



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CANCRO DO CÓLON E RECTO

Pedro Miguel Gomes e Sá

Covilhã, Junho de 2008

Dissertação de Mestrado submetida à Faculdade de Ciências da Saúde para obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sob a orientação científica da Doutora Fernanda Maçôas.

Agradecimentos

À Doutora Fernanda Maçôas, quero agradecer toda a dedicação, o empenho, a atenção e tempo dispendido na orientação deste trabalho.

À Faculdade de Ciências de Saúde da Universidade da Beira Interior e a todos os professores e médicos que ao longo destes seis anos de curso me apoiaram, quero agradecer as excelentes condições de trabalho que me proporcionam e todos os conhecimentos que me transmitiram.

Aos melhores pais do mundo agradeço tudo o que fizeram por mim.

RESUMO

As patologias oncológicas têm cada vez mais relevo no panorama da saúde mundial, acarretando elevada morbidade/mortalidade e, também elevados custos no seu diagnóstico e tratamento. Nesse contexto o cancro do cólon e recto (CCR) assume um dos papéis principais devido à crescente sua incidência associada a uma grande mortalidade. Portugal ocupa o 18º lugar europeu no que se refere à incidência deste cancro, não escapando a este flagelo.

Na última década tem se assistido a grandes avanços na compreensão desta patologia através da revelação dos mecanismos genéticos que lhe estão subjacentes. Actualmente é a patologia oncológica melhor compreendida a nível genético, servindo de base para o entendimento de outros cancros.

Existem vários factores de risco perfeitamente identificados, nomeadamente o tabaco, a diabetes, a obesidade, entre outros, sobre os quais se devem actuar com o intuito de prevenir o aparecimento da doença.

A implementação e o cumprimento de programas de rastreio nacionais do CCR baseados nas “guidelines” aceites internacionalmente é essencial para o diagnóstico precoce e prevenção desta doença. Actualmente existem vários exames complementares que podem ser usados no rastreio, embora ainda se continue a discutir quais as modalidades que devem ser usadas como abordagem inicial.

Tal como na carcinogénese, é no tratamento, principalmente a nível farmacológico, que nos últimos anos mais progressos se têm alcançado. A descoberta de novos fármacos, nomeadamente dos inibidores do factor de crescimento epidérmico, têm proporcionado aos pacientes um aumento da

sobrevida, mesmo quando a doença se encontra numa fase avançada, e também, uma melhoria na qualidade de vida. Um novo fármaco, o Panitumumab, aprovado recentemente irá certamente contribuir para estes ganhos, enquanto outros fármacos continuam na habitual fase de testes que antecede a comercialização.

ÍNDICE:

1) INTRODUÇÃO	- 1 -
2) MATERIAL E MÉTODOS	- 2 -
3) EPIDEMIOLOGIA.....	- 2 -
4) CARCINOGENÉSE.....	- 4 -
5) FACTORES DE RISCO	- 10 -
5.1) Idade	- 10 -
5.2) Obesidade	- 10 -
5.3) Dieta	- 11 -
5.4) Tabagismo.....	- 12 -
5.5) Álcool.....	- 13 -
5.6) Diabetes	- 13 -
5.7) Sedentarismo.....	- 13 -
5.8) Antecedentes Pessoais de Pólipos	- 15 -
5.10) Historia Familiar de CCR.....	- 16 -
5.10.1) Cancro Cólon Rectal Hereditário não associado a Polipose	- 17 -
5.10.2) Polipose Adenomatosa Familiar	- 18 -
5.11) Outros Factores de Risco	- 19 -
6) MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	- 21 -
7) DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	- 23 -
8) RASTREIO DO CANCRO DO CÓLON E RECTO	- 24 -
9) ESTADIAMENTO	- 35 -
10) PREVENÇÃO PRIMÁRIA	- 38 -
11) TRATAMENTO.....	- 41 -
12) CONCLUSÃO	- 49 -
13) BIBLIOGRAFIA	- 50 -

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificações do CCR

37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sequência da Carcinogénese do CCR	9
Figura 2: Distribuição de doentes nos diferentes estadios com CCR	38

LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU: 5-Fluoruracilo

AINE: Anti-inflamatório não Esteróide

CC: Cancro do Cólon

CCR: Cancro do Cólon e Recto

CCRHNP: Cancro do Cólon e Recto não Associado a Polipose

CDC: Clister Opaco de Duplo Contraste

CR: Cancro Rectal

CU: Colite Ulcerosa

DII: Doença Inflamatória Intestinal

EUA: Estados Unidos da América

FAP: Polipose Adenomatose Familiar

IC: Instabilidade Cromossómica

IM-B: Instabilidade de Microsatélites Baixa

IMC: Índice de Massa Corporal

IM-E: Instabilidade de Microsatélites Elevada

IMS: Instabilidade de Microsatélites

PET: Tomografia de Emissão de Positrões

PSOF: Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes

RCCR: Rastreio do Cancro do Cólon e Recto

RM: Ressonância Magnética

TC: Tomografia Computorizada

1) INTRODUÇÃO

O CCR é dos cancros com maior incidência mundial. Há autores que admitem que esta entidade está a ganhar proporções epidémicas (*Cassetti T et al, 2007*). No entanto, graças ao desenvolvimento de novos fármacos, ocorrido nos últimos vinte anos, tem sido possível aumentar a sobrevida média do paciente diagnosticado com CCR. De facto, nos anos 50, havia apenas um fármaco disponível para a terapêutica oncológica destes doentes, o que contraste com os dias de hoje, já que temos ao nosso alcance diversos fármacos, associados a modernas técnicas cirúrgicas.

Nos últimos anos, assistiu-se a um aprofundamento do saber das bases genéticas do CCR. Na actualidade, é do ponto de vista genético o cancro melhor compreendido, servindo, inclusive, como base para o estudo do processo de carcinogénese de outros tumores malignos que partilham mutações semelhantes (*Fearon ER et al, 2000*).

É propósito desta tese, abordar os diversos aspectos do CCR, inclusive os pontos mais polémicos, nomeadamente os relacionados com o rastreio e o tratamento. Os resultados dos consensos mundiais levados a cabo servem de base às “guidelines” de orientação para o rastreio e o tratamento, os quais são de uma forma geral actualizados anualmente.

2) MATERIAL E MÉTODOS

Depois de escolhido o tema para esta tese de mestrado, foi efectuada uma pesquisa bibliográfica entre Novembro de 2007 e Março de 2008. Realizou-se a pesquisa através dos sítios *Pubmed* e *Medscape*, utilizando e combinando os “Mesh Terms” de “Cancer”, “colorectal”, “epidemiology”, “therapy”, “screening” e “guidelines”. Dos 127.453 artigos obtidos, foram seleccionados aqueles mais recentes e editados por instituições ou autores de prestígio internacional. Foram excluídos todos os artigos com data de publicação anterior a 1985 e limitando a busca a artigos escritos em inglês, português e espanhol. Também se utilizaram alguns livros na elaboração desta tese, tendo-se efectuado uma pesquisa na biblioteca da Faculdade de Ciências da Saúde.

3) EPIDEMIOLOGIA

A incidência do CCR tem vindo a aumentar nas últimas duas décadas e Portugal não é excepção. Em cada 3.5 minutos é diagnosticado um caso novo de CCR, em cada 9 minutos morre um paciente com CCR e a cada 5 segundos que passa, um indivíduo, que deveria ser rastreado, não o é (*Benson B et al, 2007*).

A incidência do CCR apresenta uma grande variação consoante a região geográfica (*Parkin DM et al, 2003*). As taxas de incidência do CCR são muito elevadas na América do Norte, Austrália, Europa Ocidental e Japão (*Oliveira A et al, 2007*). A alta taxa de incidência do CCR no Japão deve-se à ocidentalização dos seus hábitos de vida, após a Segunda Grande Guerra Mundial (*Oliveira A et al, 2007*).

Verifica-se que indivíduos que residem em países com baixa incidência de CCR, ao mudarem de residência para países com elevada incidência, adquirem o risco de CCR dos residentes do país de destino (ACS, 2006). Nos Estados Unidos da América (EUA), o CCR é a segunda causa de morte por cancro, correspondendo a 10% da totalidade de mortes por cancro. Ainda nos EUA, no ano de 2006, foram diagnosticados 148.610 novos casos de CCR, tendo ocorrido 55.000 mortes por este motivo (ACS, 2006).

