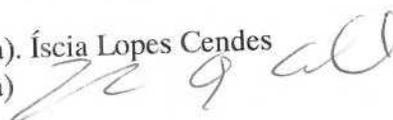


DANILO VILELA VIANA

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, área de Genética do(a) aluno(a) **Daniilo Vilela Viana**.

Campinas, 11 de abril de 2006.

Prof(a). Dr(a). Íscia Lopes Cendes
Orientador(a)



**HISTÓRIA FAMILIAL DE CÂNCER NOS PACIENTES
COM DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE CÓLON E RETO
NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP**

CAMPINAS

2006

DANILO VILELA VIANA

**HISTÓRIA FAMILIAL DE CÂNCER NOS PACIENTES
COM DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE CÓLON E RETO
NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para a obtenção do título de
Mestre em Ciências Médicas, área de concentração
Genética Médica*

Orientadora: Prof. Dra. Iscia Lopes-Cendes

Co-orientadora: Prof. Dra. Carmen Sílvia Passos Lima

CAMPINAS

2006

UNIDADE BC
 CHAMADA V654h
 EX 11/11/2006
 TOMBO BC/ 68736
 PROC. 16.523-06
 C D
 PREÇO 14,00
 DATA 02/06/2006

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

Bib Id 380394

V654h

Viana, Danilo Vilela

História familiar de câncer nos pacientes com diagnóstico de câncer de cólon e reto no Hospital de Clínicas da Unicamp / Danilo Vilela Viana. Campinas, SP: [s.n.], 2006.

Orientadores: Iscia Teresinha Lopes-Cendes, Carmen Passos Lima
 Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias colorretais. 2. Registros. 3. Anamnese.
4. Predisposição genética para Doença. I. Lopes-Cendes, Iscia Teresinha. II. Lima, Carmen Passos. IV. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. V. Título.

Slp/fcm

Título em inglês : Family history of cancer in patients with diagnosis of colorectal cancer at Unicamp's University Hospital

Keywords: • Colorectal neoplasms

• Registries

• Medical History Taking

• Genetic Predisposition to Disease

Área de concentração : Genética Médica

Titulação: Mestrado em Ciências Médicas

Banca examinadora: Profa. Dra. Iscia Teresinha Lopes-Cendes

Prof Dr José Cláudio Casali da Rocha

Profa. Dra. Antonia Paula Marques de Faria

Data da defesa: 11-04-2006

*A meus pais,
cujo suor, trabalho e anos de dedicação ininterrupta aos filhos,
permitiram-me chegar a este degrau neste dia.*

A Deus, pela graça de cada novo dia.

A meus pais, pelo incentivo e amor dedicados.

A meus irmãos, pela amizade e companheirismo.

A minha namorada, pela compreensão e carinho.

A meus amigos, pela mão da força e solidariedade

A Dra. Iscia, por ser mais que orientadora, uma amiga que deu-me o exemplo do que é ser pesquisador e mestre.

A Dra. Carmen Passos Lima, pela colaboração clínica e pelas sugestões e orientação.

Aos Drs. Juvenal Ricardo Góes, Cláudio Coy, Maria de Lourdes Ayrizono, pelo “tapete vermelho” com que fui recebido em seu serviço, e por sua inestimável colaboração.

Ao Dr Mark Greene do NCI/NIH e Dr Jose Cláudio Casali Rocha do Hosp. do Câncer AC Camargo, pelas idéias valiosas quando tive de mudar de projeto.

A todos os docentes e funcionários do Depto. de Genética Médica, com quem aprendi a ser geneticista, e a quem encontro-me ligado por grande afeição e estima, forjadas em 5 anos de convivência quase diária. Sempre lhes serei grato.

A todos os funcionários da FCM e do HC, cujo trabalho na área administrativa ou nos ambulatórios tornou possível a consecução desta pesquisa.

***“É o Senhor, teu Deus,
que marcha adiante de ti,
com um fogo devorador...a terra que ides conquistar
é um país de montanhas e de vales,
impregnado das chuvas do céu.”***

Deuteronômio

	<i>Pág.</i>
RESUMO	xxv
ABSTRACT	xxix
1- INTRODUÇÃO	33
1.1- A predisposição genética ao câncer de cólon	37
1.2- O câncer de cólon hereditário	41
1.3- A polipose adenomatosa familiar (PAF)	42
1.4- Câncer de cólon e reto hereditário sem polipose (HNPCC)	49
1.4.1- Aspectos gerais do HNPCC.....	49
1.4.2- Aspectos patogênicos do HNPCC.....	51
1.4.3- O diagnóstico de HNPCC.....	52
1.5- Outras formas hereditárias de câncer de cólon e reto	59
1.6- Genética e prevenção	60
2- OBJETIVOS	65
3- MATERIAIS E MÉTODOS	69
4- RESULTADOS	73
4.1- Primeira fase - Revisão dos prontuários	75
4.2- Segunda fase - entrevista	76
4.2.1- A fidedignidade da história familiar.....	79
4.2.2- Os agregados familiares de CCR.....	80
4.2.3- Outras características da amostra.....	82
4.2.4- Os cânceres hereditários.....	83

5- DISCUSSÃO.....	85
6- CONCLUSÃO.....	95
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	99
8- ANEXO.....	115
9- APÊNDICES.....	121

A.D.	<i>Anno Domini</i> (ano do Senhor)
APC	gene ou proteína APC (<i>adenomatous polyposis coli</i>)
CCR	câncer de cólon e reto
DNA	ácido desoxirribonucléico
HF	história familiar
<i>hMLH1</i>	gene <i>hMLH1</i>
<i>hMSH2</i>	gene <i>hMSH2</i>
<i>hMSH6</i>	gene <i>hMSH6</i>
<i>hPMS1</i>	gene <i>hPMS1</i>
<i>hPMS2</i>	gene <i>hPMS2</i>
HNPCC	câncer colorretal sem polipose (<i>hereditary non</i>
MMR	reparo de erro de pareamento (<i>Mismatch repair</i>)
MSI	instabilidade de microssatélite (<i>Microsatellite instability</i>)
<i>MUTYH</i>	gene <i>MUTYH</i>
<i>MYH</i>	gene <i>MUTYH</i>
PAF	polipose adenomatosa familiar
PAFA	polipose adenomatosa familiar atenuada
PH	pólipos hiperplásicos
RNA	ácido ribonucléico

a APC a proteína APC (em fonte regular)

o APC o gene *APC* (em itálico)

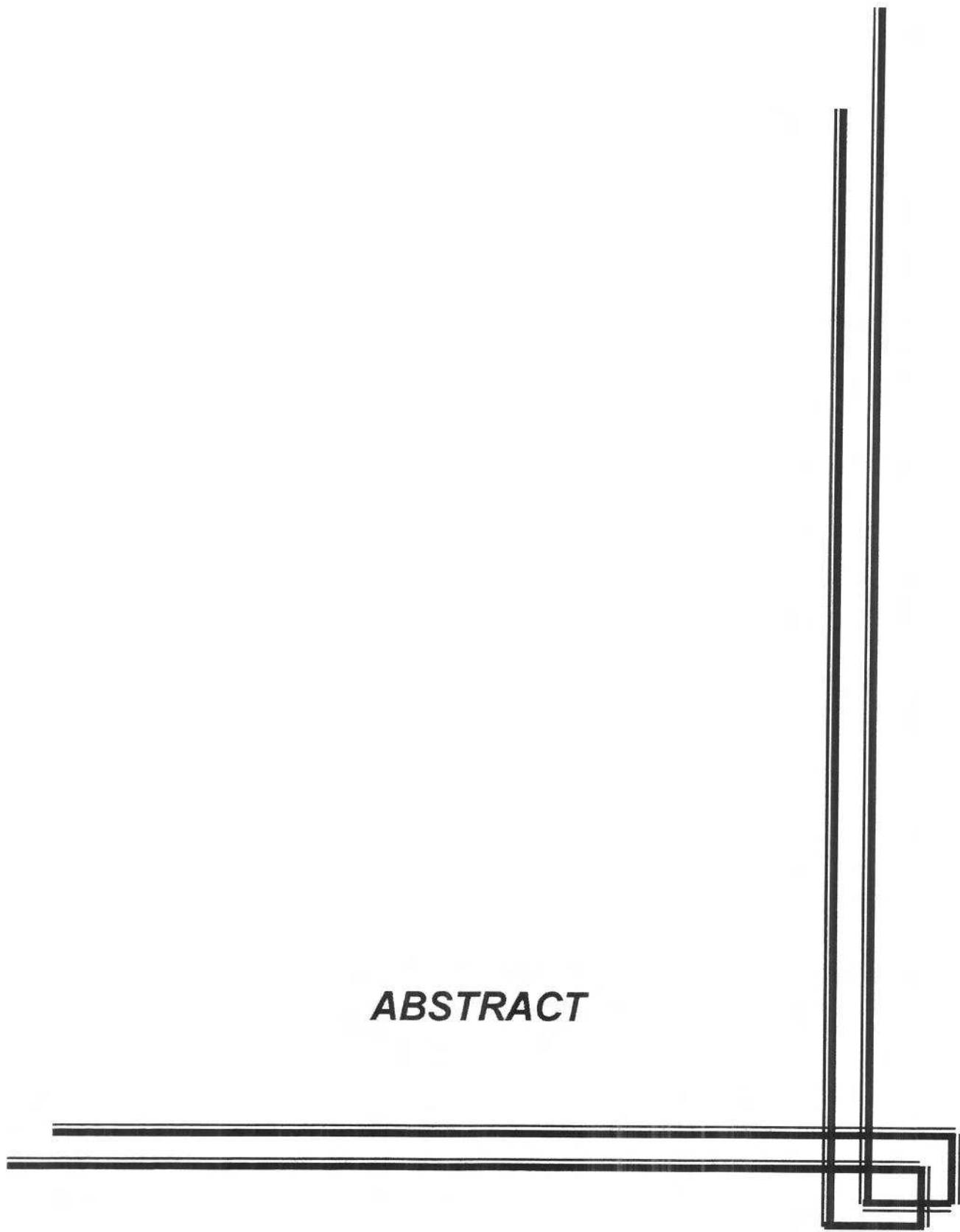
	Pág.
Tabela 1 Distribuição por sexo.....	78
Tabela 2 Registro da história familiar.....	78
Tabela 3 Distribuição de pacientes com diagnóstico de CCR em idade precoce.....	78
Tabela 4 Acurácia das histórias familiares dentre os pacientes entrevistados que tinham HF registrada no prontuário.....	80
Tabela 5 Pacientes com múltiplos tumores primários e tumores sincrônicos de cólon e/ou reto.....	83
Tabela 6 Localização do tumor.....	83
Tabela 7 Distribuição por critério diagnóstico de câncer hereditário dentre os pacientes entrevistados.....	84

	<i>Pág.</i>
Figura 1 Modelo de expansão clonal (KINZLER & VOGELSTEIN, 2002b).....	39
Figura 2 Critérios diagnósticos de Amsterdã e suas modificações (UMAR et al, 2004b).....	54
Figura 3 Critérios de Bethesda e suas modificações (UMAR et al., 2004b).....	55
Figura 4 Fluxograma diagnóstico do HNPCC (UMAR et al., 2004b).....	59
Figura 5 Distribuição por sexo dos 311 casos.....	75
Figura 6 Histograma da distribuição por idade ao diagnóstico dos 311 casos.....	76
Figura 7 Distribuição por sexo dos pacientes entrevistados.....	77
Figura 8 Histograma da distribuição por idade ao diagnóstico dos pacientes.....	77
Figura 9 Casos entrevistados com HF de qualquer tipo de câncer....	80
Figura 10 Casos entrevistados com HF de CCR em qualquer parente.....	81
Figura 11 Casos entrevistados com HF de CCR em parente em 1º grau.....	81
Figura 12 Número de pacientes com história familiar para alguns tipos de câncer, dentre os 95 entrevistados.....	82

RESUMO

O câncer de cólon e reto é a quinta causa de mortalidade por câncer no Brasil. Sua taxa de mortalidade vem apresentando um aumento contínuo desde 1979. Entre os fatores de risco mais importantes para essa doença está a história familiar de câncer de cólon e reto ou de pólipos adenomatosos. O propósito do presente estudo foi investigar a qualidade das histórias familiares (HF) registradas nos prontuários médicos e estimar a frequência dos agregados familiares e das síndromes hereditárias de câncer nos pacientes com diagnóstico de câncer de cólon e reto atendidos no Hospital de Clínicas da UNICAMP. Um estudo retrospectivo foi delineado para avaliar os prontuários dos pacientes que tinham confirmação histopatológica do diagnóstico de adenocarcinoma de cólon ou reto. Inicialmente, 415 prontuários que apresentavam codificação para a doença foram selecionados a partir do livro de cirurgias e de uma lista de pacientes atendidos nos ambulatórios de oncologia clínica, radioterapia e proctologia. Foram excluídos 104, sendo realizada a revisão de 311 prontuários. Numa segunda fase do estudo todos esses pacientes foram convocados para um entrevista com médico geneticista para obtenção de nova história familiar, e comparação subsequente dos dados, na qual a história familiar previamente registrada foi classificada como completa ou incompleta. Dentre os 311 prontuários revisados, 193 (62%) tinham HF de câncer registrada. No total, 95 pacientes compareceram à entrevista, dos quais 66 tinha HF registrada no seu prontuário para que fosse feita comparação. Dessas 66 HF, 21 (32%) puderam ser consideradas completas e 45 (68%) incompletas. Pelo menos um critério clínico para câncer hereditário foi preenchido por 39 pacientes. Agregação familiar de CCR foi encontrada em 19% dos indivíduos entrevistados. Estes achados demonstram que a coleta e o correto preenchimento das histórias familiares nos prontuários dos pacientes com câncer são freqüentemente negligenciados, o que poderia influenciar negativamente na qualidade da assistência médica a eles prestada. As formas hereditárias de câncer hereditário, em especial a síndrome de Lynch (câncer colorretal hereditário sem polipose - HNPCC), são subdiagnosticadas, impossibilitando que medidas preventivas e diagnóstico precoce sejam oferecidos às suas famílias.

ABSTRACT



Colorectal cancer is the 5th mortality cause by cancer in Brazil, and has been showing a continuous increase in mortality since 1979. Among the most important risk factors for this disease is family history of CRC or adenomatous polyps. The purpose of the present study was to investigate family histories (FH) recorded in medical charts for completeness and accuracy and to estimate the frequency of cancer aggregates and cancer syndromes in colorectal cancer patients treated in a general hospital. A retrospective study was assembled to evaluate archived charts of patients with pathological diagnosis of colorectal adenocarcinoma. Four hundred and fifteen medical records with ICD-10 coding of colorectal cancer were selected from the list of patients who had had consultation in the clinical oncology, radiation oncology or proctology clinics, from which 104 were excluded because of misclassification or unconfirmed diagnosis. 311 charts were fully reviewed, and these patients invited for a personal interview by a medical geneticist. FH obtained from chart reviews were compared to data obtained from personal interviews and subsequently classified as complete or incomplete. Among the 311 charts, 193 (62%) had FH of cancer recorded. Overall, 95 patients attended the interviews, 66 of whom had a FH recorded in their hospital charts allowing accuracy comparisons. Of these, 21/66 (32%) FH could be considered complete and 45/66 (68%) incomplete. Thirty-nine patients met at least one criterion for hereditary cancer. Familial aggregates of colorectal cancer were found in 18 families (19%). In conclusion, the data in this study showed that FH in medical charts were often flawed or carried important omissions, which could influence negatively medical attention delivered to patients, and that hereditary forms of cancer, especially hereditary non-polyposis colorectal cancer, were underdiagnosed, making it impossible to extend the benefits of early diagnosis and preventive measures to at risk family members.

1- INTRODUÇÃO

Câncer é o termo empregado para se referir a toda neoplasia maligna, e que significa, em latim, caranguejo. Essa denominação provavelmente se deva ao fato de a doença “se prender” ao organismo de maneira obstinada como um caranguejo, em uma alusão às dificuldades terapêuticas (COTRAN et al, 1989).

Em uma definição que pode ser considerada simples, VOGELSTEIN & KINZLER (2002a) conceituam câncer da seguinte forma:

Os cânceres são os tumores que adquiriram a capacidade de invadir os tecidos normais circunjacentes. A forma mais avançada desse processo invasivo é a metástase, um estado no qual as células cancerosas escapam de sua localização original, se deslocam por via hematogênica ou linfática, e estabelecem residência em sítios distantes. A única diferença entre um tumor maligno (ou seja, câncer) e um tumor benigno é a capacidade de invasão do primeiro. (VOGELSTEIN & KINZLER, 2002a, p. 5)

Na realidade, o termo câncer, quando empregado de forma genérica, representa um grupo heterogêneo de doenças que compartilham alguns atributos biológicos, conhecidos como “capacidades adquiridas”, que são as capacidades de:

- gerar os próprios estímulos mitogênicos;
- resistir à ação de sinais exógenos inibitórios para o crescimento;
- evadir-se da apoptose;
- proliferar-se sem limites (imortalização);
- adquirir vasculatura (angiogênese);
- invasão e metástase.

Essencialmente, são essas características que diferenciam uma célula normal de uma cancerosa (HANAHAN & WEINBERG, 2000; HAHN & WEINBERG, 2002).

Como um conjunto genérico de doenças, o câncer é uma das principais causas de morbi-mortalidade nos países ocidentais, sendo responsável por aproximadamente um quarto de todas as mortes, colocando-se apenas atrás dos óbitos por eventos cardiovasculares. Em 1990 a estimativa mundial era de 8,1 milhões de casos novos por ano, excluindo-se os casos de câncer de pele do tipo não melanoma, e no ano 2000 ela já alcançava 10 milhões de casos por ano (PARKIN et al., 1999; BOYLE & LANGMAN, 2000).

No Brasil, os dados do DATASUS também mostram que, como causa de óbito, as neoplasias malignas somente estão atrás dos eventos cardiovasculares. As estimativas do Ministério da Saúde/Instituto Nacional do Câncer projetam 472.050 casos novos de câncer para o ano de 2006 (BRASIL, 2005). Tais dados colocam as neoplasias malignas no centro da temática dos problemas de saúde pública, indicando a necessidade de políticas específicas.

Mundialmente, o câncer de cólon e reto (CCR) é a quarta neoplasia mais incidente em ambos os sexos. No Brasil, figura em quinto lugar no sexo masculino, e em quarto no feminino. No período entre 1979 e 2000 houve um aumento consistente na sua taxa de mortalidade, com uma variação percentual relativa de +76,7% entre os homens e +69% entre as mulheres. Esse aumento se deve sobretudo à melhoria da notificação de doença e codificação dos óbitos, além de avanços nos métodos diagnósticos. Provavelmente também contribuam o envelhecimento da população e a migração do campo para as cidades (BRASIL, 2003). Para o presente ano, é projetado um total de 25.000 casos novos (BRASIL, 2006). Apesar de ser considerado um câncer de prognóstico bom, a sobrevida em 5 anos é de apenas 40-50% (PARKIN et al., 2001).

Diferenças geográficas na incidência de câncer de cólon e reto, muito provavelmente refletindo diferentes hábitos de vida e constituições genéticas, têm sido descritas. De uma maneira geral, os países do ocidente têm maior incidência que os do oriente. Por exemplo, dos indivíduos que migraram para Israel, aqueles nascidos na Europa ou nos Estados Unidos têm um risco

maior que aqueles nascidos na África ou na Ásia (WILLETT et al., 1990; BOYLE & LANGMAN, 2000). Entre os japoneses, o risco daqueles que emigraram para os Estados Unidos aproxima-se do risco da população americana, que é três a quatro vezes maior do que o daqueles que permaneceram no Japão. Tais variações sugerem não somente a existência de um componente étnico e genético, mas também que os fatores ambientais exercem um importante papel na patogênese deste tipo de câncer. Como fatores ambientais considera-se uma vasta gama de práticas e atitudes difíceis de definir, como as culturais, sociais e alimentares, ou seja, o estilo de vida particular a cada população e indivíduo. São considerados fatores de risco as dietas ricas em gordura e carne, a baixa ingestão de fibras de verduras e frutas, e a baixa atividade física, ainda que o mecanismo exato de como exercem seus efeitos não seja conhecido (WILLETT et al., 1990; BOYLE & LANGMAN, 2000).

1.1- A Predisposição Genética ao Câncer de Cólon

Ao contrário do que possa parecer, a importância dos fatores genéticos na oncogênese é reconhecida cientificamente pelo menos desde o final do século 19, e a discussão em torno do tema perdura desde a Grécia antiga. No tempo de Hipócrates, os agregados familiares de câncer eram considerados quase exclusivamente como sendo consequência de exposição a fatores ambientais. No entanto, tal visão não perdurou estática e anos depois observou Galeno, **“nenhuma causa externa é eficiente sem uma predisposição do próprio corpo. De outra forma, as causas externas que afetam um, afetariam todos”** (GALENO¹, 200 A.D.).

Em meados do século XIX Paul Broca, o renomado cirurgião francês, fez, talvez, a primeira descrição de uma família que apresentava um padrão hereditário de um tipo de câncer. Sua esposa e mais três gerações de sua família apresentavam uma curiosa recorrência de câncer de mama e alguns casos de

¹GALENO *apud* LYNCH, H.T.; LYNCH, J. F. Hereditary Cancer: family history, diagnosis, molecular genetics, ecogenetics, and management strategies. *Biochimie*, 84:3-17, 2002a

câncer gastrointestinal (LYNCH, 2002a). Broca, contudo não considerava aquele fato como um padrão hereditário, visto imperar naquela época a doutrina da diátese, que hoje em dia poderia ser explicada como uma propensão a, ainda que seu significado preciso não seja exatamente o de predisposição.

