

Ministério da Saúde



COORDENAÇÃO DE ENSINO

**Curso de aperfeiçoamento nos moldes Fellow em endoscopia digestiva onco-
lógica**

Tassiana Cardozo de Carvalho

Associação dos cânceres de mama e cólon - Um estudo retrospectivo

Rio de Janeiro

2017

Tassiana Cardozo de Carvalho

Associação dos cânceres de mama e cólon - Um estudo retrospectivo

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do Curso de aperfeiçoamento nos moldes Fellow em endoscopia digestiva oncológica

Orientadora: Dra. Maria Aparecida Ferreira

Rio de Janeiro

2017

Tassiana Cardozo de Carvalho

Associação dos cânceres de mama e cólon - Um estudo retrospectivo

Avaliado e Aprovado por:

Nome da orientadora: Dra. Maria Aparecida Ferreira

Ass. _____

Nome do avaliador: Dr. Alexandre Dias Pelosi

Ass. _____

Rio de Janeiro, ____/____/____.

Rio de Janeiro

2017

RESUMO

DE CARVALHO, Tassiana Cardozo. **Associação dos cânceres de mama e cólon - Um estudo retrospectivo.** Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2017.

Introdução: o câncer colorretal (CCR) é o quarto mais frequente em homens e o terceiro em mulheres, atrás apenas dos cânceres de pulmão, mama e próstata. As neoplasias epiteliais da mama são a causa mais comum de câncer em mulheres (excluindo-se o câncer de pele). Acredita-se que apenas cerca de 10% dos tumores de mama estejam ligados a mutações na linhagem germinativa. Diversos estudos buscam comprovar o aumento do risco de desenvolvimento de câncer colorretal em pacientes que tiveram câncer de mama, mas os resultados são controversos. A síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ao câncer colorretal foi descrita por Meijers-Heijboer et al de forma a associar a mesma às mutações no gene CHEK2 (checkpoint quinase do ciclo celular 2). O objetivo do estudo é analisar as características dos pacientes que tiveram ambos os cânceres de mama e colorretal, com o intuito de demonstrar a associação entre os dois tumores. Materiais e métodos: Análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes com câncer de mama e de cólon no registro do Hospital do Câncer, unidades HCl e HCIII, no período de 2006 a 2012. Resultados: Setenta e três pacientes foram incluídos no estudo e eram do sexo feminino. Das pacientes que tiveram os dois tumores, 51 tiveram o diagnóstico do câncer de mama antes do de cólon. Quinze pacientes tinham história de outros tumores, sendo o mais frequente o da mama contralateral. Das 51 pacientes que tiveram tumor de mama diagnosticado antes do de cólon, 29 foram diagnosticadas com neoplasia maligna de cólon menos de cinco anos após o de mama. Observamos que todas as pacientes fizeram colonoscopia por estarem sintomáticas. Conclusão: Com a análise dos dados concluímos que após o diagnóstico do câncer de mama, é importante não negligenciar a possibilidade de ocorrência de outros tumores em curto

prazo, com especial atenção ao câncer da mama contralateral e possivelmente o de cólon.

Palavras-chave: CÂNCER DE MAMA; CÂNCER COLORRETAL; COLONOSCOPIA; ASSOCIAÇÃO DE TUMORES.

ABSTRACT

DE CARVALHO, Tassiana Cardozo; **Association between breast caancer and colorectal cancer – A retrospective study**. Completion of course work – INCA. Rio de Janeiro, 2017.

Introduction: colorectal cancer (CCR) is the fourth most common in men and the third in women, behind only lung, breast and prostate cancers. Breast epithelial neoplasms are the most common cause of cancer in women (excluding skin cancer). It is believed that only about 10% of breast tumors are linked to mutations in the germ line. Several studies have sought to confirm the increased risk of developing colorectal cancer in breast cancer patients, but the results are controversial. The hereditary predisposition syndrome to breast cancer and colorectal cancer has been described by Meijers-Heijboer et al to associate the same to the mutations in the CHEK2 gene (checkpoint kinase of the cell cycle 2). Objective: analyze the characteristics of the patients who had both breast and colorectal cancers, in order to demonstrate the association between the two tumors. Materials and methods: Retrospective analysis of the medical records of breast and colon cancer patients in the registry of the Hospital do Câncer, HCl and HCIII units, from 2006 to 2012. Results: Seventy-three patients were included in the study and were of the sex female. Of the patients who had both tumors, 51 had the diagnosis of breast cancer before that of the colon. Fifteen patients had a history of other tumors, the most frequent being the contralateral breast. Of the 51 patients who had a breast tumor diagnosed before the colon, 29 were diagnosed with malignant neoplasm of colon less than five years after the breast. We observed that most patients had no family history and all had a colonoscopy because they were symptomatic. Conclusion: With the analysis of the data, we conclude that after diagnosis of breast cancer, it is important not to neglect the possibility of other tumors in the short term, with special attention to contralateral breast and possibly colon cancer.

Keywords: LUNG NEOPLASMS; MOLECULAR BIOLOGY; IMMUNOLOGY; INFLAMMATORY MEDIATORS; OXIDATIVE STRESS.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Idade ao diagnóstico dos dois tumores	5
Figura 2. Ordem de ocorrência	6
Figura 3. Intervalo entre câncer de mama e metacrônico no cólon	6
Figura 4. Intervalo entre o câncer de cólon e o metacrônico na mama	7
Figura 5. História de outros tumores	7
Figura 6. História familiar de câncer de mama	8
Figura 7. História familiar de câncer de cólon	8
Figura 8. Estadiamento Mama	9
Figura 9. Estadiamento Cólon	9
Figura 10. Tratamento câncer de mama	10
Figura 11. Tratamento câncer de cólon	10
Figura 12. Marcadores Tumoraes	11
Figura 13. Indicação Colonoscopia	12
Figura 14. Tipo Histológico Mama	12
Figura 15. Tipo Histológico Cólon	13

LISTA DE ABREVIATURAS

CCR - Câncer corretal

CDI - Carcinoma ductal infiltrante

DIPAT - Departamento de anatomia patológica

HCI - Hospital do Câncer I

HCIII - Hospital do câncer III

INCA - Instituto Nacional do Câncer

RAP - Ressecção abdominoperineal

RAR - Ressecção anterior do reto

TTO - Tratamento

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	3
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	4
4	RESULTADOS	5
5	DISCUSSÃO	14
6	CONCLUSÃO	16
7	REFERÊNCIAS.....	17

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é o quarto mais frequente em homens e o terceiro em mulheres, atrás apenas dos cânceres de pulmão, mama e próstata. Nos Estados Unidos, a incidência é igual em homens e mulheres, embora em todo o mundo pareça haver uma leve predominância masculina. Cerca de 95% dos CCR são adenocarcinomas, que têm como lesão precursora o pólipó adenomatoso. As taxas de sobrevida em 5 anos são superiores a 90 % quando o diagnóstico ocorre na fase inicial, embora menos de 40 % são diagnosticados quando o tumor ainda é localizado. Dessa forma, é importante a realização de colonoscopia de rastreio em indivíduos maiores de 50 anos, ou antes, quando há história familiar positiva para CCR. As taxas de câncer de cólon são altas em populações cuja dieta é rica em alimentos com alto teor de gorduras. Também se demonstrou uma associação entre a dieta pobre em fibras e o aumento na incidência de câncer colorretal. O tratamento consiste em colectomia segmentar com linfadenectomia, com ou sem quimioterapia e radioterapia adjuvantes (Sleisenger e Fordtran; 2013).

