

TUMORES COLORRETAIS HEREDITÁRIOS

HEREDITARY COLORECTAL TUMORS

Benedito Mauro Rossi, TCBC-SP¹
Mauro de Souza Leite Pinho, TCBC-SC²
Wilson Toshihiko Nakagawa¹
Luis Fernando Pinto Johnson¹
Ademar Lopes, TCBC-SP³

RESUMO: Cerca de 4% a 15% dos tumores colorretais são hereditários e divididos em dois grupos: polipose adenomatosa familiar (FAP) e câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC). Ambas são doenças autossômicas dominantes, com transmissão vertical, geração após geração, sem preferência por sexo. A FAP tem penetrância praticamente completa, caracterizada por mais de cem pólipos adenomatosos no intestino grosso, que aparecem em geral após a puberdade e se transformam em câncer em todos os casos não tratados, levando o paciente ao óbito em torno dos 45 anos de idade. Manifestações extracolônicas são comuns, tais como: pólipos em estômago e duodeno, sarcomas abdominais, pigmentação de retina, osteomas, entre outras. A FAP é causada por mutação no gene *APC*, que está localizado no cromossomo 5q. Seu tratamento é basicamente cirúrgico, com retirada do intestino grosso, podendo-se preservar o reto, se este não apresentar muitos pólipos. O HNPCC tem penetrância em torno de 80% e não apresenta os pólipos benignos como na FAP, que permitem identificar pacientes com o fenótipo da doença. Geralmente, o diagnóstico da lesão colônica é realizado já na fase maligna, em torno dos 45 anos de idade, com preferência para o lado direito do cólon. Pode haver associação com tumores de endométrio na mulher, estômago, pâncreas, entre outros. É causada por mutação em genes de reparo do DNA (*hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS1*, *hPMS2*, *hMSH6/GTBP*). A colectomia total deve ser realizada em pacientes com câncer de cólon e HNPCC. Se o tumor estiver localizado no reto, a proctocolectomia total pode ser uma opção. Em indivíduos portadores do defeito genético predisponente ao HNPCC, porém, assintomáticos, a indicação de cirurgias profiláticas é controversa. Atualmente, podem-se identificar indivíduos portadores de defeito genético herdado tanto na FAP como no HNPCC. Esses testes baseiam-se no estudo direto dos genes responsáveis pela respectiva doença ou pela proteína produto dos mesmos. É de suma importância uma abordagem multidisciplinar de pacientes portadores de FAP ou HNPCC, pois existe uma preocupação ética muito grande na realização dos testes genéticos de predisposição, considerando suas conseqüências psicológicas e sociais.

Unitermos: Polipose adenomatosa familiar; FAP; Adenoma; Câncer colorretal hereditário sem polipose; HNPCC; Testes genéticos.

INTRODUÇÃO

O organismo humano é composto por células somáticas e germinativas. As células somáticas dividem-se por mitose, constituindo a maior parte dos tecidos humanos. No intestino grosso, o objetivo maior das mitoses é a reposição das células da mucosa que morrem naturalmente de forma programada,

processo chamado de apoptose. As células germinativas dividem-se por meiose, sendo representadas pelos gametas, ligados à reprodução e transmissão de características hereditárias, inclusive defeitos genéticos predisponentes para tumores colorretais.

A carcinogênese colorretal é complexa, multicausal e composta de várias fases. Entre os possíveis agentes causais

1. Médico Titular do Departamento de Cirurgia Pélvica
2. Cirurgião do Departamento de Cirurgia do Hospital São José de Joinville - SC.
3. Diretor do Departamento de Cirurgia Pélvica.

Recebido em 3/2/97

Aceito para publicação em 22/6/98

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital do Câncer A. C. Camargo.

estão os fatores extrínsecos, principalmente relacionados à dieta rica em gorduras animais e pobre em fibras vegetais, que podem levar as células colônicas a mutações genéticas adquiridas, também chamadas de somáticas. Mutações herdadas, ou germinativas também podem ser consideradas como fatores causais iniciais importantes no aparecimento do câncer colorretal (CCR), pois indivíduos que já nascem com esses defeitos genéticos têm os primeiros passos da carcinogênese completos, aumentando a chance e diminuindo o tempo para o aparecimento do tumor.¹

Não houve alteração significativa na taxa de cura do CCR nas últimas décadas, porém, com os avanços no campo da genética molecular enfocando principalmente a progressão tumoral, o entendimento dos mecanismos de carcinogênese torna-se dia a dia mais próximo. Alguns estudos demonstram claramente que o câncer é uma doença genética, ou seja, relacionada a mutações nos genes que comandam o equilíbrio da divisão celular.² Esse equilíbrio é dado basicamente pelo funcionamento harmônico de dois tipos de genes: os *oncogenes* e os *genes supressores de tumor*. O primeiro grupo estimulando e o segundo freando a divisão celular.

O CCR quase sempre tem início em pólipos adenomatosos,¹ e entender o processo de transformação dessas lesões não é função apenas de biólogos moleculares, pois todos os profissionais envolvidos no tratamento dos pacientes devem estar afeitos à essa fisiopatologia. Além das alterações genéticas predisponentes ao CCR estarem relacionadas ao prognóstico de sobrevida, seu conhecimento abre novos caminhos para o diagnóstico pré-clínico da doença, possibilitando a identificação, acompanhamento e tratamento precoce dos pacientes.

TUMORES COLORRETAIS HEREDITÁRIOS

A incidência de CCR no Brasil em 1996 foi de 17 mil casos novos, com uma discreta predileção pelo sexo feminino.³ Esse número demonstra que é o quinto tumor mais frequente, ficando atrás do câncer de mama, estômago, pulmão e colo uterino.³ Atualmente, existe controvérsia sobre a incidência do CCR hereditário, com variação na literatura entre 6% e 15%.⁴ Assim sendo, se considerarmos a incidência global de CCR no Brasil em 1996 somaríamos um total absoluto entre 1.020 e 2.550 casos de tumores hereditários por ano.

Os CCR hereditários podem ser divididos em dois grupos: a polipose adenomatosa familiar (FAP), que representa cerca de 1%, e o câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC), que representa entre 5% e 14% das causas de câncer no intestino grosso.¹⁰⁻¹²

Essa variação de incidência está na dependência do critério usado para caracterização do HNPCC, alguns mais rígidos, outros mais maleáveis. É de suma importância que critérios padronizados internacionalmente sejam estabelecidos e seguidos, pois só assim saberemos a verdadeira incidência da doença.

