

JANEIRO/MARÇO 1998

ARTIGOS ORIGINAIS

A GENÉTICA DO CÂNCER COLORRETAL - PRINCÍPIOS PARA O CIRURGIÃO

RODRIGO OLIVA PEREZ
ANGELITA HABR-GAMA - TSBCP
CARLOS EDUARDO JACOB
AFONSO HENRIQUE SILVA E SOUSA JR. - TSBCP
MAURO MENDES PICOLO
RAFAEL ARRUDA PÉCORÁ

PEREZ RO, HABR-GAMA A, JACOB CE, SOUSA JR. AHS, PICOLO MM & PÉCORÁ RA - A genética do câncer colorretal - Princípios para o cirurgião. *Rev bras Colo-Proct*, 1998; 18(1): 5-10

RESUMO: O câncer colorretal ainda é uma das neoplasias de maior importância no mundo ocidental. O grande desenvolvimento da genética e biologia molecular nos últimos anos permitiu um melhor conhecimento dos mecanismos biomoleculares no câncer, e em especial, no câncer colorretal. Oncogenes (K-ras), genes supressores de tumor (p53, DCC e APC) e genes reparadores de DNA (hMSH2, MLH1, PMS 1 e 2) estão envolvidos na progressão da seqüência adenoma-carcinoma no cólon e no reto. Algumas características anatômicas, histopatológicas, epidemiológicas e o comportamento biológico dos tumores parecem estar relacionados com alterações genéticas específicas nestes genes. O conhecimento dos mecanismos genéticos que promovem a carcinogênese dos tumores colorretais abre novas perspectivas para o diagnóstico, tratamento, prognóstico e seguimento dos pacientes acometidos por esta neoplasia.

UNITERMOS: câncer colorretal; genética; biologia molecular

O adenocarcinoma do intestino grosso persiste como uma das neoplasias de maior incidência no mundo ocidental. Nos Estados Unidos, de cada 20 pessoas, uma desenvolverá a doença, correspondendo a cerca de 150.000 casos novos por ano e a 15% de todas as neoplasias⁽¹⁾. O câncer colorretal pode ocorrer de maneira hereditária, isto é, em indivíduos com alguma síndrome de predisposição. As síndromes de predisposição ao câncer colorretal podem ser com ou sem polipose. As

síndromes com polipose correspondem a menos de 1% dos casos de câncer colorretal e são representadas principalmente pela Polipose Adenomatosa Familiar (FAP), síndrome de Gardner e síndrome de Turcot. O câncer colorretal hereditário sem polipose chamado de HNPCC (Hereditary Non Poliposis Colorectal Cancer) é responsável por cerca de 10% dos casos desta neoplasia^(2, 3). A grande maioria dos casos de câncer colorretal é determinada pelos casos esporádicos em que não se identifica nenhuma condição predisponente nos doentes^(2, 4). Nas últimas décadas, os grandes avanços em cirurgia e anestesia diminuíram de forma significativa a mortalidade desta doença, sendo que, quando diagnosticado em estádios precoces, o câncer colorretal é curável por meio de tratamento cirúrgico⁽¹⁾.

Apesar disso, somente com o grande desenvolvimento da biologia molecular e da genética nos últimos anos, é que foi possível compreender alguns dos mecanismos envolvidos no processo de carcinogênese das neoplasias, e em especial, do câncer colorretal^(5, 6). Há um consenso na literatura de que o conhecimento desses mecanismos genéticos poderá ter grande impacto na abordagem diagnóstica e terapêutica da neoplasia colorretal^(7, 8).

Inicialmente faremos uma breve revisão dos mecanismos gerais de genética molecular envolvidos nas neoplasias. A seguir, discutiremos aspectos implicados na carcinogênese do adenocarcinoma colorretal com ênfase especial à genética e biologia molecular. Finalmente, abordaremos as perspectivas que se abrem pela incorporação dessas descobertas às condutas clínico-cirúrgicas nesta doença.

A genética e o câncer

Genes são seqüências de nucleotídeos presentes nos cromossomos, que codificam uma determinada proteína com alguma função biológica. Os genes podem existir sob diversas

formas, chamadas alelos. Diz-se que um indivíduo é homocigoto para um determinado gene, quando ele possui os dois alelos idênticos, enquanto que os heterocigotos possuem dois alelos distintos para o mesmo gene. As mutações (alterações na seqüência de nucleotídeos) de um gene podem levar a alterações estruturais e funcionais da proteína codificada pelo gene em questão⁽¹⁾.

