

CAPÍTULO 3

COMPREENDENDO O CÂNCER COLORRETAL: UM ESTUDO DE CASO BASEADO EM FATORES DE RISCO, SINTOMAS, MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO, PREVENÇÃO E TERAPIAS DISPONÍVEIS

Data de aceite: 01/11/2023

André Manhães Machado

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

Carolina Lozer Santana

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

Lívia Valle dos Santos Silveira

Letícia Alves Pereira Coelho

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

Débora 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: O câncer colorretal é o terceiro tipo mais comum de câncer e o segundo em termos de mortalidade. **RELATO DE CASO:** A paciente descrita neste estudo possui sintomas típicos de câncer colorretal. Além disso, apresenta história familiar com câncer de cólon, pulmonar e colorretal com mutação em *STK11*. **RESULTADOS:** A paciente tem 40% de chance de câncer de mama aos 84 anos, 20% de câncer gástrico após os 64 anos e menos de 15% de risco de câncer colorretal. **DISCUSSÃO:** A possível mutação em *STK11*, o histórico familiar de câncer e os sintomas na juventude sugerem maior predisposição. Com mutação, aconselha-se colectomia laparoscópica em estágios iniciais de câncer colorretal e colonoscopia profilática a cada 2-3 anos em caso assintomático. **CONCLUSÃO:** O diagnóstico e tratamento precoces para o câncer colorretal é fundamental, sendo importante o teste genético e aconselhamento para pacientes

nestas situações.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer 1. Colorretal 2. Gene *STK11* 3. Peutz-Jeghers 4.

UNDERSTANDING COLORECTAL CANCER: A CASE STUDY BASED ON RISK FACTORS, SYMPTOMS, DIAGNOSTIC METHODS, PREVENTION, AND AVAILABLE THERAPIES

ABSTRACT: INTRODUCTION: Colorectal cancer is the third most common type of cancer and the second in terms of mortality. **CASE REPORT:** The patient described in this study has typical symptoms of colorectal cancer. In addition, she has a family history of colon, lung, and colorectal cancer with a mutation in *STK11*. **RESULTS:** The patient has a 40% chance of breast cancer at age 84, a 20% chance of gastric cancer after age 64, and a less than 15% risk of colorectal cancer. **DISCUSSION:** The possible mutation in *STK11*, family history of cancer and symptoms in youth suggest a greater predisposition. With mutation, laparoscopic colectomy is advised in early stages of colorectal cancer and prophylactic colonoscopy every 2-3 years in asymptomatic cases. **CONCLUSION:** Early diagnosis and treatment for colorectal cancer are fundamental, with genetic testing and counseling being important for patients in these situations.

KEYWORDS: Cancer 1. Colorectal 2. Peutz-Jeghers 3. *STK11* gene 4.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo mais comum de câncer e o segundo em termos de mortalidade⁸, representando 9,5% de todas as mortes registradas por câncer⁷. O CCR pode ser diagnosticado em fases iniciais através de triagem ou algum sintoma relacionado, mas isso é incomum⁵. Considerando projeções do crescimento e envelhecimento populacional, espera-se que o número de casos do CCR em 2040 alcance 3,2 milhões de indivíduos⁷ e que o número de mortes por câncer de cólon ou reto cresça entre 60% e 71,5%, respectivamente, até 2035¹⁰. A Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é uma doença hereditária relacionada ao gene *STK11* que se caracteriza por pigmentação mucocutânea dos dedos, lábios e mucosa do nariz e formação de pólipos hamartomatosos no trato gastrointestinal cujos portadores possuem risco aumentado para CCR.⁹

O câncer colorretal pode ser diagnosticado quando um paciente apresenta sintomas, mas também como resultado de testes de rastreio. O teste imunológico para investigação de sangue oculto nas fezes é o primeiro método de escolha para rastreio na atenção primária. Além disso, o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda aos portadores da mutação *STK11* que realizem colonoscopia a cada 2 ou 3 anos a partir do final da adolescência¹⁸. O CCR não é apenas evitável, mas também é um dos cânceres mais tratáveis se o diagnóstico for realizado precocemente.⁶

O tratamento para CCR geralmente é a cirurgia e, dependendo da localização do tumor e do estágio da doença, a realização de quimioterapia. Nos estágios iniciais, ele é feito principalmente por colectomia laparoscópica. Além disso, indica-se uma combinação de modalidades cirúrgicas e terapêuticas se metástases forem descobertas no momento

do diagnóstico¹³. Já na SPJ, o diagnóstico e o tratamento se baseiam, principalmente, na identificação precoce de pólipos no intestino delgado e na sua remoção para a prevenção de câncer colorretal⁵.

