

## CAPÍTULO 2

# RELATO DE CASO: CÂNCER COLORRETAL E SUAS REPERCUSSÕES

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Pedro Santana Prates**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES)  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Álvaro Souza Cozer**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES)  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Livia Valle dos Santos Silveira**

### **João Lucas Nascimento**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES)  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Sumaya Scherrer Senna Caetano**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES)  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Matheus Correia Casotti**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES)  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Debora Dummer Meira**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES)  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Iúri Drumond Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES)  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) resulta de mutações no gene *APC* e se caracteriza pelo desenvolvimento de centenas a milhares de pólipos colorretais, com propensão a evoluir para câncer colorretal. **RELATO DE CASO:** Homem de 36 anos, etilista e não fumante, apresentando constipação, dor abdominal, fadiga e sangramento nas fezes. Colonoscopia revelou numerosos pólipos colorretais adenomatosos. Filho, de 9 anos, foi diagnosticado com hepatoblastoma. **RESULTADOS:** O paciente tem um risco de 1,3% de desenvolver qualquer tipo de câncer. Especificamente para o câncer colorretal, o risco é de 1,04%. **DISCUSSÃO:** É importante realizar o teste genético tanto para o paciente quanto para os familiares, pois isso permitiria um melhor acompanhamento e eventual intervenção cirúrgica. **CONCLUSÃO:** O rastreamento frequente e a identificação precoce da síndrome permitem uma abordagem terapêutica mais eficaz, aumentando as

chances de sucesso antes do câncer maligno. Para o paciente do caso, é recomendável fazer um teste genético.

**PALAVRAS-CHAVE:** APC 1. Câncer colorretal 2. CCR 3. PAF 4. Polipose Adenomatosa Familiar 5.

## CASE REPORT: CÂNCER COLORRETAL AND ITS REPERCUSSIONS

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Familial Adenomatous Polyposis (FAP) results from mutations in the *APC* gene and is characterized by the development of hundreds to thousands of colorectal polyps, with a propensity to evolve into colorectal cancer. **CASE REPORT:** A 36-year-old man, alcoholic and non-smoker, presented with constipation, abdominal pain, fatigue and bleeding in the stool. Colonoscopy revealed numerous adenomatous colorectal polyps. His 9-year-old son was diagnosed with hepatoblastoma. **RESULTS:** The patient has a 1.3% risk of developing any type of cancer. Specifically for colorectal cancer, the risk is 1.04%. **DISCUSSION:** It is important to carry out the genetic test for both the patient and the family members, as this would allow better monitoring and possible surgical intervention. **CONCLUSION:** Frequent screening and early identification of the syndrome allow for a more effective therapeutic approach, increasing the chances of success before malignant cancer. For the patient in this case, it is recommended to undergo a genetic test. **KEYWORDS:** APC 1. Colorectal cancer 2. CRC 3. FAP 4. Familial Adenomatous Polyposis 5.

## INTRODUÇÃO

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é uma síndrome genética que tem como principal característica o desenvolvimento de centenas de milhares de adenomas no reto e no cólon.<sup>1,2</sup> Quando a síndrome não é identificada precocemente, existem grandes chances dos pacientes desenvolverem câncer colorretal. Além de prevenir o desenvolvimento do câncer, o diagnóstico precoce permite o rastreamento dos parentes do paciente apresentarem a síndrome.<sup>1</sup>

Quanto à epidemiologia, PAF tem incidência ao nascimento de cerca de 1/8.300, não apresenta diferença entre os sexos e representa menos de 1% dos casos de câncer colorretal, sendo que na União Européia, a prevalência foi estimada em 1/11.300-37.600.<sup>1</sup>

A síndrome pode ser classificada em PAF clássica e PAF atenuada (PAFA). A PAF clássica é hereditária de forma autossômica dominante, sendo resultado de uma mutação germinativa do gene *APC* e a maioria dos pacientes acometidos (cerca de 70%) têm história familiar de pólipos e câncer. Já a PAF atenuada é uma forma mais leve na qual há menos pólipos e é causada por mutações específicas em *APC*.<sup>1</sup>

