

8 INSTABILIDADE DE MICROSSATÉLITES DE BAIXO GRAU E PERDA DE HETEROZIGOTIA EM 2P ASSOCIAM-SE A SUSCEPTIBILIDADE PARA CANCRO DO RECTO FAMILIAR

Duarte M1, Silva P1, Filipe B1, Francisco I1, Lage P2,3, Claro I2,3, Ferreira S2,3, Rosa I2,3, Fonseca R4, Rodrigues P2, Chaves P4, Dias Pereira A3, Albuquerque C1

Introdução: Os critérios de Bethesda (CB) identificam doentes com cancro colorectal (CCR) para pesquisa de instabilidade de microsátélites (MSI), uma característica dos CCR no síndrome de Lynch (SL). Os doentes com CB, cujos tumores apresentam MSI de alto grau (MSI-H), devem efetuar pesquisa de mutações germinais nos genes envolvidos no SL. Mutações nestes genes encontram-se em aproximadamente 40% dos doentes com tumores MSI-H. A base molecular nos restantes casos permanece desconhecida.

Objectivo: Caracterizar retrospectivamente doentes com CCR que preenchem CB, sem mutação nos genes MMR, para MSI em sequências repetitivas de dinucleótidos (DNR) ou mononucleotidos (MNR), CB específico, localização tumoral e estadio.

Métodos: Selecionaram-se 225 doentes com CCR e CB, sem mutação identificada nos genes MMR: 121 com tumores microssatélites estáveis (MSS) e 104 com tumores instáveis (63 MSI-H e 41 MSI de baixo grau (MSI-L)). A MSI foi analisada utilizando os marcadores de Bethesda (3 DNR: D2S123, D5S346, D17S250 e 2 MNR: BAT25, BAT26) por *GeneScan*. Avaliou-se perda de heterozigotia (LOH) em DNR. Estatística: Stata12.

Resultados e conclusões: Nos tumores MSI-L, apenas 2 apresentavam MSI em MNR, e nos MSI-H, 3 apresentaram-na apenas em MNR e 5 apenas em DNR. Os tumores MSI-L associaram-se mais frequentemente ao CB-5 (44%) e os tumores MSS ou MSI-H aos CB-1-4 (65% e 87%, respectivamente) - $p=0,002$. MSI-L observou-se preferencialmente em DNR e, nesses casos, associou-se a tumores do recto (71%), enquanto MSI em MNR e DNR a tumores do cólon proximal (71%) - $p=0,003$. MSI em DNR e LOH em D2S123 correlacionaram-se com o CB-5 ($p=0,005$ e $p=0,045$, respectivamente). LOH em D2S123 associou-se ainda a tumores em estadio precoce ($p=0,035$). Os resultados sugerem que MSI-L em DNR e LOH em D2S123 podem encontrar-se associados a susceptibilidade aumentada para cancro do recto familiar em estadio precoce.

1-Unidade de Investigação de Patobiologia Molecular (UIPM), 2-Clínica de Risco Familiar, 3-Serviço de Gastrenterologia, 4-Serviço de Anatomia Patológica - Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE (IPOLFG, EPE), Lisboa, Portugal.