Síndromes Hereditários de Cancro Coloretal

André Goulart
Interno Cirurgia Geral – 4º ano

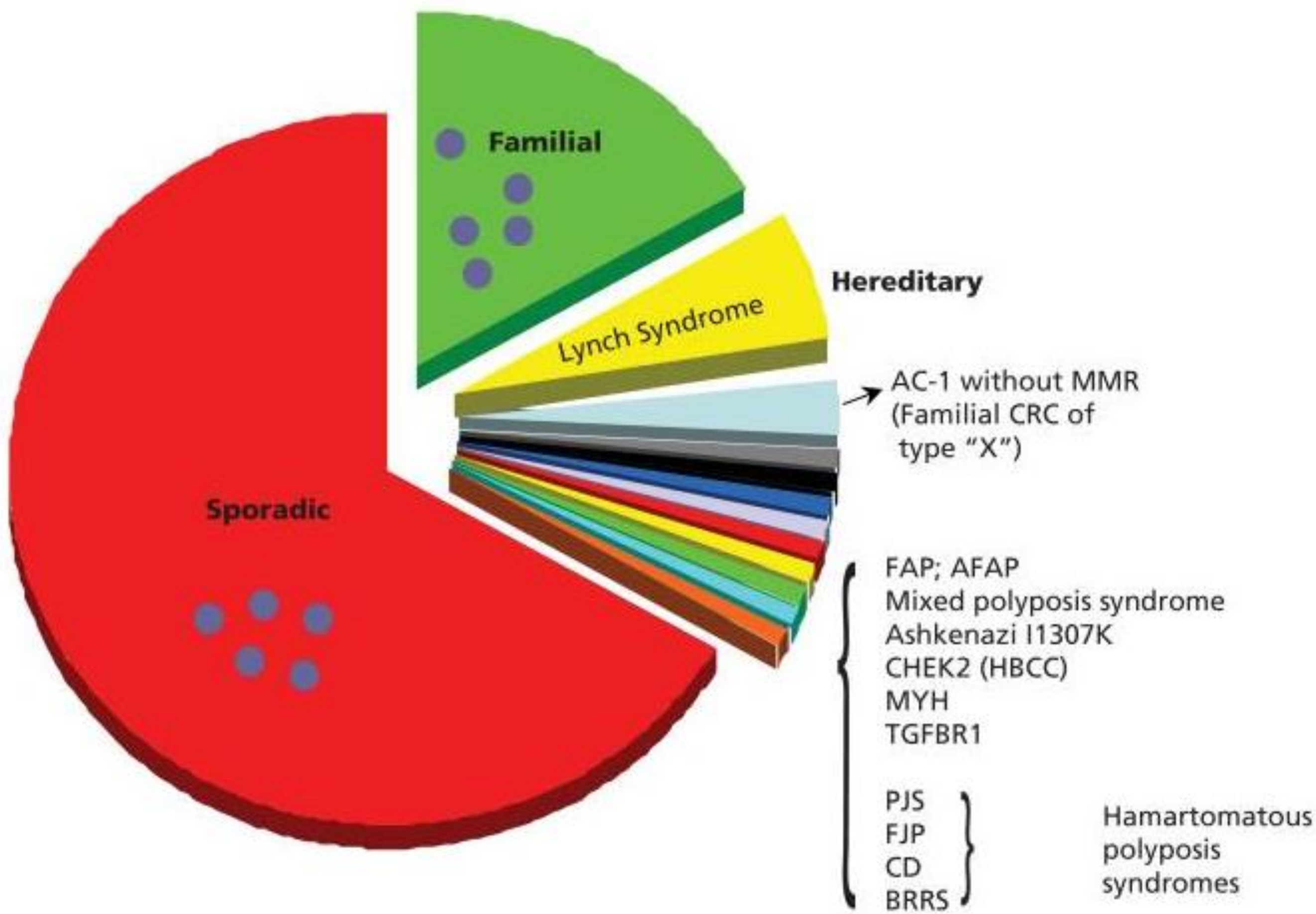
Introdução

Epidemiologia

- CCR 2ª causa de morte
- Risco desenvolver CCR 6%
- 90% CCR após os 50 anos
- Incidência aumentou no Norte de Portugal (2008)
  - Cancro cólon 49,6/100.000
  - Cancro reto 24,6/100.000

