

SÍNDROME DO CÂNCER FAMILIAR?

Familiar cancer syndrome?

Pedro Aurelio Ormonde do Carmo¹
Renato de Azevedo Sardinha²
José Américo da Cunha Costa³
Geraldo da Silva Venancio³
Edson Batista⁴

UNITERMOS: câncer; câncer do cólon; síndrome

UNITERMS: cancer; colon of cancer; syndrome

RESUMO

A Síndrome do Câncer Familiar foi descrita pela primeira vez em 1913 por Aldred S. Warthin, e melhor caracterizada por Henry T. Lynch na década de sessenta. A síndrome caracteriza-se pela ocorrência de câncer que se instala mais frequentemente nos cólons e secundariamente no endométrio; histologicamente, é do tipo adenocarcinomas, e seu desenvolvimento está condicionado a fatores genéticos.

Os autores analisam quatro pacientes, portadores de câncer do cólon, membros de uma família de sete irmãos. Três eram do sexo masculino e um do sexo feminino. Os tumores estavam localizados no cólon proximal, em dois pacientes, e os outros dois restantes no cólon distal. Histologicamente, eram adenocarcinomas e a idade média dos pacientes era de 46,5 anos. Descrevem ainda o quadro clínico, o diagnóstico, as formas de tratamento e a sobrevida.

Três pacientes foram tratados no Serviço de Cirurgia Geral dos Plantadores de Cana de Campos – RJ; e um na 6ª Enfermaria da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro.

Dos três irmãos restantes, dois (masculinos) encontram-se livres da doença e um (feminino) faleceu há mais ou menos dez anos com diagnóstico de "câncer do intestino", não confirmado pelos autores deste trabalho.

São descritas no homem várias síndromes transmitidas geneticamente, que se exteriorizam com múltiplas manifestações, mas tendo em comum lesões envolvendo o cólon, tais como: Polipose Familiar Hereditária, Síndrome de *Gardner*, Síndrome de *Turcot*, Síndrome de *Cronkhite-Canadá*. Todas estas condições apresentam polipose colônica¹.

Na Polipose Familiar Hereditária e na Síndrome de *Gardner*, há probabilidade de transformação dos pólipos em neoplasia maligna, no decurso da vida¹.

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital dos Plantadores de Cana de Campos (SCGHPCC) e Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Campos (F.M.C.)

- 1 Ex-residente do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital dos Plantadores de Cana de Campos; Membro Associado do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
- 2 Residente do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital dos Plantadores de Cana de Campos.
- 3 Chefe do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital dos Plantadores de Cana de Campos; Professor Titular de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina de Campos
- 4 Cirurgião Geral do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital dos Plantadores de Cana de Campos; Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões; Membro Associado da Sociedade Brasileira de Cólon-Proctologia; Professor Assistente da Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina de Campos

— Proibida a reprodução total ou parcial para fins comerciais

A Síndrome do Câncer Familiar caracteriza-se por ser transmitida geneticamente, e não está associada à presença de polipose múltipla, como fator predisponente ao aparecimento de câncer colônico^{2, 3, 6}.

A síndrome foi descrita pela primeira vez por **Aldred S. Warthin** em 1913⁹ e foi melhor caracterizada por **Henry T. Lynch** na década de sessenta. **Lynch**^{4, 5, 6, 7, 8} estabeleceu os seguintes critérios para designação de Câncer Familiar:

a) O diagnóstico de carcinoma precisa ser feito, no mínimo, em 25% dos parentes da primeira geração.

b) A maior freqüência de neoplasias malignas na família será de "adenocarcinomas" acometendo principalmente o cólon e secundariamente o endométrio.

c) Pode haver a presença de câncer em outros sítios anatômicos diferentes, numa freqüência maior do que na população geral.

d) Idade precoce para o ataque do câncer, quando comparada com a mesma variedade histológica que ocorre na população geral.

e) Neoplasias malignas primárias múltiplas podem ocorrer mais freqüentemente do que na população geral.

f) Modo de herança autossômica dominante.

