

Câncer colorretal e síndromes hereditárias

Colorectal cancer and hereditary syndromes

Fábia Aparecida Carvalho Lassance¹, Paulo Maurício Silva Lassance²,
Bernardo Garicochea³, Guilherme Cutait de Castro Cotti⁴, Raul Cutait⁵

Universidade Católica de Brasília – Universidade de São Paulo - Hospital Sírio Libanês

Resumo

O câncer do cólon e reto configura-se como um dos tipos mais comuns de câncer. Essa neoplasia é considerada de bom prognóstico se a doença for diagnosticada em estádios iniciais. A sobrevida média global em cinco anos se encontra em torno de 55% nos países desenvolvidos e 40% para países em desenvolvimento. O desenvolvimento de várias formas de câncer é resultado da interação entre fatores endógenos e ambientais, sendo o mais notável desses fatores a dieta. Mas os fatores de risco mais relevantes são a história familiar de câncer colorretal e a predisposição genética.

Palavras chaves: Neoplasias colorretais, neoplasias colorretais sem polipose, genes, DNA

Abstract

Cancer of the colon and rectum appears as one of the most common types of cancer. This neoplasm has good prognosis if the disease is diagnosed in early stages. The overall median survival at 5 years is around 55% in developed countries and 40% for developing countries. The development of various forms of cancer is the result of the interaction between endogenous and environmental factors, the most notable of these factors is the diet. But the most important risk factors are family history of colorectal cancer and genetic predisposition.

Key words: Colorectal neoplasms, colorectal neoplasms hereditary nonpolyposis, genes, DNA

Introdução

O câncer colorretal tem representado uma das principais causas de morte na maioria dos países ocidentais.^{1,2} Nos Estados Unidos, o câncer colorretal é o segundo tumor mais prevalente,³ sendo responsável por cerca de 60.000 mortes por ano.^{4,5} Estima-se que 143.460 homens e mulheres (73.420 homens e 70.000 mulheres) terão diagnóstico de câncer colorretal e 51.960 homens e mulheres morrerão de câncer de cólon e reto em 2012.⁶ No Brasil, a situação não tem sido diferente dos demais países ocidentais, porque o câncer

colorretal continua sendo um dos importantes problemas de saúde da população brasileira. De 1979 a 2004, a taxa de mortalidade por câncer de cólon e reto aumentou em 54,24% sendo superado no sexo masculino apenas pelo câncer de próstata; e no sexo feminino, pelos cânceres de mama e pulmão.⁷ As estimativas para o ano de 2012 serão válidas também para o ano de 2013 e apontam para a ocorrência de aproximadamente 30.140 casos novos de câncer de cólon e reto.⁸ Os tipos de cânceres

34

1. Médica, doutora, professora do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Médico, especialista, professor do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

3. Médico, doutor, Hospital Sírio Libanês

4. Médico, especialista, Hospital Sírio Libanês

5. Médico, doutor, Hospital Sírio-Libanês e professor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

E-mail do primeiro autor: fabia@ucb.br

Recebido em 23/04/2012

Aceito, após revisão, em 30/04/2012

mais incidentes serão os cânceres de pele não melanoma, próstata, pulmão, cólon e reto e estômago para o sexo masculino; e os cânceres de pele não melanoma, mama, colo do útero, cólon e reto e glândula tireóide para o sexo feminino. Confirma-se a estimativa que o câncer da pele do tipo não melanoma (134 mil casos novos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (60 mil), mama feminina (53 mil), cólon e reto (30 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (18 mil). Os cinco tumores mais incidentes para o sexo masculino serão o câncer de pele não melanoma (63 mil casos novos), próstata (60 mil), pulmão (17 mil), cólon e reto (14 mil) e estômago (13 mil). Para o sexo feminino, destacam-se, entre os cinco mais incidentes, os tumores de pele não melanoma (71 mil casos novos), mama (53 mil), colo do útero (18 mil), cólon e reto (16 mil) e pulmão (10 mil).⁸

Os índices de sobrevida do câncer colorretal têm variado de acordo com o estadiamento de Dukes. Foram observadas as seguintes variações nas taxas de sobrevida de cinco anos: 78 a 97% para pacientes com tumor que invade até a camada muscular, classificada como estágio A de Dukes; 62 a 81% para pacientes com doença no estágio B de Dukes, caracterizada pela invasão do tumor até a superfície serosa; 26 a 65% para lesões Dukes C, diferenciadas pelo comprometimento de gânglios, e menor que 5% para lesões Dukes D, com metástases distantes.⁹

Com base nos critérios clínicos atuais, os carcinomas colorretais podem ser divididos em: (1) câncer esporádico, tem representado mais de 90% dos casos de carcinomas colorretais, sendo caracterizado pelo aparecimento esporádico, sem evidências de padrões ou síndromes de herança familiar; (2) câncer colorretal hereditário sem polipose, responsável por cerca de 10 a 15% dos casos, sendo o câncer mais comum de predisposição hereditária; e (3) câncer que ocorre na polipose adenomatosa familiar, síndrome de predisposição hereditária bem definida, consta de menos de 1% dos casos de cânceres colorretais.¹⁰

Durante as duas últimas décadas, consideráveis progressos foram alcançados nas técnicas de biologia molecular, que propiciaram melhor elucidação dos mecanismos da carcinogênese, tornando possível a documentação da transformação alélica progressiva, onde clones de células anormais evoluem para fenótipo plenamente neoplásico.^{11,12} Um conceito fundamental originário desses avanços é que o câncer é uma doença genética.^{13,14,15} Esse fato é ilustrado pelo reconhecimento de diversas síndromes hereditárias que predispõem ao câncer colorretal (Tabela 1).

Tais síndromes são desordens hereditárias autossômicas dominantes que determinam 50% de chance para uma pessoa herdar um gene relacionado com uma das síndromes. Enquanto essas síndromes são evidências da importância da suscetibilidade genética em algumas famílias, o câncer que se manifesta na forma de aglomerações familiares é também observado e apesar de não apresentar as características de uma doença autossômica dominante, existem dados epidemiológicos nessas famílias que sugerem fortemente a influência genética nesses casos. Os casos remanescentes de câncer do intestino grosso formam aparentemente o grupo esporádico.

O câncer colorretal tem constituído um modelo fundamental no estudo da carcinogênese, porque com base na sequência pólipó-câncer, tornou-se possível reconhecer mais profundamente algumas dessas etapas da progressão genética do estado pré-neoplásico para o estado de neoplasia.¹⁶ Os pólipos adenomatosos têm sido responsabilizados pela origem da maioria dos carcinomas colorretais, porque foi observada a coexistência de adenomas em pacientes com carcinomas cólicos; distribuição semelhante dos pólipos adenomatosos e câncer nas mesmas áreas do intestino grosso; componentes epiteliais neoplásicos nos pólipos adenomatosos; e a presença de componentes polipóides adenomatosos dentro de carcinomas bem diferenciados. Além disso, os adenomas têm sido frequentes em populações com alta incidência de câncer colorretal, mas incomuns nas populações com

baixa incidência desses tumores.¹⁷ Alguns autores observaram também que a polipectomia endoscópica reduz o risco de câncer colorretal metacrônico.¹⁸ Os pacientes com polipose adenomatosa familiar,

normalmente portadores de mais de cem pólipos adenomatosos no cólon e reto, caracterizam-se por apresentar, se não tratada, inevitável progressão para o câncer colorretal.