Polipose adenomatosa familiar (FAP)

A FAP é uma doença autossômica dominante, com penetração próxima de 100%, e se caracteriza pela presença de mais de cem pólipos adenomatosos no intestino grosso, podendo esse número chegar até a milhares.⁵ (Figura 1).

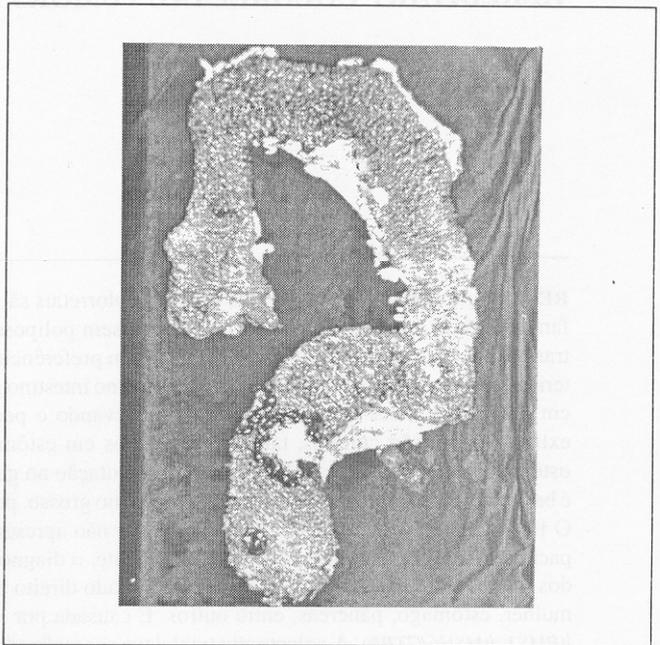


Figura 1 – Peça cirúrgica de proctocolectomia total demonstrando polipose adenomatosa familiar com área de transformação carcinomatosa em reto alto

Geralmente, os pólipos começam a crescer após a puberdade, com manifestações clínicas entre a terceira e quarta décadas de vida, sendo que a transformação maligna ocorre em todos os casos não tratados (Figura 1), levando ao óbito, em média, em torno dos 45 anos de idade.⁵ Porém, existe descrição de criança abaixo de 10 anos de idade com FAP estabelecida, apresentando deleção de cinco pares de base no códon 1309 do gene *APC*.⁶

Podem ocorrer, com incidência variável, outras manifestações clínicas associadas em pacientes portadores de FAP. Pólipos em outras localizações do trato gastrointestinal, principalmente no duodeno e região da papila duodenal, são extremamente comuns, com incidência em torno de 70% dos pacientes com FAP. Após o diagnóstico endoscópico, esses pacientes devem ser seguidos rigorosamente e submetidos à ressecção de qualquer lesão suspeita, tanto pelo seu tamanho como pelo crescimento rápido, pois elas apresentam potencial de malignização.⁷

Osteomas também podem ocorrer, geralmente em mandíbula ou maxila, como demonstrado na figura 2; porém, espessamentos corticais de ossos longos são os achados mais comuns em algumas séries, podendo ser a única manifestação extracolônica da FAP.

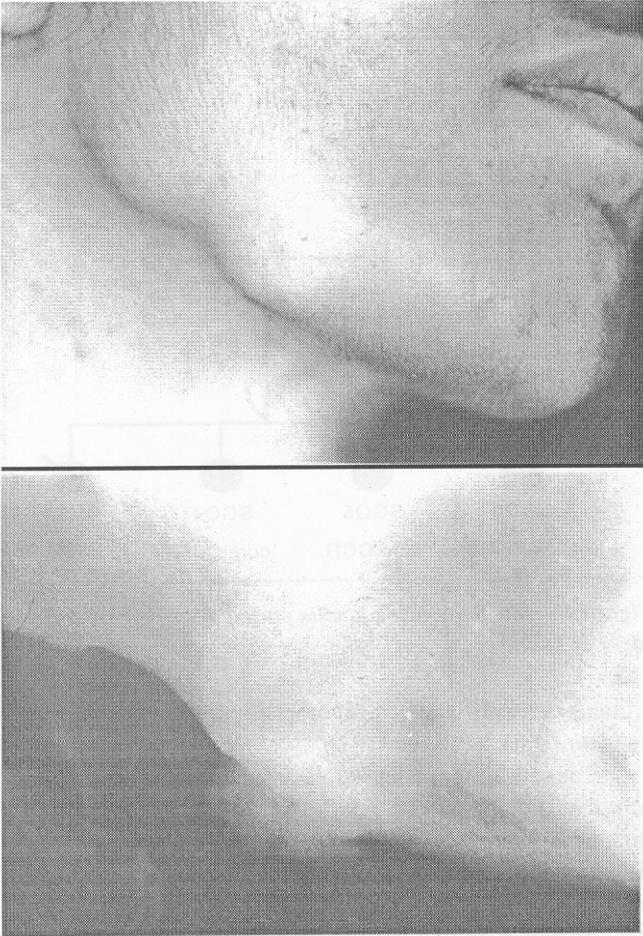


Figura 2 – Paciente portador de FAP com osteoma de mandíbula e radiografia simples correspondente

Lesões pigmentadas de retina são comuns, chegando a acometer cerca de 80% dos casos de FAP ao nascimento, podendo servir como um bom marcador clínico congênito para o diagnóstico da doença, principalmente nos casos onde as mutações ocorrem na porção proximal do exon 15 do gene *APC*.⁸

Lesões de pele, geralmente descritas como cistos sebáceos, também são relatadas como mais comuns na face, pescoço e braços, porém, podem ocorrer em qualquer parte do corpo e com incidência variável.