Segundo a visão da genética e da biologia molecular, o câncer é o resultado de um processo de múltiplas etapas, dirigidas por alterações genéticas, levando ao surgimento de um clone de células com vantagens proliferativas sobre as demais⁽⁹⁾. As alterações genéticas que dirigem este processo devem atuar sobre reguladores de crescimento fundamentais do aparato celular. Excepcionalmente, estas alterações podem estar presentes na linhagem germinativa, como ocorre em síndromes predisponentes ao câncer^(7,10). Ao contrário, a maioria destas alterações são adquiridas sob a forma de mutações somáticas sendo responsáveis pelos casos esporádicos de neoplasias⁽⁹⁾.

O ciclo celular

Em uma população de células, a replicação e divisão destas em células-filhas geneticamente idênticas depende de duas fases funcionais e duas fases preparatórias do ciclo celular. As fases funcionais do ciclo são: a cópia precisa do DNA, conhecida como fase S ou replicação do DNA; e a segregação exata dos grupos de cromossomos duplicados entre as células-filhas, conhecida como fase M ou mitose. A célula se prepara bioquimicamente para a replicação do DNA em uma fase preparatória chamada G1, ou gap1, e se prepara para mitose em uma fase pouco entendida chamada G2, ou gap2. Células que não estão ativamente se dividindo podem estar permanentemente excluídas do ciclo por diferenciação terminal ou temporariamente excluídas por se encontrarem em um estado quiescente, não ciclável, chamado de G0. Estas etapas ocorrem de maneira ordenada e é necessário o término de alguns eventos bioquímicos para que outros tenham início. Todo este sistema é controlado por mecanismos intracelulares e influenciado por mecanismos extracelulares ainda não completamente elucidados⁽¹⁾.

Células cancerosas apresentam diversas anormalidades fenotípicas incluindo perda de diferenciação, invasividade, insensibilidade a drogas e morbidade aumentada. A desregulação do controle do ciclo celular é, porém, a anormalidade mais marcante destas células⁽¹⁾. Um equívoco comum é pensar que estas células dividem-se mais rapidamente que células normais. Na realidade, o defeito está na ausência de resposta aos sinais que normalmente fazem com que a célula pare de se replicar^(1,9).

Propriedades e funções celulares

Células estão continuamente expostas a *decisões* como divisão (proliferação), diferenciação e apoptose (morte celular programada). Estes três destinos exercem influência direta sobre o saldo no número de células, e portanto, vias de de-

cisão que os determinam são alvos primários para a ação de oncogenes ou genes supressores de tumor.

Oncogenes ou proto-oncogenes são genes que quando sofrem uma mutação, passam a expressar um produto que, de alguma forma, contribui para o processo de carcinogênese. Isso pode ocorrer através da expressão de proteínas anômalas que mimetizam o efeito de fatores de crescimento ou o efeito de proteínas transdutoras de sinais intracelulares, por exemplo. Oncogenes têm função crucial na vida normal de uma célula. Normalmente, a expressão de oncogenes durante etapas específicas do ciclo celular é controlada de maneira rígida, participando de fenômenos de crescimento e diferenciação normal de células. A sua ativação ou expressão inapropriada é que está relacionada com seu potencial oncogênico. Os termos oncogene e proto-oncogene são por muitos autores usados de maneira indiscriminada, porém outros referem-se aos proto-oncogenes como a contrapartida normal dos oncogenes^(6,11).

Genes supressores de tumor são genes que quando sofrem uma mutação deixam de expressar um determinado produto^(9,14,15). A ausência deste produto é que contribuirá de alguma forma para o processo de carcinogênese. Produtos de genes supressores de tumor funcionam como reguladores negativos de crescimento e, portanto, mutações que levam à perda de função ou inativação destes produtos contribuirão para a carcinogênese. O modelo chamado de "two-hit theory", proposto por Knudson, foi de grande importância para o entendimento do câncer, e em especial, para as síndromes de predisposição ao câncer ou câncer hereditário (como a FAP, por exemplo). Segundo este modelo, o indivíduo herdaria um alelo inativo (mutado) e um alelo normal para um determinado gene supressor de tumor. Uma mutação somática no alelo normal que o inativasse contribuiria de maneira determinante para o desenvolvimento de uma neoplasia. Assim seriam necessários dois eventos genéticos para o surgimento da doença, e daí o nome de "two-hit theory" (Fig. 1). Nos casos esporádicos, seriam necessárias duas mutações somáticas uma vez que o indivíduo, neste caso, herdou dois alelos normais^(12,13).

