

ADENOCARCINOMA COLORRETAL SINCRÔNICO EM PACIENTE COM POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR ATENUADA: RELATO DE CASO

SYNCHRONIC COLORECTAL ADENOCARCINOMA IN A PATIENT WITH ATTENUATED FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS: CASE REPORT

ARNALDO SERGIO NERIS PEREIRA¹, DÉBORA FERNANDES BARBALHO¹, JÉSSICA JEANNE DIAS¹,
LUCIANA MORELLI CALDEIRA², MARIA ONDINA MACHADO DINIZ¹

RESUMO

Tumores sincrônicos correspondem a 1,1 – 8,1% do número total de neoplasias colorretais. A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) possui associação descrita com câncer colorretal (CCR) sincrônico, diferentemente da Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA) em que tal associação não é bem estabelecida. O CCR sincrônico possui maior acometimento em um segmento único do cólon, principalmente no cólon esquerdo. Neste relato, descreve-se o caso de uma paciente de 67 anos que apresentou uma associação incomum: PAFA com CCR sincrônico (adenocarcinoma de ceco e reto inferior invadindo canal anal). Evoluiu bem após tratamento cirúrgico e quimioterapia adjuvante. Este estudo também destaca os locais de acometimento apresentados pela paciente, menos frequentes nos tumores sincrônicos, além de ressaltar a importância do diagnóstico precoce, uma vez que pode modificar a extensão da abordagem cirúrgica bem como o prognóstico do paciente.

DESCRITORES: NEOPLASIAS SINCRÔNICAS; CÂNCER COLORRETAL; POLIPOSE ADENOMATOSA DO CÓLON; COLONOSCOPIA.

SUMMARY

Synchronous tumors correspond to 1.1 - 8.1% of the total number of colorectal neoplasms. Familial Adenomatous Polyposis (FAP) has an association described with synchronous colorectal cancer (CRC), unlike Attenuated Familial Adenomatous Polyposis (AFAP) in which such association is not well established. The synchronous CRC has greater involvement in a single segment of the colon, especially in the left colon. In this report, we describe the case of a 67-year-old patient who presented an unusual association: AFAP with synchronous CRC (adenocarcinoma of the cecum and inferior rectum invading the anal canal). It evolved well after surgical treatment and adjuvant chemotherapy. This study also highlights the places of affection presented by the patient, less frequent in the synchronous tumors, besides highlighting the importance of early diagnosis, since it can modify the extent of the surgical approach as well as the prognosis of the patient.

KEYWORDS: SYNCHRONOUS NEOPLASMS; COLORECTAL CANCER; ADENOMATOUS POLYPOSIS COLI, COLONOSCOPY.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo de câncer mais comum, em nível mundial, e a quarta principal causa de mortalidade relacionada ao câncer.¹ No Brasil estimam-se, para cada ano do biênio 2018 – 2019, 17.380 novos casos de CCR em homens e 18.980 em mulheres.²

O CCR é dividido em esporádico (85% dos casos) e hereditário (cerca de 15%). Este subdivide-se em: síndrome da Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) e o câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC).³

O câncer sincrônico é definido como duas ou mais neoplasias distintas identificadas simultaneamente no mesmo paciente, ou um segundo tumor identificado até seis meses após o diagnóstico inicial; e não pode ser considerado metástase do tumor inicial.⁴

A PAF é uma desordem hereditária caracterizada pelo início precoce de múltiplos pólipos adenomatosos no cólon e no reto, também apresentando várias manifestações extracolônicas. A maioria dos pacientes desenvolve CCR com 35 a 40 anos de idade (caso não sejam submetidos à colectomia total

1 - Discentes do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

2 - Médica docente do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

profilática), o que representa, aproximadamente, 1% de todos os casos.⁵ Trata-se de uma síndrome autossômica dominante causada por uma mutação heterozigótica germinativa no gene APC. Mutações de “de novo” no gene APC têm sido descritas em 15 a 20% dos pacientes que não têm histórico familiar, mas que exibem mosaïcismo. Isso indica que a história familiar pode nem sempre ser sugestiva no diagnóstico.⁶

Cerca de 8% dos pacientes com PAF apresenta um fenótipo diferente, a Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA). Nesta os pacientes têm menos de 100 pólipos, um início tardio dos adenomas colorretais e, provavelmente, um risco de CCR reduzido ao longo da vida. Comparados aos adenomas da PAF, os adenomas em pacientes com PAFA tendem a estar localizados proximalmente à flexura esplênica e apresentam uma configuração macroscópica bastante plana.⁶

