



CAPÍTULO 14

Câncer hereditário do trato digestivo

*Bernardo Garicochea
Isabela Elias
João Paulo Faria
Rayana Maia
Renata Velame*

1. Introdução

A fração de casos de câncer do trato digestivo que se associa a variantes patogênicas (ou mutações) germinativas é bastante variável, dependendo da topografia, da idade do diagnóstico do câncer, do tipo histológico, da associação com outros cânceres e, especialmente, da história familiar. Mas chama a atenção o número de casos encontrados em diversas séries de pacientes, apontando muitas situações em que esses fatores não são encontrados, e o paciente com câncer se apresenta como um caso isolado na família.

Esse capítulo descreve as alterações germinativas mais comuns nos cânceres do trato gastrointestinal. Inicialmente, é importante lembrar quais são os critérios que devem alertar o médico para a possibilidade da associação com uma variante

patogênica germinativa e enfatizar a importância de investigar esses pacientes e suas famílias, a fim de prevenir novas neoplasias no paciente e nos familiares que porventura herdaram a variante.

Mais recentemente, a disponibilidade de drogas com alta eficácia em tumores que apresentam essas variantes abriu uma nova avenida de possibilidades de estratégias individualizadas de tratamento, o que aumenta ainda mais a importância de se descobrir quem são esses indivíduos por meio da testagem de DNA germinativo mais ampla.

Crítérios mais comuns para alertar sobre a possibilidade de uma síndrome germinativa

- Idade jovem ao diagnóstico do câncer;
- Múltiplos tumores sincrônicos ou metacrônicos em um mesmo indivíduo;
- Vários diagnósticos de cânceres diferentes em uma mesma pessoa durante a vida;
- História importante do mesmo tipo de câncer ou de cânceres diferentes em um dos lados da família;
- Pacientes com câncer e origem Ashkenazi;
- Determinados tipos raros de câncer: sarcomas (incluindo GIST), tumores de adrenal, tumores uroteliais do trato urinário alto, neurofibromas, paragangliomas, tumores desmoides, hepatoblastomas etc.;
- Determinadas topografias, como intestino delgado ou cólon ascendente;
- Tumores com determinadas características biológicas, como, por exemplo, contendo células em anel de sinete, mucinosos, com instabilidade de microssatélites ou tumores do tubo digestivo com presença simultânea de pólipos adenomatosos, hamartomatosos, hiperplásicos ou serrilhados.

Lembrando sempre que vários desses aspectos acima, se ausentes no diagnóstico de um paciente com câncer, não invalidam a possibilidade de que o indivíduo seja portador de uma variante patogênica. Há várias razões para isso:

- História familiar muito imprecisa
- Variantes que apresentam penetrância mais baixa e, portanto, podem passar despercebidas em outros membros da família
- Famílias muito restritas ou na qual vários membros faleceram muito cedo

- Indivíduo muito jovem com câncer, considerando que seus pais, tios e irmãos não tiveram tempo ainda para apresentar a doença
- Mutações novas
- Quimerismo

Assim, a decisão de se optar por um teste germinativo é bastante individual e necessita ser discutida amplamente com o paciente, levando-se em conta que a informação, por mais útil que possa ser ao indivíduo, pode representar um desafio psicológico para o paciente e sua família. Não é incomum o aparecimento de resistência e até de hostilidade por parte de outros membros da família que podem ser afetados pelas informações.

A falta de compreensão do paciente sobre o significado de probabilidades, a extrema ansiedade causada pelo processo de testagem ou a recusa em seguir um programa de rastreamento são outros problemas muito comumente observados na prática de aconselhamento genético. O trabalho de discussão e de esclarecimento do paciente pode ser bastante longo e penosos. Esses casos devem, de preferência, ser manejados por um profissional experiente em Oncogenética.

2. Tecnologias de investigação de DNA

As amostras podem ser obtidas por sangue, saliva ou outros fluidos, mas não diretamente do tumor. Alguns tipos de situações, como na suspeita de síndrome de Lynch, podem ser investigados inicialmente com exames mais simples, como imuno-histoquímica (IHQ). Porém, o exame mais completo e padrão-ouro hoje é o sequenciamento multigene de nova geração (NGS), que é um exame relativamente rápido e um pouco mais caro (ainda) que a IHQ ou que os testes de identificação de mutações isoladas. O NGS, no entanto, é um exame cada vez mais preciso e detalhado e com grande potencial de identificação de variantes patogênicas distintas, que não seriam percebidas por testes comuns usados no passado.

Uma vez identificada a variante no indivíduo testado, pode-se estudar apenas a mesma variante por uma técnica de PCR simples nos demais membros da família, fato que reduz muito os custos. É provável que, em poucos anos, todos os pacientes com câncer terão acesso a testes germinativos como parte da investigação de seus cânceres.

3. Síndromes não polipoides

Síndrome de Lynch

A síndrome de Lynch (SL) é a causa mais comum de predisposição hereditária ao câncer, mas continua sendo subdiagnosticada apesar dos avanços significativos no seu entendimento nas últimas décadas. Tem padrão de herança autossômica dominante e corresponde a 2% a 4% de todos os tumores colorretais. É causada pela deficiência do mecanismo de reparo de erro de pareamento do DNA (MMR) devido a uma variante patogênica ou provavelmente patogênica germinativa (VP ou VPP) em um dos genes que vigiam e executam esse tipo específico de reparo: MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2.

Deleções no gene EPCAM também se associam à SL. Nesse caso, o mecanismo não tem a ver com a perda da função da proteína EPCAM. A proximidade física entre EPCAM e o gene MSH2 produz alterações graves na cromatina do segmento que contém a área deletada. Com isso, o promotor do gene MSH2 sofre hipermetilação e, portanto, o gene é silenciado e não é transcrito. A prevalência da SL é estimada em um para cada 300 nascidos vivos.