Em 1882, Cripps publicou os primeiros casos familiares de polipose múltipla de cólon e reto, mas ainda se passaram 5 anos antes que fossem relatados os primeiros casos de câncer de cólon e reto em pacientes com essa doença (CRIPPS & SMITH², 1882).

Desde então, outros relatos começaram a apontar a existência de um padrão hereditário para outros tipos de câncer, o que levou a uma dicotomia em termos de teorias para a patogênese tumoral, uns acreditando que era puramente ambiental, enquanto outros supunham ser puramente hereditário (LYNCH, 2002a).

Hoje, entende-se o câncer como a última etapa de um longo processo patogênico, gerado pelo acúmulo sucessivo de alterações na estrutura e função do DNA que são subsequente e seqüencialmente expressos em cada um dos níveis superiores de organização biológica (RNA, proteína, organela, célula, tecido, órgão e organismo). Assim, alterações estruturais em alguns tipos de genes (oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo) ou mudanças na expressão gênica determinadas por alterações na estrutura da cromatina (como a hiper ou hipometilação) são influências iniciadoras ou contributárias a esse processo (VOGELSTEIN et al., 1988; ISSA et al., 1994; KINZLER & VOGELSTEIN, 1997; FUJIWARA et al., 1998).

Para explicar o câncer, desenvolveu-se um modelo de evolução clonal/mutação somática (Figura 1). De acordo com esse modelo, quando uma célula adquire uma mutação que confere uma vantagem de crescimento, ela é selecionada positivamente, permitindo que sua progênie supere em número a das células vizinhas. Dentre suas células-filhas, uma pode adquirir uma segunda

²CRIPPS & SMITH *apud* LYNCH, H. T.; LYNCH, J. F. Hereditary Cancer: family history, diagnosis, molecular genetics, ecogenetics, and management strategies. *Biochimie*, 84:3-17, 2002a

Mais tarde, partindo das premissas de que conceitualmente os tumores surgem ou por uma estimulação inadequada da divisão celular, ou alternativamente por uma falha da inibição da divisão celular normal, foram cunhados os conceitos de oncogenes e de genes supressores de tumor, onde a ação dos primeiros estimularia a divisão celular, e a falta de atividade dos últimos permitiria uma multiplicação anormal da célula. Sabe-se que a divisão de funções não é tão dicotômica, e apesar desses conceitos não serem perfeitos, eles servem muito bem como instrumento didático na compreensão da oncogênese (STRACHAM & READ, 2000; KINZLER & VOGELSTEIN, 2002a).

A partir desses conceitos de instabilidade genômica e de alteração do controle da proliferação celular inferiu-se a existência de dois paradigmas para explicar o desenvolvimento tumoral: a perda do controle de integridade do genoma e a desregulação do ciclo celular (STRACHAM & READ, 2000).

Um outro princípio cardinal na pesquisa moderna em câncer é o de que tanto as formas hereditárias quanto as esporádicas de um dado tipo de câncer são causadas por alterações nos mesmos genes (KINZLER & VOGELSTEIN, 2002a). O primeiro a enunciar esse princípio foi AG Knudson que, em 1971, propôs que duas mutações sucessivas eram necessárias para transformar uma célula normal em tumoral, e que nas formas hereditárias uma das mutações já era herdada. Essa hipótese ficou conhecida como hipótese de Knudson, ou teoria dos dois passos (*two hits*), e foi demonstrada por Cavenee em 1983 (KNUDSON, 1971; CAVENEE, 1983). Portanto, pessoas que apresentam as formas esporádicas de câncer são aquelas cujas alterações no DNA surgiram ao longo da vida, enquanto aquelas que já nasceram com alguma dessas alterações são as que apresentam um padrão hereditário da doença.

Considerando-se todos os tipos de câncer, estima-se que em torno de 10% dos casos tenham um componente hereditário. Além desses casos, também é comum a presença de agregação familiar de casos nos quais não se encontra um padrão de herança monogênico, sendo provavelmente decorrentes

do efeito combinado de múltiplos *loci* gênicos que individualmente conferem um risco baixo ou moderado, e que em conjunto agem produzindo uma suscetibilidade ao câncer sob a influência de determinados fatores ambientais (GOLDGAR, 2002; LYNCH, 2002a).

1.2- O Câncer de Cólon Hereditário

Aproximadamente 20% de todos os cânceres de cólon e reto ocorrem no contexto de uma história de recorrência dentro da família (BOARDMAN, 2002). Essa associação com agregados foi crucial para a compreensão da carcinogênese e foi o ponto de partida para a identificação de entidades nosológicas específicas dentro do CCR que cursam com um caráter hereditário.

Até há algum tempo atrás, o CCR era visto como uma doença homogênea, contudo, a partir da observação de formas de CCR que cursam com múltiplos pólipos colorretais (polipose) e outras que não apresentam polipose, sugeriu-se que cada uma delas pudesse ter evolução própria, seguindo vias diferentes de carcinogênese.

Quase todos os casos hereditários de CCR podem ser explicados por uma dentre quatro síndromes hereditárias cujo principal órgão acometido é o cólon, a saber (BOARDMAN, 2002):

- câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC), também conhecido como síndrome de Lynch;
- polipose adenomatosa familiar (PAF);
- síndrome da polipose juvenil (JPS);
- síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ).

Das síndromes citadas acima, a única que cursa sem polipose é a síndrome de Lynch (HNPCC). Todas as demais são caracterizadas pela presença em maior ou menor número de algum tipo de pólipo intestinal.

De fato, a partir do tipo de oncogênese envolvido, passou-se a considerar a PAF e a síndrome de Lynch como modelos genéticos de carcinogênese dos tumores sólidos, que serão melhor detalhados a seguir (BURGART, 2002).

Além das 4 entidades citadas acima, outras síndromes hereditárias de câncer podem cursar com o desenvolvimento de CCR, como por exemplo a síndrome de Li-Fraumeni, a síndrome do câncer de mama e ovário hereditário e a síndrome de Cowden, que por isso devem ser lembradas como diagnóstico diferencial. Apesar de sua importância, tais síndromes não serão aqui abordadas.

1.3- A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF)

A palavra pólipos vem do grego *polypous* e significa muitos pés. Em gastroenterologia o termo é usado para designar qualquer elevação séssil ou pediculada que faça protrusão na luz do tubo digestivo. Tradicionalmente, os pólipos são classificados em dois grandes grupos: neoplásicos (adenomas e carcinomas) e não neoplásicos. Quanto ao seu número podem ser isolados (únicos) ou múltiplos (dois ou mais), e quanto à sua ocorrência, podem ser esporádicos ou familiares.

Quando mais de um pólipos é diagnosticado, eles podem ser sincrônicos, ou seja, no momento do diagnóstico eles já coexistiam, ou metacrônicos, que é um termo que, por definição, se refere a duas lesões identificadas em um intervalo de tempo maior que seis meses.

Dentre os pólipos não neoplásicos estão incluídos os chamados pólipos hiperplásicos (PH), também conhecidos como metaplásicos, que tradicionalmente eram tidos como “inocentes”, mas que têm ganhado novamente atenção em trabalhos recentes que os correlacionam com os adenomas e os adenocarcinomas nas formas familiares. Não se sabe ao certo se os PH seriam um tipo de lesão precursora dos adenomas, ou se seriam uma condição à parte e,

neste caso, se teriam de fato uma relação causal com o câncer. Essa é uma questão que ainda gera controvérsia na literatura médica. (LILJEGREN et al., 2003)

Já no grupo dos pólipos neoplásicos, os adenomas (ou pólipos adenomatosos) são tumores epiteliais benignos caracterizados por uma diferenciação e renovação celulares anormais, resultando na hiperplasia das criptas cólicas, e cujas células possuem quantidade variável de mucina e núcleos alongados hipercromáticos. Por definição todos os adenomas são displásicos, e essa displasia (um termo histológico) ou atipia (um termo citológico) é a característica que eles têm em comum com os carcinomas. Na realidade, a displasia pode ser classificada como sendo de baixo grau, de grau intermediário, ou de alto grau (BOLAND et al., 1989).

Pólipos adenomatosos ditos esporádicos são muito comuns, especialmente após os 50 anos de idade. Em São Paulo a prevalência de adenomas na população é estimada em 5% entre 20 e 39 anos, 14% entre 40 e 59 anos, e 30% acima dos 60 anos (CORREA³, 1978).

Os estudos que compararam a localização dos pólipos e dos cânceres subseqüentes forneceram uma evidência indireta da relação temporal e causal que possuem, implicando a transformação de um tumor benigno (pólipo adenomatoso) em maligno (adenocarcinoma). Apesar do grande debate que gerou, essa teoria teve e tem profundas repercussões, uma vez que é o pilar de uma das mais eficazes intervenções preventivas. Estudos de rastreamento demonstraram que se os pólipos são removidos, o risco de câncer cai significativamente e, portanto, a oportunidade de identificar a lesão precursora e a possibilidade de removê-la por via endoscópica assumem grande relevância clínica (BEART, 1995). Acredita-se que 5 a 10% das lesões sofrem transformação

³CORREA *apud* BOLAND, C. R.; ITZKOWITZ, S. H.; KIM, Y. S. Colonic Polyps and the Gastrointestinal Polyposis Syndromes. In: SLEISENGER, M. H.; F, J. S. (Ed.). *Gastrointestinal Disease: pathophysiology, diagnosis, manegement*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989, p.1483-517

maligna, o que torna clara a importância da identificação e remoção dos pólipos, em termos de saúde pública (MARRA & JIRICNY, 2003).

Na maioria das vezes os pólipos ocorrem isoladamente, mas, eles também podem ser múltiplos e constituir a entidade nosológica descrita por Cripps, caracterizada pela predisposição hereditária a múltiplos adenomas de cólon, conhecida atualmente como polipose adenomatosa familiar (CRIPPS & SMITH⁴, 1882).

Após a descrição da associação da PAF com o câncer de cólon, Handford em 1890 começou a estudar suas características histológicas e, em 1925, Lockhart-Mummery propôs aquilo que hoje é amplamente aceito: que a PAF é uma predisposição ao surgimento de pólipos adenomatosos (e não ao câncer em si), que por sua vez têm tendência a sofrer transformação maligna (LYNCH & DE LA CHAPELLE, 2003).

Um dos pontos que ainda gera muita confusão é o que diz respeito a quem deve ser considerado portador da PAF. Como discutido por LYNCH & SMYRK (1998), a classificação da PAF pode ser considerada um pesadelo, e é em grande parte feita a partir do número de pólipos. Conforme já mencionado, originalmente ela foi descrita como uma doença caracterizada por adenomas múltiplos, no entanto, uma vez que esse termo englobava aqueles que possuíam mais de um pólipo, independente do número e do caráter hereditário, para contornar a situação foi cunhada a designação *polipose múltipla* para se referir aos casos familiares, que acabou evoluindo para a expressão *polipose adenomatosa familiar*. O problema é que, como já dito, a PAF foi caracterizada originalmente por seu fenótipo de múltiplos adenomas cólicos, e a palavra “múltiplos” volta ao cerne da questão. Significaria 10, 15, 100, centenas ou milhares de pólipos? (LYNCH & DE LA CHAPELLE, 2003).

Hoje em dia, é consensual que a denominada forma clássica da PAF manifesta-se como adenomas cólicos múltiplos, sendo seu diagnóstico estabelecido quando há no mínimo 100 pólipos, freqüentemente milhares,

⁴CRIPPS & SIMTH *apud* LYNCH, H. T.; LYNCH, J. F. Hereditary Cancer: family history, diagnosis, molecular genetics, ecogenetics, and management strategies. *Biochimie*, 84:3-17, 2002a

que se iniciam precocemente na adolescência, e algumas vezes até mesmo na infância. Tais adenomas proliferam-se por todo o cólon, sendo comum a degeneração maligna entre 40 e 50 anos de idade. Portanto a presença de 100 ou mais adenomas define a PAF e caracteriza uma entidade com padrão de herança autossômico dominante (LYNCH & DE LA CHAPELLE, 2003).

Quando existe o diagnóstico de adenomas múltiplos que não caracterizem a forma clássica, ou seja, casos com menos de 100 pólipos, o problema retorna. Foi identificado um subgrupo desses pacientes em que se descreveu a chamada a *polipose adenomatosa familiar atenuada* (PAFA) na qual os pacientes apresentam menos de 100 adenomas que tendem a se desenvolver mais tardiamente. Nesta forma não há consenso quanto ao número mínimo de pólipos a serem considerados para o diagnóstico, mas alguns autores definem que 15 seriam necessários (LYNCH et al., 1995; LYNCH & WATSON, 1998; LYNCH & DE LA CHAPELLE 2003).

O espectro fenotípico da PAF é muito amplo, e inclui a síndrome de Gardner, caracterizada pela presença de múltiplos pólipos adenomatosos, tumor de cólon e reto, osteomas, e múltiplos fibromas cutâneos e cistos epidermóides; e a síndrome de Turcot, caracterizada por múltiplos pólipos adenomatosos e tumor de sistema nervoso central. Muitas vezes, pacientes com a mesma mutação diferirão no fenótipo, uns apresentando os osteomas e fibromas, e outros não. Além do desenvolvimento de tumor de cólon e reto, na PAF também são encontrados com maior frequência tumores extra-cólicos, como por exemplo desmóides, hepatoblastoma, carcinoma papilífero de tireóide, meduloblastoma, e uma série de outros tumores benignos (HUGHES et al., 1992; CETTA et al., 1998; LINDOR & GREENE, 1998; LYNCH & DE LA CHAPELLE, 2003).

Nos pacientes com a forma clássica da polipose, as recomendações são precisas, e todo aquele que tenha uma mutação no gene APC ou que tenha um ou mais parentes em primeiro grau com diagnóstico clínico dessa forma de PAF ou ainda, alternativamente, que tenha um parente em primeiro grau com uma

mutação identificada no gene da PAF, deve ser considerado como de alto risco e por isso deve ter um seguimento clínico rigoroso, começando com rastreamento por sigmoidoscopia flexível aos 10-12 anos de idade. Pacientes que tenham pólipos ou a mutação deverão repetir o exame a cada ano. Geralmente, à medida que aparecem pólipos eles podem ser extirpados, mas por volta dos 20 anos é comum já serem suficientemente numerosos, impedindo a sua retirada um a um. É quando surgem os dilemas no seguimento desses pacientes: em que momento indicar a cirurgia? Que cirurgia indicar, uma colectomia parcial (com chance de desenvolvimento tumoral no restante de cólon e reto), ou uma colectomia total (com maior morbidade e menos aceitável para um paciente jovem)? Na PAF atenuada não existem definições tão claras, e existe uma maior possibilidade de serem feitas apenas as polipectomias, sem a necessidade de cirurgia (LYNCH & DE LA CHAPELLE, 2003).

Em 1987, o gene responsável pela PAF, denominado *APC* (do nome *adenomatous polyposis coli*), foi localizado na região cromossômica 5q21-q22 e em seguida clonado (HERRERA et al., 1986; BODMER et al., 1987; LEPPERT et al., 1987; GRODEN et al., 1991). Ele está diretamente relacionado ao desenvolvimento do câncer de cólon em cerca de 80% dos casos esporádicos, em mais de 85% dos casos de PAF clássica e em 10% das formas atenuadas (SPIRIO, 1993; KINZLER & VOGELSTEIN, 1996; HERMAN, 2003; MARRA & JIRICNY, 2003). Nos casos esporádicos de CCR, mesmo quando não são encontradas mutações somáticas, verifica-se que em 18% dos casos existe metilação da região promotora do *APC* levando à sua inativação (ESTELLER et al., 2000). Portanto, alterações epigenéticas complementam as inativações por mutação (mais comuns), levando em conjunto à inativação do *APC* em quase todos os casos de câncer de cólon esporádico.

Uma importante pergunta que até 2002 não estava respondida era relativa aos pacientes com PAF clássica e PAF atenuada nos quais não se encontra mutação no gene *APC*. Uma possível resposta veio quando AI-TASSAN et al. (2002) estudaram três irmãos descritos como portadores de adenomas cólicos múltiplos, nos quais não foram evidenciadas mutações

germinativas do gene *APC*, e nos quais não havia instabilidade de microssatélites significativa que sugerisse síndrome de Lynch (HNPCC). Em seu trabalho, esses autores demonstraram que parte desses pacientes apresentava mutações bialélicas no gene *MUTYH (MYH)*, que faz parte do chamado Reparo por Excisão de Bases, cuja ação não será abordada em detalhes aqui. Esse achado foi corroborado logo em seguida por outros estudos, que também verificaram que mutações germinativas bialélicas nesse gene podem ser encontradas entre 1 e 3% dos casos (AL-TASSAN et al., 2002; JONES et al., 2002; HALFORD et al., 2003; FLEISCHMANN, et al., 2004).

Como se vê, o que mais chama atenção no estudo da PAF e da maioria dos casos esporádicos de CCR é a participação do gene *APC*. Tal grau de importância leva ao questionamento sobre seu papel na prevenção do desenvolvimento desses tumores.

Sabe-se que a expressão do alelo normal do *APC* em células intestinais que possuem o outro alelo mutado as induz à apoptose, sugerindo que o *APC* esteja relacionado ao controle do processo de morte celular (MORIN et al., 1996). Análises imunohistoquímicas mostram que a proteína *APC* está localizada na membrana basolateral das células do epitélio cólico e que sua expressão é aumentada à medida que as células migram para o topo da cripta (SMITH et al., 1993; MIYASHIRO et al., 1995). Uma vez que a perda de células do topo da cripta é um importante processo homeostático do cólon, é fácil imaginar como a falha em um “sinal para morte” poderia levar ao desenvolvimento de uma neoplasia.

Também são conhecidas interações da proteína *APC* com diversas moléculas como a β -catenina, γ -catenina, GSK-3 β , proteínas da família AXIN, EB-1, e hDLG (KINZLER & VOGELSTEIN, 2002b). Alguns estudos mostram que a proteína *APC* está implicada na manutenção da estabilidade cromossômica durante o processo de mitose. A *APC* localiza-se no cinetócoro dos cromossomos em metáfase, e esta localização depende de sua interação com a proteína EB1.

Assim, células mutantes para APC têm um grande número de microtúbulos que são incapazes de se unirem ao cinetócoro, e portanto apresentam instabilidade cromossômica. No entanto, foi demonstrado que esta instabilidade não é o processo desencadeante do tumor, e sim sua consequência. (MUHUA et al., 1998; KINZLER & VOGELSTEIN, 2002b; CABRERA & LÓPEZ-NEVOT, 2005).

A capacidade tumorigênica do APC parece estar ligada àquele que é considerado seu principal papel, relacionado à chamada via Wnt e à proteína β -catenina. A proteína APC forma um complexo com uma proteína cinase chamada ZW3/GSK3 β . Esta promove a ligação entre a APC e a β -catenina, levando à degradação proteossomal da β -catenina pela via da ubiquitina. Durante sua atividade normal, a β -catenina une-se ao *fator de transcrição-4* (Tcf-4) formando um complexo de transcrição que atuará aumentando a expressão de oncogenes, entre eles o *C-MYC*, favorecendo o desenvolvimento tumoral. Portanto, a “inativação” da β -catenina promovida pela APC impede a formação do complexo de transcrição e a expressão de oncogenes, dessa forma inibindo a formação de tumores. Medições da atividade da transcrição mediada pela β -catenina mostraram que ela se encontra aumentada no câncer de cólon quando comparada a outros tipos de tumor, e que a APC diminui essa atividade. Uma outra confirmação da importância dessa via foi a identificação de casos de PAF sem mutação no APC nos quais foram demonstradas mutações no gene da β -catenina. Assim, a PAF pode ser considerada um protótipo de doença por desregulação do equilíbrio entre genes supressores de tumor e oncogenes levando à alteração do ciclo celular (RUBINFELD et al., 1993; SU et al., 1993; RUBINFELD et al., 1995; GUMBINER, 1995; KEMLER, 1995; MUNEMITSU et al., 1995; PEIFER, 1996; ABERLE et al., 1996; MUHUA et al., 1998; KINZLER & VOGELSTEIN, 2002b).

1.4- Câncer de cólon e reto hereditário sem polipose (HNPCC)

1.4.1- Aspectos Gerais do HNPCC

Se a PAF é a forma familiar mais conhecida, correspondente à forma mais comum dos cânceres esporádicos e protótipo das alterações de controle do ciclo celular, o contrário se sucede com a síndrome de Lynch, ou também chamada de HNPCC (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer*).

O HNPCC é a forma hereditária mais comum de CCR, e apesar de ser menos prontamente identificado é responsável por 5-7% do total de casos, e quase metade dos casos familiares dessa neoplasia(AALTONEN, 1998). É considerado o paradigma de câncer devido a alterações no mecanismo de controle de integridade do genoma, e também possui uma forma esporádica correspondente, que apesar de ser a menos freqüente das formas esporádicas de CCR, é causada por alterações na mesma via de oncogênese.

Os primeiros relatos de casos de HNPCC são antigos e remontam a 1895 quando um patologista da Universidade de Michigan chamado Warthin reconheceu um agrupamento de casos de câncer na família de sua costureira (WARTHIN⁵, 1895). Essa família era numerosa e foi descrita novamente outras 5 vezes durante o século XX, servindo como o protótipo do HNPCC. Lynch documentou a história dessa e de outras famílias, e nos anos 1970 sugeriu que provavelmente se tratasse de uma doença com padrão de herança monogênico autossômico dominante que levasse ao desenvolvimento precoce de CCR, com predileção por acometimento do cólon proximal, bem como de alguns outros órgãos (MECKLIN et al., 1986a, 1986b; LYNCH et al., 1993; MARRA & BOLAND, 1995).