Os fibrossarcomas de baixo grau de malignidade, também chamados na literatura de tumores desmóides, ocorrem em cerca de 10% dos pacientes com FAP. Geralmente são intra-abdominais (mesentéricos ou de parede abdominal) e constituem importante causa de morte em casos tratados dos pólipos colônicos.⁹ O único tratamento efetivo para os tumores desmóides, apesar das altas taxas de recidiva, é o cirúrgico, através de uma ressecção adequada dentro dos padrões da cirurgia oncológica. O uso de medicações, tais como antiinflamatórios não hormonais, agentes antiestrogênicos e esteróides, tem sido indicado em casos irressecáveis, porém, com resultados desanimadores a longo prazo na maioria dos casos.¹⁰

Tumores do sistema nervoso central também são descritos em associação com FAP (*Brain Tumor Polyposis* – BTP síndrome tipo 2), onde ocorrem mutações germinativas no gene *APC*. Outra síndrome, chamada BTP tipo 1, é descrita em pacientes portadores de gliomas e adenomas colorretais, mas sem a presença de polipose. Nestes casos não são encontradas mutações no gene *APC*, mas sim em genes de reparo, levando a erros de replicação no DNA, o que poderia sugerir associação com HNPCC.¹¹

Tumores de supra-renal têm sido descritos como mais incidentes em pacientes com FAP, mas esses achados podem ser devidos à realização rotineira de exames de imagem aumentando o número de casos diagnosticados involuntariamente.¹²

A associação da FAP com carcinoma papilífero de tireóide é rara, com descrição de menos de cinquenta casos na literatura, mas deve ser lembrada.¹³

A FAP é transmitida verticalmente, geração após geração, sem preferência por sexo, sendo que cada filho de um casal com um cônjuge portador da doença tem 50% de chance de desenvolver pólipos.⁵ É uma das doenças hereditárias mais estudadas atualmente, causada por alterações no gene supressor de tumores *APC* (*Adenomatous Polyposis Coli*), localizado no braço longo do cromossomo 5 (5q).¹⁴ O gene *APC* possui 8.538 nucleotídeos que codificam a proteína *APC*, com 2.843 aminoácidos e peso molecular de 311,8 kDa.¹⁵ Apesar das mutações herdadas que inativam o gene *APC* serem raras, como no caso da FAP (1% dos CCR), mutações somáticas ou adquiridas na mucosa colônica são comuns nesse gene em pacientes portadores de CCR esporádico. Essas mutações adquiridas do cromossomo 5q geralmente ocorrem às custas de perda de heterozigiosidade (LOH), ou também chamada de perda alélica.^{1,16} Explicando melhor, quando analisamos o gene, apesar de apenas um dos alelos herdados estar afetado grosseiramente na célula tumoral (perda de alelo, por exemplo), a cópia remanescente do gene supressor no outro alelo, aparentemente normal, apresenta alterações mais sutis, tais como mutações pontuais, pequenas inserções ou deleções, levando à sua inativação.¹⁷ Cerca de 50% dos CCR esporádicos apresentam LOH para o cromossomo 5q, região em que está localizado o gene supressor *APC*,^{1,17} de forma muito semelhante às mutações encontradas nas famílias portadoras de FAP. Pequenos adenomas e cerca de dois terços de todos os CCR apresentam mutações no gene *APC*.^{1,17} Estudos preliminares parecem mostrar que o gene supressor *APC* tem uma ação na regulação da expressão do oncogene *c-myc*, e uma perda dessa regulação seria responsável pela hiperexpressão de *c-myc* no CCR.^{1,18}

Na FAP, as alterações mais comuns que ocorrem no gene *APC* são inserções ou mutações pontuais, geralmente no exon 15, que na maioria dos casos levam à produção de uma proteína *APC* truncada, sem a função da proteína selvagem ou original.¹⁹

Uma das famílias registradas no Hospital do Câncer A.C. Camargo, São Paulo, apresenta uma mutação tipo inserção

no códon 1291, exon 15G, do gene APC, o que causa uma mudança na fase de leitura na fita de DNA, levando a um "stop codon" alguns nucleotídeos adiante, como demonstrado na Figura 3.⁴ Isso faz com que a proteína produzida não esteja completa (proteína truncada) e, conseqüentemente, sem sua função normal. No caso desta família houve manifestação de um fenótipo agressivo no intestino grosso, com vários casos de malignização de pólipos em idade precoce, e de várias manifestações extracolônicas (Figura 4).

Amostra	Exon	Codon	Inserção de "T"
SGO4	15G	1291	AAT CAG ACG → AAT CTA GAC

Proteína	>AAT CAG ACG ACA CAG GAA GCA GAT TCT GCT AAT>
Selvagem	Asn Gin Thr Thr Gin Giu Ala Asp Ser Ala Asn
⇒	
Proteína	> AAT CTA GAC GAC ACA GGA AGC AGA TTC TGC TAA /
Mutada	Asn Leu Ala Ala Thr Gly Ser Arg Phe Cys Stop

Figura 3 – Mutação no gene APC levando a uma proteína truncada em família com FAP

Graças ao desenvolvimento de testes que analisam proteínas sintetizadas *in vitro* (IVSP) ou testes de proteína truncada (PTT), hoje é possível detectar uma proteína defeituosa produto do gene APC alterado.¹⁵ Na análise IVSP, o DNA do indivíduo a ser testado é extraído de linfócitos do sangue periférico, amplificado e transcrito em RNA, o qual é traduzido na respectiva proteína, que por sua vez é estudada através de eletroforese em gel. Uma pessoa sem FAP, ou seja, com dois alelos normais, produz apenas uma banda no gel (os dois alelos produzem a mesma proteína APC normal); porém, um paciente portador de FAP, com mutação que leva a uma proteína truncada, produz duas bandas, uma conseqüente à proteína normal e outra à proteína truncada.²⁰

Pacientes com fenótipo de FAP, mas sem manifestações extra-intestinais, podem não apresentar proteína APC truncada, ao passo que mutações nos códons 1465, 1546 e 2621 estão associadas à multiplicidade das manifestações extracolônicas.²¹

Uma mutação comumente encontrada em FAP está localizada no códon 1309, no exon 15G do gene APC, associada com um fenótipo agressivo aparecimento mais precoce da doença e geralmente com necessidade de cirurgias mais amplas incluindo a retirada do reto.²²

Além desse teste, outra maneira de se realizar o teste genético para identificação de portadores de FAP é através do seqüenciamento direto do gene APC. Após a extração do DNA de linfócitos do sangue periférico, é realizada amplificação do segmento específico que contém o gene APC utilizando-se iniciadores de reação também específicos, através da técnica de PCR (*polymerase chain reaction*). Assim, utilizando-se seqüenciador automático computadorizado, teremos o gene APC de ponta a ponta, com todos os nucleotídeos, possi-

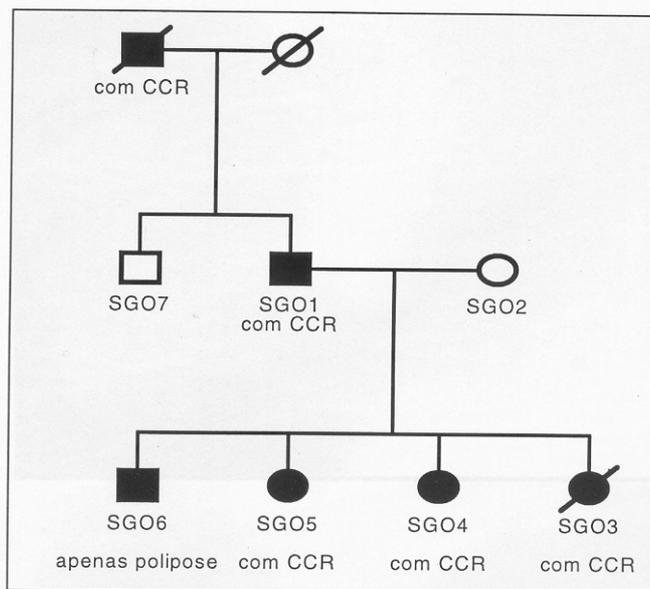


Figura 4 – Hereditograma de família portadora de FAP com vários casos de CCR

ibilitando a identificação de alterações sutis como a demonstrada na figura 3.

