

Síndrome de Lynch: Informações para famílias com uma variante patogênica no gene *PMS2*

O objetivo deste manual é fornecer informações detalhadas sobre o resultado do seu teste genético o qual você pode ler e discutir com seus profissionais médicos. Os pesquisadores continuarão a estudar o gene *PMS2*, portanto, por favor, consulte seus profissionais médicos uma vez por ano para saber acerca de qualquer nova informação que possa ser importante para você e seus familiares. (Por favor, consulte a última página para um glossário de termos médicos que estão sublinhados neste documento.)

Você tem uma variante patogênica no gene *PMS2* . Isso significa que você tem síndrome de Lynch (também conhecida como síndrome do câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC - em inglês)).

O que é câncer hereditário?

- O câncer é uma doença comum. Uma em cada 3 pessoas nos Estados Unidos desenvolverá algum tipo de câncer em sua vida.
- Cerca de 5-10% dos cânceres (até 1 em 10) são hereditários. Um câncer hereditário ocorre quando uma pessoa nasce com uma variante patogênica (também conhecida como mutação) em um gene que aumenta a chance de desenvolver certos tipos de câncer. Uma variante patogênica pode ser passada de uma geração para a seguinte.
- Normalmente, as famílias com uma variante patogênica *do PMS2* apresentam uma ou mais das seguintes características:
 - Câncer de cólon e/ou pólipos de cólon pré-cancerosos (geralmente ocorrem antes dos 50 anos)
 - Câncer endometrial (uterino)
 - Outros tipos de câncer (estômago, ovário, intestino delgado, trato urinário, cérebro) podem estar presentes
 - Indivíduos com mais de um dos cânceres listados acima
 - Vários membros da família com câncer de cólon ou outros cânceres relacionados à síndrome de Lynch
 - Cânceres relacionados à síndrome de Lynch em várias gerações de uma família

O que é uma variante patogênica?

- O DNA é o nosso material genético que é passado dos pais para o filho. Ele contém as instruções de como nossos corpos se desenvolvem, crescem e funcionam. Um gene é um pequeno pedaço de DNA que tem uma função específica para cumprir no corpo. Alguns genes determinam características como cor dos olhos ou altura, enquanto outros genes estão envolvidos com nossa saúde.
- Todos nós temos variações em nossos genes que nos tornam diferentes uns dos outros. A maioria dessas

variações não altera a maneira como nossos genes funcionam. No entanto, algumas variações impedem que um gene funcione corretamente. Este tipo de variação é chamada de variante ou mutação patogênica.

Por que ter essa variante patogênica causa um risco adicional para câncer?

- A função do gene *PMS2* é prevenir o câncer. Ele é chamado de gene supressor de tumor. O *PMS2* é um tipo de gene supressor de tumor conhecido como gene de reparo de incompatibilidade de DNA. Quando funcionam corretamente, os genes supressores de tumor ajudam a prevenir o câncer, controlando o crescimento e a divisão das células.
- As pessoas nascidas com uma variante patogênica do *PMS2* têm apenas uma cópia funcional do gene *PMS2*, portanto, o risco de câncer é maior do que a média.

Quais são os riscos de câncer associados a essa variante patogênica?

- Pessoas nascidas com uma variante patogênica *PMS2* (que têm síndrome de Lynch) têm maiores riscos para certos tipos de câncer, os quais são descritos na tabela abaixo.

Tabela: **Risco de Câncer ao Longo da Vida (chance de ter câncer a qualquer momento durante a vida)**

	Pessoas que não têm uma variante patogênica	Pessoas que têm uma variante patogênica do gene <i>PMS2</i>
Câncer de cólon	4.2%	8.7-20%*
Câncer endometrial (uterino)	3.1	13-26%*

Avaliação Genética/Familiar de Alto Risco da National Comprehensive Cancer Network: Colorectal Guideline, Versão 1.2023

*Esses riscos são baseados em pessoas que não fizeram exames regulares e/ou outros tratamentos, como cirurgia para redução de riscos.