## RELATO DE CASO

G.L., homem, 36 anos, medindo 1,83 metros e pesando 90 kg. Relata constipação, dor abdominal, fadiga e presença de sangue nas fezes. Procura aconselhamento genético após realizar colonoscopia, identificando inúmeros pólipos adenomatosos no intestino grosso, principalmente cólon e reto, medindo entre 1 e 2 cm. Nega tabagismo. Etilista,

ingerindo cerca de 3 latas de cerveja nos finais de semana. Mãe, 62 anos, diagnosticada aos 54 anos com tumor de cólon. Tio materno, 56 anos, diagnosticado com Polipose Adenomatosa Familiar aos 49 anos. Relata que seu filho, 9 anos, foi diagnosticado com hepatoblastoma aos 7 anos.

## RESULTADOS

Considerando o caso desse paciente, foram utilizados programas de computador (*softwares*) e ferramentas online para calcular o risco de desenvolvimento de câncer no indivíduo, nesse caso, o câncer colorretal (CCR). Nesse universo, é fundamental destacar que os resultados aqui obtidos podem não representar fielmente a realidade, uma vez que o caso não possui informações suficientes quanto ao histórico familiar do paciente, o que influencia nas aferições das ferramentas.

### 1 | QCANCER:

A ferramenta (acessada via internet) QCancer calcula o risco do indivíduo ter câncer no momento da pesquisa, mesmo sem diagnóstico, baseando-se em: idade, sexo, histórico familiar e sinais/sintomas.<sup>3</sup>

Nesse caso apresentado, existe uma escassez de informações sobre histórico familiar e há apenas uma pequena quantidade de informações sobre características pessoais exigidas pelo QCancer, então os resultados podem subestimar o risco, visto que muitos dos atributos e informações necessárias a serem preenchidas foram deixadas em branco (Quadro 1). No caso deste paciente foram utilizadas as seguintes informações: sexo, idade, peso, altura, não etilista, não tabagista, presença de histórico familiar com câncer gastrointestinal, queixa de constipação, dor abdominal e sangramento retal.<sup>3</sup>

Quadro 1. Estimativa de risco de ter câncer. Cálculo, realizado pelo QCancer, do risco do paciente estar com câncer não diagnosticado. Risco de não ter câncer: 98,7%; Risco de ter qualquer forma de câncer: 1,3%; Risco de ter Câncer Colorretal: 1,04%.

Fonte: QCancer.<sup>3</sup>

Cancer	Type	Risk
No cancer		98.7%
Any cancer		1.3%
	colorectal	1.04%
	other	0.15%
	blood	0.05%
	pancreatic	0.02%
	testicular	0.02%
	gastro-oesophageal	0.01%
	renal tract	0.01%
	lung	0%
	prostate	0%

## 2 | ASK2ME:

A segunda ferramenta utilizada foi o site ASK2ME, responsável de calcular o risco estimado de ter câncer com uma determinada mutação genética patogênica.<sup>4</sup>

Aplicando a esse caso, foi realizada a pesquisa para revelar quais tipos de câncer são mais comumente relacionados à mutação deste gene. O gene *APC* é um supressor de tumor localizado no cromossomo 5 (5q21-q22). Variantes patogênicas causam a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), PAF Atenuada (PAFA) e Síndrome de Gardner, que apresentam herança autossômica dominante. Apesar dos dados insuficientes para produzir dados estatísticos de risco, os tipos de câncer associados à variante patogênica do *APC* são: câncer de ducto biliar, cérebro, colorretal, duodenal, gástrico, hepatoblastoma, fígado, intestino delgado e tireóide. Além das lesões malignas listadas anteriormente, a variante patogênica de *APC* relaciona-se com as seguintes processos patológicos benignos: massa adrenal, lesão cutânea benigna (p. e. cistos epidermóides e fibromas), Hipertrofia Congênita do Epitélio Pigmentado da Retina (CHRPE), anormalidades dentais, tumor desmoide e osteoma. O gene *APC* regula diversos processos celulares como a divisão, adesão, migração e apoptose, além de diversas outras funções. Outros genes que interagem com *APC*: *AMER1*, *AMER2*, *ARHGEF4*, *CTNNB1*, *DIAPH1*, *DIAPH2*, *DLG1*, *DLG3*, *ERBB2*, *GSK3B*, *JPT1*, *KHDRBS1*, *MACF1*, *MAPRE3*, *SCRIB*, *SPATA13*.<sup>4</sup>