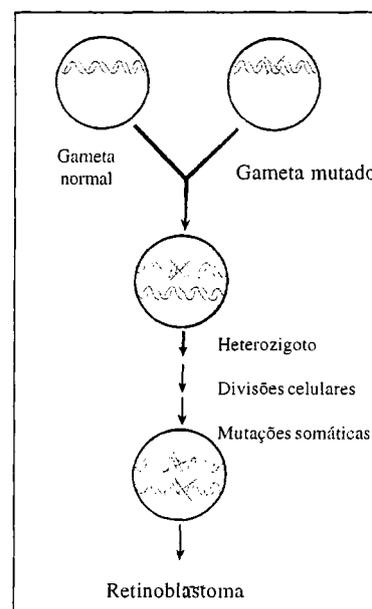


Fig. 1 - Modelo proposto por Knudson para explicar a hereditariedade do câncer (Retinoblastoma). Um gameta com um alelo normal e outro com um alelo mutado dão origem a uma célula heterocigota, que após várias divisões celulares pode sofrer uma mutação no alelo normal (mutação somática). A inativação completa do gene é que vai contribuir para a transformação da célula e surgimento da neoplasia⁽¹⁶⁾. (Adaptado de Weaver RF, et al. 1997)⁽¹⁶⁾.

Indivíduos que são heterozigotos para um determinado gene supressor de tumor podem apresentar um alelo normal e outro com algumas mutações. A presença do alelo mutado não traz repercussões biológicas graças a presença do alelo normal. Algumas situações em que ocorrem deleções extensas de material genético podem afetar o alelo normal deste gene, desmascarando mutações no alelo remanescente e com repercussões biológicas para a célula. Este fenômeno que desmascara mutações em alelos de genes supressores de tumor através de deleções do alelo normal é chamado de "perda de heterozigosidade" (loss of heterozigosity-LOH)⁽⁹⁾.

Apoptose é um processo dependente de energia em que a célula se autodestrói de acordo com um programa orquestrado de proteólise, degradação de ácido nucléico e involução celular. Trata-se de uma resposta aos efeitos de injúria celular em que o sacrifício da célula individual danificada pode ser suportada pelo organismo e melhor tolerada do que os efeitos adversos provocados pela retenção desta célula. Este mecanismo pode ter um papel anticâncer significativo, uma vez que a alteração de alguns oncogenes de uma célula normal podem resultar na morte apoptótica desta célula, impedindo-a de prosseguir no acúmulo de mutações com possível potencial maligno. Ao contrário, genes ou fatores antiapoptóticos poderiam contribuir para o surgimento de células com taxas de crescimento celular elevadas e muitas vezes com morfologia transformada^(14, 15).

De alguma forma, o epitélio colônico adquire e acumula alterações genéticas que conferem a estas células as características descritas acima, dando origem ao câncer colorretal. A identificação de cada uma dessas alterações provocará grande impacto na abordagem da neoplasia do cólon e do reto, abrindo novas perspectivas para modificar o prognóstico desta doença de maneira expressiva.

A genética do câncer colorretal

O câncer colorretal oferece grande oportunidade para o estudo das múltiplas etapas genéticas envolvidas no processo de carcinogênese. Acredita-se que o adenocarcinoma colorretal seja o resultado evolutivo do acúmulo de mutações genéticas transformando células do epitélio colônico normal. A obtenção de material colônico e retal por meio de biópsias e peças cirúrgicas permite que qualquer etapa da seqüência normal-adenoma-carcinoma seja estudada fornecendo dados sobre as características genéticas de cada uma dessas etapas. O estudo molecular destas características tem sido feito para demonstrar o papel de cada uma das alterações genéticas na progressão adenoma-carcinoma^(5, 7).

O gene APC

O estudo das síndromes de polipose colônica, em especial a FAP, levou a constatação de que o fenótipo da doença era determinado por alterações em uma região determinada do cromossomo 5. Estudos subseqüentes mostraram que o gene, denominado APC (*adenomatous polyposis coli*), estava localizado no braço longo do cromossomo 5 (5q21)^(16, 17).

O gene APC codifica a proteína APC de alto peso molecular (superior a 300 kd) e não apresenta nenhuma similaridade de seqüência a qualquer outra bem conhecida. Sugere-se que seja uma proteína citoplasmática e que esteja complexada a outras proteínas como alfa e beta-cateninas (proteínas de junção de adesão) e que possui papel crítico na interação célula-célula e na homeostase tecidual através da manutenção da polaridade celular⁽¹⁸⁾.

