

CÂNCER COLORRETAL HEREDITÁRIO SEM POLIPOSE – HNPCC

Hereditary non-polyposis colorectal cancer – HNPCC

BENEDITO MAURO ROSSI, TCBC, FACS, CSSO¹, FÁBIO DE O. FERREIRA, TCBC¹
WILSON T. NAKAGAWA¹, SAMUEL AGUIAR JR.¹, JOSÉ CLÁUDIO C. ROCHA²
ADEMAR LOPES, TCBC, FACS, FSSO¹

Resumo

Os autores apresentam revisão da literatura sobre câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC). São apresentados os critérios para diagnóstico clínico (Critérios de Amsterdam I e II) e os critérios para suspeita clínica de HNPCC (Critérios de Bethesda). As indicações dos testes de instabilidade de microssatélite (MSI), de metilação do gene hMLH1 e de seqüenciamento dos genes de reparo hMLH1 e hMSH2 são discutidas. Além disso, também são apresentadas as opções de tratamento cirúrgico para pacientes com câncer em famílias de HNPCC e a conduta adequada para seu seguimento, incluindo aconselhamento de risco e exames complementares, visando orientação da família e o diagnóstico precoce de possíveis tumores relacionados à síndrome.

Unitermos: HNPCC. Síndrome de Lynch, Câncer colorretal hereditário sem polipose. Detecção de mutações. Genes de reparo. Instabilidade de microssatélites.

Keywords: HNPCC. Lynch Syndrome. Hereditary non-polyposis colorectal cancer. Mutation detection. Mismatch repair genes. Microsatellite instability.

Incidência

O câncer colorretal (CCR) é o sexto em incidência no Brasil. Se considerarmos apenas a região Sudeste, é o segundo mais freqüente no homem, atrás do câncer de próstata, e o terceiro na mulher, atrás do câncer de mama e do colo de útero. Se não considerarmos o sexo, o CCR é o segundo mais incidente na região Sudeste, atrás apenas do câncer de mama, com estimativa de 9.400 casos novos por ano.¹ Nos Estados Unidos a estimativa é de 130.200 novos casos anuais de CCR.

Não existem dados sobre a incidência de câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC) no Brasil. Porém, se considerarmos a literatura internacional, esse número está entre 3% e 12% de todos os casos de CCR.^{3,4} Assim, se usarmos um valor médio de 8%, teremos cerca de 752 novos casos de CCR por ano no Brasil pertencentes à famílias de HNPCC. Nos Estados Unidos esse número chega a 10.416. Portanto, trata-se de um problema real e que precisa ser estudado, principalmente quando se considera uma população como a brasileira e suas características genéticas peculiares, com influências africanas, indígenas e européias.

Artigo de Revisão

Hospital do Câncer A.C. Camargo – São Paulo

1 - Departamento de Cirurgia Pélvica

2 - Departamento de Oncogenética

Endereço para correspondência: Dr. Benedito Mauro Rossi
Departamento de Cirurgia Pélvica. Hospital do Câncer A.C. Camargo.
Rua Prof. Antonio Prudente, 211. Cep 01509-010 – São Paulo-SP

Histórico

O conhecimento das bases genéticas do HNPCC teve um desenvolvimento muito grande nos últimos 10 anos. Hoje sabemos que é uma doença hereditária autossômica dominante, causada por mutação germinativa, em um dos genes responsáveis pelo reparo do DNA, durante a divisão celular. Se uma segunda mutação somática ocorrer no alelo normal correspondente ao defeito herdado, a célula afetada poderá acumular novas mutações rapidamente, aumentando a chance de aparecimento de câncer.³

Alfred Warthin, em 1895, observou uma família que chamou de "G", onde havia uma alta incidência de câncer gástrico, de endométrio e colorretal.⁵ Ele estava diante de uma família hoje clinicamente caracterizada como HNPCC. Porém, somente na década de 1960, com a descrição de duas grandes famílias caracterizadas como portadoras de "Síndrome do Câncer Familiar", é que se valorizou a descrição de Warthin, feita quase 70 anos antes.⁶ Vários relatos de famílias com características semelhantes foram então feitos na literatura internacional. Porém, foi um grupo finlandês, com seu registro de CCR muito bem organizado, que demonstrou que a síndrome, agora chamada internacionalmente de HNPCC, por alguns autores chamada de Síndrome de Lynch, não era rara em seu país.⁷ Esse fato demonstra a importância da organização do registro e da coleta de dados referentes a pacientes com câncer. Hoje, vários grupos colaborativos e instituições em todo o mundo dedicam-se ao estudo do HNPCC.