Tabela 1 – Síndromes Hereditárias que predisõem ao Câncer Colorretal

	CARACTERÍSTICAS CÓLICAS	CARACTERÍSTICAS EXTRA-CÓLICAS
Síndrome com poliposes Polipose adenomatosa familiar (PAF)	Adenomas múltiplos	Pólipos gástricos e duodenais, hipertrofia congênita do epitélio da retina, carcinoma de tireóide, astrocitoma, meduloblastoma, hepatoblastoma, cistos epidérmicos, osteomas, tumores desmóides.
Síndromes sem poliposes Câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC)	Poucos adenomas e mais agressivos	Câncer de endométrio, trato gastrointestinal superior, ovário e urológico.
Adenoma plano hereditário	Número variável de adenomas (< 100 pólipos)	Algumas do HNPCC, algumas da PAF.
Polipose adenomatosa atenuada do cólon	< 100 pólipos	Mesmas da PAF
Síndrome de Muir-Torre	Mesmas do HNPCC	Mesmas do HNPCC, tumores de glândulas sebáceas, carcinoma de células basais, ceratoacantomas.
Pólipos variáveis Síndrome de Turcot	Número variável de pólipos	Astrocitoma, glioblastoma, meduloblastoma, hiperplasia nodular focal do fígado, manchas “café com leite”, nevus de células basais, ceratoses seborréicas.

Miscelânea		
Síndrome de Cowden	Pólipos hamartomatosos, adenomas ocasionais	Pápulas em face e orofaringe, ceratose palmoplantar e acral, fibromas, angiomas, lipomas, cistos sebáceos, neuromas, adenomas de tireóide.
Neoplasia endócrina múltipla tipo IIB	Número variável de pólipos	Carcinoma medular de tireóide, feocromocitoma, tumores múltiplos de nervos periféricos.
Síndrome de Peutz-Jeghers	Poucos hamartomas	Pigmentação perioral e bucal, hamartomas de intestino delgado.
Síndrome hereditária de polipose mista	Hamartomas juvenis, adenomas e carcinomas	

Pólipos de intestino delgado

Na elucidação dos mecanismos da carcinogênese, foram reforçados os argumentos que corroboram a teoria indicando que o câncer resulta da expressão ou função genética anormal, conseqüente ao acúmulo de múltiplos defeitos genéticos, representados por mutações, recombinações, translocações, anormalidades cromossômicas grosseiras ou ampliações, facilitadas pela perda da fidelidade dos processos de replicação, reparo e segregação do genoma.¹⁶ A aquisição seqüencial de alterações cromossômicas específicas, ao ultrapassar o limiar crítico, proporcionaria as condições de instabilidade genética, favorecendo a evolução para células cancerosas.¹⁹ Os genomas celulares estão continuamente expostos a uma multiplicidade de fatores endógenos e ambientais com potencial de lesão direta do DNA, propiciando as condições de instabilidade cromossômica, considerada favorável para a transformação

neoplásica.²⁰ Com base em evidências epidemiológicas, sugeriu-se a existência de suscetibilidade diferencial aos efeitos mutagênicos dos carcinógenos ambientais, indicando que nem todas as pessoas, sob condições de exposição ambiental similares, apresentariam o mesmo risco para o desenvolvimento de câncer.²⁰ O conceito fundamental para a compreensão da patogênese do câncer colorretal é a confirmação de que a carcinogênese é influenciada tanto pelos mecanismos genéticos, quanto pelos fatores ambientais. A dieta é fator ambiental com forte influência no desenvolvimento do câncer.²¹

Além desses fatores, a incapacidade do sistema de reparo do DNA de restaurar a seqüência nucleotídica normal do DNA, tem sido considerada o fator predisponente para a degeneração neoplásica, assim como, a responsável pela suscetibilidade ou pela resistência aos fatores mutagênicos

ambientais.²² Ao utilizar-se de análise bioquímica verificou-se reduzida capacidade de reparo do DNA em pacientes com suscetibilidade genética ao câncer colorretal.²³ As mudanças na seqüência nucleotídica do DNA, conseqüentes às lesões de locais específicos do genoma, foram relacionadas com a estimulação de proto-oncogenes, que são convertidos em oncogenes ativos, produtos estes implicados no processo de geração de tumores.²⁴ Estudos experimentais corroboraram que a ativação do proto-oncogene *H-ras* é decorrente de mutações pontuais, resultantes dos danos causados ao DNA, por exposição aos agentes carcinogênicos.^{25,26} Foram detectadas evidências experimentais sugerindo que a ativação dos proto-oncogenes possivelmente constitui o evento inicial da carcinogênese.^{16,26}

O câncer colorretal não tem sido exceção a essa regra, sendo os componentes genéticos também implicados na sua formação.²⁷ Em câncer colorretal, foi sugerida que a inativação dos genes supressores de tumores e a ativação dos proto-oncogenes parecem constituir também passos importantes no desenvolvimento tumoral.²⁸ No desenvolvimento dos tumores colorretais, observou-se o envolvimento de três categorias principais de genes, incluindo os proto-oncogenes *ras* (*K-ras*, *N-ras*), que ao serem ativados conseqüente às mutações, apresentam importante papel na gênese tumoral; os genes supressores de tumores (*APC*, *DCC*, *p53*), que ao sofrerem mutações provavelmente perdem a capacidade de regulação do crescimento celular; e os genes relacionados com o sistema de reparo do DNA (*hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS1*, *hPMS2*), que ao serem afetados causam incompetência do sistema de reparo, propiciando o acúmulo de aberrações cromossômicas, afetando genes importantes no desenvolvimento do câncer.¹⁰

Os eventos responsáveis pela degeneração neoplásica que ocorre nos carcinomas colorretais foram relacionados, então, com múltiplas alterações genéticas, incluindo perdas as alélicas do gene *APC* no cromossomo 5q, a ativação do gene *K-ras* do cromossomo 12p, a supressão do gene *DCC*

do cromossomo 18q e a perda do gene *p53* no cromossomo 17p.^{16,29,30} Adicionalmente, foi isolada outra mutação no cromossomo 5q, denominado gene *MCC*, em diversos pacientes com câncer colorretal.³¹ DELATTRE et al. (1989), ao investigar as múltiplas alterações genéticas no câncer colorretal, observaram que as anormalidades mitóticas e as supressões envolvendo os cromossomos 5, 17 e 18 ocorrem mais freqüentemente nos carcinomas distais, quando comparados com os tumores proximais.³² Foi observado que cerca de 60% dos carcinomas esporádicos tinham mutações, e dois terços ao menos uma alteração, nos alelos *APC*.³³ Nas neoplasias associadas à colite ulcerativa, foram verificadas mais comumente mutações dos genes *APC* e *K-ras*.³⁴