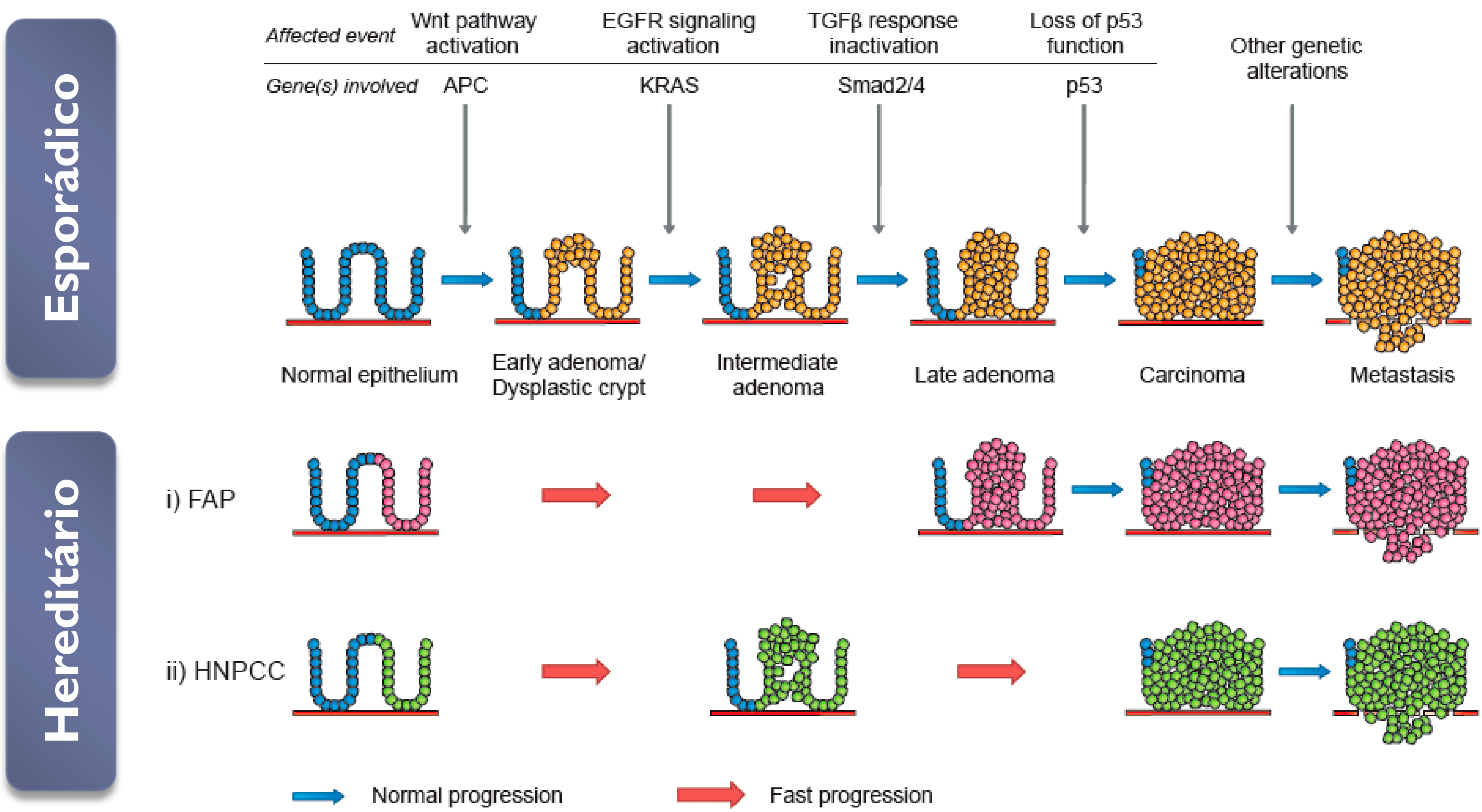
- Identificação das famílias com CCR hereditário pode ser *life-saving*
- Pouco diagnosticado

Cancro coloretal



- Lynch, H. T., et al. (2009). "Diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes: Lynch syndrome as a model." CMAJ **181**(5): 273-280.

Modelo Fearon-Vogelstein adenoma → carcinoma



- Davies, R. J., et al. (2005). "Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis." Nat Rev Cancer **5**(3): 199-209.

Síndromes hereditários CCR

- 3% — Sem polipose
  - Síndrome de Lynch
- < 1% — Polipose adenomatosa
  - PAF
    - > 100 adenomas
  - APAF
    - 10 a 100 adenomas
- < 0.1% — Polipose hamartomatosa
  - Síndrome Peutz-Jeghers
    - ≥ 2 hamartomas
    - Hiperpig-mentação mucocutânea
    - História familiar SPJ
  - Polipose juvenil
    - ≥ 3 pólipos juvenis
    - Múltiplos pólipos juvenis no estômago e intestino delgado
    - História familiar PJ
  - Síndrome Cowden
    - Múltiplos hamartomas no trato GI
    - História pessoal ou familiar de Ca mama, tiróide ou endométrio

Síndrome de Lynch

Lynch - Introdução

- ~3% CCR
- Risco CCR: 60-80%
- Sequência adenoma → carcinoma: 2-3 anos
- Idade média aparecimento: 45 anos
- Localização: proximal > distal
- CRC síncronos são comuns

Lynch - Manifestações e neoplasias

Gastro-intestinais

Estômago (11-19%)

Vias biliares (2-7%)

Pâncreas (3-4%)

Intestino delgado (1-4%)

Coloretal (60-80%)

Não gastro-intestinais

SNC – glioblastomas e astrocitomas (1-3%)

Trato urinário superior (4-5%)

Ovário (9-12%)

Endométrio (40-60%)

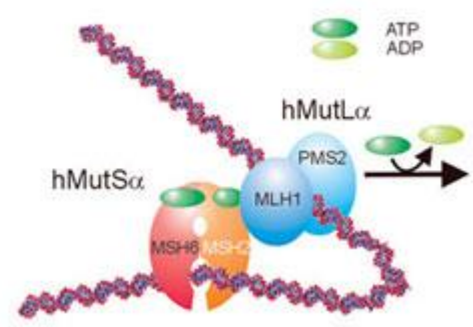
Adenomas sebáceos

Síndrome Muir-Torre

- S. Lynch
- Adenomas sebáceos

Lynch - Genética

- Autossómico dominante
  - 20% são mutações de novo (sem história familiar)
- MMR – *DNA mismatch repair system*
  - Erros de replicação em sequências de DNA (microsatélites)
  - Família mutS: MSH2, MSH3, MSH6
  - Família mutL: MLH1, MLH3, PMS1, PMS2