- Os números acima são mostrados como um intervalo. Isso porque nem todas as famílias/indivíduos têm exatamente o mesmo grau de risco. Os riscos podem ser influenciados pelos fatores ambientais, estilo de vida, histórico médico pessoal, histórico de câncer na família e outros fatores genéticos ou desconhecidos.
- Em algumas famílias com síndrome de Lynch, também pode haver um risco aumentado de outros tipos de câncer, incluindo câncer do trato biliar, intestino delgado, pâncreas, cérebro e próstata. Algumas famílias também podem ter um risco maior de certos tipos de tumores de pele, como as neoplasias sebáceas.
- As pessoas nascidas com uma variante patogênica do *PMS2* também têm um risco maior de pólipos pré-cancerosos no cólon, chamados adenomas. Um adenoma é um tumor pré-canceroso e, se não for removido, pode se transformar em câncer de cólon.

É possível corrigir a variante patogênica?

Infelizmente, ainda não é possível corrigir uma variante patogênica no gene *PMS2*. No entanto, é possível mudar seus tratamentos médicos e certos aspectos em seu estilo de vida. Seu profissional(is) de saúde trabalhará(ão) com você para discutir essas opções e criar um plano de assistência médica que seja ideal para você.

Quais são as recomendações de assistência médica?

As recomendações de assistência médica para pessoas com uma variante patogênica *PMS2* são divididas em três categorias:

monitoramento, cirurgia e medicamentos.

Monitoramento:

O propósito do monitoramento (também chamado de "rastreamento") é diagnosticar o câncer em um estágio tão precoce quanto possível. Embora os cientistas e médicos não possam impedir que um câncer se desenvolva, a detecção precoce é importante. Quando um câncer é detectado precocemente, é mais provável que seja tratado com sucesso. Há métodos de monitoramento muito bons para alguns, mas não para todos os tipos de câncer.



A tabela abaixo descreve as recomendações de monitoramento para indivíduos com variante patogênica *PMS2* (adaptada da National Comprehensive Cancer Network Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Guideline, Versão 1.2023). *Por favor, observe que estas são diretrizes gerais. Diretrizes específicas para pacientes individuais e famílias podem ser diferentes.*

Tipo de câncer	Recomendações de monitoramento
Câncer de cólon	Colonoscopia a partir dos 30-35 anos (ou antes, com base no histórico familiar); repetir a cada 1 ou 3 anos.
Câncer endometrial (uterino)	Não há benefícios comprovados para rastreamento. Considere a possibilidade de fazer biópsia endometrial a cada 1 ou 2 anos, a partir dos 30-35 anos. Resposta imediata aos sintomas (por exemplo, sangramento anormal)
Cânceres gástrico e gastrointestinal superior (intestino delgado)	Com base no histórico familiar, considere a realização de uma endoscopia digestiva alta a cada 2 a 4 anos, começando aos 30-40 anos de idade.
Câncer de ovário	Não há benefícios comprovados para rastreamento. Acompanhamento rigoroso com um ginecologista. Resposta imediata aos sintomas (por exemplo, inchaço).
Câncer urotelial	Não há benefícios comprovados para rastreamento. Com base no histórico familiar, considere a realização de exames de urina anuais a partir dos 30-35 anos.
Câncer do sistema nervoso central	Educação sobre sinais e sintomas de câncer neurológico com resposta imediata aos sintomas.
Câncer pancreático	Aqueles com histórico familiar de câncer de pâncreas devem discutir recomendações personalizadas de rastreamento do pâncreas com seus profissionais de saúde.
Câncer de próstata	Com base no histórico familiar, inicie a tomada de decisão compartilhada sobre o exame de câncer de próstata aos 40 anos e considere a possibilidade de fazer o exame em intervalos anuais, em vez de a cada dois anos.
Tumores de Pele	Considere a possibilidade de fazer um exame de pele a cada um ou dois anos com um profissional de saúde especializado em identificar manifestações cutâneas associadas ao Lynch. A idade para iniciar a vigilância é incerta e pode ser individualizada.