Na União Europeia, o CCR é o segundo tumor maligno mais frequente tendo sido diagnosticados 217.000 casos novos no ano 1998, dos quais 111.000 vieram a falecer, devido ao CCR. Em Portugal a incidência do CCR no sexo masculino é de 36.0/100.000 habitantes e no sexo feminino é de 21.1/100.000 habitantes, ocupando o 18º lugar entre os 38 países europeus (Benson B et al, 2007). No ano 2005, em Portugal ocorreram 3.319 óbitos devido a CCR, sendo a segunda causa de morte por cancro, a seguir ao cancro do pulmão.

A mortalidade por CCR é mais elevada nos indivíduos que residem em áreas urbanas e apresentam um nível sócio-económico mais elevado, facto que levanta a hipótese do factor nutricional poder ser um dos envolvidos na etiologia desta entidade. Cerca de 90% dos casos dos CCR são diagnosticados a partir dos 50 anos. Com o avançar da idade aumenta a probabilidade de se detectar um caso de CCR, verificando-se taxas de incidências e mortalidade crescentes à medida que a faixa etária avança. O risco de desenvolver CCR ao longo da vida é de 6% nos países onde a incidência é mais elevada (Oliveira A et al, 2007).

4) CARCINOGENÉSE

A colaboração entre cirurgiões, gastroenterologistas, oncologistas, patologistas, geneticistas e cientistas moleculares permitiu um grande avanço na compreensão das diferentes modificações moleculares e histopatológicas que ocorrem no CCR. A partir de uma mucosa do cólon normal desenvolve-se um precursor benigno – o pólipó, o qual pode evoluir em direcção a uma doença maligna.

A carcinogénese do CCR requer a ocorrência de múltiplas alterações genéticas numa célula previamente normal, tal como a formação de sucessivos clones, sendo necessário entre 6 a 10 eventos clonais para que seja alcançado o fenótipo maligno final, que também requer a aquisição de capacidade de metastizar. Além de um crescimento aumentado, um clone pré-maligno tem que desenvolver um ambiente permissivo a desenvolver rapidamente futuras mutações. Este processo, conhecido como instabilidade genómica, é indispensável para uma rápida aquisição de mutações que evoluíram para o CCR.

Existem duas categorias principais dentro da instabilidade genómica. A mais comum é a instabilidade cromossómica (IC), em que há acumulação de anormalidades cromossómicas estruturais e numéricas. O outro tipo é a instabilidade de microsatélites, em que há uma falha no reconhecimento e reparação de bases durante a replicação do DNA. Esta disfunção reparadora é a responsável pela geração de eventos genéticos envolvidos no processo que conduz à formação do CCR (*Grady WM, 2004*).

Cerca de 70-85% dos CCRs desenvolvem-se através da chamada via tradicional, também conhecida por via da instabilidade cromossómica, ou, ainda, via “supressora” (Smith G et al, 1999). A lesão desta via mais precocemente identificada é a cripta aberrante displásica, uma lesão microscópica da mucosa, que antecede o aparecimento da alteração macroscópica – o pólipo. Esta via encontra-se associada à mutação do APC ou à perda do 5q (gene do APC), mutação do K-ras, perda do 18q e deleção do 17p, que contém o supressor tumoral p53. Todas estas alterações raramente estão presentes nos CCRs que se formam por esta via (Smith G et al, 1999).

O APC (*adenomatous polyposis coli*) é um gene de grandes dimensões, contendo 15 exões com vários domínios funcionais. Uma mutação neste gene interfere na ligação com a b-catenina, a qual constitui um passo importante na via de sinalização Wnt (Cadigan KM et al, 2006). Esta via está implicada na regulação do crescimento, apoptose e diferenciação celular. Todas as mutações que ocorrem no gene APC e alteram a ligação APC-b-catenina, resultam numa diminuição da degradação normal da b-catenina e originam uma constante activação da via de sinalização Wnt (Gregorieff A et al, 2005). A perda funcional do APC também interfere com a regulação mitótica, contribuindo para a IC (Fodde R et al, 2001). Durante a metáfase existe uma organização cuidadosa dos cromátídeos irmãos, de modo a que seja garantida uma distribuição com sucesso às células “filhas”. A kinetocore coordena a organização da cromatina, assegurando uma distribuição correcta durante a divisão celular. O gene APC é uma proteína que tem a capacidade de se ligar ao kinetocore, promovendo um correcto alinhamento cromossómico e subsequente segregação dos

cromossomas. As células que apresentam deficiência de *APC* não têm a capacidade de detectar anormalidades cromossómicas durante a metáfase, entrando na anáfase com o potencial de gerar IC (Draviam VM et al, 2006). A mutação do gene *APC* encontra-se, em 80% dos adenomas, no seu estadio inicial, embora isso dependa do tipo histológico do adenoma (Jass JR et al, 2002), e está presente em 60% dos cancros do cólon e 82% dos cancros rectais (Jass JR et al, 2002).

