

---



---

**Artigo Original / Original Article**


---

## IMPORTÂNCIA E CARACTERIZAÇÃO DO CARCINOMA GÁSTRICO EM FAMÍLIAS COM DIAGNÓSTICO OU SUSPEITA DE SÍNDROMA DE LYNCH

I. ROSA<sup>1,2</sup>, I. CLARO<sup>1,3</sup>, P. LAGE<sup>1,3</sup>, S. FERREIRA<sup>1,3</sup>, I. FRANCISCO<sup>4</sup>, P. RODRIGUES<sup>3</sup>, A. SUSPIRO<sup>1,3</sup>, P. CHAVES<sup>5</sup>, C. ALBUQUERQUE<sup>4</sup>, C. NOBRE-LEITÃO<sup>1,4</sup>

### Resumo

**Introdução:** A Síndrome de Lynch (SL) confere um risco elevado para carcinoma do cólon e recto, mas também para outros tumores. Não é consensual se o carcinoma gástrico (CG) deve ser incluído no seu espectro, sobretudo em países com incidência elevada para esta neoplasia.

**Objectivos:** Em famílias com diagnóstico ou suspeita de SL e na presença de CG, caracterizar estes tumores e compará-los com um grupo de CG esporádicos.

**Métodos:** Foram incluídos 25 doentes pertencentes a 20 famílias com diagnóstico ou suspeita de SL, nos quais se obteve confirmação histológica do CG. As famílias cumpriam: Critérios de Amesterdão (n=12); Critérios de Bethesda (n=2) ou Critérios de Amesterdão apenas se considerado o CG (SL atípica; n=6). No grupo dos esporádicos, incluíram-se 58 doentes consecutivos com CG. Analisaram-se: sexo, idade de diagnóstico, localização, tipo histológico, grau de diferenciação, estágio e tratamento cirúrgico do CG. No grupo com SL, efectuou-se análise mutacional para os genes *MLH1* e *MSH2* por DGGE/MLPA e sequenciação directa.

**Resultados:** Os doentes com CG em SL eram mais jovens, tendo os CG sido mais frequentemente detectados em fase precoce e submetidos a cirurgia de intenção curativa (p=0,045). O carcinoma mucocelular foi mais frequente nos CG esporádicos e o mucinoso nos associados à SL (p=0,014). O diagnóstico genético foi inconclusivo em todas as famílias com SL atípica testadas e positivo em 73% das famílias com SL clássica (p=0,02). Registaram-se mais frequentemente outros tumores do espectro nos doentes com CG pertencentes a famílias com mutação identificada (p=0,002) e nenhum ocorreu nos casos de SL atípica (p=0,009).

**Conclusões:** Um subgrupo de doentes com CG pertencentes a famílias com SL apresentou características que favorecem, de forma significativa, a inclusão desta neoplasia no seu espectro tumoral. Nas famílias com SL atípica, a presença de CG não parece contribuir para a confirmação do diagnóstico desta entidade. Seria útil identificar marcadores que indicassem quais os CG que com maior probabilidade pertencerão ao espectro tumoral da SL.

### Summary

**Background:** Lynch Syndrome (LS) is associated with an increased risk of colorectal cancer, but also of other tumours. It remains unsettled if gastric carcinoma (GC) should be included in this spectrum, especially when high-incidence countries for this tumour are considered.

**Aims:** To study GC characteristics in LS families and to compare them with a group of sporadic GC.

**Methods:** 25 patients with histological confirmation of GC, belonging to 20 LS families, were included in the present study. The families fulfilled: Amsterdam criteria (n=12); Bethesda criteria (n=2); Amsterdam criteria only if GC was considered (atypical LS – n=6). In the sporadic group, 58 consecutive patients with GC were included. Sex, age at GC diagnosis, tumour localization, histological type, differentiation and type of surgery were analyzed. In the LS group, mutational analysis for *MLH1* and *MSH2* was performed by DDGE/MLPA and direct sequencing.

**Results:** GC patients in LS were younger and in these cases GC was more frequently detected at earlier stages, and more frequently submitted to curative surgery (p=0.045). Signet-ring cell carcinoma was more common in sporadic GC, while mucinous carcinoma was more frequent in LS (p=0.014). Genetic diagnosis was inconclusive in all atypical LS families studied and positive in 73% of the classical LS families tested (p=0.02). Other tumours of the LS spectrum were more commonly found in patients from families with identified mutations (p=0.002) and in no cases from atypical LS families (p=0.009).

**Conclusions:** A subgroup of patients with GC and LS presented characteristics that strongly suggest GC inclusion in the LS tumour spectrum. In atypical LS families, the presence of GC does not seem to contribute for the diagnosis of this entity. It would be useful to find markers that could distinguish GC cases more likely to be associated with LS.