As neoplasias epiteliais da mama são a causa mais comum de câncer em mulheres, excluindo-se o câncer de pele (Zamanian-Azodi M et al; 2015). Acredita-se que apenas cerca de 10% dos tumores de mama estejam ligados a mutações na linhagem germinativa. As mutações nos genes supressores tumorais BRCA-1 e BRCA-2 são os mais conhecidos e conferem uma probabilidade de 60-80% do portador de apresentar câncer de mama (Massink et al; 2015). A proporção da doença entre homens e mulheres é de 1:150. Os fatores que influenciam no risco de desenvolvimento do tumor são a idade em que ocorreu a menarca, a primeira gestação a termo e a menopausa, já que o câncer de mama depende da exposição hormonal para ocorrer. Os principais tipos histológicos são o carcinoma ductal e o lobular, sendo que esse último apresenta maior taxa de recorrência tanto ipsolateral quanto contralateral (Geyer C.G; 2013). Os marcadores tumorais que influenciam no prognóstico são a expressão de estrogênio, de progesterona e de HER-2/neu, o qual é fator de mau prognóstico (Louie M.C, Sevigny M.B; 2017). O tratamento consiste em segmentectomia ou mastectomia com ou sem esvaziamento axilar associado à radioterapia com ou sem quimioterapia, dependendo do estadiamento TNM (Cheng et al; 2016).

A síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ao câncer colorretal foi descrita por Meijers-Heijboer et al de forma a associar a mesma às mutações no gene CHEK2. Esse gene codifica uma proteína quinase que está envolvida no controle de checagem do ciclo celular e está implicado no desenvolvimento de câncer de mama, conferindo risco moderado para a neoplasia (Meijers-Heijboer H et al 2003). Alguns estudos apontam para uma associação da variante CHEK 2 1100delC e os cânceres de mama e cólon (Meijers-Heijboer H et al 2003; Wasielewski et al; 2008). O alelo 1100delC já foi descrito em frequências de 1.2% a 1.9% dos indivíduos com câncer de mama e os portadores parecem ter um risco duas a cinco vezes maior de desenvolver esse tipo de câncer (Schutte M. et al; 2003). Han FF et al publicaram uma metanálise recentemente que apontou para uma associação também da variante CHEK2 I157T com os cânceres de mama e cólon, variante descrita na síndrome de Li Fraumeni (Xiang H. P et al; 2011). As mutações nesse gene não estão associadas aos cânceres esporádicos.

Para o diagnóstico clínico da síndrome de câncer de mama e cólon hereditário são utilizados os critérios propostos por Meijers-Heijboer et al (2003), que são:

- Pelo menos um indivíduo com câncer de mama e de cólon diagnosticados em qualquer idade e um caso adicional de câncer de mama ou de cólon em um parente de primeiro ou segundo graus ou;
- Pelo menos um indivíduo com câncer colorretal com idade inferior a 50 anos, parente de primeiro ou segundo graus de indivíduo com câncer de mama antes dos 50 anos ou com pelo menos dois parentes de primeiro ou segundo graus com câncer de mama ou;
- Pelo menos dois indivíduos com câncer colorretal diagnosticados em qualquer idade e pelo menos um familiar de primeiro ou segundo graus com câncer de mama antes dos 50 anos ou com pelo menos dois familiares de primeiro ou segundo graus com câncer de mama.

2 OBJETIVOS

- Estudar as características dos pacientes que tiveram ambos os cânceres de mama e colorretal, com o intuito de demonstrar a associação entre os dois tumores.
- Estudar as características dos dois tumores.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes com câncer de mama e de cólon no registro do Hospital do Câncer (INCA) e no Departamento de anatomia patológica (DIPAT), unidades HCI e HCIII, no período de 2006 a 2012.

Foram selecionados os prontuários de 86 pacientes após ter feito o cruzamento dos diagnósticos através do CID 10 no banco de dados do INCA. Desses 86 pacientes, 13 pacientes foram excluídos por não ter sido possível obter os prontuários para análise. Foram analisados os seguintes dados:

1. Idade ao diagnóstico
2. Sexo
3. Estadiamento TNM
4. História pregressa de outros tumores
5. História familiar de câncer de mama ou de cólon
6. Tipo de tratamento dos cânceres
7. Marcadores tumorais
8. Tipos histológicos
9. Indicação da colonoscopia

4 RESULTADOS

Os 73 pacientes incluídos no estudo eram do sexo feminino. Ao serem divididas por faixa etária, notou-se que a idade ao diagnóstico do câncer de mama foi menor que a do tumor de cólon, tendo o câncer de mama sido diagnosticado em duas pacientes abaixo dos 40 anos, enquanto que nenhuma paciente ao diagnóstico do câncer de cólon tinha menos de 40 anos. A idade média ao diagnóstico do câncer de mama foi de 63,6 anos, enquanto que a idade média ao diagnóstico do câncer de cólon foi 65,9 anos.