É de suma importância lembrar que o primeiro teste genético dentro de uma nova família de FAP deve ser realizado em um indivíduo sabidamente portador do fenótipo da doença. No caso de indivíduos sem o fenótipo da doença, poderíamos encontrar um resultado negativo para o teste e não saberíamos dizer se aquela família não possui a doença hereditária ou se aquele membro específico não herdou o defeito genético.

Tratamento da FAP

O tratamento de pacientes com FAP é basicamente cirúrgico, com a retirada do intestino grosso. Em pacientes com poucos pólipos no reto, este pode ser preservado, reconstruindo-se o trânsito intestinal com uma anastomose íleo-retal (colectomia total).²³ Pacientes submetidos a esse tipo de cirurgia devem ser acompanhados rigorosamente devido ao risco de transformação maligna dos pólipos adenomatosos retais remanescentes. Se durante o acompanhamento houver suspeita de transformação ou aumento dos pólipos retais, o paciente deve ser reoperado para retirada do reto, preferencialmente com preservação da função esfinteriana e da inervação pélvica.

No caso de muitos pólipos no reto, existe a necessidade de sua retirada de início. A cirurgia indicada é a proctocolectomia total com preservação da função esfinteriana e da inervação pélvica, sendo que a reconstrução do trânsito intestinal é realizada através de anastomose íleo-anal.

A realização de um reservatório ileal, usualmente em forma de "J", com a finalidade de aumentar a capacidade do paciente para reter as fezes⁴ se faz necessária, como demonstrado na figura 5.



Figura 5 – Radiografia contrastada demonstrando reservatório ileal em “J” utilizado para reconstrução do trânsito intestinal após proctocolectomia total em paciente portador de FAP

O reservatório ileal e as anastomoses podem ser realizadas através de suturas manuais ou mecânicas. No caso da anastomose mecânica, esta é realizada pela técnica do duplo grampeamento, que não permite a retirada do anel mucoso entre a linha pectínea e a linha de secção do reto. Acreditava-se que essa mucosa remanescente mantinha os riscos de malignização, porém, com o passar do tempo observou-se que este fato não ocorre na prática, consagrando a técnica do duplo grampeamento como sendo a de primeira escolha, exceto em casos onde o canal anal acarpetado de pólipos não permita sua realização. Nestes pacientes, a mucosectomia do canal anal (entre a linha pectínea e linha de secção do reto) deve ser realizada, tomando-se cuidado para não causar lesão do esfíncter interno do ânus, reconstruindo-se o trânsito intestinal através de uma anastomose coloanal transanal manual, como a proposta por Parks.²⁴

Atualmente, existe uma tendência na indicação da proctocolectomia total, pois a morbidade cirúrgica é relativamente baixa, com falha da bolsa ileal em torno de 7,7%, geralmente por sepsé pélvica.²⁵ Essa cirurgia evita que o paciente sofra futura intervenção para retirada do reto, já que a chance de transformação maligna deste é de cerca de 25% em até 13 anos.²⁶ Em casos de FAP onde já existe a transformação maligna dos pólipos adenomatosos, a cirurgia deve seguir os padrões clássicos da cirurgia oncológica, no que diz respeito às margens, linfadenectomias regionais e ressecção fechada do mesorreto.

Existem medicamentos que visam causar a regressão dos pólipos do intestino grosso em pacientes com FAP. O mais conhecido é o sulindac, um antiinflamatório não-hormonal. Os resultados de tratamento utilizando-se essa droga são controversos, sendo que alguns estudos mostram respostas parciais nos pólipos localizados no coto retal após colectomia total. A mesma droga não tem ação na regressão de pólipos duodenais.²⁷

Com a evolução e a padronização do tratamento cirúrgico da FAP no que diz respeito ao intestino grosso, as causas de óbito desses pacientes têm mudado nos últimos anos, deixando de ser por CCR e passando a ser geralmente devido às manifestações extracolônicas, principalmente os sarcomas abdominais.²⁸

Por se tratar de uma doença hereditária, como já vimos, causada por defeito genético específico, acreditamos que qualquer tratamento clínico que não tenha ação diretamente na célula, no sentido de corrigir a falha do DNA, terá no máximo um efeito transitório.

Câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC)

Descrita pela primeira vez há um século por Aldred Warthin, através da “Família G”, o HNPCC é uma doença autossômica dominante, com penetrância entre 80% e 90%, transmissão vertical e sem preferência por sexo.²⁹ Os pacientes não apresentam as centenas de pólipos adenomatosos como na FAP, o que dificulta a identificação clínica de portadores da doença; assim sendo, o diagnóstico geralmente é realizado já na presença de CCR.

Alguns estudos demonstram que a evolução do adenoma para o adenocarcinoma ocorre de forma mais rápida comparativamente às lesões esporádicas.⁵ Muto et al³⁰ sugerem que na população essa transformação demore entre 10 e 15 anos para ocorrer. Porém, em pacientes com HNPCC esse processo seria mais acelerado pela falta de eficiência nos processos naturais da célula no reparo do DNA,³¹ o que tornaria os adenomas mais agressivos.³² Apesar disso, relatos de transformação maligna em intervalo menor que dois anos são raros.

Quando comparamos HNPCC com CCR esporádico, notamos predileção para acometimento do cólon direito (68% versus 49%), maior incidência de CCR sincrônico (7% versus 1%), maior incidência de CCR matorônico em dez anos (29% versus 5%), manifestação mais precoce da doença, geralmente entre 40 e 45 anos de idade, além de melhores resultados de sobrevida em cinco anos, talvez explicados pelo maior número de diagnósticos precoces nestas famílias.³³ Pode haver associação com tumores de estômago, pâncreas, pelve renal, intestino delgado e de endométrio na mulher.^{5,34} Muitas vezes, o aparecimento de tumores extracolônicos em outros membros da mesma família podem indicar a presença da doença, apesar dos critérios de Amsterdam não incluírem essas lesões.