GE - J Port Gastroenterol 2008; 15: 56-62

(1) Serviço de Gastroenterologia, IPOLFG, EPE, Lisboa, Portugal.  
 (2) Serviço de Gastroenterologia, Hospital do Espírito Santo, Évora, Portugal.  
 (3) Clínica de Risco Familiar, IPOLFG, EPE, Lisboa, Portugal.  
 (4) C.I.P.M., IPOLFG, EPE, Lisboa, Portugal.  
 (5) Serviço de Anatomia Patológica, IPOLFG, EPE, Lisboa, Portugal.

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesse no respeitante a este manuscrito

Recebido para publicação: 31/07/2007  
 Aceite para publicação: 17/04/2008

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Lynch (SL) é uma doença hereditária, autossômica dominante, cujo diagnóstico definitivo se baseia na identificação de mutações germinais em genes de reparação do ADN. Destes, o *MLH1* e o *MSH2* são os mais frequentemente envolvidos, seguindo-se o *MSH6* e, sendo muito raro, o envolvimento de outros genes<sup>(1)</sup>. A sua inactivação condiciona uma perda de fidelidade na replicação do ADN, que se manifesta fenotipicamente pela presença de instabilidade de microssatélites. Este fenómeno consiste num padrão de sequências repetitivas de nucleótidos que se encontra alterado no tecido tumoral, em relação ao tecido não neoplásico e surge porque estas sequências são particularmente susceptíveis a erros na replicação do ADN<sup>(2,3)</sup>.

As famílias a submeter a diagnóstico genético são seleccionadas com base em critérios clínicos estabelecidos internacionalmente, nomeadamente os critérios de Amesterdão, descritos em 1991 e revistos em 1999<sup>(4,5)</sup>. Em alternativa, podem utilizar-se critérios menos restritivos, como os de Bethesda, para seleccionar tumores, sobretudo carcinomas do cólon ou recto, a submeter a pesquisa de instabilidade de microssatélites<sup>(6)</sup>. Se esta for de alto grau, existirá indicação para análise mutacional dos genes envolvidos na SL nos indivíduos portadores desses tumores<sup>(3,6,7)</sup>.

A SL confere um risco elevado de carcinoma do cólon ou recto, mas também de outras neoplasias, não sendo ainda completamente consensual o grupo de tumores a incluir no seu espectro<sup>(8,9)</sup>. Vários trabalhos demonstraram uma incidência aumentada de carcinoma gástrico (CG) nas famílias com SL<sup>(8,10)</sup>, o que conduziu à sua inclusão, em 2004, nos critérios de Bethesda revistos<sup>(11)</sup>.

Na Ásia, dois estudos identificaram o CG como o tumor extra-cólico mais frequente nas famílias com SL<sup>(12,13)</sup>. Na série da Coreia, o risco relativo de CG foi superior nas famílias com mutação identificada, em relação àquelas com diagnóstico genético inconclusivo, o que favorece uma relação causal entre a alteração genética e a carcinogénese gástrica<sup>(12)</sup>. No entanto, sendo a Ásia uma região com incidência elevada de CG, a agregação familiar encontrada pode resultar apenas de factores ambientais comuns, ou do efeito de outras alterações genéticas ainda desconhecidas e independentes da mutação germinal subjacente à SL.

Nos países ocidentais, o CG parece ser, actualmente, o segundo ou terceiro tumor extra-cólico mais frequente na SL. Os dados disponíveis, ao demonstrarem uma incidência aumentada deste tumor e a presença, nalguns casos, de instabilidade de microssatélites que é característica da carcinogénese associada à SL, favorecem a sua inclusão no espectro tumoral desta entidade<sup>(14-16)</sup>.

### Quadro I - Critérios de Amesterdão clássicos.

1. Três ou mais familiares com CCR\* histologicamente confirmado, sendo um deles parente de 1º grau dos outros dois;
2. Pelo menos duas gerações sucessivas afectadas;
3. Pelo menos um dos CCR diagnosticado em idade inferior a 50 anos;
4. Exclusão de polipose adenomatosa familiar do cólon.

\* CCR: carcinoma do cólon ou recto.

### Quadro II - Critérios de Amesterdão modificados.

1. Três ou mais familiares com um tumor do espectro da SL\* histologicamente confirmado (carcinomas do cólon ou recto, endométrio, intestino delgado, ureter e pélvis renal), sendo um deles parente de 1º grau dos outros dois;
2. Pelo menos duas gerações sucessivas afectadas;
3. Pelo menos um dos tumores diagnosticado em idade inferior a 50 anos;
4. Exclusão de polipose adenomatosa familiar do cólon.

\* SL: Síndrome de Lynch.

