

JANEIRO/ MARÇO 2005

ARTIGOS ORIGINAIS

**DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE HNPCC:
CARACTERIZAÇÃO DE FAMÍLIAS “AMSTERDAM”
POSITIVAS****RAUL CUTAIT – TSBCP
GUILHERME COTTI
ROBERTA VASCONCELOS E SILVA
BERNARDO GARICOCHEA
GERALDO MAGELA GOMES DA CRUZ – TSBCP
ROSANGELA AOKI**

CUTAIT R; COTTI G; SILVA RV; GARICOCHEA B; CRUZ GMG; AOKI R. Diagnóstico Clínico de HNPCC: Caracterização de Famílias “Amsterdam” Positivas. *Rev bras Coloproct*, 2005;25(1): 6-11.

RESUMO: A utilização dos critérios de Amsterdam permanece ainda hoje o método mais acessível para o diagnóstico de HNPCC, uma vez que testes genéticos são pouco disponíveis e têm seu emprego restrito a centros de alta complexidade. Contudo, a maioria das informações clínico-epidemiológicas relativas ao HNPCC deriva das populações da Europa setentrional e dos Estados Unidos da América, sendo os dados brasileiros praticamente inexistentes. **Objetivo:** Caracterização clínico-epidemiológica de famílias brasileiras com diagnóstico clínico de HNPCC. **Pacientes e Método:** 20 famílias que preenchem os critérios de Amsterdam foram avaliadas através entrevista para obtenção de dados clínico-epidemiológicos e os tumores dos casos índice submetidos ao teste de instabilidade de microssatélites. **Resultados:** A média de idade ao diagnóstico de CCR foi de 49 anos e de 48,5 anos para tumores extra-cólicos. Identificaram-se 103 casos de CCR em 94 indivíduos; e 88 casos de cânceres extra-cólicos em 86 pacientes. Os tumores extra-cólicos mais freqüentes relacionados ao HNPCC foram: gástrico, de ovário e endométrio. Entre outros tumores de grande prevalência encontraram-se o câncer de mama e de próstata. 65% dos CCR apresentaram alta instabilidade de microssatélites, 15% baixa instabilidade e 20% foram estáveis. **Discussão:** Os dados clínico-epidemiológicos nesta série de famílias brasileiras portadoras de HNPCC parecem se sobrepor aos dados mundiais existentes, especialmente em relação à forma e idade de apresentação do CCR e câncer extra-cólico. Espera-se que a implementação de registros permita a obtenção de um perfil próprio do HNPCC em nossa população, com os benéficos da redução do impacto desta doença nos pacientes acometidos.

Unitermos: câncer colorretal, HNPCC, epidemiologia, prevenção, instabilidade de microssatélites.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal hereditário não-polipose (HNPCC, do inglês *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*)

Trabalho realizado no Registro Brasileiro de Câncer Colorretal Hereditário (RBCCRH) – São Paulo (SP) - Brasil.

Recebido em 14/01/2005

Aceito para publicação em 29/03/2005

constitui a principal síndrome hereditária de predisposição ao câncer colorretal, sendo responsável por cerca de 5% a 10% do total de cânceres colorretais^{1,2}. O reconhecimento desta síndrome é de grande importância na prática clínica, uma vez que a identificação de indivíduos em risco permite sua inclusão em programas de prevenção secundária com redução da morbi-mortalidade imposta pela síndrome^{3,4}.

O diagnóstico de HNPCC pode ser realizado através de critérios clínicos ou testes moleculares⁵. Os critérios clínicos empregados são os de Amsterdam I e II^{6,7} (Tabela-1), obtidos a partir da história familiar do indivíduo em questão. O diagnóstico genético baseia-se no seqüenciamento dos genes de reparo do DNA, principalmente MLH1 e MSH2, responsáveis por cerca de 90% dos casos de HNPCC descritos até o momento⁸.

O acúmulo de informações epidemiológicas através do estudo pormenorizado das famílias com diagnóstico clínico de HNPCC permitiu, a partir de meados da década de 90, a possibilidade de diagnóstico genético da síndrome através da identificação dos genes responsáveis pela mesma⁵. Contudo, os testes genéticos continuam restritos a centros de alta complexidade, de forma que a história clínica permanece como a principal ferramenta de identificação de portadores de HNPCC⁹. A maioria das informações clínico-epidemiológicas e genéticas existentes na literatura é proveniente de estudos com indivíduos da Europa setentrional e dos Estados Unidos, onde há décadas existem registros de câncer familiar. Assim, o perfil de famílias brasileiras comprometidas por HNPCC não é bem conhecido, uma vez que dados familiares relativos a essa síndrome ainda são escassos no Brasil.

OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo é caracterizar os aspectos clínico-epidemiológicos de famílias

brasileiras com diagnóstico de HNPCC definidas pelos critérios de Amsterdam I e II e cadastradas no Registro Brasileiro de Câncer Colorretal Hereditário.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram incluídas neste estudo 20 famílias com diagnóstico clínico de HNPCC através do preenchimento dos critérios de Amsterdam I ou II cadastradas no Registro Brasileiro de Câncer Colorretal Hereditário. Estas famílias foram submetidas a entrevista em que se obtiveram dados relativos a número de membros por família, número de gerações estudadas, número de indivíduos com câncer colorretal, número de indivíduos com outros tipos de câncer, idade média de diagnóstico de câncer. Paralelamente, os tumores dos casos índice de cada família foram analisados quanto à presença de instabilidade de microssatélites (do inglês, MSI – microsatellite instability), utilizando o painel de marcadores recomendado pelo ICG-HNPCC: BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250)^{10, 11, 12}, conforme a técnica de Peltomäki et al.(1993a)¹³.

A instabilidade de microssatélites foi definida quando, após a amplificação do DNA tumoral pelo PCR, ocorreu surgimento ou desaparecimento de bandas em comparação com os produtos de PCR de um DNA de tecido normal do mesmo paciente. Cada locus foi analisado por observador independente e recebeu os seguintes escores: alta instabilidade (do

Tabela 1 – Critérios de Amsterdam.

Amsterdam I

Ao menos três familiares devem ter câncer colorretal verificado histologicamente;
Um deve ser parente em primeiro grau dos outros dois;
Ao menos duas gerações sucessivas devem ser afetadas;
Ao menos um dos casos de câncer colorretal deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos;
Polipose Adenomatosa Familiar deve ser excluída.

Amsterdam II

Ao menos três familiares devem ter um câncer associado com HNPCC (colorretal, endométrio, urotélio ou intestino delgado);
Um deve ser parente em primeiro grau dos outros dois;
Ao menos duas gerações sucessivas devem ser afetadas;
Ao menos um dos casos de câncer associado ao HNPCC deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos;
Polipose adenomatosa familiar deve ser excluída.

Tabela 2 – Distribuição de indivíduos.

484 indivíduos	49,5% (240) homens 50,5% (244) mulheres
Indivíduos/família	média = 24 membros (5 – 51)
nº de gerações	nº de famílias
5	1
4	13
3	6

inglês, MSI-H – high microsatellite instability) - presença de instabilidade de microssatélites em 30% ou mais dos marcadores; baixa instabilidade (do inglês, MSI-L – low microsatellite instability) presença de instabilidade de microssatélites em menos de 30% dos marcadores; estável (do inglês, MSS – stable microsatellite) - presença de estabilidade de microssatélites.

RESULTADOS

Foram identificados 484 indivíduos entre as 20 famílias analisadas, sendo 240 (49,5%) homens e 244 (50,5%) mulheres. O número médio de indivíduos por família foi de 24 (5 a 51) pessoas (Tabela-2). O

número de gerações estudadas variou de 3 a 5, com a maioria das famílias (65%) apresentando 4 gerações. Nestas 20 famílias, 180 membros (95 homens e 75 mulheres) apresentaram diagnóstico de algum tipo de câncer. Estes 180 pacientes apresentaram 191 cânceres, sendo 103 casos de cânceres colorretais e 86 casos de câncer extra-cólico (Tabela-3). A idade média de diagnóstico de câncer colorretal foi de 49 anos (18 a 80 anos) e de câncer extra-cólico de 48,5 anos (19 a 80 anos). (Tabela-3)

Entre os casos de câncer extra-colorretal encontraram-se: mama (16 casos), ovário (9 casos), leucemia (8 casos), estômago (7 casos), endométrio (7 casos), bexiga (6 casos), pâncreas (6 casos), sistema nervoso central (5 casos), próstata (5 casos), hepatobiliar (4 casos), pulmão (4 casos), cabeça e pescoço (3 casos), tireóide (2 casos), linfoma (1 caso), osteossarcoma (1 caso), rim (1 caso) e testículo (1 caso). (Gráficos-1 e 2). Houve 2 casos de adenocarcinomas metacrônicos não colorretais, um em ovário e outro em endométrio. Dos 94 pacientes com câncer colorretal, 9 apresentaram tumores metacrônicos (9,5%).