Os portadores da SL têm risco aumentado de desenvolvimento de câncer, principalmente colorretal e de endométrio, mas também, em escala bem menor, de ovário, estômago, pâncreas, intestino delgado, trato biliar, trato urinário, cérebro e pele. Esses tumores tendem a ocorrer precocemente nos portadores de mutação e têm melhor prognóstico em comparação aos tumores esporádicos de mesmo órgão. A penetrância e a expressão da SL variam de acordo com o gene alterado e gênero do paciente. Atualmente, adotamos um cuidado personalizado com os seus portadores. O risco cumulativo de câncer órgão-específico pode ser obtido indicando a idade, o sexo e a variante genética do paciente, utilizando-se o site <www.plsd.eu>.

Os carcinomas colorretais em pacientes com SL apresentam características fenotípicas associadas à deficiência do mecanismo de reparo do DNA, tais como: padrão de crescimento medular e mucinoso, infiltrado tumoral e peritumoral linfocítico exuberante, baixa frequência de *budding*, pouco conteúdo estromal e baixas taxas de acometimento linfonodal. Essas características refletem em diferenças biológicas, mas não são específicas da síndrome.

A instabilidade de microssatélites (MSI) é a assinatura molecular da deficiência do mecanismo de reparo de erro de pareamento do DNA. Cerca de 12% dos tumores colorretais esporádicos exibem MSI devido ao silenciamento epigenético de MLH1 e, virtualmente, todos os tumores colorretais da SL exibem MSI devido a VP ou VPP em um dos genes de reparo do DNA.

Por duas décadas, o diagnóstico de SL dependeu de critérios clínicos. Esses critérios inicialmente eram as únicas ferramentas para diagnóstico e, posteriormente,

com o surgimento de testes genéticos (muito custosos e demorados na época), passaram a servir de filtro para decidir quais pacientes deveriam seguir para exames genéticos. Atualmente, critérios clínicos, como os clássicos critérios de Amsterdã e de Bethesda, seguem auxiliando na percepção de indivíduos com maior ou menor risco para SL (tabelas 1 e 2). Mas devido ao fato de serem muito restritivos (Amsterdã) ou muito amplos (Bethesda), são insuficientes para substituir o sequenciamento de mutações germinativas para SL, dada a sua baixa sensibilidade e especificidade.

Tabela 1. Critérios de Amsterdã II

Três familiares com um câncer do espectro da síndrome de Lynch, sendo um parente de primeiro grau dos outros dois
Pelo menos duas gerações sucessivas afetadas
Pelo menos um câncer diagnosticado antes dos 50 anos de idade
Polipose adenomatosa familiar excluída

Tabela 2. Critérios de Bethesda

Indivíduos com câncer colorretal diagnosticado antes dos 50 anos de idade.
Indivíduos com câncer do espectro da SL sincrônico ou metacrônico independentemente da idade
Indivíduo com câncer colorretal com morfologia MSI antes dos 60 anos de idade (diferenciação mucinosa ou células em anel de sinete, infiltração linfocitária peritumoral tipo Crohn ou padrão de crescimento medular)
Indivíduo com câncer colorretal e um ou mais familiares de primeiro grau com câncer do espectro da SL, sendo um diagnosticado antes dos 50 anos de idade.
Indivíduo com câncer colorretal e dois ou mais familiares de primeiro ou segundo grau com câncer do espectro da SL independentemente da idade.

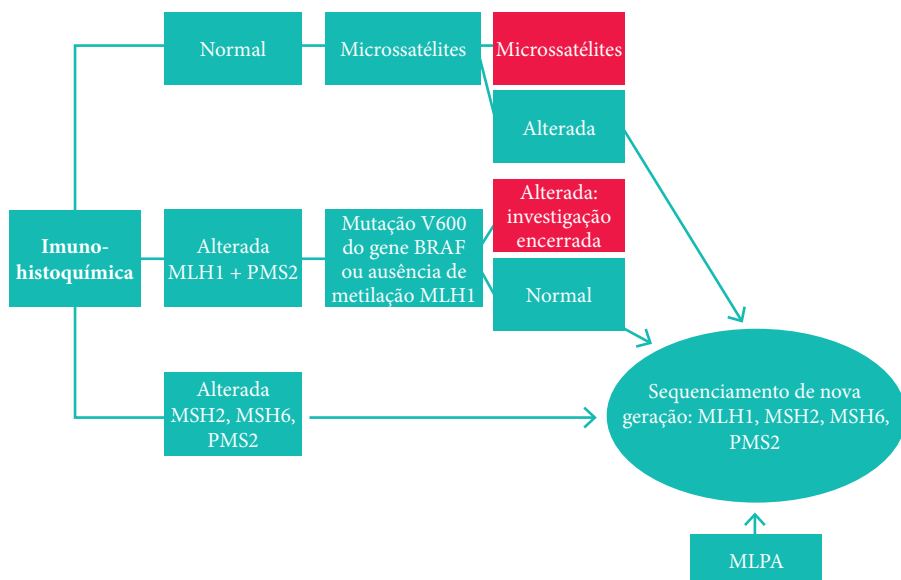
Há mais de uma década, a estratégia de rastreamento universal com IHQ, MSI e sequenciamento germinativo da SL já é amplamente utilizada e se mostrou custo-efetiva. Todos os tumores colorretais e de endométrio devem ser testados com IHQ para as proteínas de reparo do DNA ou pela pesquisa de MSI. Caso seja identificada ausência de expressão de alguma proteína de reparo do DNA ou MSI, deve-se realizar o teste genético germinativo (figura 1).