MLH1 → 90% das mutações

MSH2 → 90% das mutações

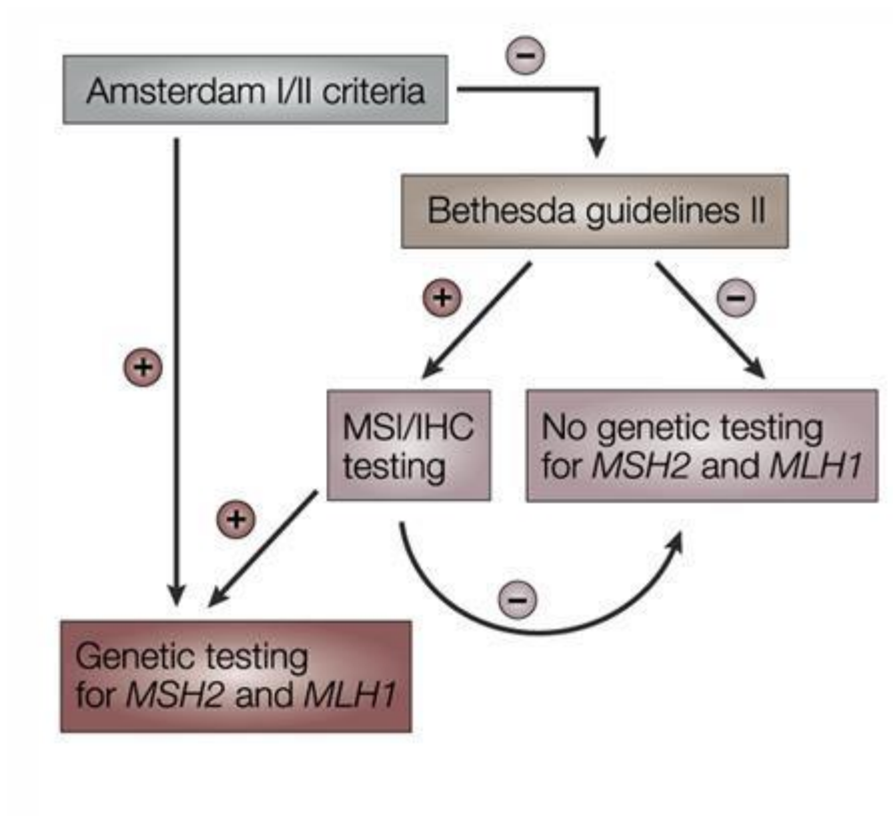
MSH6 → ↑ Ca endométrio

Lynch - Avaliação diagnóstica

História familiar e pessoal » ↑ suspeita diagnóstica

Critérios de Amesterdão II	Critérios de Bethesda II
• Três ou mais familiares com um tumor do espectro da SL histologicamente confirmado (CCR, endométrio, intestino delgado, ureter e pélvis renal), sendo um deles familiar em primeiro grau dos outros dois • Pelo menos duas gerações sucessivas afectadas • Pelo menos um dos tumores diagnosticado em idade inferior a 50 anos de idade • Exclusão de PAF	• Indivíduos com CCR diagnosticado em idade inferior a 50 anos • Indivíduos com CCR síncronos ou metacrónicos, ou associação com outros tumores do espectro da SL, independentemente da idade • Indivíduos com CCR com características histológicas de instabilidade de alto grau (infiltrado linfocitário, reacção Crohn-like, tumores mucinosos ou com diferenciação em "anel de sinete" ou padrão de crescimento medular) diagnosticado em idade inferior a 60 anos; • Indivíduos com CCR e um ou mais familiares em 1° grau com um tumor do espectro da SL, um dos quais diagnosticado em idade inferior a 50 anos • Indivíduos com CCR e dois ou mais familiares de 1° e 2° grau com tumor do espectro da SL, independemente da idade

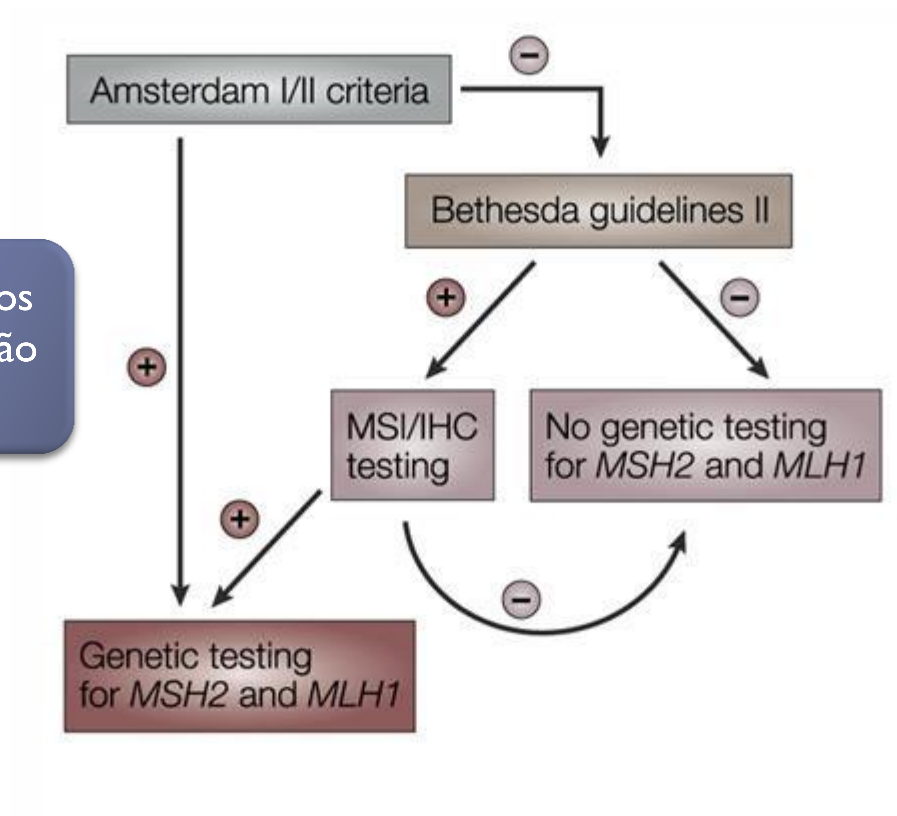
Lynch - Avaliação diagnóstica



Umar, A., et al. (2004). "Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer." Nat Rev Cancer **4**(2): 153-158.