O teste de instabilidade de microssatélites (MSI) foi realizado em 19 dos 20 pacientes (casos índice). O teste não foi realizado apenas no tumor do probando de uma família por não ter se conseguido a extração de DNA do bloco de parafina. O fenótipo de alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) foi observado em 13/19 famílias (65% dos casos) e o de baixa instabilidade (MSI-L) em 2/19 famílias (15%

Tabela 3 – Distribuição casos de câncer e idade.

Nº Câncer	Nº Pacientes	Homens	Mulheres
191	180	95 (56%)	75 (44%)
103 CCR	94	57 (61%)	37 (39%)
88 extra-CCR	86	38 (44%)	48 (66%)
	Diagnóstico	Idade (média)	
	CCR	49 anos (18 - 80)	
	Extra-CCR	48,5 anos (19 - 80)	

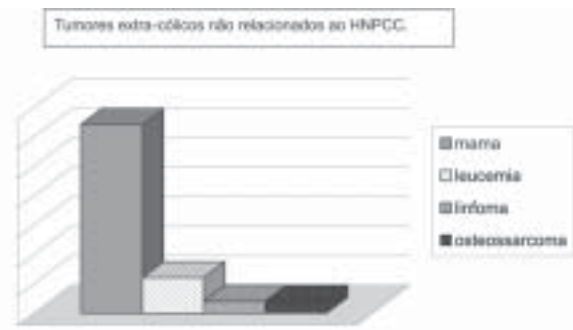
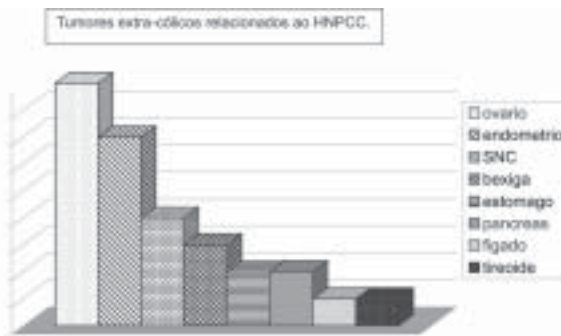


Gráfico 1 – Distribuição dos tumores extra-cólicos nas mulheres.

* Os números sobre as barras correspondem ao número de casos de cada tipo de tumor.

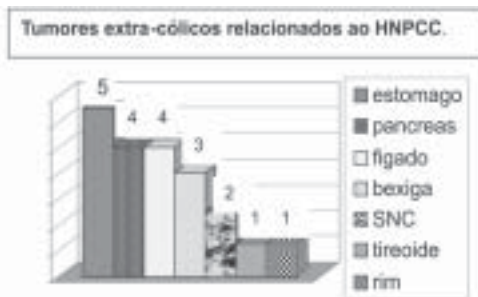


Gráfico 2 – Distribuição dos tumores extra-cólicos em homens.

* Os números sobre as barras correspondem ao número de casos de cada tipo de tumor.

dos casos). Quatro famílias apresentaram estabilidade de microssatélites (MSS).

DISCUSSÃO

O reconhecimento de síndromes hereditárias de predisposição ao câncer colorretal representa desafio importante na prática clínica de profissionais envolvidos na assistência a portadores desta entidade. Os conhecimentos associados com o manejo destas famílias culminaram com o estabelecimento de registros de câncer hereditários¹⁴ e permitiram a redução da morbi-mortalidade imposta por estas síndromes^{3,15}, o que por si só já justifica uma maior atenção da comunidade médica.

O diagnóstico do HNPCC, a principal síndrome hereditária associada ao câncer colorretal,

permanece eminentemente clínico – através dos critérios de Amsterdam – em virtude da dificuldade de acesso a testes de biologia molecular envolvidos no diagnóstico da síndrome. Entretanto, é válido lembrar que os dados epidemiológicos utilizados na caracterização do HNPCC derivam basicamente dos países nórdicos da Europa e alguns centros dos Estados Unidos da América - onde há importantes e tradicionais registros familiares de câncer colorretal hereditário.

Dados relativos à população brasileira são bastante escassos, em decorrência de alguns fatores: carência organizacional na coleta dos dados; dificuldade em se obter informações críveis pelo desconhecimento das doenças familiares; imigração e migração interna. Isso dificulta o estabelecimento de correlações genótipo-fenotípicas, uma vez que a transposição de dados epidemiológicos entre

populações com origem diferente não pode ser encarada naturalmente, sem validação prévia.