Inicialmente esse padrão de doença foi denominado "síndrome do câncer familiar", e em seguida passou a ser denominado síndrome de Lynch, subdividida em duas classes distintas. Na primeira, então denominada síndrome

⁵WARTHIN *apud* BOLAND, C. R. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. In: KINZLER, K. W.; VOGELSTEIN, B. (Ed.). *The Genetic Basis of Human Cancer*. New York: McGraw-Hill, 2002, p.307-21

de Lynch I, as famílias apenas apresentavam CCR. O outro grupo, então classificado como síndrome de Lynch II, era formado pelas famílias que além do CCR também apresentavam cânceres em outros órgãos, principalmente do trato genital feminino. Com o tempo, e especialmente à luz dos avanços do estudo de sua patogênese, verificou-se que na realidade os dois grupos fazem parte de uma mesma entidade nosológica, hoje simplesmente conhecida como síndrome de Lynch ou HNPCC, causado por mutações em um grupo de genes pertencentes ao sistema de reparo de pareamento do DNA (*mismatch repair* – MMR), denominados *hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS1*, *hPMS2* e *hMSH6*. Alguns autores ressaltam que uma vez que podem ocorrer tumores extra-cólicos no contexto dessa entidade nosológica, o nome preferencial deveria ser síndrome de Lynch (BOLAND, 2002, 2005; LYNCH, 2005a).

Do ponto de vista clínico, em contraste com a PAF que tem um fenótipo facilmente reconhecível, o HNPCC não possui uma lesão característica que chame a atenção para o diagnóstico de uma condição hereditária. No HNPCC, apesar de poderem ser encontrados pólipos adenomatosos, eles geralmente são poucos, o que quase sempre os leva a serem considerados como esporádicos, de forma que a doença somente é reconhecida tardiamente, em geral quando o primeiro câncer é diagnosticado e então obtida a história familiar. Sua identificação, portanto, é baseada principalmente em uma história familiar precisa, uma vez que os membros das famílias com HNPCC têm um alto risco não somente para o CCR, mas também para os cânceres de endométrio, intestino delgado, estômago, trato urinário superior, ovário, sistema nervoso central e hepatobiliar (LYNCH et al., 1993; VASEN et al., 1990; MÖSLEIN et al., 2000; LU & BROADDUS, 2005; WATSON & RILEY, 2005).

Entre 60 e 70% dos CCR no HNPCC ocorrem proximalmente à flexura esplênica, acometendo mais homens que mulheres, e com uma idade média de 46 anos de idade. Há um aumento no risco para cânceres sincrônicos e metacrônicos do cólon, do reto e dos órgãos acima citados, e o risco para o desenvolvimento de qualquer tipo de câncer, até os 70 anos de idade,

é da ordem de 91% para homens e 69% para mulheres (LYNCH et al., 1993). Em mulheres, o risco para desenvolvimento de câncer de endométrio varia entre 40-60%, sendo tão alto quanto o risco para o desenvolvimento de câncer de cólon (LU & BROADDUS, 2005).

1.4.2- Aspectos patogênicos do HNPCC

Os tumores associados ao HNPCC têm características histopatológicas de certa forma únicas. Como já mencionado, os tumores ocorrem em idade precoce, e a maioria ocorre no cólon proximal. Usando a classificação patológica tradicional, 37% dos CCR são classificados como pouco diferenciados, de alto grau e mais de 35% são do tipo mucinoso (LYNCH et al., 1993). Ao contrário do que isso possa sugerir os CCR no HNPCC têm em geral uma melhor evolução clínica do que suas contrapartes esporádicas quando pareados por estadiamento. Também é comum a presença de infiltração linfocítica acentuada e agregação linfóide na margem tumoral (KIM et al., 1994).

Uma das características moleculares específicas dos CCR no HNPCC é a chamada instabilidade de microssatélites (MSI). Os microssatélites são regiões genômicas nas quais ocorrem repetições de um único nucleotídeo ou de seqüências curtas de DNA, sendo a mais comum a forma (CA)_n. Há milhares desses microssatélites espalhados por todo o genoma, e é comum que mutações ocorram nesses locais durante a replicação do DNA, por um mau alinhamento das subunidades de repetição, provocando um alongamento ou encurtamento da seqüência, daí derivando o termo instabilidade. Normalmente, tais falhas da replicação são corrigidas de imediato pela ação dos sistemas de reparo do DNA, no entanto em qualquer situação na qual as proteínas de reparo não estejam funcionando adequadamente mutações se acumularão nos microssatélites (STRACHAN & READ, 2000; UMAR et al., 2004b).

Conforme já citado, o sistema de reparo MMR é responsável pela correção dos erros na replicação dos microssatélites, e é formado pelas proteínas codificadas pelos genes *hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS1*, *hPMS2*, *hMSH6*.

O HNPCC é herdado em um padrão autossômico dominante devido a uma mutação germinativa em um dos genes acima, mais comumente de *hMSH2* e *hMLH1*, que respondem por 90% das mutações já descritas, e menos freqüentemente, de *hMSH6* que está mutado em quase 10% (LYNCH & DE LA CHAPELLE, 2003).

Como resultado da herança de um gene MMR mutado, cada célula somática possui um alelo inativado e outro normal do gene. A célula e o indivíduo terão fenótipo normal, no entanto ficam suscetíveis à perda do único alelo normal em um tecido alvo, e se isso ocorrer passariam a ter o fenótipo hipermutável, caracterizado pela instabilidade de microssatélites (MSI). Uma vez adquirindo essa característica, a célula se tornaria suscetível ao acúmulo de mutações em uma taxa muito acelerada, podendo resultar em uma expansão e seleção clonais levando ao desenvolvimento de um tumor. Portanto, uma mutação germinativa em um gene do sistema MMR deixa o indivíduo suscetível ao desenvolvimento de hipermutabilidade, que por sua vez facilita o rápido acúmulo de outras mutações permissivas a um fenótipo neoplásico. Ainda não existe explicação porque apenas alguns órgãos específicos têm um risco aumentado para o surgimento de câncer (HEMMINKI et al., 1994; PARSONS et al., 1995; KINZLER & VOGELSTEIN, 2002b).

Fica claro então, que a MSI se torna um *surrogate marker* para o HNPCC, uma vez que ela é o fenótipo celular da presença de mutações nos genes de reparo MMR. Apesar desse raciocínio ser válido, existem algumas limitações nele, pois o HNPCC pode ocorrer às vezes sem mutações MMR identificáveis, e o silenciamento gênico de *MLH1* em cânceres não hereditários (esporádicos) também leva a esse fenótipo, impedindo o uso da pesquisa de MSI como critério único para o diagnóstico de HNPCC (UMAR et al., 2004b)

1.4.3- O Diagnóstico de HNPCC

A prevalência do HNPCC na população geral é desconhecida. Várias estimativas foram feitas, mas não são precisas. A proporção aparente de famílias com HNPCC (baseado em uma história de cânceres múltiplos na família)

é de aproximadamente 3-4% do total de casos de CCR. Em alguns estudos, nos quais se pesquisou MSI em indivíduos não selecionados com CCR, esse número chegou a 8,3%. Essas estimativas indicam uma incidência na população geral entre 1:2000 e 1:650, sendo uma provável subestimativa devido a limitações no tamanho das famílias, viés de *recall*, penetrância, e acometimento de outros órgãos que não o cólon (AALTONEN et al., 1998; PERCESEPE et al., 2001; BOLAND, 2002; DE LA CHAPELLE, 2005).

O diagnóstico do HNPCC é feito, do ponto de vista clínico, a partir da história pessoal e familiar. Até mesmo a presença de um único familiar em primeiro grau que desenvolva um CCR ou um câncer de endométrio em idade precoce deve levantar essa possibilidade. Os principais guias diagnósticos usados nos países ocidentais são os critérios de Amsterdã e de Bethesda (Figura 2 e 3).

Com a finalidade uniformizar a seleção de pacientes para a realização de estudos colaborativos multicêntricos, foram desenvolvidos em 1991 pelo *International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer* (ICG-HNPCC) os “critérios de Amsterdã” (atualmente Amsterdã I). Por esses critérios, para considerar o diagnóstico de HNPCC é necessário que pelo menos 3 membros da família tenham CCR, que um dos afetados seja parente em primeiro grau dos outros dois, que o CCR acometa pelo menos duas gerações, e que pelo menos um dos casos tenha sido diagnosticado antes dos 50 anos de idade (UMAR et al., 2004; LYNCH et al., 2005).

AMSTERDÃ**PELO MENOS 3 PARENTES COM CÂNCER DE CÔLON-RETO CONFIRMADO HISTOLOGICAMENTE**

Um é parente em primeiro grau dos outros dois

Pelo menos 2 gerações sucessivas são afetadas

Pelo menos um dos casos de câncer de cólon-retos foi diagnosticado antes dos 50 anos

Foi excluída polipose adenomatosa familiar

AMSTERDÃ II**PELO MENOS 3 PARENTES TÊM UM CÂNCER ASSOCIADO COM HNPCC (cólon, reto, endométrio, ureter, pelve renal ou intestino delgado)**

Um é parente em primeiro grau dos outros dois

Pelo menos 2 gerações sucessivas são afetadas

Pelo menos um dos casos com câncer associado a HNPCC deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos

Foi excluída polipose adenomatosa familiar

Os Tumores devem ser verificados sempre que possível

AMSTERDÃ MODIFICADO**APENAS UM DOS CRITÉRIOS ABAIXO:**

Famílias muito pequenas, que não podem ser expandidas, podem ser consideradas como tendo HNPCC com apenas 2 casos de câncer de cólon/retos em parentes em primeiro grau, se pertencentes a 2 gerações diferentes, e se pelo menos um deles foi diagnosticado antes dos 55 anos.

Famílias com 2 parentes em primeiro grau afetados por câncer de cólon, e um terceiro parente com um câncer em idade jovem (não usual para o tipo de câncer em questão) ou câncer de endométrio.

CRITÉRIO DE IDADE DE INÍCIO PRECOCE

Indivíduo diagnosticado antes de 40 anos sem história compatível com critérios de Amsterdã ou Amsterdã modificado, ainda assim são considerados HNPCC.

CRITÉRIO DE VARIANTE DE HNPCC

Indivíduo com história familiar sugestiva de HNPCC, mas não preenche os critérios de Amsterdã, Amsterdã modificado ou critério de Idade de Início Precoce, são considerados como VARIANTE HNPCC.

Figura 2- Critérios diagnósticos de Amsterdã e suas modificações (UMAR et al, 2004b)

BETHESDA (1997)**É NECESSÁRIO APENAS UM DOS CRITÉRIOS ABAIXO:**

Indivíduos com câncer em famílias que preenchem os critérios de Amsterdã.

Indivíduos com dois cânceres associados ao HNPCC, incluindo cânceres de cólon/reto sincrônicos ou metacrônicos ou cânceres extra-cólicos associados (que inclui câncer endometrial, ovariano, gástrico, hepatobiliar ou de intestino delgado e ainda carcinoma de células transicionais da pelve renal ou ureter).

Indivíduos com câncer de cólon/reto e um parente em primeiro grau com câncer de cólon/reto e/ou um câncer extra-cólico associado ao HNPCC e/ou adenoma de cólon/reto, Um dos cânceres deve ter sido diagnosticado antes dos 45 anos, e o adenoma antes dos 40 anos de idade.

Indivíduos com câncer de cólon/reto ou câncer endometrial diagnosticados antes dos 45 anos de idade.

Indivíduos com câncer de cólon direito com padrão indiferenciado (sólido/cribiforme) na histopatologia, diagnosticado antes dos 45 anos de idade.

Indivíduos com câncer de cólon/reto com células em anel de sinete diagnosticado antes dos 45 anos de idade.

Indivíduos com adenomas que foram diagnosticados até os 40 anos de idade.

BETHESDA REVISADO (2003)**É NECESSÁRIO APENAS UM DOS CRITÉRIOS ABAIXO:**

Indivíduo diagnosticado com câncer de cólon/reto antes dos 50 anos de idade.

Indivíduo com câncer de cólon/reto sincrônico ou metacrônico OU outros tumores associados ao HNPCC (que incluem estômago, bexiga, ureter, pelve renal, trato biliar, cérebro (glioblastoma), adenomas de glândulas sebáceas, ceratoacantomas e carcinoma do intestino delgado), independente da idade.

Indivíduos com câncer de cólon/reto com morfologia de alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) diagnosticado antes dos 60 anos de idade.

Indivíduo com câncer de cólon/reto com um ou mais parentes em primeiro grau com câncer de cólon/reto ou outro tumor associado ao HNPCC. Um dos cânceres deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos de idade (isso inclui adenoma, que deve ter sido diagnosticado antes dos 40 anos).

Indivíduo com câncer de cólon/reto com 2 ou mais parentes com câncer de cólon/reto ou outro tumor associado ao HNPCC, independente da idade.

Figura 3- Critérios de Bethesda e suas modificações (UMAR et al., 2004b)

Desde sua publicação, muitos passaram a utilizá-lo como critério diagnóstico do HNPCC, o que logo gerou polêmica, uma vez que eles não haviam sido criados com esse propósito, e também porque não incluíam características importantes como a presença de cânceres extra-cólicos na família. Tendo isso em vista, em 1998, o ICG-HNPCC propôs a atualização dos critérios originais com a

finalidade primária de detectar as numerosas famílias com alta frequência de cânceres extra-cólicos não identificadas pelo critério anterior, e que passaram a ser conhecidos como “critérios de Amsterdã II” . Para ser considerado HNPCC por esses critérios, 3 ou mais pessoas de uma mesma família têm de ter sido diagnosticadas com CCR, câncer de endométrio, intestino delgado, ureter ou pelve renal, sendo que um dos afetados tem de ser parente em primeiro grau dos outros dois, duas gerações têm de ter sido acometidas, e um dos cânceres deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos. PAF deve ter sido afastada e os tumores têm de ter sido comprovados com exames anátomo-patológicos (MÖSLEIN et al., 2000; BOLAND, 2002; UMAR et al, 2004a).

Em 1996, com os avanços na compreensão das manifestações clínicas, histológicas e moleculares do HNPCC, a necessidade de um conjunto de recomendações para o diagnóstico genético do HNPCC ficou óbvia. O uso dos critérios de Amsterdã estava atingindo seu propósito original, mas a sua sensibilidade limitada atrapalhava decisões quanto à escolha dos pacientes que deveriam ser submetidos ao teste genético. Isso levou o *National Cancer Institute (NCI)* a promover o *International Workshop on HNPCC* durante o qual foram desenvolvidos critérios que serviriam de guia para a identificação dos indivíduos que deveriam ter seu material tumoral testado quanto à existência de instabilidade de microssatélites. Tais critérios ficaram conhecidos como “critérios de Bethesda” (Figura 3), e eles servem principalmente para ajudar na decisão de quais indivíduos com câncer, membros de famílias que não preenchem os critérios de Amsterdã, devem ser submetidos à realização de teste genético (VASEN et al., 1991; RODRIGUEZ-BIGAS et al., 1997; UMAR et al., 2004a, 2004b).

Portanto, os critérios de Amsterdã são mais restritos, menos sensíveis e buscam identificar indivíduos que pertençam a uma família de HNPCC; já os critérios de Bethesda parecem ser mais sensíveis, contudo menos específicos, uma vez que tentam selecionar pacientes que deveriam ter seus tumores submetidos a exame molecular, desde que preencham um dos critérios: (1) múltiplos cânceres associados ao HNPCC, (2) história pessoal de CCR ou

câncer de endométrio precoce (<45 anos), (3) história pessoal de adenomas colorretais (<40 anos), (4) história pessoal de CCR em cólon direito de início precoce (<45 anos) com padrão pouco diferenciado, ou em qualquer local com presença de células em anel de sinete, ou (5) história pessoal de CCR e história familiar de parente em 1º grau com câncer associado ao HNPCC, com início precoce (<45 anos) (MÖSLEIN et al., 2000; BOLAND, 2002; BOARDMAN, 2002).

No processo diagnóstico com os critérios de Bethesda, a peculiaridade da instabilidade de microssatélites passou a ser utilizada. Assim, uma vez identificados pacientes e famílias suspeitos de terem o HNPCC eles deveriam ser testados para a MSI, usando marcadores padronizados. Tal método tem a sensibilidade comprometida pois até 10% dos casos não apresentam instabilidade nos marcadores utilizados. Uma alternativa seria partir-se para o seqüenciamento direto dos genes, o que por sua vez é inviável pelo custo proibitivo de se testar múltiplos genes, com grande possibilidade de se encontrar mutações do tipo "sentido trocado", que não alteram a seqüência de aminoácidos no peptídeo, tornando difícil saber quais mutações são realmente patogênicas e quais são mutações silenciosas (UMAR et al., 2004a).

Uma outra possibilidade que surgiu desde a publicação dos critérios de Bethesda originais, foi o uso da técnica da imunohistoquímica, que passou a ser realizada na identificação de pacientes com HNPCC para a detecção das proteínas de reparo do DNA. A ausência dessas proteínas no tumor indicaria de forma indireta a presença de instabilidade de microssatélites. Contudo, a única coisa possível de se inferir é que não há expressão dos genes, sem necessariamente indicar a presença de mutação em algum deles (a não expressão pode ser devida a silenciamento gênico por metilação). Um outro ponto negativo é que se o exame for positivo para a presença das proteínas de reparo, ele não significa que não possa haver MSI (UMAR et al., 2004a).

Tendo em vista os conhecimentos acumulados ao longo de 5 anos, um grupo de pesquisadores do HNPCC revisou os critérios de Bethesda em 2003. Nesses novos critérios foram adotadas mudanças para identificar os indivíduos em

risco para câncer hereditário, para incluir um espectro completo de tumores cólicos e extra-cólicos e para identificar portadores de mutações germinativas nos genes *MSH2* e *MLH1* em pacientes com cânceres que preencham ou não os critérios de Amsterdã II. Ficou decidido, na ocasião, que preenchem os critérios revisados de Bethesda (Bethesda II) e devem ser submetidos ao teste genético, os indivíduos nos quais se encontre pelo menos uma das seguintes características: (1) diagnóstico de CCR antes dos 50 anos; (2) indivíduos que tiveram cânceres sincrônicos ou metacrônicos associados ao HNPCC (podem ser 2 CCR) independente da idade; (3) que tenham alta instabilidade de microssatélites em idade inferior a 60 anos; (4) que tenham um ou mais parentes em 1º grau com CCR ou outro tumor associado ao HNPCC, um dos quais diagnosticado antes dos 50 anos (incluindo adenoma antes dos 40 anos); (5) que tenham tido CCR e possuam 2 ou mais parentes com CCR ou outro tumor associado ao HNPCC, independente da idade (UMAR, 2004b).

Atualmente, acredita-se que um fluxograma para diagnóstico de HNPCC deveria começar com a aplicação dos critérios de Amsterdã. Se um dos 2 critérios de Amsterdã for positivo, o paciente deverá ser submetido à pesquisa de mutações nos genes *MSH2* e *MLH1*. Caso não sejam preenchidos os critérios de Amsterdã, deve-se aplicar os critérios de Bethesda Revisados (Bethesda II) e, sendo esses positivos deve-se indicar a pesquisa de instabilidade de microssatélites ou o teste com imunohistoquímica. A presença de MSI ou a ausência das proteínas *MSH2* ou *MLH1* na imunohistoquímica indicam a necessidade de se pesquisar mutações gênicas. Caso na pesquisa de mutações gênicas encontre-se mutações já descritas como patogênicas, então se confirma o diagnóstico de HNPCC (Figura 4). Quando os critérios de Bethesda II são negativos, ou quando não são encontradas alterações na pesquisa de instabilidade de microssatélites ou na imunohistoquímica não se deve realizar a pesquisa de mutações gênicas (UMAR et al., 2004b).

Em relação à pesquisa de microssatélites e à imunohistoquímica, qualquer um desses dois exames podem ser aplicados, dependendo da viabilidade econômica própria de cada local. Não há consenso, no entanto,

se esses dois tipos de teste devam ser considerados testes genéticos, uma vez que essas duas técnicas sensíveis e específicas, guardadas as limitações já discutidas, fornecem resultados até certo ponto sinônimos do teste genético (UMAR et al., 2004b).