Portugal apresenta uma incidência de CG superior à da maioria dos países ocidentais e mais próxima da dos países asiáticos<sup>(17,18)</sup>, pelo que os autores procuraram avaliar a importância desta neoplasia nas famílias portuguesas com diagnóstico ou suspeita de SL, caracterizando os tumores encontrados e comparando-os com um grupo de CG esporádicos.

## DOENTES E MÉTODOS

Na Consulta de Risco Familiar de Carcinoma do Cólon e Recto da nossa Instituição eram seguidas, até Fevereiro de 2007, 201 famílias com diagnóstico ou suspeita de SL. Foram incluídas no presente estudo famílias que preenchiam: 1) Critérios de Amesterdão clássicos (Quadro I); 2) Critérios de Amesterdão modificados, se incluíssemos o CG nos tumores do espectro da SL (Quadro II); 3) Critérios de Bethesda (Quadros III e IV) e nas quais foi detectada uma mutação nos genes de reparação do ADN. Identificaram-se 63 doentes com CG, pertencentes a 42 destas famílias. Disponha-se de confirmação histológica do diagnóstico de CG em 25 casos, pertencentes a 20 famílias. Estes 25 doentes correspondem à população incluída no estudo.

As 20 famílias a que pertenciam os indivíduos com CG e SL correspondiam a: 12 famílias que preenchiam Critérios de Amesterdão (13 doentes), 2 famílias que preenchiam critérios de Bethesda e tinham mutação germinal identificada num dos genes de reparação do ADN (3 doentes) e 6 famílias que preenchiam Critérios de Amesterdão modificados apenas se o CG fosse considerado como pertencendo ao espectro da SL (9 doentes). Este último subgrupo será referido como SL atípica, correspon-

**Quadro III - Critérios de Bethesda.**

1. Indivíduos pertencentes a famílias que preenchem os critérios de Amsterdão;
2. Indivíduos com dois tumores do espectro da SL\*, incluindo CCR síncronos e metacrónicos ou tumores extra-cólicos associados\*\*;
3. Indivíduos com CCR e um parente de 1º grau com CCR e/ou tumor extra-cólico associado à SL e/ou adenoma do cólon, um dos tumores diagnosticado antes dos 45 anos e o adenoma antes dos 40;
4. Indivíduos com CCR ou carcinoma do endométrio diagnosticado antes dos 45 anos;
5. Indivíduos com CCR do cólon direito, com padrão indiferenciado (sólido/cribriforme) na histologia, diagnosticado antes dos 45 anos;
6. Indivíduos com CCR com células em anel de sinete (>50%) diagnosticado antes dos 45 anos;
7. Adenomas do cólon diagnosticados antes dos 40 anos.

\* SL: Síndrome de Lynch; CCR: carcinoma do cólon e recto.

\*\* Carcinomas do endométrio, ovário, estômago, intestino delgado, pêlviz renal ou uréter e hepatobiliares.

**Quadro IV - Critérios de Bethesda revistos.**

1. Indivíduos com CCR diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
2. Indivíduos com CCR síncronos ou metacrónicos, ou associação com outros tumores do espectro da SL\*, independentemente da idade.
3. Indivíduos com CCR com características histológicas de instabilidade de microssatélites de alto grau (infiltrado linfocitário, reacção *Crohn-like*, tumores mucinosos ou com diferenciação em "anel de sinete" ou padrão de crescimento medular) diagnosticado em idade inferior a 60 anos.
4. Indivíduos com CCR e um ou mais parentes de 1º grau com um tumor do espectro da SL\*\*, sendo um dos tumores diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
5. Indivíduos com CCR e dois ou mais parentes de 1º ou 2º grau com tumores do espectro da SL, independentemente da idade.

\* SL: Síndrome de Lynch; CCR: carcinoma do cólon e recto.

\*\* Tumores associados à SL incluem CCR, carcinomas do endométrio, estômago, ovário, intestino delgado, vias biliares e pâncreas, ureter e pêlviz renal, cérebro (geralmente glioblastomas) e adenomas de glândulas sebáceas e queratoacantomas (Síndrome de Muir-Torre).

dendo os dois outros subgrupos à SL típica ou clássica. Como grupo controlo, incluíram-se 58 doentes consecutivos seguidos no nosso Instituto no ano 2000, com diagnóstico histológico de CG e sem história familiar de tumores do espectro da SL. Estes doentes constituíram o grupo do CG esporádico.

Para cada um dos grupos, analisaram-se: sexo, idade de diagnóstico do CG, localização do tumor, tipo histológico [segundo a classificação de Laurén<sup>(19)</sup>], produção de muco e grau de diferenciação [classificação da OMS<sup>(20)</sup>], estágio à data do diagnóstico [classificação TNM<sup>(21)</sup>] e intervenção cirúrgica realizada (tipo e intenção: curativa

– gastrectomia total ou parcial; ou paliativa – cirurgia de derivação ou laparotomia exploradora). Em relação à localização, esta foi considerada indeterminada nos casos de tumores extensos, cuja zona de origem no estômago não pôde ser identificada.