Assim, a implantação de sistemas de coleta de dados em HNPCC vem crescendo nos últimos anos, dando origem ao Registro Brasileiro de Câncer Colorretal Hereditário¹⁶, que procura coletar dados de registros locais, regionais e pessoais.

Com relação à população aqui estudada, observou-se que a idade média de diagnóstico de câncer colorretal nas famílias Amsterdam positivas brasileiras foi de 49 anos, faixa etária pouco acima da observada na literatura internacional, que gira ao redor dos 45 anos de idade^{17,18}. Além disto, a taxa de tumores colorretais metacrônicos de 9,5%, possivelmente semelhante ao relatado na literatura, em que a taxa de tumores colorretais metacrônicos no HNPCC é próxima de 10% em 5 anos de seguimento^{19,20}.

Na série de famílias avaliadas, os tumores extra-cólicos relacionados ao HNPCC mais frequentes foram: gástrico, de ovário e endométrio, novamente em concordância com os dados internacionais^{21,22} e semelhante a dados brasileiros já publicados²³, mas sem realçar a maior prevalência do câncer de endométrio, ao contrário do esperado. Com relação aos outros casos de câncer extra-cólico frequentes, mama e próstata, a prevalência observada nas famílias Amsterdam positivas em questão estaria de acordo com o esperado para a população geral na

região em questão (sudeste brasileiro), onde estes tumores são muito prevalentes.

O fenótipo de erro de replicação, avaliado pela instabilidade de microssatélites, foi observado em apenas 65% dos casos, o que é um valor inferior aos 90% estimados na literatura mundial para famílias que preenchem os critérios de Amsterdam^{5,8}. Entre as explicações para tal observação estariam: a possibilidade do gene MSH6 apresentar prevalência maior de mutações em famílias brasileiras, uma vez que estes tumores apresentam com maior frequência baixo grau de instabilidade²⁴; ou a dificuldade técnica na extração de DNA de blocos de parafina antigos, pois estes testes foram realizados logo após a implementação da técnica em laboratório.

Por fim, é interessante notar que os dados iniciais em famílias brasileiras parecem de fato sobrepor-se aos dados mundiais previamente publicados, especialmente em relação à forma e idade de apresentação do câncer colorretal e tumores extra-cólicos.

Espera-se, ainda, que a implementação de registros locais de câncer colorretal hereditário no Brasil, que possam ter seus dados consolidados em um registro nacional, permita a obtenção de um perfil da doença próprio para nossa população, com os benefícios da redução do impacto desta síndrome nos cidadãos acometidos.

SUMMARY: Since genetic tests remain restricted to few centers, the Amsterdam criteria continue the easiest way for the diagnosis of HNPCC. However, almost all the epidemiological information available was obtained from northern European countries and the United States, and Brazilian data is virtually inexistent. **Objective:** To collect clinical and epidemiological information of Brazilian families with clinical diagnosis of HNPCC. **Patient and Methods:** 20 families that fulfilled the Amsterdam criteria were interviewed to obtain these data and tumor of the probands were checked for microsatellite instability. **Results:** Mean age at diagnosis of colorectal cancer (CRC) and extra-colonic tumors was 49 and 48,5 years old, respectively. There were 103 CRC in 94 patients and 88 extra-colonic cancers in 86 individuals. The most frequent extra-colonic tumors related to HNPCC were gastric, ovarian and endometrial cancers. Breast and prostate cancer were other frequent tumors observed in this sample. Regarding MSI status, 65% of the tumors were MSI-H, 15% were MSI-L and 20% were MSS. **Discussion:** The clinical and epidemiological information of these Brazilian families with HNPCC seem to be correlated with previous data published elsewhere, especially regarding age of diagnosis of CRC and extra-colonic tumors. It is expected that the improvement of cancer registers in Brazil will allow a better management of Brazilian's HNPCC families with reduction in the impact imposed by such syndrome.