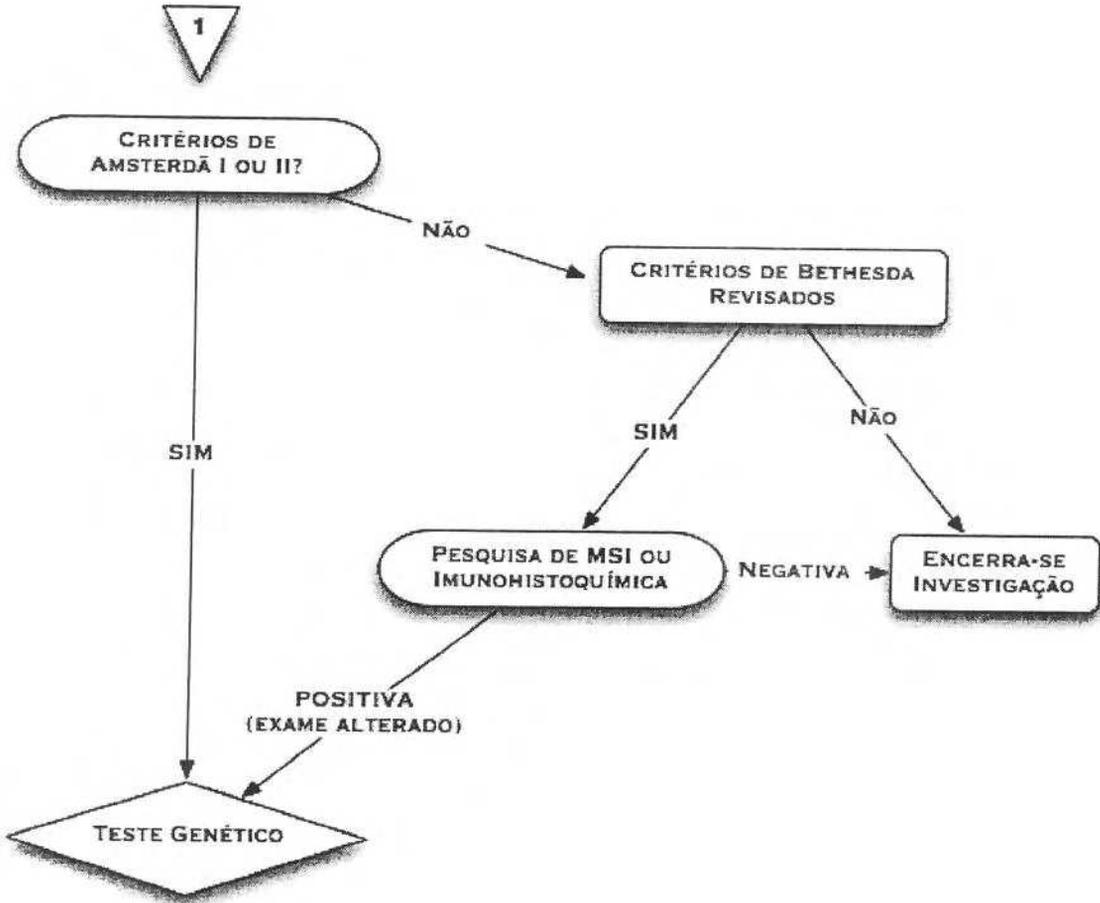


Figura 4- Fluxograma diagnóstico do HNPCC (UMAR et al., 2004b)

1.5- Outras Formas Hereditárias de Câncer de Cólon e Reto

Como citado anteriormente, existem outras formas hereditárias de CCR, entre as quais se destaca a síndrome da polipose juvenil e a síndrome de Peutz-Jeghers, ambas caracterizadas por múltiplos pólipos juvenis ou hiperplásicos, além de algumas características peculiares no exame físico dos

pacientes. Uma outra entidade nosológica recém-descrita é a denominada síndrome mama-cólon, que cursa com recorrência familiar de casos de câncer de mama e cólon, associada a mutações no gene *CHEK-2*, e que ainda precisa ser melhor caracterizada (MEIJERS-HEIJBOER et al., 2003). Nenhuma das três será descrita em detalhes neste trabalho.

O aspecto mais importante a ressaltar, é que independente do tipo de câncer hereditário, o que é comum a todos eles é o papel fundamental da história pessoal e familiar, o exame clínico, e as características patológicas do tumor para o seu diagnóstico, e que serão o objeto deste estudo, como será mostrado adiante.

1.6- Genética e Prevenção

Deixando a era da medicina genética, definida como o estudo de genes isolados e seus efeitos, adentrando cada vez mais a era da medicina genômica, definida como o estudo não dos genes isolados, mas das funções e interações de todos os genes do genoma, muitos céticos se perguntam no que o seqüenciamento do genoma humano mudou a prática médica (HOLTZMAN & MARTEAU, 2000; ZIMMERN et al., 2001; EVANS et al., 2001; WILLET et al., 2002, GUTTMACHER & COLLINS, 2002). Contudo, a pergunta deveria ser como usar esse conhecimento para melhorar a prática clínica e prevenir a doença.

Enquanto a incidência do CCR vem declinando nos países industrializados ocidentais, no Brasil ela vem aumentando, provavelmente em consequência à melhoria no diagnóstico e na notificação, mas talvez em parte por mudanças no estilo de vida da população brasileira nos últimos anos (BRASIL, 2003).

Como já exposto, o CCR figura entre os cânceres mais diagnosticados no Brasil e possui a quinta maior mortalidade. Isso ocorre pois em estágios avançados ele é em grande parte refratário à terapêutica convencional, sendo nessas circunstâncias uma das doenças malignas menos curáveis.

Apesar dos avanços contínuos na terapia antitumoral, a sobrevida a longo prazo ainda não aumentou significativamente, uma situação que torna imperativa a implementação de melhorias na detecção precoce desta doença passível de cura pela cirurgia, bem como de intervenções preventivas que visem reduzir a incidência da doença e de sua morbidade e mortalidade.

Prevenção pode ser definida como qualquer intervenção ativa que reduz a probabilidade do desenvolvimento subsequente da doença. Assim, a definição de prevenção depende tanto da definição de saúde quanto da definição de doença e no caso do câncer é diretamente relacionada aos processos biológicos complexos que levam ao seu desenvolvimento, cuja compreensão está evoluindo com o progresso dos métodos moleculares.

Pode-se dividir a prevenção em primária, secundária e terciária. A prevenção primária inclui as ações para evitar a ocorrência de doença em um indivíduo sadio. A prevenção secundária engloba as ações que têm o intuito de interromper o estado patológico ou evitar sua progressão em um indivíduo assintomático. A prevenção terciária inclui as abordagens terapêuticas que visam minimizar a incapacidade do indivíduo doente.

De uma forma geral, nos órgãos acessíveis à realização de biópsia, o avanço das tecnologias que aumentam a sensibilidade para detecção de indivíduos assintomáticos possibilitaram a mudança da definição de doença, cujo diagnóstico agora é feito em estágios mais precoces, tornando nebulosa a fronteira entre a prevenção primária e secundária. No caso do CCR, uma lesão identificada como um estado pré-invasivo da carcinogênese corresponde aos pólipos adenomatosos, que se tornaram consenso como um estágio da doença no qual deve ocorrer intervenção clínica devido ao risco de progressão ao câncer.

Tal mudança determinou um declínio na incidência e mortalidade pelo CCR nos países industrializados. Maiores avanços certamente serão possíveis, mas dependem em primeiro lugar da identificação de fatores de risco,

da estratificação dos sujeitos em risco, seguido da implementação de intervenções comportamentais, farmacológicas e cirúrgicas, que permitirão o declínio da doença.

Dentre todos os fatores de risco, os estudos epidemiológicos apontam que um dos mais importantes é a história familiar (HF), que no CCR é importante por duas razões. Primeiro porque é um instrumento de avaliação de risco para o desenvolvimento da neoplasia e uma indicação para intervenções de rastreamento, e segundo porque pode revelar uma síndrome hereditária de câncer, diagnóstico que, como exposto, traz profundas implicações para todo um grupo de indivíduos pertencentes à genealogia em termos de estratégias preventivas.

O risco relativo de desenvolver CCR, ajustado pela idade para indivíduos que tenham um parente em primeiro grau afetado, é de 1,72 comparado com aqueles sem esse antecedente. O risco sobe para 2,75 quando há dois ou mais parentes em primeiro grau afetados, e aumenta ainda mais à medida que ocorre em parentes mais jovens, chegando a 5,37 quando os afetados têm entre 30 e 44 anos de idade (FUCHS et al., 1994). De modo similar, o risco relativo para CCR é de 1,78 quando o indivíduo possui parentes em primeiro grau com pólipos adenomatosos. O risco relativo sobe para 2,59 quando o afetado tem menos de 60 anos e para 3,25 quando um irmão e um dos pais são ambos acometidos (WINAWER et al., 1996). Apesar do efeito menor, também parece ocorrer aumento no risco quando parentes em segundo e terceiro graus são acometidos com CCR (SLATTERY & KERBER, 1994). Isso torna a HF de CCR é uma das partes mais importantes a serem levadas em conta quando se faz a anamnese de um paciente com essa doença.

Todo esse aumento no risco relativo diante dos antecedentes familiares é o embasamento para a recomendação de que pessoas com HF positiva, especialmente se sugestiva de um padrão hereditário de câncer, sejam submetidas a um rastreamento de maneira mais cuidadosa e freqüente do que aqueles indivíduos sem esse tipo de história (BREWER et al., 1994; WINAWER et al., 1997).

Muito pouca informação já foi publicada a respeito da frequência e confiabilidade com a qual a HF de CCR é coletada e registrada em prontuários hospitalares.

Existem estudos mostrando que a HF dos pacientes com CCR nem sempre é registrada, e quando o é, muitas vezes é anotada de forma não fidedigna. LYNCH et al. (1979) entrevistando 200 pacientes com câncer, encontraram 50,5% deles com história de um parente em primeiro grau com algum tipo de câncer, e verificaram que havia importantes discrepâncias entre a história familiar registrada no prontuário e aquela obtida na entrevista, sendo importante salientar que não foi encontrado registro dos antecedentes familiares em 62% dos casos, e naqueles nos quais havia registro foi constatado que não eram valorizados em termos de investigações adicionais.

Mais recentemente, CHURCH & MCGANNON (2000) também entrevistaram 196 pacientes dos quais 53,6% possuíam HF positiva para algum tipo de câncer, ao mesmo tempo que em 45,9% dos prontuários não havia nenhum tipo de informação quanto à HF.

Uma outra investigação foi realizada por BATRA et al. (2002), que avaliaram o conhecimento de médicos gastroenterologistas a respeito das síndromes familiares de CCR. Apesar de a HF ter sido obtida de maneira fidedigna, um número significativo dos participantes não foi capaz de reconhecer, em HF específicas, indivíduos que corresponderiam a casos potenciais de HNPCC e então recomendar um seguimento e rastreamento adequados à situação. Uma proporção significativa dos pesquisados também desconhecia a disponibilidade de testes genéticos para HNPCC e FAP, e muito mais importante, desconhecia que antes de se fazer um teste genético é imperativa a realização de aconselhamento genético.

No Brasil, pesquisa em base de dados do Medline e Lilacs não mostrou estudos similares a esses citados.

2- OBJETIVOS

Este estudo teve por objetivo geral identificar os casos de CCR atendidos no Hospital de Clínicas da UNICAMP que tenham história familiar positiva para qualquer tipo de câncer.

Como objetivos específicos propôs-se:

- 1- Avaliar a qualidade dos registros de história familiar nos prontuários médicos do HC.
- 2- Identificar na amostra estudada qual a frequência da ocorrência de agregados familiares de CCR.
- 3- Estimar qual a frequência das síndromes hereditárias de câncer de cólon entre os pacientes com CCR nesta amostra, usando como referência os critérios diagnósticos de PAF, PAF atenuada, Amsterdã I, Amsterdã II, Bethesda e Bethesda Revisado.

3- MATERIAIS E MÉTODOS

Foi delineado um estudo retrospectivo para avaliar os prontuários arquivados dos pacientes com adenocarcinoma de cólon e/ou reto.

Em uma primeira fase, foram selecionados 415 prontuários a partir do livro de cirurgias e da lista de pacientes atendidos nos ambulatórios de oncologia clínica, radioterapia e proctologia cuja classificação internacional de doenças (CID) correspondia a CCR. Desse número, foram excluídos 104 por falta de confirmação histopatológica, por erro na codificação da lista, ou por indisponibilidade dos registros no Serviço de Arquivo Médico do HC-UNICAMP.

No total, 311 pacientes foram incluídos no estudo e tiveram seus prontuários revisados quanto à qualquer menção de HF que estivesse registrada em suas fichas de atendimento, em qualquer consulta ou internação já feita dentro do hospital.

Em uma segunda fase, os 311 pacientes foram convidados por carta (Apêndice 1) a participarem de uma entrevista com médico geneticista. Nos casos em que o paciente já havia falecido admitiu-se fazer a entrevista com um familiar. Em relação aos parentes dos pacientes, o estado de saúde de cada membro da família, causa e idade da morte (quando fosse o caso), sítio e idade do câncer foram questionados procurando sempre alcançar pelo menos 3 gerações. No momento da entrevista, o médico geneticista não dispunha do prontuário médico e portanto não tinha acesso à HF registrada. Para fins da presente pesquisa não foi requisitado nenhum tipo de comprovação ou registro médico externo.

Compareceram 95 pacientes (pertencentes a 95 famílias distintas), que tiveram então suas HF registradas nos prontuários comparadas e classificadas como *completa* (quando toda a informação da família foi registrada corretamente) ou *incompleta* (quando o paciente possuía familiares com câncer que não estavam registrados na história do prontuário, ou quando havia informações incorretas registradas).

Tentou-se também identificar os casos que preenchem critério para CCR hereditário, seja PAF, PAF atenuada, ou qualquer um dos 4 critérios principais para HNPCC já discutidos anteriormente.

Os pacientes que tiveram histórias compatíveis com câncer hereditário receberam aconselhamento genético e foram orientados a fazer seguimento clínico regular, inclusive com colonoscopia, extensiva a seus parentes próximos (quando indicado).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e foi obtido um Consentimento Informado dos pacientes e familiares que atenderam à convocação (Apêndice 2). Todos concordaram em participar do estudo. A HF somente não pôde ser obtida de um paciente que era órfão e desconhecia seus pais naturais.

Não foram colhidas amostras biológicas de nenhuma espécie e portanto não foi realizado nenhum tipo de teste genético em nenhum dos pacientes e familiares.

4- RESULTADOS

4.1- Primeira fase- Revisão dos prontuários

Dos 311 pacientes que permaneceram no estudo e tiveram seus prontuários revisados, 157 eram mulheres (50,5%) e 154 homens (49,5%), e a idade média à época do diagnóstico foi 60 anos (variando de 17 a 96) (Figuras 5 e 6; Tabela 1).

História de tabagismo estava referida em 122 casos (39,22%), e de etilismo em 26 (8,36%). Notou-se que a história de exposição a carcinógenos praticamente não era anotada.

A HF estava registrada em 213 prontuários (68,49%) (Tabela 2). Em 193 (193/311= 62,06%) havia registro da HF de câncer, dos quais 102 eram positivas para qualquer tipo de câncer, e 29 eram positivas para CCR. Um único prontuário apresentava registro gráfico da HF (heredograma).

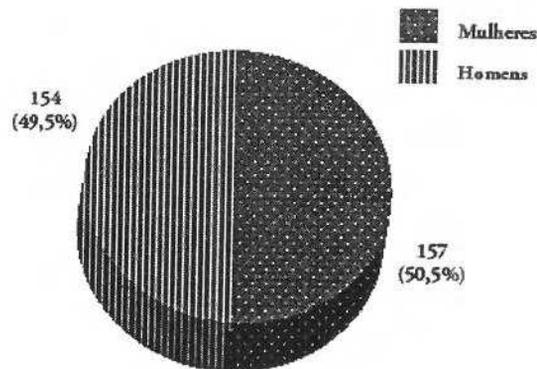


Figura 5- Distribuição por sexo dos 311 casos

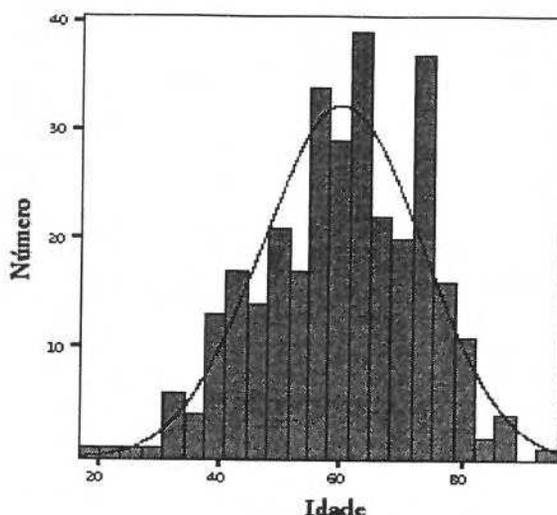


Figura 6- Histograma da distribuição por idade ao diagnóstico dos 311 casos

O diagnóstico de CCR foi feito antes dos 50 anos de idade em 71 pacientes (22,8%) (Tabela 3).

Tumores primários múltiplos foram observados em 21 pacientes (6,8%), enquanto cânceres sincrônicos de cólon e/ou reto em 10 (3,2%).

Apesar de o diagnóstico de PAF ter sido registrado em 7 casos, não havia diagnóstico de HNPCC em nenhum dos 311 prontuários revisados.

Quanto à localização do tumor, em 20,9% dos casos ele foi proximal à flexura esplênica do cólon e em 79,1% distal a esse ponto de referência.

4.2- Segunda fase- Entrevista

Na segunda fase do estudo foram convocados os 311 pacientes. Compareceram 95, dos quais 40 mulheres (42,10%) e 55 homens (57,9%) (Figura 7; Tabela 1). A idade média ao diagnóstico foi de 60,8 anos (variando de 27 a 89) (Figura 8).

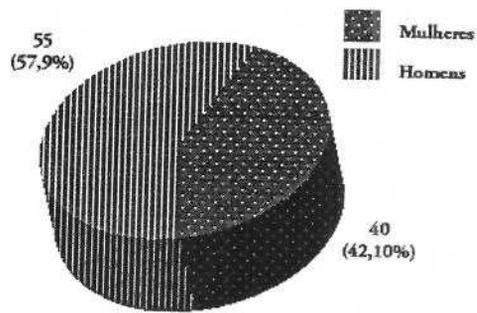


Figura 7- Distribuição por sexo dos pacientes entrevistados

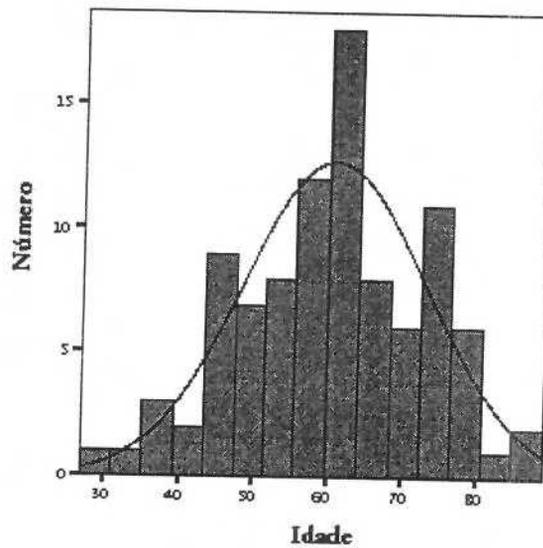


Figura 8- Histograma da distribuição por idade ao diagnóstico dos pacientes

Tabela 1- Distribuição por sexo

Sexo	Prontuários Revisados	Pacientes Entrevistados
Masculino	154 (49,5%)	55 (57,9%)
Feminino	157 (50,5%)	40 (42,1%)
TOTAL	311	95

$$\chi^2 = 2,0444 \quad 0,10 < p < 0,20$$

Tabela 2- Registro da história familiar

História Familiar	Prontuários Revisados	Pacientes Entrevistados
Registrada	213 (68,49%)	66 (69,47%)
Não Registrada	98 (31,51%)	29 (30,53%)
TOTAL	311	95

$$\chi^2 = 0,0328 \quad 0,80 < p < 0,90$$

Tabela 3- Distribuição de pacientes com diagnóstico de CCR em idade precoce

Idade	Prontuários Revisados	Pacientes Entrevistados
< 50 anos	71 (22,8%)	20 (21,05%)
≥ 50 anos	240 (77,2%)	75 (78,95%)
TOTAL	311	95

$$\chi^2 = 0,1321 \quad 0,70 < p < 0,80$$

Durante a entrevista os pacientes foram classificados em 5 grupos étnicos: brancos caucasianos, negros, indígenas, orientais, e mistos. No Brasil, como mostram os trabalhos do grupo do Prof. Pena

(PARRA et al., 2003) a classificação baseada no fenótipo é insuficiente para ser tomada como padrão para determinação da origem étnica. Por esse motivo, no presente estudo definiu-se arbitrariamente o critério de se classificar como misto todo paciente que não tivesse pelo menos 3 dos 4 avós pertencentes a um único grupo dos descritos acima, e portanto, que tivessem nascido na região específica de cada grupo étnico. Dessa forma, 21 pacientes (22,10%) foram considerados caucasianos e os demais 74 (77,9%) foram considerados mistos por haver miscigenação em pelo menos 2 gerações (a dos pais e a dos avós).

4.2.1- A fidedignidade da história familiar

Apenas 66 dos 95 pacientes tinham HF registrada em seus prontuários, e portanto, apenas neste subgrupo houve comparação entre dados registrados e colhidos na entrevista. No momento da entrevista, o médico geneticista não tinha acesso ao prontuário médico ou à HF dos entrevistados. Não foi considerada divergência ou erro quando a HF do prontuário não trazia a idade do diagnóstico ou do óbito dos familiares com câncer. É importante salientar que as entrevistas foram realizadas no ano de 2005, e os pacientes convocados haviam sido atendidos no Hospital no período compreendido entre novembro de 2002 e novembro de 2004.

Conforme já citado, um paciente era órfão e desconhecia seus pais biológicos, e portanto foi excluído dos cálculos apresentados adiante.

Estavam completas 21 (31,82%) dentre as 66 HF disponíveis para comparação. As demais 45 (68,18%) foram classificadas como incompletas pois ou apresentavam falta de registro de casos de câncer, ou apresentavam informações divergentes quanto ao tipo de câncer que os parentes dos pacientes tiveram (Tabela 4).