## DISCUSSÃO

### 1 | POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

A PAF é uma síndrome de caráter hereditário caracterizada pelo desenvolvimento de centenas a milhares de pólipos adenomatosos no cólon e no reto, na qual a maioria dos pacientes possuem histórico familiar de pólipos colorretais e câncer, embora cerca de 30% dos afetados tenham mutações do tipo “de novo”, ou seja, que não constam em outros membros da família.<sup>1,5,6</sup>

Nesse contexto, entre os fatores de risco, encontram-se: histórico pessoal do paciente de PAF clássica ou PAFA, histórico familiar de PAF clássica ou PAFA com mutação familiar conhecida e não sendo afetado. A PAF pode resultar da mutação de alguns genes diferentes (Figura 1):<sup>6</sup>

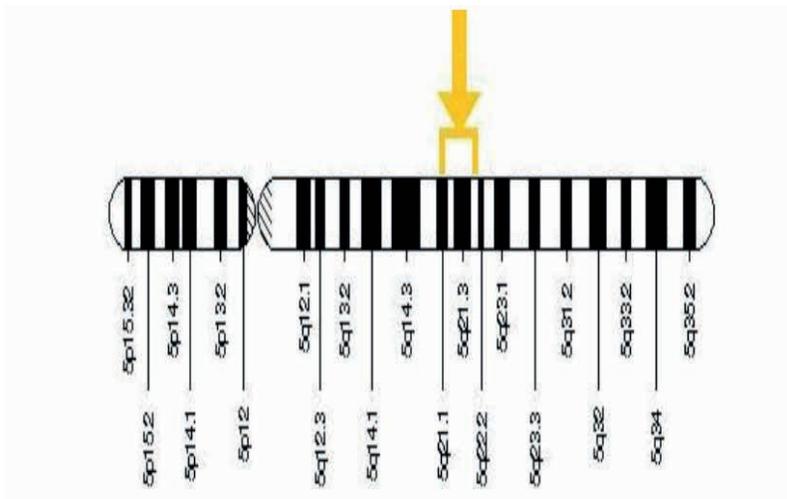


Figura 1. Gene APC no braço longo do cromossomo 5, entre as posições 21 e 22.

Fonte: Bysalud<sup>6</sup>

Dentre as diferentes mutações genéticas, a PAF-1 é a mais comum, sendo ramificada em PAF clássica que se caracteriza por mutação germinativa de *APC* que é herdada como traço autossômico dominante e em PAF atenuada que apresenta mutação específica em *APC*. O gene *APC* é responsável por codificar uma proteína tumor-supressora que regula, em parte, a degradação da beta-catenina. Dessa forma, na perda da função do gene *APC* pode ser apresentado o desenvolvimento do câncer de cólon e de câncer esporádico, o que ocorre no estágio pré-adenoma.<sup>6</sup>

A relevância das mutações na região central da proteína relacionada à regulação negativa de beta-catenina na patogênese do CCR é indicada por meio da análise mutacional

do gene, pois mais de 60% das mutações nos pacientes afetados acontecem nessa região. As mutações promovem a formação de uma proteína truncada, sendo elas mutações sem sentido.<sup>6</sup>

A PAF clássica se caracteriza pela presença de centenas a milhares de pólipos colorretais de diferentes tamanhos que começam a se desenvolver geralmente no cólon distal durante a infância, podendo ser capaz de acometer todo o cólon já na adolescência. A hiperplasia e a hipertrofia dos pólipos acontecem de maneira progressiva, de modo que quase todos os pacientes tenham esses adenomas aos 35 anos. Os pacientes tendem a apresentar CCR aos 40 ou 50 anos, pois a condição costuma ser diagnosticada uma década depois do surgimento dos pólipos.<sup>6</sup>

O principal teste para efetivar o diagnóstico é o sequenciamento direto do gene *APC*, entretanto, além dele, existem outros testes como a combinação de eletroforese em gel de conformação (CSGE) e teste de truncagem de proteína (PTT).<sup>6</sup>