Este estudo visa relatar um caso raro de uma paciente portadora de PAF atenuada (variante da PAF menos comum, e com risco reduzido de CCR) que desenvolveu um adenocarcinoma sincrônico de ceco e reto inferior. Ressalta-se sua importância devido à restrita quantidade de dados sobre as complicações da PAF atenuada. Este estudo também se propõe a avaliar a importância do diagnóstico precoce, o impacto deste na qualidade de vida do paciente e a comparar o CCR solitário e o sincrônico com dados da literatura.

RELATO DE CASO

Paciente E.M.O.A., sexo feminino, branca, 67 anos, casada, aposentada que foi encaminhada de unidade de pronto atendimento com quadro de dor abdominal intensa, inapetência e queda do estado geral. Referia quadro de fraqueza iniciado há seis meses, com piora progressiva. Nos últimos dois meses, relatou alteração do hábito intestinal, com aumento da frequência das evacuações, fezes diarreicas com muco, e episódios esporádicos de hematoquezia. Negava disfagia, hematêmese, melena, tenesmo e incontinência. Relatou perda de peso nos últimos seis meses, mas a paciente nem a acompanhante (filha) souberam quantificar.

Quanto aos antecedentes pessoais, a paciente apresentava HAS com diagnóstico há 5 anos. G5P2A3, menopausa aos 53 anos. Foi submetida a uma histerectomia total há 15 anos devido a um mioma submucoso.

Em relação aos antecedentes familiares, a mãe faleceu aos 77 anos (há três anos) por conta de um câncer de reto. O diagnóstico foi feito com a doença avançada (metástase hepática) e não havia polipose. O pai faleceu aos 71 anos, (há oito anos) devido a Infarto agudo do miocárdio. É a filha mais velha, e atualmente possui dois irmãos vivos (irmã mais nova morreu vítima de atropelamento). Nega outro histórico de neoplasia associada.

No que diz respeito aos hábitos de vida, foi tabagista por 45 anos (1 maço/dia) e parou há 04 anos. Negou etilismo.

Dieta balanceada, com quatro refeições diárias.

Ao exame físico apresentava-se em regular estado geral, fâcies atípica, mucosas hipocoradas (2+/4+), desidratada (+/4+), anictérica, acianótica, afebril.

Ausência de linfonodomegalia. Peso: 49kg; altura: 1,40m e IMC: 25 kg/m²; PA 110x70 mm de Hg, FC: 76 bpm. Ausculta cardíaca e respiratória normais. Abdome: plano, sem abaulamentos à inspeção, ruídos hidroaéreos presentes, e timpanismo à percussão. Espaço de Traube livre. Dor à palpação superficial e profunda em hipogástrio e fossa ilíaca direita. Ausência de massas palpáveis ou visceromegalia. O exame proctológico mostrava inspeção normal, porém o toque retal digital mostrou esfíncter anal normotônico, com presença de lesão ulcerada, plana, consistência endurecida, localizada em canal anal; além de sangue em dedo de luva.

Durante a internação a paciente foi tratada de forma conservadora, com realização de exames laboratoriais e de imagem a fim de complementar a investigação diagnóstica. O hemograma da admissão mostrava: hemácias de 3,23; hematócrito de 23%; hemoglobina de 7,6 g/dL; RDW 16,5 (com anisocitose) e plaquetas 368.000. Realizado transfusão de hemoconcentrados e suplementação de ferro, com melhora da hemoglobina para 11,6 g/dL.

A endoscopia digestiva alta realizada mostrou apenas pangastrite, sem outras alterações significativas. A colonoscopia revelou em canal anal uma lesão endurecida ao toque da pinça, com bordas elevadas e área central deprimida, medindo aproximadamente 1,5 cm. Encontrou-se também polipose colônica, sendo 9 pólipos em reto, 16 em cólon sigmoide, 6 em cólon descendente, 9 em cólon transverso e 1 em ceco; a maioria sésseis ou pediculados, medindo entre 0,4 cm e 0,7 cm cada. Além disso, havia em cólon ascendente uma lesão ulcerada e infiltrativa, friável ao toque, endurecida, com aproximadamente 4,0 cm de extensão longitudinal, ocupando 60% da circunferência.