Tabela 4- Acurácia das histórias familiares dentre os pacientes entrevistados que tinham HF registrada no prontuário

Classificação	Número
Completa	21 (31,82%)
Incompleta	45 (68,18%)
TOTAL	66

4.2.2- Os agregados familiares de CCR

Dezoito (19,15%) pacientes avaliados apresentavam antecedentes positivos para CCR, com uma média de 2,33 casos de CCR na família (variando de 1 a 9), que foi o câncer mais associado nesta amostra (Figura 10). Dentre esses, 14 tinham ao menos um parente em 1º grau afetado pela doença (Figura 11).

Entre os cânceres associados ao HNPCC encontrou-se 15 pacientes (15,96%) com HF de câncer de estômago, com uma média de 1,6 casos (variando de 1 a 3); 3 (3,19%) pacientes com HF de câncer de endométrio, média de 2,3 (variando de 1 a 4) casos na família; bexiga 4 (4,25 %) e rim 2 (2,13%), com 1 afetado em cada família (Figura 12).

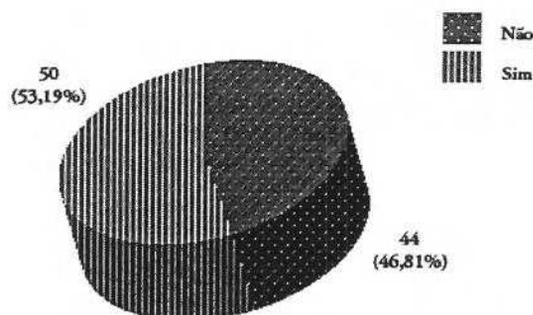


Figura 9- Casos entrevistados com HF de qualquer tipo de câncer

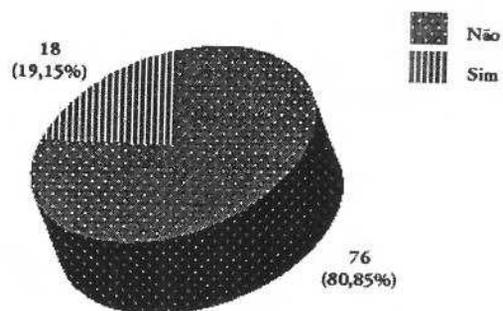


Figura 10- Casos entrevistados com HF de CCR em qualquer parente

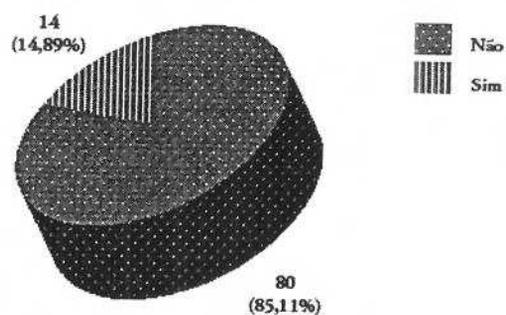


Figura 11- Casos entrevistados com HF de CCR em parente em 1º grau

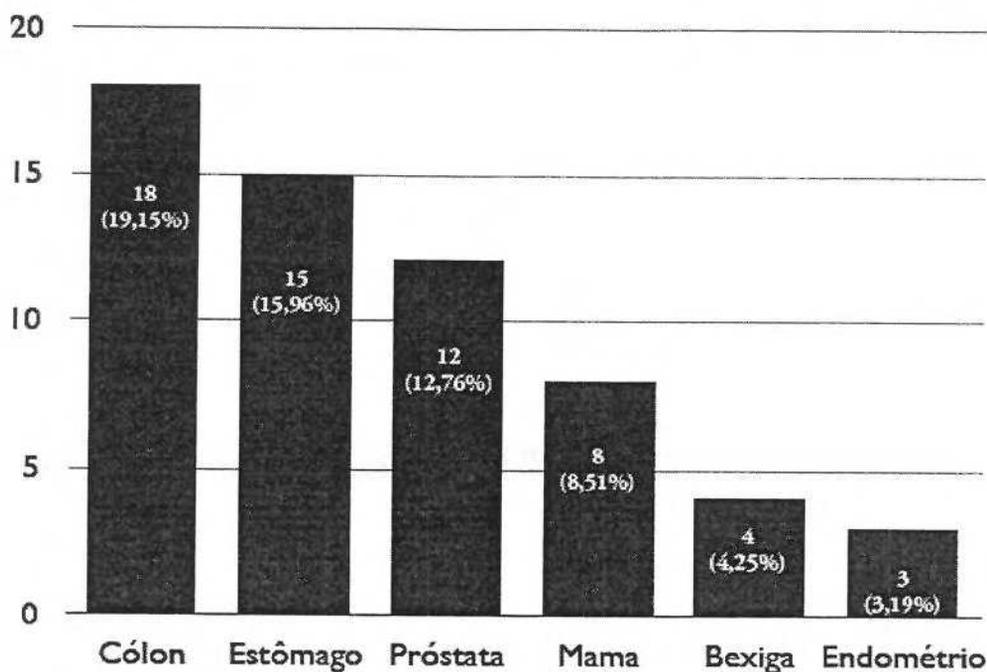


Figura 12- Número de pacientes com história familiar para alguns tipos de câncer, dentre os 95 entrevistados

4.2.3- Outras características da amostra

Depois de câncer de cólon e de estômago, os mais frequentes foram os de próstata e mama, nesta ordem, com 12 (12,76%) e 8 (8,51%) pacientes com esse antecedente familiar, respectivamente. Havia uma média de 1,4 casos (variando de 1 a 4) nas famílias com câncer de próstata e 1,37 (variando de 1 a 2) nas com câncer de mama (Figura 12).

Tumores primários múltiplos foram identificados em 6 (6,31%) pacientes, e em 3 (3,15%) havia tumores sincrônicos de cólon e/ou reto (Tabela 5).

Quanto à localização do tumor, em 21,05% dos pacientes entrevistados ele foi proximal à flexura esplênica, e em 78,95% distal a esse ponto de referência (Tabela 6).

Tabela 5- Pacientes com múltiplos tumores primários e tumores sincrônicos de cólon e/ou reto

	Prontuários Revisados	Pacientes Entrevistados
Múltiplos Primários ^a	21 (6,8%)	6 (6,31%)
Tumores Sincrônicos ^b	10 (3,2%)	3 (3,15%)
TOTAL	311	95

^a $\chi^2 = 0,0223$ ^b $\chi^2 = 0,0002$ $p > 0,80$ em ambos os casos

Tabela 6- Localização do tumor

Localização	Prontuários Revisados	Pacientes Entrevistados
Proximal à Flexura Esplênica	65 (20,9%)	20 (21,05%)
Distal à Flexura Esplênica	246 (79,1%)	75 (78,95%)
TOTAL	311	95

$\chi^2 = 0,0010$ $0,95 < p < 0,98$

4.2.4- Os cânceres hereditários

Pelo menos 1 critério de câncer hereditário foi preenchido por 39 (41,49%) dos pacientes entrevistados. Chamou atenção o fato de 11 deles não possuírem história familiar registrada em seus prontuários. Os que preencheram critérios foram, quanto à frequência, 2 com critérios de Amsterdã I, 2 com Amsterdã II, 1 PAF, 2 PAF atenuada, e um caso com critérios para *síndrome do câncer de mama e ovário hereditários* (SMOH). Nos prontuários, havia diagnóstico apenas dos casos de PAF, mesmo assim sem a diferenciação entre as 2 formas da doença. Outros 13 pacientes apresentavam tanto os critérios

originais de Bethesda quanto os Revisados (Bethesda II), e 18 preenchem apenas os critérios de Bethesda Revisados (Bethesda II) (Tabela 7).

Dos 5 pacientes que preenchem critérios de Amsterdã I ou II, apenas um não era caucasiano.

Tabela 7- Distribuição por critério diagnóstico de câncer hereditário dentre os pacientes entrevistados

Critério	Número
Apenas Amsterdã I	1
Amsterdã I e II	1
Apenas Amsterdã II	2
Apenas Bethesda I	0
Bethesda I e II (sem preencher Amsterdã)	13
Apenas Bethesda II	18
PAF	1
PAF Atenuada	2
Mama-Ovário	1
TOTAL	39

Obs.: Na tabela acima cada paciente só foi incluído uma única vez, no critério mais específico possível. Assim, por exemplo, na linha correspondente aos critérios de Bethesda Revisados não foram incluídos os pacientes com critérios de Bethesda que também se enquadrariam dentro dos critérios revisados.

5- DISCUSSÃO

A maneira como o presente estudo foi delineado favorece naturalmente à ocorrência de vieses por avaliar de forma retrospectiva casos atendidos em um hospital de referência, e também pela convocação desses pacientes para avaliar sua HF. Os pacientes com diagnóstico mais precoce, ou aqueles com maior número de casos na família e por isso mais preocupados com herança genética seriam mais propensos a atender a convocação. Por outro lado, os pacientes que compareceram são sobreviventes do câncer, o que implica admitir que parte dos pacientes com formas agressivas de câncer e daqueles com câncer hereditário (que tendem a morrer jovens) provavelmente faleceram antes da convocação ser enviada, também ocasionando viés.

A comparação entre os dados obtidos mediante entrevista com os pacientes e aqueles obtidos na revisão de prontuários não mostrou diferença significativa para distribuição de sexo, idade ao diagnóstico, registro de HF no prontuário, múltiplos tumores primários, tumores sincrônicos ou localização do tumor (Tabelas 1, 2, 3, 4, 5 e 6). Portanto, esses dados sugerem que não houve comparecimento preferencial dos pacientes. Ainda assim, o viés de seleção parece presente, visto que 41,5% dos pacientes entrevistados preencheram algum critério para câncer hereditário. Na literatura, KERBER et al. (2005) referem em um registro de base populacional a frequência de 24,5% de pacientes com critério para “alto risco familiar”.

No que se refere à agregação familiar de CCR, BOARDMAN (2002) refere que aproximadamente 20% de todos os cânceres de cólon acontecem no contexto de recorrência na família. Nos 95 pacientes entrevistados, história de CCR na família foi identificada em aproximadamente 18%, sendo, portanto, bastante semelhante ao da literatura.

Há 27 anos, entrevistando 200 pacientes com câncer (de qualquer tipo), LYNCH et al. (1979) mostraram que 62% dos prontuários não tinham qualquer documentação da HF de câncer, e que 17% desses pacientes sem HF tinham 2 ou mais parentes em primeiro grau com algum tipo de câncer, independente do sítio.

Nos dados aqui apresentados, tais números foram invertidos, uma vez que em torno de 62% dos prontuários revisados tinham documentação de HF de câncer. Todavia, tal número não deve ser considerado suficiente ou motivo para tranquilidade.

É referido que entre os pacientes com CCR, 5% têm o diagnóstico realizado antes dos 45 anos de idade (VASEN, 2005). Na revisão dos 311 prontuários, encontrou-se 71 pacientes ($71/311=22,83\%$) com diagnóstico antes dos 50 anos de idade, dos quais 44 ($44/311=14\%$) tiveram a confirmação da doença antes dos 45 anos. Desses 71, apenas 47 tinham HF registrada, ou seja, infelizmente, os pacientes com maior risco de recorrência familiar, e que portanto mais se beneficiariam da HF, tiveram esse importante dado omitido de seus registros médicos (FUCHS, 1994; PARAF & JOTHY, 2000). Mesmo nos indivíduos jovens com câncer que tinham HF documentada no prontuário, a idade em que os familiares tiveram o diagnóstico de câncer ou a idade que ocorria seu óbito não era registrada, impedindo portanto a aplicação dos critérios de Amsterdã. Havia pelo menos 2 casos que poderiam preencher critérios de Amsterdã I, e 1 caso sugestivo de Amsterdã II que não puderam ser caracterizados como tal devido à falta da descrição da idade dos afetados na família, sem contar outros que talvez preenchessem critérios de Bethesda I e/ou II.

Durante a entrevista, também verificou-se que não tinham HF registrada no prontuário: 1 paciente com critério de Amsterdã I, 1 com Amsterdã II, e 1 que pertencia a uma família com critério para diagnóstico de *síndrome do câncer de mama e ovário hereditário*. Também, na mesma situação, foram encontrados 8 pacientes com critérios de Bethesda Revisados (Bethesda II) e/ou Bethesda originais.

Apesar do pequeno número de casos disponíveis para comparação (66), foi possível mostrar que apenas 21 HF (31,82%) puderam ser consideradas completas, um número que mesmo sendo melhor do que os 10,20% referidos na literatura, sem dúvida precisa ser melhorado (CHURCH & MCGANNON, 2000).

O presente estudo foi realizado em um hospital universitário onde a anamnese é feita pelos internos e residentes, e portanto os resultados aqui apresentados refletem a sua educação sobre como se deve colher uma HF, e talvez mais importante que isso, eles podem dar uma idéia sobre o que eles pensam sobre O QUE e POR QUE perguntar essa informação aos pacientes.

Avaliando todas as informações produzidas, o fato que mais chamou atenção foi proveniente do cruzamento entre os dados da entrevista com aqueles da revisão de prontuários, na qual foi constatado que nenhum dos pacientes com critérios de Amsterdã ou Bethesda teve ao menos aventada a suspeita diagnóstica de HNPCC em suas consultas ambulatoriais ou internações no hospital. Se houve tal suspeita ela não foi registrada no prontuário.

Constatou-se, também, que dos 311 casos prontuários aproximadamente 6,43% registravam apenas HF relativa a diabetes e doenças cardiovasculares. Não que a HF de doenças cardiovasculares não deva ser perguntada, mas será que os alunos e seus docentes sabem que tipo de informação eles não podem deixar de perguntar a um paciente jovem com diagnóstico de câncer de cólon? Será que eles sabem por que eles devem perguntar a idade do diagnóstico de câncer nos familiares dos pacientes com câncer? Será que eles sabem identificar o heredograma de uma família com HNPCC?

O estudo aqui apresentado não responde a essas perguntas, mas em uma investigação para avaliar o conhecimento de gastroenterologistas a respeito das síndromes hereditárias de CCR, BATRA et al. (2002) demonstraram que apesar da HF ter sido adequadamente colhida e registrada, um número significativo de participantes não foi capaz de reconhecer heredogramas de possíveis casos de HNPCC, portanto com a gravíssima consequência de deixar de recomendar um seguimento e rastreamento apropriados para os pacientes e suas famílias.

No Brasil, as implicações éticas de tal fato (considerando o Código de Ética Médica) seriam evidentes. A esse mesmo respeito, LYNCH (2002b) comentou sobre as decorrências médico-legais (nos Estados Unidos) do não

diagnóstico de um caso de câncer hereditário, e salienta que a esperança para essa questão está na educação.

De fato, CHURCH & MCGANNON (2000) demonstraram em duas entrevistas, com intervalo de 4 anos entre elas, que a porcentagem de prontuários com HF registrada aumentou após esforços educacionais junto aos médicos do hospital. Isso provavelmente também possa ser feito em relação à identificação de HNPCC e outras questões em educação em genética.

A HF é parte integrante de toda avaliação médica, como atestam os livros de semiologia médica. No entanto, seu registro tem peculiaridades que nem sempre são ressaltadas. Aprender a ouvir o paciente e avaliar a qualidade da informação que ele presta é essencial. Assim, uma resposta “não” à pergunta “há alguém na sua família com câncer” pode significar tanto que não há ninguém com câncer, como pode ser apenas que o paciente não saiba a resposta e não esteja deixando isso claro. Nesse ponto do procedimento é importante insistir e perguntar individualmente em relação aos pais, aos irmãos, e então progredir-se em direção aos parentes mais distantes. Mesmo que um registro gráfico não seja feito, essa deveria ser a maneira de abordar um paciente e deveria ser salientada na orientação dos profissionais de saúde.

Outra questão, peculiar à HF em câncer, diz respeito ao conhecimento do entrevistado em relação aos sítios dos cânceres que ocorreram na família. Um “câncer na barriga” pode significar um tumor gástrico, hepático ou de cólon, por exemplo. O inverso pode ser verdadeiro e a expressão “câncer no estômago” pode referir-se a um tumor intra-abdominal, ou a um tumor de cólon, ou ao próprio câncer gástrico. Um “tumor de fígado” pode significar um hepatocarcinoma ou um hemangioma, ou uma metástase de um outro sítio primário (incluindo cólon); o mesmo vale para um “tumor na cabeça”. Um pólipó pode assumir a conotação de um câncer, um adenoma, ou um pólipó não neoplásico. É importante perceber todas essas nuances e registrar exatamente o que é dito, em um primeiro momento. Apesar de no presente estudo não ter sido solicitado, o passo seguinte seria pedir documentos que comprovem o sítio e o tipo de

câncer nos parentes. Por mais difícil que isso possa parecer, é a única forma de se garantir que a informação registrada é de fato fidedigna.

Com todos esse fatores a serem ponderados durante a entrevista médica, e com o número de pacientes atendidos nos ambulatórios, não é de admirar que haja poucas histórias registradas e fidedignas. Registrar uma HF leva tempo, e essa pode ser uma das explicações para a falha na sua anotação. Além desse, outros motivos poderiam ser considerados, como por exemplo, a idéia de que a HF de câncer não seja importante exceto para algumas doenças hereditárias raras, ou talvez se acredite que quando um paciente inicia um tratamento para o câncer, sua HF já não tenha mais importância para ele. Independente da razão, é necessária alguma ação, pois somente a avaliação precisa da HF e a comunicação adequada do risco permitem que se assegure a baixa probabilidade de ocorrência para famílias com risco semelhante ao da população geral, e que se oriente corretamente as opções de seguimento e tratamento para os pacientes com risco aumentado.

Na presente era da medicina genômica, para identificar e validar as interações gene-gene e gene-ambiente, que são a chave para uma medicina preventiva, cada vez mais serão necessários grandes estudos em epidemiologia genética. Nesse tipo de estudo, a informação clínica será uma peça fundamental no estabelecimento de correlações.

Além das deficiências na HF, também chamaram atenção alguns outros pontos importantes que merecem ser comentados. Verificou-se uma grande desorganização do conteúdo dos prontuários médicos no que concerne à ordem temporal das consultas, dificultando o acesso e a interpretação do estado clínico e evolução dos pacientes. Também foi identificada uma falta de uniformidade dos laudos dos exames anátomo-patológicos, dificultando a interpretação e comparação de diferentes pacientes, deixando dúvidas se algumas alterações não existiam ou se não foram descritas. Ressalta-se ainda, que os pólipos não vêm sendo adequadamente descritos, pois seu número não está sendo contabilizado e informado nos laudos, impedindo, em algumas situações a caracterização do tipo de PAF.

Em suma, as informações estão dispersas e são de difícil recuperação para utilização em estudos de associação. Se a universidade dispusesse hoje de um banco de DNA ou tecidos desses pacientes, não haveria informação com qualidade adequada para a realização de estudos de associação.

É importante que sejam padronizados os laudos anátomo-patológicos e que sejam definidas as informações mínimas a constarem neles. É igualmente necessária a uniformização da linguagem usada por clínicos, cirurgiões, patologistas e geneticistas. É sabido que alguns esforços já vêm sendo realizados nesse sentido, mas é fundamental aprofundar essa interação.

Sugere-se também que sejam feitas modificações nos prontuários do HC de forma que na contra-capa fossem deixados campos para informações sobre exposições específicas, incluindo HF, exposição a carcinógenos, tabagismo, etilismo, reações adversas a tratamentos, que poderiam ser facilmente acessados e atualizados periodicamente. Tais informações se disponibilizadas permitiriam o rápido delineamento de estudos para abordagens de doenças complexas como o câncer, e também outras como as cardiovasculares, a diabetes, e pesquisas em farmacogenética.

Em 1995, DICKSON (1995) citou Patricia Jacobs dizendo que “há pouco propósito em gastar grandes somas de dinheiro no projeto genoma se a informação que ele produz não puder ser traduzida em cuidados de saúde devido a recursos clínicos e educacionais inadequados” e que “as pessoas supõem que as escolas médicas proporcionam uma excelente educação em genética para a próxima geração de médicos...infelizmente isso está longe de ser verdade”.

Uma década depois, como aqui demonstrado, isso ainda parece ser verdade, e enquanto a indústria continuamente cuida do desenvolvimento da tecnologia, quem se responsabiliza pela melhora dos recursos humanos em questões relacionadas à genética? Em um cenário de rápidas mudanças, onde a sólida verdade da herança mendeliana de certas doenças tradicionais como a fibrose cística não é mais tão sólida quanto se pensava

(BADANO & KATSANIS, 2002), ensinar os princípios de genética médica é realmente um desafio para educadores, mas é a única maneira de evitar uma idéia algumas vezes vista entre médicos de que somente se possa fazer alguma coisa por pacientes com doenças hereditárias a partir de recursos laboratoriais avançados, que talvez seja a mesma idéia por trás da ausência de diagnóstico de HNPCC nessa série de 311 pacientes.

6- CONCLUSÃO

A pesquisa aqui apresentada mostrou que os prontuários apresentam falhas no registro das histórias familiares dos pacientes com câncer de cólon e reto.

Dentre os entrevistados, foram encontrados agregados familiares de CCR em 19,15%, e houve critério para câncer hereditário em 41,48%.

Também ficou evidente que há um subdiagnóstico dos casos de câncer hereditário devido ao registro incompleto de informação, ou desatenção quanto aos critérios de câncer hereditário.