A predileção da tumorigênese pelo cólon proximal (direito) pode ser, contudo, outro sinal clínico de uma predisposição genética para o câncer do cólon.

Na Síndrome do Câncer Familiar, a primeira geração tem aproximadamente 50% de risco para o desenvolvimento do câncer, e provavelmente o câncer ocorrerá no cólon ou no endométrio, embora outros sítios anatômicos possam também estar envolvidos³. **Lynch**⁶, baseado na análise de 316 casos de câncer do cólon em doze famílias, revelou a compatibilidade de 3% de risco de um segundo câncer primário em cada ano de sobrevivência após o ataque inicial. Se a sobrevivência após o câncer inicial for de 18 anos, o risco cumulativo de um segundo câncer primário excede 40%.

O risco para um terceiro câncer primário é maior do que o risco para um segundo câncer primário (6,9% versus 3% por ano de sobrevivência). Notavelmente, o risco acumulado para um terceiro câncer primário aproxima-se de 70% por doze anos de sobrevivência após o ataque de um segundo câncer primário (ver **Tabela 1**).

Baseado nos seus achados **Lynch** e cols.⁶ indicam que consideração cuidadosa deveria ser dada à extirpação total dos principais órgãos envolvidos na Síndrome do Câncer Familiar.

Tabela 1

| | Risco/Ano de sobrevivência | Risco cumulativo |
|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Para um segundo câncer primário | 3% | ± 40%/sobrevivida de dezoito anos |
| Para um terceiro câncer primário | 6,9% | ± 70%/sobrevivida de doze anos |

PACIENTES E MÉTODOS

Num período de seis anos (1974-1980), foram tratados no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital dos Plantadores de Cana de Campos, três irmãos de uma família, portadores de câncer de cólon. A história familiar revelava a ocorrência de outra irmã portadora da mesma patologia, tratada na 6ª Enfermaria da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro.

Caso 1

M.R., homem de 44 anos, branco, casado, lavrador, natural de Campos. Internou-se em 23/10/74 no H.P.C. (prontuário 18238) com quadro de dor abdominal, de média intensidade, localizada no hipogástrio, acompanhada de constipação intestinal. Este quadro tinha uma evolução de 4 meses. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, com sinais vitais normais. O abdome apresentava massa palpável, localizada no flanco esquerdo, de ± 6 cm, móvel, dura e indolor. Dentre os exames complementares, os anormais eram: E.C.G. mostrando sobrecarga atrial esquerda; clister opaco, mostrando lesão estenosante no cólon descendente com distensão do cólon transverso. No dia 29/10/74, o paciente foi encaminhado ao centro cirúrgico, e durante a laparotomia foi encontrado um tumor do cólon descendente com invasão da serosa, presença de gânglios regionais comprometidos e líquido ascítico em pouca quantidade. Foram realizadas hemicolectomia esquerda, limpeza ganglionar ao nível da aorta, de ambas as ilíacas primitivas e da veia cava inferior, como também transversossigmoidostomia término-terminal. No 5º dia de pós-operatório apresentou quadro de obstrução intestinal, sendo reoperado e executada a desinvaginação simples de uma invaginação íleo-ileal com evolução pós-operatória sem anormalidades.

Laudo histopatológico (microscópico): "Adenocarcinoma indiferenciado infiltrante do cólon com carcinoma metastático indiferenciado nos gânglios regionais".

O paciente, atualmente, encontra-se assintomático com clister opaco de controle normal.