O gene *K-ras* é um proto-oncogene que codifica uma proteína ligante ao GTP e, quando ocorre uma mutação, há a perda inerente da actividade GTPase. Mutações deste gene são encontradas em 35% a 42% dos CCRs, mas também em percentagem semelhante nos adenomas avançados, sendo menos comum nos adenomas de pequena dimensão (Leslie A et al, 2002).

O *DCC*, o *SMAD2* e o *SMAD4* estão todos localizados no cromossoma 18, e a sua perda alélica é encontrada em 60% do CCRs (Vogelstein B et al, 1988). O *SMAD2* e o *SMAD4* estão envolvidos na via de sinalização *b-TGF* que é importante na regulação do crescimento celular e da apoptose. O *DCC* codifica um receptor transmembranar que promove a apoptose. As mutações nos genes *DCC* e *SMAD2* são raramente encontradas nos CCRs, enquanto que, alterações no gene *SMAD4* são mais comuns (Woodford-Richens KL et al, 2001).

A perda do *p53*, devido à perda alélica do 17p, é um evento tardio na via tradicional da carcinogénese e marca a transição da doença pré-invasiva para doença invasiva. Vários estudos demonstram que, à medida que a doença vai progredindo, relativamente ao seu estadio histopatológico, existe um aumento na frequência das anormalidades *p53*. Essas anormalidades são encontradas

em 4% a 26% dos adenomas, 50% dos adenomas com focos invasivos e 50% a 75% de CCRs (Leslie A et al, 2002). A proteína *p53* é um importante factor de transcrição, que actua na expressão de genes retardadores do ciclo celular, provocando a lentificação do ciclo e fornecendo o tempo suficiente de reparação do DNA caso exista uma lesão genética. Quando esta lesão genética é demasiado grande para ser reparada, o *p53* induz a expressão de genes apoptóticos (Mills AA et al, 2005).

Para resumir, a via tradicional inicia-se com a formação de criptas aberrantes displásicas, que, na maioria das vezes, contêm mutações *K-ras*. A aquisição da mutação *APC* contribui para a transformação das criptas aberrantes em adenomas. A perda da função do *DCC*, *SMAD2* e, sobretudo, do *SMAD4*, contribui para o avanço nesta via, ao interferirem na apoptose, permitindo uma acumulação de mutações. Por último, a aquisição da mutação do *p53* acompanha a transição da lesão benigna em doença maligna invasiva.

A instabilidade de microsatélites (IMS), ou via mutadora, é outro dos mecanismos principais da instabilidade genómica no CCR. Aproximadamente 20% dos CCRs exibem este fenótipo, em que existe uma falha no sistema de reparação “mismatch” do DNA, não havendo uma revisão e correcção do DNA após a replicação. Este sistema é constituído por 7 proteínas, hMLH1, hMLH3, hMSH2, hMSH3, hMSH6, hPMS1 e o hPMS2 que, ao se associarem formam heterodímeros funcionais. O hMLH1 e o hPMS2 são os componentes essenciais deste sistema de reparação e formam 5 proteínas heterodiméricas funcionais: hMSH2-hMSH3, hMSH2-hMSH6, hMLH1-hPMS1, hMLH1-hPMS2 e hMLH1-hMLH3. A instabilidade microsatélite elevada (IM-E) ocorre quando

existem, pelo menos, duas alterações dentro das 5 proteínas descritas anteriormente. Na instabilidade microsatélite baixa (IM-B), apenas uma das 5 proteínas se encontra alterada. Esta instabilidade provoca um aumento dramático de erros genéticos e existem vários microsatélites presentes nos genes implicados na carcinogénese do cólon e recto, como o *TGF- β RII*, *Bax*, *Caspase 5*, *MSH3*, *MSH6*, *b-catenina*, *APC*, *IGF-II*, e o *E2F4* (Bresalier RS et al, 2002). Os tumores relacionados com a IM-E ocorrem no Síndrome de Lynch, embora a maioria sejam esporádicos. O hMSH2 e hMLH1 são os genes mais frequentemente afectados no Síndrome de Lynch, enquanto que, no CCR esporádico associado à IM-E, o hMLH1 é a proteína, que se encontra mais vezes afectada. Deve-se testar todos os tumores acerca da IM quando se verifica:

- Diagnóstico de CCR num paciente com idade inferior a 50 anos;
- Presença de um tumor síncrono relacionado com CCR Familiar não associado a Polipose (S. Lynch), independentemente da idade de apresentação;
- CCR com histologia de IM-E, diagnosticado num paciente com idade inferior a 60 anos;
- Paciente com CCR com, pelo menos, um parente de primeiro grau que apresente um tumor relacionado com Síndrome de Lynch, e pelo menos um desses parentes tenha idade inferior a 50 anos;

- Paciente com CCR com, pelo menos, dois parentes de segundo grau que apresentem um tumor relacionado com o Síndrome de Lynch, independentemente da idade do diagnóstico.

A metilação do DNA é outra via de regulação da transcrição dos genes, ocorrendo ao longo de todo o genoma. Na maioria do CCRs, existe uma hipometilação global do genoma, principalmente nas sequências de DNA repetitivas e, simultaneamente, existe uma hipermetilação da região promotora de alguns genes (Rashid A et al, 2004). Esta particularidade aumenta de sobremodo a probabilidade de ocorrência de um erro, numa determinada sequência de DNA, durante o processo de transcrição, contribuindo assim para o aceleração da carcinogénese.

Na figura 1, está retratada, de forma resumida, todas as possíveis alterações que ocorrem durante a carcinogénese, alterações essas que foram explicadas anteriormente.

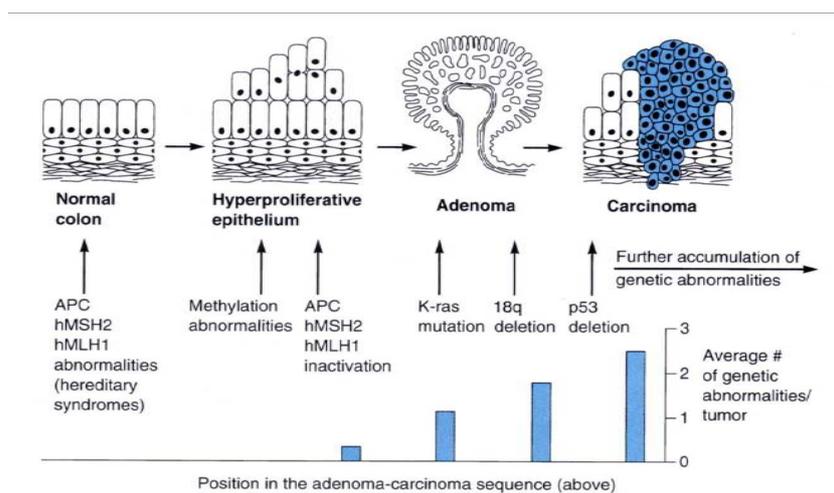


Figura 1. Carcinogénese do CCR (Kutz H et al, 2004).

5) FACTORES DE RISCO

Existem diversos factores de risco implicados no CCR, sobre os quais podemos actuar na tentativa de evitar o aparecimento/desenvolvimento do CCR. Esses factores de risco podem ser alimentares, ambientais, hereditários, associados ao estilo de vida e à presença de outras patologias que podem provocar o CCR ao longo da sua evolução.

5.1) Idade

Em ambos os sexos, a incidência do CCR começa a aumentar a partir dos 40 anos. Mas é, principalmente a partir dos 50 anos, que se verifica a maioria dos diagnósticos do CCR, representando este grupo cerca de 90% do total de diagnósticos efectuados num ano. Como a população mundial está a envelhecer, e sendo a idade um factor de risco perfeitamente identificado, é de prever um contínuo aumento do CCR nas próximas décadas. Apenas 12% dos tumores são diagnosticados após os 80 anos (ACS, 2006; Jemal A et al, 2007).

5.2) Obesidade

Em vários estudos realizados mundialmente, chegou-se à conclusão de que 1/3 dos CCR têm subjacente, na sua etiologia, a obesidade, o excesso de álcool e a ingestão excessiva de carne, principalmente a vermelha (Platz EA et al, 2000).

Foi provado mediante a realização de estudos prospectivos, de duração longa, que existe uma clara relação entre os valores do Índice de Massa Corporal (IMC) e o elevado risco de desenvolvimento do CCR. Estes estudos apontaram para uma maior probabilidade de vir a sofrer do CCR quanto maior for o IMC apresentado por um determinado paciente (Terry PD et al, 2002).