Excepcionalmente no caso de ausência de expressão IHQ de MLH1 ou MLH1/PMS2, pode-se realizar a pesquisa da mutação BRAF V600E (somente em tumores colorretais) ou pesquisa de hipermetilação do promotor de MLH1 (tumores colorretais ou de endométrio). A SL é improvável na presença de mutação em BRAF ou de hipermetilação em MLH1. Caso esses exames sejam negativos, indica-se a realização do teste genético germinativo. Como alternativa, se não houver

limite de recurso, pode-se indicar inicialmente o teste genético germinativo, para todos os pacientes com tumores colorretais ou de endométrio.

A identificação dos portadores de VP ou VPP em um dos genes responsáveis pela síndrome permite a realização do teste em cascata nos familiares sob risco e gera a oportunidade de identificação de portadores saudáveis e sua inserção em programas de rastreamento personalizados.

Figura 1. Algoritmo para investigação de câncer colorretal e câncer de endométrio para síndrome de Lynch



Interpretando exames de IHQ e de MSI em síndrome de Lynch

O teste por IHQ parte do princípio de que o gene com uma VP ou VPP não consegue traduzir uma proteína completa e, portanto, o anticorpo da proteína em questão não produzirá nenhum sinal visível nas células tumorais. Isso funciona bem na grande maioria dos casos, mas certas mutações *missense* não obstruem a transcrição da proteína apesar desta não ser funcional. As proteínas que reparam erros de pareamento funcionam como *doublets*: MLH1 forma um complexo com PMS2, MSH2 forma um complexo com MSH6. A perda de uma das proteínas do complexo degrada rapidamente a sua parceira, e, portanto, a vasta maioria dos casos de SL causados por mutações germinativas em MSH2 e MLH1 se refletem na perda da expressão dos seus pares, MSH6 e PMS2, respectivamente.

Alterações que produzem a perda de expressão de PMS2 e MSH6 costumam também levar à perda de expressão de MLH1 e MSH2, mas com frequência menor

do que o inverso. A perda de expressão à IHQ dos genes de reparo de erro de pareamento pode ser devido a fatores distintos de VP ou VPP germinativas. De fato, a maioria dos casos se deve a mutações somáticas nesses genes ou à metilação de MLH1, conforme já mencionado.

VP ou VPP em MSH6 têm uma forte associação com câncer de endométrio, mais que câncer colorretal, e relação menos intensa com cânceres de outras topografias. Câncer de mama parece ser mais frequente nesses pacientes, mas a relação é muito discreta. PMS2 pode perder função por mutação germinativa sem afetar a função de MLH1. Portanto, a perda de expressão IHQ de PMS2 isolada deve ser valorizada. Esse gene tem expressão fenotípica muito menos penetrante do que os outros quatro genes. Se o risco de câncer colorretal pode ser de 60% a 80% em mutações em MLH1 e MSH2, ele é de 40% em MSH6 e de 30% em PMS2. A idade de diagnóstico de câncer também é mais tardia em mutantes PMS2 e talvez em MSH6.

Instabilidade de microssatélites (MSI)

Microssatélites são unidades de repetições de bases de DNA que se espalham no genoma humano. Essas repetições são compostas pela amplificação de um tipo único de base (monômeros) ou complexos de bases que se multiplicam regularmente por dezenas, centenas ou milhares de bases, criando figuras como AAAAAAAAAA (...) ou ACTACTACTACT (...).

Não se sabe ainda se essas regiões possuem alguma função no DNA, mas sabe-se que elas são alvos bastante comuns de erros de pareamento em câncer. A utilização de painéis moleculares que avaliam a integridade das regiões de microssatélites no tumor e no tecido normal dá uma ideia bastante precisa sobre a competência e a integridade das proteínas de reparo associadas à SL. Muitos laboratórios fazem o estudo de instabilidade com painéis muito bem padronizados contendo de cinco a sete regiões diferentes. Mais recentemente, a leitura dos microssatélites pode ser feita em centenas de regiões diferentes com a introdução de teste de sequenciamento de tumores pela técnica de NGS.

A presença de microssatélites instáveis é um achado quase universal em SL, mas não se restringe a essa síndrome. A maioria dos tumores com MSI são esporádicos, e não germinativos, e resultam de perdas somáticas de função dos genes associados ao reparo de pareamento apenas nas células tumorais.

Rastreamento do câncer colorretal

O rastreamento colonoscópico regular diminui a mortalidade do câncer colorretal em 60% a 72%. Dados mais recentes de estudos observacionais prospectivos evidenciam que cerca de metade dos portadores de VP ou VPP em MLH1 e MSH2 desenvolvem câncer colorretal durante o rastreamento colonoscópico. Os benefícios da colonoscopia são principalmente a detecção tumoral precoce e o aumento

de sobrevida. A incidência cumulativa de câncer colorretal ou estágio da doença ao diagnóstico é similar com intervalos de um, dois ou dois a três anos entre as colonoscopias.

Evidências sugerem que a carcinogênese colorretal em VP ou VPP em PMS2 é predominantemente pela via adenomatosa e o risco de câncer é bem menor que dos outros genes associados a SL, especialmente nos pacientes sob vigilância colonoscópica.

Recomendações

- A colonoscopia é recomendada a cada dois a três anos para portadores de VP ou VPP em MLH1, MSH2 e MSH6. Em pacientes com diagnóstico prévio de câncer colorretal, a colonoscopia bienal é recomendada.
- A colonoscopia é recomendada a cada cinco anos para portadores de VP ou VPP em PMS2.
- Iniciar o rastreamento com colonoscopia aos 25 anos de idade para portadores de VP ou VPP em MLH1 e MSH2 e aos 35 anos de idade para MSH6 e PMS2.
- O rastreamento deve ser o mesmo para ambos os sexos.
- Não há benefício na incidência ou sobrevida para o rastreamento de câncer de estômago, intestino delgado, pâncreas, trato urinário, próstata ou mama nos portadores de SL.