Em pacientes com adenomas e carcinomas, foram observadas que estas patologias compartilham alguns traços genéticos semelhantes. Os pacientes com câncer colorretal decorrente de polipose adenomatosa familiar tinham freqüentemente mutações no gene *p53* e no oncogene *K-ras*, assim como supressões alélicas dos cromossomos 17p e 18q, incluindo o local do gene *DCC*, de modo similar aos cânceres esporádicos.³⁵ Foi sugerido também que as mutações do gene *p53*, localizado no cromossomo 17p, parecem ter papel fundamental na degeneração do adenoma com displasia grave em carcinoma colorretal.³⁶ VOGELSTEIN et al. (1988), ao comparar as modificações genéticas detectadas nos pólipos adenomatosos com aquelas do câncer colorretal, observaram que as alterações genéticas tornaram mais prevalentes à medida que os pólipos aumentaram de tamanho.¹⁶

Síndromes hereditárias que predisõem ao câncer colorretal

POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR

A polipose adenomatosa familiar (Tabela 1) é a forma mais clássica de herança autossômica dominante, com penetrância de 95% e expressividade variável. Cada descendente de pacientes com polipose adenomatosa familiar tem risco de 50% de

desenvolver a doença em idade jovem, caracterizando-se como um dos modelos de herança mendeliana monogênica. Apesar da elevada predisposição para o câncer, associada com a incidência aproximada de 1 caso para 8.000 pessoas, a polipose adenomatosa familiar nos Estados Unidos foi responsável por menos de 1% dos casos anuais de carcinomas colorretais.¹⁰ Em parte, a realização de colectomia profilática em pacientes com essa doença pode ter influenciado na redução dos casos de câncer. Foi descoberta que a mutação responsável pela polipose adenomatosa familiar estava localizado na banda 2.1 do braço longo do cromossomo 5, e denominado gene APC.^{31,37} POWELL et al. (1993) observaram que 87% dos parentes do grupo de pacientes com polipose adenomatosa familiar tinham mutações nos genes APC.³⁸ As alterações genéticas observadas nos carcinomas colorretais de pacientes com polipose adenomatosa familiar foram muito semelhantes àquelas taxas observadas nos pacientes com carcinomas esporádicos, exceto que a mutação no gene APC já estava presente constitucionalmente ao nascimento, denominada mutação germinativa.¹⁰

Considerando a hereditariedade das mutações nos genes APC; a permanência constante na frequência das alterações moleculares dos genes APC, quando houve progressão da doença nos seus vários estágios de desenvolvimento; e a identificação de mutações dos genes APC em pequenos pólipos adenomatosos, sugeriu-se que a supressão parcial hereditária do gene APC localizado no cromossomo 5q2.1, o qual é um gene regulador negativo da proliferação epitelial cólica, é uma modificação precoce ou o evento inicial na polipose adenomatosa familiar, dando origem ao surgimento dos adenomas.^{33,39} O passo subsequente, caracterizado pela transformação dos adenomas com proliferação anormal para tecido displásico, parece estar relacionado tanto com as mutações do gene *ras* quanto as supressões alélicas do cromossomo 17 ou 18. Pois, as alterações dos genes *ras*, *DCC* e *p53* aumentaram nos estágios tardios do desenvolvimento tumoral. Na polipose

adenomatosa familiar, foi observado que o gene APC tinha também expressão nos leucócitos periféricos, indicando que os descendentes dessa doença poderão ser submetidos precocemente a uma triagem genética, por um exame de sangue periférico. As mutações do gene APC também foram consideradas como responsáveis por poliposes familiares atípicas, tais como a polipose adenomatosa familiar atenuada do cólon⁴⁰ ou síndrome do adenoma plano, que se caracteriza pela presença de adenomas planos no cólon proximal, em média de cinco a dez, e raramente superior a 100 e que estão associadas com o desenvolvimento de câncer colorretal.⁴¹

CÂNCER COLORRETAL HEREDITÁRIO SEM POLIPOSE (HNPCC)

Nos últimos anos, tornou-se cada vez mais evidente a real interferência genética na origem do câncer colorretal hereditário sem polipose (LYNCH et al., 1988).⁴² O câncer colorretal hereditário sem polipose é uma doença autossômica dominante com penetrância incompleta de 80 a 85%, com características clínicas e patológicas peculiares causadas por erros de reparo do DNA.⁴³ Os membros afetados dessas famílias desenvolvem câncer colorretal em média aos 45 anos, que normalmente são proximais à flexura esplênica e há uma tendência para a ocorrência de lesões sincrônicas e metacrônicas cólicas e extra-cólicas.⁴⁴ O padrão da herança é semelhante à polipose adenomatosa, porém os membros destas famílias não desenvolvem muitos pólipos. Em uma série de estudos internacionais foi documentada a existência de cânceres similares em famílias encontradas em diversos países, incluindo Estados Unidos, Finlândia, Holanda, Itália, Inglaterra e Nova Zelândia.⁴⁵⁻⁵⁰ Foi durante essa fase de reconhecimento internacional que o termo câncer colorretal hereditário sem polipose tornou-se aceito.⁵¹ As estimativas sobre a frequência do HNPCC não são uniformes e variam de menos de 1% até mais de 30% dos casos de câncer colorretal. No entanto, a maioria dos estudos populacionais estabelece

uma frequência em torno de 5%.^{48,52} Essa variação foi causada pela falta de critérios para definir o HNPCC, e até recentemente o diagnóstico era descritivo e variava entre diferentes grupos. Em um esforço internacional para padronizar foi criado um grupo internacional para estudar essa doença. De acordo com o Grupo Colaborativo Internacional sobre Câncer Colorretal Hereditário Sem Polipose foram definidas características fundamentais, também conhecidas como “critérios de Amsterdã”, para o diagnóstico da síndrome clássica de câncer colorretal hereditário sem polipose (Figura 1), que são os seguintes critérios:⁵³

- (1) três ou mais parentes com câncer colorretal comprovado por exame histopatológico, um dos quais deve ser parente em primeiro grau dos outros dois;
- (2) câncer colorretal envolvendo pelo menos duas gerações;
- (3) um ou mais casos de câncer colorretal diagnosticados antes da idade de 50 anos.

No entanto, os critérios de Amsterdã são criticados por serem muito restritivos, não incluem famílias com poucas pessoas e, além disso, eles não abrangem neoplasias extra-cólicas que ocorrem nos membros dessas famílias. Desse modo, ao aplicar esses critérios, a estimativa de HNPCC pode ficar aquém da verdadeira frequência.