Segundo os critérios de Amsterdam, o diagnóstico clínico do HNPCC deve ser realizado baseado nas seguintes características da família: três membros com CCR em duas gerações diferentes, sendo que um deles deve ser parente em primeiro grau dos outros dois e um deles com menos de 50 anos de idade. Atualmente, existe controvérsia quanto à necessidade de cumprimento integral desses critérios para a caracterização da HNPCC, pois poderíamos deixar de realizar o diagnóstico em muitas famílias onde existem evidências de CCR hereditário, principalmente quando pacientes jovens são acometidos.³⁵ Além disso, estaríamos excluindo os casos de

Tabela 1

Critérios de Bethesda para indicação de teste genético para instabilidade de microssatélites em pacientes portadores de tumores relacionados ao HNPCC.⁵⁸

1. Indivíduos com câncer que preenchem os critérios de Amsterdam.
2. Indivíduos com dois tumores relacionados ao HNPCC, incluindo CCR sincrônico e metacrônico, ou tumores extracolônicos (endométrio, ovário, estômago, hepatobiliar, intestino delgado, células transicionais de pelve renal e ureter).
3. Indivíduos portadores de CCR e um parente em primeiro grau com CCR e/ou tumores extracolônicos relacionados ao HNPCC e/ou adenomas colorretais. Um dos tumores diagnosticados antes dos 45 anos e os adenomas antes dos 40 anos de idade.
4. Indivíduos com CCR ou câncer de endométrio diagnosticado antes dos 45 anos de idade.
5. Indivíduos com CCR em cólon direito com padrão histológico indiferenciado diagnosticado antes dos 45 anos de idade (padrão sólido/cribriforme *)
6. Indivíduos com CCR com padrão histológico em anel de sinete (mais de 50%) diagnosticado antes dos 45 anos de idade.
7. Indivíduos com adenomas colorretais diagnosticados antes dos 40 anos de idade.

* Definido como pouco diferenciado ou indiferenciado: carcinoma composto por células eosinofílicas grandes, irregulares e sólidas, contendo pequenos espaços simulando glândulas.

tumores extracolônicos não previstos, por isso, novos critérios têm sido estudados.^{36,37} A tabela 1 demonstra em linhas gerais as características dos pacientes com maior risco de serem portadores de HNPCC, candidatos aos testes genéticos de diagnóstico molecular.³⁴

Famílias com forte evidência clínica de HNPCC, mas sem preenchimento completo dos critérios de Amsterdam, podem ter mutações germinativas encontradas em cerca de 60% das vezes.³⁸ Por outro lado, outros estudos demonstram que a taxa de positividade para mutações nos mesmos genes em famílias com fenótipo típico de HNPCC pode estar entre 25% e 50%.³⁹ Esses resultados controversos indicam a necessidade de maior conhecimento das causas genéticas da doença.

Atualmente, conhecemos os principais genes de reparo que, se mutados, predispõem ao HNPCC e suas respectivas localizações no genoma: gene *hMSH2* (human mutS homolog 2) – braço curto do cromossomo 2 (2p); gene *hMLH1* (human mutL homolog 1) – braço curto do cromossomo 3 (3p); gene *hPMS1* (human postmeiotic segregation 1) – braço longo do cromossomo 2 (2q); gene *hPMS2* (human postmeiotic homolog 2) – braço curto do cromossomo 7 (7p). Além desses genes, recentemente foi descrito o gene *hMSH6/GTBP*, que também predispõe ao HNPCC, porém, ainda pouco estudado.^{20,34,40} Apesar da controvérsia nos números, parece que metade dos casos diagnosticados de HNPCC pode apresentar mutações no gene *hMSH2*, cerca de 30% no gene *hMLH1*, 5% no *hPMS1*

e 5% no *hPMS2*. A função desses genes é produzir proteínas que reconhecem e reparam o DNA após possíveis erros de replicação, por isso são chamados de genes de reparo (*mismatch repair genes*).

Os genes de reparo desempenham papel de extrema importância na célula, funcionando como verdadeiros controladores de qualidade, reconhecendo e reparando falhas, mantendo a fidelidade do DNA durante a replicação. Essas falhas podem ocorrer por pareamento incorreto das bases ou por deslizamento do enzima DNA polimerase na fita molde durante a divisão.²⁰

A figura 6 demonstra mutação no gene *hMSH2* diagnosticada em família registrada no Hospital do Câncer A.C. Camargo, São Paulo, portadora de HNPCC, que preenche os critérios de Amsterdam. Houve deleção da base G no códon 417, exon 7, mudando a fase de leitura do DNA e levando a uma proteína truncada alguns nucleotídeos adiante. O heredograma da mesma família é demonstrado na figura 7.

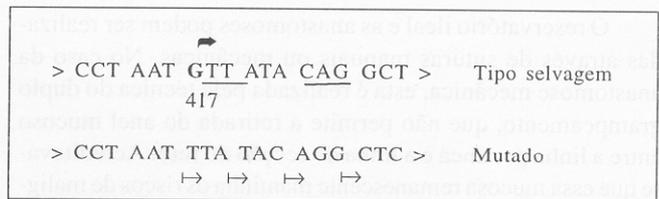


Figura 6 – Mutação diagnosticada no gene *hMSH2* em família portadora de HNPCC

O risco de um paciente do sexo masculino portador de mutação herdada predisponente ao HNPCC desenvolver CCR é de 74%, ao passo que as mulheres têm um risco menor, em torno de 30%, porém, com o risco de câncer de endométrio de cerca de 42%, o que reforça a necessidade de acompanhamento ginecológico.⁴¹ Estudos correlacionando o fenótipo com o genótipo de famílias portadoras de HNPCC indicam que mutações no gene *hMSH2* estão relacionadas com maior número de casos de câncer de endométrio associado ao CCR, enquanto mutações no gene *hMLH1* mais relacionadas ao CCR isolado.

