Câncer colorretal: a importância da história familiar

Colorectal cancer: the importance of family history

HECTOR YURI CONTI WANDERLEY – Médico Geneticista. Professor de Imunologia do Departamento de Patologia da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, e aluno de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Gastroenterológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.
PATRICIA ASHTON-PROLLA – Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS. Médica Geneticista, Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA, Professora Colaboradora do Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.
JOÃO CARLOS PROLLA – Doutor em Medicina/Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS. Professor Colaborador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Gastroenterológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e Programa de Pós-Graduação em Ciências Gastroenterológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS.

✉ Endereço para correspondência:
Hector Yuri Conti Wanderley
Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Santa Cecília
90035-903 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 2101-8011 Fax: (51) 2101-8010
💻 hectoryuri@gmail.com

RESUMO

O câncer colorretal (CCR) é um dos tumores mais freqüentes em nosso meio. Há medidas de rastreamento eficazes para sua prevenção e seu prognóstico depende muito do estágio ao diagnóstico. A história familiar (HF) é um fator de risco determinante, sendo que cerca de 20-30% dos indivíduos com CCR apresentam HF positiva e 5-10% têm uma síndrome hereditária de predisposição ao CCR, aumentando significativamente o risco vital de desenvolverem CCR e outros tumores. A falha em identificar tais indivíduos pode levar a sérias conseqüências para a sua saúde e a de seus familiares. O objetivo desta revisão é alertar os profissionais de saúde sobre a importância da HF nos indivíduos com CCR como fator de risco e discutir as principais abordagens necessárias para avaliação, estratificação de risco e manejo apropriado desses pacientes e seus familiares. A identificação de indivíduos com risco aumentado para CCR devido a HF ou síndrome hereditária de predisposição ao CCR começa com o registro de uma HF acurada e detalhada, tentando especificar principalmente os tipos de tumor, idades ao diagnóstico, localização e confirmação da informação por meio de laudos ou relatórios médicos. Com tal medida, indivíduos e famílias selecionados podem ser encaminhados para protocolos de rastreamento intensificado, aconselhamento genético, avaliações genéticas, cirurgias e outras intervenções que podem evitar o desenvolvimento de CCR e/ou proporcionar sua identificação precoce, diminuindo efetivamente o risco cumulativo vital de desenvolver CCR.

UNITERMOS: Câncer Colorretal, Registros Médicos, Genética Médica.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is one of the most frequent malignancies around the world, has effective screening and prevention strategies and its prognosis largely depends on the stage at diagnosis. Family History (FH)of CRC is an important risk factor; approximately 20-30% of individuals diagnosed with CRC have a positive FH and 5-10% fulfill criteria for hereditary CRC syndromes, conditions that significantly increase the cumulative lifetime risk of developing CRC. Failure to identify such high-risk individuals may lead to serious consequences for their health and that of their relatives. The purpose of this review is to alert health care professionals of the importance of FH in subjects with CRC and discuss the main strategies for risk assessment, risk stratification and appropriate management of these patients and their relatives. The identification of individuals at increased risk for CRC due to positive FH of cancer or due to the diagnosis of an hereditary CRC syndrome begins with recording an accurate and detailed FH, which includes description of the tumor types, ages at diagnosis, location and confirmation of the diagnosis with pathology reports, medical records and/or death certificates. With this strategy, selected high-risk individuals and families may me referred to intensified screening programs, genetic counseling, genetic risk assessment, and other risk-reducing interventions, which may prevent the development of CRC and other tumors and/or result in early detection, effectively reducing the lifetime risk, as well as morbidity and mortality associated with the disease.

KEYWORDS: *Colorectal Neoplasms, Medical Records, Genetics Medical.*

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é a quarta neoplasia maligna mais freqüente no mundo e o segundo tumor em freqüência nos países desenvolvidos, somando cerca de 945 mil casos novos por ano. No Brasil é o quarto tumor mais freqüente nas mulheres e o quinto nos homens, e a região Sul apresenta a maior incidência do país: 22 casos em 100.000 indivíduos (1).