Os genes, as proteínas e suas funções

O HNPCC é causado pela ocorrência de uma mutação germinativa transmitida de forma autossômica dominante em um dos genes de reparo do DNA: hMSH2 (human mutS homolog 2), no cromossomo 2p16; hMLH1 (human mutL homolog 1), no 3p21; hPMS1 (human postmeiotic segregation 1), no 2q31-33; hPMS2 (human postmeiotic segregation 2), no 7p22; hMSH6/GTBP (human mutS homolog 6), no 2p16, há 0.5 megabase do hMSH2.⁸⁻¹⁴ Mais recentemente, relatos de novos genes de reparo envolvidos têm sido descritos, como o hMLH3 e o hMSH3.^{15,16}

Os genes de reparo agem como controladores de qualidade, mantendo a fidelidade do DNA na divisão celular, por meio de mecanismos que identificam, retiram e corrigem os erros nas seqüências de bases. Esses erros podem ocorrer por pareamento errado entre as bases ou por falha da enzima DNA polimerase, causando alças de inserção/deleção de bases (IDLs). As IDLs ocorrem por deslizamento errôneo da enzima na fita molde de DNA, geralmente em pequenas seqüências repetitivas de bases, como, por exemplo, os microssatélites. Por isso, cerca de 90% dos pacientes com CCR em famílias de HNPCC apresentam instabilidade de microssatélites (MSI), ou seja, alterações genéticas nessas seqüências repetitivas, em seus tumores.¹⁷⁻¹⁹

Dois grupos principais de proteínas estão envolvidos no processo de reparo em humanos: mutSh e mutLh. O modelo postulado para a

correção dos erros consiste de três passos básicos: reconhecimento do erro e formação do reparossomo, degradação da fita de DNA contendo o erro, e finalmente, realização do reparo. Um primeiro heterodímero chamado de hMutSa, formado por proteínas do grupo de homólogos de mutS (MSH), hMSH2 e hMSH6, tem sua ação principalmente nos erros de pareamento entre as bases. Um segundo heterodímero chamado de hMutSb, formado por hMSH2 e hMSH3, também pode iniciar o processo; porém, com ação principalmente nas IDLs. Por isso, os mecanismos de ação desses dois heterodímeros são complementares.²⁰ O passo seguinte nesse processo é desempenhado pela atividade da enzima ATPase, codificada na metade carboxi-terminal dos homólogos mutS.²¹ O ganho de um fosfato (ADP > ATP) no heterodímero hMutSa causa uma mudança conformacional no mesmo, transformando-o em uma espécie de braçadeira que corre sobre a dupla fita de DNA a ser reparada ("sliding clamp") desempenhando assim sua função.²²⁻²⁴ A proteína hMSH6 parece ter papel fundamental nessa fase, que ainda não é bem conhecida. Outras proteínas parecem também ser parte do processo nessa fase, como as provenientes dos homólogos mutL (MLH) e dos PMS (postmeiotic segregation), além dos antígenos nucleares de proliferação celular (PCNA) RPA e RFC, e das exo/endonucleases EXO1 e FEN1.^{20,25} Outro heterodímero chamado hMutLa, formado pelas proteínas hMLH1 e hPMS2, também parece estar envolvido com o mecanismo de reparo, assim como o hMutLb (proteínas hMLH1 e hPMS1); porém, ainda com mecanismos de ação pouco esclarecidos em humanos.^{16,26} Caso os mecanismos de reparo não sejam suficientes para corrigir os erros de replicação do DNA, a maquinaria de apoptose é ativada, levando a célula à morte.²⁷

A perda do mecanismo de reparo em indivíduos com uma mutação germinativa herdada, ou seja, com um alelo defeituoso, ocorre quando o alelo normal ou selvagem também perde sua função por perda de heterozigose (LOH).^{11,28} Processo semelhante ocorre com os genes supressores de tumor. Células sem o mecanismo de reparo funcionando têm uma probabilidade cerca de 1000 vezes maior de acumular mutações, acelerando, conseqüentemente, o processo de múltiplos passos da carcinogênese.^{29,30}

Muitas vezes é difícil diferenciar uma mutação com potencial patogênico de um polimorfismo, ou seja, uma variação individual sem efeito fenotípico deletério. Para melhor entendermos essa diferenciação, alguns conceitos devem ser explicitados. Quando a mutação no DNA é do tipo "frameshift", ou seja, existe uma inserção ou deleção de um ou mais nucleotídeos na fita de DNA, existe uma mudança da fase de leitura dos códons localizados após a alteração, causando mudança dos aminoácidos na tradução do RNA mensageiro, e geralmente uma parada, codificada por códon específico, com produção de uma proteína menor que o tamanho original, chamada de proteína truncada. No caso da simples troca de um nucleotídeo, podemos ter duas possibilidades. A primeira é que essa troca resulte em um códon específico para a parada da tradução do RNA mensageiro, causando também uma proteína truncada, de tamanho menor. Essa mutação é chamada de "nonsense". A segunda

possibilidade é de que a simples troca de um nucleotídeo cause apenas a mudança de um aminoácido por outro, não alterando o restante da codificação da proteína e formando conseqüentemente uma proteína de tamanho normal. Essa mutação é chamada de "missense".³¹

Quando detectamos uma mutação tipo "frameshift" ou "nonsense" nos genes de reparo em uma família com HNPCC, a chance de elas serem patogênicas, causadoras de alterações fenotípicas predisponentes ao câncer, é muito grande, pois a proteína codificada é truncada e muito alterada. Já no caso das mutações "missense", a proteína tem o tamanho normal, com a troca de um único aminoácido, podendo não haver alteração de sua função. Por isso, nessa situação, pode ser difícil diferenciar entre uma mutação patogênica e um polimorfismo.