Mutações germinativas em um dos alelos do gene APC foram identificadas em aproximadamente 80% dos indivíduos com polipose. A grande maioria das mutações levavam à síntese de proteínas APC truncadas e portanto inativas. As alterações genéticas encontradas em indivíduos com síndrome de Gardner são idênticas, portanto, o estudo de mutações de linhagem germinativa do gene APC não revelaram a base para a variação fenotípica entre as duas síndromes^(7, 16-21).

Mutações somáticas no gene APC foram identificadas em mais de 60% dos casos de câncer colorretal esporádico, e em alguns casos, associado à perda de heterozigosidade para o braço longo do cromossomo 5 (5q). As mutações somáticas deste gene são tão prevalentes em adenocarcinoma como em adenomas pequenos e até em focos displásicos aberrantes de criptas, que parecem ser precursores dos adenomas. Esta observação sugere que a mutação do gene APC possa ser um evento precoce ou até iniciador da maioria dos tumores que surgem no cólon com potencial maligno. A necessidade de inativação do alelo remanescente para o desenvolvimento de adenocarcinoma ainda não foi demonstrada. Porém na maioria dos casos de adenocarcinoma (esporádicos e associados a FAP), ambos os alelos estão inativados⁽⁷⁾.

O gene K-ras

O gene K-ras, localizado no braço longo do cromossomo 12, pertence à família dos genes ras (N-ras, H-ras e K-ras), mutados freqüentemente em vários tumores humanos e animais⁽²²⁾. Mutações do gene K-ras levam à expressão de uma proteína com capacidade de estimular cascatas enzimáticas que levam à progressão da célula no ciclo celular. O estado constantemente ativado desta proteína (GTPase-like) pode acarretar em alterações significativas no padrão de crescimento da célula⁽²²⁾.

Mutações no gene K-ras foram inicialmente identificadas com freqüência de 50% em carcinomas e adenomas grandes (maiores que um centímetro) e com alto grau de displasia^(9, 20, 21, 23). A freqüência encontrada em adenomas pequenos era próxima de 10%. Em 1987 foram descritos os focos de criptas aberrantes (aberrant crypt foci), que continha criptas maiores que o normal, alongadas, padrão luminal variado e sem displasia nuclear importante. Estas lesões foram propostas como as lesões mais precoces e reconhecíveis para o desenvolvimento do câncer colorretal⁽²⁴⁾. Recentemente, mutações no gene K-ras foram identificadas nestas lesões com freqüências semelhantes ou até maiores que as encontradas em lesões mais avançadas da seqüência adenoma-carcinoma^(9, 23, 24).

A mutação mais freqüentemente encontrada é uma transição de uma base no códon (trinca de nucleotídeos que deter-

minam os aminoácidos componentes de proteínas) 12 deste gene, embora alterações em outros códons possam ser encontradas (principalmente nos códons 13 e 61). Além disso, estudos recentes mostram que o tipo de mutação e a base em que ela ocorre podem estar relacionados com comportamentos biológicos e estádios diferentes dos tumores⁽²⁵⁾.

O gene p53

O gene p53, localizado no braço curto do cromossomo 17, codifica uma proteína nuclear que parece modular a expressão de genes importantes para o reparo do DNA, divisão celular e morte celular por apoptose^(14,15). Parece que o DNA danificado serve como o estímulo para expressão de p53 que por sua vez altera a expressão de outras proteínas. Estas, impedem a progressão da célula no ciclo celular e promovem a restauração da integridade do DNA antes que a célula retorne ao ciclo. A estimulação de p53 parece também levar à apoptose. A opção entre o efeito de bloquear reversivelmente o ciclo celular ou a morte celular programada vai depender do estado de ativação celular. Linhagens celulares com mutações em um dos alelos de p53 são discretamente resistentes à morte por apoptose. Um efeito importante disso tem implicações terapêuticas diretas: quimioterapia e radioterapia eliminam células cancerosas por indução de apoptose. A eficácia destes métodos deve estar muito diminuída em células sem a ação do p53, resistentes à apoptose^(14, 26).