Lynch - Avaliação diagnóstica

50% com critérios Amesterdão + não têm mutação

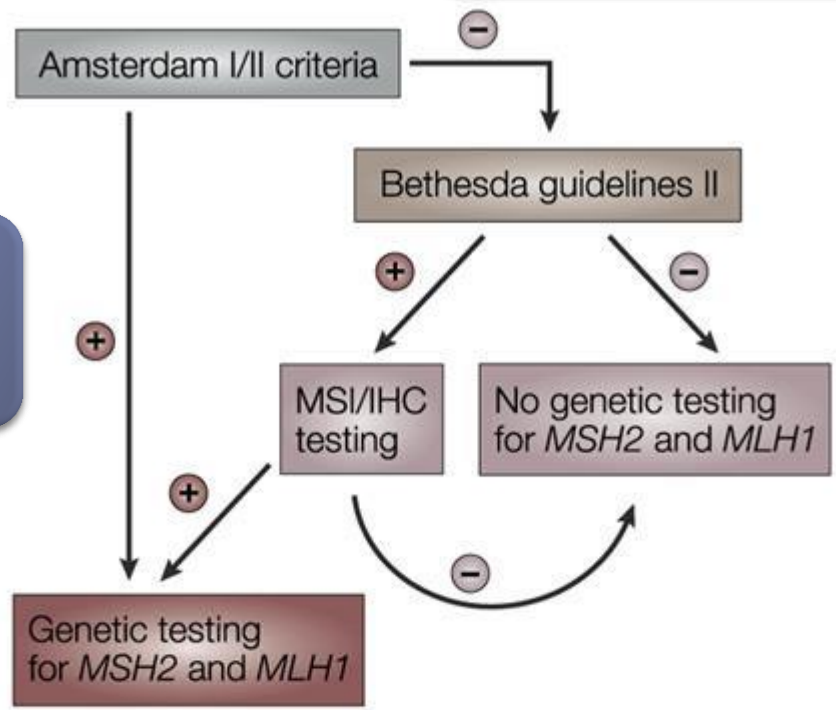


- Umar, A., et al. (2004). "Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer." Nat Rev Cancer **4**(2): 153-158.
Kastrinos, F. and S. Syngal (2011). "Inherited colorectal cancer syndromes." Cancer J **17**(6): 405-415.

Lynch - Avaliação diagnóstica

40% SL não cumpre critérios de Amesterdão

50% com critérios Amesterdão + não têm mutação



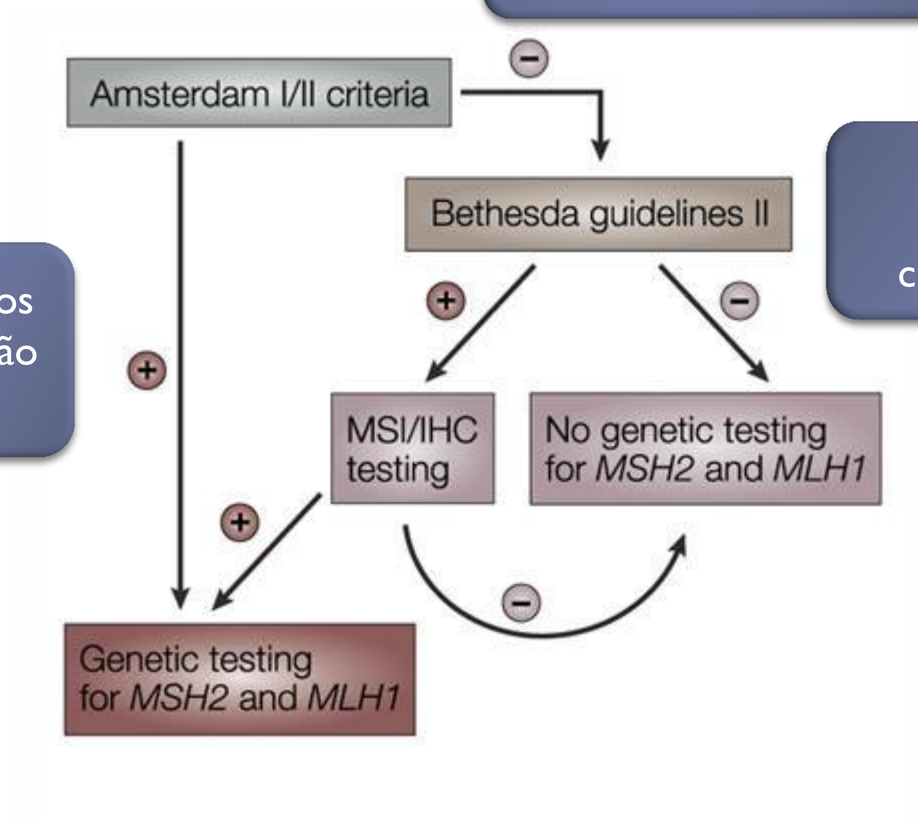
Umar, A., et al. (2004). "Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer." Nat Rev Cancer **4**(2): 153-158.
Kastrinos, F. and S. Syngal (2011). "Inherited colorectal cancer syndromes." Cancer J **17**(6): 405-415.

Lynch - Avaliação diagnóstica

40% SL não cumpre critérios de Amesterdão

12-28% SL não são identificados pelos critérios de Bethesda

50% com critérios Amesterdão + não têm mutação



Umar, A., et al. (2004). "Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer." Nat Rev Cancer **4**(2): 153-158.
Kastrinos, F. and S. Syngal (2011). "Inherited colorectal cancer syndromes." Cancer J **17**(6): 405-415.

Lynch - Avaliação diagnóstica

PREMM$_{1,2,6}$

Proband Information

"Proband" refers to the individual being evaluated. Ideally, this individual should have a cancer diagnosis.

Proband Sex

- Male
- Female

Number of Separate Colorectal Cancers

- None
- One
- Two or more

Has the Proband had Endometrial Cancer?

- No
- Yes

Has the Proband had another Lynch syndrome-associated cancer?

- No
- Yes

Relatives Information - First Degree

(Only from affected side of family)

How many first-degree relatives have had colorectal cancer?

- None
- One
- Two or more

How many first-degree relatives have had endometrial cancer?

- None
- One
- Two or more

Have any first-degree relatives had another Lynch syndrome-associated cancer?

- No
- Yes

Relatives Information - Second Degree

(Only from affected side of family)

How many second-degree relatives have had colorectal cancer?

- None
- One
- Two or more

How many second-degree relatives have had endometrial cancer?