Nesses casos, o mais indicado é correlacionar portadores da alteração "missense" detectada com o diagnóstico de câncer dentro da família em questão. Assim, saberemos se existe ou não o potencial patogênico da mutação em estudo.

Outra possibilidade de diferenciação é realizar testes de biologia molecular em laboratório. Entre esses testes, temos o que se baseia na superexpressão da proteína humana no reparo de DNA em leveduras normais. Proteínas humanas normais e variantes não patogênicas interferem com o sistema de reparo da levedura, causando um fenótipo alterado, enquanto mutações patogênicas humanas não interferem com o sistema de reparo.^{32,33} Outro teste também usa a levedura, mas, nesse caso, os genes humanos em estudo são introduzidos nas respectivas posições do *S. cerevisiae* e verifica-se o fenótipo produzido. A limitação desse método é que apenas genes conservados entre a levedura e o homem podem ser testados.^{34,35}

Um terceiro teste analisa o heterodímero hMutLa expresso em vírus, confirmando mutação em hMLH1 quando há alteração da interação com hPMS2. Algumas mutações em hMLH1 também podem alterar sua interação com o heterodímero hMutSa, o que causa um sistema de reparo não funcionante *in vitro*.¹⁵

Um último teste estuda proteínas hMSH2 e hMLH1 traduzidas *in vitro* e suas interações. Mutações em hMSH2 não alteram sua interação com hMSH6 e hMSH3, sugerindo que outras funções, como a atividade da enzima ATPase, foram alteradas. Mutações amino-terminais em hMLH1 têm comportamento semelhante, mas mutações carboxi-terminais causam perda de interação com hPMS2.^{36,37}

Aspectos clínicos e diagnóstico

O diagnóstico do HNPCC é clínico. Por isso, os médicos que lidam com pacientes portadores de CCR e tumores relacionados ao HNPCC devem conhecer as características clínicas da doença.

As principais características do HNPCC são:^{3,38}

- >Diagnóstico de câncer em idade precoce, em torno dos 47 anos de idade;
- >CCR com predominância pelo lado direito do cólon, em torno de 70% dos casos;

- >Associação com CCR metacrônico, em torno de 45% em 10 anos, se houver cólon remanescente após a primeira cirurgia;

- >Associação com tumores extracolônicos, incluindo adenocarcinoma de endométrio, intestino delgado, estômago e ovário, e, carcinoma de células transicionais de vias excretoras renais.

Além das características clínicas descritas, alguns achados anatomopatológicos do CCR em HNPCC são comuns, tais como: células em anel de sinete, componente mucinoso e predomínio de lesões indiferenciadas.

Em 1991, com a intenção de padronização internacional do diagnóstico clínico de HNPCC, o Grupo Colaborativo Internacional (ICG/HNPCC) publicou os chamados Critérios de Amsterdam, que consistem dos seguintes tópicos:³⁹

- >Pelo menos 3 membros de uma mesma família com CCR;
- >Um dos membros parente em primeiro grau dos outros 2;
- >Pelo menos 2 gerações acometidas;
- >Pelo menos 1 dos membros com CCR e idade menor que 50 anos;
- >Exclusão de polipose adenomatosa familiar.

Os Critérios de Amsterdam tiveram aceitação internacional e são de extrema valia para a padronização do diagnóstico clínico de HNPCC. Porém, também foram criticados pela exclusão dos tumores extracolônicos. Por isso, em 1999, o mesmo ICG/HNPCC publicou novos critérios para o diagnóstico clínico do HNPCC, acrescentando aos critérios de 1991, a possibilidade dos seguintes tumores, além do CCR:⁴⁰

- >Adenocarcinoma de endométrio;
- >Adenocarcinoma de intestino delgado;
- >Carcinoma de células transicionais de vias excretoras renais (pelve renal e ureter).

Tumores de estômago e ovário não foram incluídos, segundo os autores, por sua baixa incidência dentro da síndrome. É interessante notar que não há menção sobre a necessidade do diagnóstico de CCR dentro de uma família para o diagnóstico do HNPCC, bastando o preenchimento dos Critérios de Amsterdam com tumores extracolônicos.