**Análise Genética**

Obeve-se consentimento informado dos doentes para colheita de material, tendo como objectivo a realização de estudos genéticos.

Nos casos que apresentaram Critérios de Bethesda efectuou-se pesquisa de instabilidade de microssatélites com recurso aos marcadores de Bethesda, num carcinoma do cólon ou recto, utilizando o *software GeneScan (Applied Biosystems)*<sup>(22)</sup>. Sempre que se verificou a presença de instabilidade de microssatélites de alto grau, bem como nas famílias que preenchiam Critérios de Amsterdão, clássicos e atípicos, procedeu-se a pesquisa de mutações germinais nos genes *MLH1* e *MSH2*.

Para tal, procedeu-se à extracção de ADN a partir da colheita de sangue periférico seguida de amplificação de todos os exões dos genes *MLH1* e *MSH2* por *Polimerase Chain Reaction (PCR)* utilizando os *primers* descritos por Nystrom-Lathi *et al*<sup>(23)</sup> e Wu *et al*<sup>(24,25)</sup>. A análise mutacional foi efectuada por *Denaturing Gradient Gel Electrophoresis (DGGE)*, tendo os produtos amplificados sido analisados num gel de poliacrilamida a 6%, contendo um gradiente desnaturante específico para cada exão. A electroforese foi efectuada a 160V em tampão TAE durante 4 horas e temperatura constante de 60°C. Após a electroforese, os produtos de PCR foram visualizados recorrendo a coloração numa solução de brometo de etídio sob luz ultravioleta. Sempre que as amostras apresentavam um padrão diferente do controlo normal, o que é indicador de uma alteração no ADN, procedeu-se a sequenciação automática recorrendo ao protocolo *Big Dye terminator cycle sequencing Ready Reaction Kits*, num sequenciador automático *ABI Prism 310 Genetic Analyser (Applied Biosystems)*.

Nos casos em que o diagnóstico genético foi inconclusivo utilizando os métodos anteriormente descritos, procedeu-se à pesquisa de grandes deleções por *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)*, de acordo com o protocolo do fabricante. A análise foi por *Genescan (Applied Biosystems)*, tendo-se considerado existir uma grande deleção quando havia uma redução da área relativa do pico, correspondente a um determinado exão, na ordem dos 35-55%. Sempre que se detectou uma deleção envolvendo apenas um exão, procedeu-se a sequenciação do exão em questão, incluindo as regiões flanqueadoras, para exclusão de uma variante na zona de ligação da sonda, que pode originar um falso positivo.

## Análise Estatística

Na análise estatística, utilizaram-se os testes do  $\chi^2$  para correlacionar variáveis dicotômicas e *t* de Student para variáveis contínuas (STATA 8.0).

## RESULTADOS

Os 25 indivíduos do grupo com SL incluídos no estudo corresponderam a 18 doentes do sexo masculino e 7 do sexo feminino, com uma média de idades de 59,3±13,6 anos (30-84). O grupo controlo incluiu 34 indivíduos do sexo masculino e 24 do sexo feminino, com uma média de idades de 65,3±14,8 anos (25-89).

O diagnóstico de CG foi estabelecido em idades mais jovens no grupo com SL (59 vs 65 anos), embora a diferença não tenha atingido significado estatístico ( $p=0,09$ ).

**Quadro V - Características dos Carcinomas Gástricos (CG) esporádicos e associados à Síndrome de Lynch (SL).**

CG	Grupo com SL Nº (%)	Grupo esporádico Nº (%)
<b>Localização:</b>		
Cárdia	1 (4%)	9 (16%)
Fundo	2 (8%)	0
Corpo	6 (24%)	16 (28%)
Antro	11 (44%)	18 (31%)
Indeterminada	5 (20%)	15 (26%)
p=NS		
<b>Histologia *:</b>		
ADC intestinal	15 (60%)	34 (59%)
ADC difuso	8 (32%)	18 (31%)
ADC indeterminado	2 (8%)	6 (10%)
p=NS		
<b>Grau de diferenciação **:</b>		
G1	5 (23%)	5 (9%)
G2	7 (32%)	15 (28%)
G3	10 (45%)	34 (63%)
p=NS		
<b>Estádio TNM:</b>		
I	3 (16%)	7 (14%)
II	6 (32%)	7 (14%)
III	3 (16%)	10 (20%)
IV	7 (37%)	25 (51%)
p=NS		
<b>Cirurgia:</b>		
Com intenção curativa	16 (70%)	26 (45%)
Paliativa ou nenhuma	7 (30%)	32 (55%)
p=0,045		

\* ADC: adenocarcinoma.