A perda ou deleção do braço curto do cromossomo 17 (17p) é um evento muito freqüentemente observado em tumores colorretais. Uma característica importante destas alterações é que elas estão associadas com tumores avançados e invasivos do cólon. A freqüência desta deleção em adenomas é inferior a 6%, 20% em adenomas contendo focos adjacentes de carcinoma e aproximadamente 75% em adenocarcinomas invasivos. Esta distribuição sugere a deleção alélica do 17p como um evento tardio, ao contrário das alterações nos genes APC e K-ras^(9, 20, 21, 26).

O cromossomo 18 (18q)

A deleção do braço longo do cromossomo 18 é alteração comum em tumores colorretais e parece apresentar um padrão de distribuição semelhante às alterações do gene p53, isto é, como se fora um evento tardio na carcinogênese colorretal^(9, 20, 21). Um gene localizado nesta região foi clonado e denominado DCC (deleted in colon cancer). O estudo de outras neoplasias do trato gastrointestinal sugere que este seja um gene com alguma especificidade para o câncer colorretal⁽²⁷⁾. A sua seqüência codifica uma proteína com estrutura semelhante a moléculas de adesão celular neural (uma classe de glicoproteínas de superfície da superfamília das imunoglobulinas). Estas moléculas estão envolvidas na comunicação intercelular. Foi demonstrado recentemente que a análise da deleção do braço longo do cromossomo 18 tem grande valor prognóstico em pacientes com câncer colorretal estágio II (Dukes B: tumor acometendo toda extensão da parede sem metástases linfonodais). O prognóstico de pacientes com

doença neste estágio e deleção de um alelo do 18q têm prognóstico semelhante ao de pacientes com estágio III (Dukes C: metástases linfonodais regionais) que podem se beneficiar de terapias adjuvantes. Ao contrário, pacientes com doença em estágio II sem a deleção do 18q têm taxa de sobrevivência semelhantes a pacientes com estágio I (Dukes A), não necessitando de terapia adicional⁽²⁸⁾.

Metilação do DNA

A metilação do DNA é o mecanismo em que uma enzima (metiltransferase) modifica um carbono do anel de pirimidina de nucleotídeos CpG no DNA de mamíferos. Alterações no padrão de metilação do DNA são características comumente observadas em tumores humanos⁽²⁹⁾. Na maioria das vezes, as células tumorais apresentam níveis globais de metilação diminuídos, apesar de expressarem níveis normais ou aumentados da enzima DNA metiltransferase. Foi proposto que alterações na metilação do DNA afetariam a expressão de oncogenes e genes supressores de tumor. Assim, a hipometilação levaria a ativação de oncogenes enquanto a hipermetilação levaria a inativação de genes supressores de tumor. Não há evidências que demonstrem o papel destes mecanismos na oncogênese⁽²⁹⁾.

A hipometilação é uma característica freqüente e precoce no câncer colorretal, porém o seu mecanismo exato ainda não foi elucidado^(29, 30).

Genes reparadores de DNA

Recentemente uma nova classe de genes vem sendo implicada na carcinogênese do câncer colorretal. Esses genes codificam proteínas envolvidas nos mecanismos de reparo do DNA (mismatch repair system). Mutações nesses genes conferem à célula o fenótipo de instabilidade de microssatélites, isto é, regiões altamente repetitivas do material genético sofrem expansões ou deleções significativas. Este fenômeno é também chamado de erros de replicação (replication errors-RER)^(31, 32). O mecanismo de reparo do DNA é determinado por uma cascata de reações que envolve uma série de proteínas. Desta forma, mutações em diversos genes (que codificam cada uma dessas proteínas) podem determinar deficiências no mecanismo de reparo do DNA e conferir à célula o fenótipo de instabilidade de microssatélites^(31, 32). Até o momento quatro genes foram descritos como responsáveis por este fenômeno: o hMSH2, localizado no cromossomo 2; o hMLH1, localizado no cromossomo 3; o PMS1, localizado no cromossomo 2; e o PMS2 no cromossomo 7. Mutações germinativas dos genes reparadores de DNA parecem corresponder a grande maioria dos casos de tumores em indivíduos pertencentes à síndrome HNPCC. Acredita-se que mutações do alelo normal de indivíduos com uma mutação germinativa no outro alelo seria um evento precoce no surgimento do câncer colorretal nestes indivíduos⁽¹⁰⁾. Mutações em genes de reparo do DNA também foram encontradas em casos esporádicos embora com freqüência muito menor. Sugere-se que mutações nesta classe de genes corresponda a uma

via genética distinta da via clássica representada por mutações nos genes K-ras, p53, DCC e APC⁽³³⁾.