Figura 1: lesão ulcero-infiltrativa em cólon ascendente.



Figura 2: lesão plana, com bordas elevadas e área central deprimida localizada em canal anal.

Com relação ao histopatológico, os resultados do cólon ascendente e canal anal revelaram se tratar de um adenocarcinoma; e os pólipos de cólon transverso: adenoma tubular com baixo grau de displasia.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax não apresentou alterações. A TC de abdome total evidenciou espessamento parietal concêntrico do cólon ascendente próximo à flexura hepática, associada à densificação dos planos adiposos circunjacentes e proeminência numérica de linfonodos mesentéricos regionais. Demais estruturas sem alterações.

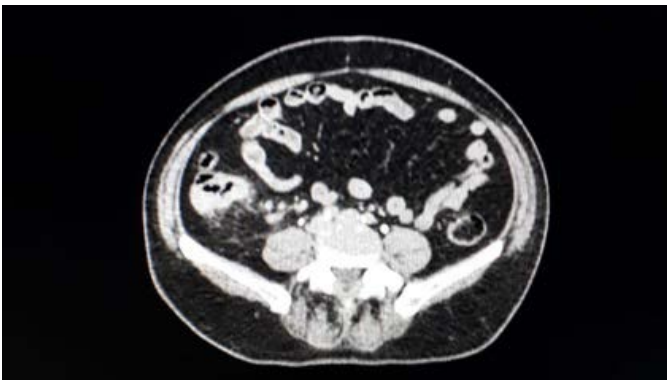


Figura 3: TC de abdome inferior evidenciando espessamento parietal do cólon ascendente, estendendo-se até o ceco, com densificação das gorduras adjacentes e linfonomegalia adjacente.

Após melhora clínica, a paciente recebeu alta e foi encaminhada para um serviço especializado em oncologia. Foi submetida a um tratamento cirúrgico. Foi realizado proctocolectomia total, com linfadenectomias peritumorais, reconstrução perineal com retalho miocutâneo e ileostomia terminal. Os achados intraoperatórios mostravam um tumor na topografia do ceco, infiltrando parede de íleo terminal; polipose atenuada de cólon e tumor de reto inferior invadindo canal anal. Ausência de implantes peritoneais ou

hepáticos. Paciente teve evolução adequada e recebeu alta no 4º dia pós-operatório.

O anatomopatológico da peça cirúrgica do ceco tinha 4,4 cm X 1,0 cm, aspecto vegeto-infiltrante, invadindo até a subserosa e íleo terminal, com diagnóstico de adenocarcinoma padrão tubular, baixo grau (moderadamente diferenciado), margem mais próxima do tumor: 1,4 cm (íleo). A peça do reto inferior media 1,6 X 0,9 cm, invadindo até a subserosa, com diagnóstico de adenocarcinoma padrão viloso, alto grau (pouco diferenciado). Linfonodos peritumorais, margens proximal, distal e radial: livres de neoplasia.



Figura 4: Peça cirúrgica de proctocolectomia com lesão de ceco invadindo íleo terminal.



Figura 5: Peça cirúrgica de proctocolectomia com lesão em reto inferior.

O estadiamento para o tumor de ceco foi T4aN0M0, estadio IIB. Para o tumor de reto inferior T3N0M0, estadio IIA.

Em continuidade ao tratamento, paciente realizou quimioterapia adjuvante com 8 ciclos de Capecitabina, que teve seis meses de duração. A dosagem do antígeno carcinoembrionário (CEA) intraoperatório foi de 1,41 e o dos últimos dois trimestres foram de 0,81 e 0,73; respectivamente. Atualmente, 9 meses após o tratamento cirúrgico, a paciente continua em seguimento, com avaliação clínica, realização de exames periodicamente (laboratoriais a cada 3 meses; e TC de tórax, abdome e pelve a cada 6 meses) e não apresentou nova alteração. Os irmãos da paciente foram encaminhados para consulta e realização de colonoscopia, mas todas se mostraram normais.