Opções de cirurgia de redução de risco:

O objetivo da cirurgia de redução de risco é reduzir o risco de câncer, removendo o tecido saudável antes que o câncer se desenvolva. Isso também é chamado de cirurgia profilática. A cirurgia de redução de risco não elimina a chance de ter câncer, mas diminui muito as chances.

- **Histerectomia:** Essa cirurgia remove o útero para reduzir o risco de câncer endometrial (câncer do revestimento do útero). A histerectomia deve ser discutida com todas as pacientes portadoras de uma variante patogênica do *PMS2*. As pessoas que planejam ter filhos podem considerar essa cirurgia quando terminarem de ter filhos.
- **Salpingo-ooforectomia bilateral com redução de risco (RRBSO - em inglês):** Essa cirurgia remove os ovários e as trompas de Falópio para reduzir o risco de câncer de ovário. O momento da RRBSO deve ser individualizado



com base no fato de a gravidez estar completa, no histórico médico pessoal e no histórico familiar. Mesmo após a RRBSO, ainda há um pequeno risco (1% a 5%) de um câncer raro chamado câncer peritoneal primário (câncer do revestimento abdominal que se comporta como câncer de ovário).

- **Colectomia:** Esta cirurgia remove todo ou parte do cólon (intestino grosso) para diminuir o risco de câncer de cólon. A colectomia geralmente é necessária quando uma pessoa desenvolve um grande número de pólipos que não podem ser tratados apenas pela colonoscopia. O momento de uma colectomia depende da idade, do número de pólipos e de outros fatores. Esta cirurgia também pode ser recomendada em pacientes que desenvolveram câncer de cólon e apresentam síndrome de Lynch. Existem diferentes tipos de procedimentos para a remoção do cólon e/ou reto que devem ser discutidos com um gastroenterologista e um cirurgião especialmente treinado. A maioria das operações de colectomia não requer bolsa externa permanente.

Medicamentos (Quimioprevenção):

Em alguns casos, a medicação pode ser prescrita para diminuir a chance de desenvolver câncer.

- **Aspirina:** Pesquisas mostram que a aspirina pode reduzir a chance de câncer de cólon em pessoas com síndrome de Lynch. No entanto, ainda há muito a aprender sobre o uso da aspirina em pessoas com síndrome de Lynch e pode ou não ser adequado para você. **O uso da aspirina não é apropriado para todos e não deve ser tomado sem antes falar com seu médico.**

Quem devo consultar para meu atendimento médico?

É importante encontrar médicos nos quais você confie para tratamentos de acompanhamento a longo prazo. Seus clínicos gerais podem fornecer alguns desses tratamentos. Em alguns casos, você pode precisar consultar médicos especialmente treinados. Ficaremos contentes em fornecer-lhe referências para especialistas no Mass General conforme necessário.

Como posso viver um estilo de vida saudável para diminuir o risco de desenvolver câncer?

Todos devem seguir um estilo de vida saudável, mas isso pode ser ainda mais importante para quem tem um risco maior de câncer. De acordo com a American Cancer Society, um estilo de vida saudável inclui:

- Evitar o tabaco.
- Manter um peso saudável.
- Realizar atividades físicas regulares.
- Manter uma dieta saudável com muitas frutas e legumes.
- Limitar-se a não mais do que 1-2 bebidas alcoólicas por dia.
- Proteger sua pele e olhos do sol.
- Conhecer seu próprio corpo e histórico médico, seu histórico familiar e seus riscos.
- Fazer check-ups regulares e testes de triagem de câncer.

Quais são as chances de que meus membros da família também tenham a variante patogênica?

- **Seus filhos:** Cada um de seus filhos tem 50% de chance de herdar a cópia normal (funcional) do gene *PMS2* e 50% de chance de herdar a variante patogênica do *PMS2* (a cópia não funcional). As variantes patogênicas do *PMS2* não estão ligadas ao câncer infantil e não alterarão o plano de assistência médica de uma pessoa até os 20-25 anos. Portanto, não é recomendado o teste de variantes patogênicas de *PMS2* em crianças (menores de 18 anos).
 - Em circunstâncias muito raras, quando ambos os pais são portadores de uma variante patogênica do *PMS2*, a criança pode herdar uma doença chamada Deficiência Constitucional de Reparo Incompatível (CMMRD - em inglês). Entre em contato com o seu consultor genético se tiver dúvidas ou preocupações sobre a CMMRD.
- **Seus irmãos e outros parentes:** Na maioria dos casos, irmãos de uma pessoa com uma variante patogênica do gene *PMS2* têm 50% de chance de ter a mesma variante patogênica. Além disso, outros membros da



família (como pais, primos, tias, tios) podem também correr o risco de ter a variante patogênica.

