a testes genéticos preditivos direcionados para a mesma mutação, o que torna o processo menos oneroso.

Além disso, por se comportar como um tumor sentinela em mais de 50% dos casos na SL, a confirmação da SL no momento do diagnóstico do CE pode ser uma abordagem que resulte em um bom custo-benefício na condução clínica. Notadamente, porque a mortalidade do CCR é muito maior do que a do CE.

O diagnóstico da SL oferece a oportunidade de utilizar estratégias de triagem e prevenção que podem diminuir a incidência e a mortalidade dos cânceres associados. Pesquisas adicionais urge para indicar estratégias de prevenção e avaliar, como supracitado, o efeito da cirurgia profilática na sobrevida. Enquanto isso, devemos recomendar que indivíduos diagnosticados com SL, sejam aconselhados a seguir as recomendações atuais de triagem, baseadas em consenso de especialistas, e tenham a opção de cirurgia profilática.

Ainda que estudos de vários grupos internacionais estejam se concentrando em CEs



relacionados à SL, pesquisas sobre essa entidade continuam a buscar o conhecimento necessário no intuito de obter a maior eficiência da triagem, no tratamento, e no acompanhamento destas pacientes. Há uma real defasagem, com prejuízo no diagnóstico clínico-patológico da CE na SL por conta das informações, apreensão dos renovados e atuais conceitos genéticos, bem como as características clínico-patológicas do CE relacionadas à SL.

É bem provável que o câncer ginecológico vá predominar no futuro próximo. Portanto, essa doença não pode mais ser vista como até então tem sido.

10 CONCLUSÃO

Embora a SL e o CCR, na SL, permaneçam como doenças histórica e permanentemente estudadas, e bem evidenciadas, suas presenças na literatura e o foco na pesquisa do CE na SL ainda está em fase embrionária. Isso se deve ao pequeno número de estudos consistentes e do baixo nível de evidência de recomendações em relação ao rastreamento ideal, e por conseguinte, detecção e tratamento precoces conclusivos.

Estudos devem ser estimulados para melhor compreensão dessa entidade. A discrepância na qualidade e quantidade de informação entre CCR e CE na SL mostra o quão distante a pesquisa no campo da ginecologia oncológica está. Consensos já mostram associação prognóstica do MSI na CCR, diferentemente, esta informação não é clara no CE, o que corrobora a necessidade de estudos mais equânimes.

Considerando a alta taxa de incidência, idade precoce de apresentação, em relação aos demais cânceres primários na SL — o que viabiliza o diagnóstico precoce tanto do próprio CE, quanto dos demais cânceres na SL como caso índice familiar —, identificar uma mutação genética específica em paciente com CE permitiria que os membros de sua família fossem submetidos a testes genéticos preditivos direcionados para a mesma mutação.

Apesar da pouca evidência na literatura, até que um protocolo mais consistente, mostrando eficiência e custo-benefício, as pacientes com SL precisam ser informadas sobre as possíveis formas de rastreamento e de sua limitação, como também, sejam bem esclarecidas acerca do papel da cirurgia profilática. Ainda que estudos descrevam alta taxa de falsos-positivos no rastreamento isolado da medição da espessura endometrial em populações de alto risco, a UTV e a biópsia endometrial associadas mostraram redução do estágio do CE no momento do diagnóstico. Apesar de serem métodos baseados em consenso de especialistas, são atualmente oferecidas para mulheres com SL e recomendadas anualmente naquelas com idade entre 30 e 35 anos.

Além disso, até aqui, a sincronidade de CO e CE não são suficientes para justificar a testagem genética da SL, a não ser que haja uma história familiar positiva.

Diante da escassez de dados, mais estudos avaliando ultrassom, biópsia endometrial ou estudos



avaliando a possibilidade de inclusão de novas técnicas de triagem para CE são necessários. A construção dessas medidas visa, sobretudo, a consolidação de políticas públicas, no sentido de oferecer à sociedade um modelo capaz de melhorar o diagnóstico por rastreamento, o tratamento, e por conseguinte, a sobrevida e a qualidade de vida aos indivíduos afetados por essa condição.