Claro que o espectro de diagnóstico do HNPCC foi ampliado com os novos Critérios de Amsterdam; porém, ainda existem algumas críticas, sendo a principal delas relativa à dificuldade de diagnóstico clínico principalmente em famílias pequenas, com poucos descendentes, fato comum na Europa, por exemplo. Nesses casos, para o diagnóstico clínico ser realizado, teríamos que esperar muito tempo, retardando portanto a orientação e o acompanhamento familiar.

Dentro desse enfoque, o Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (NCI) já havia publicado em 1997 os Critérios de Bethesda, não com o intuito de caracterizar o diagnóstico clínico de HNPCC, mas sim de indicar a pesquisa molecular da síndrome, por meio de MSI, em pacientes com suspeita de pertencerem à famílias de HNPCC.⁴¹ A pesquisa de MSI serve como um teste de rastreamento, para posterior seqüenciamento dos principais genes de reparo (MMR) nas famílias onde estiver presente, pois a instabilidade, como já vimos, ocorre na grande maioria dos casos de HNPCC. Os Critérios de Bethesda, para indicação de pesquisa de MSI, apoiam-se basicamente nos seguintes pontos, além dos Critérios de Amsterdam:

>Pacientes portadores de CCR e com 1 tumor extracolônico relacionado ao HNPCC, e idade menor que 45 anos, ou com adenomas colorretais, e idade menor que 40 anos;

>Pacientes com CCR e idade menor que 45 anos, com atenção para os tumores indiferenciados ou com células em anel de sinete;

>Pacientes com adenocarcinoma de endométrio e idade menor que 45 anos;

>Pacientes com adenomas colorretais, antes dos 40 anos de idade.

Diante das possibilidades criadas pelos Critérios de Bethesda, mais uma vez fica reforçada a proposta da disseminação desses conhecimentos entre todos os médicos que tratam pacientes com CCR ou tumores extracolônicos relacionados ao HNPCC, uma vez que a suspeita clínica de estarmos diante de um paciente pertencente à uma família com HNPCC vem de um interrogatório familiar bem feito e detalhado e do conhecimento das características da síndrome.

Apesar de os pacientes com HNPCC não apresentarem um quadro típico de múltiplos pólipos adenomatosos no cólon precedendo o aparecimento do câncer, como na polipose adenomatosa familiar, essas lesões representam a principal causa precursora do CCR nessas famílias. Existem descrições na literatura de pacientes que apresentaram evolução rápida e agressiva para CCR, a partir de pólipos adenomatosos.^{42,43} Um estudo realizado na Finlândia comparou a incidência de CCR e as taxas de óbito, analisando 2 grupos de pacientes com HNPCC, o primeiro submetido a colonoscopias regularmente, e o segundo formado por pacientes que se recusavam a realizar o exame. Ficou demonstrado que 1 CCR foi prevenido para cada 2,8 pólipos ressecados em pacientes com HNPCC.⁴⁴ Na população em geral, 1 CCR é prevenido para cada 41 a 119 polipectomias realizadas.⁴⁵

A Síndrome de Muir-Torre, descrita em meados da década de 1960, é caracterizada pela associação de lesões cutâneas à tumores relacionados hoje ao HNPCC^{46,47}. Essas lesões cutâneas são geralmente adenomas sebáceos, carcinomas sebáceos ou queratoacantomas. Hoje, sabemos que essas lesões, apesar de raras, podem fazer parte do HNPCC, sendo causadas também por falha dos genes de reparo.⁴⁸

Diagnóstico diferencial e sobrevida

Uma das maiores dificuldades no diagnóstico dos pacientes com CCR e HNPCC é a diferenciação com os casos esporádicos de CCR. Às vezes, é muito difícil estabelecermos a correlação com a hereditariedade, mesmo usando todos os critérios já expostos. Além disso, existe a possibilidade, ainda não bem estabelecida quantitativamente na literatura, de estarmos diante de um caso com uma mutação "de novo", ou seja, a primeira mutação germinativa dentro de uma família.

Outro diagnóstico, que as vezes pode dificultar a diferenciação com o HNPCC, é o da polipose adenomatosa familiar atenuada (AFAP). Nesses casos, podem ocorrer poucos pólipos no cólon, e, além disso, o tipo de herança é o mesmo: autossômica dominante. Nessas situações, os testes genéticos podem redimir a dúvida. O

seqüenciamento pode evidenciar mutações no início do gene APC, característica da AFAP.^{49,50}

Com relação à melhor sobrevida de pacientes com tumores ligados ao HNPCC, não existe uma explicação plausível na literatura. Talvez seja consequência da baixa incidência de metástases em pacientes com a síndrome ou do acompanhamento mais rigoroso desses indivíduos, pelo conhecido risco elevado de aparecimento de câncer. Porém, a causa desses achados ainda é desconhecida.⁵¹ Apesar disso, vários autores demonstraram o fato, como por exemplo, o mesmo estudo já citado anteriormente, que concluiu que pacientes portadores de CCR e HNPCC têm sobrevida de 65% em 5 anos, contra 44% para aqueles com CCR esporádico.⁴⁴

Indicação de testes genéticos, orientação e acompanhamento de famílias com HNPCC

A indicação de testes moleculares deve seguir padrões bem definidos e objetivos. O estabelecimento dessas indicações facilita o diagnóstico, diminui a ansiedade do paciente, da família e da equipe multiprofissional.