Caso 2

M.R.M., mulher de 51 anos, branca, casada, doméstica, natural de Campos. Internou-se em 9/5/77 na S.C.M.R.J. (prontuário 4397) com quadro de dor abdominal difusa acompanhada de diarreia, apesar de relatar ser constipada crônica. Ao exame físico apresentava-se com mucosas hipocoradas e hidratadas. O abdome era flácido, doloroso à palpação hipogástrica, sem massas palpáveis. Dentre os exames complementares, os anormais eram: hemograma apresentando 2.860.000 hts/mm³, Hg de 8,6 g%, e Htc de 26%; fezes apresentavam ovos de *Ascaris lumbricoides* e de *Trichuris trichiura*, e pesquisa de sangue oculto, positiva; clister opaco apresentando tumor em anel de guardanapo do cólon transverso. Em 18/5/77 foi encaminhada à laparotomia, tendo sido encontrado um tumor de cólon transverso com infiltração para o grande epíplon, linfonodos da cadeia da cólica direita palpáveis, hepatomegalia sem metástases. Foi realizada uma colectomia do transverso com omentectomia e anastomose término-terminal. Pós-operatório sem anormalidades.

Laudo histopatológico (microscópico): "Adenocarcinoma sem invasão dos linfonodos".

A paciente, no momento, encontra-se assintomática, com clister opaco de controle, sem alterações.

Caso 3

L.G.R., homem de 50 anos, branco, casado, lavrador, natural de Campos. Internou-se em 29/8/78 no H.P.C. (prontuário 30994) com quadro de dor abdominal ao nível de epigástrico, sem queimação, acompanhada às vezes de diarreia aquosa. Referia emagrecimento de ± 5 kg em um mês. Ao exame físico, apresentava-se com mucosas normocoradas e desidratadas +/4+. O abdome estava distendido, doloroso à palpação, dificultando a semiótica, com peristaltismo aumentado. Dentre os exames complementares, a única anormalidade foi encontrada no clister opaco, que evidenciou falha de enchimento ao nível do ceco, com irregularidades do contorno, distensão gasosa de alças do delgado (**Fig. 1**). Apresentou em regime pré-operatório, quadro de obstrução intestinal, caracterizado por vômitos, distensão abdominal e parada de eliminação de gases e fezes (**Fig. 2**). Em 8/9/78, foi encaminhado à laparotomia, sendo evidenciado tumor do ceco de ± 6 cm.

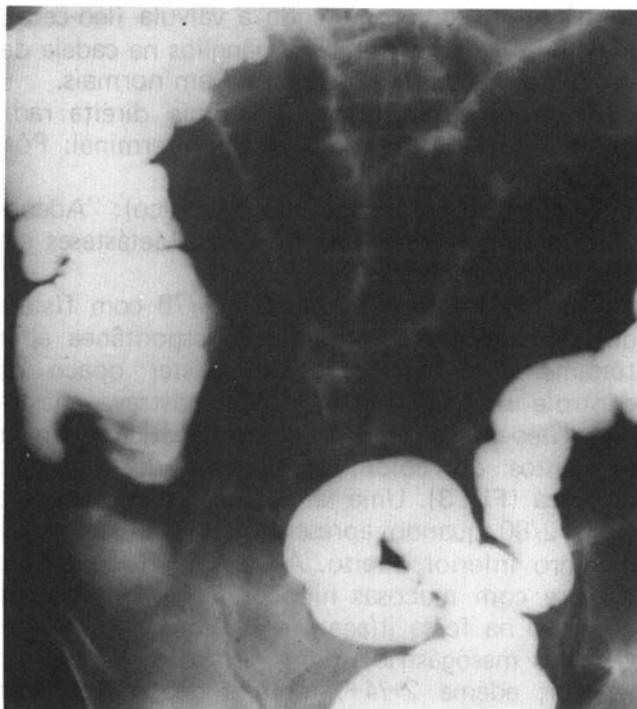


Fig. 1 – Falha de enchimento ao nível do ceco, com contornos irregulares.