Quando tecido tumoral de pacientes portadores de HNPCC é analisado, encontra-se instabilidade genética em seqüências repetitivas de bases no DNA, também chamadas de microssatélites, cuja função ainda é desconhecida. Essa instabilidade ocorre devido a deficiência dos genes de reparo, o que caracteriza esses tumores como positivos para erros de replicação, ou RER+, ou ainda fenótipo RER.⁴¹ Porém, entre 12% e 15% dos pacientes com CCR esporádico, sem história familiar, também podem apresentar testes positivos para RER não causados por mutações somáticas nos genes responsáveis pelo HNPCC, o que indica outro mecanismo de carcinogênese ainda desconhecido.⁴² São indivíduos geralmente jovens, quase sempre abaixo de 40 anos, e com melhor prognóstico de sobrevida quando comparados com aqueles sem fenótipo RER (68% versus 32% em cinco anos).⁴³

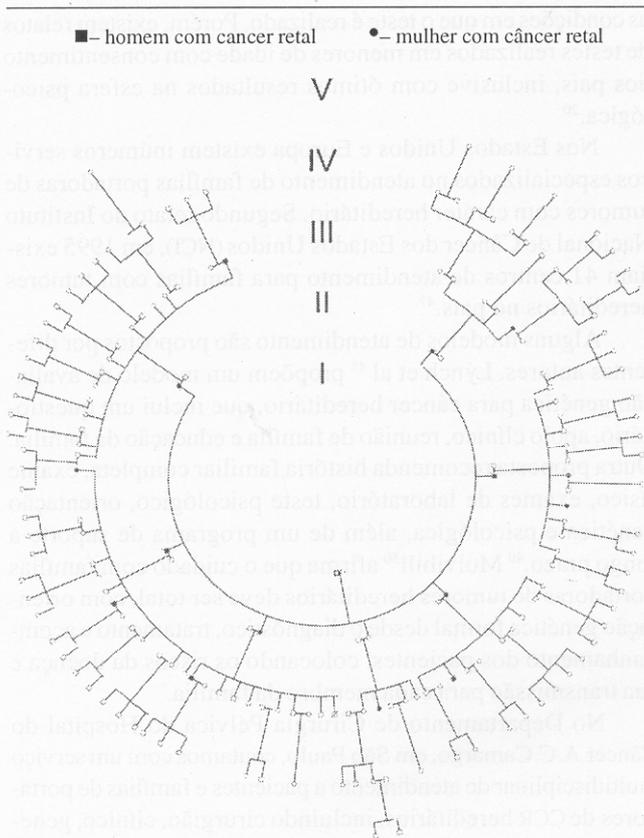


Figura 7 – Heredograma da mesma família portadora de HNPCC citada na figura 6

Os testes genéticos usados atualmente para identificação de HNPCC podem ser realizados por análise de IVSP/PTT, da mesma forma como na FAP, ou através de seqüenciamento direto dos quatro genes de reparo mais conhecidos já citados, responsáveis por cerca de 90% dos casos. Importante lembrar que, pelo mesmo motivo exposto para a FAP, o primeiro teste genético em uma família suspeita de HNPCC deve ser feito em um indivíduo portador de CCR.

Outra maneira de se realizar o teste genético é pesquisar o fenótipo RER no tecido tumoral de pacientes suspeitos de HNPCC, mesmo sabendo da possibilidade de resultado falso-positivo em cerca de 15% dos casos, como já comentamos. Nos casos RER+ existe a necessidade de confirmação do resultado do teste através de seqüenciamento direto dos genes de reparo e localização do defeito genético específico.²⁰

Tratamento do HNPCC

A indicação de tratamento no HNPCC é mais complexo do que na FAP, pois não existem as centenas de pólipos adenomatosos benignos que podem se desenvolver até por anos antes da transformação maligna, permitindo uma cirurgia planejada. O aparecimento do CCR em pacientes portadores de HNPCC pode advir de pólipos adenomatosos isolados ou de

carcinomas *de novo*, que, como já vimos, se comportam de forma agressiva.

Para podermos planejar a orientação de pacientes portadores de HNPCC antes do aparecimento do câncer, temos que dividir esses pacientes assintomáticos em três grupos: 1) sabidamente portadores de defeito genético herdado; 2) sabidamente não portadores de defeito genético herdado; 3) sem condições de realizar o teste genético de predisposição.

No primeiro grupo existe controvérsia na realização ou não de uma colectomia total profilática, com anastomose ileo-retal, pois como a penetrância do gene que causa a doença está entre 80% e 90%, estaríamos operando um grupo de pacientes desnecessariamente. Além disso, apesar de pequena, existe a morbi/mortalidade do tratamento cirúrgico e a chance de aparecimento de tumores em outros órgãos já citados, inclusive no reto remanescente após colectomia total, que apresenta risco de câncer de 12% em 12 anos.⁴⁴

Como a mutação no HNPCC é herdada ou germinativa, o defeito genético está em todas as células do paciente e não haveria sentido em realizar ressecções múltiplas profiláticas de todos os órgãos alvo, baseando-se no provável fenótipo da doença, inclusive histerectomias.⁴⁵ Entretanto, a controvérsia sobre as cirurgias profiláticas existe, mas com uma tendência mundial em não realizá-las como procedimentos padrão em indivíduos assintomáticos portadores do defeito genético predisponente ao HNPCC. A conduta mais aceita é o seguimento rigoroso com colonoscopia anual ou bianual, iniciando-se com a idade de 25 anos, endoscopia digestiva alta e exames de imagem abdominal e pélvico (ultra-sonografia, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética). Ao nosso ver, atualmente, a melhor conduta é o esclarecimento total do paciente e de sua família sobre a doença e todos os riscos de aparecimento de câncer. Assim, uma decisão consciente do paciente em conjunto com o médico e a equipe multidisciplinar deve ser tomada. Alguns autores indicam rotineiramente a colectomia total, referindo tratar-se de um procedimento de baixa morbi/mortalidade, e, que, além de oferecer boa qualidade de vida aos indivíduos a ela submetidos, evitaria o aparecimento do CCR em cerca de 80% dos casos onde o gene teria sua penetrância ativa.⁴⁶

No segundo grupo de pacientes, não há controvérsia, pois como os indivíduos não são portadores do defeito genético, eles têm o mesmo risco da população em geral para desenvolver CCR. Assim sendo, seu seguimento deve ser feito somente em casos com sintomas clínicos específicos.

No terceiro grupo – dos indivíduos assintomáticos que não sabem se são ou não portadores de defeito genético herdado – não deve haver indicação de cirurgias profiláticas, mas sim de seguimento rigoroso com exames periódicos, como se todos fossem portadores do HNPCC (primeiro grupo). Esse seguimento é feito apesar de sabermos que metade dos indivíduos de uma mesma família não apresenta o defeito genético, de acordo com a herança mendeliana clássica para doença genética autossômica dominante, com um dos pais

heterozigoto. Por isso, sempre que possível, devemos realizar testes genéticos para identificar os portadores de mutações predisponentes ao HNPCC, pois estaríamos excluindo 50% dos casos do acompanhamento e dos exames, diminuindo expressivamente custos financeiros e não causando estresse emocional desnecessário.