- **Planejamento familiar:** As pessoas com variantes patogênicas *PMS2* podem ter preocupações sobre a transmissão de uma variante patogênica *PMS2* para uma criança. Existem opções reprodutivas que podem ser usadas para diminuir a chance de transmitir uma variante patogênica do gene *PMS2* para uma criança. Se você quiser saber mais sobre essas opções, entre em contato com seu consultor genético para um encaminhamento.

A carta que você recebeu do seu consultor genético dará recomendações mais específicas sobre quais parentes são candidatos para testes genéticos. No entanto, sinta-se à vontade para entrar em contato com mais perguntas.

Onde posso encontrar mais informações?

Sinta-se à vontade para nos contatar se tiver alguma dúvida ou se gostaria de recursos adicionais. Algumas pessoas acham útil conversar com outras pessoas com variantes patogênicas do *PMS2* que tenham dúvidas semelhantes. Ficaríamos contentes em organizar isso para você se estiver interessado(a).

A seguir, temos uma lista de fontes adicionais de informação:

Center for Cancer Risk Assessment
Centro para Avaliação de Risco de Cancer
Mass General Cancer Center
Centro de Câncer da Mass General
www.massgeneral.org/ccra
(617) 724-1971

American Cancer Society
Sociedade Americana do Câncer
www.cancer.org
(800) 227-2345

AliveAndKickn
Haworth, NJ 07641
aliveandkickn.org

Lynch Syndrome International

<https://rarediseases.org/non-member-patient/lynch-syndrome-international/>



Glossário de termos de genética do câncer:

- **Célula:** A unidade estrutural básica e funcional de qualquer coisa viva. Cada célula é um pequeno recipiente de produtos químicos e água envolvida em uma membrana. O corpo humano é composto por 100 trilhões de células formando todas as partes do corpo, como os órgãos, ossos e o sangue.
- **DNA:** O ácido desoxirribonucleico, ou DNA, é o material genético que é passado dos pais para a criança, o que dá as instruções de como nossos corpos se desenvolvem, crescem e funcionam diariamente.
- **Detecção precoce:** O processo de encontrar câncer quando está apenas começando a se desenvolver.
- **Gene:** Um gene é um pequeno pedaço de DNA que fornece instruções para uma característica específica.
- **Traço herdado:** Uma característica que é passada dos pais para o/a filho(a).
- **Risco de câncer ao longo da vida:** A chance de que uma pessoa desenvolva o câncer em sua vida. Isso às vezes é definido como a chance de desenvolver câncer com a idade de 75 ou 80 anos.
- **Variante patogênica:** Uma mudança em um gene que o impede de funcionar corretamente. Também chamado de mutação.
- **Cirurgia de redução de risco:** Cirurgia para remover tecido saudável ou órgãos antes que o câncer se desenvolva. Também é chamado de cirurgia profilática.
- **Monitoramento:** Exames de rastreamento ou procedimentos para procurar sinais precoces de desenvolvimento de câncer ou retorno do câncer (recorrência).
- **Síndrome:** Um conjunto de sinais e sintomas que aparecem juntos e caracterizam uma doença ou condição médica.
- **Gene supressor de tumor:** Quando funcionam corretamente, os genes supressores de tumor previnem o desenvolvimento do câncer, controlando o crescimento das células.
 - Genes de reparo de incompatibilidade (MMR): Há muitos tipos de genes supressores de tumor, e os genes MMR são apenas um deles. À medida que um novo DNA está sendo produzido em uma célula, os genes MMR ajudam a revisar as novas cadeias de DNA para detectar e corrigir erros.

