

ESTIMATIVA DA PROBABILIDADE DE MUTAÇÃO GERMINATIVA EM GENES MMR EM FAMÍLIAS COM FENÓTIPO SUGESTIVO DE SÍNDROME DE LYNCH USANDO DIFERENTES MODELOS MATEMÁTICOS

SILVIA LILIANA COSSIO; PATRICIA IZETTI LISBOA RIBEIRO, CARLOS EDUARDO PITROSKI, AISHAMERIANE VENES SCHMIDT, PATRICIA KOEHLER-SANTOS, JOÃO CARLOS PROLLA, PATRICIA ASHTON-PROLLA

A síndrome de Lynch é a síndrome mais comum de câncer colorretal (CCR) hereditário. Tem herança autossômica dominante e é heterogênea do ponto de vista molecular, sendo causada por mutações germinativas em vários genes de alta penetrância (hMLH1, hMSH2, hMSH6 e PMS2). Além de CCR, indivíduos portadores de mutação tem risco vital elevado para o desenvolvimento de outros tumores, incluindo câncer de endométrio. Neste estudo foi realizada uma análise comparativa das probabilidades de mutação estimadas por diferentes modelos matemáticos disponíveis na literatura. Foram analisados 76 pacientes. Para inclusão no estudo os pacientes deveriam preencher critérios clínicos de Amsterdam ou Bethesda e/ou apresentarem câncer de endométrio antes dos 50 anos de idade, independente da história familiar. Dos 76 pacientes incluídos, todos tinham história pessoal de câncer e 57 (75,0%) eram do sexo feminino. A idade média ao diagnóstico do primeiro tumor foi 43,7 anos ( $\pm$  DP 8,5) e os números de pacientes com pelo menos um diagnóstico de CCR, endométrio e ovário foram 54 (71,1%), 28 (36,8%) e 3 (3,9%). Dez pacientes (13,2%) apresentavam mais de um tumor primário. O número de casos em cada grupo de critérios foi: 19 pacientes com critérios Amsterdam, 45 com critérios Bethesda e 12 com câncer de endométrio antes dos 50 anos de idade. As probabilidades médias de mutação em cada um dos grupos utilizando o modelo PREMM1,2 foi 46,5%, 17,2% e 10,9%, respectivamente. Utilizando o modelo de Weijnen (que não considera casos de câncer de endométrio) as respectivas probabilidades foram 42,2%, 12,8% e zero. Utilizando o modelo CAGENE que estima as probabilidades individuais de mutação para os genes MMR, a probabilidade geral de mutação em hMLH1, hMSH2 e hMSH6 na amostra foi de 22,0%, 25,0% e 4,6%. Embora hMLH1 e hMSH2 sejam os principais genes envolvidos na etiologia da síndrome de Lynch, mutações em hMSH6 podem ter uma contribuição significativa, especialmente em famílias com câncer de endométrio