É necessário que sejam empreendidos esforços no sentido de se educar como obter uma história familiar, como documentar melhor a história de câncer, como abordar essa questão com o paciente e as famílias com atenção à idade do diagnóstico, localização dos tumores, presença ou ausência de pólipos, tipo de pólipos, e principalmente seu número, e a ocorrência de cânceres extra-cólicos associados às síndromes hereditárias de CCR.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AALTONEN, L. A.; SALOVAARA, R.; KRISTO, P.; CANZIAN, F.; HEMMINKI, A.; PELTOMAKI, P. *et al.* Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. **New England Journal of Medicine**, 338:1481-87, 1998
- ABERLE, H.;BAUER, A.; STAPPERT, J.; KISPERS, A.; KEMLER, R. Beta-catenin is a target for the ubiquitin-proteasome pathway. **The EMBO Journal**, 16:3797-804, 1997
- AL-TASSAN, N.; CHMIEL, N. H.; MAYNARD, J.; FLEMING, N; LIVINGSTON, A. L.; WILLIAMS, G. T. Inherited variations of MYH associated with somatic G:C-T:A mutations in colorectal tumors. **Nature Genetics**, 30:227-32, 2002
- BADANO, J. L.; KATSANIS, N. Beyond Mendel: an evolving view of human genetic disease transmission. **Nature Reviews Genetics**, 3: 779-89, 2002
- BATRA, S.; VALDIMARSDOTTIR, H; MCGOVERN, M.; ITZKOWITZ, S., BROWN, K. Awareness of genetic testing for CRC predisposition among specialists in gastroenterology. **American Journal of Gastroenterology**, 97:729-33, 2002
- BEART, R. Colon and Rectum. In: ABELHOFF, M. D.; ARMITAGE, J. O.; Lichter, ALLEN, S. *et al* (Ed.). **Clinical Oncology**. New York: Churchill Livingstone, 1995
- BISHOP, J. M. Molecular themes in oncogenesis. **Cell**, 64:235-48, 1991
- BOARDMAN, L. A. Heritable colorectal cancer syndromes: recognition and preventive management. **Gastroenterology Clinics of North America**, 31:1107-31, 2002
- BODMER, W. F.; BAILEY, C. J.; BODMER, J.; BUSSEY, H. J.; ELLIS, A.; GORMAN, P. *et al.* Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. **Nature**, 328:614-6, 1987
- BOLAND, C. R.; ITZKOWITZ, S. H.; KIM, Y. S. Colonic Polyps and the Gastrointestinal Polyposis Syndromes. In: SLEISENGER, M. H.; F, J. S. (Ed.). **Gastrointestinal Disease: pathophysiology, diagnosis, manegement**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989, p.1483-517

- BOLAND, C. R. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. In: KINZLER, K. W.; VOGELSTEIN, B. (Ed.). **The Genetic Basis of Human Cancer**. 2nd Ed. New York: McGraw-Hill, 2002, p.307-21
- BOLAND, C. R. Evolution of the nomenclature for the hereditary colorectal cancer syndromes. **Familial Cancer**, 4:211-8, 2005
- BOS, J. L.; FEARON, E. R.; HAMILTON, S. R.; VERLAAN-DE VRIES, M.; VAN BOOM, J. H.; VAN DER EB, A. J.; VOGELSTEIN, B. Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. **Nature**, 327:293-7, 1987
- BOYLE, P.; LANGMAN, J. S. ABC of Colorectal cancer - Epidemiology. **British Medical Journal**, 321:805-8, 2000
- BRASIL, Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer - INCA. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2003
- BRASIL, Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer - INCA. **Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2005
- BREWER, D. A.; FUNG, C. L.; CHAPUIS, P. H.; BOKEY, E. L. Should relatives of patients with colorectal cancer be screened? A critical review of the literature. **Diseases of the Colon and Rectum**, 37: 1328-38, 1994
- BURGART, L. J. Colorectal polyps and other precursor lesions - Need for an expanded view. **Gastroenterology Clinics of North America**, 31:959-70, 2002
- BURKE, W.; ATKINS, D; GWINN, M.; GUTTMACHER, A.; HADDOW, J.; LAU, J. *et al*. Genetic test evaluation information needs of clinicians, policy makers and the public. **American Journal of Epidemiology**, 156:311-8, 2002
- CABRERA, C. M.; LÓPEZ-NEVOT, M. A. APC and chromosome instability in colorectal cancer. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, 97:738-43, 2005

- CAHILL, D. P.; LENGAUER, C. Tumor Genome Instability. In: KINZLER, K. W.; VOGELSTEIN, B. (Ed.). **The Genetic Basis of Human Cancer**. 2nd Ed. New York: McGraw-Hill, 2002, p.129-30
- CANNON-ALBRIGHT, L. A.; SKOLNICK, M. H.; BISHOP, D. T.; LEE, R. G.; BURT, R. W. Common inheritance of susceptibility to colonic adenomatous polyps and associated CRC. **New England Journal of Medicine**, 319:533-7, 1988
- CAVENEY, W. K.; DRYJA, T. P.; PHILIPS, R. A.; BENEDICT, W. F.; GODBOUT, R.; GALLIE, B. L. *et al.* Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. **Nature**, 305:779-84, 1983
- CETTA, F.; OLSCHWANG, S.; PETRACCI, M. Genetic alterations in thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis: clinical implications and suggestions for early detection. **World Journal of Surgery**, 22:1231-6, 1998
- CHURCH, J.; MCGANNON, E. Family history of colorectal cancer. How often and how accurately is it recorded? **Diseases of the Colon and Rectum**, 43:1540-4, 2000
- COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. Neoplasia. In: COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. (Ed.). **Robbins Pathologic Basis of Disease**. 4th Ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1989, p.239-305
- COUCH, F. J.; WEBER, B. L. Mutations and polymorphisms in the familial early-onset breast cancer (BRCA1) gene. **Human Mutation**, 17:141-50, 1996
- DAVID, K. L.; STEINER-GROSSMAN, P. The potential use of tumor registry data in the recognition and prevention of hereditary and familial cancer. **New York State Journal of Medicine**, 91:150-2, 1991
- DE LA CHAPELLE, A. The incidence of Lynch syndrome. **Familial Cancer**, 4:233-7, 2005
- DICKSON, D. Britain Must Tackle 'Genetic Illiteracy' Among New Doctors. **Nature**, 377:466, 1995

- ESTELLER, M.; SPARKS, A.; TOYOTA, M.; SANCHEZ-CESPEDES, M.; CAPELLA, G.; PEINADO, M. A. *et al.* Analysis of adenomatous polyposis coli promoter hypermethylation in human cancer. **Cancer Research**, 60:4336-71, 2000
- EVANS, J. P.; SKRZYNNIA, C.; BURKE, W. The complexities of predictive genetic testing. **British Medical Journal**, 322:1052-6, 2001
- FEARNHEAD, N. S. Familial adenomatous polyposis and MYH. **Lancet**, 362:5-6, 2003
- FLEISCHMANN, C.; PETO, J.; CHEADLE, J.; Shah, B.; Sampson, J.; Houlston, R. S. Comprehensive analysis of the contribution of germline *MYH* variation to early-onset colorectal cancer. **International Journal of Cancer**, 109:554-8, 2004
- FORRESTER, K.; ALMOGUERA, C.; HAN, K.; GRIZZLE, W. E.; PERUCHO, M. Detection of high incidence of K-ras oncogenes during human colon tumorigenesis. **Nature**, 327:298-303, 1987
- FRAYLING, I. M.; BECK, N. E.; ILYAS, M.; DOVE-EDWIN, I.; GOODMAN, P.; PACK, K. *et al.* The APC variants I1307K and E1317Q are associated with colorectal tumors, but not always with a family history. **Proceedings of the National Academy of Science USA**, 95:10722-7, 1998
- FUCHS, C. S.; GIOVANNUCCI, E. L.; COLDITZ, G. A.; HUNTER, D. J.; SPEIZER, F. E.; WILLETT, W. C. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. **New England Journal of Medicine**, 331:1669-74, 1994
- FUJIWARA, T.; STOLKER, J. M.; WATANABE, T.; RASHID, A.; LONGO, P.; ESHLEMAN, J.R. *et al.* Accumulated clonal genetic alterations in familial and sporadic colorectal carcinomas with widespread instability in microsatellite sequences. **American Journal of Pathology**, 153:1063-78, 1998
- GOLDGAR, D. E. Population Aspects of cancer Genetics. **Biochimie**, 84:19-25, 2002

- GRODEN, J.; THLIVERIS, A.; SAMOWITZ, W.; CARLSON, M.; GELBERT, L.; ALBERTSEN, H. *et al.* Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. **Cell**, 66:589-600, 1991
- GUMBINER, B. M. Signal transduction of beta-catenin. **Current Opinion in Cell Biology**, 7:634-40, 1995
- GUTTMACHER, A. E.; COLLINS, F. S. Genomic medicine: a primer. **New England Journal of Medicine**, 347:1512-20, 2002
- HACIA, J. G. Resequencing and mutational analysis using oligonucleotide microarrays. **Nature Genetics**, 21:42-47, 1999
- HAHN, W. C.; WEINBERG, R. A. Rules for making human tumor cells. **New England Journal of Medicine**, 347:1593-1603, 2002
- HALFORD, E. R.; ROWAN, L. L.; SIEBER, O. M.; PACK, K.; THOMAS, H. J.; HODGSON, S. V. *et al.* Germline mutations but not somatic changes at the *MYH* locus contribute to the pathogenesis of unselected colorectal cancers. **American Journal of Pathology**, 162:1545-48, 2003.
- HANAHAH, D.; WEINBERG, R. A. The Hallmarks of cancer. **Cell**, 100:57-70, 2000
- HEMMINKI, A.; PELTOMAKI, P.; MECKLIN, J. P.; JARVINEN, H.; SALOVAARA, R.; NYSTROM-LAHTI, M. *et al.* Loss of the wild type MLH1 gene is a feature of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. **Nature Genetics**, 8:405-10, 1994
- HERMAN, J. G. Hypermethylation pathways to colorectal cancer - implications for prevention and detection. **Gastroenterology Clinics of North America**, 31:945-58, 2003
- HERRERA, L.; KAKATI, S.; GIBAS, L.; PIETRZAK, E.; SANDBERG, A. A. Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. **American Journal of Medical Genetics**, 25:473-6, 1986

HOLTZMAN, N. A.; MARTEAU, T. M. Will genetics revolutionize medicine? **New England Journal of Medicine**, 342:141-4, 2000

HOWE, J. R.; RIGOLD, S.; RIGOLD, J. C.; SUMMERS, R. W.; JARVINEN, H. J.; SISTONEN, P. *et al.* Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. **Science**, 280:1086-8, 1998

HUGHES, L. J.; MICHELS, V. V. Risk of Hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. **American Journal of Medical Genetics**, 43:1023-5, 1992

ISSA, J. P.; OTTAVIANO, Y. L.; CELANO, P.; HAMILTON, S. R.; DAVIDSON, N. E.; BAYLIN, S. B. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. **Nature Genetics**, 7:536-40, 1994

JEN, J.; POWEL, S. M.; PAPADOPOULOS, N.; SMITH, K. J.; HAMILTON, S. R.; VOGELSTEIN, B. *et al.* Molecular determinants of dysplasia in colorectal lesions. **Cancer Research**, 54:5523-6, 1994

JONES, S.; EMMERSON, P.; MAYNARD, J.; Best, J. M.; Jordan, S.; Williams, G. T. *et al.* Biallelic germline mutations in *MYH* predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C \rightarrow T:A mutations. **Human Molecular Genetics**, 11:2961-7, 2002

JULIAN-REYNIER, C.; EISINGER, F.; CHABAL, F. *et al.* Cancer Genetic Consultation and anxiety in healthy consultees. **Psychology and Health**, 14:379-90, 1999

KEE, F.; COLLINS, B. J. Families at risk of colorectal cancer: who are they? **Gut**, 33:787-90, 1992

KEMLER, R. From cadherins to catenins: Cytoplasmic protein interactions and regulation of cell adhesion. **Trends in Genetics**, 9:317-21, 1993

KERBER, R. A.; NEKLASON, D. W.; SAMOWITZ, W. S.; BURT, R. W. Frequency of familial colon cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) in a large population database. **Familial Cancer**, 4:239-44, 2005

- KHOURY, M. J.; LITTLE, J.; BURKE, W. **Human Genome Epidemiology**. New York: Oxford University Press, 2004
- KIM, H.; JEN, J.; VOGELSTEIN, B.; HAMILTON, S. R. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellites sequences. **American Journal of Pathology**, 145:148-56, 1994
- KINZLER, K. W.; VOGELSTEIN, B. Lessons from hereditary colorectal cancer. **Cell**, 87:159-70, 1996
- KINZLER, K. W.; VOGELSTEIN, B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. **Nature**, 386:761-3, 1997
- KINZLER, K. W.; VOGELSTEIN, B. Introduction. In: KINZLER, K. W.; VOGELSTEIN, B. (Ed.). **The Genetics Basis of Human Cancer**. 2nd Ed. New York: McGraw-Hill, 2002a, p.3-6
- KINZLER, K. W.; VOGELSTEIN, B. Colorectal Tumors. In: KINZLER, K. W.; VOGELSTEIN, B. (Ed.). **The Genetic Basis of Human Cancer**. 2nd Ed. New York: McGraw-Hill, 2002b, p.583-612
- KNUDSON, A. G. J. R. Mutation and Cancer: Statistical study of retinoblastoma. **Proceedings of the National Academy of Science USA**, 68:820-3, 1971
- LAKEN, S. J.; PETERSEN, G. M.; GRUBER, S. B.; Oddoux, C.; Ostrer, H.; Giardiello, F. M. *et al.* Familial colorectal cancer is Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. **Nature Genetics**, 17:79-83, 1997
- LEPPERT, M.; DOBBS, M.; SCAMBLER, P.; O'CONNELL, P.; NAKAMURA, Y.; STAUFFER, D. *et al.* The gene for familial polyposis coli maps to the long arm of chromosome 5. **Science**, 238:1411-3, 1987
- LILJEGREN, A.; LINDBLOM, A.; ROTSTEIN, S.; NILSSON, B.; RUBIO, C.; JARAMILLO, E. Prevalence and incidence of hyperplastic polyps and adenomas in familial colorectal cancer: correlation between the two types of colon polyps. **Gut**, 52:1140-7, 2003

- LINDOR, N.; GREENE, M. H. The Concise Handbook of Family Cancer Syndromes. **Journal of the National Cancer Institute**, 90: 1040-71, 1998
- LITTLE, J. HuGE paper 1. **American Journal of Epidemiology**, 156:300-31, 2002
- LU, K. H.; BROADDUS, R. R. Gynecologic cancers in Lynch syndrome/HNPCC. **Familial Cancer**, 4:249-54, 2005
- LYNCH, H. T.; FOLLET, K. L.; LYNCH, P. M.; ALBANO, W. A.; MAILLIARD, J. L.; PIERSON, R. L. Family history in an oncology clinic. Implication for cancer genetics. **Journal of the American Medical Association**, 242:1268-72, 1979
- LYNCH, H. T. Cancer and the family history trail. **New York State Journal of Medicine**, 91:145-7, 1991
- LYNCH, H. T.; SMYRK, T. C.; WATSON, P.; LANSPA, S. J.; LYNCH, H. F.; LYNCH, P. M. *et al.* Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. **Gastroenterology**, 104:1535-49, 1993
- LYNCH, H. T.; SMYRK, T.; MCGINN, T.; LANSPA, S.; CAVALIERI, J.; LYNCH, J. *et al.* Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP): a phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. **Cancer**, 76:2427-33, 1995
- LYNCH, H. T., WATSON, P. AFAP: variety is the spice of life. **Gut**, 43:451-2, 1998a
- LYNCH, H. T.; SMYRK, T. Classification of familial adenomatous polyposis: a diagnostic nightmare. **American Journal of Human Genetics**, 62:1288-9, 1998b
- LYNCH, H. T.; LYNCH, J. F. Hereditary Cancer: family history, diagnosis, molecular genetics, ecogenetics, and management strategies. **Biochimie**, 84:3-17, 2002a
- LYNCH, H. T. Cancer family history and genetic testing: are malpractice adjudications waiting to happen? **American Journal of Gastroenterology**, 97:518-20, 2002b

- LYNCH, H. T.; DE LA CHAPELLE, A. Hereditary Colorectal Cancer. **New England Journal of Medicine**, 348:919-32, 2003
- LYNCH, H. T. Introduction. **Familial Cancer**, 4:209-10, 2005a
- LYNCH, H. T.; CRISTOFARO, G.; ROZEN, P.; VASEN, H.; LYNCH, P.; MECKLIN, JP. *et al.* History of the International Collaborative Group on Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer. **Familial Cancer**, 4(Supl.1):3-5, 2005b
- MARRA, G.; BOLAND, C. R. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC): the syndrome, the genes, and an historical perspective. **Journal of the National Cancer Institute**, 87:1114-25, 1995
- MARRA, G.; JIRICNY, J. Multiple adenomas: is their number up? **New England Journal of Medicine**, 348:845-47, 2003
- MECKLIN, JP.; JARVINEN, H. J.; PETOKELLIO, P. Cancer family syndrome: genetic analysis of 22 Finnish kindreds. **Gastroenterology**, 90:328-33, 1986a
- MECKLIN, JP.; JARVINEN, H. J. Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. **Diseases of the Colon and Rectum**, 29:160-4, 1986b
- MEIJERS-HEIJBOER, H.; WIJNEN, J.; VASEN, H.; WASIELEWSKI, M.; WAGNER, A.; HOLLESTELLE, A. *et al.* The CHEK2 1100delC mutation identifies families with a hereditary breast and colon cancer phenotype. **American Journal of Human Genetics**, 72:1308-14, 2003
- MELTZER, P. S.; KALLIONIEM, A.; TRENT, J. M. Chromosome alterations in human solid tumors. In: KINZLER, K. W.; VOGELSTEIN, B. (Ed.). **The Genetic Basis of Human Cancer**. 2nd Ed. New York: McGraw-Hill, 2002, p.93-113
- MIYASHIRO, I.; SENDA, T.; MATSUMINE, A.; BAEG, G. H.; KURODA, T.; SHIMANO, T. *et al.* Subcellular localization of the APC protein: Immunoelectron microscopic study of the association of the APC protein with catenin. **Oncogene**, 11:89-96, 1995

- MORIN, P. J.; VOGELSTEIN, B.; KINZLER, K. W. Apoptosis and APC in colorctal tumorigenesis. **Proceedings of the National Academy of Science USA**, 93:7950-4, 1996
- MORTON, D. G.; MACDONALD, F.; HAYDON, J.; CULLEN, R.; BARKER, G.; HULTEN, M. *et al.* Screening practice for familial adenomatous polyposis: the potential for regional registers. **British Journal of Surgery**, 80:255-258, 1993
- MÖSLEIN, G.; KRAUSE-PAULUS, R.; HEGGER, R.; PETERSCHULTE, G.; VOGEL, T. Clinical aspects of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 910:75-84, 2000
- MUHUA, L.; ADAMES, N. R.; MURPHY, M. D.; SHIELDS, C. R.; COOPER, J. A. A cytokinesis checkpoint requiring the yeast homologue of an APC-binding protein. **Nature**, 393:487-91, 1998
- MUNEMITSU, S.; ALBERT, I.; SOUZA, B.; RUBINFELD, B.; POLAKIS, P. Regulation of intracellular beta-catenin levels by the adenomatous polyposis coli (APC) tumor-supressor protein. **Proceedings of the National Academy of Science USA**, 92:3046-50, 1995
- NICOLAIDES, N. C.; PAPADOPOULOS N.; LIU, B.; WEI, Y. F.; CARTER, K. C.; RUBEN, S. M. *et al.* Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis CRC. **Nature**, 371:75-80, 1994
- OLSCHWANG, S.; TIRET, A.; LAURENT-PUIG, P.; MULERIS, M.; PARC, R.; THOMAS, G. Restriction of ocular fundus lesionas to a specific subgroup of APC mutations in adenomatous polyposis coli patients. **Cell**, 75:959-68, 1993
- PARAF, F.; JOTHY, S. Colorectal cancer before the age of 40: a casecontrol study. **Diseases of the Colon and Rectum**, 43:1222-6, 2000
- PARKIN, D.; PISANI, P.; FERLAY, J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. **International Journal of Cancer**, 80:827-41, 1999

- PARKIN, D.; BRAY, F. I.; DEVESA, S. S. Cancer Burden in the year 2000 The Global Picture. **European Journal of Cancer**, 37(Supl.8):S4-66, 2001
- PARRA, F.C.; AMADO, R.C.; LAMBERTUCCI, J.R.; ROCHA, J.; ANTUNES, C. M.; PENA, S. D. Color and genomic ancestry in Brazilians. **Proceedings of The National Academy of Sciences USA**, 100:177-82, 2003
- PARSONS, R.; LI, G. M.; LONGLEY, M.; MODRICH, P.; LIU, B.; BERK, T. *et al.* Mismatch repair deficiency in phenotypically normal human cells. **Science**, 268:738-40, 1995
- PEIFER, M. Regulating cell proliferation: as easy as APC. **Science**, 272:974-5, 1996
- PERCESEPE, A.; BORGHI, F.; MENIGATTI, M.; LOSI, L.; FORONI, M.; DI GREGORIO, C. *et al.* Molecular screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a prospective, population-based study. **Journal of Clinical Oncology**, 19:3944-50, 2001
- PRETLOW, T. P.; BRASITUS, T. A.; FULTON, N. C.; CHEYER, C.; KAPLAN, E. L. K-ras mutations in putative preneoplastic lesions in human colon. **Journal of the National Cancer Institute**, 85:2004-7, 1993
- RODRIGUEZ-BIGAS, M. A.; BOLAND, C. R.; HAMILTON, S. R.; HENSON, D. E.; JASS, J. R.; KHAN, P. M. *et al.* A National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting and Bethesda guidelines. **Journal of the National Cancer Institute**, 89:1758-62, 1997
- RUBINFELD, B.; SOUZA, B.; ALBERT, I.; MULLER, O.; CHAMBERLAIN, S. H.; MASIARZ, F. R. *et al.* Association of the APC gene product with beta-catenin. **Science**, 262:1731-4, 1993
- RUBINFELD, B.; SOUZA, B.; ALBERT, I.; MUNEMITSU, S.; POLAKIS, P. The APC protein and E-cadherin form similar but independent complexes with alpha-catenin, beta-catenin and plakoglobin. **Journal of Biol Chem**, 270:5549-55, 1995