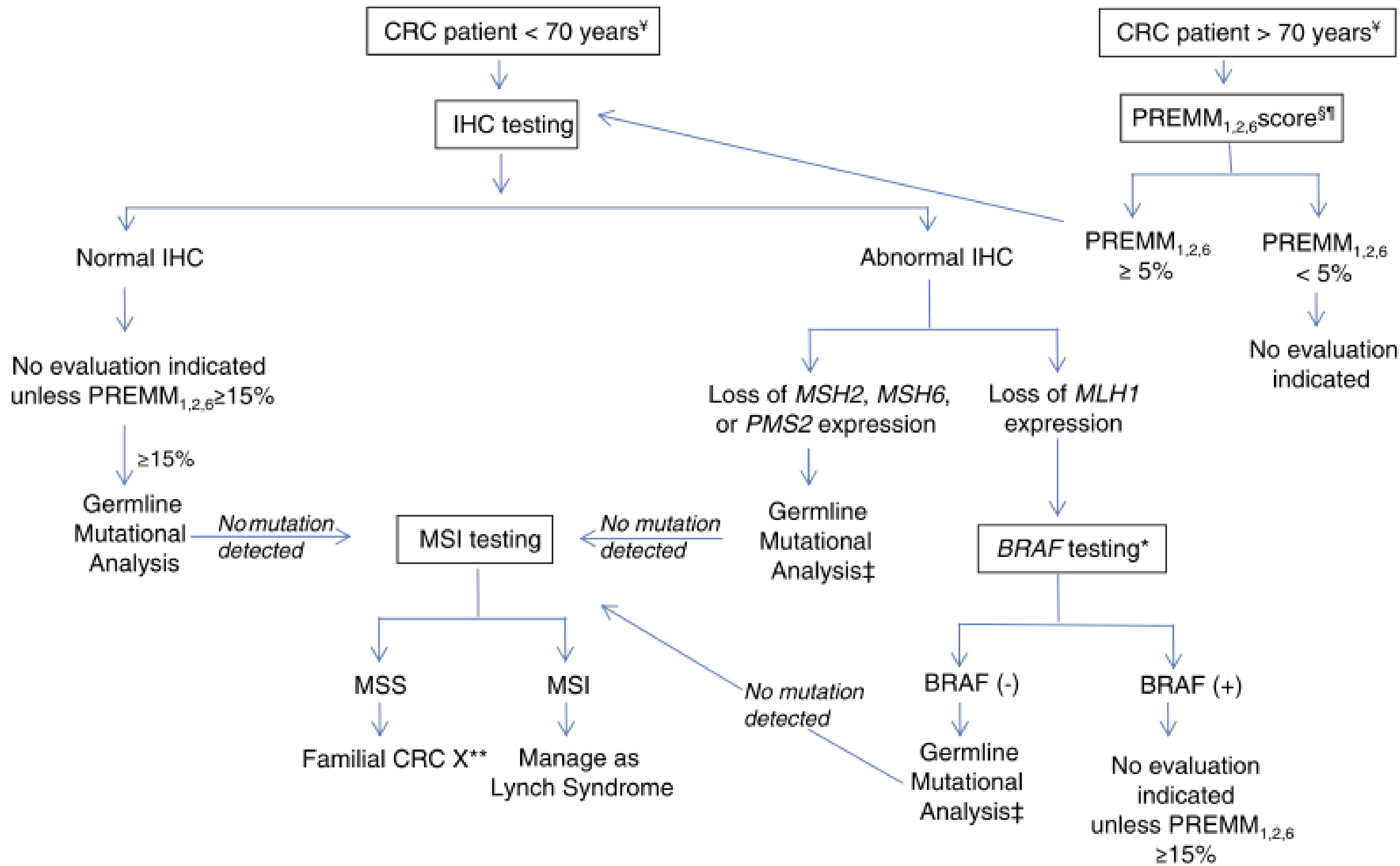
- None
- One
- Two or more

Have any second-degree relatives had another Lynch syndrome-associated cancer?

- No
- Yes

http://premm.dfci.harvard.edu/

Lynch - Avaliação diagnóstica



Kastrinos, F. and S. Syngal (2011). "Inherited colorectal cancer syndromes." Cancer J **17**(6): 405-415.

Lynch - Seguimento

Conditions	Lifetime Cancer Risk		Screening Recommendations	Initiation Age
Lynch	Colorectum	60%–80%	Colonoscopy: every 1–2 y	20–25 y
	Endometrium	40%–60%	Transvaginal ultrasound ± endometrial biopsy: annually, consider prophylactic TAH/BSO when childbearing is complete	30–35 y
	Ovarian	9%–12%		
	Stomach	11%–19%	EGD: every 2–3 y	30–35 y
	Upper urinary tract	4%–5%	Urinalysis ± cytology: annually	30–35 y
	Pancreas	3%–4%	There is currently no evidence to support screening for other Lynch syndrome–related cancers	
	Biliary tract	2%–7%		
	Small bowel	1%–4%		
	Central nervous system*	1%–3%		

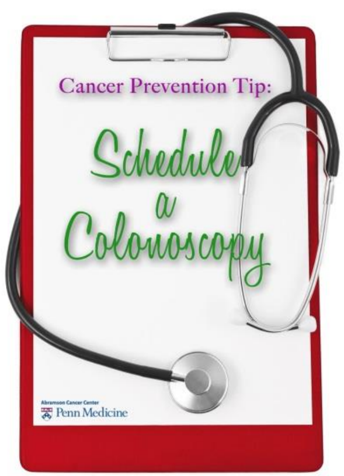


Table 6 Pros and cons of prophylactic hysterectomy with and without salpingo-oophorectomy

Pros	Cons
Prevention of endometrial and ovarian cancer	Small risk of death
Prevention of morbidity related to treatment	Mortality surgery (0.1%)
	Morbidity surgery (5–9%)
	Pelvic surgery makes colonoscopy more difficult and painful and may reduce chance of full colonoscopy
	Psychosocial problems (10–20%)
	Early menopause depending of age at surgery
	Sexual problems related to hysterectomy and early menopause
	Probably very small risk of developing primary peritoneal carcinoma after oophorectomy
	Unnecessary removal

Kastrinos, F. and S. Syngal (2011). "Inherited colorectal cancer syndromes." Cancer J **17**(6): 405-415.
Vasen, H. F., et al. (2013). "Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC) Gut **62**(6): 812-823.