Manejo do câncer colorretal

O risco de câncer colorretal metacrônico após um primeiro tumor colorretal primário depende do gene afetado e da extensão da cirurgia realizada para tratamento do tumor primário. Sem estratificação de risco de acordo com esses fatores, estima-se que o risco de câncer colorretal metacrônico seja de 36% até os 70 anos de idade, apesar da realização do rastreamento colonoscópico regular.

Devido ao risco cumulativo significativo de desenvolvimento de um tumor metacrônico durante a vigilância, a realização da cirurgia ampliada deve ser considerada, mas deve estar de acordo com as preferências pessoais do paciente devido à morbidade associada ao procedimento.

Recomendações

- A cirurgia ampliada, seja a colectomia subtotal com anastomose íleo-sigmoide ou a colectomia total com íleo-reto anastomose para tumores de cólon primários em portadores de VP ou VPP em MLH1 e MSH2,

é recomendada para diminuir o risco de câncer de cólon subsequente, apesar de não aumentar a sobrevida. Todas as decisões devem ser personalizadas e baseadas na idade e no sexo do paciente, assim como os resultados funcionais e preferências individuais.

- Para portadores de VP ou VPP em MSH6 e PMS2 e câncer de cólon, a ressecção segmentar deve ser oferecida.
- Para portadores de SL com câncer de cólon metacrônico, independentemente do gene afetado, é recomendada a cirurgia ampliada com anastomose íleo-reto ou íleo-sigmoide.
- A decisão da extensão da cirurgia não pode se basear apenas em resultados da IHQ ou da pesquisa de MSI realizadas em tecido tumoral de biópsias endoscópicas pré-operatórias.
- O tratamento do câncer de reto que ocorre como primeiro câncer colorretal primário em pacientes com SL deve ser a ressecção segmentar (ressecção anterior ou amputação abdominoperineal de reto). Resultados muito promissores com imunoterapia para esse grupo de tumores podem mudar em breve a recomendação cirúrgica.
- Em pacientes jovens portadores de SL com câncer colorretal sincrônico ou preferência pessoal, a cirurgia ampliada pode ser considerada.
- A proctocolectomia total com bolsa ileal, quando indicada, deve ser realizada em centros de cirurgia colorretal altamente especializados.

Cirurgias redutoras de risco

- A colectomia redutora de risco não é indicada na ausência de tumor colorretal ou em lesões benignas irrissecáveis.
- Histerectomia total e salpingooforectomia bilateral devem ser oferecidas para pacientes portadoras de VP ou VPP em MLH1, MSH2 e MSH6 após os 35 a 40 anos de idade e prole constituída.
- Não há evidência suficiente para se recomendar cirurgias redutoras de risco para pacientes portadoras de VP ou VPP em PMS2.
- A cirurgia para tratamento do câncer colorretal e as cirurgias redutoras de risco devem ser preferencialmente realizadas simultaneamente, quando for indicado e possível.

Medidas preventivas

- Tabagismo, consumo de álcool e obesidade aumentam o risco de câncer colorretal em portadores de SL. Os pacientes devem ser encorajados a cessar o tabagismo, consumir bebidas alcóolicas com moderação e manter o índice de massa corpórea (IMC) adequado.
- Atividade física regular diminui o risco de câncer colorretal em portadores de SL.
- Uso diário de ácido acetilsalicílico reduz o risco de câncer em portadores de SL. Entretanto, a melhor dose e o tempo de uso ainda não estão bem estabelecidos. A dose diária inicial recomendada deve ser no mínimo 75mg a 100 mg e pode ser aumentada para pacientes com peso acima da média.

4. Síndrome polipoides

Síndromes de polipose adenomatosa

Polipose adenomatosa familiar (PAF)

É a síndrome polipoide mais bem caracterizada, com herança autossômica dominante e elevada penetrância de tumores colônicos. Em 30% dos casos, não há história familiar. Devem ser avaliados para as síndromes de polipose adenomatosas os indivíduos com:

- História pessoal de mais de dez adenomas colorretais cumulativos
- História familiar de uma das síndromes de polipose adenomatosa
- História de adenomas e manifestações extracolônicas, tais como: adenomas duodenais ou ampulares, tumores desmóides (abdominal ou periférico), pólipos gástricos, hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina (HCEPR), cistos epidérmicos, osteomas e dentes extranumerários

Pacientes portadores de PAF apresentam risco um pouco aumentado para outros tumores, tais como meduloblastoma, carcinoma papilar de tireoide, hepatoblastoma (praticamente só antes dos 5 a 8 anos), câncer gástrico, pancreático e duodenal. A polipose pode-se manifestar na infância ou na adolescência e virtualmente todos os casos apresentarão câncer colorretal até os 40 a 50 anos, mas podem desenvolver a doença já ao redor dos 20 anos.

Pacientes com formas clássicas de FAP apresentam geralmente variantes patogênicas no gene APC, envolvendo a região que codifica a parte central da proteína APC, geralmente na porção 5' dos éxons 14 ou 15. O achado de VP germinativa em APC em um paciente com clínica de polipose ou em algum parente assintomático deste pode auxiliar em decisões médicas capazes de reduzir dramaticamente a mortalidade por câncer.