DISCUSSÃO

A etiopatogenia da PAFA não é completamente esclarecida, porém as mutações APC e em MUTYH são responsáveis pela maioria das famílias com casos de PAFA.⁷ Geralmente, apenas um indivíduo é afetado em uma família, como aconteceu neste caso relatado.⁸

Para os pacientes dos grupos das poliposes adenomatosas familiares, o início da triagem com colonoscopia é recomendado a partir da puberdade ou quando existir sintomas de alarme como dor abdominal, sangramento retal ou diarreia crônica.⁹ Além disso, considerando o histórico familiar da paciente para CCR (mãe), a paciente deveria ter sido submetida a uma colonoscopia de triagem aos 45 anos, o que poderia ter antecipado o diagnóstico e levaria a um melhor prognóstico da doença.¹⁰

Em relação ao CCR, dados de vários estudos indicam que os tumores sincrônicos correspondem a 1,1 – 8,1% do número total de neoplasias colorretais.¹¹

Acredita-se que os carcinomas sincrônicos do cólon desenvolvam-se a partir de uma combinação de fatores ambientais e genéticos, assim como doenças associadas. Entre elas está a retocolite ulcerativa, uma doença que, juntamente com a PAF, corresponde a 10% dos tumores sincrônicos colorretais.¹² Outros fatores de risco sugeridos para o CCR sincrônico são: idade avançada, sexo masculino, câncer hereditário, hipertensão e cirrose hepática.¹³

Observa-se um maior risco de tumores sincrônicos em idosos, com idade superior a 75 anos.¹⁴ O CCR sincrônico é visto mais frequentemente nos homens. Também demonstrou-se que, quando comparado ao CCR solitário, o sincrônico apresentou maior proporção entre homens/mulheres.¹¹ A paciente do caso relatado era do sexo feminino, com idade inferior a 75 anos.

Em um grande estudo de 1995 a 2016, de Chin et al, dos 17.093 pacientes com CCR, 960 (5,6%) apresentaram CCR sincrônico. A localização principal do tumor primário era no reto, representando 38,3% dos casos, seguido de 36,8% no cólon esquerdo e 24,9% no cólon direito. A presença do CCR sincrônico em um único segmento foi de 55% (14,1% no cólon direito, 22,4% no cólon esquerdo e 18,5% no reto). Já os 45% restantes foram divididos em dois ou três segmentos: 13,0% no cólon direito e esquerdo, 9,4% no cólon direito e reto, 21,0% no cólon esquerdo e reto; e 1,6% nos três segmentos.¹³

Outro estudo de 2008 a 2013, de Bos et al, dos 41.060 pacientes com CCR, 1969 (4,8%) tinham CCR sincrônico. Considerando o grupo de dois tumores sincrônicos (1865 casos - 95%), o tumor primário tinha maior localização no cólon descendente (31%) seguido do cólon ascendente (27%), reto (22%) e cólon transversal (15%). A associação das duas neoplasias foi maior no mesmo segmento: cólon descendente

(19%) e cólon ascendente (13%). Reto e cólon ascendente representaram 6% dos casos.¹⁵

No presente estudo, a paciente do caso relatado apresentava a associação incomum de tumor primário de ceco e segunda lesão em reto inferior. Além disso, na PAFA, considerada condição rara, de acordo com a literatura, o local de maior concentração dos adenomas é a região colônica proximal à flexura esquerda do cólon. Este achado não condiz com o que foi encontrado no caso relatado, que apresenta ao todo 41 pólipos, sendo 10 proximais e 31 distais à flexura esquerda, sobretudo em cólon sigmoide.

A escolha cirúrgica depende se o acometimento ocorre em um segmento apenas, ou em locais distantes. As principais opções cirúrgicas incluem: colectomia subtotal com anastomose ileorretal (principalmente na PAFA, na qual há relativa preservação do reto) ou proctocolectomia total com ileostomia, como foi realizado no caso relatado.¹⁶

A diferença do prognóstico dos pacientes com CCR sincrônico quando comparado ao CCR solitário não é bem estabelecida na literatura. A variação dos resultados é explicada provavelmente pelos diferentes tamanhos de amostra e duração do acompanhamento.¹² No entanto, um prognóstico ruim dos sincrônicos está associado principalmente com metástase à distância, fato relativamente frequente nestes casos.¹⁷

As taxas de sobrevida esperadas de 5 anos de pacientes afetados por CCR sincrônicos também ainda são controversas. Enquanto um estudo encontrou uma maior sobrevida em pacientes com CCR sincrônico, outros demonstraram que pacientes com tumores únicos de cólon são mais propensos a sobreviver.^{19,20}

Apesar de ainda não existir uma estratégia ideal de seguimento pós-tratamento dos pacientes com CCR objetivando o risco de recorrência, está bem estabelecido que existe benefício em se realizar um acompanhamento com dosagem sérica de CEA ou tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve; mesmo que a combinação destas duas estratégias quando comparadas isoladamente não mostre diferença significativa.²¹

O CCR sincrônico em associação com PAF atenuada é um caso incomum, principalmente quanto aos locais de acometimento: ceco e reto inferior. A colonoscopia é o método ideal para o diagnóstico inicial em pacientes com fatores de risco para neoplasias colorretais e síndromes polipoides.