É extremamente importante compreender que a época da realização dos testes genéticos é um fator de estresse tanto para os pacientes quanto para seus familiares, pois os resultados podem indicar síndromes que se relacionam com câncer. Nesse sentido, é necessário cautela ao discutir as etapas do processo de investigação, especialmente porque, em caso de suspeita de câncer, há grande preocupação dos pacientes com a fatalidade da doença, afetando suas vidas e sua rede de apoio. Além disso, esse contexto envolve questões socioeconômicas, por poder apresentar um tratamento de alto custo.<sup>1,6</sup>

## 2 | CRITÉRIOS DE TESTAGEM, VIGILÂNCIA E TRATAMENTO

Os critérios principais para testagem de polipose adenomatosa são: um histórico pessoal de 20 ou mais adenomas, presença de uma variante patogênica de polipose adenomatosa na família e hipertrofia congênita multifocal/bilateral do epitélio pigmentar da retina (CHRPE). Além disso, o teste é recomendado em caso de tumores desmoides ou hepatoblastomas (diagnosticados em filhos do paciente), e quando há histórico pessoal de 10 a 19 adenomas cumulativos, tumores desmoides, hepatoblastomas, variantes cribriforme-morular de câncer papilar de tireoide, CHRPE unilateral e critérios individuais para a síndrome da polipose serrilhada (SPS) com pelo menos alguns adenomas.<sup>7,8</sup>

Se o paciente atender a pelo menos um desses critérios, é recomendada a testagem para variantes patogênicas familiares. As principais variantes são do gene *APC*, relacionado à polipose adenomatosa familiar (PAF), e do gene *MUTYH*, associado à polipose associada a *MUTYH* (PAM). Se o resultado do teste for positivo para a variante familiar patogênica do gene *APC*, é preciso distinguir entre a PAF clássica e a PAFA (polipose adenomatosa familiar atenuada). A PAFA é identificada por uma presença média de 30 pólipos, que tendem a ocorrer com mais frequência no lado direito do trato gastrointestinal superior, com risco aumentado para câncer de tireoide e duodenal, além de manifestações menos

comuns extra intestinais, como a presença de lesões de CHRPE.<sup>7</sup>

Já a PAF clássica é caracterizada por mais de 100 adenomas cumulativos, o que pode ocorrer em pessoas jovens até 35-40 anos de idade, e inclui risco aumentado para vários tipos de câncer, incluindo meduloblastoma, carcinoma papilar de tireoide, câncer pancreático, gástrico, duodenal, além de manifestações extra intestinais como lesões de CHRPE, osteomas e odontomas.<sup>7</sup>

Se houver histórico familiar de PAF clássica ou de variante patogênica conhecida na família, é recomendado o teste genético para o gene *APC* e o acompanhamento por meio de colonoscopias de alta qualidade a cada 12 meses, começando aos 10-15 anos de idade. Se não forem encontrados adenomas até os 15 anos, o intervalo para realização das colonoscopias pode ser ampliado com base na avaliação médica. Em caso de adenomas no cólon ou colorretais, o tratamento recomendado é a realização de proctocolectomia ou colectomia. Para indivíduos com menos de 18 anos e poucos pólipos, o momento da cirurgia pode ser individualizado, mantendo-se o acompanhamento anual por colonoscopia. Em indivíduos com mais de 18 anos, histórico familiar e/ou pessoal positivo para a variante patogênica do gene *APC* e presença de adenomas, a cirurgia é recomendada o mais breve possível. Se houver poucos pólipos, o momento da cirurgia pode ser individualizado, mas o acompanhamento anual por colonoscopia é sempre recomendado.<sup>7</sup>

Após o tratamento, é necessária a realização de vigilância de acordo com o tipo de cirurgia realizada:<sup>7</sup>

1. Colectomia abdominal total com anastomose ileorretal (TAC/IRA): avaliação endoscópica do reto a cada 6-12 meses.
2. Proctocolectomia total com anastomose ileo-anal por bolsa (TPC/IPAA): avaliações endoscópicas da bolsa ileal e do manguito retal anualmente, com a frequência de vigilância encurtada para 6 meses em caso de pólipos grandes.
3. Proctocolectomia total com ileostomia final (TPC/EI): acompanhamento anual por ileoscopia, com inspeção do estoma.