Lynch - Tratamento cirúrgico

Colectomia total com anastomose ileo-retal

vs

Colectomia parcial

- Questões a discutir com o doente:
  - Qualidade de vida?
  - Risco recorrência após colectomia parcial? (16% a 10 anos)

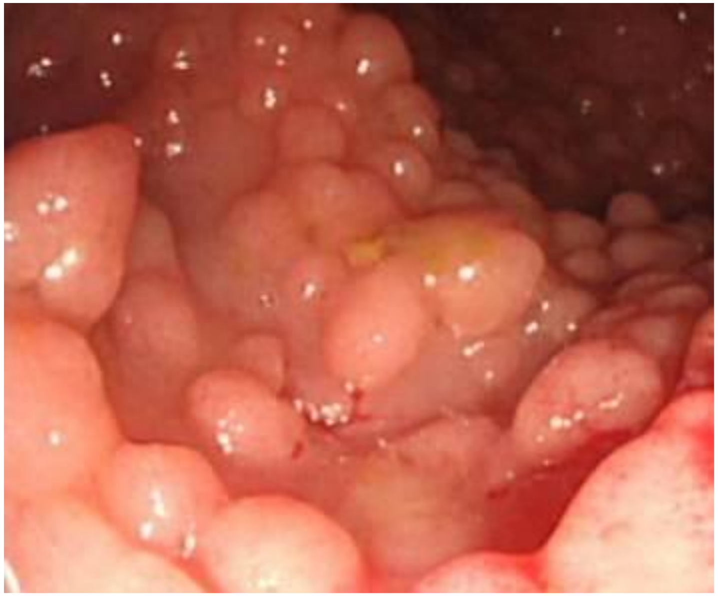
Síndrome X cancro coloretal familiar

- Múltiplos casos de CCR na família
- Aparente transmissão autossómica dominante
- Ausência de mutação MMR
- Sem risco aumentado de cancro extra-cólico

Polipose adenomatosa familiar

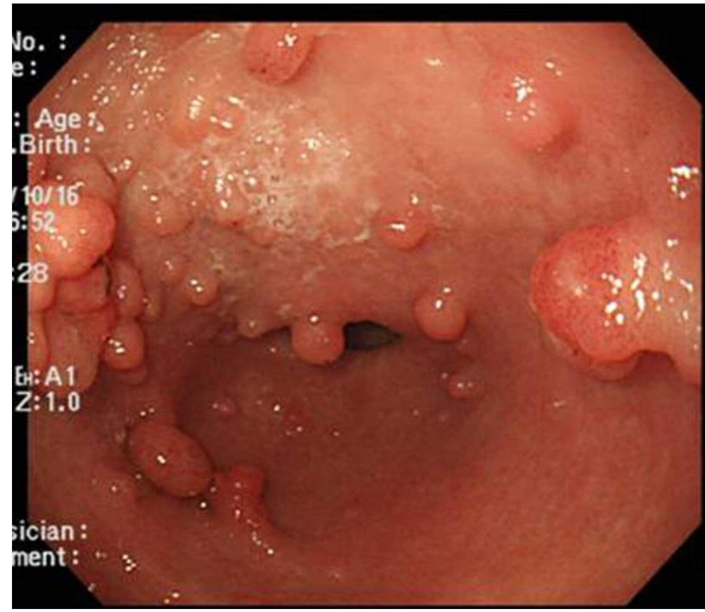
PAF - Introdução

- ~1% CCR
- Risco CCR: 100% (aos 40 anos)
- > 100 pólipos coloretais
- Idade aparecimento: após 10 anos
- 90% pólipos trato digestivo superior
  - Risco de malignidade superior nos duodenais – Classificação de Spigelman (número, tamanho, histologia, grau de displasia)
  - Pólipos gástricos habitualmente hiperplásicos



PAF - Introdução

- APAF
  - Fenótipo menos expressivo
  - 10-100 pólipos coloretais
  - Localização: proximal > distal
  - Aparecimento 15 anos mais tarde que PAF



PAF - Manifestações e neoplasias

Gastro-intestinais

Estômago (<1%)

Hepatoblastoma (1-2%)

Duodeno/ampola (4-12%)

Coloretal (100%)
(70% se APAF)
(80% se MAP)

Não gastro-intestinais

SNC – meduloblastoma (1-3%)

Hipertrofia congénita do epitélio pigmentar da retina

Osteomas

Ca papilar tiróide (1-2%)