REFERÊNCIAS

- AHADOVA, A. et al. Three molecular pathways model colorectal carcinogenesis in Lynch syndrome. *Int J Cancer*, [s. l.], v. 143, n. 1, jul. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29424427/>. Acesso em: 06 fev. 2022.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. About Endometrial Cancer. [S. l.], 2019. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/about.html>. Acesso em: 07 fev. 2022.
- ARABI, A. et al. Impact of microsatellite instability (MSI) on survival in high grade endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology*, [s. l.], v. 113, n. 2, maio 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19275958/>. Acesso em: 06 fev. 2022.
- BANNO, K. et al. Hereditary Endometrial Cancer: Lynch Syndrome. *Curr Obstet Gynecol Rep*, New York, n. 2, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13669-012-0029-0>. Acesso em: 06 fev. 2022.
- BARTLEY, A. N. et al. Identification of cancer patients with Lynch syndrome: clinically significant discordances and problems in tissue-based mismatch repair testing. *Cancer Prev Res (Phila)*, [s. l.], v. 5, n. 2, fev. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22086678/>. Acesso em: 06 fev. 2022.
- BOLAND, C. R.; LYNCH, H. T. The History of Lynch Syndrome. *Fam Cancer*, [s. l.], v. 12, n. 2, jun. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3720817/>. Acesso em: 06 fev. 2022.
- BROADDUS, R. R. et al. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer*, [s. l.], v. 106, n. 1, jan. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16323174/>. Acesso em: 06 fev. 2022.
- COHEN, S. A. Current Lynch Syndrome Tumor Screening Practices: A Survey of Genetic Counselors. *J. Genet. Couns*, [s. l.], v. 23, n. 1, fev. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23674164/>. Acesso em: 06 fev. 2022.
- CORNOU, C. et al. Screening and diagnosis of endometrial cancer in Lynch syndrome. *World J Obstet Gynecol*, [s. l.], v. 5, n. 4, nov. 2016. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/2218-6220/full/v5/i4/218.htm>. Acesso em: 06 fev. 2022.
- CUI, M. et al. Implication of Microsatellite Instability in Chinese Cohort of Human Cancers. *Cancer Management and Research*, [s. l.], v. 12, out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33116883/>. Acesso em: 06 fev. 2022.
- DILLON, J. L. et al. Universal screening for Lynch syndrome in endometrial cancers: frequency of germline mutations and identification of patients with Lynch-like syndrome. *Hum Pathol*, [s. l.], v. 70, dez. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29107668/>. Acesso em: 06 fev. 2022.
- ETCHEGARY, H. et al. Decisions about prophylactic gynecologic surgery: a qualitative study of the experience of female Lynch syndrome mutation carriers. *Hered Cancer Clin Pract*, [s. l.], v. 13, n. 10, mar. 2015. Disponível em: <https://hccpjournals.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13053-015-0031-4>. Acesso em: 06 fev. 2022.
- HELDER-WOOLDERINK, J. M. et al. The additional value of endometrial sampling in the early



detection of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Gynecol Oncol*, [s. 1.], v. 131, n. 2, nov. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23769810/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

INCA — INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 06 fev. 2022.

KALAMO, M. H. et al. Factors associated with decision-making on prophylactic hysterectomy and attitudes towards gynecological surveillance among women with Lynch syndrome (LS): a descriptive study. *Familial Cancer*, [s. 1.], v. 2, abr. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31997047/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

KANOPIENE, D. et al. Impact of microsatellite instability on survival of endometrial cancer patients. *Medicina*, [s. 1.], v. 50, n. 4, set. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25458958/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

KAYA, M. et al. Validation of microsatellite instability histology scores with Bethesda guidelines in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Can Res Ther*, [s. 1.], v. 13, n. 2, abr./jun. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643760/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

LI, K. et al. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int*, [s. 1.], v. 20, n. 16, jan. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31956294/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

