



Uma publicação semanal do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários

Análise de BAT-26 em Câncer Colorretal Esporádico

Fabricio de Carvalho - Instituto Ludwig

Microsatélites são segmentos de DNA formados por repetições de bases, desde de mononucleotídeos até seis nucleotídeos, que também se repetem seguidamente, podendo somar algumas dezenas de bases. Os microsatélites distribuem-se ao longo do genoma, sem função codificadora. Parecem ser uma espécie de impressão digital genômica individual. As mutações nessas repetições são chamadas de Instabilidade de Microsatélites (MSI).

A MSI ocorre no tecido tumoral em cerca de 15% dos pacientes portadores de câncer colorretal (CCR) esporádico. Nos casos de CCR hereditário a MSI pode chegar a mais de 90%. A MSI pode ser consequência de falha nos genes de reparo, por isso, sua pesquisa está indicada em pacientes com suspeita clínica de CCR hereditário sem polipose (HNPCC).

Em casos de CCR esporádico, a indicação de pesquisa de MSI ainda não está bem estabelecida, porém, parece ser importante fator prognóstico. A sobrevida é melhor, principalmente em pacientes com CCR ECIII (linfonodos metastáticos) submetidos a quimioterapia. Isso pode indicar vias alternativas de carcinogênese.

Em 1998 foi publicada sugestão de painel de microsatélites utilizados para a pesquisa de instabilidade em CCR. (Tabela 1)

Tabela 1 - Guia internacional para avaliação de MSI em CCR.

Marcador	Unidade Repetitiva	Número GenBank
BAT25	Mononucleotídio	9834508
BAT26	Mononucleotídio	9834505
D5S346	Dinucleotídio	181171
D2S123	Dinucleotídio	187953
D17S250	Dinucleotídio	177030

Ref: *Cancer Research* 1998; 58: 5248-5257

Na Tabela 2 a seguir está apresentado o critério para diagnóstico da MSI.

Análise de BAT-26
em Câncer Colorretal
Esporádico
pg 1-2

Artigos:
Instabilidade
microsatélites
pg 3

Programação das
Próximas Reuniões
pg 3

É uma publicação semanal distribuída aos sócios do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários.

Sede

R José Getúlio, 579 cjs 42/43
Aclimação São Paulo - SP
CEP 01503-001

E-mail

gbeth2003@yahoo.com.br

Grupo de Discussão

<http://br.yahoo.groups>

Editor

Erika Maria M Santos

Diretoria

Presidente

Benedito Mauro Rossi

Vice-Presidente

Gilles Landman

Diretor Científico

Jose Cláudio C da Rocha

Secretário Geral

Fábio de Oliveira Ferreira

Primeira Secretária

Erika Maria M Santos

Tesoureiro

Wilson T Nakagawa

Conselho Científico

Beatriz de Camargo

Maria Aparecida Nagai

Maria Isabel W Achatz

Paulo Eduardo Pizão

Samuel Aguiar Jr

Conselho Fiscal

Titulares

André Lopes Carvalho

Gustavo Cardoso Guimarães

Stênio de Cássio Zequi

Suplentes

Fábio José Hadad

Mariana Moraes C Tiozzi

Milena J S F L Santos

Análise de BAT-26 em Câncer Colorretal Esporádico

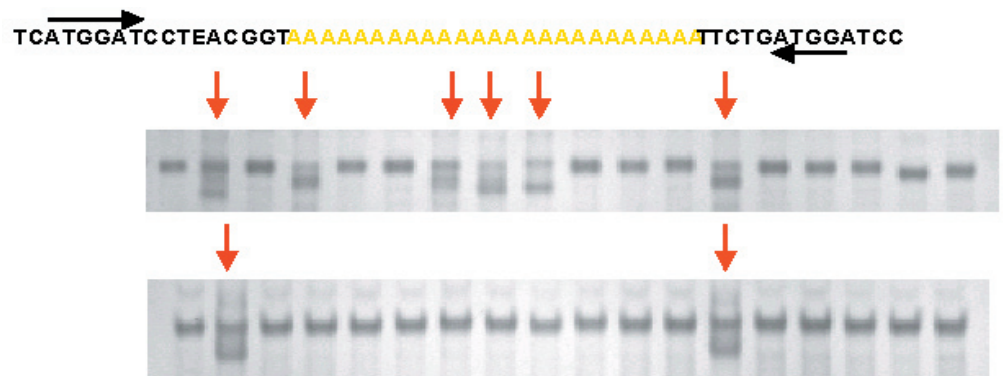
Tabela 2 - Critérios para interpretação de MSI.

	Loci Analisados		Interpretação
	5	> 5	
Número de marcadores com instabilidade	> ou = 2	> ou = 30-40%	MSI-H*
	1	< 30-40%	MSI-L*
	0	0	MSS* ou MSI-L

* MSI-H: MSI High; MSI-L: MSI Low; MSS - microssatélite estável.