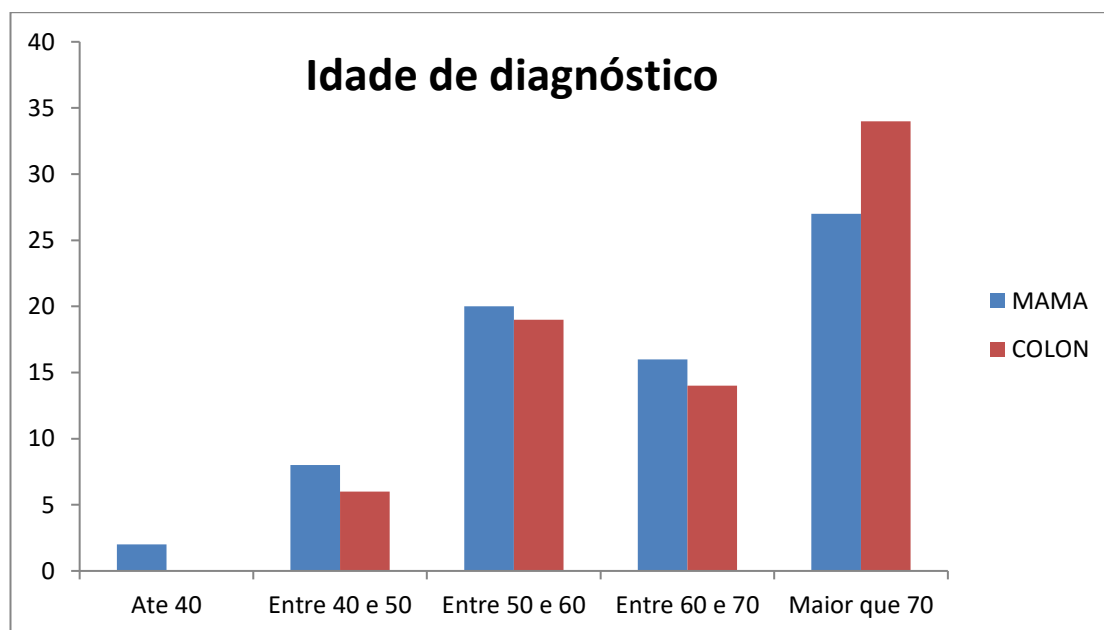


Figura 1: Idade ao diagnóstico dos dois tumores

Quando analisados qual tumor ocorreu primeiro, evidenciou-se que em 51 pessoas (69,8%) o tumor de mama antecedeu o de cólon, enquanto que em 18 (24,6%) o câncer de cólon foi diagnosticado antes e em 4 pacientes (5,4%) foram diagnosticados no mesmo ano.

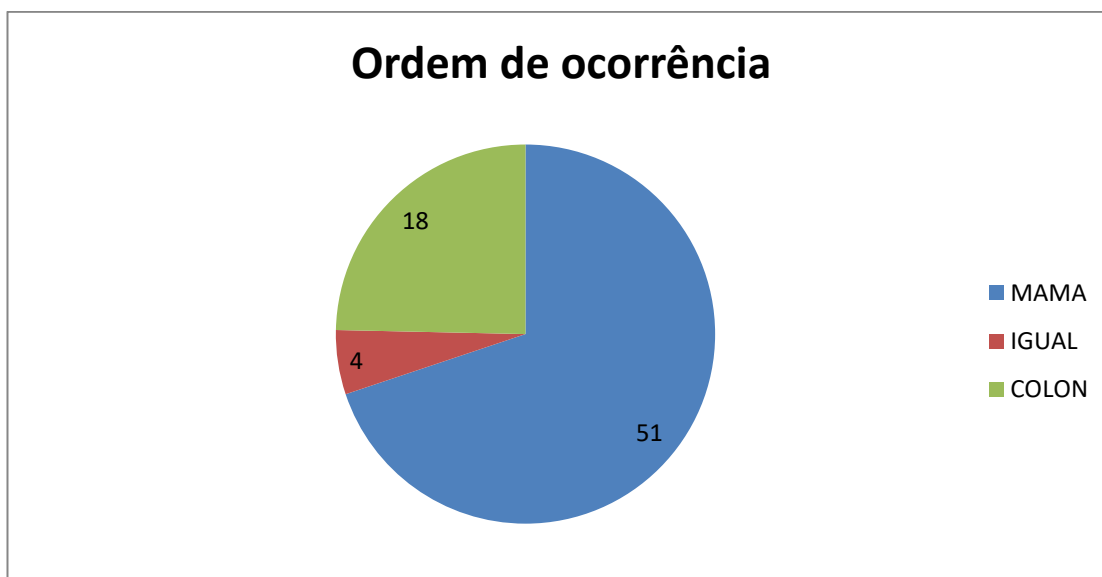


Figura 2: Ordem de ocorrência

Dos 51 pacientes que tiveram câncer de mama antes, 29 (56,8%) tiveram câncer metacrônico no cólon diagnosticado nos primeiros 5 anos, 19 pacientes (37,2%) tiveram o diagnóstico do câncer de cólon entre 5 e 10 anos após e apenas 3 pacientes (5,8%) tiveram o câncer metacrônico no cólon mais de 10 anos após o de mama.

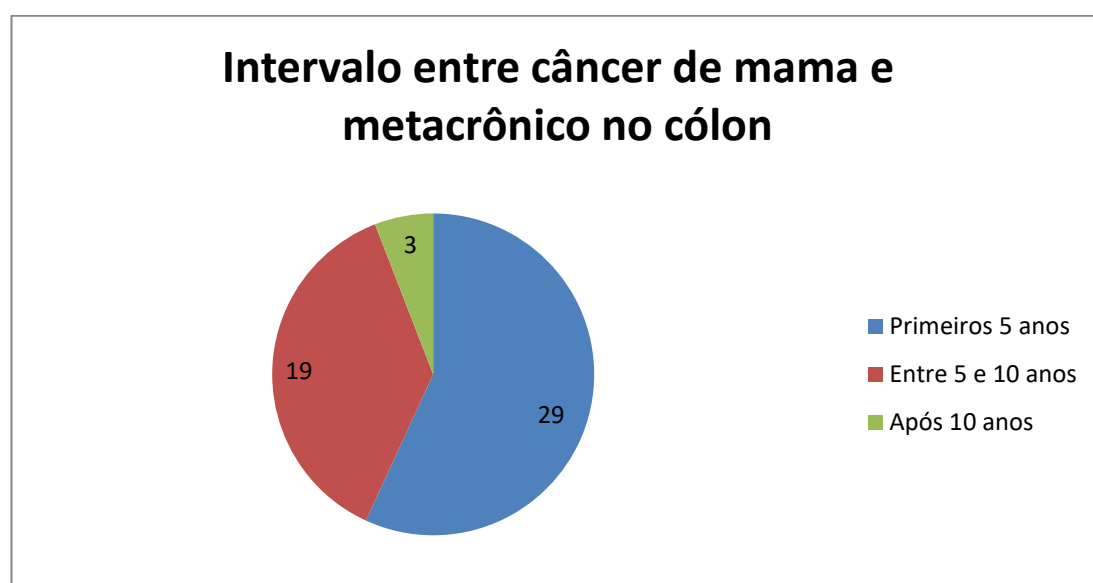


Figura 3. Intervalo entre câncer de mama e metacrônico no cólon.

Também observamos que das 10 pacientes que tiveram câncer de mama com menos de 50 anos, 7 apresentaram câncer de cólon com intervalo menor que 5 anos.

Ao analisar as pacientes que tiveram câncer de cólon antes, observamos que 6 (33,4%) tiveram o câncer metacrônico na mama nos primeiros 5 anos, 10 (55,5%)

tiveram entre 5 e 10 anos e apenas 2 (11,1%) tiveram o tumor de mama após 10 anos do de cólon.