Recomendações de manejo clínico

- Colonoscopia anual a partir dos 10 a 15 anos
- Colectomia ou proctocolectomia está indicada na presença de adenomas
- Vigilância pós-cirúrgica: (1) se colectomia com anastomose ileorretal: avaliação endoscópica a cada seis a 12 meses, a depender da quantidade de pólipos; (2) se proctocolectomia total com anastomose ileoanal: avaliação endoscópica anual, a depender da carga de pólipos
- Endoscopia digestiva alta com visualização da ampola de Vater a partir dos 20 a 25 anos, com frequência de acordo com escore de Spilgeman. Pode ser iniciada mais precocemente de acordo com a história familiar. O exame do estômago deve incluir amostragem aleatória de pólipos das glândulas fúndicas. A displasia de baixo grau é comum em pólipos de glândulas fúndicas e a cirurgia deve ser reservada para displasia de alto grau ou câncer
- Ultrassonografia de tireoide a partir da segunda década de vida, a cada dois a cinco anos ou menos, a depender da história familiar
- Orientação acerca de sintomas neurológicos
- Se houver história pessoal de desmoides sintomáticos, considerar ressonância ou tomografia de abdômen com ou sem contraste pelo menos anualmente
- Visualização de intestino delgado considerada (como cápsula endoscópica) se polipose duodenal importante
- Avaliação clínica, ultrassonografia abdominal e dosagem de alfa-feto proteína a cada três a seis meses nos primeiros cinco anos de vida.

O manejo pode ser individualizado de acordo com a história familiar e pessoal e com a correlação com o genótipo.

Polipose adenomatosa familiar atenuada (PAFA)

É uma síndrome polipoide também associada ao gene APC, com herança autossômica dominante. Porém, é suspeitada na presença de dez a 100 pólipos

cumulativos. O surgimento de adenomas e tumores é mais tardio que na FAP clássica, geralmente acima dos 50 anos. Pode ter achados em trato gastrointestinal, tireoide e duodeno semelhantes, mas alterações extraintestinais, como HCEPR, são incomuns.

Recomendações de manejo clínico

- Colonoscopia a cada um ou dois anos a partir do final da adolescência. Se houver polipose, pode ser manejada endoscopicamente
- Considerar colectomia se os adenomas não puderem ser manejados endoscopicamente, como, por exemplo, com a presença de múltiplos adenomas maiores de 6mm, aumento significativo no número de adenomas e incapacidade de examinar adequadamente o cólon pela presença de múltiplos pólipos diminutos
- Seguimento de tireoide e trato gastrointestinal superior, semelhante à PAF.

Polipose associada a MUTYH (PAM)

É uma forma de polipose colônica com herança autossômica recessiva por variantes patogênicas bialélicas no gene MUTYH. Deve ser considerada em casos de polipose menor que 100 pólipos associada a consanguinidade parental. A média de idade de adenomas e tumores costuma ser acima dos 50 anos, maior que na PAF. Também tem risco aumentado para adenomas e tumores duodenais.

Pela sobreposição dos fenótipos, o teste genético de pacientes com suspeita de síndromes de polipose adenomatosa deve idealmente incluir a análise de variante nos genes APC e MUTYH.

Recomendações de manejo clínico

- Colonoscopia a partir dos 25 a 30 anos, a cada um ou dois anos, se manejo endoscópico possível
- Colectomia se manejo endoscópico não for possível
- Exame físico anual
- Endoscopia digestiva alta de base com visualização da ampola de Vater a partir dos 30 a 35anos

Síndromes de polipose hamartomatosa

Síndrome de Cowden

Trata-se de espectro de fenótipos abarcados por alterações com impacto na função do gene PTEN. Até 80% das alterações podem ser detectadas por meio de sequenciamento, cerca de 3% pela análise da contagem do número de cópias do gene e 10% pelo sequenciamento da região promotora do gene. Trata-se de condição autossômica dominante, o que implica que uma cópia do gene pode manifestar o fenótipo e 50% de eventual prole poderá herdar a condição.

O espectro pode se subdividir em três:

Síndrome de Cowden: apresentação de múltiplos hamartomas com risco de desenvolvimento de neoplasia maligna na tireoide, mama, rim e endométrio. Os pacientes usualmente apresentam fenótipo sindrômico, com macrocefalia evidente, triquelemoma (tumor sólido benigno associado aos folículos sebáceos) e papilas papilomatosas. Não raro, os indivíduos também apresentam transtornos mentais, como autismo e esquizofrenia

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba: se caracteriza por macrocefalia, polipose intestinal hamartomatosa, lipomas e máculas na glândula do pênis

Síndrome de Proteus relacionada à Cowden: é somada por malformações congênitas e aumento hamartomatoso de múltiplos tecidos, doença do tecido conjuntivo, nervos e hipertricrose

Critérios patognomônicos

- Presença de gangliocitoma cerebelar
- Lesões de mucosa do tipo triquelemoma (face), ceratose, lesões papilomatosas (mais de seis), lesões ceratosas de mucosa (mais de seis)

Critérios maiores (dois ou mais)

- Câncer de mama
- Tumor de tireoide do tipo não medular
- Macrocefalia (percentil > 97)
- Carcinoma de endométrio

Critérios menores (um maior + três menores ou menos de quatro menores)

- Lesões de tireoide
- Deficiência intelectual
- Doença fibrocística da mama
- Lipomas
- Fibromas
- Câncer de células renais ou tumores do trato gastrointestinal
- Malformações do trato geniturinário

Rastreio e manejo clínico

Abaixo dos 18 anos: ultrassonografia de tireoide anual após os 7 anos

Adultos: ultrassonografia de tireoide e avaliação dermatológica anual

Mulheres: após os 30 anos, autoexame mensal das mamas e rastreamento anual por meio de mamografia ou ressonância magnética; se acima dos 35 anos, considerar ultrassom transvaginal

Ambos os sexos: colonoscopia começando aos 35 anos com ajuste da frequência dependendo do grau de polipose. Se tiver mais de 40 anos, rastreio de aparelho geniturinário por meio de tomografia computadorizada ou, preferencialmente, ressonância magnética

História familiar positiva: iniciar rastreio cinco a dez anos antes do diagnóstico inicial

Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)

Trata-se de uma síndrome autossômica dominante, associada a variantes patogênicas no gene *STK11*, que deve ser suspeitada na presença de:

- Dois ou mais pólipos hamartomatosos gastrointestinais, histologicamente característicos
- Pigmentação mucocutânea na boca, nos lábios, no nariz, nos olhos, na genitália ou nos dedos
- História familiar de SPJ em parentes de primeiro grau

Está associada também a risco aumentado de tumores gastrointestinais, de ovário, de endométrio, de pâncreas e de testículo.