Podemos dividir os pacientes com CCR em três grupos, no que concerne à hereditariedade:

>Tumores esporádicos, ou seja, sem características suspeitas de hereditariedade;

>Tumores hereditários, ou seja, aqueles que preenchem os Critérios de Amsterdam para o diagnóstico clínico;

>Tumores com suspeita de hereditariedade, seguindo os Critérios de Bethesda.

Pacientes com CCR esporádico devem ter o acompanhamento pós-operatório já bem estabelecido, sem a preocupação com os exames nos membros da família, mas, em cada retorno, o médico deve sempre questionar sobre novas informações referentes aos antecedentes familiares. Lembrar sempre que a idade precoce do aparecimento do CCR pode ser um fator de risco para HNPCC.

Pacientes com diagnóstico suspeito de hereditariedade, segundo os Critérios de Bethesda, têm indicação de pesquisa de MSI em tecido tumoral como primeira opção. Existem algumas controvérsias na literatura, mas parece que não é necessária a realização de um painel de diferentes microssatélites para o diagnóstico de instabilidade. Trabalhos recentes demonstram uma boa acurácia do diagnóstico feito apenas com a realização da pesquisa de instabilidade de um único microssatélite, chamado BAT26.⁵² No caso da instabilidade mostrar-se presente, está indicada a realização do seqüenciamento dos genes de reparo hMLH1 e hMSH2, responsáveis até por 60% e 35%, respectivamente, das causas de HNPCC.^{15,53} KOLODNER et al. e WIJNEN et al, analisando 58 e 278 famílias com HNPCC, referem que os dois genes somados, hMLH1 ou hMSH2, são causadores da doença entre 40% e 55% das vezes.^{54,55} Esses números têm uma variabilidade na literatura, mas aceita-se internacionalmente esses dois genes como os principais

causadores da doença. Mais recentemente, a pesquisa de alterações nas proteínas hMLH1 e hMSH2, através da imunohistoquímica, no tecido tumoral de pacientes suspeitos de HNPCC tem se mostrado eficaz como exame de rastreamento para posterior indicação do sequenciamento dos genes.

Como vimos anteriormente, existe uma ação conjunta entre os genes de reparo para a execução de sua função, e como hMLH1 e hMSH2 participam dos principais heterodímeros no processo, suas inativações resultam em falha do reparo base/base e das IDLs. Se o resultado do sequenciamento desses dois genes for normal em uma família com suspeita clínica de HNPCC, o sequenciamento do gene hMSH6 pode ser indicado. Apesar de ainda não haver consenso na literatura sobre essa indicação, o número de famílias com mutações detectadas em hMSH6 tem aumentado substancialmente.¹⁵ Até o momento, entre 1% a 3% das famílias com HNPCC apresentam mutações em hMSH6.¹⁴ Os demais genes de reparo, hPMS1 e hPMS2, são esporadicamente descritos como mutados e causadores de HNPCC.¹¹

Pacientes com preenchimento dos Critérios de Amsterdam para diagnóstico clínico de HNPCC podem ter indicação de sequenciamento dos genes hMLH1 e hMSH2 como primeira opção de diagnóstico, com a vantagem do exame ser realizado com sangue periférico.

O primeiro teste de sequenciamento dentro de uma família com diagnóstico clínico de HNPCC deve ser realizado em um indivíduo com tumor (proband), de preferência o mais jovem da família. Esse procedimento deve ser realizado porque, se a família tem o diagnóstico clínico de HNPCC e aquele membro é portador de câncer, é nele que temos a maior probabilidade de detecção da mutação, ou seja, se a mutação for detectável, será nesse indivíduo.³ Seguindo ainda nesse exemplo, se a mutação for detectada nesse indivíduo, teremos um resultado positivo do teste genético de sequenciamento, caracterizando essa família como clínica e molecularmente como HNPCC. Nessa situação, poderemos pesquisar a mesma mutação, característica dessa família, nos demais membros, e diagnosticar quais os indivíduos assintomáticos, mas portadores da predisposição ao câncer. Com isso, a indicação da realização dos exames de seguimento fica restrita aos portadores da predisposição. Como a penetrância dos genes defeituosos de reparo está em torno de 80%, essa é a probabilidade do genótipo transformar-se em fenótipo tumoral nos indivíduos portadores.¹⁶ Membros com teste negativo, ou seja, sem a predisposição detectada na família, ficam liberados do seguimento; porém, recomendamos uma colonoscopia a cada 5 anos para esses indivíduos, principalmente após os 50 anos.