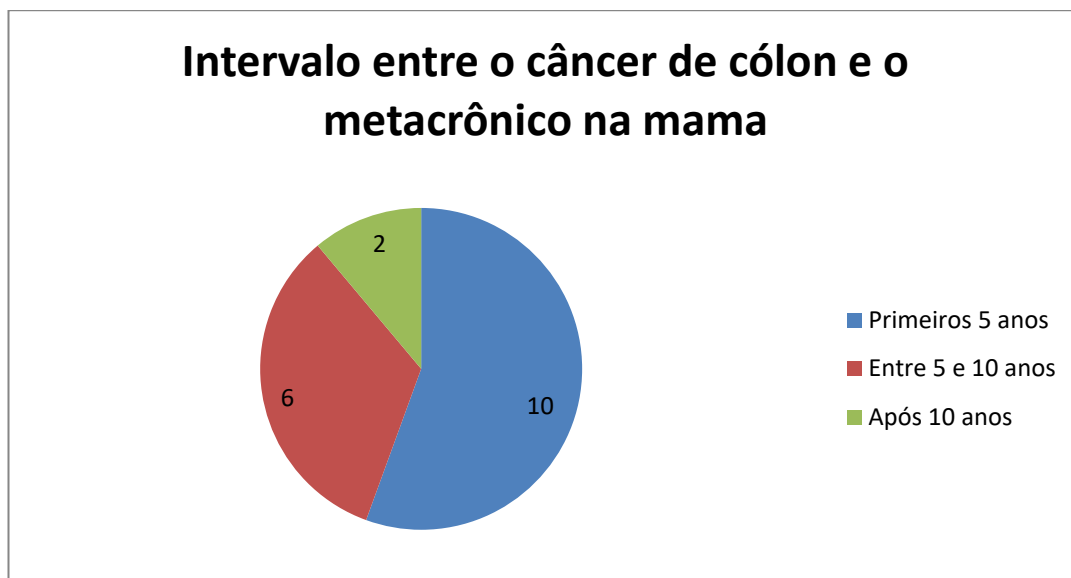


Figura 4. Intervalo entre o câncer de cólon e o metacrônico na mama.

Ao analisar se há história pessoal pregressa de outros tumores, observamos que 15 (20,5%) das 73 pacientes tinham história positiva. Os sítios tumorais foram: pulmão (1 paciente), tireoide (1 paciente), linfoma (1 paciente), endométrio (3 pacientes), estômago (1 paciente), rim (1 paciente), pele (1 paciente), mama contralateral (7 pacientes). Não encontrei registro nos prontuários sobre a realização de testes genéticos para as síndromes de câncer hereditário nessas pacientes.



Figura 5: História de outros tumores

Quando se pesquisou sobre história familiar de câncer de mama e de cólon, observamos que 6 pacientes tinham história familiar de câncer de mama e 2 tinham história familiar de câncer de cólon. No entanto, não foi possível obter essa informação na maioria dos prontuários analisados.

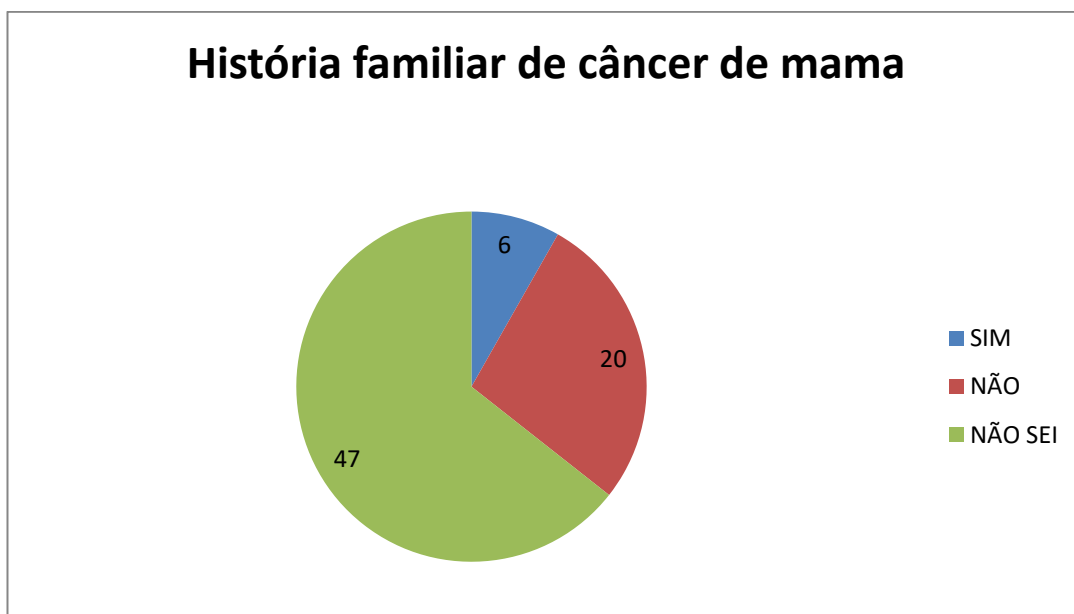


Figura 6: História familiar de câncer de mama

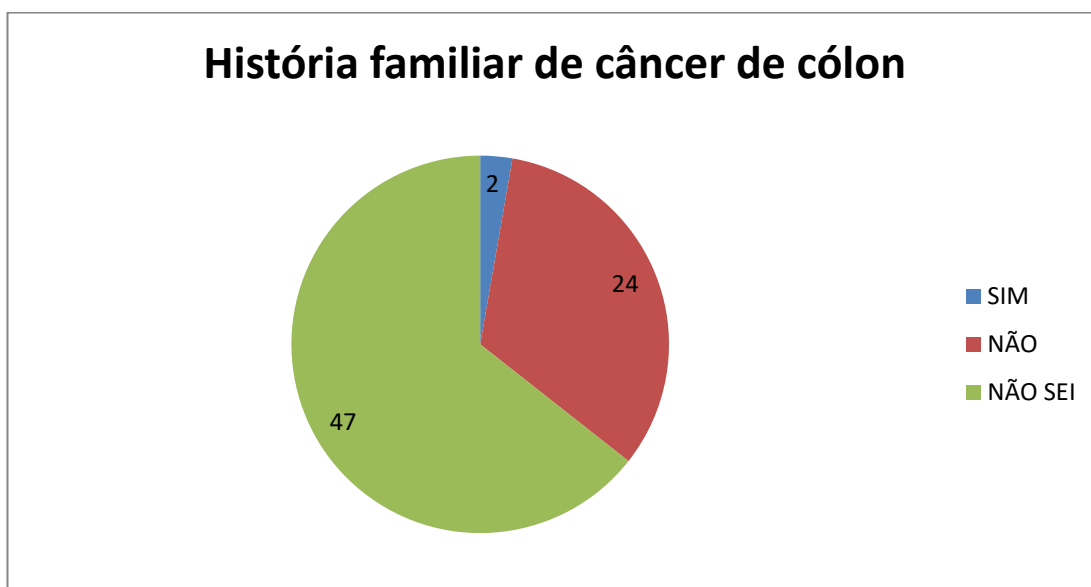


Figura 7: História familiar de câncer de cólon

Quanto ao estadiamento tumoral, observamos que a maioria das pacientes foi diagnosticada no estágio I para ambos os tumores de mama e cólon, seguida pelo estágio IIA no câncer de mama e IV no câncer de cólon.