RELATO DE CASO

F.J., mulher, 26 anos, branca, medindo 1,64 metros e pesando 59 kg. Relata dor abdominal em cólicas, constipação intestinal e hematoquezia. Procura consulta de aconselhamento genético para investigar possíveis mutações genéticas devido ao histórico de neoplasias na família. Relata diagnóstico de carcinoma lobular *in situ* de mama aos 24 anos. Relata que durante a adolescência apresentou pequenas manchas escuras nos lábios, narinas e dedos, reduzindo à medida que envelheceu. Avô paterno, falecido aos 72 anos, diagnosticado com tumor de cólon. Pai, 54 anos, diagnosticado aos 46 anos com câncer colorretal, apresentou teste genético positivo para mutação de *STK11*. Tio paterno, 48 anos, diagnosticado com câncer de pulmão aos 43 anos.

RESULTADOS

1 | ASK2ME

O ASK2ME é uma ferramenta de suporte à decisão clínica que fornece previsões de risco baseadas em evidências para indivíduos com variantes patogênicas em genes de suscetibilidade ao câncer. A ferramenta fornece previsões absolutas de risco de câncer para diversos tipos de genes cancerígenos hereditários, adaptando-se ao status do portador do gene, idade e histórico de cirurgia profilática relevante do paciente. O seu objetivo é aprimorar a prevenção de câncer e atividades de gerenciamento de doenças por meio de testes de painel. Além disso, a ferramenta é geralmente recomendada nas diretrizes clínicas mais recentes, fornecendo um cálculo de risco e diretrizes de gerenciamento para a maioria desses genes.¹

No caso em tela, o gene *STK11*, supressor de tumor localizado no cromossomo 19 (19p13.3), foi avaliado no ASK2ME como mutado para um indivíduo do sexo feminino. Variantes patogênicas no *STK11* são responsáveis pela Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), que apresenta herança autossômica dominante. Além disso, esta síndrome caracteriza-se por apresentar manchas escuras nos lábios, narinas e dedos⁴, conforme relatado pela F.J. As variantes patogênicas no *STK11* estão significativamente associadas aos seguintes cânceres: mama, colorretal e gástrico¹.

As imagens abaixo (Figuras 1, 2 e 3) mostram os respectivos riscos de cânceres de mama, colorretal e gástrico para uma mulher portadora da mutação *STK11*, com idade entre 26 e 85 anos, em comparação a uma paciente com este gene selvagem. Entre os três tipos de câncer, o risco sempre é maior para portadoras de mutações *STK11* em comparação a mulheres sem a mutação. O maior risco acontece no câncer de mama aos 84 anos com uma probabilidade de quase 40%. Além disso, o câncer gástrico aumenta de um risco

quase nulo para 20% em idades superiores a 64 anos. Já o câncer colorretal mantém-se com um risco inferior a 15%, apesar do mesmo risco para não portadores ser inferior a 5%.¹

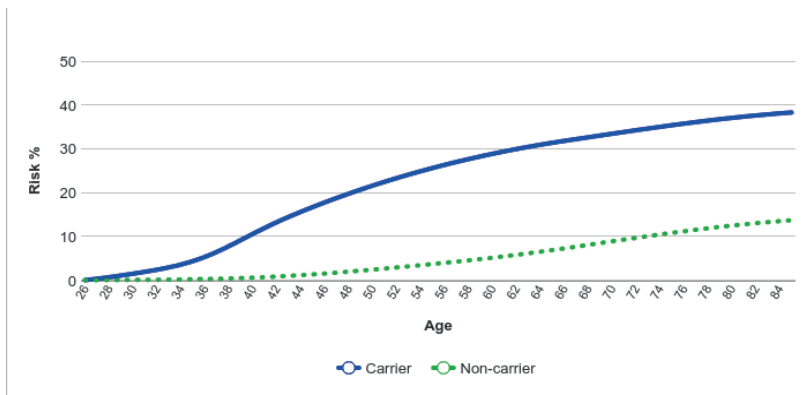


Figura 1. Risco de câncer de mama para uma paciente portadora da mutação *STK11* para idades entre 26 e 85 anos. O gráfico evidencia como a mutação em *STK11* aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de mama (*carrier*).

Fonte: ASK2ME¹.