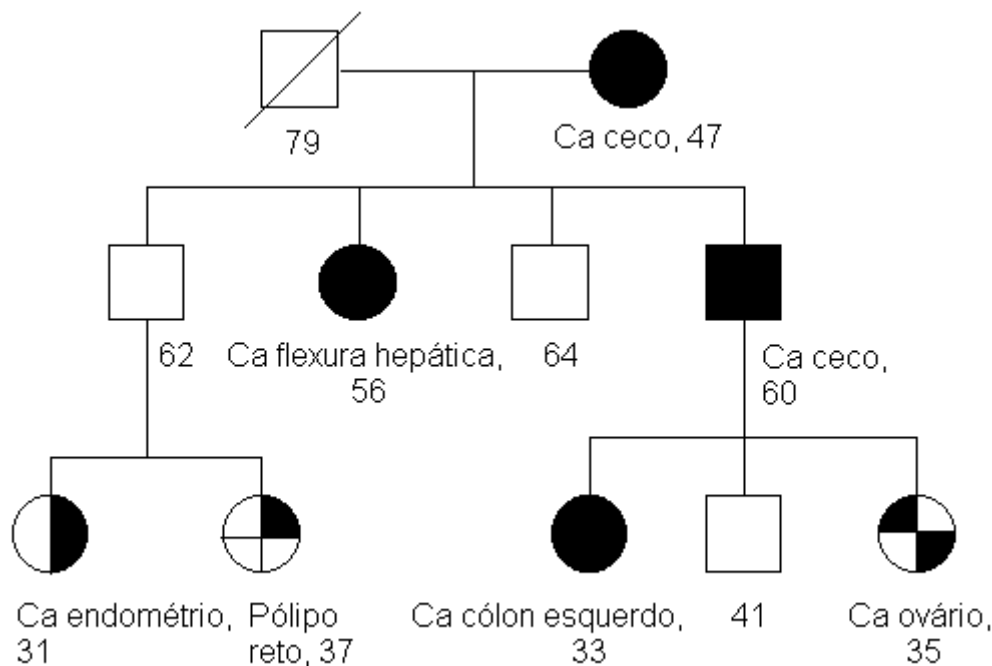


Figura 1 - Heredograma de uma típica família com HNPCC

Já em 1996, outros critérios mais amplos, denominados critérios de Bethesda foram definidos durante um Workshop International denominado “A Intersecção da Patologia e Genética na Síndrome do Câncer Colorretal Hereditário Sem Polipose”.⁵⁴ Os

critérios de Bethesda foram desenvolvidos com o objetivo de identificar os tumores colorretais que podem ser testados quanto à instabilidade de microssatélites ou o fenótipo de erro de replicação (RER), e assim, determinar os familiares portadores da

Síndrome de Câncer Colorretal Hereditário Sem Polipose. A determinação do fenótipo RER tem utilidade potencial como marcador de pacientes e famílias que necessitam de estudos mais detalhados sobre as mutações germinativas do DNA. Este teste não é dispendioso para o estudo dos cânceres colorretais, visto que a síndrome de câncer colorretal hereditário sem polipose tem baixa incidência na população, e o fenótipo RER tem uma prevalência de 10 a 15% nos cânceres colorretais esporádicos. Portanto, as pessoas caracterizadas de alto risco, necessitam iniciar o aconselhamento genético e realizar exames de triagem para o diagnóstico dos cânceres relacionados com a citada síndrome. Os critérios de Bethesda, abaixo relacionados podem ser aplicados em 15 a 20% do total dos cânceres colorretais:

- (1) Pessoas com câncer familiar que preencham os critérios de Amsterdã;
- (2) Pessoas com dois cânceres relacionados com síndrome do câncer colorretal hereditário, sincrônicos e metacrônicos, ou associação com cânceres extra-cólicos*;
- (3) Pessoas com câncer colorretal e um parente de primeiro grau com câncer colorretal e / ou câncer extra-cólico relacionado com síndrome do câncer colorretal hereditário sem polipose e / ou adenoma colorretal. Um dos cânceres deve ser diagnosticado abaixo dos 45 anos, e o adenoma abaixo dos 40 anos;
- (4) Pessoas com câncer colorretal hereditário ou câncer de endométrio diagnosticados abaixo dos 45 anos;
- (5) Pessoas com câncer de cólon direito, e padrão histopatológico indiferenciado**;
- (6) Pessoas com câncer colorretal do tipo células em anel de sinete ***;
- (7) Pessoas com adenomas diagnosticados abaixo dos 40 anos.

* endométrio, ovário, estômago, hepatobiliar, intestino delgado, carcinoma de células de transição da pelve renal ou ureter.

** cribiforme sólido, definido com carcinoma pobremente diferenciado composto por colunas irregulares sólidas de grandes células

eosinofílicas e contendo pequenos espaços glandulares.

*** composto por mais de 50% de células em anel de sinete.

Os tumores que preencherem um dos critérios acima citados são elegíveis para o teste de instabilidade de microssatélites. O teste em um tumor excisado é importante para as famílias que não preenchem os critérios de Amsterdã, visto que quase 20% das famílias portadoras da síndrome de câncer colorretal hereditário sem polipose não se enquadram em tais critérios. Por outro lado, algumas famílias que obedecem estes critérios não são portadoras da síndrome de câncer colorretal hereditário sem polipose.⁵⁴ O diagnóstico do câncer colorretal em idade jovem, nos membros das famílias, tem sido considerado fator de discriminação importante para a definição da síndrome.

A síndrome de câncer colorretal hereditário sem polipose foi recentemente classificada em Síndromes de Lynch tipo I e II, baseada na presença ou ausência de neoplasias extra-cólicas.^{55,56} A Síndrome de Lynch tipo I foi caracterizada pela suscetibilidade ao câncer colorretal, de aparecimento em idade jovem, tendência para localizar-se no cólon proximal e maior prevalência de cânceres sincrônicos e metacrônicos. As famílias com as características supramencionadas que também apresentam frequentemente outras neoplasias extra-cólicas, incluindo carcinomas de endométrio, carcinomas de ureter e da pélvis renal, neoplasias hematológicas, carcinomas de pele, carcinomas de laringe, assim como, adenocarcinomas de estômago, intestino delgado, ovário, pâncreas e trato biliar, foram denominadas de Síndrome de Lynch tipo II.^{42,57-65} Em dois grandes estudos, usando análise de segregação em famílias HNPCC com grande número de pessoas, foi confirmado o padrão de herança autossômica dominante e o risco para o desenvolvimento de câncer colorretal durante a vida foi de 80% nas pessoas afetadas.⁶⁶ Esse padrão de herança, que resulta na chance de 50% de um parente de uma pessoa com HNPCC herdar a mutação genética, fornece elementos importantes como a história familiar na formulação do diagnóstico. Infelizmente,

existem grandes obstáculos para se obter uma história completa. Alguns desses obstáculos são provenientes poucas informações em uma árvore genealógica, documentação médica insuficiente e dados de anatomopatologia precários. Outros problemas que também ocorrem são mortes em parentes jovens antes do surgimento de um câncer, paternidade duvidosa, filhos adotivos que não podem fornecer a história familiar dos parentes biológicos. Além disso, a tendência atual para a formação de famílias cada vez com menor número de pessoas, associada com a alta taxa de migração e imigração das pessoas nos dias atuais, faz o mapeamento dos membros das famílias ser extremamente complexo.

Embora o nome câncer colorretal hereditário sem polipose sugira que os pólipos não são uma característica dessa doença, na verdade, os pólipos ocorrem na mesma frequência da população geral. No entanto, eles tendem a surgir em idade jovem.⁶⁷⁻⁶⁹ Da mesma forma como é observado na população geral, esses pólipos parecem seguir a mesma seqüência adenoma – carcinoma. As evidências provêm de observações histológicas, visto que uma certa proporção dos cânceres de cólon em pessoas com HNPCC têm adenomas residuais; e também são encontrados cânceres originários de adenomas.^{70,71} Os pólipos são encontrados em HNPCC na mesma frequência da população geral, porém os cânceres ocorrem mais frequentemente. Portanto, os adenomas que surgem nessa doença têm maior probabilidade de tornarem-se neoplásicos. Existem fortes argumentos, sobre a teoria dos “pólipos agressivos em HNPCC”, provenientes de um estudo realizado na Finlândia.⁷² Os autores comparam as taxas de surgimento do câncer em dois grupos de pacientes com HNPCC. Um dos grupos consistia de 33 pacientes, que realizavam colonoscopias de 3/3 anos, e o outro grupo era formado por 118 controles que recusaram a se submeter ao exame. No primeiro grupo foram encontrados 22 adenomas que foram removidos; surgiram seis cânceres colorretais nesse grupo e 14 cânceres colorretais no grupo controle. Os autores comprovam que para cada câncer evitado foram realizadas 2,8 polipectomias.