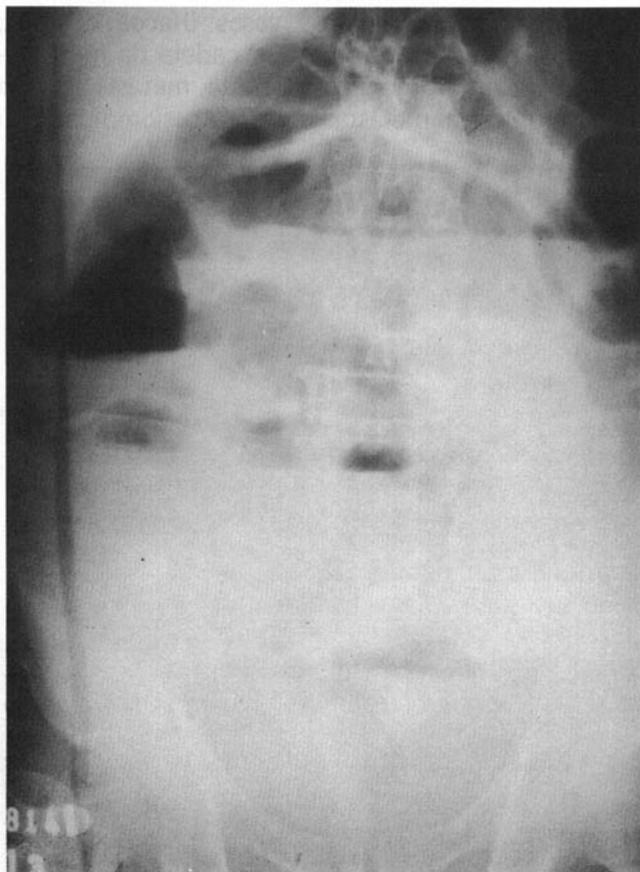


Fig. 2 – Obstrução intestinal. Níveis hidroaéreos e ausência de gás no reto.

de diâmetro, comprometendo a válvula íleo-cecal, com invasão da serosa e dos gânglios na cadeia da ileocólica. Os demais órgãos estavam normais.

Foram realizadas hemicolectomia direita radical e ileotransversostomia término-terminal. Pós-operatório sem anormalidades.

Laudo histopatológico (microscópico): "Adenocarcinoma mucossecretor do ceco. Metástases em gânglios linfáticos do meso".

Paciente reinternado em 20/10/78 com fístula de baixo débito com resolução espontânea após tratamento conservador. Um clister opaco de controle realizado em 26/6/79 mostrava anastomose íleo-cólica junto à flexura hepática e demais segmentos do cólon, sem sinais de patologia orgânica (**Fig. 3**). Uma terceira internação ocorreu em 6/2/80 quando apresentava dor e edema do membro inferior direito. Ao exame físico encontrava-se com mucosas hipocoradas +/4+; abdome doloroso na fossa ilíaca direita, com massa palpável no mesogástrio, dura, irregular, imóvel e indolor; edema 2+/4+, mole e depressível, sem sinais flogísticos, ao nível da raiz da coxa direita.

No dia 3/3/80 foi encaminhado à laparotomia, sendo encontrados: um tumor de ± 10 cm, ao nível do mesentério, aderido aos planos posteriores com compressão dos vasos ilíacos direitos; gânglios metastáticos em toda cadeia da mesentérica superior; tumor estenosante metastático do íleo terminal e metástases no retossigmóide. Foi