Se imaginarmos essa mesma família citada como exemplo, mas sem a detecção da mutação nos genes de reparo no probando (primeiro membro com câncer testado na família), o teste genético de sequenciamento nesse caso, é chamado de inconclusivo, pois não terá utilidade para rastrear os membros portadores da predisposição e assintomáticos. Nessa situação, a família continua sendo caracterizada clinicamente como HNPCC, mas com teste genético inconclusivo, ou seja, todos os membros passam a ser suspeitos de possuir a

predisposição ao câncer, e, conseqüentemente, devem fazer o seguimento. O que acontece nessas situações é que ainda não temos conhecimento suficiente sobre todos os genes de reparo e suas funções para indicarmos exames moleculares mais específicos.

O seguimento dos indivíduos portadores da mutação de predisposição ao câncer, de famílias com teste genético inconclusivo, e de famílias sem condições de realização do teste genético deve ser realizado com base nas seguintes orientações.³

>Colonoscopia com 1-3 anos de intervalo e início entre os 20-25 anos;

>Ultrassonografia transvaginal anual, com início entre os 25-35 anos;

>Ultrassonografia abdominal e pélvica anual, com início entre os 25-35 anos;

>Exame de urina tipo I e citologia urinária anual, com início entre os 25-35 anos, principalmente nas famílias com carcinoma de células transicionais de vias excretoras renais;

>Endoscopia digestiva alta com 1-3 anos de intervalo, com início entre os 25-35 anos, principalmente nas famílias com tumores gástricos;

>Dosagem de CA-125 anual, com início entre os 25-35 anos, principalmente nas famílias com câncer de ovário.

Tratamento de indivíduos com câncer e HNPCC

O ponto mais importante no tratamento de pacientes com CCR e HNPCC é a conduta diferenciada com relação a pacientes com CCR esporádico. Pacientes com câncer de cólon e HNPCC devem ser submetidos à colectomia total e anastomose ileorretal, independentemente da localização do tumor no cólon. Essa conduta é indicada devido à alta probabilidade de o indivíduo desenvolver nova lesão colônica no decorrer de sua vida. Esses indivíduos devem fazer retoscopias regularmente, com 1-3 anos de intervalo. Pacientes com câncer de reto e HNPCC devem ser submetidos à proctocolectomia total, se possível com preservação esfinteriana, utilizando-se bolsa ileal e anastomose anal na reconstrução. No caso de comprometimento esfinteriano pelo tumor, deve-se realizar a amputação abdômino-perineal do reto e ânus juntamente com a colectomia total, e uma ileostomia definitiva, que pode ser continente.

Em casos de tumores extracolônicos, a cirurgia deve obedecer os padrões clássicos da cirurgia oncológica para o órgão acometido.

Existe controvérsia sobre a cirurgia profilática, ou seja, remover cirurgicamente um órgão normal de um indivíduo assintomático, sabidamente portador da predisposição genética ao câncer (com teste de sequenciamento positivo). Em nosso ponto de vista, as cirurgias profiláticas não devem ter indicação rotineira, mas devem ser oferecidas como possibilidade aos indivíduos assintomáticos com teste genético positivo.¹⁷ Deve-se colocar a probabilidade de desenvolvimento de câncer, principalmente relacionada à penetrância do gene mutado,

explicar sobre a possibilidade de outros órgãos alvo para o câncer e detalhar sobre as complicações possíveis da cirurgia indicada. Feito isso, a decisão deve ser tomada conjuntamente pelo paciente e pelo médico. As duas cirurgias profiláticas que podem estar indicadas atualmente são:³

>Colectomia total com anastomose ileorretal;

>Histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral em mulheres pós-menopausadas ou após a idade reprodutiva.

Suporte ao paciente e aconselhamento de risco

Os testes genéticos são apenas uma parte do processo que inclui diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes e famílias suspeitas de HNPCC. No Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital do Câncer A.C.Camargo existe uma rotina de atendimento a esses pacientes. Após a suspeita clínica de CCR hereditário, o paciente é encaminhado para a realização de uma consulta com a finalidade de levantar detalhadamente sua história familiar de câncer. Antes da consulta o paciente é encorajado a trazer outros membros de sua família consigo, de preferência pessoas mais idosas, que tenham conhecimento sobre parentes mais velhos ou distantes, muitas vezes já falecidos. É orientado também a trazer o maior número possível de informações

sobre cada membro de sua família, como por exemplo:

>Nome;

>Data de nascimento e de morte;

>Causa da morte;

>Doenças associadas;

>Cirurgias realizadas.