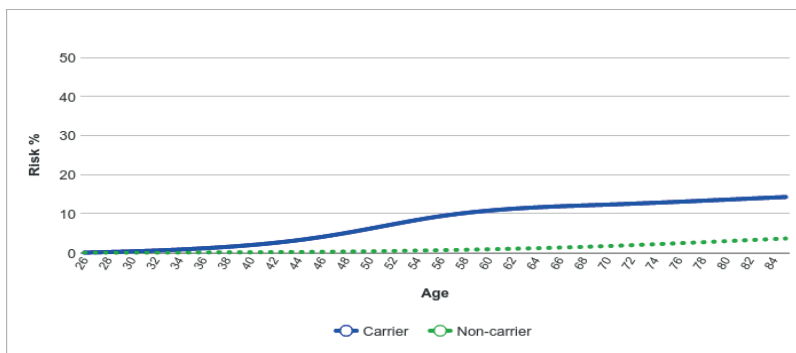


Figura 2. Risco de câncer colorretal para uma paciente portadora da mutação *STK11* para idades entre 26 e 85 anos. O gráfico evidencia como a mutação em *STK11* aumenta o risco de desenvolvimento de câncer colorretal (*carrier*).

Fonte: ASK2ME¹.

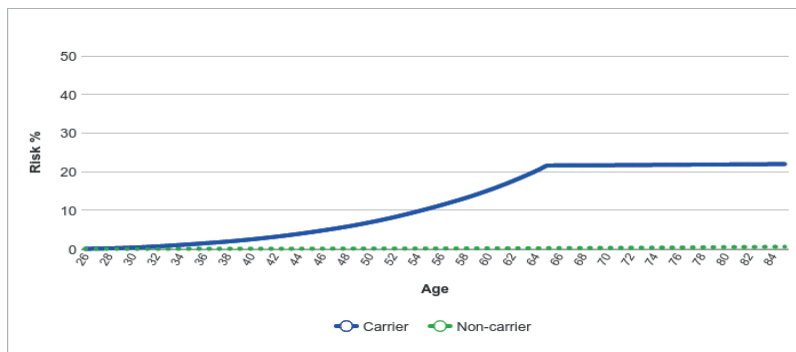


Figura 3. Risco de câncer gástrico para uma paciente portadora da mutação *STK11* para idades entre 26 e 85 anos. O gráfico evidencia como a mutação em *STK11* aumenta o risco de desenvolvimento de câncer gástrico (*carrier*).

Fonte: ASK2ME¹.

21 QCANCER

O QCancer é uma ferramenta de escore para avaliação de risco centrada no paciente, o qual mensura o risco de ter um câncer ainda não diagnosticado considerando fatores de risco e sintomas. Ela é distinta de outras aplicações, pois fornece o risco de um câncer não diagnosticado considerando diversos locais possíveis para o tumor, em vez de concentrar-se em uma região específica. Além disso, seu modelo fornece riscos específicos de diferentes tipos de câncer com base em combinações de fatores de risco, sintomas e condições clínicas (Índice de Massa Corporal, tabagismo, histórico familiar, consumo de álcool e outros fatores relevantes). O produto foi desenvolvido e validado internamente em uma coorte de 3,6 milhões de pacientes com mais de 12 milhões de registros de saúde anonimizados de 602 clínicas médicas do Reino Unido, tornando-o uma ferramenta confiável para avaliar o risco de câncer. Entretanto, é importante ressaltar que ele não provê o diagnóstico de câncer, mas o risco de tê-lo não diagnosticado.²

No QCancer calculou-se o risco de câncer (Quadro 1) considerando as seguintes informações da paciente F.J: idade de 26 anos; histórico familiar de câncer gastrointestinal e dor abdominal. Além disso, o Escore QCancer® desta paciente, o qual representa a probabilidade de ter um câncer não diagnosticado, é 0,26%, enquanto que uma pessoa de mesma idade possui o risco de 0,06%. Isso representa um risco relativo de 4,3.²

Quadro 1. Risco de câncer a partir das características pessoais e familiares, hábitos e características clínicas da paciente. Risco de 0,26% de desenvolvimento de qualquer câncer. Riscos de desenvolvimento de cânceres não especificados (outros), de ovário, sangue, cervical, mama, colorretal.

Fonte: QCancer².

QUADRO 1:

Câncer	Tipos	Risco
Sem câncer		99,74%
Qualquer câncer		0,26%
	Outro	0,17%
	Ovário	0,04%
	Sangue	0,02%
	Cervical	0,02%
	Mama	0,01%
	Colorretal	0,01%
	Gastroesofágico	0%
	Pulmão	0%
	Pancreático	0%
	Trato renal	0%
	Uterino	0%

Analisando o Quadro 1, verifica-se que o risco de um câncer não diagnosticado é inferior ou igual a 0,26%. Além disso, em caso positivo, a probabilidade maior é que ele não esteja no rol de cânceres considerados pela ferramenta. Neste sentido, o maior risco para um câncer mantido pelo QCancer é o de ovário, no qual o risco é de 0,04%.²

3 | HEREDOGRAMA

Abaixo segue o heredograma da paciente F.J (Figura 4). O seu objetivo é determinar a presença de alguma característica genética que se manifesta em um atributo ou conjunto de atributos e classificar indivíduos conforme seu genótipo³.