SAMPSON, J.; DOLWANI, S.; JONES, S.; ECCLES, D.; ELLIS, A.; EVANS, D. G. *et al.* Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. **Lancet**, 362:39-41, 2003

SAVAGE, C.; DAS, P.; FINELLI, A. L.; TOWNSEND, S. R.; SUN, C. Y.; BAIRD, S. E. *et al.* Caenorhabditis elegans genes Sma-2, Sma-3, and Sma-4 define a conserved family of transforming growth factor beta pathway components. **Proceedings of the National Academy of Science USA**, 93:790-4, 1996

SIEBER, O. M.; LIPTIN, L.; CRABTREE, M.; HEINIMANN, K.; FIDALGO, P.; PHILLIPS, R. K. *et al.* Multiple Colorectal Adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. **New England Journal of Medicine**, 348:791-9, 2003

SLATTERY, M. L.; KERBER, R. A. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database. **Journal of the National Cancer Institute**, 86:1618-26, 1994

SLUPSKA, M. M.; BAIKALOV, C.; LUTHER, W. M.; CHIANG, J. H.; WEI, Y. F.; MILLER, J. H. Cloning and sequencing a human homolog (hMYH) of the Escherichia coli mutY gene whose function is required for the repair of oxidative DNA damage. **Journal of Bacteriology**, 178:3885-92, 1996

SMITH, K. J.; JOHNSON, K. A.; BRYAN, T.; HILL, D. E.; MARKOWITZ, S.; WILLSON, J. K. *et al.* The APC gene product in normal and tumor cells. **Proceedings of the National Academy of Science USA**, 90:2846-50, 1993

SPIRIO, L.; OLSCHWANG, S.; GRODEN, J.; ROBERTSON, M.; SAMOWITZ, W.; JOSLYN, G. *et al.* Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. **Cell**, 75:951-7, 1993

STEINMETZ, L. M.; DAVIS, R. W. High-density arrays and insights into genome function. **Biotech Genet Eng Rev**, 17:109-147, 2001

- STRACHAM, T.; READ, A. P. Cancer Genetics. In: STRACHAM, T.; READ, A. P. (Ed.). **Human Molecular Genetics** 2nd Ed. New York: Wiley-Liss, 2000, p.427-444
- SU, L. K.; VOGELSTEIN, B.; KINZLER, K. W. Association of the APC tumor supressor protein with catenins. **Science**, 262:1734-7, 1993
- UMAR, A.; BOLAND, C. R.; TERDIMAN, J. P. *et al.* Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) and microsatellite instability. **Journal of the National Cancer Institute**, 96:261-8, 2004a
- UMAR, A.; RISINGER, J. I.; HAWK, E. T.; BARRETT, J. C. Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer. **Nature Reviews Cancer**, 4:153-8, 2004b
- VASEN, H. F.; OFFERHAUS, G. J. A.; DEN HARTOG JAGER, F. C. A.; MENKO, F. H.; NAGENGAST, F. M.; GRIFFIOEN, G. *et al.* The tumour spectrum in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a study of 24 kindreds in the Netherlands. **International Journal of Cancer**, 46:31-4, 1990
- VASEN, H. F.; MECKLIN, J. P.; KHAN, P. M.; LYNCH, H. T. The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). **Diseases of the Colon and Rectum**, 341:424-5, 1991
- VASEN, H. F. A. Clinical description of the Lynch syndrome [hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)]. **Familial Cancer**, 4:219-25, 2005
- VOGELSTEIN, B.; FEARON, E. R.; HAMILTON, S. R.; KERN, S. E.; PREISINGER, A. C.; LEPPERT, M. *et al.* Genetic alterations during colorectal tumor development. **New England Journal of Medicine**, 319:525-32, 1988
- WATSON, P.; RILEY, B. The tumor spectrum in the Lynch syndrome. **Familial Cancer**, 4:245-8, 2005
- WEINBERG, R. A. Oncogenes and tumor supressor genes. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 44:160-70, 1994

WILLETT, W. C. The search for the causes of breast and colon cancer. **Nature**, 338:389-94, 1989

WILLETT, W. C.; STAMPFER, M. J.; COLDITZ, G. A.; ROSNER, B. A.; SPEIZER, F. E. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. **New England Journal of Medicine**, 323:1664-72, 1990

WILLETT, W. C. Balancing lifestyle and genomics research for disease prevention. **Science**, 296:695-8, 2002

WINAWER, S. J.; ZAUBER, A. G.; GERDES, H.; O'BRIEN, M. J.; GOTTLIEB, L. S.; STERNBERG, S. S. *et al.* Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. **New England Journal of Medicine**, 334:82-7, 1996

WINAWER, S. J.; FLETCHER, R. H.; MILLER, L.; GODLEE, F.; STOLAR, M. H.; MULROW, C. D. *et al.* Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. **Gastroenterology**, 112:594-642, 1997

YINGLING, J. M., DATTO, M. B.; WONG, C.; FREDERICK, J. P.; LIBERATI, N. T.; WANG, X. F. Tumor supressor Smad-4 is a transforming growth factor beta-inducible DNA binding protein. **Molecular Cell Biology**, 17:7019-28, 1997

ZAWEL, L.; DAI, J. L.; BUCKHAULTS, P.; ZHOU, S.; KINZLER, K. W.; VOGELSTEIN, B. *et al.* Human Smad-3 and Smad-4 are sequence-specific transcription activators. **Molecular Cell**, 1:611-7, 1998

ZIMMERN, R.; EMERY, J.; RICHARDS, T. Putting genetics in perspective. **British Medical Journal**, 322:1005-6. 2001

8- ANEXOS



CEP, 15/02/05
(PARECER PROJETO 526/2004)

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP
☎ (0_19) 3788-8936
FAX (0_19) 3788-8925
🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html
✉ cep@fcm.unicamp.br

PARECER

I-IDENTIFICAÇÃO:

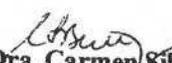
PROJETO: "HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER EM PACIENTES COM CÂNCER DE CÓLON E RETO NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP"

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Danilo Vilela Viana

II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou o Adendo que inclui pacientes atendidos nos ambulatórios do serviço de oncologia clínica, que terá como colaboradora a Profa. Dra. Carmen Silvia Passos Lima, bem como autorização para convocar os familiares dos pacientes nos casos em que houver óbito e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.


Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Página 1 de 1



CEP, 16/11/04.
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 526/2004

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER EM PACIENTES COM CÂNCER DE CÓLON E RETO NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Danilo Vilela Viana

INSTITUIÇÃO: Ambulatório de Proctologia do Hospital das Clínicas-UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 07/10/2004

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 16/11/05

II - OBJETIVOS

Identificar os casos de Câncer de Colón e Reto (CCR) atendidos no Hospital das Clínicas da UNICAMP e que tenham história familiar positiva para qualquer tipo de câncer.

III - SUMÁRIO

Na fase inicial será feito levantamento dos 400 últimos pacientes atendidos no ambulatório de proctologia do HC-UNICAMP com diagnóstico de CCR. Os prontuários serão revisados quanto aos dados demográficos (idade, idade do diagnóstico, procedências e outros), diagnóstico, existência de registro de história familiar de qualquer tipo de câncer no prontuário, exames anátomo-patológicos outras doenças benignas que possuam. Na Segunda fase, os pacientes serão convidados, por telefone, a participarem de uma consulta com o médico geneticista, a fim de reavaliar os antecedentes familiares dos pacientes. Serão convocados os pacientes mais recentemente diagnosticados até completar o número de 200 entrevistas realizadas. Será utilizado o TCLE. Durante a entrevista será feito um heredograma, englobando 3 gerações, com ênfase nos casos de câncer. Os pacientes que tiverem histórias compatíveis com câncer hereditário receberão aconselhamento genético, e serão orientados sobre o seguimento e rastreamento adequados a cada situação específica. após as entrevistas terem sido completadas será feita a tabulação dos dados e comparação das histórias registradas com aquelas obtidas em consulta.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O estudo está adequado e justificado. O pesquisador relata que não serão utilizadas amostras biológicas de nenhuma espécie no estudo. O TCLE está adequado. Não há riscos para os sujeitos da pesquisa.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 16 de novembro de 2004.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

9- APÊNDICES

Carta de Convocação dos Pacientes

Campinas, ____ de ____ de 2004

Ilmo Sr _____,

O serviço de Genética Clínica da Unicamp, em conjunto com o Serviço de Proctologia, está iniciando um projeto de pesquisa para revisar o histórico de câncer nas famílias atendidas.

Como paciente em tratamento no Ambulatório de Proctologia da Unicamp, o Sr(a) está sendo convidado a também participar desse projeto. Seu objetivo principal é colher informações a respeito dos casos de câncer existentes nas famílias dos pacientes atendidos, para identificar possível herança familiar desse tipo de doença.

Foi agendada uma consulta com um médico geneticista, o Dr. Danilo Viana, no dia _____ às ____ no 2º andar do Hospital das Clínicas da Unicamp, faixa azul clara.

Em caso de dúvida, ou necessidade de reagendamento o(a) Sr(a) poderá contactar o Dr. Danilo no telefone (19) 3788 8908

Sua participação não é obrigatória, e tem caráter voluntário. Gostaríamos de contar com sua colaboração.

Atenciosamente,

Danilo Vilela Viana

Médico Geneticista

TERMO DE CONSENTIMENTO

Título do projeto: História Familiar de Câncer nos Pacientes com Diagnóstico de Câncer de Cólon e Reto no Hospital de Clínicas da Unicamp

Investigadores principais:

Profa. Dra. Iscia Lopes Cendes

Dr. Danilo Vilela Viana

OBJETIVO DA PESQUISA

Eu entendo que fui convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa envolvendo indivíduos que tenham tido câncer de intestino (cólon e reto). O objetivo geral do estudo é identificar possíveis casos de câncer hereditário. Este estudo poderá levantar dados que possibilitarão o reconhecimento de pessoas que tenham risco aumentado para o desenvolvimento de câncer, o que poderá contribuir para melhorar e auxiliar no seu tratamento. O sigilo será mantido em todo o estudo através da utilização de um número código para a identificação dos indivíduos participantes.

PROCEDIMENTO

Eu entendo que ao concordar em participar deste estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e familiares. Não será colhido nenhum tipo de material biológico.

VANTAGENS

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação neste estudo. Na eventualidade de meu diagnóstico ser compatível com câncer hereditário serei devidamente comunicado, sendo que todas as conseqüências me serão explicadas, e caso meus parentes próximos desejarem, eles também poderão receber o mesmo tipo de orientação.

SIGILO

Eu entendo que toda informação médica será submetida aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica, o que garante que os dados pessoais do participantes não serão de livre acesso.

Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. A Dra. Iscia Lopes Cendes e/ou o dr. Danilo Vilela Viana, tel (19) 3788-8908 estarão disponíveis para responder minhas questões e preocupações.

Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações poderei contactar a secretaria da comissão de ética da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, tel. (19) 3788-7232.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação neste estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que eu e/ou minha família recebemos atualmente ou receberemos no futuro no HC-UNICAMP.

Eu reconheço também que a Dra. Iscia Lopes Cendes e/ou o Dr. Danilo Vilela Viana podem interromper a minha participação neste estudo a qualquer momento, caso julguem apropriado.

Eu confirmo que o (a) Dr. (a) _____
me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos, e as possíveis
vantagens advindas deste projeto de pesquisa. Eu li e/ou me foi explicado,
assim como compreendi este formulário de consentimento e estou de pleno
acordo em participar deste estudo.

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável

data

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

Eu expliquei a _____ o objetivo do
estudo, os procedimentos requeridos e vantagens que poderão advir do estudo,
usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia
deste formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura do pesquisador ou associado

data

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS



NOME

GENÉTICA MÉDICA (MESTRADO)

IGM _____ REGISTRO _____

DATA _____ MÉDICO **DANILO V. VIANA** INFORMANTE _____

MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO

SUSPEITA DE DOENÇA GENÉTICA EM PACIENTE QUE APRESENTA:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> MÚLTIPLOS TUMORES PRIMÁRIOS | <input type="checkbox"/> HISTOLOGIA RARA |
| <input type="checkbox"/> TUMOR EM IDADE JOVEM | <input type="checkbox"/> TUMOR NO SEXO USUALMENTE NÃO AFETADO |
| <input type="checkbox"/> TUMOR BILATERAL | <input type="checkbox"/> TUMOR EM ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA GENÉTICA/ANOMALIA CONGÊNITA |
| <input type="checkbox"/> MULTIFOCALIDADE/ASINCRONICIDADE | <input type="checkbox"/> HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER |
| <input type="checkbox"/> SÍTIO TUMORAL NÃO USUAL | <input type="checkbox"/> OUTRO |

ESPECIFICAR _____

DIAGNÓSTICO FINAL

_____ MEM _____
 _____ CID-10 _____

HIPÓTESE DIAGNÓSTICA INICIAL _____

PADRÃO DE HERANÇA E FATORES ETIOLÓGICOS

- | | | |
|------------------------------|---|---|
| <input type="checkbox"/> AC | <input type="checkbox"/> POLIGÊNICO/MULTIFATORIAL | <input type="checkbox"/> ANOMALIA CROMOSSÔMICA |
| <input type="checkbox"/> AR | <input type="checkbox"/> ESPORÁDICO/SOLADO | <input type="checkbox"/> MUTAÇÃO GÊNICA |
| <input type="checkbox"/> RLX | <input type="checkbox"/> OUTRO | <input type="checkbox"/> PROVÁVEL FATOR AMBIENTAL ASSOCIADO |
| <input type="checkbox"/> DLX | | <input type="checkbox"/> INDEFINIDO |

ESPECIFICAR _____

DADOS PESSOAIS

NOME _____ DATA DE NASCIMENTO _____ IDADE _____
 SEXO M F NATURAL DE _____
 COR/ETNIA _____ ESCOLARIDADE _____ PROFISSÃO _____

CÔNJUGE

NOME _____ DATA DE NASCIMENTO _____ IDADE _____
 SEXO M F NATURAL DE _____
 ESCOLARIDADE _____ PROFISSÃO _____

FILIAÇÃO

PAI _____ DATA DE NASCIMENTO _____ IDADE _____
 COR/ETNIA _____ NATURAL DE _____
 ESCOLARIDADE _____ PROFISSÃO _____

MÃE

_____ DATA DE NASCIMENTO _____ IDADE _____
 COR/ETNIA _____ NATURAL DE _____
 ESCOLARIDADE _____ PROFISSÃO _____

NARIZ

NDN HIPOSMIA/ANOSMIA SINUSITE CRON. PÓLIPOS OUTROS:

APARELHO CARDIOVASCULAR

NDN SOPRO HAS CORONAROPATIA DISLIPIDEMIA OUTROS:

APARELHO RESPIRATÓRIO

NDN PNEUMONIAS TUBERCULOSE ASMA BRÔNQ. ENFISEMA OUTROS:

TGI

NDN GASTRITE H. PYLORI - ÚLCERA INTOLERÂNCIA CONSTIPAÇÃO

ALTERNÂNCIA DE HÁBITO INTESTINAL DOENÇA INFLAM. INTESTINAL PÓLIPOS MÁ-ABSORÇÃO OUTROS:

TGU

NDN CRIPTORQUIA HIPOSPADIA ITU PROSTATITE URETRITE

MENARCA

ANOS | GESTA | 1ª RELAÇÃO | ANOS | PRIMEIRO FILHO | ANOS | MENOPAUSA | ANOS

CICLOS REGULARES CICLOS IRREGULARES CERVICITE DIP ENDOMETRIOSE OUTROS:

ESPECIFICAR

NDN ACO OUTRO CONTRACEPTIVO HORMONAL TRH

ESPECIFICAR

MAMAS

NDN NÓDULOS SECREÇÃO OUTROS BIÓPSIA

SISTEMA NERVOSO

NDN CEFALÉIA CONVULSÃO EPILEPSIA NEUROPATIA OUTROS:

AFEÇÕES PSQUIÁTRICAS

DEPRESSÃO T. BIPOLAR TOC ANSIEDADE ESQUIZOFRENIA OUTROS:

DOENÇAS REUMÁTICAS, DO COLÁGENO, AUTO-IMUNES

DOENÇAS HEMATOLÓGICAS, DISCRASIAS E TRANSFUÇÕES

DOENÇAS INFECTO-PARASITÁRIAS

TRAUMATISMOS, CIRURGIAS E INTERNAÇÕES

C- EXPOSIÇÕES E HÁBITOS DE VIDA

NDN TABAGISMO ETILISMO DROGAS ILÍCITAS USO CRÔNICO DE MEDICAMENTOS

ESPECIFICAR

FATORES FÍSICOS

NDN RADIOTERAPIA EXPOSIÇÃO A RADIAÇÃO

ESPECIFICAR

FATORES QUÍMICOS

NDN BENZENO IND. PETRÓLEO POSTO COMBUSTÍVEL INDÚSTRIA PLÁSTICO/ POLÍMEROS

IND. BORRACHA IND. COSMÉTICOS IND. QUÍMICA LABORATÓRIO CLÍNICO/PESQ ESTERILIZAÇÃO DE MATERIAIS MÉDICOS - ETILENO/PROPILENO

IND. PAPEL DOT HERBICIDA PESTICIDA ANIMAL FERTILIZANTE

OUTRAS

ESPECIFICAR

G- ANTECEDENTES FAMILIAIS

CÂNCER

ANOMALIAS CONGÊNITAS

DEFICIÊNCIA MENTAL

ABORTAMENTOS RECORRENTES

LOCAL/PAÍS DE NASCIMENTO

AVÔ PATERNO

AVÔ PATERNA

AVÔ MATERNO

AVÔ MATERNA

CONSANGÜINIDADE

NÃO

ENTRE OS PAIS

ENTRE AVÓS

OUTROS

OUTRAS ASCENDÊNCIAS:

GENEALOGIA

DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO:

VIII- CRITÉRIOS PARA HNPCC

AMSTERDÃ

PELO MENOS 3 PARENTES COM CâNCER DE COLON-RETO CONFIRMADO HISTOLOGICAMENTE

Um é parente em primeiro grau dos outros dois

Pelo menos 2 gerações sucessivas são afetadas

Pelo menos um dos casos de câncer de colon-reto foi diagnosticado antes dos 50 anos

Foi excluída pólipose adenomatosa familiar

PREENCHE

QUASE PREENCHE

AMSTERDÃ II

PELO MENOS 3 PARENTES TÊM UM CâNCER ASSOCIADO COM HNPCC (cólon, reto, endométrio, ureter, pelve renal ou intestino delgado)

Um é parente em primeiro grau dos outros dois

Pelo menos 2 gerações sucessivas são afetadas

Pelo menos um dos casos com câncer associado a HNPCC deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos

Foi excluída pólipose adenomatosa familiar

Os Tumores devem ser verificados sempre que possível

PREENCHE

QUASE PREENCHE

AMSTERDÃ MODIFICADO

APENAS UM DOS CRITÉRIOS ABAIXO:

Famílias muito pequenas, que não podem ser expandidas, podem ser consideradas como tendo HNPCC com apenas 2 casos de câncer de colon/reto em parentes em primeiro grau, se pertencentes a 2 gerações diferentes, e se pelo menos um deles foi diagnosticado antes dos 50 anos.

Famílias com 2 parentes em primeiro grau afetados por câncer de cólon, e um terceiro parente com um câncer em idade jovem (não usual para o tipo de câncer em questão) ou câncer de endométrio.

PREENCHE

QUASE PREENCHE

CRITÉRIO DE IDADE DE INÍCIO PRECOZE

Indivíduo diagnosticado antes de 40 anos sem história compatível com critérios de Amsterdã ou Amsterdã modificado, ainda assim são considerados HNPCC.

PREENCHE

QUASE PREENCHE

CRITÉRIO DE VARIANTE DE HNPCC

Indivíduo com história familiar sugestiva de HNPCC, mas não preenche os critérios de Amsterdã, Amsterdã modificado ou critério de idade de início precoce, são considerados como VARIANTE HNPCC.

PREENCHE

QUASE PREENCHE

IX- CRITÉRIOS DE BETHESDA

BETHESDA (1997)

É NECESSÁRIO APENAS UM DOS CRITÉRIOS ABAIXO:

Indivíduos com câncer em famílias que preenchem os critérios de Amsterdã.

Indivíduos com dois cânceres associados ao HNPCC, incluindo cânceres de cólon/reto sincrônicos ou metacrônicos ou ~~glicomas~~ extra-cólicos associados (que inclui câncer endometrial, ovariano, gástrico, hepatobiliar ou de intestino delgado e ainda carcinoma de células transitórias da pelve renal ou ureter).

Indivíduos com câncer de cólon/reto e um parente em primeiro grau com câncer de cólon/reto ou um câncer extra-cólico associado ao HNPCC ou adenoma de cólon/reto. Um dos cânceres deve ter sido diagnosticado antes dos 45 anos, e o adenoma antes dos 40 anos de idade.

Indivíduos com câncer de cólon/reto ou câncer endometrial diagnosticados antes dos 45 anos de idade.