### 3 | ESTADIAMENTO

A partir de achados de colonoscopias é possível realizar o estadiamento dos cânceres de cólon e de reto (Quadros 2 e 3).

## A. Cólon

Quadro 2. Estadiamento e descrição de pólipos com localização no cólon. Modificado de: *A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis.*<sup>9</sup>

ESTÁGIO:	DESCRIÇÃO DOS PÓLIPOS:
0	Menos de 20 pólipos, todos com menos 5mm
1	20 a 200 pólipos, maioria menor do que 5mm, nenhum com mais de 1cm
2	200 a 500 pólipos, menos que 10 pólipos com mais de 1cm
3	500 a 1000 pólipos ou qualquer número se 10 a 50 pólipos com mais de 1cm e suscetíveis à polipectomia completa
4	Mais que 1000 pólipos e/ou pólipos crescidos em confluência e não suscetíveis a polipectomia simples; qualquer câncer invasivo

## B. Reto

Quadro 3. Estadiamento e descrição de pólipos com localização no reto. Modificado de: *A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis.*<sup>9</sup>

ESTÁGIO:	DESCRIÇÃO DOS PÓLIPOS:
0	0 a 10 pólipos, todos com menos de 5mm
1	10 a 25 pólipos
2	200 a 500 pólipos, qualquer um com mais de 1cm é suscetível a remoção completa
3	Mais de 25 pólipos suscetíveis à remoção completa, ou qualquer remoção incompleta de pólipos séssil, ou qualquer evidência de HGD (High-Grade Dysplasia, traduzindo, Displasia de Alto Grau), mesmo se completamente excisados
4	Mais de 25 pólipos não suscetíveis a remoção, ou qualquer excisão de pólipos séssil demonstrando HGD; qualquer câncer invasivo

## 4 | ASSOCIAÇÃO ENTRE GENERALIDADES DA PAF E O RELATO DE CASO

O heredograma do paciente G.L. (Figura 2) evidencia a escassez de informações familiares para basear a análise ideal do probando.<sup>9</sup>

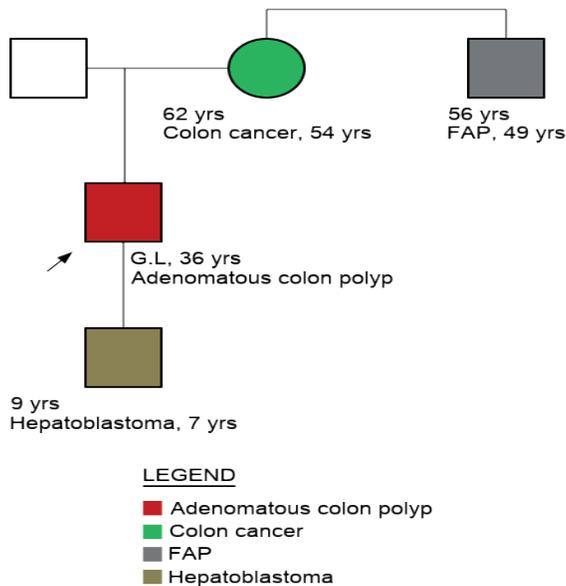


Figura 2. Heredograma do paciente G.L. do relato de caso. Imagem mostra rica história familiar com mãe diagnosticada aos 62 anos com tumor de cólon, tio materno diagnosticado com Polipose Adenomatosa Familiar aos 49 anos e filho diagnosticado com hepatoblastoma aos 7 anos.