Recomendações de manejo clínico

- Endoscopia digestiva alta, colonoscopia e visualização de intestino delgado (cápsula endoscópica, tomografia ou ressonância enterográfica) a partir dos 8 a 10 anos, podendo ser mais precoce se houver sangramento gastrointestinal, obstrução ou intuscepção. Repetir a cada dois ou três anos
- Exame físico anual a partir dos 8 anos para pesquisa de puberdade precoce nas meninas e avaliação testicular a partir dos 10 anos nos meninos
- Mamografia e ressonância mamária a partir dos 30 anos, com exame clínico semestral das mamas
- Avaliação da pelve e realização do Papanicolau anual a partir dos 18 a 20 anos
- Ultrassonografia pélvica anual a partir dos 18 a 20 anos, com biópsia endometrial se houver sangramento anormal
- Cessar tabagismo ou não fumar

Polipose juvenil

Trata-se de condição que abarca a predisposição a hamartomas no trato gastrointestinal, especificamente estômago, intestino delgado, cólon e reto. O fenótipo inicia-se por volta dos 20 anos de idade. A apresentação pode ser desde poucos pólipos até acima de 100. A não abordagem dos pólipos acarreta risco de sangramento e anemia. O risco de desenvolvimento de neoplasia varia de 11% até 86%. Trata-se de condição autossômica dominante por alteração deletéria na estrutura dos genes SMAD4 ou BMPR1A. Indivíduos com variantes no gene SMAD4 podem apresentar a síndrome de telangiectasia hemorrágica.

Diagnóstico clínico

- Mais de cinco pólipos juvenis colorretais
- Múltiplos pólipos juvenis no trato gastrointestinal
- Qualquer número de pólipos juvenis somado à história familiar positiva para síndrome de polipose juvenil

Manejo

- Colonoscopia e endoscopia digestiva alta com polipectomia
- Colectomia parcial em casos de número elevado de pólipos ou lesões ir-ressecáveis por polipectomia

Síndrome de polipose serrilhada/hiperplásica (SPS)

Uma etiologia genética clara ainda não foi definida para SPS e, portanto, o teste genético atualmente não é recomendado rotineiramente para esses pacientes. O teste para mutações de MUTYH pode ser considerado para pacientes com SPS com adenomas concomitantes e/ou história familiar de adenomas.

Deve ser suspeitada em casos de:

- Pelo menos cinco pólipos serrilhados proximais ao cólon sigmoide, sendo dois ou mais deles com mais de 10mm
- Qualquer número de pólipos serrilhados proximais ao cólon sigmoide em um indivíduo que tenha um parente de primeiro grau com polipose serrilhada
- Mais de 20 pólipos serrilhados de qualquer tamanho, distribuídos por todo o intestino grosso

Recomendações de manejo clínico

- Colonoscopias a cada um a três anos, com tentativa de remoção de todos os pólipos com menos de 5mm de diâmetro;
- As indicações para cirurgia incluem a incapacidade de controlar o crescimento de pólipos serrilhados ou o desenvolvimento de câncer. Colectomia e anastomose ileorretal são uma opção razoável dados os riscos de neoplasia metacrônica;
- Não há evidências para apoiar a vigilância do câncer extracolônico. Atualmente, as recomendações de triagem para membros da família devem ser individualizadas, com base nos resultados das avaliações iniciais.

5. Câncer gástrico hereditário

Estima-se que cerca de 5% a 10% dos casos de câncer gástrico tenham componente familiar e que 3% a 5% sejam associados a alguma síndrome de câncer hereditário. Alguns fatores como idade ao diagnóstico e história familiar estão associados a maior chance de alteração genética hereditária e os pacientes que os apresentam devem ser encaminhados para consulta de aconselhamento genético (tabela 3).

Tabela 3. Critérios para encaminhamento para aconselhamento genético em câncer gástrico

1. História pessoal de:

- Câncer gástrico diagnosticado com menos de 40 anos
- Câncer gástrico diagnosticado com menos de 50 anos + familiar de primeiro ou segundo grau com câncer gástrico
- Câncer gástrico em qualquer idade + dois ou mais familiares de primeiro ou segundo grau com câncer gástrico
- Câncer gástrico + câncer de mama, sendo um deles diagnosticado com menos de 50 anos
- Câncer gástrico em qualquer idade + familiar de primeiro ou segundo grau com câncer de mama com menos de 50 anos
- Câncer gástrico em qualquer idade + história familiar de polipose juvenil ou polipose gastrointestinal
- Câncer gástrico em qualquer idade + história familiar de câncer associado a síndrome de Lynch*

2. OU história familiar de:

- Mutação conhecida em gene relacionado ao aumento de risco de câncer gástrico em parente próximo
- Câncer gástrico em parente de primeiro ou segundo grau com diagnóstico com menos de 40 anos
- Câncer gástrico em dois parentes de primeiro ou segundo grau com diagnóstico com menos de 50 anos
- Câncer gástrico em três parentes de primeiro ou segundo grau independentemente da idade
- Câncer gástrico + câncer de mama em um familiar sendo diagnosticado com menos de 50 anos, polipose juvenil ou polipose gastrointestinal em parente próximo

* Câncer colorretal, endometrial, de intestino delgado ou de trato urinário

As principais síndromes de câncer hereditário relacionadas com o aumento do risco de câncer gástrico, genes relacionados, risco estimado de câncer gástrico e principais medidas indicadas de rastreamento e prevenção estão resumidas na tabela 4.