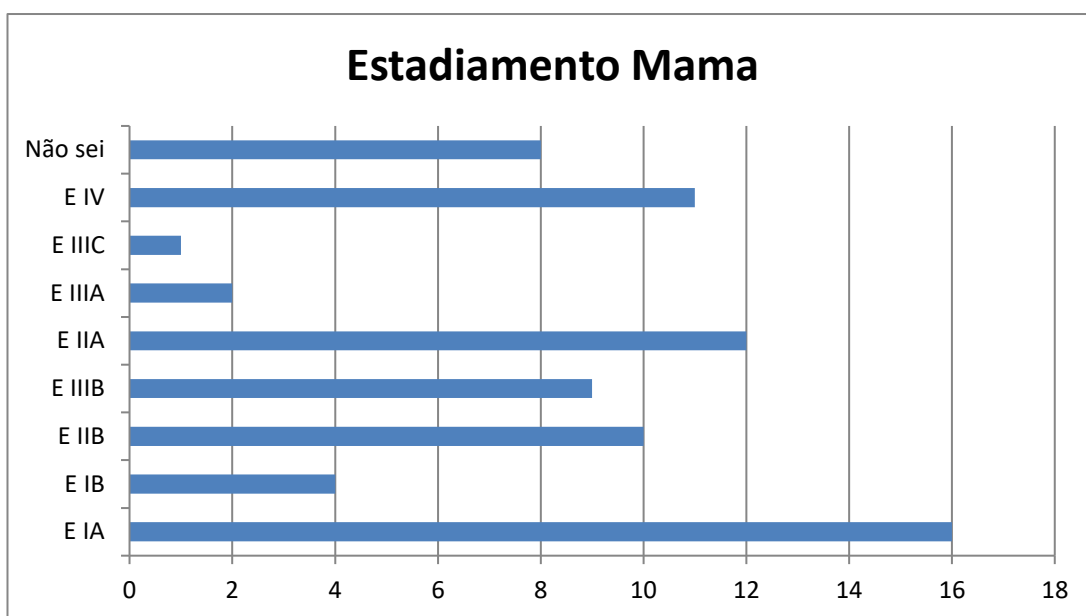


Figura 8: Estadiamento mama

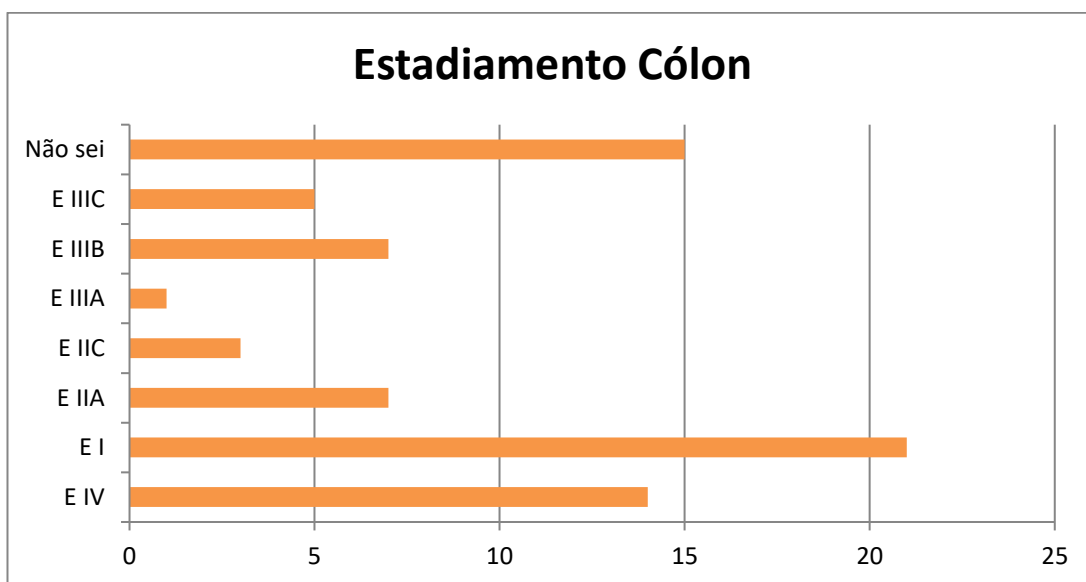


Figura 9: Estadiamento cólon

Ao se analisar o tipo de tratamento realizado, observamos no caso do câncer de mama que: A maioria das pacientes realizou mastectomia radical (30 pacientes), seguido por segmentectomia (24 pacientes) e por mastectomia simples (9 pacientes). Quatro pacientes não foram operadas devido estadiamento tumoral avançado e de seis pacientes não há registro do tipo de cirurgia realizada.