Nessa primeira consulta é realizada a construção do heredograma, juntamente com preenchimento de uma ficha de dados de cada membro da família, e registro em banco de dados Institucional. Caso se confirme a suspeita clínica de HNPCC, segundo os critérios já expostos, é realizada a indicação de teste genético (MSI ou sequenciamento dos genes de reparo) para o probando, sempre com consentimento informado escrito e assinado. Após o conhecimento do resultado do teste, este é entregue em mãos ao paciente, com total confidencialidade. Inicia-se então o processo de orientação familiar, o qual pode ou não incluir a indicação de testes genéticos para os demais membros da família, com acompanhamento clínico e suporte psicológico. As famílias são classificadas como HNPCC, seguindo os Critérios de Amsterdam para o diagnóstico clínico, ou suspeitas, pelos Critérios de Bethesda. Esquema de atendimento semelhante foi proposto por Lynch e também por outros autores.⁵⁸⁻⁶⁰

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is very frequent in Brazil. Around 3% to 12% of all CRC could be classified as hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). Germ line mutations in the mismatch repair (MMR) genes, mainly hMLH1 and hMSH2, transmitted in an autosomal dominant way, are the only known cause of HNPCC. Clinically, HNPCC is characterized by the Amsterdam Criteria: 3 members with CRC in the same family, in 2 different generations, being 1 member a first degree relative from the other 2, and 1 member younger than 50 years. Endometrial, renal pelvis, ureter, and small bowel carcinomas were considered recently as part of the former Amsterdam Criteria. Microsatellite instability (MSI) in the tumor tissue is present over 90% of the HNPCC patients, being used for screening of suspected cases. Recently, histochemistry has been used for identification of altered hMLH1 and hMSH2 proteins. The definitive diagnosis, with the mutation identification, is made by direct sequencing of the MMR genes. Treatment HNPCC with colon cancer is total colectomy and, with rectal cancer, is total proctocolectomy. In patients with extracolonic tumors, the surgeries follow the standard procedures, according to the affected organs. The follow up intends to search for early colon and extracolonic lesions (endometrium, ureter, renal pelvis, small bowel, stomach and ovaries) amongst the carriers with predisposing mutation or families with HNPCC suspicion. Genetic counseling and multidisciplinary support must be provided from the HNPCC diagnosis.

Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1999. Rio de Janeiro: INCA; 1999.
2. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000; 50:7-33.
3. Lynch HT, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): an update review. Cancer 1996; 78:1149-67.
4. Rossi BM, Pinho M. Tumores colorretais hereditários. In: Rossi BM, Pinho M, editores. Genética e biologia molecular para o cirurgião. São Paulo: Lemar; 1999. p.173-200.
5. Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma. Arch Intern Med 1913; 12:546-55.
6. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, et al. Hereditary factors in cancer: study of two large midwestern kindreds. Arch Intern Med 1966; 117:206-12.
7. Mecklin JP. Frequency of hereditary colorectal carcinoma. Gastroenterology 1987; 93:1021-5.

8. Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. Cell 1993; 75:1027-38.
9. Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cell 1993; 75:1215-25.
10. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. Nature 1994; 368:258-261.
11. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei, YF et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. Science 1994; 263: 625-9.
12. Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. Nature 1994; 371:75-80.
13. Drummond JT, Li GM, Longley MJ, et al. Isolation of an hMSH2-p160 heterodimer that restores DNA mismatch repair to tumor cells. Science 1994; 268:1909-12.
14. Palombo F, Gallinari P, Iaccaraino I, et al. GTBP, a 160-kilodalton protein essential for mismatch-binding activity in human cells. Science 1995; 268:1912-14.