Contrariamente aos dados do National Polyp Study Group, os dados provenientes da população geral variam de 41 a 119 polipectomias para cada câncer evitado.⁷³ Os pólipos em HNPCC não apenas tem um alto potencial para progredir em carcinoma, como também uma evidente rápida progressão para o câncer. As observações do National Polyp Study Group indicam que um pólipos leva em média 10 a 12 anos para degenerar em um câncer avançado na população geral.⁷³ No entanto, através de programas intensivos de colonoscopia para pacientes HNPCC, na Holanda, constatou-se que uma taxa inesperadamente alta de cânceres avançados. Esses tumores foram detectados num período de 3,5 anos e se originaram subsequentes a um exame de colonoscopia normal, passando a ser chamados de cânceres de intervalo. Diante desses achados, os autores recomendam exames de colonoscopia bianuais para esses pacientes.⁶⁹

Ao analisar diversas famílias com HNPCC, pode ser verificado que a média de idade do diagnóstico de câncer nesses pacientes é de 44 anos.⁴³ No entanto, há uma grande variação das idades sendo que o mais jovem paciente relatado na literatura tinha 13 anos.^{74,75} Outrossim, é importante salientar que nem todos os pacientes com câncer colorretal em idade jovem têm HNPCC. WESTLAKE et al., (1991)⁷⁶, por exemplo, encontraram apenas 3,1% de pacientes HNPCC que desenvolveram câncer colorretal em idade inferior a 50 anos.

Aproximadamente 70% dos cânceres HNPCC estão localizados proximais à flexura esplênica.⁷⁷ Na população geral o índice de tumores no cólon direito é de 30%. Paralelamente ao diagnóstico em idade jovem, a presença de um tumor no cólon direito não implica que seja um caso HNPCC. A causa da predisposição dos tumores se localizarem no cólon direito é desconhecida e permanece como uma das características mais intrigantes da doença.

Existem algumas características histológicas dos tumores HNPCC que são mais prevalentes do que nos tumores da população geral. Essas incluem, tumores pouco diferenciados, mucinosos, com células

em anel de sinete.⁷⁸ Um grupo de pesquisadores também notou um excesso de agregados linfóides do tipo Crohn envolvendo os tumores.⁷⁹ Essa observação têm dado margem a teorias sobre ser esse o motivo do melhor prognóstico nesses pacientes.

Há maior prevalência de tumores múltiplos nos casos HNPCC. Em um estudo de 116 pacientes com HNPCC foi observada

uma taxa de 18% de lesões sincrônicas, enquanto o mesmo grupo teve uma taxa cumulativa de lesões metacrônicas acima de 40% em 10 anos, naquelas pessoas que não tinham se submetido a uma colectomia subtotal.

Os tumores extra-cólicos com maior prevalência em famílias HNPCC estão listados na tabela 2.⁸⁰

Tabela 2 - Cânceres extra-Cólicos em HNPCC

LOCALIZAÇÃO	COMENTÁRIOS
Tumores mais prevalentes em HNPCC	
Endométrio Estômago Intestino delgado Urológico Ovário	Segundo tumor mais comum em HNPCC Mais comum em gerações passadas Raro, mas 25 vezes mais prevalente 14 – 20% carcinoma de células do epitélio de transição
Associação com HNPCC	
Hepatobiliar Pancreático Pele Mama Cérebro Hematológicos Tecidos moles Laringe	5% - Síndrome de Muir-Torre Grandes famílias Síndrome de Turcot Relatos de caso Relatos de caso Relatos de caso

O câncer de endométrio aparece como o segundo câncer mais freqüente após o câncer colorretal.⁸¹ A neoplasias de origem hematológica, tumores de tecidos moles e cânceres de laringe têm sido descritos em famílias HNPCC, mas são apenas relato de caso e, podem ser apenas coincidências.^{42,59,82,83} Um achado interessante nos estudos de tumores extra-cólicos em HNPCC têm sido a baixa prevalência de câncer de pulmão nessas famílias.⁸⁴ Novamente, não existem teorias tangíveis que expliquem esse dado.

Uma observação interessante sobre os tumores extra-cólicos que ocorrem em associação com o câncer colorretal, é a maior prevalência de tumores de cérebro e câncer de pele. Essas neoplasias caracterizam algumas variantes fenotípicas da síndrome HNPCC. Na síndrome de Turcot, os pacientes desenvolvem câncer de cólon associados a tumor de cérebro. Alguns desses pacientes, particularmente aqueles que desenvolvem glioblastomas multiformes, são HNPCC.⁸⁵

Outros tipos de tumores de cérebro ocorrem com maior freqüência nos casos HNPCC se comparados à população geral.

Em um estudo conduzido realizado por VASEN et al., (1996) foi estimado que os tumores de cérebro são quatro vezes mais frequentes em famílias HNPCC.⁸⁶ Na síndrome de Muir-Torre, os pacientes tipicamente desenvolvem adenocarcinomas em diversos sítios, em idade jovem, associados a múltiplos tumores de pele e com sobrevida relativamente boa.^{87,88} Muitos pacientes com essa síndrome são provenientes de famílias HNPCC ou têm forte evidências de predisposição hereditária. Em uma extensa revisão de todos os casos de síndrome de Muir-Torre existentes na literatura, COHEN et al., (1991) relataram que pelo menos 69 dos 120 pacientes com essa síndrome têm uma história familiar positiva.^{42,60,89}

A conduta nos pacientes HNPCC tornou-se mais específica com as descobertas sobre as bases moleculares do HNPCC e com a possibilidade de realização de testes genéticos. No entanto, alguns princípios básicos permanecem e são particularmente relevantes porque os testes para análise de mutações nos genes estão disponíveis na maioria dos centros médicos, nem sempre se consegue encontrar a mutação genética, em pessoas com suspeita de serem portadoras de HNPCC. De fundamental importância na identificação de pacientes com HNPCC é a documentação detalhada da história familiar. Uma vez identificada uma família HNPCC em potencial, deve ser iniciado os testes de triagem para os membros dessa família. Os testes de triagem, de um modo geral, devem ser sensíveis, específicos e pouco invasivos. O câncer colorretal é a neoplasia mais comum em HNPCC, e portanto, é a neoplasia que deve ser investigada com programas intensivos de triagem. Como a maioria dos tumores colorretais surgem no cólon direito, a colonoscopia é o método de escolha. Do mesmo modo, como o câncer colorretal surge em idade jovem, a colonoscopia deve ser indicada precocemente. Alguns autores preconizam que os programas de triagem iniciem entre 20 e 25 anos.⁷⁷ O intervalo entre as colonoscopias deve ser mais curto do que o intervalo recomendado pelos programas de prevenção para a população geral porque os pólipos têm comportamento mais agressivo.⁶⁹