\*\* G1: bem diferenciado; G2: moderadamente diferenciado, G3: pouco diferenciado; NS: não significativo.

NOTA: Em relação a alguns doentes não se dispunha de informação relativa ao grau de diferenciação, estágio do tumor e/ou tipo de cirurgia realizada, pelo que o número apresentado não é por vezes coincidente com o total de doentes incluídos no estudo.

Não se encontrou diferença significativa entre as duas populações em relação ao sexo dos doentes com CG.

A localização, características histológicas, estadiamento e tipo de cirurgia realizada nos CG esporádicos e associados à SL encontram-se, de forma global, descritos no Quadro V.

No grupo com SL, os tumores localizaram-se mais raramente no cárdia (4% vs 16% -  $p=NS$ ).

Identificaram-se, nos doentes com CG em SL, 15 ADC de tipo intestinal, 8 de tipo difuso e 2 de tipo indeterminado, não havendo diferença na distribuição global, comparativamente com o grupo esporádico. Quando se consideraram os tumores com produção de muco, mucocelulares e mucinosos (Quadro VI), verificou-se que o carcinoma mucocelular (ou carcinoma de células em anel de sinete) foi mais frequente no grupo dos CG esporádicos (31% vs 16%) e que o carcinoma mucinoso, apesar de raro, ocorreu apenas no grupo da SL (12% vs 0%;  $p=0,014$ ). Não se encontrou diferença significativa no que diz respeito ao grau de diferenciação dos tumores.

Nos doentes com SL, os CG foram diagnosticados, numa maior percentagem de casos, em estádios mais precoces (estádios I e II agrupados: 48% vs 28%;  $p=NS$ ). Ao analisarmos a terapêutica efectuada na totalidade dos doentes, verificámos que os pertencentes a famílias com SL foram mais frequentemente submetidos a cirurgias com intenção curativa (70% vs 45%;  $p=0,045$ ).

Em nenhum doente do grupo com CG esporádico foi diagnosticada outra neoplasia do espectro da SL, enquanto 9 doentes do grupo com SL apresentaram um ou mais desses tumores ( $p<0,001$ ).

Em 6 das 20 famílias a que pertenciam os indivíduos com CG e SL, o diagnóstico genético (DG) está em curso ou ainda não foi iniciado. Nas restantes 14 famílias com DG concluído, só foram detectadas mutações germinais patogénicas naquelas com SL típica, correspondendo a 8/11 famílias (73%). Com efeito, a análise mutacional foi inconclusiva nas 3 famílias com SL atípica testadas. Assim, a probabilidade de se detectar uma mutação foi significativamente superior nos casos de SL típica ( $p=0,02$ ).

Identificou-se uma mutação no *MLH1* em 3 famílias (2 indivíduos com CG testados e portadores da mutação) e no *MSH2* em 5 famílias (4 indivíduos com CG testados e

**Quadro VI - Produção de muco nos Carcinomas Gástricos (CG) esporádicos e associados à Síndrome de Lynch (SL).**

CG	Grupo com SL Nº (%)	Grupo esporádico Nº (%)
<b>Adenocarcinoma</b>		
Mucinoso	3 (12%)	0
Mucocelular	4 (16%)	18 (31%)
Sem produção de muco	18 (72%)	40 (69%)
p=0,014		



portadores da mutação). Salienta-se que nenhum dos doentes com CG pertencentes a estas famílias e submetidos a diagnóstico genético foi negativo para a mutação da família. Não foi possível testar os restantes 4 indivíduos com CG pertencentes a famílias com mutação identificada. Nos 6 indivíduos com DG positivo, o CG foi diagnosticado depois do DG, na sequência da investigação de sintomas, em 4 casos. Realça-se que nenhum indivíduo com DG positivo apresentou CG com padrão mucocelular. Outros tumores do espectro da SL identificaram-se com maior frequência em doentes com CG pertencentes a famílias com mutação identificada, quando comparados com doentes de famílias com diagnóstico genético inconclusivo ( $p=0,002$ ) e em nenhum indivíduo pertencente a famílias com SL atípica comparativamente aos indivíduos pertencentes ao total de famílias com SL típica ( $p=0,009$ ). Dos 9 indivíduos com tumores metacrónicos do espectro da SL, 6 tiveram apenas um tumor para além do CG, 2 tiveram dois outros tumores e 1 teve três outros tumores. Os outros tumores identificados foram carcinomas do cólon ou recto ( $n=7$ ), carcinomas do endométrio ( $n=4$ ), do duodeno ( $n=1$ ) e do urotélio ( $n=1$ ).