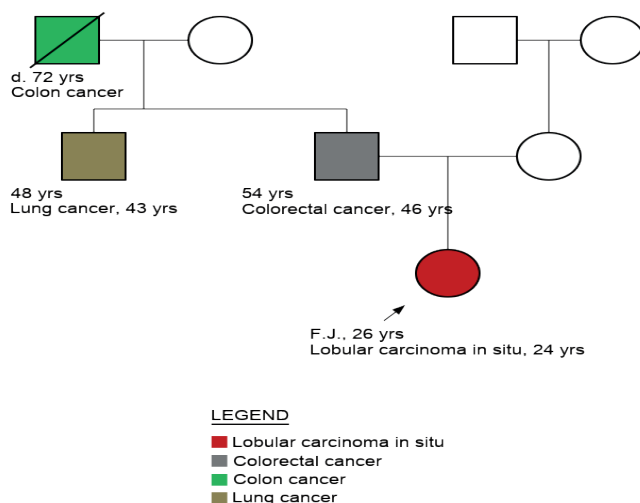


Figura 4. Heredograma da paciente F.J. Paciente apresenta rico histórico familiar de câncer sendo diagnosticada com carcinoma lobulillar *in situ* de mama aos 24 anos. Além disso, avô paterno diagnosticado com tumor de cólon, pai diagnosticado aos 46 anos com câncer colorretal com teste genético positivo para mutação de *STK11* e tio paterno diagnosticado com câncer de pulmão aos 43 anos.

Fonte: Invitae¹⁷.

DISCUSSÃO

A. Aspectos Gerais da Doença

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo de câncer mais comum mundialmente, com uma taxa de incidência de 6,1% em relação a todos os casos identificados, ficando atrás somente do câncer de pulmão (11,6%), câncer de mama em mulheres (11,6%), câncer de próstata em homens (7,1%).⁵ Entretanto, o CCR é o segundo em termos de mortalidade.⁸ Em especial, em países industrializados, a razão entre o número de cânceres de cólon em relação ao retal é 2:1, enquanto em países menos desenvolvidos a taxa é próxima de 1:1.⁵ Além disso, o CCR é responsável por 9,5% das mortes registradas por câncer, bem abaixo

do número de mortes por câncer de pulmão, o qual fica em torno de 18% do total.⁷

O CCR pode ser diagnosticado em fases iniciais durante um programa de triagem ou quando o paciente apresenta algum sintoma relacionado. Dado que este tipo de câncer não gera sintomas em estágios iniciais e, quando gera, são sintomas não específicos (tais como desconforto abdominal e perda de peso), ele geralmente não é identificado nesta fase⁵. Além disso, baseando-se em projeções do crescimento e envelhecimento populacional, espera-se que o número de casos do CCR em 2040 alcance 3,2 milhões de indivíduos⁷ e que o número de mortes por câncer de cólon ou reto cresça entre 60% e 71,5%, respectivamente, em 2035.¹⁰

A Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é uma doença hereditária caracterizada por pigmentação mucocutânea dos dedos, lábios e mucosa do nariz, além da formação de pólipos hamartomatosos no trato gastrointestinal (GI)⁹. Os seus primeiros sinais acontecem na adolescência (entre 11 e 13 anos), quando pólipos multiformes cobertos com papilas surgem no GI. Além disso, é comum que ocorram sintomas concomitantes como anemia, dor abdominal e sangramento retal⁹. Entretanto, a característica mais importante desta síndrome é que seus portadores têm risco aumentado de câncer em relação à população em geral, especialmente os cânceres de mama, cólon, estômago, intestino delgado e pancreático¹². Em especial, o risco de câncer de mama é aumentado em 54%, o de ovário de 21% e o de útero de 9% para portadores de SPJ⁹. Além disso, é importante notar que o câncer de mama em SPJ geralmente é um carcinoma lobular, mas ocasionalmente é um carcinoma ductal¹⁶. Por fim, a prevalência da síndrome é de aproximadamente de 1 a cada 100 mil pessoas⁹.