Modelo genético

A partir de todas essas características genéticas estudadas, alguns modelos genéticos para a carcinogênese do câncer colorretal foram propostos. Inicialmente foi proposto um modelo que estabelecia diferentes mutações genéticas para cada etapa da seqüência adenoma-carcinoma⁽²¹⁾. De acordo com este modelo, haveria uma seqüência determinada para o acúmulo de mutações para que uma célula normal fosse transformada (Fig. 2). O que parece porém é que não há necessidade de uma seqüência na aquisição das alterações genéticas e sim um acúmulo ou combinações de alterações que levariam a célula na progressão para adenoma e carcinoma^(5, 7, 19, 20, 33). Este modelo sugere que existam várias vias genéticas que levem uma célula normal a um final comum: o adenocarcinoma do cólon e do reto⁽³³⁾.

Novas perspectivas e aplicações

A primeira grande aplicação dos conhecimentos de biologia molecular é no diagnóstico da síndrome de polipose adenomatosa familiar. Testes como o padrão de segregação do locus 5q21, análise *in vitro* da proteína truncada obtida a partir do DNA de pacientes suscetíveis e determinação de mutações genéticas específicas podem ser empregadas de forma a definir indivíduos realmente suscetíveis à doença. Isso possibilita também que indivíduos não suscetíveis sejam excluídos de programas de acompanhamento caros e invasivos⁽³⁴⁾.

O mesmo pode ser esperado num futuro breve para a síndrome HNPCC, uma vez que os critérios diagnósticos atuais são muito falhos, não oferecendo acompanhamento adequa-

do para indivíduos suscetíveis e incluindo famílias inteiras indiscriminadamente. Além disso é possível que condutas terapêuticas sejam diferentes para estes indivíduos, pois apesar de não apresentarem polipose, apresentam uma suscetibilidade de todo o cólon ao desenvolvimento de uma neoplasia. Dados de incidência de tumores sincrônicos e metacrônicos nestes doentes devem contribuir para o estabelecimento de condutas mais apropriadas para estes doentes^(10, 35).

O valor prognóstico de algumas alterações genéticas parece ser de grande importância como por exemplo o estado do cromossomo 18 em Dukes B como já foi mencionado anteriormente. Novas alterações genéticas ainda não bem conhecidas certamente vão contribuir para o melhor estadiamento e determinação do prognóstico nesta doença⁽²⁸⁾.

O estudo rotineiro das características genéticas dos tumores colorretais proporcionaria grandes avanços no entendimento desta neoplasia, identificaria as diversas vias genéticas possíveis para a progressão adenoma-carcinoma e suas implicações em termos de prognóstico e planejamento terapêutico. Talvez os tumores colorretais compreendam um grupo tão heterogêneo de neoplasias determinados por combinações variadas de características genéticas que passem a ser consideradas e portanto conduzidas de maneiras diferentes⁽³³⁾. O comportamento biológico variado dos tumores deve refletir, em última análise, as possíveis vias genéticas no desenvolvimento da neoplasia do cólon e do reto. A identificação e o entendimento de cada uma das vias é que permitirá uma abordagem diferenciada entre os tumores colorretais.

Enfim, a genética invade o estudo do câncer colorretal abrindo perspectivas de modificar substancialmente o prognóstico e a sobrevida desta doença. Novas possibilidades na abordagem diagnóstica e "screening" surgem, como a análise genética de células descamadas para a luz intestinal e presentes nas fezes, como opção frente aos métodos atualmente