## DISCUSSÃO

O diagnóstico da SL baseia-se em critérios clínicos, sobretudo nos pioneiros Critérios de Amesterdão<sup>(4)</sup>. No entanto, nos últimos anos assistiu-se a uma clarificação dos mecanismos moleculares subjacentes a esta entidade. Neste contexto, aceita-se actualmente que o diagnóstico definitivo da SL implica a identificação de uma mutação patogénica num gene de reparação do ADN, responsável pela génese desta entidade<sup>(26)</sup>. Contudo, sabe-se que mesmo com recurso aos meios mais sofisticados de diagnóstico genético existe uma significativa variação na taxa de detecção de mutações germinais patogénicas (45 a 86%)<sup>(27,28)</sup>. Os casos considerados inconclusivos poderão resultar de insuficiência da metodologia aplicada, do envolvimento de outros genes não analisados ou, com menor probabilidade, corresponder a uma associação de tumores esporádicos. Consequentemente, as indicações para vigilância nas famílias que cumprem critérios clínicos continuam a ser aplicadas internacionalmente, quer o DG seja positivo, quer inconclusivo, ou mesmo quando não houve possibilidade de o realizar.

Considera-se a existência de dois tipos de famílias com SL, consoante existam ou não tumores extra-cólicos do espectro associados<sup>(26)</sup>. Com efeito, o risco principal é o de desenvolvimento de carcinoma do cólon ou recto, seguido de carcinoma do endométrio, mas existem outros tumores cuja incidência se encontra significativamente aumentada em relação à população em geral.

Não é consensual a inclusão do CG no espectro tumoral da SL, embora na actualidade ela seja aceite pela maioria dos autores<sup>(29,30)</sup>. Este facto resulta da ocorrência de incidências muito diferentes para este tumor a nível mundial, condicionando por isso uma probabilidade significativa de se encontrarem formas esporádicas de CG em famílias com SL, nos países de incidência elevada.

A literatura referente ao CG no contexto da SL é escassa e seria particularmente útil a detecção de marcadores que possibilitassem identificar os casos que efectivamente pertencem ao espectro. As implicações podem ser extremamente importantes, não somente para o indivíduo em questão, mas também para a sua descendência, sobretudo nos casos em que não existe mutação identificada na família. Por outro lado, existem famílias com agregação de carcinoma do cólon ou recto, suspeitas de SL, em que os critérios clínicos para o seu diagnóstico só seriam preenchidos se considerássemos o CG. Serão estas famílias verdadeiros casos de SL, devendo ser orientadas como tal, em termos de vigilância clínica e de aplicação de DG? Nestes casos, as recomendações actuais implicam a aplicação dos Critérios de Bethesda e somente na presença de um carcinoma do cólon ou recto com instabilidade de microsatélites de alto grau se deverá proceder dessa forma<sup>(11)</sup>.

No presente estudo incluímos 25 doentes com CG pertencentes a famílias com diagnóstico ou suspeita de SL e obtiveram-se resultados que sugerem que alguns destes tumores resultam de uma predisposição para a carcinogénese associada a esta entidade. Tal como foi descrito noutras séries, os CG foram diagnosticados em idade mais jovem nos doentes com SL e estes apresentaram com maior frequência outros tumores do espectro da síndrome, sobretudo em famílias com mutação identificada<sup>(8,12,15)</sup>.

Os nossos resultados possibilitaram também a identificação de características dos CG em SL que não tinham sido descritas previamente. Contrariamente ao trabalho de Aarnio *et al*<sup>(15)</sup>, não houve diferença entre a ocorrência de ADC de tipo intestinal ou difuso no grupo com SL, relativamente ao grupo esporádico, uma vez que o tipo intestinal foi o mais frequente e apresentou uma percentagem sobreponível em ambos os grupos. No entanto, os ADC mucinosos (Figura 1) só foram detectados nos casos pertencentes a famílias com SL e os mucocelulares (Figura 2) foram mais frequentes no grupo esporádico. Esta subdivisão não foi considerada pelos autores finlandeses, mas parece-nos potencialmente importante, uma vez que é consensual que os carcinomas do cólon ou recto associados à SL são mais frequentemente produtores de muco e de tipo mucinoso, comparativamente com os tumores esporádicos<sup>(11)</sup>.

A existir uma relação causal entre a SL e a carcinogénese gástrica, é de esperar que ocorram mecanismos comuns

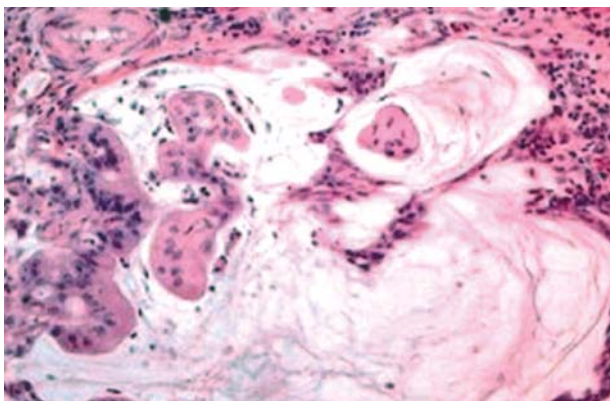


Figura 1 -Adenocarcinoma mucinoso: lagos de muco extra-celular em mais de 50% da área tumoral (coloração: hematoxilina-eosina; ampliação: 40X).