A história familiar (HF) de CCR é um fator de risco importante, já determinado por diversos estudos. Conforme revisado por Noe e cols. (2), cerca de 20%-30% dos indivíduos com CCR apresentam HF positiva e 5-10% têm uma síndrome hereditária de predisposição a tumores que aumenta significativamente o risco cumulativo vital para CCR (3, 4). A falha em identificar esses indivíduos pode levar a sérias conseqüências para a sua saúde e a de seus familiares (5).

O prognóstico do CCR é altamente dependente do seu estágio ao diag-

Recebido: 21/11/2007 – Aprovado: 22/11/2007

20-144-câncer colorretal a importância da história.pmd 70 4/4/2008, 14:45

nóstico. A taxa de sobrevida é maior que 90% em 5 anos para os tumores diagnosticados e tratados em estágio inicial, porém somente 5% nos casos de doença avançada, fazendo com que o diagnóstico precoce do CCR seja de fundamental importância (6). O rastreamento para CCR é eficaz em diminuir a sua incidência e mortalidade, devido ao diagnóstico precoce, tanto na população em geral quanto em indivíduos com risco aumentado devido a HF positiva. Em indivíduos com HF positiva, as recomendações de rastreamento devem ser intensificadas de acordo com o risco identificado (7).

OBJETIVOS

Esta revisão tem como objetivo alertar os profissionais de saúde sobre a importância da HF nos indivíduos com câncer colorretal como fator de risco e discutir as principais abordagens necessárias para avaliação, estratificação de risco e manejo apropriado desses pacientes e seus familiares.

Síntese dos dados

Registro da HF

A HF é um dado obrigatório da anamnese, porém somente cerca de 40% dos prontuários têm alguma referência sobre a HF de câncer, em especial do CCR. Mesmo quando há registro positivo, os dados obtidos freqüentemente são insuficientes para gerar estimativas de risco adequadas para o indivíduo e sua família (8, 9). Um registro adequado da HF de CCR é o ponto de partida para identificar indivíduos e famílias com risco aumentado para CCR e propor um manejo diferenciado (8, 10).

Os principais pontos para um registro adequado da HF de indivíduos com CCR são:

– obter informações sobre no mínimo três gerações da família, por escrito ou confeccionando heredograma (preferido); para maiores informações sobre a construção de um heredograma, consultar a referência (11);

– registrar o nome e a idade de todos os indivíduos;

– registrar a etnia da família, visto que algumas populações, por exemplo, os judeus Ashkenazi, apresentam maior risco de CCR;

– registrar história de consangüinidade (algumas síndromes de predisposição ao câncer colorretal apresentam herança autossômica recessiva);

– registrar nos indivíduos com CCR: idade ao diagnóstico, idade atual ou do falecimento, localização do tumor (por exemplo, cólon ascendente), tipo histológico, presença de tumores sincrônicos ou metacrônicos, outros tumores extracolônicos, local onde realizou tratamento;

– registrar presença de indivíduos que possuam outro tumor, benigno ou maligno, colônico ou extracolônico;

A confirmação dos casos de câncer na família, colônico ou extracolônico, através de laudo de exame anatomopatológico, atestado de óbito ou relatório médico, é de fundamental importância para definir a HF, já que muitas vezes o tipo de câncer é erroneamente relatado por indivíduos leigos (12).

Estratificação do risco de acordo com a HF de CCR

O próximo passo após a coleta da HF é definir se o indivíduo e sua família têm risco aumentado para desenvolver CCR em relação à população. Algumas características que sugerem uma síndrome hereditária de predisposição a tumores, ou seja, alto risco de desenvolver CCR em relação à população, estão descritas na Tabela 1. A presença de uma ou mais dessas características sugere a presença de uma mutação em gene de alta penetrância relacionado ao CCR e constituem indicação para avaliação em serviço especializado com médico geneticista com experiência em câncer familial (3, 13). O Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre é um dos centros cadastrados da Rede Nacional de Câncer Familial (RNCF) e dispõe de ambulatório para avaliação e seguimento de pacientes com alto risco de CCR hereditário. Para informações sobre outros centros disponíveis no Brasil, consultar a página da RNCF no endereço eletrônico: http://www.inca.gov.br/cancer_familial/.

As principais síndromes hereditárias de predisposição ao CCR são a síndrome de Lynch (SL) e a polipose adenomatosa familiar (PAF) (14).