Fonte: Invitae Family History Tool.<sup>10</sup>

O paciente apresentava esse quadro clínico: homem, 36 anos, queixa de constipação, dor abdominal, fadiga, presença de sangue e exame de colonoscopia com presença de inúmeros pólipos adenomatosos no intestino grosso, principalmente no cólon e no reto, medindo 1 e 2 cm. Isto posto, mesmo com histórico familiar de Polipose Adenomatosa Familiar (tio paterno, 56 anos, diagnosticado aos 49 anos) para o diagnóstico é necessário teste genético confirmatório para mutação do gene *APC*. Nesse sentido, com as informações oferecidas no caso, não é possível estimar o estadiamento nem do câncer de colon nem do câncer retal, visto que na colonoscopia foram observados “inúmeros pólipos adenomatosos” impossibilitando quantificar os pólipos.<sup>10</sup>

A partir dos resultados do site Qcancer, o paciente apresenta risco de 1,3% de ter algum câncer ainda não diagnosticado. Uma pessoa típica, sem qualquer sintoma, doença prévia ou histórico familiar tem um risco de 0,15% de ter um câncer ainda não diagnosticado. Então, o risco relativo desse paciente é de 8,67 indicando que o paciente em questão tem 8,67 mais chances de ter um câncer ainda não diagnosticado do que uma pessoa típica. Especificamente em relação ao CCR, o risco seria de 1,04% de ter ainda não diagnosticado.<sup>3</sup>

## CONCLUSÃO

Em vista dos dados apresentados, conclui-se que a PAF é uma síndrome genética familiar com elevado índice de desenvolvimento de cânceres, sobretudo colorretal, com necessidade de rastreio frequente, de modo a permitir o tratamento antes do aparecimento de tumores malignos. O relato de caso apresentado se enquadra no provável caso de PAF, devido às características dos pólipos, com inúmeros pólipos colorretais com diâmetro entre 1 e 2 cm; a idade do paciente, com 36 anos de idade; e ao histórico familiar, em que houve diagnóstico da mãe com câncer colorretal aos 54 anos e tio materno com PAF aos 49 anos. De acordo com os dados expostos no Quadro 2, o estadiamento dos pólipos do cólon do paciente é no mínimo 1, pois não houve especificação acerca do número exato de pólipos, mas seu diâmetro é maior do que 1 cm. Já no reto, as informações do Quadro 3 permitem afirmar que o estadiamento dos pólipos é provavelmente estágio 2, pois novamente não houve relato do número de pólipos e, ainda, não há informações acerca da possibilidade de remoção dos pólipos, entretanto, o diâmetro dos pólipos é maior do que 1 cm.

Assim, a conduta adequada para esse caso seria a recomendação de testagem genética para o painel de genes da síndrome e intervenção cirúrgica, principalmente TPC/IPAA. Além disso, mostra-se necessária a testagem do filho e, se positivo, o início de seu acompanhamento anual por meio de colonoscopia ao completar 10 anos. Dessa forma, nota-se a importância do conhecimento das diferentes síndromes genéticas familiares, o qual possibilita a identificação específica da síndrome. Isso permite a escolha da conduta ideal para o paciente em questão, incluindo tratamento e acompanhamento adequados, o que aumenta a chance de sucesso terapêutico por meio da medicina individualizada.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

## REFERÊNCIAS

1. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. Orphanet journal of rare diseases [Internet]. 2009;4(22):22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822006>
2. Entry - #175100 - FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS 1; FAP1 - OMIM [Internet]. www.omim.org. Available from: <https://www.omim.org/entry/175100?search=FAMILIAL%20ADENOMATOUS%20POLYPOSIS&highlight=adenomatous%20familiar%20polyposis>
3. Qcancer(male) [Internet]. www.qcancer.org. Available from: <https://www.qcancer.org/male/>

4. ASK2METM - All Syndromes Known to Man Evaluator™ [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/show.php>
5. Rossi BM, Pinho M de SL, Nakagawa WT, Johnson LFP, Lopes A. Tumores colorretais hereditários. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 1998 Aug;25(4):271–80.
6. Oliveira JC. Correlação genótipo-fenótipo em pacientes portadores de Polipose Adenomatosa Familiar. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2016. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/coleciona-sus/2016/35609/35609-1244.pdf>
7. Nccn.org. 2020. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf)
8. Orphanet [website]. Portal sobre doenças raras e medicamentos órfãos [acesso em 11/02/2023]. Available from: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
9. Lynch PM, Morris JS, Wen S, Advani SM, Ross W, Chang GJ, et al. A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. *Gastrointestinal Endoscopy* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Aug 3];84(1):115-125.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769407/>
10. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/edit/D77B7038-A222-11ED-ABD2-BA3305CF0142>