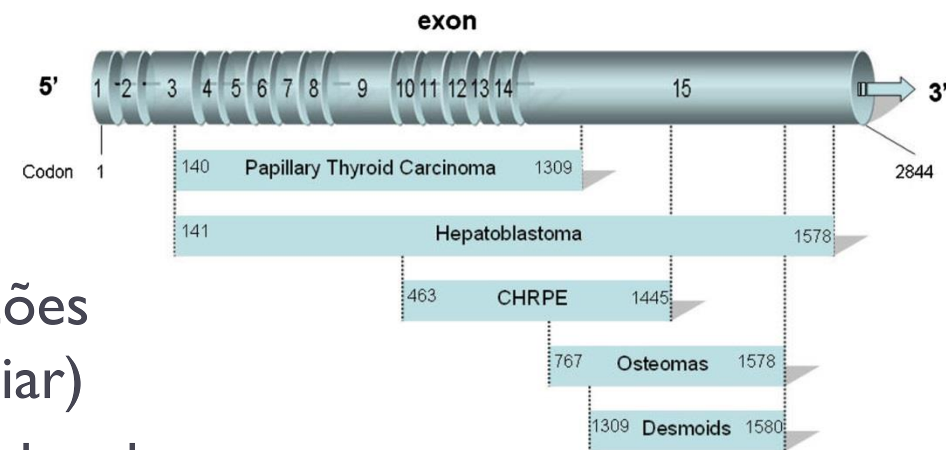
Tumores desmóides

Síndrome Turcot
- Polipose cólica
- Tumor SNC

Síndrome Gardner
- Polipose cólica
- Osteomas

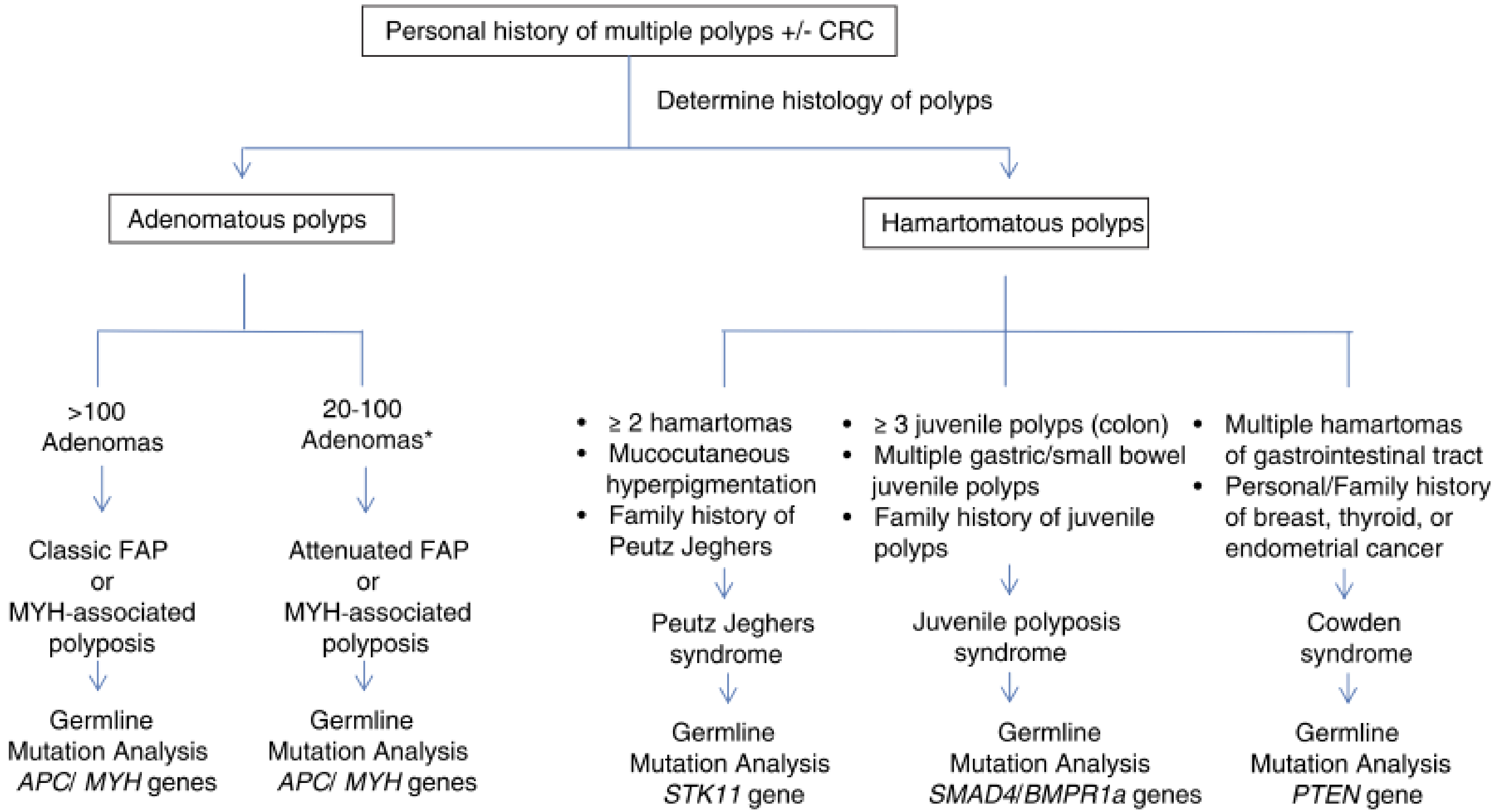
PAF - Genética

- Autossómico dominante
- APC
  - Gene supressor tumoral
  - 30% PAF decorre de mutações de novo (sem história familiar)
  - Mutação detetada em 80% dos doentes com PAF clássica e em 10-30% com APAF



- Polipose associada ao gene MYH (MAP)
  - Fenótipo clássico de PAF ou APAF
  - Mutação bialélica do gene MYH
  - Autossómico recessivo

PAF - Avaliação diagnóstica



*patients with ≥ 10 adenomas should be closely followed with annual colonoscopy, and genetic testing may be considered based on personal/family history

Kastrinos, F. and S. Syngal (2011). "Inherited colorectal cancer syndromes." Cancer J **17**(6): 405-415.

PAF - Seguimento

Conditions	Lifetime Cancer Risk		Screening Recommendations	Initiation Age
FAP	Colorectum	100%	Flexible sigmoidoscopy; annual colonoscopy when polyps are detected	10–12 y
			Prophylactic colectomy when polyp burden not amenable to endoscopic resection	
			After colectomy: screen annually if remaining rectum or ileal pouch	
	Duodenum/ampulla	4%–12%	EGD: every 1–3 y	20–25 y
	Thyroid	1%–2%	Annual thyroid palpation ± ultrasonography	
	Hepatoblastoma	1%–2%	Annual hepatic ultrasonography and alpha-fetoprotein (AFP) serum assay for the first 5 y of life	6 mo
	Central nervous system†	<1%	There is currently no evidence to support screening for other related cancers	
	Stomach	<1%		
AFAP	Colorectum	70%	Colonoscopy: every 1–3 y	20–25 y
			Prophylactic colectomy when polyp burden not amenable to endoscopic resection	
			After colectomy: screen annually if remaining rectum or ileal pouch	
	Duodenum/ampulla	4%–12%	EGD every 1–3 y	20–25 y
	Thyroid	1%–2%	Annual thyroid palpation ± ultrasonography	
MAP	Colorectum	80%	Colonoscopy: every 1–2 y	25 y
			Prophylactic colectomy when polyp burden not amenable to endoscopic resection	

- Kastrinos, F. and S. Syngal (2011). "Inherited colorectal cancer syndromes." Cancer J **17**(6): 405-415.