A identificação precoce do CCR sincrônico é fundamental uma vez que pode modificar a extensão do procedimento cirúrgico. A localização do CCR sincrônico é mais comum em um único segmento, predominando no cólon esquerdo. O diagnóstico tardio favorece a progressão das lesões, levando a um câncer avançado, reduzindo assim a probabilidade de cura no tempo de detecção.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018- Incidência de câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA. 2017. p. 130.
3. Cotti G, Santos F, Sebastianes F, Habr-Gama A, Seid V, Martino R. Genética do câncer colorretal. *Rev Med (São Paulo)*. 2000;79(24):45-64.
4. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 1932;16:1358-414.
5. Ma H, Brosens L, Offerhaus G, Giardiello F, de Leng W, Montgomery E. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology*. 2018;50(1):49- 59.
6. Kanth P, Grimmert J, Champine M, Burt R, Samadder NJ. Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(10):1509-25.
7. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, Weiss MM, Mathus-Vliegen EM, Morreau H, Breuning MH, Wijnen JT, Tops CM, Vasen HF. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clinical Genetics Clin Genet*. 2007 May; 71(5):427-33.
8. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, Samowitz WS, Spirio LN, Kerber RA, Kuwada SK, Neklason DW, Disario JA, Lyon E, Hughes JP, Chey WY, White RL. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 2004 Aug; 127(2):444-51.
9. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb;110(2):223-62.
10. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, Etzioni R, McKenna MT, Oeffinger KC, Shih YT, Walter LC, Andrews KS, Brawley OW, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Siegel RL, Wender RC, Smith RA. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jul;68(4):250- 281.
11. King-Yin Lam A, Sze-Yan Chan S, Leung M. Synchronous colorectal cancer: Clinical, pathological and molecular implications. *World J Gastroenterol* 2014; 20(22): 6815-6820.
12. Lam AK, Carmichael R, Gertraud Buettner P, Gopalan V, Ho YH, Siu S. Clinicopathological significance of synchronous carcinoma in colorectal cancer. *The American Journal of Surgery*. 2011;202(1):39-44.
13. Chin C-C, Kuo Y-H, Chiang J-M. Synchronous colorectal carcinoma: predisposing factors and characteristics. *Colorectal Dis*. 2019 Apr;21(4):432-440.
14. Latournerie M, Jooste V, Cottet V, Lepage C, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and prognosis of synchronous colorectal cancers. *Br J Surg* 2008; 95: 1528-1533.
15. Bos ACRK, Matthijsen RA, van Erning FN, van Oijen MGH, Rutten HJT, Lemmens VEPP. Treatment and outcome of synchronous colorectal carcinomas: a nationwide study. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:414-421.
16. Kayaalp C, Ifiik S, Akbaba S, Neffiar G, Oymaci E, Seven C. Restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis coexisting with colorectal cancer. *Turkish J Gastroenterol*. 2005;16(1):44-7.
17. Noshio K, Kure S, Irahara N, Shima K, Baba Y, Spiegelman D, Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Fuchs CS, Ogino S. A prospective cohort study shows unique epigenetic, genetic, and prognostic features of synchronous colorectal cancers. *Gastroenterology* 2009;137:1609-1620.e1-3.
18. Copeland EM, Jones RS, Miller LD. Multiple colon neoplasms. Prognostic and therapeutic implications. *Arch Surg* 1969;98:141-143.
19. Oya M, Takahashi S, Okuyama T, Yamaguchi M, Ueda Y. Synchronous colorectal carcinoma: clinico-pathological features and prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:38-43.
20. Enker WE, Dragacevic S. Multiple carcinomas of the large bowel: a natural experiment in etiology and pathogenesis. *Ann Surg* 1978;187:8-11.
21. Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, George S, Mant D. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311: 263- 270.