Nos pacientes que já se apresentam com câncer no cólon, a cirurgia está indicada e deve ser a colectomia total com íleorreto anastomose, pois sabemos do risco aumentado de CCR sincrônico e metacrônico. Mesmo os pacientes submetidos à colectomia total devem realizar retoscopias anuais, devido ao risco elevado de câncer retal. No caso do tumor estar localizado primariamente no reto, existe controvérsia, mas a tendência é que a cirurgia indicada seja a mesma utilizada em pacientes com FAP e comprometimento retal, ou seja, a proctocolectomia total com bolsa ileal em "J" e anastomose coloanal através da técnica de duplo grampeamento, seguindo todos os princípios da cirurgia oncológica clássica.

Orientação genética

O estabelecimento de uma rotina de atendimento das famílias portadoras de CCR hereditário é muito importante, principalmente para a organização do registro, coleta de material biológico para os testes genéticos e acompanhamento através de tratamento multidisciplinar.⁴

Quando um paciente tem suspeita clínica de CCR hereditário, este deve ser orientado detalhadamente sobre sua doença. As decisões de conduta, tanto para a FAP como para o HNPCC, devem ser tomadas em conjunto com o paciente, que deve estar consciente do potencial de transmissão para os filhos, permitindo um planejamento familiar, e de acordo com todos os prós e contras dos métodos diagnósticos e terapêuticos propostos.

O teste genético deve ser muito bem esclarecido, principalmente com relação às suas limitações e sua confidencialidade, que deve ser absoluta, evitando-se assim estresse excessivo do paciente e possíveis problemas de discriminação das empresas de saúde ou de empregadores.

A coleta do material para estudo genético deve ser realizada preferencialmente em indivíduos maiores que 18 anos, com consentimento escrito informado e assinado pelo paciente ou responsável, onde devem estar relacionadas e explicadas

as condições em que o teste é realizado. Porém, existem relatos de testes realizados em menores de idade com consentimento dos pais, inclusive com ótimos resultados na esfera psicológica.²⁰

Nos Estados Unidos e Europa existem inúmeros serviços especializados no atendimento de famílias portadoras de tumores com caráter hereditário. Segundo relato do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (NCI), em 1995 existiam 41 centros de atendimento para famílias com tumores hereditários no país.⁴⁷

Alguns modelos de atendimento são propostos por diferentes autores. Lynch et al.⁴⁸ propõem um modelo de avaliação genética para câncer hereditário, que inclui um questionário, apoio clínico, reunião de família e educação da família. Outra proposta recomenda história familiar completa, exame físico, exames de laboratório, teste psicológico, orientação genética e psicológica, além de um programa de suporte a longo prazo.⁴⁹ Mulvihill⁵⁰ afirma que o cuidado com famílias portadoras de tumores hereditários deve ser total, com orientação genética formal desde o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes, colocando os riscos da doença e sua transmissão para cada membro da família.

No Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital do Câncer A.C. Camargo, em São Paulo, contamos com um serviço multidisciplinar de atendimento a pacientes e famílias de portadores de CCR hereditários, incluindo cirurgião, clínico, geneticista, psiquiatra, assistente social e biólogo molecular. Atualmente estão registradas 35 famílias portadoras de CCR hereditário, atendidas com suporte global desde o diagnóstico clínico até o molecular, passando pela orientação genética e psicológica.

Um ponto de extrema importância para a oncologia em geral é a disseminação de informações sobre o assunto, tanto para os médicos, desde a formação acadêmica, como para a população. Somente através da educação da população e da formação adequada de novas gerações de médicos é que mais diagnósticos de adenomas, de CCR precoces e de famílias portadoras de tumores hereditários, não apenas colorretais, serão realizados, com encaminhamento, então, para instituições de atendimento terciário ou especializado, dando início ao processo do tratamento ainda em fase adequada, evitando-se assim óbitos pela doença.

ABSTRACT

About 15% of the colorectal tumors are hereditary. There are two main groups: the familiar adenomatous polyposis (FAP) and the non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), both autosomal dominant diseases. Patients with FAP present hundreds to thousands of adenomas in colorectum, usually after puberty. The cause of FAP is mutation of the adenomatous polyposis coli (APC) gene, located on long arm of chromosome 5 (5q). Patients who have not undergone to colectomy, the only treatment available, will develop colorectal cancer and die at the age of 45 years. Extracolonic manifestations can occur: gastric and small bowel adenomas, soft tissue tumors, retinal pigmentation, osteomas. Patients with HNPCC do not present hundreds of benign polyps, but already a solitary colorectal cancer. This disease is caused by mutations in one of the several mismatch repair genes (hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hPMS6/GTBP). The average age of the diagnosis is 45 years and

usually the disease produces cancer in the right colon. Other carcinomas can occur: endometrial, stomach, pancreas and others. Prophylactic surgery in asymptomatic gene carriers are controversial. Nowadays it is possible to identify asymptomatic genes carriers of FAP and HNPCC by genetic testing. The analysis can be done by direct gene sequencing or by *in vitro* synthesized protein assay (IVSP), which finds defective truncate proteins. Genetic testing for hereditary forms of colorectal cancer requires not only an appropriate laboratory, but genetic counseling with an ethical multidisciplinary approach considering the psychological and social consequences.

Key Words: Familial adenomatous polyposis; FAP; Adenoma; Hereditary non-polyposis colorectal cancer; HNPCC; Genetic tests.