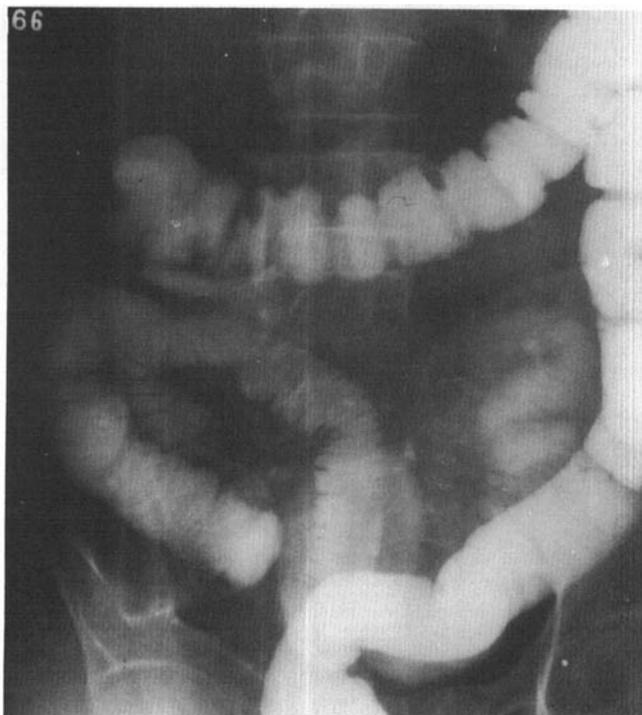


Fig. 3 – Clister opaco. Anastomose ileocólica junto a flexura hepática, sem anormalidades.

praticada a ressecção do tumor ileal com enteroanastomose término-terminal, e biópsia da massa mesentérica.

Laudo histopatológico (microscópico) da biópsia do tumor mesentérico: – Carcinoma indiferenciado metastático (células em anel de sinete).

Pós-operatório complicado resultando em êxito letal em 20/4/80.

Caso 4

S.R.F., homem de 41 anos, branco, casado, lavrador, natural de Campos. Internou-se em 25/2/80 no H.P.C. (prontuário 38581) com quadro de dor abdominal, tipo cólica, de média intensidade, localizada na fossa ilíaca esquerda, com evolução de 3 meses. Referia eliminação de muco e sangue e emagrecimento de 1 kg neste período. Ao exame físico, o abdome apresentava massa palpável na fossa ilíaca esquerda, indolor de ± 5 cm, móvel à palpação, não pulsátil. Dentre os exames complementares anormais, constava: fezes apresentando *Ascaris lumbricoides*; E.C.G. mostrando hemibloqueio anterior esquerdo; clister opaco evidenciando lesão infiltrante e estenosante do segmento distal do cólon descendente (**Fig. 4**).

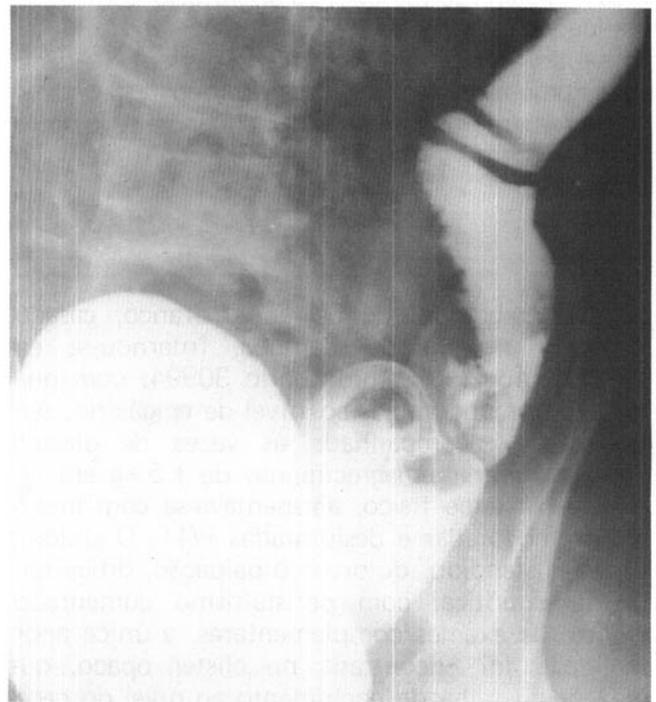


Fig. 4 – Clister opaco. Lesão infiltrante e estenosante do segmento distal do cólon descendente.

Em 11/3/80, foi encaminhado à laparotomia, tendo sido constatados um tumor de ± 6 cm com invasão até a serosa e a presença de gânglios regionais aumentados de tamanho. Foi executada

sigmoidectomia com anastomose término-terminal do cólon descendente ao reto.

Laudo histopatológico (microscópico): "Adenocarcinoma papilífero mucinoso, ulcerado, estendendo-se à serosa. Gânglios linfáticos sem neoplasia".

Pós-operatório sem anormalidades. Atualmente, apresenta-se em ótimo estado geral, assintomático, com clister opaco de controle sem anormalidades e se encontra em tratamento quimioterápico.