A SL é causada por mutações germinativas nos genes de reparo do DNA: *MLH1, MSH2, MSH6, PMS1* e *PMS2* e tem um padrão de herança autossômico dominante. As principais características clínicas da SL são: CCR em idade precoce, média de 44 anos ao diagnóstico, predomínio de tumores em cólon direito, com crescimento rápido, tipo histológico com predomínio de adenocarcinoma mucinoso,

Tabela 1 – Características que sugerem uma síndrome hereditária de predisposição ao CCR

CCR em idade precoce, antes dos 45 anos
Adenomas acima de 2 cm, diagnosticados antes dos 40 anos
Múltiplos CCR, sincrônicos ou metacrônicos em um mesmo indivíduo
Múltiplos tumores primários, colônicos ou extracolônicos, em um mesmo indivíduo
Dez ou mais adenomas durante a vida, com ou sem a presença de HF de CCR
Múltiplos indivíduos com CCR na mesma família
Várias gerações afetadas com CCR na mesma família
Mútiplos indivíduos com tumores extracolônicos na mesma família, tais como endométrio, ovário, mama e estômago

Referência (3)

20-144-câncer colorretal a importância da história.pmd 71 4/4/2008, 14:45

múltiplos tumores e presença, na família, de tumores extracolônicos, incluindo: tumores de endométrio, ovário, gástricos e uroteliais. O diagnóstico é clínico, por meio dos critérios de *Amsterdam, Amsterdam* II e *Amsterdam* modificado; este atualmente é o mais utilizado, já que engloba a presença de tumores extracolônicos. Os critérios de diagnóstico clínico são descritos na Tabela 2 e o diagnóstico também pode ser confirmado laboratorialmente, com análise imunoistoquímica das proteínas do complexo de reparo do DNA, pesquisa de instabilidade de microssatélites e/ou seqüenciamento gênico. Além desses critérios de diagnóstico clínico da SL, posteriormente, foram desenvolvidos os critérios de *Bethesda* e *Bethesda* modificado, sendo que este último também engloba presença de tumores extracolônicos (Tabela 3). Os critérios de Bethesda são usados para indicação de testes laboratoriais de rastreamento para SL em situações de alta suspeita clínica, visto que algumas famílias com mutações nos genes de reparo do DNA não preenchem os critérios clássicos de *Amsterdam* (10, 14-17).

A PAF também tem herança autossômica dominante; é causada por mutações no gene *APC* e tem como principal característica clínica o surgimento de múltiplos pólipos colorretais em torno dos 10-12 anos de idade e evolução quase que inevitavelmente para o CCR em torno dos 40 anos, caso não seja realizada colectomia profilática. Além do CCR, os indivíduos com PAF apresentam risco aumentado para outros tumores extracolônicos, tais como: câncer de intestino delgado, tumores desmóides, câncer de tireóide e suprarenal. O diagnóstico é clínico, pela identificação de 100 ou mais pólipos adenomatosos em sua apresentação clássica e molecular pela identificação de mutações germinativas no gene APC (18, 19).

Os demais indivíduos que apresentam HF positiva para CCR porém onde não foi diagnosticada nenhuma síndrome hereditária de predisposição ao CCR são classificados como de risco moderado em relação à população. Acredita-se que tais indivíduos possuam mutações em genes de baixa penetrância ao CCR ou em genes de alta penetrância com penetrância incompleta, associados a fatores ambientais. O risco da população em geral de desenvolver CCR ao longo da vida é cerca de 6%, ou seja, 1 em cada 18 indivíduos. Na Tabela 4 são descritos os riscos relativos para CCR de acordo com a HF (2, 12, 20).

Tabela 2 – Critérios para o diagnóstico clínico da SL

Amsterdam Sensibilidade: 61% Especificidade: 67%	Famílias com três casos de CCR em que dois dos indivíduos afetados são parentes em 1.º grau do terceiro; e famílias com casos de CCR em no mínimo duas gerações; e famílias com um caso de CCR diagnosticado antes dos 50 anos de idade; e exclusão do diagnóstico de PAF.
Amsterdam modificado Sensibilidade: 72% Especificidade: 50%	(1) Se a família for muito pequena, pode ser considerada critério a presença de dois afetados parentes em primeiro grau; deve haver pelo menos duas gerações afetadas e um ou mais casos de CCR devem ter sido diagnosticados antes dos 55 anos de idade, OU (2) Em famílias com dois parentes em primeiro grau afetados com CCR, a presença de um terceiro familiar com câncer de endométrio ou outra neoplasia de diagnóstico precoce é suficiente.
Amsterdam II Sensibilidade: 78% Especificidade: 61%	Três familiares com neoplasia associada a SL, sendo um parente em primeiro grau dos outros dois, envolvendo pelo menos duas gerações e com um ou mais casos diagnosticados antes dos 50 anos de idade.