B. Fatores de Risco e Aspectos Genéticos

O risco de desenvolver CCR pode aumentar tanto por fatores ambientais quanto por fatores genéticos. Entre os primeiros, incluem-se⁶: a) hábitos não saudáveis como dieta ocidentalizada, pouco consumo de fibras e ingestão excessiva de gordura; b) o uso de substâncias como álcool e cigarro, mesmo em pequenas quantidades e c) obesidade e idade superior a 50 anos. Nos fatores genéticos, o risco pode estar relacionado a síndromes poliposas ou não poliposas⁵. A principal síndrome poliposa é a Polipose Adenomatosa Familiar (FAP), a qual ocorre devido à mutação ou perda do gene *APC*. Além disso, relacionam-se ao CCR também a síndrome de Lynch, a síndrome de Muir-Torre, a síndrome de Cowden e a SPJ. No caso de síndrome não poliposa, destacam-se as mutações germinativas em genes reparadores do DNA⁵. Entretanto, mesmo em pacientes com alterações genéticas, os fatores ambientais ainda contribuem para o desenvolvimento de CCR⁷.

Em geral, entre 60% e 65% de todos os CCR diagnosticados são esporádicos, ou seja, não estão relacionados a histórico familiar ou a mutações herdadas. Eles ocorrem por alterações genéticas somáticas adquiridas ou alterações epigenéticas desencadeadas por

fatores ambientais.⁷ O restante dos casos de CCR (35% a 40%) relacionam-se a fatores hereditários. Em especial, a história familiar e o grau de parentesco são importantes para a determinação do risco de desenvolver CCR.¹⁰ Assim, o número e a distância geracional de membros na família diagnosticados com CCR e com outros neoplasmas, além do próprio histórico pessoal, são dados importantes para avaliar o risco individual.¹⁰ Nesse sentido, pacientes com parentes de primeiro grau afetados possuem o dobro de risco em relação a indivíduos sem histórico familiar e quanto maior o número de parentes afetados maior também o risco¹¹.

Uma condição para risco aumentado de CCR está ligada à síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)¹². Ela é uma doença por herança autossômica dominante⁹ cujo potencial maligno só foi reconhecido recentemente¹². Estima-se que ela tenha uma frequência populacional de um caso a cada 50 mil nascimentos. A maioria desses casos são devidos a uma mutação no locus 19p13.3 do gene da serina/treonina quinase 11 *STK11*⁹. Este gene é constituído 10 exons, 9 dos quais codificam proteínas. Em geral, pequenas mutações nele são suficientes para caracterizar a síndrome, apesar das deleções dos éxons 2 e 3 terem sido identificadas recentemente com uma possível causa¹¹. Entretanto, a mutação do gene *STK11* não é a única causa conhecida para a JPS, sendo importante destacar também que fatores epigenéticos e outros genes são fundamentais para o funcionamento da proteína codificada por *STK11*⁹.

É importante notar que a inativação de *STK11* corresponde a mais de 90% das famílias afetadas. Ela é uma proteína supressora de tumores que se liga à p53 com o objetivo de regular a via apoptótica da célula⁹. Os fatores de risco para JPS são semelhantes ao CCR, incluindo: idade, histórico familiar de CCR, dieta, consumo de álcool e cigarro, obesidade e massa corporal.⁸ Além disso, a atividade física tem caráter protetor.¹⁰

A partir da análise da histórica clínica e familiar da paciente F.J., identificam-se alguns fatores e sinais de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal. O principal fator identificado é o hereditário que está relacionado ao seu histórico familiar de câncer, no qual: i) o seu pai teve câncer colorretal aos 46 anos com mutação identificada para *STK11*; ii) o seu tio foi diagnosticado com câncer de pulmão aos 43 anos e iii) seu avô faleceu de câncer de cólon aos 72 anos. Este histórico pode ser verificado no heredograma da Figura 4.¹⁷

Neste sentido, pacientes como a F.J. que tem parentes de primeiro grau com CCR possuem risco maior de CCR em relação à população geral. Além disso, o tio dela teve outro tipo de neoplasia, o qual aumenta ainda mais o seu risco. Isso pode ser quantificado pelos resultados obtidos nas ferramentas ASK2ME e QCancer.² Na primeira, o risco de desenvolvimento da paciente para câncer de mama, colorretal e gástrico aumenta mais rápido a partir de 26 anos quando comparado à população em geral. Já na segunda, o Escore QCancer foi de 4,6, o qual indica um risco aproximadamente quatro vezes maior de ter um câncer não diagnosticado em comparação ao resto da população. Além disso, tanto o risco de câncer colorretal não diagnosticado quanto de mama é de 0,01% nesta

ferramenta.^{1,2}

Analisando o histórico pessoal da paciente F.J. há também evidências colhidas que corroboram um possível risco aumentado para CCR. Ela relatou que na adolescência apresentou pequenas manchas escuras nos lábios, narinas e dedos. Incluem-se ainda, neste rol, o pai com teste positivo para mutação em *STK11*, um carcinoma lobular *in situ* diagnosticado aos 24 anos, dor abdominal e sangramento retal (hematoquezia). Estes resultados sugerem que a paciente seja portadora da Síndrome Peutz-Jeghers (SPJ), o que significa um risco maior para câncer colorretal. Por fim, a paciente relatou dor abdominal e hematoquezia, características comuns de CCR e SPJ¹¹