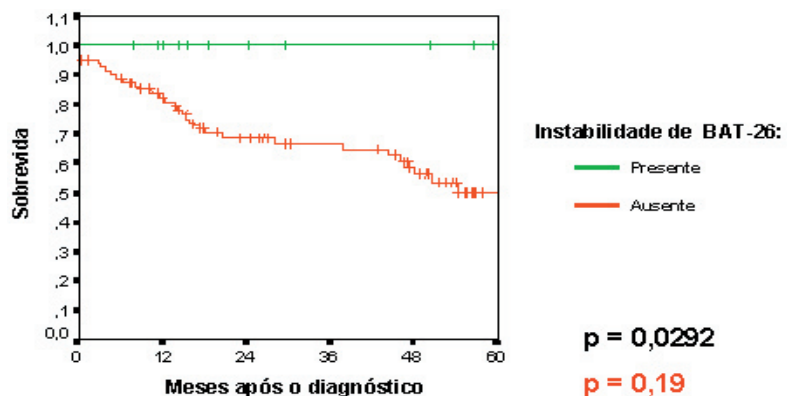
Foram analisados 100 pacientes consecutivos, operados no Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital do Câncer A.C. Camargo, com o objetivo de verificar a associação de características anatomopatológicas e sobrevida com MSI de BAT26. A estrutura do BAT26 e amostras da análise realizada estão representadas na figura abaixo.

Figura 1. Estrutura do BAT26 e amostras da análise (as setas vermelhas indicam microssatélites instáveis).



Resultados preliminares indicaram que os pacientes portadores MSI apresentam sobrevida maior do que os pacientes com microssatélites estáveis.

Gráfico 1 - Sobrevida global dos pacientes com CCR de acordo com MSI de BAT26.



Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer

N Engl J Med 2000; 342 (2): 69-77

Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, Redston M, Gallinger S.

Background: Colorectal cancer can arise through two distinct mutational pathways: microsatellite instability or chromosomal instability. We tested the hypothesis that colorectal cancers arising from the microsatellite-instability pathway have distinctive clinical attributes that affect clinical outcome. **Methods:** We tested specimens of colorectal cancer from a population-based series of 607 patients (50 years of age or younger at diagnosis) for microsatellite instability. We compared the clinical features and survival of patients who had colorectal cancer characterized by high-frequency microsatellite instability with these characteristics in patients who had colorectal cancers with microsatellite stability. **Result:** We found high-frequency microsatellite instability in 17 percent of the colorectal cancers in 607 patients, and in a multivariate analysis, microsatellite instability was associated with a significant survival advantage independently of all standard prognostic factors, including tumor stage (hazard ratio, 0.42; 95 percent confidence interval, 0.27 to 0.67; $P < 0.001$). Furthermore, regardless of the depth of tumor invasion, colorectal cancers with high-frequency microsatellite instability had a decreased likelihood of metastasizing to regional lymph nodes (odds ratio, 0.33; 95 percent confidence interval, 0.21 to 0.53; $P < 0.001$) or distant organs (odds ratio, 0.49; 95 percent confidence interval, 0.27 to 0.89; $P = 0.02$). **Conclusion:** High-frequency microsatellite instability in colorectal cancer is independently predictive of a relatively favorable outcome and, in addition, reduces the likelihood of metastases.

Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer

Lancet 2000; 355: 1745-750

Hany Elsaleh, David Joseph, Fabienne Grieu, Nik Zeps, Nigel Spry and Barry Iacopetta

Background: Adjuvant chemotherapy can improve 5-year survival in Dukes' C colorectal carcinoma. Improved selection of patients who will respond to adjuvant treatments is required. We investigated whether site of tumour origin, sex, and presence of microsatellite instability (MSI) phenotype were associated with a survival benefit from adjuvant chemotherapy. **Methods:** We analysed data for 656 consecutive patients with Dukes' C colorectal carcinoma, with median follow-up of 54 months (range 7-104) and mean age 66.7 years (SD 12.9). We screened tumour samples by PCR for deletions in the BAT-26 mononucleotide repeat to establish MSI status. Details of chemotherapy and survival were obtained by review of hospital and health-department records. Adjuvant chemotherapy (fluorouracil and levamisole) was given with curative intent to 272 (42%) patients. **Findings:** Striking survival benefits were seen for patients who had right-sided tumours and who received adjuvant chemotherapy compared with those who did not (48 vs 27% alive at end of study [95% CI 0.25-0.56], $p < 0.0001$), for women (53 vs 33% [0.25-0.56], $p < 0.0001$), and for patients with MSI tumours (90 vs 35% [0.01-0.53], $p = 0.0007$). MSI-positive tumours were slightly more frequent in women than in men (10 vs 7%). Right-sided tumours were more frequently MSI positive than left-sided tumours (20 vs 1%). Men with right-sided tumours benefited from chemotherapy (37 vs 12% [0.24-0.69], $p = 0.0007$) but men with left-sided tumours did not. **Interpretation:** The survival benefits seen in patients treated with adjuvant chemotherapy suggest that data from previous trials of adjuvant chemotherapy should be reassessed and the predictive value of MSI status confirmed. Validation of our results will allow better selection of patients for chemotherapy.

Programação das Próximas Reuniões
Dia/Horário: Terças-feiras das 9 às 10 horas
Local: Sala de Reuniões da Pediatria
Hospital do Câncer

Data	Tema	Coordenador
22/07/2003	Síndrome Mama-Ovário	Simone Noronha