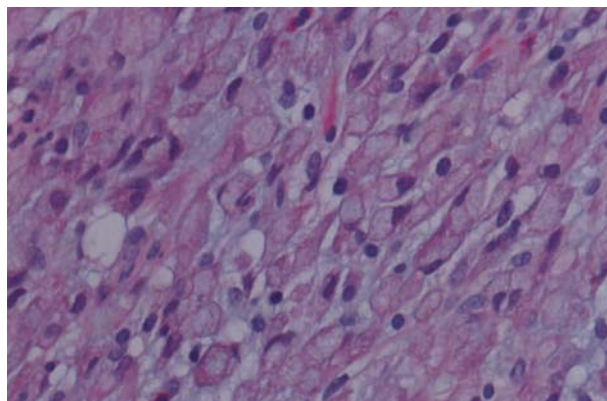


Figura 2 - Adenocarcinoma mucocelular: células tumorais com acumulação intracelular de muco (coloração: hematoxilina-eosina; ampliação: 40X).

aos da carcinogénese intestinal e que, portanto, possam também existir características histológicas semelhantes. Da mesma forma, estes mecanismos comuns poderiam condicionar um prognóstico mais favorável dos CG de tipo mucinoso em SL. Com efeito, sabe-se que os carcinomas do cólon ou recto em SL apesar de serem mais frequentemente pouco diferenciados e apresentarem produção de muco, têm um melhor prognóstico comparativamente com os tumores esporádicos<sup>(31)</sup>. Adicionalmente, no presente estudo, a identificação de CG em estádios mais precoces e mais frequentemente passíveis de cirurgias de intenção curativa, nos doentes com SL, poderá ser outro factor responsável por um eventual prognóstico mais favorável. Contudo, a natureza retrospectiva do trabalho realizado, com inclusão de alguns doentes que foram seguidos noutras Instituições, não permitiu comparar a sobrevivência entre os dois grupos.

Os CG da nossa série foram identificados em famílias com mutações quer no *MLH1*, quer no *MSH2*, conforme descrito na literatura<sup>(14,15)</sup>. O que nos parece de realçar é o facto de não ter sido, até ao presente, identificada qualquer mutação nos genes de reparação do ADN nas famílias que só cumprem Critérios de Amesterdão se os CG forem assumidos como tumores do espectro da síndrome e considerados, portanto, como alternativa a um carcinoma do cólon ou recto no preenchimento dos ditos critérios. Nestas famílias, também não foram identificados tumores síncronos ou metacrónicos nos doentes com CG. Num país com elevada incidência de CG como o nosso, estes casos parecem poder corresponder apenas a tumores esporádicos e não contribuir para a correcta estratificação de risco da família.

Recentemente, um estudo de Gylling *et al*<sup>(16)</sup> identificou características consideradas típicas dos CG associados à SL, nomeadamente uma histologia de tipo intestinal, instabilidade de microssatélites de alto grau, ausência de expressão da proteína correspondente ao gene mutado na

linha germinal, perdas de heterozigotia do gene *APC* frequentes e padrões de inactivação de diversos genes, quer por mutação quer por metilação de regiões promotoras. No nosso estudo, o facto de não dispormos da maioria das peças de CG em SL para análise não nos permitiu avaliar estes dados. No entanto, será interessante, no futuro, verificar se os ADC de tipo mucinoso que surgiram apenas no nosso grupo de CG em SL apresentam também a instabilidade de microssatélites, bem como outras características associadas a esta entidade.

Em resumo, os resultados do presente estudo indicam que um subgrupo de CG pode ser integrado no espectro tumoral da SL. Contudo, deve prosseguir a investigação que possa conduzir à identificação de marcadores que distingam estes tumores dos da forma esporádica. Em países de elevada prevalência de CG, como Portugal, será essencial ter em conta possíveis agregações familiares de casos esporádicos, para evitar a classificação incorrecta de famílias como sendo suspeitas de SL, conduzindo ao uso inadequado do DG e à instituição de programas de rastreio/vigilância com intensidade excessiva.