C. Diagnóstico e Prevenção

O câncer colorretal pode ser diagnosticado quando um paciente apresenta sintomas, mas também como resultado de testes de rastreio. Os sintomas mais comuns - dor abdominal intermitente, náusea ou vômito – são secundários a sangramentos, obstruções ou perfurações causadas pelo avanço da doença. Com exceção de cânceres obstrutivos ou perfurantes, a duração dos sintomas não está diretamente relacionada ao prognóstico, uma vez que o câncer colorretal em estágio inicial não produz sintomas, e mesmo quando produzidos, nem sempre são suficientemente específicos (mudança no hábito intestinal, desconforto abdominal generalizado, perda de peso sem causa aparente, cansaço constante). Por conta disso, é fundamental que esforços sejam feitos para garantir a detecção da doença por meio de exames complementares. Para pacientes com suspeita de CCR, médicos da atenção primária devem realizar um exame físico abdominal minucioso e analisar a história prévia do indivíduo. A suspeita durante a examinação deve levar a uma indicação para o médico especialista. Durante a consulta com o gastroenterologista, o médico deve investigar a história familiar e fatores de risco, e a partir daí escolher os métodos diagnósticos mais apropriados⁵.

O teste imunológico para investigação de sangue oculto nas fezes é o primeiro método de escolha para rastreio na atenção primária. Entretanto, ele não é recomendado para todos os pacientes sintomáticos, sendo usado preferencialmente para pacientes com sintomas intestinais considerados de baixo risco. O exame com maior sensibilidade e especificidade é a colonoscopia, procedimento que possibilita a detecção de tumores ainda em estágio inicial de desenvolvimento, assim como a retirada de pólipos e amostras da mucosa intestinal para biópsia e análise histopatológica, além de garantir uma inspeção completa de todo o intestino grosso.¹⁹

A avaliação do histórico familiar deve ser feita em relação aos parentes de primeiro, segundo e terceiro grau, a fim de obter informações detalhadas para o processo diagnóstico. Deve ser perguntado sobre possíveis consanguinidades, idade atual ou idade e causa de mortes, históricos familiares individuais, idade de diagnóstico no caso de histórico de câncer, e tipos de cânceres. A literatura mostra que o risco de desenvolver

CCR é exponencialmente maior para pacientes com familiares de primeiro grau portadores desse mesmo tipo de câncer. Além disso, o número de familiares e grau de parentesco determinam o melhor caminho para o diagnóstico. No caso da existência de um familiar de primeiro grau com CCR ou mais de um com adenoma avançado, o paciente em questão deve ser submetido a exame de colonoscopia a cada 5-10 anos ou teste imunológico fecal a partir dos 40 anos, ou a partir de idade 10 anos menor do que aquela com a qual o familiar de primeiro grau portador do câncer foi diagnosticado. Possíveis síndromes genéticas também devem ser avaliadas, como as síndromes de Lynch, polipose adenomatosa familiar, polipose de MUTYH ou polipose hamartomatosa. Nessas situações, o paciente deve seguir protocolos de alto risco, e o rastreamento deve começar a partir dos 20 ou 25 anos de idade - com exceção dos portadores da mutação *STK11*, que por recomendação da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* devem realizar colonoscopia a cada 2 ou 3 anos a partir do final da adolescência.¹⁸ Também devem seguir esse mesmo protocolo pessoas com diagnóstico de doença inflamatória intestinal na forma de pancolite ou colite esquerda.²⁰

Para além dos pacientes sintomáticos ou com história familiar e antecedentes preocupantes, considerados de moderado e alto risco, também deve-se fazer o rastreamento do CCR na população considerada de baixo risco, entendida como todas as pessoas de idades entre 50 e 75 anos.²⁰ Para essas pessoas, é recomendada a realização dos testes à base de fezes - imunológico fecal e sangue oculto nas fezes de alta sensibilidade - a cada 12 meses, enquanto a colonoscopia deve ser repetida em intervalos de 10 anos. Em relação aos pacientes com idade entre 76 e 85 anos, é indicado que o médico individualize as decisões de triagem, levando em consideração histórico de triagem anterior, estado de saúde atual e expectativa de vida. Já para aqueles com idade superior a 85 anos, não é indicada a continuação do rastreamento.²¹

D. Tratamento

O tratamento primário para pacientes com câncer colorretal potencialmente tratável é a cirurgia. O manejo da doença depende principalmente da ressecção do intestino com os linfonodos adjacentes. Além disso, dependendo da localização do tumor e do estágio da doença, avalia-se a necessidade da realização de quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, com ou sem irradiação concomitante. Nos estágios iniciais, o câncer colorretal é tratado principalmente por colectomia laparoscópica, quando possível. Indica-se também que seja feita uma combinação de modalidades cirúrgicas e outras modalidades terapêuticas, se metástases regionais ou distantes forem descobertas no momento do diagnóstico¹⁹.