Indivíduos com câncer de cólon direito com padrão indiferenciado (adenoirritoblastoma) na histopatologia, diagnosticado antes dos 45 anos de idade.

Indivíduos com câncer de cólon/reto com células em anel de anéis diagnosticado antes dos 45 anos de idade.

Indivíduos com adenomas que foram diagnosticados até os 40 anos de idade.

PREENCHE

QUASE PREENCHE

BETHESDA REVISADO (2003)

É NECESSÁRIO APENAS UM DOS CRITÉRIOS ABAIXO:

Indivíduo diagnosticado com câncer de cólon/reto antes dos 50 anos de idade.

Indivíduo com câncer de cólon/reto sincrônico ou metacrônico OU outros ~~tumores~~ associados ao HNPCC (que incluem estômago, bexiga, ureter, pelve renal, trato biliar, cérebro (glioblastoma), adenomas de glândulas sebáceas, carcinosarcomas e carcinoma do intestino delgado), independente da idade.

Indivíduo com câncer de cólon/reto com morfologia de alta instabilidade de microsatélites (MSI-H) diagnosticado antes dos 60 anos de idade.

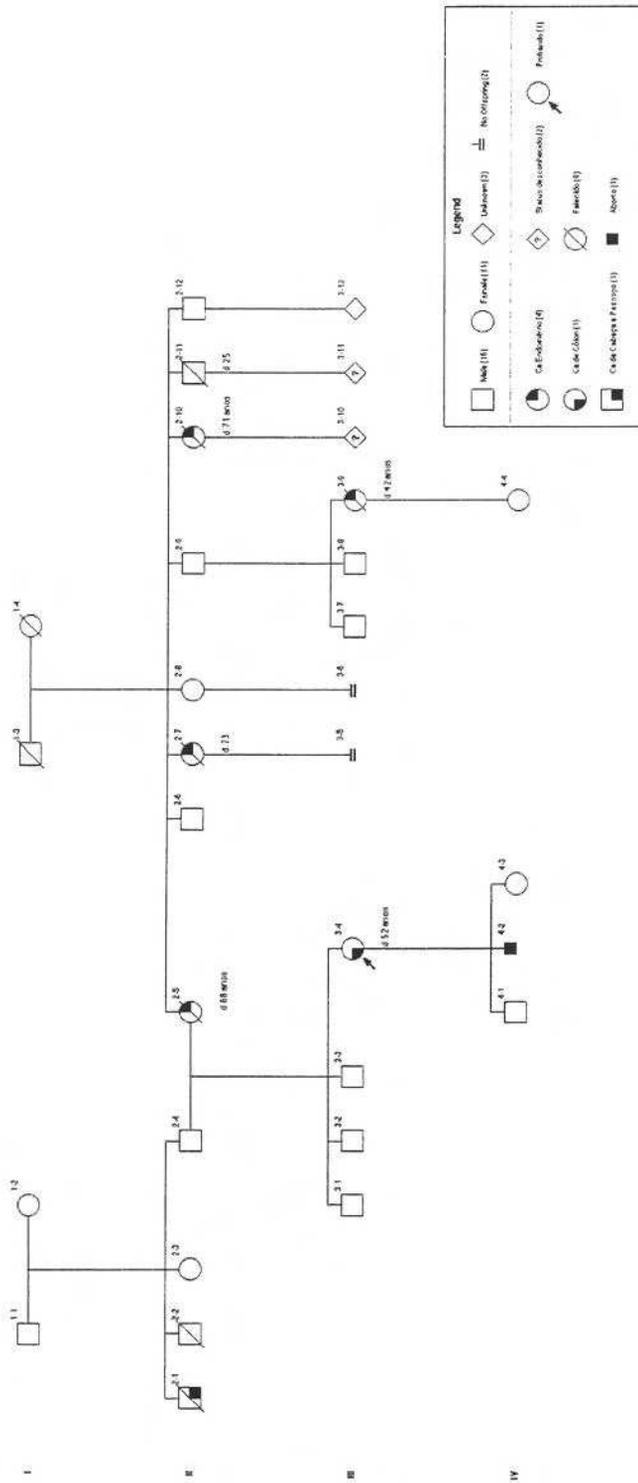
Indivíduo com câncer de cólon/reto com um ou mais parentes em primeiro grau com câncer de cólon/reto ou outro tumor associado ao HNPCC. Um dos cânceres deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos de idade (isso inclui adenoma, que deve ter sido diagnosticado antes dos 40 anos).

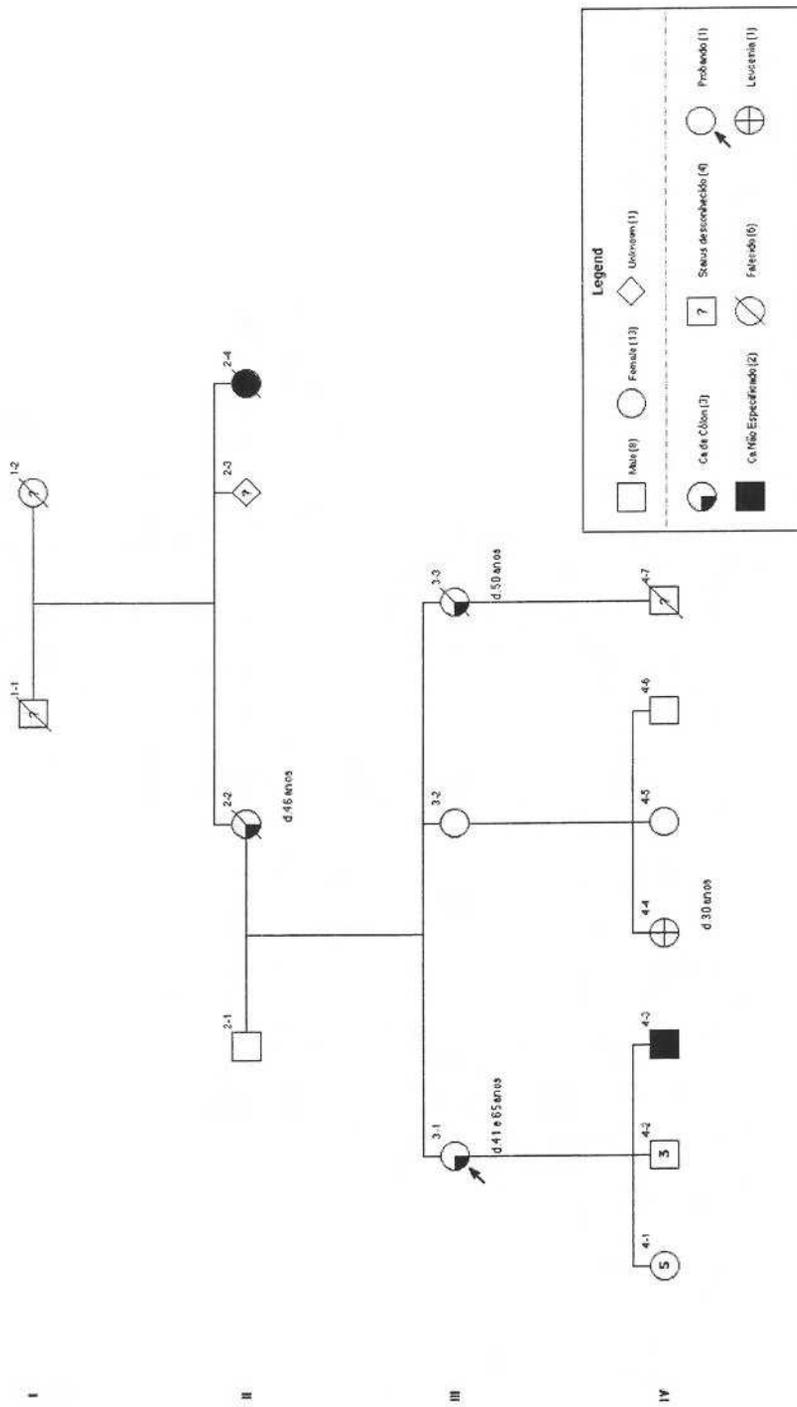
Indivíduo com câncer de cólon/reto com 2 ou mais parentes com câncer de cólon/reto ou outro tumor associado ao HNPCC, independente da idade.

PREENCHE

QUASE PREENCHE

Syndrome	Phenotype	Mutant Gene*
Peutz-Jeghers syndrome	Perioral pigmentations, pigmentations of fingers, upper and lower gastrointestinal hamartomatous lesions, small-bowel and pancreatic cancer, colorectal cancer and sex-cord tumors with annular tubules of the ovary	LKB1 (STK11) ⁸⁸
Familial juvenile polyposis	Gastrointestinal hamartomatous polyps, increased risk of gastrointestinal cancer (stomach, colorectum) [†]	Smad4 (DPC4) ⁸⁹ BMPRIA ⁹⁰ PTEN ⁹¹
Cowden's disease [‡]	Colonic hamartomatous polyps, benign and malignant neoplasms of the thyroid, breast, uterus, and skin (multiple trichilemmomas) [§]	PTEN (MMAC1, DEPI) ^{92,93}
Bannayan-Ruvalcaba-Riley syndrome	Microcephaly, fibromatosis, hamartomatous polyposis, hemangiomas, speckled penis [§]	PTEN





Artigo Submetido a Publicação no *Journal of Medical Genetics*

**ACCURACY IN FAMILY HISTORY OF CANCER TAKEN FROM PATIENTS
WITH THE DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER IN A
GENERAL HOSPITAL**

Danilo V.Viana MD¹; Juvenal R.N.Góes MD, PhD²; Cláudio S.R.Coy MD, PhD²;
Maria de Lourdes S. Ayrizono MD, PhD²; Carmen S.P.Lima MD, PhD³;
Ischia Lopes-Cendes MD, PhD¹

¹Department of Medical Genetics, ²Department of Surgery; ³Department of Clinical
Medicine; Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Campinas, SP,
BRAZIL

Running Title: Family history of cancer in a general hospital

Correspondence to: Ischia Lopes-Cendes, MD. PhD

Department of Medical Genetics, FCM – UNICAMP

Tessália Vieira de Camargo, 126

Cidade Universitária “Zeferino Vaz”

Campinas SP, Brazil, CEP 13084-971

TEL: +55 19 3788 8907

FAX: +55 19 3289 1818

e-mail: icendes@unicamp.br

Key words: hereditary cancer syndromes, cancer genetics, heredity,
medical history taking, pedigree

The Corresponding Author has the right to grant on behalf of all authors and does grant on behalf of all authors, an exclusive licence (or non exclusive for government employees) on a worldwide basis to the BMJ Publishing Group Ltd to permit this article (if accepted) to be published in JMG and any other BMJPG products and sublicences such use and exploit all subsidiary rights, as set out in our licence (<http://jmg.bmjournals.com/misc/ifora/licenceform.shtml>).

ABSTRACT

Purpose: To investigate family histories (FH) recorded in medical charts for completeness and accuracy and to estimate the frequency of cancer aggregates and cancer syndromes in colorectal cancer patients treated in a general hospital.

Methods: A retrospective study was assembled to evaluate archived charts of patients with pathological diagnosis of colorectal adenocarcinoma. Four hundred and fifteen medical records were reviewed and 311 patients who fulfilled the inclusion criteria were invited for a personal interview by a medical geneticist. FH obtained from chart reviews were compared to data obtained from personal interviews and subsequently classified as complete or incomplete.

Results: Among the 311 charts, 193 (62%) had FH of cancer recorded. Overall, 95 patients attended the interviews, 66 of whom had a FH recorded in their hospital charts allowing accuracy comparisons. Of these, 21/66 (32%) FH could be considered complete and 45/66 (68%) incomplete. Thirty-nine patients met at least one criterion for hereditary cancer. Familial aggregates of colorectal cancer were found in 18 families (19%). **Conclusion:** In our series, FH in medical charts were often flawed or carried important omissions, which could influence negatively medical attention delivered to patients. In addition, hereditary forms of cancer, especially hereditary non-polyposis colorectal cancer, were underdiagnosed, making it impossible to extend the benefits of early diagnosis and preventive measures to at risk family members.

Key words: hereditary cancer syndromes, cancer genetics, heredity, medical history taking, pedigree

Abbreviations: CRC, colorectal cancer; FAP, familial adenomatous polyposis; FH, family history; HNPCC, hereditary non-polyposis colorectal cancer.

INTRODUCTION

In cancer, as in other diseases, one particularly important piece of information for patient care is the family history (FH), as it is essential in assessing risk for prevention and management of patients and their families. In the U.S., FH has recently gained special attention from health agencies, being awarded a National Family History Day.[1] In developing countries, FH may assume an even greater importance considering the situation of limited financial resources available for public health programs. Although no one denies the importance of FH, very little information has been published describing how accurately FH is recorded in medical charts, especially developing countries.

The main purpose of our study was to investigate the quality of recorded FH in medical charts and to estimate the frequency of cancer aggregates and cancer syndromes in colorectal cancer patients treated in a university general hospital in south-eastern Brazil.

METHODS

A retrospective study was assembled to evaluate the archived charts of patients with the pathological diagnosis of colorectal adenocarcinoma. Initially, we found 415 medical records coded as colorectal cancer patients among those in the database of the oncology and proctology clinics. Of these, 104 were excluded because the diagnosis of adenocarcinoma could not be confirmed or the charts were not available for review. Therefore, 311 patients' charts were carefully reviewed for any reference of FH.

In a second moment, a letter was sent inviting all 311 patients to come to the hospital for a personal interview with a medical geneticist. The geneticist did not have access to the medical charts during the interview. The health-state of each family member, cause and age of death (when applicable), cancer site and age of diagnosis was sought for at least three generations. For this study no

confirmation or outside medical records were requested. We assumed the information given by the patient and the detailed family history taken during the interview to be accurate.

When FH had been recorded in the charts, they were then compared to those obtained in the personal interview for accuracy evaluation. The comparison classified FH as being complete (when all information was properly recorded in the hospital medical charts) or incomplete (when there was missing or erroneous information about FH). The absence of age of cancer diagnosis or age at death was not considered as incomplete information.

In addition, we tried to identify patients that fulfilled diagnostic criteria for hereditary colorectal cancer. In brief, the main diagnosis in hereditary colorectal cancer are familial adenomatous polyposis (FAP) an autosomal dominant disease that is considered when the patient has more than 100 polyps, attenuated FAP (characterized by a phenotype of multiple polyps, but less than 100), and hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC).[2] Diagnostic criteria for FAP and attenuated FAP were based on the number of adenomas.[2] Diagnostic criteria for HNPCC were made on the basis of some clinical and pathological criteria extensively reviewed elsewhere.[3] During this study were used the following: Amsterdam I, Amsterdam II, Bethesda, Revised Bethesda criteria. There are also other diagnoses to consider but they will not be described here.

This study was approved by our Institutional Review Board, and a signed consent form was taken from all subjects that took part in the interview.

RESULTS

From the total of 311 charts reviewed, 157 were female (50.5%) and 154 male (49.5%), and the mean age of cancer diagnosis was 60.1 years, (range, 17 to 96). The diagnosis of colorectal cancer (CRC) was made before age 50 in 71 patients (23%, table 1). FH was recorded in 213 charts (68.5%).

In only 193 (193/311 = 62%) of them it is clear that a cancer history was taken, from these, 102 were positive for any kind of cancer, and 29 had a positive family history for CRC. Multiple primary tumours were observed in 21 patients (7%), while synchronic colorectal cancer in 10 (3.%). Although the diagnosis of FAP was registered in seven patients, no case of HNPCC was recorded in this series.

Table 1- Age of disease diagnosis.

Age	311 Charts	95 interviews
< 50	71 (23%)	20 (21%)
< 45	44 (14%)	8 (8.5%)
< 40	21 (7%)	5 (5%)

Of 311 patients invited to the hospital interview, 95 attended the appointments, 40 females (42%) and 55 males (58%). The mean age of diagnosis of these patients was 60.8 years (range, 27 to 89). Only 66 patients had FH registered in their charts and, therefore, were used in the accuracy comparison. From these, 21 FH could be considered complete (21/66= 32%). The remaining 45 (68%) were either missing information or were erroneously recorded, thus incomplete. During the interview, FH could not be obtained from one patient since he was an orphan whose natural parentage was unknown; therefore, only 94 patients were considered in the calculations.

Among the patients interviewed, two fulfilled the Amsterdam I criteria, two Amsterdam II, one FAP, two attenuated FAP and one patient was member of a family that met criteria for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC). In the reviewed charts, only the diagnoses of FAP were registered. In addition, another 13 patients met both the Bethesda and the revised Bethesda criteria, and 18 fulfilled only the revised Bethesda (table 2). Thus, a total of 39 (39/94=41.5%) had at least one criteria suggesting hereditary cancer. However, 11 of them did not have FH recorded in their hospital charts.

Table 2- Patients with hereditary cancer criteria among the 95 interviewed.

Criteria	n
Amsterdam I and II	1
Amsterdam I only	1
Amsterdam II only	2
Bethesda I and II	13
Bethesda I only	0
Bethesda II only	18
FAP*	1
Attenuated FAP	2
Hereditary Breast and Ovary	
Cancer	1
Total	39

*FAP= familial adenomatous polyposis

From the 94 patients from whom a FH was obtained by direct interview, 18 (19%) had relatives with CRC, with a mean of 2 patients per family (ranging from 1 to 9 affected individuals per family). CRC was indeed the most frequent malignant tumour, followed by gastric, prostate and breast cancer.

DISCUSSION

In colon cancer, FH is the most important risk factor for the development of colorectal neoplasia, an indication for colorectal cancer screening, and it may disclose an inherited form of the disease. Despite that, two studies showed that FH of cancer is not recorded in a significant proportion of cases, and when it was recorded, it was not done in an accurate way. In 1979, Lynch showed that 62% of the medical charts lacked any documentation of FH of cancer, and that indeed 17% of cancer patients actually had two or more first-degree relatives with cancer.[4] Although the author did not describe the proportion of correct FH, other authors did. Church & McGannon, joining the results of 2 interviews and

showed that FH was correctly recorded in only about 10% of the medical charts. [5] As compared to the two previous studies our results showed a greater proportion of FH of cancer recorded in the medical records (62% as compared to 38% in the study by Lynch),[4] as well as better accuracy rates in FH of cancer (21% versus 10% in the study by Church and McGannon).[5] Although our numbers seem better, our study has important limitations due to its retrospective design, with a possible selection bias shown by the high proportion of patients with diagnostic criteria for hereditary cancer among those who were interviewed (41.5%). However, it is clear that the figures we found are far from being adequate for ideal patient care and there is certainly room for improvement.

We found 71 (23%) patients who had their cancer diagnosis before age 50, including 44 (14%) who had diagnosis even before 45 years of age. Of these patients only 47 had FH recorded in their medical charts. Unfortunately, these are the patients who would mostly benefit from obtaining a positive FH, as they bear a higher familial recurrence risk.[6][7][8]

It is important to point out that this study was performed in a university hospital setting where history taking is accomplished mostly by interns and residents; therefore, our results reflect their training in how to take a FH, and maybe even more important, it gives us a glimpse on what they think about WHAT to ask and WHY ask about FH. Apparently they did not know the importance of the age of cancer diagnosis and death in probands' relatives (as shown by the absence of this information in most records), and some of them did not seem to know the importance of cancer history at all, as suggested by the observation that in 6.5% of the charts only FH of cardiovascular diseases had been taken, but no FH of cancer. The number of young patients with no FH of cancer taken probably means students are unaware of the higher familial recurrence risk associated. Church & McGannon showed in two interviews, four years apart from each other, that the percentage of FH registration in charts could be improved by educational efforts directed to the medical staff.[5] So there is hope that education in genetics may change things. In a scenario of rapid changing, where the solid truth of Mendelian inheritance sometimes is not so true anymore today,

[9] teaching solid medical genetic principles is really a challenge for educators, but it is the only way to prevent physicians from thinking there is nothing to be done when one does not have the latest laboratory technology available. And although, for the past few decades biotechnology has been taking medicine to a new era of opportunities for disease prevention, diagnosis and treatment, as emphasized recently by Guttmacher, taking FH is still the best way to ensure that "... every patient has access to a free, well-proven, personalized genetic tool".[1]

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Dr. Mark Greene from the National Cancer Institute/NIH, for his kind advice on the study and comments on the manuscript.

Grant support was provided by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), a Brazilian federal agency for research funding.

The authors declare no competing interests.

REFERENCES

- 1- Guttmacher AE, Collins FS, Carmona RH. The family history - more important than ever. *N Engl J Med* 2004;351:2333-2336.
- 2- Lynch HT, Lynch JF. Hereditary cancer: family history, diagnosis, molecular genetics, ecogenetics, and management strategies. *Biochimie* 2002;84:3-17.
- 3- Umar A, Risinger JI, Hawk ET, Barret JC. Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4:153-158.
- 4- Lynch HT, Follet MPH, Lynch PM, Albano WA, Mailliard JL, Pierson RL. Family History in an oncology clinic. *JAMA* 1979;242:1268-1272.
- 5- Church J, Mcgannon E. Family history of colorectal cancer - how often and how accurately is it recorded? *Dis Colon Rectum* 2000;43:1540-1544.
- 6- Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:1669-1674.
- 7- St John DJB, McDermott FT, Hopper JL, Debney EA, Johnson WR, Hughes ESR. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1993;118:785-790.
- 8- Durno C, Aronson M, Bapat B, Cohen Z, Gallinger S. Family history and molecular features of children, adolescents, and young adults with colorectal carcinoma. *Gut* 2005;54:1146-50
- 9- Badano JL, Katsanis N. Beyond Mendel: an evolving view of human genetic disease transmission. *Nat Rev Genet* 2002;3:779-789.