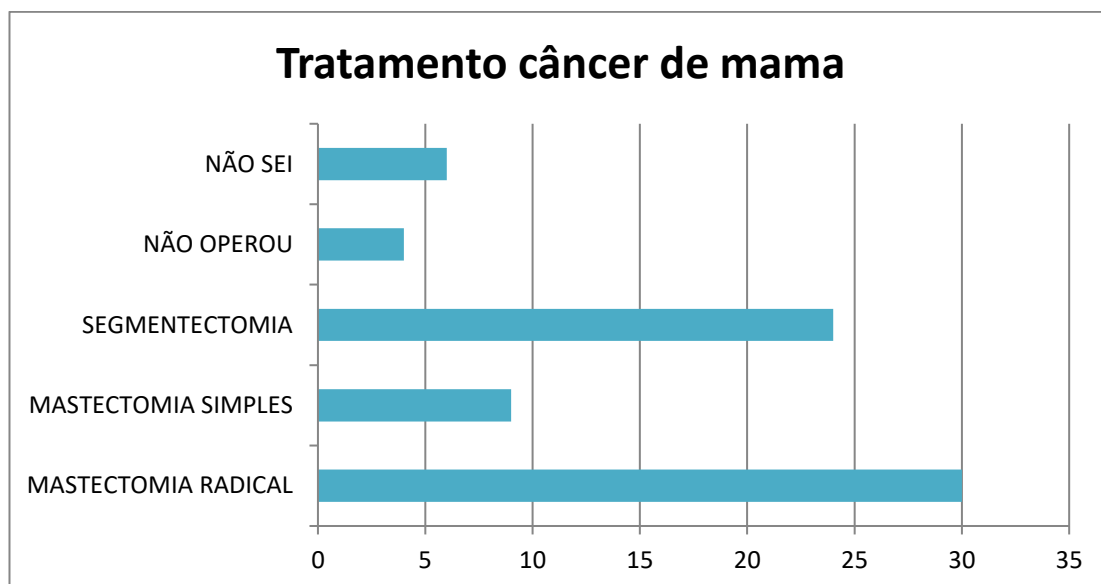


Figura 10: Tratamento câncer de mama

Quanto ao tratamento do câncer de cólon, evidenciou-se que a maioria das pacientes foi submetida à ressecção anterior do reto/ressecção abdominoperineal (16 pacientes), seguido por colectomia direita (12 pacientes), por tratamento endoscópico (10 pacientes), sigmoidectomia (9 pacientes), Colectomia esquerda (5 pacientes) e colectomia total (2 pacientes). Não foi possível obter dados sobre o tipo de cirurgia realizada em 10 pacientes e 9 pacientes não foram operadas. Observamos com esses dados que a maioria dos tumores era de cólon esquerdo e de reto.

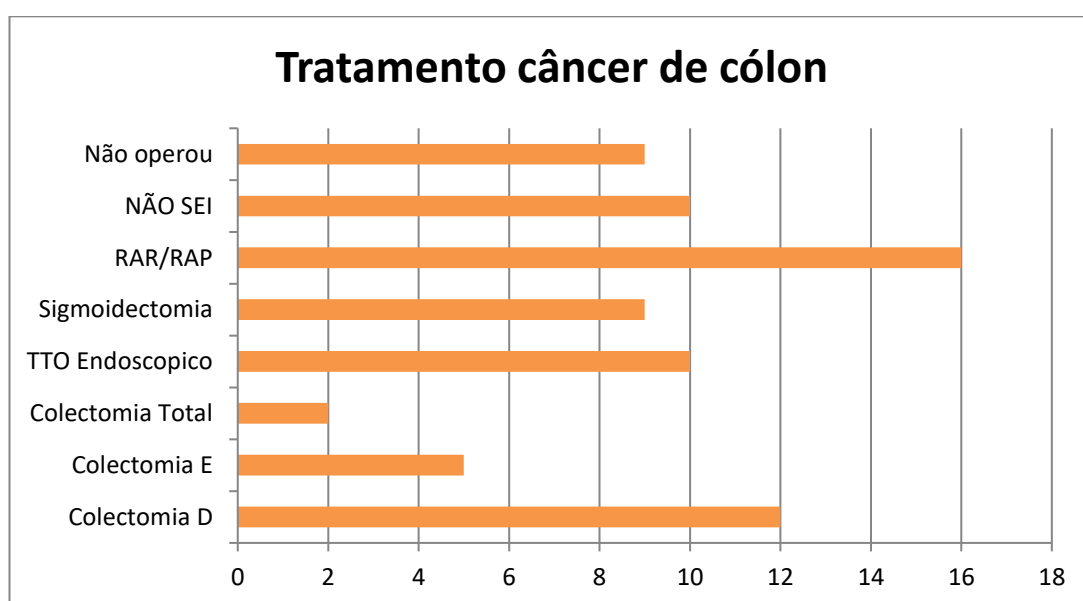


Figura 11: Tratamento câncer de cólon

Quando analisados os marcadores tumorais, foi possível constatar que apenas 6 pacientes tinham os três marcadores negativos, enquanto que apenas 4 tinham o HER-2 presente, a maioria (53 pacientes) tinha o estrogênio positivo e 43 pacientes tinham progesterona positivo (dessas, quarenta pacientes tinham também estrogênio positivo). Nove pacientes não tinham registro no prontuário sobre os marcadores tumorais.

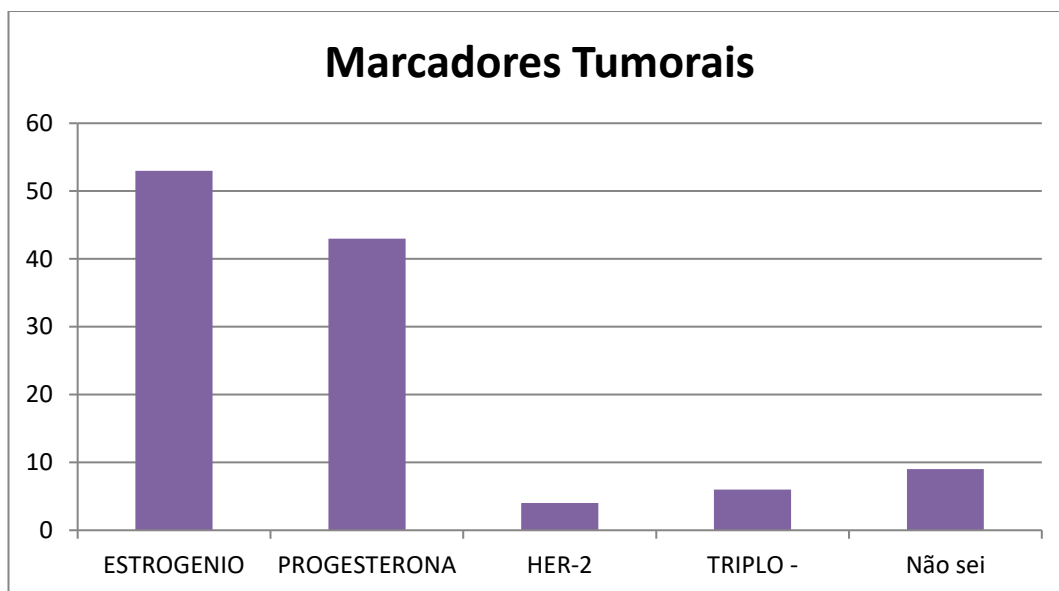


Figura 12: Marcadores tumorais mama

Ao se analisar a indicação da colonoscopia, notou-se que a principal foi hema-toquezia (16 pacientes), seguida de suspeita de suboclusão (9 pacientes), exame de imagem alterado (4 pacientes), dor abdominal (3 pacientes), anemia (2 pacientes), diarreia (1 paciente) e massa palpável (1 paciente). Não foi possível obter a informação sobre a indicação da colonoscopia dos 37 pacientes restantes.