Na síndrome Peutz-Jeghers (SPJ), o diagnóstico e o tratamento se baseiam, principalmente, na identificação precoce de pólipos no intestino delgado e na sua remoção para a prevenção de câncer colorretal. A enteroscopia intraoperatória foi amplamente utilizada no passado, combinando a laparoscopia e a endoscopia e permitindo ao cirurgião

a visualização do interior do intestino por meio de uma câmera e de uma pequena fonte de luz. Assim, as lesões localizadas são removidas cirurgicamente. Há riscos, porém, envolvendo tal procedimento. Além do tempo de recuperação longo, os riscos identificados eram: formações anormais que fundem alças de intestino normalmente não conectadas. A enteroscopia de balão duplo foi inventada em 2001, por Yamamoto H. e sua equipe. Essa técnica utiliza um enteroscópio equipado com dois balões de látex, de forma a serem esvaziados, inflados ou movidos controladamente, permitindo que o dispositivo e sua câmera se movam no interior do intestino de forma cuidadosa e planejada. A enteroscopia de balão duplo é menos invasiva do que a enteroscopia intraoperatória e permite uma análise mais precisa do interior do intestino⁹.

Nos casos em que já foi detectado um câncer, é necessária uma abordagem diferente, englobando a possibilidade de uma intervenção cirúrgica juntamente com tratamento quimioterápico. A terapia adjuvante é uma forma de tratamento sistêmico, administrada com o propósito de reduzir o risco de reincidência e morte. Desse modo, a quimioterapia representa uma etapa imprescindível no tratamento da doença metastática, com a finalidade de prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida do paciente. É preciso, porém, definir o “risco” da doença, uma vez que essa forma de tratamento é recomendada apenas para paciente em estágio III e estágio II de alto risco. A taxa de recorrência, outro aspecto fundamental a ser considerado ao avaliar a necessidade do tratamento citado, pode ser prevista pelo estadiamento patológico. A sobrevida de 5 anos após a ressecção cirúrgica isolada é: estágio I 85–95%, estágio II 60–80%, estágio III 30–60%. Tendo em vista os aspectos observados, deve ser feita a definição de qual paciente deve ser tratado e por quê, dado que o tratamento deve ser adequado ao prognóstico, dependendo do estágio da doença, da graduação do tumor, entre outras características biológicas. Há a necessidade, portanto, de parâmetros para o estabelecimento de uma definição mais precisa de quais pacientes devem ser tratados e quais podem evitar a toxicidade da terapia⁵.

Como já dito anteriormente, o tratamento depende do estágio da doença. Dessa forma, o CCR (câncer colorretal) não é apenas evitável, mas também é um dos cânceres mais tratáveis se o diagnóstico for realizado precocemente. Enquanto o CCR de estágio II e III é necessário considerar o uso de terapia adjuvante, o estágio I é tratado por ressecção cirúrgica do tumor e dos gânglios linfáticos próximos. É essencial que, durante a cirurgia, seja realizado o exame do número adequado de linfonodos para o correto estadiamento da doença, a fim de evitar a reincidência. A colheita de pelo menos 12 gânglios linfáticos é utilizada como padrão de indicador de qualidade na cirurgia de ressecção do CCR, de acordo com a *American Joint Commission on Cancer* e o *National Quality Forum*⁶.

O resultado de um teste genético positivo para câncer ou o tratamento da doença pode ter várias consequências emocionais e sociais¹⁴. Nesse sentido, a ansiedade e a depressão são comuns e podem ser exacerbadas pela incerteza do futuro e pela necessidade de tomar decisões importantes no decorrer do tratamento. Além disso, a doença pode afetar as

relações familiares, especialmente se já houver histórico familiar de câncer¹⁴. No trabalho, é comum que ocorram problemas relacionados à discriminação ou falta de flexibilidade com os horários de tratamento¹⁵. Por fim, a doença ou tratamento também pode afetar a vida social e as amizades, especialmente se houver limitações físicas. Por isso, é importante que as pessoas afetadas por câncer também recebam apoio emocional e social adequado de psicólogos, psiquiatras, enfermeiros e assistentes sociais. Estes profissionais oferecem suporte emocional, o qual ajuda a reduzir os sintomas de ansiedade e depressão. Além disso, advogados especializados em direitos dos pacientes também podem auxiliar com questões relacionadas ao emprego e acesso à saúde¹⁴.