Há uma clara relação positiva entre o IMC e o risco de incidência do CCR no sexo masculino. Mas em alguns estudos realizados sobre este ponto, tal relação não foi observada no sexo feminino. Estas diferenças podem-se explicar pela tendência que a gordura masculina tem em ser visceral, a qual apresenta um aumento da actividade pró-inflamatória, que estará relacionada com um acréscimo no risco de desenvolvimento de neoplasias (Terry PD et al, 2002).

5.3) Dieta

É unânime que a dieta mediterrânea, que se caracteriza por um baixo consumo de carne vermelha, um elevado consumo de azeite, peixe e vegetais frescos, desempenha um papel importante na prevenção do CCR. Alguns estudos apontam para uma diminuição de 20% na incidência do CCR, quando esta dieta é a adoptada pela população em geral (Jansen M et al, 1999).

Infelizmente, a dieta mediterrânica está a ser substituída, progressivamente pela chamada dieta ocidental (o nosso país não é excepção à regra), que se caracteriza por um elevado consumo de gordura animal, carne

vermelha, baixo consumo de fibras, vegetais e frutas. Esta dieta encontra-se associada a um aumento de 10% da incidência do CCR (*Jansen M et al, 1999*).

Tem sido investigada a associação entre o risco aumentado de CCR e a quantidade de carne ingerida diariamente, resultado da adopção da dieta ocidental. Está provado que a ingestão de, pelo menos, 160g de carne/dia aumenta significativamente o risco do CCR. Em relação à ingestão de gordura, esta favorece a proliferação das células epiteliais do cólon, devido ao aumento de ácidos biliares necessários para a digestão da gordura consumida. Por outro lado, os ácidos biliares são irritativos da mucosa cólica, estimulando a activação de factores responsáveis pelo crescimento das células do cólon, aumentando assim a probabilidade do CCR (*Norat T et al, 2005*).

5.4) Tabagismo

Embora o cólon não seja atingido directamente pela composição do tabaco, as substâncias carcinogénicas transportadas pela corrente sanguínea têm um impacto negativo no que se refere ao risco de desenvolver CCR.

A quantidade de maços/ano e a duração do hábito contribuem para o desenvolvimento de adenomas, além de também aumentam o risco do CCR (*Sturmer T et al, 2000*).

5.5) Álcool

Foi proposto um mecanismo que permite verificar que o álcool pode estar implicado no aumento da incidência do CCR. O acetaldéido, resultante da oxidação do álcool, diminui a quantidade de folato presente no cólon, nutriente que se pensa ser essencial na diminuição do risco do CCR. Também há uma metilação anormal do ADN, a qual contribui para a carcinogénese (Homann N et al, 2000).

Um estudo realizado em 2004 estabeleceu que o consumo de álcool superior a 45g/dia aumenta significativamente a incidência do CCR, não estabelecendo, no entanto, qual o tipo de bebida mais prejudicial (Cho E et al, 2004).

5.6) Diabetes

Os pacientes com Diabetes Mellitus, principalmente tipo II, apresentam um maior risco de CCR, devido ao estado de hiperinsulinémia que caracteriza os estadios iniciais desta patologia. Tal ocorre pelo facto de a insulina desempenhar um papel como factor de crescimento a nível da mucosa do cólon, inibindo a apoptose, isto por aumento da síntese de receptores IGF-1 (Chang K et al, 2003; Seow A et al, 2006).

5.7) Sedentarismo

Conhece-se cada vez melhor o papel preponderante que a actividade física desempenha na saúde actual da população em geral. Os

benefícios atribuídos à prática de exercício físico são crescentes, podendo contrariar o aparecimento de determinadas patologias, nomeadamente o CCR. Assim, uma vida sedentária é um factor de maior risco para CCR.

A actividade física, ao promover um aumento da sensibilidade à insulina, reduz a necessidade de o organismo a produzir. Assim, diminuindo os níveis séricos daquela hormona, diminui o risco do CCR (*Friedenreich CM et al, 2002*).

Ao contribuir para um aumento no gasto energético, a actividade física é uma boa arma para combater a obesidade e, conseqüentemente desta forma, o risco de CCR.