Portanto, o intervalo mínimo recomendado para a realização da colonoscopia é de dois em dois anos, embora alguns autores orientem que o exame seja feito anualmente para a maioria pacientes sob risco (35 – 65 anos). A investigação de cânceres extra-cólicos é controversa ao se considerar os benefícios potenciais. O câncer de endométrio é o segundo câncer mais comum em HNPCC, porém mediante um estudo internacional foi observado que esse tipo de tumor é causa infrequente de morte.^{69,80} Embora vários procedimentos de triagem, incluindo ultrassom transvaginal e aspiração a vácuo, tenham sido advogados para as pacientes HNPCC durante um longo período, o valor desses métodos para programas de triagem é ainda desconhecido. Muitos autores recomendam esses exames para famílias grandes e bem definidas para HNPCC com início aos 30 anos e repetidos anualmente.⁷⁷ Durante os exames periódicos, os ovários devem ter especial atenção. Os cânceres urológicos tendem a ocorrer como uma variante fenotípica do HNPCC e são prevalentes em algumas famílias. Se houver evidência de preponderância desses tumores em uma determinada família, recomenda-se que sejam realizados exames de prevenção como o exame sumário de urina, a citologia urinária e a ultra-sonografia renal. Para os tumores do trato digestivo alto, aconselha-se que seja feita endoscopia digestiva alta para triagem de cânceres gástricos, em famílias que esses tumores são comuns.^{77,86} Embora o risco de surgimento de câncer de intestino delgado seja extremamente alto em pacientes HNPCC, o risco global é baixo, ou seja, inferior a 4%, e portanto não há necessidade de triagem.⁹⁰ Esse também é o caso dos tumores de cérebro.⁸⁶

OUTRAS SÍNDROMES

Outras síndromes hereditárias são raras e, conseqüentemente, a análise genética é mais difícil. Todavia, essas síndromes são autossômicas dominantes. Algumas dessas síndromes serão discutidas brevemente.

A síndrome do adenoma plano é assim chamada porque os pacientes tendem a desenvolver múltiplas lesões plana-elevadas

na mucosa do cólon proximal principalmente.
41 Essas lesões possuem degenerações displásicas, moderadas a graves. Os adenomas pequenos, em geral, não possuem esse tipo de displasia, que denota lesões de alto potencial neoplásico. Alguns pacientes provêm de famílias portadoras de uma variante da polipose adenomatosa familiar, enquanto outras são famílias com HNPCC.⁹¹

A doença de Cowden é um complexo de lesões hamartomas que ocorrem em múltiplos órgãos. Porém, os sítios de localização dos pólipos mais nocivos são o trato gastrointestinal e as regiões mucocutâneas.⁹² A importância do reconhecimento dessa síndrome reside na importância da diferenciação de outras síndromes mais agressivas como a polipose adenomatosa familiar.

Na síndrome da neoplasia endócrina múltipla, os pólipos de cólon coexistem com diversos outros tumores localizados em órgãos endócrinos como o pâncreas, as glândulas paratireóide e a hipófise.⁹³

A síndrome de Peutz-Jeghers resulta da formação de hamartomas no trato gastrointestinal, associados com máculas mucocutâneas.⁹⁴ Os pólipos ocorrem com maior frequência no intestino delgado, e esses pólipos aumentam progressivamente de tamanho. Embora a natureza dos pólipos tenda a não ser neoplásica, existem alguns autores que afirmam sobre a predisposição ao câncer em algumas pessoas.^{95,96}

Os pólipos juvenis, são, novamente, hamartomas não neoplásicos. Esses são os pólipos mais comuns em crianças.⁹⁷ Alguns desses pólipos estão associados com a presença de epitélio adenomatoso nos mesmos e têm, portanto maior risco para o desenvolvimento de câncer.^{98,99} Algumas evidências foram encontradas a respeito de uma possível nova síndrome denominada polipose mista hereditária. A principal delas foi a identificação de anormalidades no cromossomo 5q.¹⁰⁰

Conclusão

A história natural do câncer colorretal, esporádico ou de origem familiar, propicia condições ideais à sua detecção precoce. A

história clínica aliada à pesquisa de sangue oculto nas fezes e aos métodos endoscópicos são considerados meios de detecção precoce para esses cânceres, pois são capazes de diagnosticar e remover pólipos adenomatosos colorretais (precursores do câncer do cólon e reto), bem como tumores em estádios bem iniciais. Mesmo em países com maiores recursos, a relação custo-benefício em investimentos para estratégias apropriadas de prevenção e detecção precoce do câncer do cólon e reto tem impossibilitado a implantação de rastreamento populacional. Essas estratégias não têm o objetivo de diagnosticar mais pólipos ou lesões planas, mas sim de diminuir a incidência e a mortalidade por esse tipo de neoplasia.

Referências

1. Boland R, Marra G. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: the Syndrome, the Genes, and Historical Perspectives. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1995; 87:1114-25.
2. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J. Clin.*, 2010; 60:99-119.
3. Rodriguez-Bigas M.A, Boland CR, Hamilton SR, Henson D, Jass J, Meera-Khan P et al. The intersection of genetics and pathology in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). *National Cancer Institute*, 1996, Nov.:11-20.
4. Winawer SJ, Fleisher M, Baldwin M, Sherlock P. Current status of fecal occult blood testing in screening for colorectal cancer. *CA*, 1982; 32:100-12.
5. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics, 1994. *CA Cancer J. Clin.*, 1994; 44:7-26.
6. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975-2009_pops09/, based on November 2011