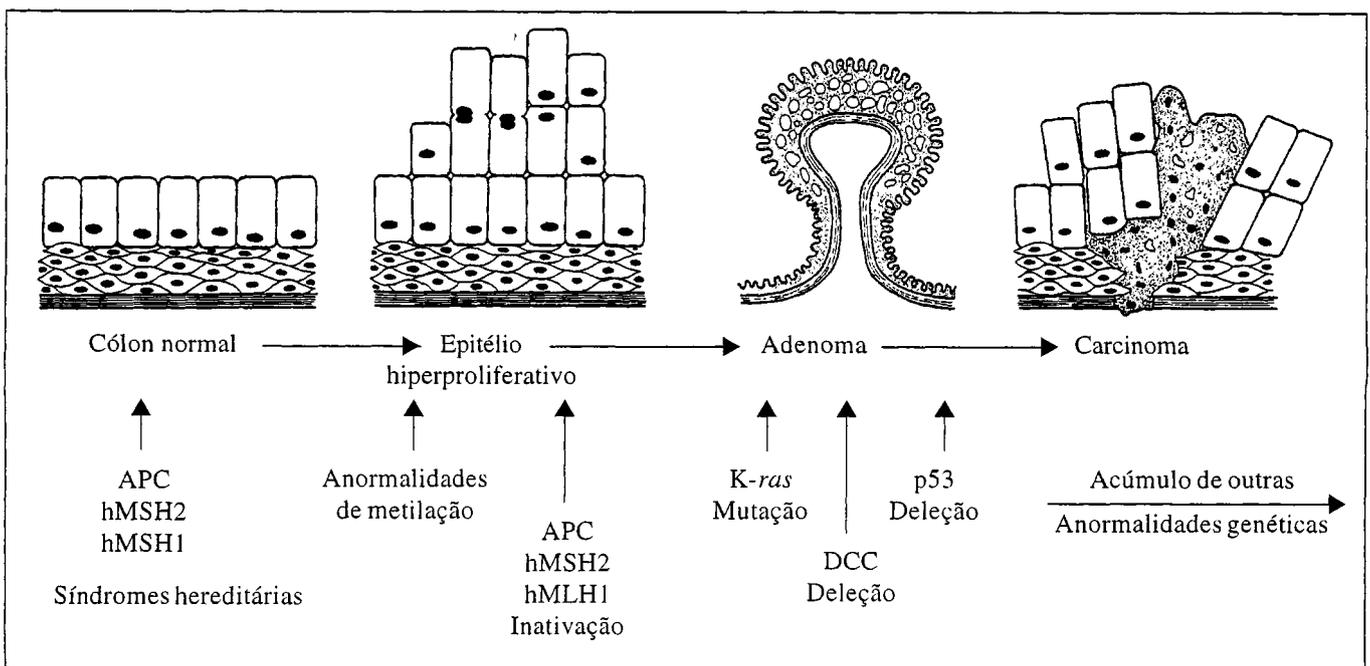


Fig. 2 - Seqüência de eventos genéticos propostos para a carcinogênese colorretal⁽³⁷⁾. (Adaptado de Kim YS, 1997)⁽³⁷⁾.

empregados. A análise genética de lesões pré-neoplásicas, como as doenças inflamatórias (principalmente a retocolite ulcerativa) e os pólipos intestinais, permitirá a identificação precoce de neoplasias nestas lesões. O planejamento terapêutico será baseado no comportamento biológico de cada tumor indicado pelas alterações genéticas que apresenta. Desta forma, a cirurgia, quimioterapia e radioterapia serão indicadas com precisão e de maneira precoce segundo a caracterização das propriedades do tumor. Conseqüentemente, além de determinar um prognóstico mais preciso segundo essa nova caracterização dos tumores, teremos uma maior sobrevida nos pacientes com câncer do cólon e do reto às custas de diagnóstico feito mais precocemente e planejamento terapêutico mais preciso e instituído precocemente. A incidência desta doença pode ainda ser afetada pelos conhecimentos genéticos relacionados aos compostos carcinogênicos presentes na alimentação e em contato com o intestino grosso. Por último temos a possibilidade de novas opções terapêuticas futuras baseadas em drogas que tenham ação sobre processos celulares afetados por eventos genéticos durante a carcinogênese dos tumores colorretais.

PEREZ RO, HABR-GAMA A, JACOB CE, SOUSA JR. AHS, PICOLO MM & PÉCORA RA - Genetics of colorectal cancer - Principles for the surgeon.

SUMMARY: Colorectal cancer is still one of the most important neoplasms in the occidental world. Recently, great advances in genetics and in molecular biology allowed a better knowledge of biomolecular mechanisms present in cancer, and particularly, in colorectal cancer. Oncogenes (K-ras), tumor suppressor genes (p53, DCC and APC) and mismatch repair genes (hMSH2, MLH1, PMS1 e 2) are involved in the progression of the adenoma-carcinoma sequence of the colon and rectum. Certain histopathological, anatomical and epidemiological features and the biological behavior of these tumors are thought to correlate with specific genetic alterations in these particular genes. The knowledge of the genetic mechanisms that promote colorectal carcinogenesis brings new trends in diagnosis, treatment, prognosis and follow-up of this disease.