Referências (10, 14-17, 21)

Tabela 3 – Critérios para indicação de avaliação laboratorial para SL

Bethesda Sensibilidade: 94% Especificidade: 25%	(1) Indivíduos que preenchem os critérios de Amsterdam; (2) indivíduos com 2 tumores associados a SL (colônicos ou extracolônicos) (3) indivíduos com CCR e um parente de 1.º grau com tumor colônico e/ou extracolônico associado a SL e/ou adenoma colorretal (tumor diagnosticado antes dos 45 e adenoma antes dos 40 anos de idade); (4) indivíduos com um ou mais casos de CCR ou de endométrio diagnosticados antes dos 45 anos de idade; (5) indivíduos com CCR proximal e padrão histopatológico pouco diferenciado (ou tipo "anel de sinete") antes dos 45 anos de idade; (6) indivíduos com adenomas diagnosticados antes dos 40 anos de idade.
Bethesda modificado Sensibilidade: 94% Especificidade: 25%	(1) Indivíduos com CCR diagnosticado antes dos 50 anos; (2) indivíduos com CCR e MSI positiva diagnosticados antes dos 60 anos; (3) indivíduos com CCR e um ou mais parentes de 1º grau com tumor colônico e/ou extracolônico associado a SL, e um dos tumores com diagnóstico antes dos 50 anos; (4) indivíduos com CRC e dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com CRC ou tumor colônico e/ou extracolônico associado a SL, independente da idade.

Referências (10, 14-17, 21)

20-144-câncer colorretal a importância da histó72.pmd 4/4/2008, 14:45

Tabela 4 – Risco relativo (RR) para CCR de acordo com a HF

HF	RR
Um familiar de 1º grau com CCR antes dos 45-50 anos	3.17 – 5.37
Um familiar de 1º grau com CCR acima dos 50 anos	1.90 – 2.40
Dois ou mais familiares de 1º grau com CCR, independente da idade	2.75 – 5.70

Referências (2, 12, 20)

Estratificação do rastreamento para CCR de acordo com a HF

Os indivíduos com suspeita de síndrome hereditária de predisposição ao CCR devem ser encaminhados para serviços especializados para realização de confirmação diagnóstica, aconselhamento genético, acompanhamento multidisciplinar e seguimento de protocolo de rastreamento intensivo para CCR e tumores extracolônicos, variável para cada síndrome (8, 9, 10).

Os pacientes com risco moderado para CCR pela HF em relação à população devem seguir as seguintes recomendações:

– Em caso de um familiar de 1º grau com CCR antes dos 60 anos ou dois familiares de 1º grau com CCR independente da idade: realizar avaliação colonoscópica a cada 5 anos, a partir dos 40 anos ou 10 anos antes da idade ao diagnóstico do tumor mais precoce na família, qual vier primeiro.

– Em caso de um familiar de 1º grau com CCR após os 60 anos ou dois familiares de 2º grau com CCR independente da idade: realizar avaliação de rastreamento para CCR conforme orientações para a população em geral, descritas no parágrafo abaixo, porém iniciando aos 40 anos ao invés de aos 50 anos (2, 15, 20).

Para indivíduos da população em geral, ou seja, sem história familiar de CCR ou outro fator de risco, o rastreamento indicado para CCR deve ser iniciado aos 50 anos, seguindo uma das seguintes opções: pesquisa de sangue oculto fecal anual, pesquisa de sangue oculto fecal anual combinado com retossigmoidoscopia flexível (RSC) a cada 5 anos, enema baritado de duplo contraste a cada 5 anos ou colonoscopia a cada 10 anos (2, 20).