15. Jiricny J, Nyström-Lahti M. Mismatch repair defects in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2000; 10:157-61.
16. Lipkin SM, Wang V, Jacoby R, et al. MLH3: a novel DNA mismatch repair gene associated with mammalian microsatellite instability. *Nat Genet* 2000; 24:27-35.
17. Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993; 260:812-6.
18. Peltomäki P, Lothe RA, Aaltonen LA, et al. Microsatellite instability is associated with tumors that characterize the hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma syndrome. *Cancer Res* 1993; 53:5853-5.
19. Strand M, Prolla TA, Liskay RM, et al. Destabilization of tracts of simple repetitive DNA in yeast by mutations affecting DNA mismatch repair. *Nature* 1993; 365:274-6.
20. Jiricny J. Replication errors: cha(lle)nging the genome. *Embo J* 1998; 17:6427-36.
21. Fishel R, Wilson T. Muts homologs in mammalian cells. *Curr Opin Genet Dev* 1997; 7:105-13.
22. Blackwell LJ, Martik D, Björnson KP, et al. Nucleotide-promoted release of hMutSa from heteroduplex DNA is consistent with an ATP-dependent translocation mechanism. *J Biol Chem* 1998; 273:32055-62.
23. Gradia S, Subramanian D, Wilson T, et al. hMSH2-hMSH6 forms a hydrolysis-independent sliding clamp on mismatched DNA. *Mol Cell* 1999; 3:255-61.
24. Iacchino I, Marra G, Dufner P, et al. Mutation of the magnesium binding site of hMSH6 disables the hMutSa sliding clamp from translocating along DNA. *J Biol Chem* 2000; 275:2080-6.
25. Kolodner RD, Marsischky GT. Eukaryotic DNA mismatch repair. *Curr Opin Genet Dev* 1999; 9:89-96.
26. Räsche M, Marra G, Nyström-Lahti M, et al. Identification of hMutLb, a heterodimer of hMLH1 and hPMS1. *J Biol Chem* 1999; 274:32368-75.
27. Fishel R. Signaling mismatch repair in cancer. *Nature Med* 1999; 5:1239-41.
28. Parsons R, Li G, Longley M, et al. Mismatch repair deficiency in phenotypically normal human cells. *Science* 1995; 268:738-40.
29. Bhattacharyya NP, Skandalis A, Ganesh A, Groden J, Meuth M. Mutator phenotypes in human colorectal carcinoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:6319-23.
30. Shibata D, Peinado MA, Ionov Y, Malkhosyan S, Perucho M. Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal carcinoma cell lines. *Nat Genet* 1994; 6:273-81.
31. Camargo AA, Dias Neto E, Simpson AJG. Mutação e câncer. In: Rossi BM, Pinho M, editores. *Genética e biologia molecular para o cirurgião*. São Paulo: Lemar; 1999. p.111-23.
32. Shimodaira H, Filosi N, Shibata H, et al. Functional analysis of human MLH1 mutations in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nat Genet* 1998; 19: 384-9.
33. Clark AB, Cook ME, Tran HT, et al. Functional analysis of human MutSa and MutSb complexes in yeast. *Nucleic Acids Res* 1999; 27:736-42.
34. Drotschmann K, Clark AB, Kunkel TA. Mutator phenotypes of common polymorphisms and missense mutations in MSH2. *Curr Biol* 1999; 9:907-10.
35. Shcherbakova PV, Kunkel TA. Mutator phenotypes conferred by MLH1 overexpression and by heterozygosity for mlh1 mutations. *Mol Cell Biol* 1999; 19:3177-83.
36. Guerete S, Wilson T, Gradia S, et al. Interactions of human hMSH2 with hMSH3 and hMSH2 with hMSH6: examination of mutations found in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Mol Cell Biol* 1998; 18:6616-23.
37. Guerete S, Acharya S, Fishel R. The interaction of the human MutL homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *J Biol Chem* 1999; 274:6336-41.
38. Bayley-Wilson JE, Elston RC, Schuelke GS, et al. Segregation analysis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Genet Epidemiol* 1986; 3:27-38.
39. Vasen HFA, Mecklin JP, Khan PM, et al. The International Collaborative Group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34:424-5.
40. Vasen HFA, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116:1453-6.
41. Rodriguez-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; 89:1758-62.
42. Jass JR, Stewart SM. Evolution of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 1992; 33:783-6.
43. Lanspa SJ, Jenkins JX, Cavalieri J, et al. Surveillance in Lynch syndrome: how aggressive? *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1978-80.
44. Sankila R, Aaltonen LA, Jarvinen HJ, et al. Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 1996; 110:682-7.
45. Winawer S, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps: The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 328:901-6.
46. Muir EG, Bell AJ, Barlow KA. Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum, larynx associated with keratoacanthomata of the face. *Br J Surg* 1966; 54:191-5.
47. Torre D. Multiple sebaceous tumors. *Arch Dermatol* 1968; 98:549-51.
48. Hall NR, Murday VA, Chapman P, et al. Genetic linkage in Muir-Torre syndrome to the same chromosomal region as cancer family syndrome. *Eur J Cancer* 1994; 30A:180-2.
49. Spirio L, Olschwang S, Groden J, et al. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993; 75:951-7.
50. Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP): a phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer* 1995; 76:2427-33.
51. Jass JR, Smyrk TC, Stewart SM, et al. Pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994; 14:1631-4.
52. De La Chapelle A. Testing tumors for microsatellite instability. *Eur J Hum Genet* 1999; 7:407-8.
53. Peltomäki P, Vasen HF. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study: The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 1997; 113:1146-58.
54. Kolodner RD, Tytell JD, Schmeits JL, et al. Germline MSH6 mutations in colorectal cancer families. *Cancer Res* 1999; 59:5068-74.
55. Wijnen J, de Leeuw W, Vasen H, et al. Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. *Nat Genet* 1999; 23:142-4.
56. Vasen HFA, Wijnen JT, Menko FH, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110:1020-7.
57. Rodriguez-Bigas MA. Prophylactic colectomy for gene carriers in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1996; 78:199-201.
58. Lynch HT, Watson P, Shaw TG, et al. Clinical impact of molecular genetic diagnosis, genetic counseling, and management of hereditary cancer (Part I: studies of cancer families). *Cancer* 1999; 86:1629-36.
59. Thompson JA, Wiesner GL, Sellers TA, et al. Genetic services for familial cancer patients: a survey of National Cancer Institute Cancer Centers. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1446-55.
60. Burke W, Petersen G, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. *JAMA* 1997; 277:915-9.