- SEER data submission, posted to the SEER web site, 2012.
7. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Acesso em 16 mar 2012. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=25441.
 8. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil – Rio de Janeiro: Inca, 2011, 118p.
 9. Newland RC, Chapuis P, Smyth EJ. The prognostic value of substaging colorectal carcinoma. A prospective study of 1117 cases with standardized pathology. *Cancer*, 1987; 60:852–857.
 10. Powell SM. Clinical applications of molecular genetics in colorectal cancer. *Sem. Colon & Rectal Surg*, 1995; 6:2-18.
 11. Nowell PC. Molecular events in tumor progression. *Cancer Res.*, 1986; 46(5):2203-7.
 12. Talbot IC. Phenotypes and genotypes in colorectal neoplasia. *J.Pathol.*, 1988, 156:185-6.
 13. Bishop DT, Thomas HJW. The genetics of colorectal câncer. *Cancer Surv.*, 1990; 9:585-604.
 14. Thomas DC, Roberts JD, Kunkel TA. Heteroduplex repair in extracts of human Hela cells. *J. Biol. Chem.*, 1991, 26:3748-51.
 15. Bodmer W. Cancer genetics. *Br. Med. Bull.*, 1994, 50:517-26.
 16. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 319:525-37.
 17. Correa P. Epidemiology of polyps and cancer. In: MORSON, B.C. ed. *The pathogenesis of colorectal cancer*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1978; p.126-52.
 18. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. National Polyp Study Workgroup. *N. Engl. J. Med.*, 1993b, 329:1977-81.
 19. Nowell PC. Molecular events in tumor development. *N. Engl. J. Med.*, 1988; 319:575-76.
 20. Hsu TC. Genetic predisposition to cancer with special reference to mutagen sensitivity. *In Vitro Cell Devel. Biol.*, 1987; 23:591-03.
 21. Potter JD, Slattery R, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol. Rev.*, 1993; 15:499-545.
 22. Parshad R, Sanford KK, Jones Gm. Chromatid damage after G₂ phase x-irradiation of cells from cancer-prone individuals implicates deficiency in DNA repair. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1983, 80:5612-16.
 23. Pero RW, Miller DG, Lipkin M, Markowitz M, Gupta S, Winawer SJ et al. Reduced capacity for DNA repair synthesis in patients with or genetically predisposed to colorectal cancer. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1983; 70(5):867-75.
 24. BISHOP JM. Cellular oncogenes and retroviruses. *Annu. Rev. Biochem.*, 1983; 52:301-54.
 25. Sukumar S, Notario V, Martin-Zanca D, Barbacid M. Induction of mammary carcinomas in rats by nitroso-methylurea involves malignant activation of *H-ras-1* locus by single point mutations. *Nature*, 1983; 306(5944):658-61.
 26. Zarbl H, Sukumar S, Arthur AV, Martin-Zanca D, Barbacid M. Direct mutagenesis of *Ha-ras-1* oncogenes by N-nitroso-N-methylurea during initiation of mammary carcinogenesis in rats. *Nature*, 1985, 315(6018):382-85.
 27. Cannon-Albright LA, Skolnick MH, Bishop T, Lee RG, Burt RW. Common inheritance of susceptibility to colonic adenomatous polyps and associated colorectal cancers. *New Engl. J. Med.*, 1988; 319:533-37.
 28. Waliszewski P. Colorectal carcinoma as a genetic phenomenon. *Pathol. Pol.*, 1992, 43(3):73-8.
 29. Vogelstein B, Fearon ER, Kern SE, Hamilton SR, Preisinger AC, Nakamura Y

- et al. Allelotype of colorectal carcinomas. *Science*, 1989; 244(4901):207-11.
30. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model of colorectal tumorigenesis. *Cell*, 1990; 61:759-67.
 31. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science*, 1991, 253:661-5.
 32. Delattre O, Law DJ, Remvikos Y, Sastre X, Feinberg AP, Olschwang S et al. Multiple genetic alteration in distal and proximal colorectal cancer. *Lancet*, 1989; 12:353-56.
 33. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, Bryan TM, Hamilton SR, Thibodeau SN et al. APC mutations occur early during colorectal carcinogenesis. *Nature*, 1992; 359:235-7.
 34. Redston M, Papadopoulos N, Caldas C, Kinzler K, Kern S. Common occurrence of APC and *K-ras* mutation in the spectrum of colitis-associated neoplasia. *Gastroenterology*, 1995, 108:383-92.
 35. Hamilton SR. The molecular genetics of colorectal neoplasia. *Gastroenterology*, 1993, 105:3-7.
 36. Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, Hostetter R, Celary K et al. Mutations in the *p53* gene occur in diverse human tumor types. *Nature*, 1989; 342:705-8.
 37. Leppert M, Dobbs M, Scambler P. The gene for familial adenomatous polyposis coli maps to the long arm of chromosome 5. *Science*, 1987; (238):1411-13.
 38. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, Booker S, Jen J, Giardiello FM et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329(27):1982-87.
 39. Jen J, Powell SM, Papadopoulos N, Smith KJ, Hamilton SR, Vogelstein B et al. Molecular determinants of dysplasia in colorectal lesions. *Cancer Res.*, 1994, 54:5523-6.
 40. Spirio L, Olschwang W, Groden J. Alleles of the APC gene: An attenuated form of familial polyposis. *Cell*, 1993; 75:951-57.
 41. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P. Hereditary flat adenoma syndrome: A variant of familial adenomatous polyposis. *Dis. Colon Rectum*, 1992; 35:411-21.
 42. Lynch HT, Lanspa SJ, Boman BM, Smyrk TC, Watson P, Lynch JF et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer, Lynch syndromes 1 and 2. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1988; 17:679-712.
 43. Lynch HT, Smyrk T, Lynch JF. Clinical and molecular genetic aspects of the Lynch syndromes. *Semin. Colon Rectal Surg.*, 1995; 6:38-47.
 44. Fitzgibbons RJJr, Lynch HT, Stanislav GV, Watson PA, Lanspa SJ, Marcus JN et al. Recognition and treatment of patients with hereditary nonpolyposis colon cancer (Lynch syndromes I and II). *Arch. Surg.*, 1987; 206:289-95.
 45. Lynch HT, Krush AJ. Cancer family "G" revisited: 1895-1970. *Cancer*, 1971; 27:1505-11.
 46. Mecklin J-P, Sipponen P, Järvinen HJ. Histopathology of colorectal carcinomas and adenomas in cancer family syndrome. *Dis. Colon Rectum*, 1986; 29:849-53.
 47. Vasen HFA, Den Hartog Jager FC, Menko FH, Nagengast FM. Screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a study of 22 kindreds in The Netherlands. *Am. J. Med.*, 1989; 86:278-81.
 48. Ponz de Leon, M.; Sassatelli, R.; Sacchetti, C.; Zanghieri, G.; Scalmati, A.; Roncucci, L. Familial aggregation of tumours in the three-years experience of a population based colorectal cancer registry. *Cancer Res.*, 1989; 49:4344-8.
 49. Itoh H, Houlston RS, Haracopos C, Slack J. Risk of cancer death in first-degree relatives of patients with hereditary nonpolyposis cancer syndrome (Lynch Type II): a study of 130 kindreds in the United Kingdom. *Br. J. Surg.*, 1990; 77:1367-70.
 50. Jass JR, Stewart SM, Schroeder D, Lane MR. Screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer in New Zealand. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1992; 4:523-7.