CONCLUSÃO

A identificação de indivíduos com risco aumentado para CCR devido a HF ou síndrome hereditária de predisposição ao CCR começa com o registro de uma HF acurada e detalhada, tentando especificar principalmente os tipos de tumores, idade ao diagnóstico, localização e confirmação da informação por meio de laudos ou relatórios médicos. Com tal medida, indivíduos e famílias selecionadas podem ser encaminhados para protocolos de rastreamento intensificado, aconselhamento genético, avaliações genéticas, cirurgias e outras intervenções que podem evitar o desenvolvimento de CCR e/ou proporcionar sua identificação precoce, diminuindo efetivamente o risco cumulativo vital de desenvolver CCR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estimativa 2006: Incidência de Câncer no Brasil, disponível no endereço: www.inca.gov.br/estimativa/2006/.
2. Noe M, Schroy P, Demierre MF, Babayan R, Geller AC. Increased cancer risk for individuals with a family history of prostate cancer, colorectal cancer, and melanoma and their associated screening recommendations and practices. Cancer Causes Control, 2007 "no prelo".
3. Kaz AM, Brentnall TA. Genetic testing for colon cancer. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2006; 3(12):670-9.
4. Vogelstein B. Genetic testings for cancer: the surgeons critical role. Familial colon cancer. J Am Coll Surg, 1999; 188(1):74-9.
5. Eberl MM, Sunga AY, Farrell CD, Mahoney MC. Patients with a Family History of Cancer: Identification and Management. J Am Board Fam Pract, 2005; 18:211-217.
6. de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. Nat Rev Cancer, 2004; 4(10):769-80.
7. Barrison AF, Smith C, Oviedo J, Heeren T, Schroy PC 3rd. Colorectal cancer screening and familial risk: a survey of internal medicine residents knowledge and practice patterns. Am J Gastroenterol, 2003; 98(6):1410-6.
8. Tyler CV Jr, Snyder CW. Cancer risk assessment: examining the family physicians role. J Am Board Fam Med, 2006; 19(5):468-77.
9. Slattery ML, Levin TR, Ma K, Goldgar D, Holubkov R, Edwards S. Family history and colorectal cancer: predictors of risk. Cancer Causes and Control, 2003; 14(9):879-887.
10. Lynch HT, Lynch JF. Hereditary cancer: family history, diagnosis, molecular genetics, ecogenetics, and management strategies. Biochimie, 2002; 84(1):3-17.
11. Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, OSullivan CK, Resta RG, Lochner-Doyle D et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors. Am J Hum Genet, 1995; 56(3):745-52.
12. Turnbull C, Hodgson S. Genetic predisposition to cancer, Clin Med. 2005; 5(5):491-8.
13. McGrath DR, Spigelman AD. Hereditary colorectal cancer: keeping it in the family—the bowel cancer story. Intern Med J, 2002; 32(7):325-30.
14. Sifri R, Gangadharappa S, Acheson LS. Identifying and testing for hereditary susceptibility to common cancers. CA Cancer J Clin, 2004; 54(6):309-26.
15. Burt R, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. Gastroenterology, 2005; 128(6):1696-716.
16. Lynch HT, Lynch JF. What the physician needs to know about Lynch syndrome: an update. Oncology, 2005; 19(4):455-63.
17. Davidson NO. Genetic testing in colorectal cancer: who, when, how and why. Keio J Med, 2007; 56(1):14-20.

20-144-câncer colorretal a importância da história.pmd 73 4/4/2008, 14:45

18. Rowley PT. Inherited susceptibility to colorectal cancer. Annu Rev Med, 2005; 56:539-54.
19. Järvinen HJ. Hereditary cancer: guidelines in clinical practice. Colorectal cancer genetics. Ann Oncol, 2004; 15 Suppl 4:iv127-31.
20. Ramsey SD, Yoon P, Moonesinghe R, Khoury MJ. Population-based study of the prevalence of family history of cancer: implications for cancer screening and prevention. Genet Med, 2006; 8(9):571-5.
21. Syngal S, Fox EA, Eng C, Kolodner RD, Garber JE. Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in *MSH2* and *MLH1*. J Med Genet, 2000; 37:641-645.

20-144-câncer colorretal a importância da história.pmd 74 4/4/2008, 14:45