Tabela 4. Principais síndromes de câncer hereditário com aumento do risco de câncer gástrico

Síndrome	Genes	Risco de câncer gástrico	Screening e prevenção de câncer gástrico
Câncer gástrico difuso hereditário (CGDH)	CDH1*	Homens: 42% Mulheres: 33%	Gastrectomia total profilática (sem linfadenectomia D2) deve ser discutida entre 18 e 40 anos, geralmente entre 20 e 30 anos. Endoscopia digestiva alta (EDA) <i>baseline</i> deve ser realizada antes da cirurgia. EDA com biópsias randômicas a cada seis a 12 meses para os que não realizarem a cirurgia
	CTNNA1	Não está bem estabelecido	EDA anual. Gastrectomia se biópsia positiva ou gastrectomia profilática (decisão individualizada; papel ainda não é bem estabelecido)
Síndrome de Lynch (SL)	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2 EPCAM	1% a 13%	Em indivíduos ou famílias selecionadas ou com ascendência asiática, deve-se considerar EDA com duodenoscopia
Síndrome de polipose juvenil (JPS)	SMAD4 BMPR1A	21% quando há envolvimento do trato gastrointestinal superior (principalmente se mutações em SMAD4)	EDA deve ser considerada na adolescência (iniciando por volta dos 15 anos) e repetida anualmente se houver pólipos ou a cada dois a três anos se pólipos não forem encontrados
Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS)	STK11	29%	EDA deve ser considerada na adolescência e repetida a cada dois a três anos com base nos achados de pólipos
Polipose adenomatosa familiar (PAF/PAFA)	APC	1% a 2%	Não há evidências que recomendem <i>screening</i> para câncer gástrico. EDA <i>baseline</i> deve ser realizada aos 25 a 30 anos e repetida com base nos pólipos encontrados

* Mais de 40% dos pacientes com CGDH não apresentam mutação de CDH1, o que sugere a existência de outros genes de suscetibilidade

6. Câncer gástrico difuso hereditário

O câncer gástrico difuso hereditário (CGDH) é uma síndrome autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de câncer gástrico difuso em idade precoce associada a VP ou VPP germinativa encontrada no gene CDH1 em 30% a 50% dos casos. Critérios para pesquisa de mutação de CDH1 estão descritos na tabela 5.

Mais de 40% dos pacientes com CGDH não apresentam mutação de CDH1, o que sugere a existência de outros genes de suscetibilidade. Outros potenciais genes relacionados são CTNNA1, BRCA2, STK11, SDHB, PRSS1, ATM, MSR1 e PALB2.

O risco *lifetime* (até os 80 anos) de câncer gástrico para pacientes com mutação de CDH1 foi estimado em cerca de 70% em homens e 56% em mulheres, com idade mediana de diagnóstico de 37 anos. Porém, análise recente de 75 famílias com mutações patogênicas de CDH1 estimou essa incidência em 42% para homens e 33% para mulheres, sugerindo risco menor do que previamente relatado.

Além de câncer gástrico, é observado também aumento no risco para desenvolvimento de câncer de mama do tipo lobular em mulheres, com risco estimado em 39% a 52% ao longo da vida (*lifetime* até 80 anos de aproximadamente 42%).

O paciente com VP ou VPP em CDH1 deve manter acompanhamento regular com oncogeneticista e equipe multidisciplinar, além de realizar medidas específicas de rastreamento e prevenção. A gastrectomia total profilática (sem linfadenectomia D2) é recomendada nesses casos entre os 18 e 40 anos, geralmente entre os 20 e 30 anos. EDA *baseline* é indicada antes da cirurgia. EDA de rastreamento com biópsias randômicas a cada seis a 12 meses deve ser oferecida para portadores de mutação de CDH1 que não realizarem a cirurgia e incluir avaliação quanto a infecção por *H. pylori*. Há dados mais recentes de que pode haver segurança com essa estratégia.

Para outros genes, o risco de câncer gástrico ainda não é bem definido e o papel da gastrectomia profilática é menos bem estabelecido, devendo-se individualizar cada caso conforme a história familiar.

Tabela 5. Critérios para pesquisa de mutação de CDH1

Dois casos de câncer gástrico na família, um confirmado do tipo difuso independentemente da idade OU
Câncer gástrico difuso com menos de 50 anos sem história familiar OU
História pessoal de câncer gástrico e câncer de mama lobular, sendo um diagnosticado com menos de 70 anos OU
Dois casos de câncer lobular de mama em familiares com menos de 50 anos OU
Câncer gástrico difuso em qualquer idade em indivíduos de etnia Maori ou com história pessoal ou familiar de fenda labial ou palatina OU
Câncer de mama lobular bilateral com menos de 70 anos

Outras síndromes de câncer hereditário que podem estar associadas ao aumento de risco de câncer gástrico, mas que não possuem evidências suficientes para rastreamento de neoplasia primária do órgão, estão descritas na tabela 6.