Outra irmã dos pacientes acima, falecida há 10 anos, foi tratada cirurgicamente no Hospital São José do Avai em Itaperuna — RJ, com diagnóstico de "câncer do intestino", não sendo incluída neste trabalho devido a impossibilidade de comprovação do diagnóstico correto, uma vez que os arquivos daquele hospital foram destruídos.

Os outros dois irmãos encontram-se assintomáticos e sem anormalidades no exame físico, revelando-se normal o estudo radiológico dos cólons.

DISCUSSÃO

Para o diagnóstico definitivo de Síndrome do Câncer Familiar, seria necessário levantar e identificar os antepassados diretos de duas gerações anteriores. Os ascendentes falecidos deveriam ter sua doença básica identificada, com confirmação histológica. Finalmente, constatar se ocorreu incidência maior de neoplasias, sobretudo de cólon ou endométrio.

A execução desta tarefa seria bastante difícil, considerando-se que estas pessoas estavam distribuídas em uma ampla região rural, que abrange várias cidades do norte fluminense, onde os meios de comunicação são precários.

Esta pesquisa não foi levada adiante, em virtude da maioria dos indivíduos ter falecido em ambientes residenciais, o que nos impossibilitou de obter um diagnóstico preciso e comprovação histopatológica da doença básica.

Por outro lado, consideramos relevante o fato de se constatar câncer de cólon em quatro irmãos, numa família composta de sete irmãos, sobretudo por estas neoplasias se instalarem numa idade mais precoce (média de idade 46,5 anos). O pico máximo da incidência do câncer de cólon na população geral ocorre em torno da 6ª década. É digno de nota ainda, que em dois pacientes os tumores estavam localizados no cólon proximal.

Não podemos atribuir ou afastar fatores etiológicos ambientais desconhecidos, capazes de causar uma incidência maior de câncer de cólon nesta família. Entretanto, em nosso hospital, o tumor

mais freqüente do tubo digestivo é o adenocarcinoma gástrico.

Nos pacientes com Síndrome de Câncer Familiar, que apresentem tumor no cólon, **Lynch** preconiza a retirada total do órgão, em virtude do risco cumulativo para o desenvolvimento de outra neoplasia no cólon residual. Nas pacientes de sexo feminino e no período pós-menopausa, recomenda a retirada do útero na mesma cirurgia.

Caso a Síndrome do Câncer Familiar se exteriorize inicialmente através de tumor do endométrio, a proposta de **Lynch** é retirar o cólon profilaticamente.

Não adotamos tal conduta, em virtude do diagnóstico de Síndrome do Câncer Familiar carecer de confirmação. A possibilidade de ocorrência de tal síndrome só foi levantada durante o tratamento do terceiro paciente. A conduta cirúrgica, por nós adotada, foi a clássica em neoplasias dos cólons, conforme foi relatada anteriormente.

Dos quatro pacientes operados, em dois a neoplasia estava no estágio C de **Dukes**. Um está vivo e assintomático, decorridos mais de seis anos da cirurgia, o outro foi ao êxito letal um ano e seis meses após a cirurgia. Os dois restantes, nos quais o tumor estava no estágio B, estão vivos e assintomáticos, decorridos mais de um e quatro anos da cirurgia respectivamente.

O diagnóstico de certeza de Síndrome do Câncer Familiar será confirmado ou não no futuro, pelo seguimento dos descendentes dos quatro pacientes e a constatação ou não, de incidência aumentada de neoplasias, principalmente de cólon ou endométrio.

CONCLUSÕES

1. A Síndrome do Câncer Familiar deverá ser suspeitada, diante da ocorrência elevada de câncer do cólon ou endométrio, nos membros de uma família, sobretudo quando se instalam numa faixa etária mais precoce.

2. O diagnóstico poderá ser confirmado mediante a constatação da incidência aumentada de neoplasias nos parentes diretos das gerações anteriores. É fundamental que a doença básica seja identificada através de exames histopatológicos.