PAF - Tratamento cirúrgico

PAF → Protocolectomia com bolsa ileo-anal

APAF → Colectomia total com anastomose ileo-retal *(vigilância endoscópica do reto)*

Síndromes de polipose hamartomatosa

Síndrome de Peutz-Jeghers

- Múltiplos pólipos hamartomatosos no intestino delgado
- Risco CCR 39% (70% no trato GI)
- Manifestações e neoplasias extra-intestinais:
  - Pigmentação mucocutânea (lábios e mucosa oral)
  - Cancro da mama (55%)
  - Cancro genital (testículo <1%, ovário 21% ou endométrio/cérvix 9%)
  - Cancro pâncreas (36%)
- Transmissão autossómica dominante
  - Gene STK11(70% apresentam a mutação)

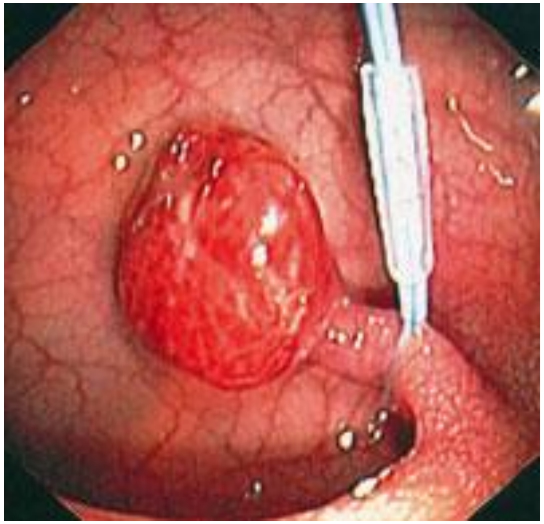
Síndrome de Peutz-Jeghers

Conditions	Lifetime Cancer Risk		Screening Recommendations	Initiation Age
PJS	Colorectum	39%	Colonoscopy: every 2–3 y	18 y
	Breast	55%	Mammography or breast MRI: annually	25 y
	Pancreas	36%	Endoscopic ultrasound or MRCP every 1–2 y	30 y
	Stomach	29%	EGD: every 2–3 y	8 y
	Lung	15%	No current recommendations	
	Small bowel	13%	Small bowel imaging (capsule endoscopy, small bowel follow-through, CT, or MRI enteroscopy): every 2–3 y	8 y
	Endometrium/cervix	9%	Annual pelvic examination, Papanicolaou smear, and transvaginal ultrasound	18 y
	Ovarian	21%		
	Testicle	<1%	Annual testicular examination ± ultrasonography	10 y

- Kastrinos, F. and S. Syngal (2011). "Inherited colorectal cancer syndromes." Cancer J **17**(6): 405-415.

Polipose juvenil

- Múltiplos pólipos juvenis no intestino delgado
- Risco CCR 40%
- Outras neoplasias:
  - Cancro gástrico (20%)
  - Cancro intestino delgado (<1%)
- Transmissão autossómica dominante
  - Gene SMAD4 e BMPR1a (40% apresentam a mutação)



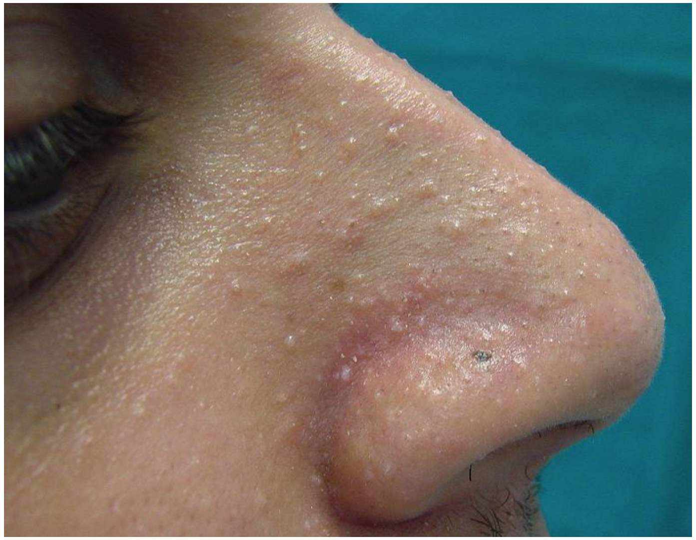
Polipose juvenil

Conditions	Lifetime Cancer Risk		Screening Recommendations	Initiation Age
Juvenile polyposis	Colorectum	40%–50%	Colonoscopy: every 2–3 y	18 y
	Stomach	20%	EGD: annually when polyps are found otherwise every 2–3 y	18 y
	Small intestine	<1%	There is currently no evidence to support screening	

Kastrinos, F. and S. Syngal (2011). "Inherited colorectal cancer syndromes." Cancer J **17**(6): 405-415.

Síndrome Cowden

- Pólipos hamartomatosos gastro-intestinais
- Várias lesões cutâneas
  - Triquilemomas na face
  - Pápulas hiperqueratóicas na gengiva
- Risco CCR 16%
- Outras neoplasias:
  - Cancro mama (50%)
  - Cancro tiróide (10%)
- Transmissão autossómica dominante
  - Gene PTEN



Síndrome Cowden

Conditions	Lifetime Cancer Risk		Screening Recommendations	Initiation Age
Cowden syndrome	Breast	50%	Annual mammography or breast MRI	30–35 y
	Thyroid	10%	Annual thyroid ultrasonography	18 y
	Colorectum	16%	Colonoscopy every 3–5 y	35 y

Kastrinos, F. and S. Syngal (2011). "Inherited colorectal cancer syndromes." Cancer J **17**(6): 405-415.

Bibliografia

Lynch, H. T., et al. (2009). "Diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes: Lynch syndrome as a model." CMAJ **181**(5): 273-280.

Davies, R. J., et al. (2005). "Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis." Nat Rev Cancer **5**(3): 199-209.

Vasen, H. F., et al. (2013). "Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts." Gut **62**(6): 812-823.

Kastrinos, F. and S. Syngal (2011). "Inherited colorectal cancer syndromes." Cancer J **17**(6): 405-415.

Umar, A., et al. (2004). "Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer." Nat Rev Cancer **4**(2): 153-158.

Townsend, et al. (2008). "Sabiston Textbook of Surgery". 18th edition. Saunders Elsevier.

http://premm.dfci.harvard.edu/