#### Correspondência:

Isadora Alexandra da Luz Rosa  
Serviço de Gastreenterologia do HESE  
Largo Sr. da Pobreza  
7000-811 Évora  
Tel.: (+351) 266 740 100  
e-mail: isaalr9@aeiou.pt

#### BIBLIOGRAFIA

1. Papadoulou N, Lindblom A. Molecular basis of HNPCC: mutations of MMR genes. *Human Mutation* 1997; 10: 89-99.
2. Gruber SB. New developments in Lynch Syndrome (Hereditary

- Nonpolyposis Colorectal Cancer) and Mismatch Repair Gene Testing. *Gastroenterology* 2006; 130: 577-587.
3. Aaltonen LA, Peltomäki P, Mecklin JP, et al. Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer Research* 1994; 54: 1645-8.
  4. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer. *Diseases of the Colon and Rectum* 1991; 34: 424-425.
  5. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-1456.
  6. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda Guidelines. *Journal of the National Cancer Institute* 1997; 89: 1758-1762.
  7. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA Technical Review on Hereditary Colorectal Cancer and Genetic Testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 198-213.
  8. Watson P, Lynch HT. Extracolonic Cancer in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Cancer* 1993; 71(3): 677- 685.
  9. Vasen HFA, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Tall BG, Griffoen G, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1020-1027.
  10. Watson P, Riley B. The tumor spectrum in the Lynch syndrome. *Familial Cancer* 2005; 4: 245-248.
  11. Umar A, Boland R, Terdiman JP, Syngal S, Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96(4): 261-268.
  12. Park YJ, Shin K, Park J. Risk of Gastric Cancer in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer in Korea. *Clinical Cancer Research* 2000; 6: 2994-2998.
  13. Zhang Y, Sheng J, Li S, Zhang H. Clinical phenotype and prevalence of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome in Chinese population. *World Journal of Gastroenterology* 2005; 11(10): 1481-1488.
  14. Goecke T, Schulmann K, Engel C, Feder E, Pagenstecher C, Schackert HK, et al. Genotype-Phenotype Comparison of German MLH1 and MSH2 Mutation Carriers Clinically Affected With Lynch Syndrome: A Report by the German HNPCC Consortium. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(26): 4285-4291.
  15. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin J, Järvinen HJ. Features of gastric cancer in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome. *International Journal of Cancer* 1997; 74: 551-555.
  16. Gylling A, Abdel-Rahman WM, Juhola M, Nuorva K, Hautala E, Järvinen HJ, et al. Is gastric cancer part of the tumor spectrum of hereditary nonpolyposis colorectal cancer? – A molecular genetic study. *Gut Online First* 2007; 10.1136/gut.2006.114876.
  17. Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. *Lancet* 2003; 362: 305-315.
  18. Berrino F, Capocaccia R, Estève J, Gatta G, Micheli A, Hakulinen T, Sant M, Verdecchia A. Survival of Cancer Patients in Europe: The EURO-CARE-2 Study. IARC Scientific Publications No. 151. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1999.
  19. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica* 1965; 64(1): 31-49.
  20. Hamilton SR, Aaltonen LA. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press: Lyon 2000.
  21. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, Morrow M. AJCC Cancer Staging Manual. Springer: 2002.
  22. Claro I, Ferreira S, Lage P, Francisco I, Albuquerque C, Chaves P, et al. Valor dos critérios de Bethesda na identificação de novos casos de síndrome de Lynch em famílias sem critérios de Amesterdão. *Jornal Português de Gastroenterologia* 2004; 11(3):122-127.
  23. Nystrom-Lahti M, Wu Y, Moisio AL, Hofstra RMN, Osinga J, Mecklin JP, et al. DNA mismatch repair gene mutations in 55 kindreds with verified or putative hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Human Molecular Genetics* 1996; 5: 763-769.
  24. Wu Y, Nystrom-Lahti M, Osinga J, Looman MNG, Peltomäki P, Aaltonen LA, et al. MSH2 and MLH1 mutations in sporadic replication error-positive colorectal carcinoma as assessed by two-dimensional DNA electrophoresis. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 18:269-278.
  25. Wu Y, Berends MJ, Mensink RG, Kempinga C, Sijmons RH, van Der Zee AG, et al. Association of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer-related tumors displaying low microsatellite instability with MSH6 germline mutations. *American Journal of Human Genetics* 1999; 65: 1291-1298.
  26. Jass JR. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: The rise and fall of a confusing term. *World Journal of Gastroenterology* 2006; 12(31): 4943-4950.
  27. Papadoulous N, Lindblom A. Molecular basis of HNPCC: mutations of MMR genes. *Human Mutation* 1997; 10: 89-99.
  28. Lynch HT, Lynch J. Lynch Syndrome: Genetics, natural history, genetic counselling and prevention. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18:19S-31S.
  29. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993; 104: 1535-49.
  30. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 919-32.
  31. Watson P, Lin KM, Rodriguez-Bigas MA, Smyr KT, Lemon S, Shashidharan M, et al. Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma family members. *Cancer* 1998; 83: 259-266.