LIM, Y. K. et al. Survival outcome of women with synchronous cancers of endometrium and ovary: a 10 years retrospective cohort study. *J Gynecol Oncol*, [s. 1.], v. 22, n. 4, dez. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22247800/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

LINDOR, N. M. et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA*, [s. 1.], v. 296, n. 12, set. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17003399/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

LU, K. H.; DANIELS, M. Endometrial and Ovarian Cancer in Women with Lynch syndrome: Update in Screening and Prevention. *Fam Cancer*, [s. 1.], v. 12, n. 2, jun. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23765559/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

LYNCH, H. T. et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nat Rev Cancer*, [s. 1.], v. 15, n. 3, mar. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25673086/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

MEYER, L. A.; BROADDUS, R. R.; LU, K. H. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control*, [s. 1.], v. 16, n. 1, jan. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19078925/>. Acesso em: 06 jan. 2022.

MOREIRA, L. et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA*, [s. 1.], v. 308, n. 15, out. 2012. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1383232>. Acesso em: 06 fev. 2022.

NCCN — NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Uterine Neoplasms. NCCN Guidelines, out. 2017.



PERROD, G.; RAHMI, G.; CELLIER, C. Colorectal cancer screening in Lynch syndrome: Indication, techniques and future perspectives. *Dig Endosc*, [s. l.], v. 33, n. 4, maio 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314431/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

POWELL, M. A. Immunohistochemistry to determine mismatch repair-deficiency in endometrial cancer: the appropriate standard. *Editorials*, [s. l.], v. 28, n. 1, ja. 2017. Disponível em: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)31937-4/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)31937-4/fulltext). Acesso em: 06 fev. 2022.

ROSA, R. C. A. et al. Lynch syndrome identification in a Brazilian cohort of endometrial cancer screened by a universal approach. *Gynecol Oncol*, [s. l.], v. 159, n. 1., out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694065/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

RYAN, N. A. J. et al. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med*, [s. l.], v. 21, n. 10, out. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31086306/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

SCHMELER, K. M. et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*, [s. l.], v. 354, n. 3, jan. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16421367/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

SEHGAL, R. et al. Lynch Syndrome: An Updated Review. *Genes (Basel)*, [s. l.], v. 5, n. 3, jun. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24978665/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

STRAFFORD, J. C. Genetic Testing for Lynch Syndrome, an Inherited Cancer of the Bowel, Endometrium, and Ovary. *Rev Obstet Gynecol*, [s. l.], v. 5, n. 1, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3349923/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

TANGJITGAMOL, S.; KITTISIAM, T.; TANVANICH, S. Prevalence and prognostic role of mismatch repair gene defect in endometrial cancer patients. *Tumor Biology*, [s. l.], v. 39, n. 9, set. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28946809/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

VASEN, H. F. et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology*, [s. l.], v. 110, n. 4, abr. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8612988/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

WANG, Y. et al. Lynch syndrome related endometrial cancer: clinical significance beyond the endometrium. *J Hematol Oncol*, [s. l.], v. 6, n. 22, mar. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23531335/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

WEISSMAN, S. M. et al. Identification of individuals at risk for Lynch syndrome using targeted evaluations and genetic testing: National Society of Genetic Counselors and the

Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer joint practice guideline. *J Genet Couns*, [s. l.], v. 21, n. 4, ago. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22167527/>. Acesso em: 06 fev. 2022.

WELLS, K.; WISE, P. E. Hereditary colorectal cancer syndromes. *Surg Clin N Am* 97, [s. l.], 2017.

WOLF, A. I.; BUCHANAN, A. H.; FARKAS, L. M. Historical review of Lynch syndrome. *J. Coloproctol.* (Rio J.), [s. l.], v. 33, n. 2, abr./jun. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jcol/a/YkSszNxGjZT47FbTmSdtjPH/?lang=en>. Acesso em: 06 fev. 2022.



YOSHIDA, A. et al. Hiperplasia endometrial e câncer do endométrio. *Femina*, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 6–19, 2020.