CONCLUSÃO

Observou-se a necessidade da realização do teste genético para mutação do gene *STK11* na paciente em questão. Se confirmada a presença de variantes patogênicas responsáveis pela Síndrome de Peutz-Jeghers, a paciente está sob riscos consideravelmente maiores de desenvolver cânceres de mama, colorretal e gástrico em comparação a indivíduos não portadores da mutação. Tendo em vista os aspectos discutidos, a conduta indicada é o rastreamento do caso, de modo a permitir a possibilidade de um diagnóstico precoce acompanhado do tratamento indicado. Assim, fica evidenciada a importância da avaliação do histórico familiar no processo de prevenção e diagnóstico precoce.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido 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. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™ [cited 8 fev 2023]. Disponível em: <https://ask2me.org>.
2. Qcancer [Internet]. ClinRisk: Qcancer® risk calculator [cited 9 fev 2023]. Disponível em: <https://www.qcancer.org>.
3. Bennett RL. The practical guide to the genetic family history. Hoboken, N.J.: Wiley-Blackwell; 2010.
4. Nevozinskaya Z, Korsunskaya I, Sakaniya L, Perlamutrov Y, Sobolev V. Peutz–Jeghers syndrome in dermatology. *Acta Dermatovenerologica Alpina Pannonica et Adriatica*. 2019;28(3).

5. Labianca R, Beretta GD, Kildani B, Milesi L, Merlin F, Mosconi S, et al. Colon cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2010 May;74(2):106–33.
6. Ahmed M. Colon Cancer: A Clinician's Perspective in 2019. *Gastroenterology Research*. 2020;13(1):1–10.
7. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational Oncology* [Internet]. 2021 Oct 1;14(10):101174. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936523321001662>.
8. Kanth P, Inadomi JM. Screening and prevention of colorectal cancer. *BMJ*. 2021 Sep 15;374:n1855.
9. Hryhorowicz S, Kaczmarek-Ryś M, Lis-Tanaś E, Porowski J, Szuman M, Grot N, et al. Strong Hereditary Predispositions to Colorectal Cancer. *Genes*. 2022 Dec 10;13(12):2326.
10. Sawicki T, Ruskowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers* [Internet]. 2021 Apr 22;13(9):2025 [cited 11 fev 2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8122718/>.
11. Miller Q, Saeed O, Mesa H. Clinical, Pathologic, and Molecular-Genetic Aspects of Colorectal Polyps. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2022 Apr;32(2):313–28.
12. Hemminki A. The molecular basis and clinical aspects of Peutz-Jeghers syndrome. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 1999 May;55(5):735–50.
13. Kozovska Z, Gabrisova V, Kucerova L. Colon cancer: Cancer stem cells markers, drug resistance and treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2014 Oct;68(8):911–6.
14. Aureliano W de A. Trajetórias Terapêuticas Familiares: doenças raras hereditárias como sofrimento de longa duração. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Sep 28];23:369–80. Available from: <https://www.scielo.br/j/csc/a/jz3TPMVKdg4FbbRzNRKTSBq/abstract/?lang=pt>.
15. de Cássia Gandini, Rita. Câncer de mama: consequências da mastectomia na produtividade. *Temas em Psicologia* 18.2 (2010): 449-456 [cited 11 fev 2023].
16. Afshar-Moghadam N, Eftekhari A, Emami M, Fesharakizadeh M, Ghasemi-basir H, Hashemi S, et al. Cancer problem in Peutz-Jeghers syndrome. *Advanced Biomedical Research*. 2013;2(1):35.
17. Invitae. [Internet]. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool [cited 11 fev 2023]. Disponível em <https://www.invitae.com/en>.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for patients: Colon Cancer. 2021.
19. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *American Journal of Gastroenterology*. 2021 Mar;116(3):458–79.
20. Scanduzzi MC de P, Camargo EB, Elias FTS. CÂNCER COLORRETAL NO BRASIL: PERSPECTIVAS PARA DETECÇÃO PRECOCE. *Brasília Médica*. 2019;56.
21. Pires ME de P, Mezzomo DS, Leite FMM, Lucena TM de, Silva J da Silva e, Pinheiro MJA, et al. Rastreamento do Câncer Colorretal: Revisão de literatura / Colorectal Cancer Screening: Literature Review. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021;4(2):6866–81.