51. Vasen HFA, Offerhaus GJA, Den Hartog Jager FCA, Menko FH, Nagengast FM et al. The tumor spectrum in hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 24 kindreds in the Netherlands. *Int. J. Cancer*, 1990; 46:31-4.
52. Mecklin J-P, Järvinen HJ, Hakkiluoto A, Hallikas H, Hiltunen KM, Harkonen N et al. Frequency of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a prospective multicenter study in Finland. *Dis. Colon Rectum*, 1995; 38(6):588-93.
53. Vasen HFA, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer. *Dis. Colon Rectum*, 1991; 34:424-5.
54. Rodriguez-Bigas MA. The intersection of genetics and pathology in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). National Cancer Institute, 1996; 1:1-13.
55. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in two large midwestern kindreds. *Arch. Intern. Med.*, 1966; 117:206-12.
56. Boland CR, Troncale FJ. Familial colonic cancer in the absence of antecedent polyposis. *Ann. Intern. Med.*, 1984, 100:700-1.
57. Law IP, Herberman RB, Oldham RK, Bouzoukis J, Hanson SM, Rhode MC. Familial occurrence of colon and uterine carcinoma and of lymphoproliferative malignancies: clinical description. *Cancer*, 1977_a; 39:1224-8.
58. Lynch HT, Ens JA, Lynch JF. Lynch syndrome II and urologic manifestations. *J. Urol.*, 1990; 143:24-28.
59. Law IP, Hollinshead AC, Wang-Peng J, Dean JH, Oldham RK, Herberman RB et al. Familial occurrence of colon and uterine carcinoma and of lymphoproliferative malignancies. *Cancer*, 1977_b; 39:1229-36.
60. Lynch HT, Fusaro RM, Roberts L, Voorhees GJ, Lynch JF. Muir-Torres syndrome in several members of a family with a variant of the cancer family syndrome. *Br. J. Dermatol.*, 1985_a, 113:295-301.
61. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Järvinen H, Lynch HT. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am. J. Med.*, 1994; 96:516-20.
62. Lynch HT, Smyrk TC, Lynch PM, Lanspa SJ, Boman BM, Ens J et al. Adenocarcinoma of the small bowel in Lynch syndrome II. *Cancer*, 1989; 64:2178-83.
63. Lynch HT, Lynch PM. Tumor variation in the cancer family syndrome: ovarian cancer. *Am. J. Surg.*, 1979; 138:439-42.
64. Lynch HT, Voorhees GJ, Lanspa SJ, McGreevy PS, Lynch JF. Pancreatic carcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a family study. *Br. J. Cancer*, 1985_b; 52:271-73.
65. Mecklin J-P, Järvinen HJ, Virolainen M. The association between cholangiocarcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer*, 1992; 69:1112-4.
66. Bailey-Wilson JE, Elston RC, Schuelke GS, Kimberling W, Albano W, Lynch JF et al. Segregation analysis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Genet. Epidemiol.*, 1986, 3:27-38.
67. Love RR, Morrissey JF. Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer. *Arch. Intern. Med.*, 1984; 144:2209-11.
68. Lanspa SJ, Jemkins JS, Watson P, Smyrk TC, Cavalieri RJ, Lynch JF et al. Natural history of at-risk Lynch Syndrome family members with respect to adenomas. *Nebr. Med. J.*, 1992; 77:310-13.
69. Vasen HFA, Mecklin JP, Khan PM. Interval cancers in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Lancet*, 1995; 345:1183-4
70. Love RR. Adenomas are precursors lesions for malignant growth in nonpolyposis hereditary carcinoma of the colon and rectum. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1986; 162:8-12.
71. Jass JR. Colorectal adenomas in surgical specimens from subjects with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Histopathology*, 1995; 27:263-7.

72. Sankila R, Aaltonen LA, Järvinen HJ, Mecklin J-P. Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology*, 1996; 110:682-7.
73. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. National Polyp Study Workgroup. *N. Engl. J. Med.*, 1993b; 329:1977-81.
74. Van de Water NS, Jeevaratnam P, Browett PJ, Stewart SM, Lane MR, Jass JR. Direct mutation analysis in a family with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Aust. N. Z. J. Med.*, 1994; 24:682-6.
75. Farager IG, Cox CJ, Stevenson A. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. (Lynch syndrome) in a 13 year old male. *Aust. N. Z. J. Surg.*, 1993; 63:494-6.
76. Westlake PJ, Bryant HE, Huchcroft SA, Stherland LR. Frequency of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Southern Alberta. *Dig. Dis. Sci.*, 1991; 36:1441-47.
77. Lynch HT, Smyrk Y. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. An update review. *Cancer*, 1996; 78:1149-67.
78. Mecklin J-P, Jarvinen HJ. Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. *Dis. Colon Rectum*, 1986a; 29:169-74.
79. Smirk TC, Lynch HT, Watson PA. Histologic features of hereditary nonpolyposis colorectal cancer carcinoma. In: Utsonomiya J, Lynch HT eds. *Hereditary colorectal cancer*. Tokyo: Springer-Verlag, 1990; p.357-362.
80. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer*, 1993; 71:677-85.
81. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Järvinen H, Lynch HT. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am. J. Med.*, 1994, 96:516-20.
82. Love RR. Small bowel cancers, B-cell leukaemia, and six primary cancers with metastasis and prolonged survival in the cancer family syndrome of Lynch. *Cancer*, 1985; 55:499-502.
83. Maher ER, Morson B, Beach R, Hodgson SY. Phenotypic variation in hereditary nonpolyposis colon cancer syndrome association with infiltrative fibromatosis (desmoids tumour). *Cancer*, 1992, 69:2049-51.
84. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM et al. Genetics, natural history, tumour spectrum and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Na update review. *Gastroenterology*, 1993, 104:1535-49.
85. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powel SM et al. The molecular basis of Turcots syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332:839-47.
86. Vasen HF, Sanders EA, Taal BG, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH et al. The risk of brain tumors in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int. J. Cancer*, 1996; 65:422-5.
87. Muir EG, Yates Bell AJ, Barlow KA. Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum and larynx associated with keratoacanthoma of the face. *Br. J. Surg.*, 1967; 54:191-5.
88. Torre D. Multiple sebaceous tumours. *Arch. Dermatol.*, 1968; 98:549-51.
89. Cohen PR, Kohn SR, Kurzrock R. Association of sebaceous gland tumours and internal malignancy: The Muir-Torre syndrome. *Am. J. Med.*, 1991; 90:606-13.
90. Vasen HFA, Watson P, Mecklin JP, Jass JR, Green JS, Nomizu T. The epidemiology of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anticancer Res.*, 1994a; 14:1675-8.
91. Wanabe, T.; Muto, T.; Sawada, T.; Miyaki, M. Flat adenoma as a precursor of colorectal carcinoma in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer*, v.77, p.627-34, 1996.
92. Galt S, Cricklow R. Cowden disease. *Problems in general surgery: colonic polyps*. 1993; 10:695-99.
93. Perkins JT, Blackstone MO, Riddell RH. Adenomatous polyposis coli and multiple endocrine neoplasia type 2b. A

- pathogenetic relationship. *Cancer*, 1985; 55:375-81.
94. Jeghers H, Mckusik VA, Katz KH. Generalised intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits. *N. Engl. J. Med.*, 1949; 241:993-1005.
95. Hsu TC, Zaharopoulos P, May JT, Costanzi JJ. Peutz-Jeghers syndrome with intestinal carcinoma: report of the association in one family. *Cancer*, 1979; 44:1527-32.
96. Perzin K, Bridge M. Adenomatous and carcinomatous changes in hamartomatous polyps of the small intestine (Peutz-Jeghers syndrome): report of a case and review of the literature. *Cancer*, 1982; 49:971-83.
97. Fenoglio-Preiser CM, Sivak MV, Decosse JJ. Large bowel adenomas. *Ca: a cancer journal for clinicians*, 1989; 39:219-25.
98. Rozen P, Baratz M. Familial juvenile colonic polyposis with associated colon cancer. *Cancer*, 1982; 49:1500-3.
99. Jarvinen HJ, Franssilia KO. Familial juvenile polyposis coli, increase risk of colorectal cancer. *Gut*, 1984, 25:792-800.
100. Thomas HJ, Whitelaw SC, Cottrell SE, Murday VA, Tomlinson IP, Markie D et al. Genetic mapping of the hereditary mixed polyposis syndrome to chromosome 6q. *Am. J. Hum. Genet.*, 1996; 58:770-6.