Tabela 6. Outras síndromes de câncer hereditário relacionadas ao aumento de risco de câncer gástrico

Síndrome	Genes	Risco estimado de câncer gástrico	Screening
Ataxia-telangiectasia	ATM	*	*
Síndrome de Bloom	BLM e RE-CQL3	*	*
Síndrome de câncer de mama e ovário hereditários	BRCA1 e BRCA2	3,5% até os 80 anos. Estudo japonês indicou 19% a 20% até os 85 anos	*
Síndrome de Li-Fraumeni	TP53	*	EDA a cada dois a cinco anos, iniciando aos 25 anos ou cinco anos antes do caso mais precoce de câncer gástrico na família
Xeroderma pigmentoso	Sete diferentes genes relacionados	*	*
Síndrome de Cowden	PTEN	*	*

* Dados ainda insuficientes

7. Câncer de pâncreas hereditário

O adenocarcinoma de pâncreas é uma das principais causas de morte relacionadas ao câncer no mundo. A maioria dos pacientes já apresenta doença avançada e incurável ao diagnóstico e o prognóstico é desfavorável. Tem componente familiar ou hereditário em aproximadamente 10% a 15% dos casos. Mutações germinativas comumente encontradas em pacientes com adenocarcinoma de pâncreas incluem BRCA1, BRCA2, CDKN2A, genes de síndrome de Lynch, ATM, PALB2, STK11 e TP53, sendo BRCA2 e CDKN2A os mais prevalentes. Um resumo dos genes e riscos *lifetime* estimados de câncer de pâncreas está descrito na tabela 7.

Tabela 7. Genes e riscos *lifetime* estimados de câncer de pâncreas

Gene/Síndrome	Risco <i>lifetime</i> de câncer de pâncreas
BRCA1	≤ 5%
BRCA2	5%-10%
CDKN2A	10%-21%
STK11	11%-36%
ATM	5%-10%
PALB2	5%-10%
Síndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH6 e EPCAM)	3,7%-10%; maior (6,2%) para MLH1 e menor (0,5%) para MSH2
Pancreatite hereditária (PRSS1, SPINK1 e outros)	25%-44%
TP53	5%-10%

Recomenda-se encaminhar para aconselhamento e realizar teste genético germinativo todos os pacientes com câncer de pâncreas exócrino. Caso haja impossibilidade de testagem do paciente, parentes de primeiro grau devem ser testados.

O rastreamento do câncer de pâncreas em indivíduos com risco elevado da neoplasia tem o potencial de detecção de lesões assintomáticas precoces e potencialmente curáveis. Dados demonstram que 75% a 90% dos casos de câncer de pâncreas diagnosticados a partir de *screening* são ressecáveis cirurgicamente ao diagnóstico. Também há dados que sugerem redução na mortalidade a partir de um estudo que reporta sobrevida global em três anos de 85% em neoplasias de pâncreas detectadas a partir de rastreamento em pacientes de alto risco. Mais estudos são necessários para avaliar o potencial impacto em sobrevida.

O rastreamento do câncer de pâncreas deve ser recomendado em situações específicas resumidas na tabela 8 e pode ser realizado por ressonância magnética (RNM) de abdômen com colangio-RNM com contraste e/ou ultrassom endoscópico. Mais detalhes quanto à idade de início estão descritos na tabela 9.

O surgimento de diabetes pode ser indicativo de neoplasia pancreática inicial em paciente de alto risco, podendo ser recomendada avaliação de imagem precoce com ultrassom endoscópico ou RNM de abdômen com colangio-RNM nesses casos. Cirurgia redutora de risco não é recomendada para indivíduos assintomáticos na ausência de lesões identificadas devido aos riscos relacionados a pancreatectomia e consequências metabólicas associadas, incluindo insuficiência exócrina permanente e diabetes, o que levam a impacto significativo na sobrevida do paciente.

Tabela 8. Indicações de rastreamento de câncer de pâncreas

VP ou VPP germinativa em outro gene de suscetibilidade ao câncer de pâncreas (ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM, PALB2, STK11 e TP53) + familiar de primeiro ou segundo grau do mesmo lado da família com diagnóstico de câncer de pâncreas exócrino
História familiar de câncer de pâncreas exócrino em dois ou mais familiares de primeiro grau do mesmo lado da família, mesmo na ausência de VP ou VPP conhecida (alguns centros incluem indivíduos com um parente de primeiro grau e um de segundo grau)
História familiar de câncer de pâncreas exócrino em três ou mais familiares de primeiro ou segundo grau do mesmo lado da família, mesmo na ausência de VP ou VPP conhecida

Tabela 9. Idade de início de rastreamento de câncer de pâncreas

Síndrome/Gene	Idade de início de rastreamento*
PJS/ STK11	30-35 anos
CDKN2A	40 anos
ATM	45-50 anos
BRCA1, BRCA2	45-50 anos
MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM	50 anos
PALB2	45-50 anos
TP53	50 anos
Pancreatite hereditária (PRSS1, SPINK1, outros genes)	Com fenótipo clínico consistente, considerar início aos 20 anos após início da pancreatite ou aos 40 anos, o que vier primeiro

* Ou dez anos antes do caso mais precoce na família, o que vier primeiro

Bibliografia consultada

1. Blair VR, McLeod M, Carneiro F et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. Lancet Oncol. 2020;21(8):e386-e397.

2. Canto MI, Almario JA, Schulick RD et al. Risk of neoplastic progression in individuals at high risk for pancreatic cancer undergoing long-term surveillance. Gastroenterology. 2018;155(3):740-51.

3. Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ et al; Manchester International Consensus Group. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. Genet Med. 2019;21(10):2390-400.

4. Larsen Haidle J, MacFarland SP, Howe JR. Juvenile polyposis syndrome. 3 fev 2022. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM et al (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.

5. Patel R, Hyer W. Practical management of polyposis syndromes. Frontline Gastroenterol. 2019;10(4):379-87.

6. Seppälä TT, Latchford A, Negroi I et al; European Hereditary Tumour Group (EHTG) and European Society of Coloproctology (ESCP). European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. Br J Surg. 2021;108(5):484-98.

7. Syngal S, Brand RE, Church JM et al; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol. 2015;110(2):223-62.

8. Yehia L, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome. 11 fev 2021. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM et al (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.