KEY WORDS: colorectal neoplasm; genetics; molecular biology

REFERÊNCIAS

1. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Cancer of the colon. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg AS, eds. Cancer, principles and practice of oncology. 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1997: 1144-1197.
2. Lynch HT, Watson P, et al. Colon cancer genetics. Cancer (suppl) 1992; 70: 1300-1312.
3. Vasen HFA, Lynch HT, et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer. Lancet 1991; 338: 877.
4. Burt RW, Bishop DT, et al. Population genetics of colonic cancer. Cancer (suppl) 1992; 70: 1719-1722.
5. Fearon ER. Molecular genetic studies of the adenoma-carcinoma sequence. Adv Int Med 1994; 39: 123-147.
6. Michelassi F, Westbrook CA, Wasylyshyn ML, Yremako ML. Oncogenes, suppressor genes, and allele losses in colon cancer. Adv Surg 1993; 26: 323-332.
7. Dunlop MG, Cunningham C. Molecular genetic basis of colorectal cancer susceptibility. Br J Surg 1996; 83: 321-329.
8. Stern HS. Contributions of molecular genetics to the clinical management of Colorectal cancer. The Am J Surg 1996; 171: 10-15.
9. Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. In: Annals of the NY Academy of Sciences 1995; 101-110.
10. Peltomakki P. Mutations predisposing to HNPCC: Database and results of a collaborative study. Gastroenterology 1997; 113: 1146-1158.
11. Rigas B. Editorial: oncogenes and suppressor genes: their involvement in colon cancer. J Clin Gastroenterology 1997; 12: 494-499.
12. Fandi A, Cvitkovic E. Biology and treatment of nasopharyngeal cancer. Curr Opin Oncol 1995; 8: 165.
13. Levine A. Normal and neoplastic growth and development. Cancer Res 1993; 53: 929.
14. Carson DA, Lois A. Cancer progression and p53. Lancet 1995; 346: 1009-1011.
15. Levine AJ. The p53 tumor suppressor gene. N Engl J Med 1992; 326: 1350-1352.
16. Kinzler KW, Nilbert MC, et al. Identification of FAP locus from chromosome 5q21. Science 1991; 253: 661-664.
17. Nishisho I, Nakamura Y, et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. Science 1991; 253: 665-669.
18. Korinek V, et al. Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. Science 1997; 275: 1784-87.
19. Ahnen DJ. Genetics of colon cancer. West J Med 1991; 154: 700-705.
20. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990; 61: 759-767.
21. Vogelstein B, Fearon ER, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med 1988; 319: 525-532.
22. Barbacid M. Ras genes. Annu Rev Biochem 1987; 56: 779.
23. Kobayashi M, Watanabe H, et al. Effect of K-ras mutations on morphogenesis of colorectal adenomas and early cancers. Hum Pathol 1996; 27: 1042-1049.
24. Losi L, Roncucci L, et al. K-ras and p53 mutations in human colorectal aberrant crypt foci. J Pathol 1996; 178: 259-263.
25. Span M, Moerkkerk PTM, et al. A detailed analysis of K-ras mutations in relation to tumor progression and survival in colorectal cancer patients. Int J Cancer 1996; 69: 241-245.
27. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancer. Science 1990; 247: 49.
28. Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al. Allelic loss of chromosome 18 q and prognosis in colorectal cancer. N Engl J Med 1994; 331: 213-221.
29. Feinberg AP, Gerhke CW, et al. Reduced genomic 5-methylcytosine content in human colonic neoplasia. 1988; 48: 1159.
30. Laird PW, Jackson-Grusby L, et al. Suppression of intestinal neoplasia by DNA hypomethylation. Cell 1995; 81: 197.
31. Kolodner R, Kane M, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. Cell 1993; 75: 1027-1038.
32. Chung DC, Rustgi AK. DNA mismatch repair and cancer. Gastroenterology 1995; 109: 1685-1699.
33. Shozo B. Recent advances in molecular genetics of colorectal cancer. World J Surg 1997; 21: 678-687.
34. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 1993; 329: 1982-1987.
35. Sengupta SB, Yiu CY, Boulos PB, et al. Genetic instability in patients with metachronous colorectal cancers. Brit J Surg 1997; 84(7): 996-1000.
36. Weaver RF, Hedrick PW. Genetics. Wm C Brown Publishers 1997; The Mc Graw-Hill Companies, Inc.
37. Kim YS. Molecular genetics of colorectal cancer. Digestion 1997; 58(suppl 1): 65-68.
38. Kim H, et al. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with replication errors in microsatellite sequences. Am J Pathol 1994; 145: 148-156.

Endereço para correspondência:
Rodrigo Oliva Perez
Rua Jacques Felix, 408 - ap. 61
04509-001 - São Paulo - SP