REFERÊNCIAS

1. Fearon ER – Molecular abnormalities in colon and rectal cancer. In: Mendelsohn, Howley PM, Israel MA, Liotta LA – *The molecular basis of cancer*. Philadelphia W.B.Saunders, 1995. p.340-57.
2. Fearon ER, Vogelstein B – A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
3. Estimativa da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil 1996: Rio de Janeiro, Pro-Onco, 1996. p.19.
4. Rossi BM, Corvello CM, Anelli A, et al – Hereditary colorectal tumors: routine care and the multidisciplinary therapeutic approach. *South-American Journal of Cancer* 1997;1:191-7.
5. Menko FH – Familial and hereditary colorectal cancer. In: Menko FH (ed): *Genetics of colorectal cancer for clinical practice*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1993, pp.58-112.
6. Distante S, Nasioulas S, Somers GR, et al – Familial adenomatous polyposis in a 5 year old child: a clinical, pathological, and molecular genetic study. *J Med Genet* 1996;33:157-60.
7. Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, et al – High prevalence of adenomas and microadenomas of the duodenal papilla and periampullary region in patients with familial adenomatous polyposis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1.201-6.
8. Valanzano R, Cama A, Volpe R, et al – Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in familial adenomatous polyposis. *Cancer* 1996;78:2.400-10.
9. Clark SK, Phillips RK – Desmoids in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1996;83:1.494-504.
10. Lynch HT, Fitzgibbons R Jr – Surgery, desmoid tumors, and adenomatous polyposis: case report and literature review. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2.598-601.
11. Paraf F, Jothy S, Van Meir EG – Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic diseases? *J Clin Oncol* 1997; 15: 2744-58.
12. Marchesa P, Fazio VW, Church JM, et al – Adrenal masses in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1.023-8.
13. Civitelli S, Tanzini G, Cetta F, et al – Papillary thyroid carcinoma in three siblings with familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11: 34-7.
14. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, et al – Mutations of chromosome 5q21 in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 1991; 253: 665-9.
15. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, et al – Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1.982-7.
16. Knudson AG Jr – Hereditary cancer, oncogenes, and anti-oncogenes. *Cancer Res* 1985; 45: 1437-43.
17. Powel SM, Zils N, Beazer-Barcley Y, et al – APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature* 1992; 359:235-7.
18. Erisman MD, Scott JK, Astrin SM – Evidence that the FAP gene is involved in a subset of colon cancers with a completable defect in *c-myc* regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86: 4.264-8.
19. Roest PAM, Roberts RG, Sugino S, et al – Protein truncation test (PTT) for rapid detection of translation-terminating mutations. *Hum Mol Genet* 1993;10:1.719-21.
20. Giardiello FM – Genetic testing in hereditary colorectal cancer. *JAMA* 1997;278:1.278-81.
21. Giardiello FM, Petersen GM, Piantadosi S, et al – APC gene mutations and extraintestinal phenotype of familial adenomatous polyposis. *Gut* 1997;40:521-5.
22. Wu JS, Paul P, McGannon EA, et al – APC genotype, polyp number, and surgical options in familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 1998;227:57-62.
23. Milsom JW, Ludwig KA, Chuch JM, et al – Laparoscopic total abdominal colectomy with ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1997;40:675-8.
24. Parks IG, Percy JP – Resection and sutured coloanal anastomosis for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1982; 69:301-4.
25. Korsgen S, Keighley MR – Causes of failure and life expectancy of the ileal pouch. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:4-8.
26. Ziv Y, Church JM, Oakley JR, et al – Results after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis and coexisting colorectal cancer. *Br J Surg* 1996;83:1.578-80.
27. Richard CS, Berk T, Bapat BV, et al – Sulindac for periampullary polyps in FAP patients. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:14-8.
28. Belchetz LA, Berk T, Bapat BV, et al – Changing causes of mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1996;39:384-7.
29. Lynch HT, Smyrk T – Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome). An updated review. *Cancer* 1996;78:1.149-67.
30. Muto T, Bussey HJ, Morson BC – The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975;36:2.251-70.
31. Jass JR, Stewart SM, Stewart J, Lane MR – Hereditary non-polyposis colorectal cancer: morphologies, genes and mutations. *Mutat Res* 1994;290:125-33.

32. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P – Screening reduces colorectal cancer rate in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) families. *Gastroenterology* 1995;108:1.405-11.
33. Fitzgibbons R, Lynch HT, Stanislav G, et al – Recognition and treatment of patients with hereditary non-polyposis colon cancer (Lynch syndromes I and II). *Ann Surg* 1987;206:289-95.
34. Rodrigues-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, et al – A National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1.758-62.
35. Vieira RAC, Rossi BM, Lopes A, et al – Rastreamento do câncer color-retal. *Acta Oncol Bras* 1997;17:40-6.
36. Kuska B – New diagnostic criteria for HNPCC are on the way. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 11-2.
37. Ponz de Leon M, Percesepe A, Benatti P, et al – Familial and hereditary factors in colorectal cancer: a new classification of tumors of large bowel (meeting abstract). *Br J Cancer* 1996; 73: 22.
38. Beck NE, Tomlinson IP, Homfray T, et al – Genetic testing is important in families with a history suggestive of hereditary non-polyposis colorectal cancer even if Amsteram criteria are not fulfilled. *Br J Surg* 1997;84:233-7.
39. Weber TK, Conlon W, Petrelli NJ, et al – Genomic DNA-based *hMSH2* and *hMLH1* mutation screening in 32 Eastern United States hereditary nonpolyposis colorectal cancer pedigrees. *Cancer Res* 1997;57:3.798-803.
40. Lynch HT – Is there a role for prophylactic total colectomy among hereditary nonpolyposis colorectal cancer germline mutation carriers? *Dis Colon Rectum* 1996;39:109-10.
41. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al – Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997;6:105-10.
42. Senba S, Konishi F, Okamoto T, et al – Clinicopathologic and genetic features of nonfamilial colorectal carcinomas with DNA replication errors. *Cancer* 1998;82:279-85.
43. Lukish JR, Muro K, DeNobile J, et al – Prognostic significance of DNA replication errors in young patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1998;227:51-56.
44. Rodrigues-Bigas MA, Vasen HF, Pekka-Mecklin J, et al – Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer after abdominal colectomy. International Collaborative Group on HNPCC. *Ann Surg* 1997;225:202-7.
45. Soravia C, Bapat B, Cohen Z – Familial adenomatous polyposis (FAP) and hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC): a review of clinical, genetic and therapeutic aspects. *Schweiz Med Wochenschr* 1997;127:682-90.
46. Church JM, Fazio VW, Lavery IC, et al – Quality of life after prophylactic colectomy and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:1.404-8.
47. Thompson JA, Wiesner GL, Sellers TA, et al – Genetic services for familial cancer patients: a survey of National Cancer Institute Cancers Centers. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1.446-55.
48. Lynch HT, Fitzsimmons ML, Lynch J, Watson P – A hereditary cancer consultation clinic. *Nebr Med J* 1989;74:251-9.
49. Li FP, Garber JE, Friend SH, et al – Recommendations on predictive testing for germ line p53 mutations among cancer-prone individuals. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1.156-60.
50. Mulvihill JJ – Genetic counseling of the cancer patient. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. Vol 2, 4th ed., Philadelphia: Lippincott, 1993, p.2529-37.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Dr. Benedito Mauro Rossi
Hospital A. C. Camargo
Depto. Cirurgia Pélvica
Rua Prof. Antônio Prudente, 211
01509-010 – São Paulo – SP