Key words: colorectal cancer, HNPCC, epidemiology, prevention, microsatellite instability.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lawes DA, SenGupta SB & Boulos PB - Pathogenesis and clinical management of hereditary non-polyposis colorectal cancer. **Br J Surg**; 89(11):1357-1369,2002.
2. Lynch HT & Smyrk T - Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). An updated review. **Cancer**; 78(6):1149-1167, 1996.
3. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, De La Chapelle A & Mecklin JP - Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. **Gastroenterology**; 118(5):829-834, 2000.
4. Vasen HF, van Ballegooijen M, Buskens E, Kleibeuker JK, Taal BG, Griffioen G, Nagengast FM, Menko FH & Meera Khan P - A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers. **Cancer**; 82(9):1632-1637, 1998.
5. Lynch HT & de la Chapelle A - Hereditary colorectal cancer. **N Engl J Med**; 348(10):919-932, 2003.
6. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM & Lynch HT - The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). **Dis Colon Rectum**; 34(5):424-425, 1991.
7. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP & Lynch HT - New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. **Gastroenterology**; 116(6):1453-1456, 1999.
8. Peltomäki P - Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. **J Clin Oncol**; 21(6):1174-1179, 2003.
9. Cutait R & Cotti G - Diagnóstico. In: HNPCC - Câncer colorretal hereditário não-polipose. 1ª ed., São Paulo, Ernesto Reichman, 2004.
10. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN & Srivastava S - A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. **Cancer Res**; 58(22):5248-5257, 1998.
11. Dietmaier W, Wallinger S, Bocker T, Kullmann F, Fishel R & Ruschhoff J - Diagnostic microsatellite instability: definition and correlation with mismatch repair expression. **Cancer Res**; 57:4749-4756, 1997.
12. Bocker T, Diermann J, Friedl W, Gebert J, Holinski-Feder E, Karner-Hanush J, Von Knebel-Doeberitz M, Koelble K, Moeslein G, Schackert HK, Wirtz HC, Fishel R & Ruschhoff J - Microsatellite instability analysis: a multicenter study for reliability and quality control. **Cancer Res**; 57:4739-4743, 1997.
13. Peltomäki P - Microsatellite instability is associated with tumors that characterize the hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome. **Cancer Res**; 53:5853-5855, 1993.
14. Church J, Kiringoda R & LaGuardia L - Inherited colorectal cancer registries in the United States. **Dis Colon Rectum**;47(5):674-678, 2004.
15. Ramsey SD, Clarke L, Etzioni R, Higashi M, Berry K & Urban N - Cost-effectiveness of microsatellite instability screening as a method for detecting hereditary nonpolyposis colorectal cancer. **Ann Intern Med**;135(8 Pt 1):577-588, 2001.
16. Cutait R - Registros de Câncer Colorretal Hereditário. In: HNPCC - Câncer colorretal hereditário não-polipose. 1ª ed., São Paulo, Ernesto Reichman, 2004.
17. Vasen HF. Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. **J Clin Oncol**; 1 Suppl; 18: 81-92, 2000.
18. DeFrancisco J & Grady WM - Diagnosis and management of hereditary non-polyposis colon cancer. **Gastrointest Endosc**;58(3):390-408, 2003.
19. Lin KM, Shashidharan M, Ternent CA, Thorson A, Blatchford G, Watson P, Christensen M & Lynch H - Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) kindreds [meeting abstract]. **Dis Colon Rectum**;40:A35, 1997.
20. Lin KM, Shashidharan M, Ternent CA, Thorson AG, Blatchford GJ, Christensen MA, Lanspa SJ, Lemon SJ, Watson P & Lynch HT - Colorectal and extracolonic cancer variations in MLH1/MSH2 hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds and the general population. **Dis Colon Rectum**;41(4):428-433, 1998.
21. Chung DC & Rustgi AK - The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. **Ann Intern Med**;138(7):560-570, 2003.
22. Watson P & Lynch HT -The tumor spectrum in HNPCC. **Anticancer Res**;14(4B):1635-1639, 1994.
23. de la Chapelle A - Microsatellite instability. **N Engl J Med**;349(3):209-210, 2003.
24. Oliveira Ferreira F, Napoli Ferreira CC, Rossi BM, Toshihiko Nakagawa W, Aguilar S Jr, Monteiro Santos EM, Vierira Costa ML & Lopes A - Frequency of extra-colonic tumors in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) and familial colorectal cancer (FCC) Brazilian families: An analysis by a Brazilian Hereditary Colorectal Cancer Institutional Registry. **Fam Cancer**;3(1):41-7, 2004.

Endereço para correspondência:

Raul Cutait
Rua Adma Jafet, nº 50, 6º andar
01308-050 - São Paulo (SP)
Tel: (11) 3214-4184
Fax: (11) 3255-9397
E-mail: rcutait@hsl.org.br