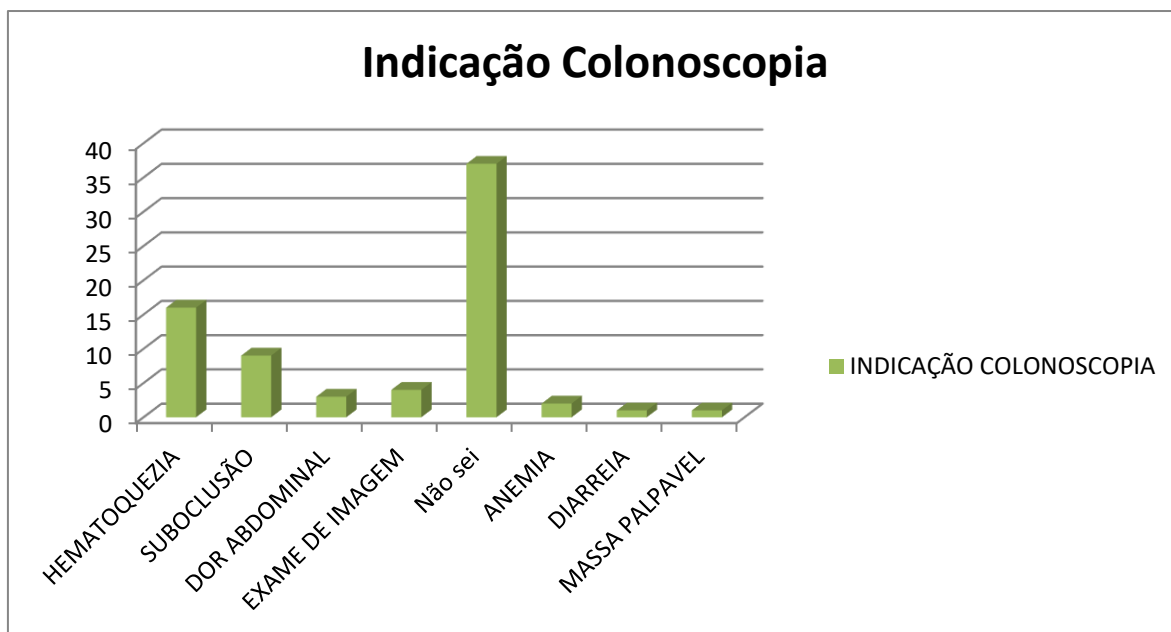


Figura 13: Indicação da colonoscopia

Ao se pesquisar o tipo histológico dos cânceres de mama, evidenciou-se que 60 pacientes tinham carcinoma ductal infiltrante (CDI), enquanto que 6 tinham carcinoma lobular (dessas uma também tinha CDI). O carcinoma papilífero estava presente em 5 pessoas, enquanto que o tipo mucinoso em duas.

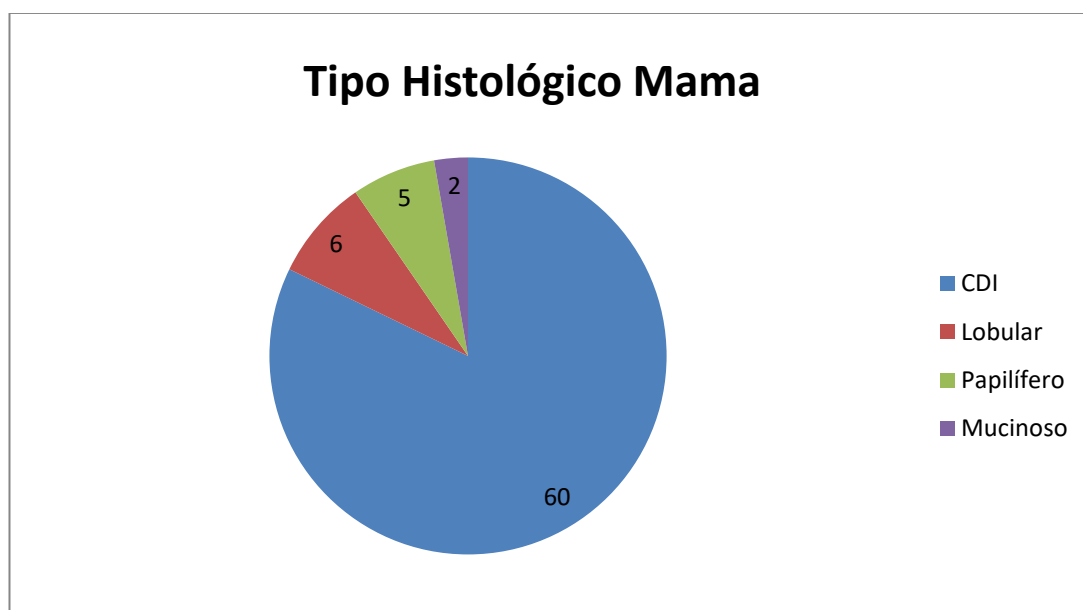


Figura 14: Tipo histológico mama

Os cânceres de cólon eram todos adenocarcinomas, sendo quatro do subtipo mucinoso.