3. Na suspeita de Síndrome do Câncer Familiar, os componentes da família, livres de tumores, deverão ser avaliados medicamente, em períodos não maiores que um ano, visando um diagnóstico precoce de neoplasia. Os indivíduos já portadores de neoplasias, após o tratamento inicial, devem ser acompanhados em períodos não superiores a seis meses, em virtude do risco de uma segunda neoplasia.

4. Uma vez confirmado o diagnóstico de Síndrome do Câncer Familiar, nos parecem corretos os procedimentos cirúrgicos propostos por Lynch.

SUMMARY

Familial Cancer Syndrome was related first time in 1913 by Aldred S. Warthin, and better characterized by Henry T. Lynch in the 70's. This syndrome is characterized by occurrence of cancer which is, most often, located in colon and, secondarily, in endometrium. Histologically, it belongs to adenocarcinoma type and its development is linked to genetical factors.

The authors analyse four patients with colonic cancer from a seven children family. Three were male and the other female. In two patients, tumors were localized in proximal colon. In the other two it occurred in distal colon. Histologically, tumors were classified as adenocarcinomas. Patients mean age was 46.5 The authors also describe the clinical features, diagnosis, therapeutic alternatives and survival rates.

Three patients were treated in Serviço de Cirurgia Geral do Hospital dos Plantadores de Cana — RJ. The other was treated in 6ª Enfermaria da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro.

Among the other three people, two (male) are now free from disease and the other (female) has died about ten years ago having had an "intestinal cancer" diagnosis, which has not been confirmed by the authors.

Agradecimentos:

1. Aos doutores Gilberto Luiz dos Santos Salgado, Paulo de Miranda Carneiro e Maron El Kik, pelo acompanhamento clínico dos pacientes operados.

2. Aos doutores Renan Catarina Tinoco e Ronaldo Surrage, por nos franquear os arquivos do Hospital São José do Avai em Itaperuna, e os da 6ª Enfermaria da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, respectivamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARABETY JT & FERNANDEZ LB — Tumores benignos do cólon e reto. *In: Gastroenterologia*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan (ed.), 536-551.
2. LAW IP, HERBERMAN RB, OLDHAM RK, BOUZONKIS J, HANSON SM & RHODE MC — Familial occurrence of colon and uterine carcinoma and of lymphoproliferative malignancies. *In: I. Clinical description. Cancer*, 39(3): 1224-8, Mar. 77.
3. LAW IP, HOLLINSHEAD AC, WHANG-PEUG J, DEAN JH, OLDHAM RK, HERBERMAN RB & RHODE MC — Familial occurrence of colon and uterine carcinoma and of lymphoproliferative malignancies. *In: II. Chromosomal and immunologic abnormalities. Cancer*, 39(3): 1229-36, Mar 77.
4. LYNCH HT — In Hereditary factors in carcinoma, 1967.
5. LYNCH HT, HARRIS RE, BARDAWIL WA, LYNCH PM, GUIRGIS HA, SWARTZ MJ & LYNCH JF — Management of hereditary site specific colon cancer. *Arch Surg*, 112(2).
6. LYNCH HT, HARRIS RE, LYNCH PM, GUIRGIS HA, LYNCH JF & BARDAWIL WA — Role of heredity in multiple primary cancer. *Cancer*, 40(4 suppl.): 1849-54, Oct. 77.
7. LYNCH HT, HARRIS RE, ORGAN Ch Jr., GUIRGIS HA, LYNCH JF, LYNCH PM & NELSON EJ — The surgeon, genetics and cancer control. *In: The Cancer Family Syndrome. Ann Surg*, 185(4): 435-40, Apr. 77.
8. LYNCH HT & LYNCH PM — Tumor variation in the Cancer Family Syndrome: ovarian cancer. *Am J Surg*, 138(3): 439-42, Sep. 79.
9. WARTHIN AS — Heredity with reference to carcinoma. *Arch Intern Med*, 12: 546, 1913.