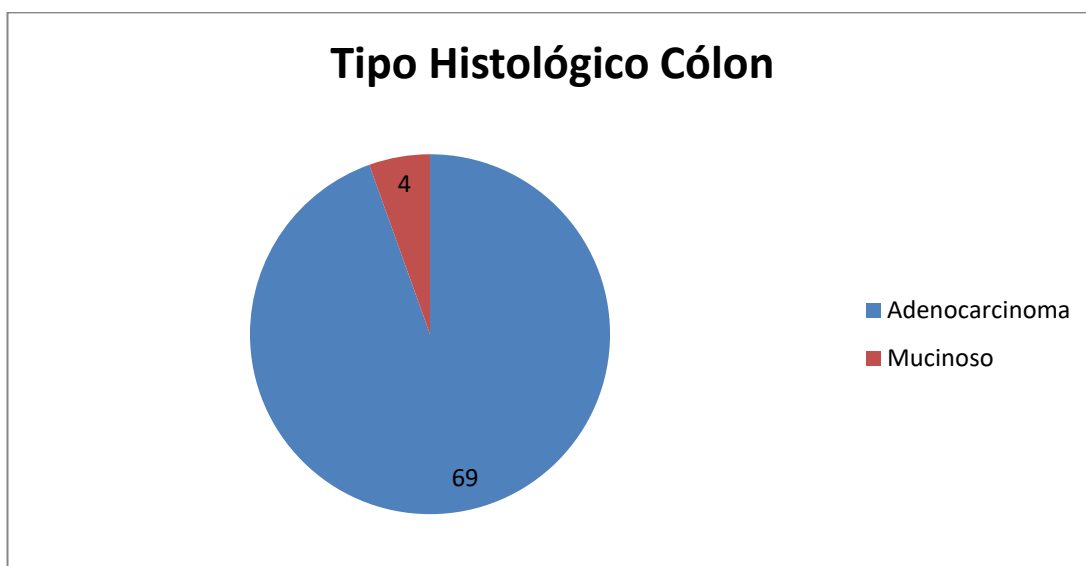


Figura 15: Tipo histológico cólon

5 DISCUSSÃO

Podemos observar a partir desse estudo que a maioria das pacientes que apresentaram os dois tumores, teve o diagnóstico do tumor da mama antes e a idade média das pacientes com tumor de mama era menor que as com tumor de cólon (63,9 anos X 65,9 anos). Notou-se também que o tumor de mama ocorreu em 2 pacientes com menos de 40 anos, enquanto que nenhuma paciente com menos de 40 anos teve câncer de cólon. Nas pacientes com menos de 50 anos com tumor de mama (10 pacientes), 7 tiveram câncer de cólon diagnosticado menos de 5 anos após, o que corrobora uma tendência à recomendação de início de rastreio do câncer de cólon aos 45 anos nessas pacientes e não aos 50 anos como na população geral (Lai J. H, Park G, Gerson L. B; 2017).

Nota-se também, que na maioria das pacientes com câncer de mama, o câncer de cólon foi diagnosticado nos primeiros 5 anos após, o que está de acordo com a literatura (Lai J. H, Park G, Gerson L. B; 2017).

Os nossos achados em relação ao desenvolvimento de outros tumores em pacientes que tiveram câncer de mama foi de que o tumor mais frequente nessas pacientes era da mama contralateral, o que está compatível com a literatura (Khalil S, Ceccarelli F; 2009).

Ao analisarmos a indicação de colonoscopia, é possível observar que todas as pacientes com câncer de mama fizeram o exame porque estavam sintomáticas, não tendo nenhum exame sido feito para rastreio, o que indica que possivelmente essa população não está sendo submetida adequadamente às recomendações de prevenção de outros tumores, o que propicia o diagnóstico dos cânceres em fase mais avançada. Nesse presente estudo, 27 das 73 pacientes com câncer de cólon apresentaram estadiamento avançado (estágios III e IV), com um pior prognóstico decorrente disso.

No nosso estudo, apenas 36 % dos tumores de cólon foi diagnosticado em fase inicial (estágio I), o que está compatível com dados da literatura, que indicam que menos de 40% dos tumores de cólon é diagnosticado quando ainda é localizado (Sleisenger e Fordtran; 2013).

Observamos nesse estudo que a maioria das pacientes que apresentaram os dois tumores teve o tumor de mama diagnosticado antes que o de cólon, o que sugere que o tumor de mama prévio é um fator de risco para o câncer de cólon, embora não

se tenha conseguido provar tal associação (Khalil S, Ceccarelli F, 2009; Lai J. H, Park G, Gerson L. B; 2017).

Notamos também, ao analisarmos os marcadores tumorais, que a maioria dos tumores de mama tinha receptor de estrogênio positivo (72%), o que está compatível com a literatura, que mostrou que 75% dos tumores era estrogênio positivo (Louie M.C, Seigny M.B; 2017). Observamos que apenas 8,2% dos tumores de mama eram triplo negativo, o que é um número um pouco inferior ao da literatura, que aponta para uma prevalência de 10 a 15 % de tumores de mama triplo negativo (Louie M.C, Seigny M.B; 2017).

No nosso estudo, as pacientes com história familiar para as neoplasias preencheriam critério para a síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e colorretal.

6 CONCLUSÃO

Nosso estudo por ser retrospectivo e unicêntrico não pode concluir uma associação direta entre os tumores de mama e de cólon. No entanto, chamamos a atenção sobre a importância de não negligenciar a possibilidade de ocorrência de outros tumores em curto prazo após o diagnóstico do câncer de mama, com especial atenção ao tumor da mama contralateral e possivelmente o de cólon. Há a necessidade de estudos prospectivos e com avaliação molecular, já que essa associação pode se dar pelo fator idade e não por bases genéticas.

REFERÊNCIAS

CHENG H et al; A sistematic review and meta-analisys of harmonic technology compared with conventional techniques in mastectomy and breast conserving surgery with lymphadenectomy for breast cancer; **Breast Cancer – Targets and therapy**; 2016: 8 125-140

GEYER, C.G; Tipos histológicos especiais de câncer de mama; **Onco&**; Jan/Fev 2013.

HAN FF, GUO C. L, LIU L. H; The Effect of CHEK2 Variant I157T on Cancer Susceptibility: Evidence from a Meta-Analysis; **DNA and Cell Biology**, Volume 32, Number 6, 2013.

KHALIL S, CECCARELLI F; Colorectal Cancer After Breast Cancer; **Tumori**, 95: 28-31, 2009.

LAI J. H, PARK G, GERSON L. B; Association between breast cancer and the risk of colorectal cancer: Systematic review and Meta-Analysis; **Gastrointestinal endoscopy**; April 2017.

LOUIE M.C, SEVIGNY M.B; Steroid hormone receptors as prognostic markers in breast cancer; **Am J Cancer Res**; 2017; 7 (8):1617-1636.

MASSINSK et al; Genomic profiling of Chek2 1100delC-mutated breast carcinomas; **BMC Cancer**; 2015.

MEIJERS-HEIJBOE H et al; The CHEK2 1100delC Mutation Identifies Families with a Hereditary Breast and Colorectal; **Am. J. Hum. Genet.** 72: 1308-1314; 2003.

NASEEM H et al; Inherited association of breast and colorectal câncer; **Clin Genet** 2006: 70: 388–395

SCHUTTE M. et al; Variants on CHEK2 other 1100 del C do not make a major contribution to breast cancer suscetibility; **Am. J. Hum. Genet.** 72:1308–1314, 2003.

SCHUTTE M et at; CHEK2 Variants and Breast Cancer Susceptibility; **Am. J. Hum. Genet.** 72:1023–1028, 2003

SLEISENGER E FORDTRAN; Tratado gastrointestinal e doenças do fígado; **Elsevier**; Nona edição; 2013.

WASIELEWSKI et al; Chek2 1100delC is a susceptibility allele for HNPCC – Related colorretal cancer; **Clin Cancer Res**; 2008.

XIANG H.P et al; Meta-analysis of CHEK2 1100delC variant and colorectal cancer susceptibility; **European Journal of Cancer** 47 (2011) 2546–2551.

ZAMANIAN-AZODI M et al; Protein-Protein Interaction Network could reveal the relationship between the breast and colon cancer; **Gastroenterol Hepatol Bed Bench** 2015;8(3):215-224