A obstipação constitui um factor de risco para o CCR, uma vez que a presença de uma motilidade intestinal diminuída permite o prolongamento do tempo de contacto dos produtos carcinogénicos com a superfície intestinal, aumentando, desta forma, a probabilidade de desenvolver CCR. Também sobre este aspecto a actividade física tem um papel a desempenhar, ao contribuir para o aumento da motilidade intestinal (*Colditz GA et al, 1997*).

A actividade desportiva regular reduz os níveis de prostaglandina E. Esta prostaglandina está envolvida na aceleração do crescimento tumoral devido à sua acção anti-apoptótica e aumento da proliferação da mucosa do cólon, reduzindo deste modo o seu efeito nefasto (*Woods JA et al, 1994*).

Existe uma relação entre a imunodepressão e o risco aumentado de desenvolver quase todos os tipos de cancros, não sendo o CCR uma excepção. O exercício físico, ao modelar de forma positiva o sistema imune, permite uma diminuição no risco de CCR. A actividade física de intensidade

moderada promove a libertação de citocinas derivadas dos macrófagos, aumenta a citotoxicidade antitumoral dos macrófagos, o número e actividade de células NK e a produção de IL-2, aspectos que contribuem para a diminuição do risco de CCR (*Woods JA et al, 1994*). A actividade física moderada, ainda melhora o sistema antioxidante enzimático, inibindo os efeitos nocivos dos radicais livres de forma mais perfeita, nomeadamente mutações do DNA, prevenindo assim, falhas genéticas que possam ocorrer, em virtude da agressão dos radicais livres (*Woods JA et al, 1994*).

5.8) Antecedentes Pessoais de Pólipos

O risco do CCR encontra-se aumentado, quando existem antecedentes pessoais de pólipos adenomatosos. Quanto maior for o número de pólipos existentes, quanto maior for o tamanho dos pólipos, principalmente > 1 cm, mais elevado é o risco de desenvolver CCR. A presença de displasia grave e uma arquitectura vilosa do pólipo também contribuem para o aumento desse risco (*Schumann BM et al, 1990*). Todos os pacientes, a quem foi diagnosticado um CCR, apresentam um risco aumentado de vir a padecer de um segundo, principalmente quando o CCR é diagnosticado com idade inferior a 60 anos (*ACS, 2005*).

5.9) Doença Inflamatória do Cólon

A Doença Inflamatória Intestinal (DII), que envolve o cólon, constitui um risco aumentado para o CCR.

Na colite ulcerosa (CU), o risco de desenvolver CCR, após a 4^a década de evolução da patologia, aumenta 1% ao ano, havendo, no entanto, um risco significativo a partir da primeira década de curso da doença (*Ekbom A et al, 1990*). Relativamente à doença de Crohn (DC), o risco de CCR encontra-se aumentado 2 a 5 vezes, quando comparado com a população geral (*Higashi D et al, 2007*). Quanto maior é a área do cólon afectada (pancolite) e quanto mais precoce é feito o diagnóstico, maior é o risco destes pacientes desenvolverem CCR (*Higashi D et al, 2007*).

5.10) Historia Familiar de CCR

Existe um risco importante de CCR em dois síndromes de herança dominante: Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) e Cancro Cólon Rectal Hereditário não associado a Polipose (CCRHNP). Ainda há a considerar os pacientes que têm CCR com antecedentes de CCR em parentes de primeiro grau, embora não façam parte de nenhuma das patologias referidas anteriormente. Estima-se que 15% a 25% dos CCR tenham um envolvimento hereditário (*Fauci AS et al, 2008*).

5.10.1) Cancro Cólon Rectal Hereditário não associado a Polipose

É um distúrbio autossómico dominante, também conhecido por Síndrome de Lynch. Em alguns casos, estão presentes três mutações: MSH6, MSH2 e MLH1, modificando mecanismos envolvidos na reparação do DNA (*Lynch HT et al, 1999*). Os pacientes em que se observa este tipo de distúrbio apresentam um pico de incidência do CCR entre os 40 e os 50 anos, embora 80% destes doentes desenvolvem CCR aos 65 anos. Existe uma maior prevalência destes tumores proximalmente ao ângulo esplénico (*Vasen HF et al, 1991*). Regista-se uma tendência de desenvolvimento de vários cancros do cólon e recto. Estima-se que cerca de 50% dos pacientes irão desenvolver outro CCR, dez anos após o diagnóstico do primeiro CCR (*Lynch HT et al, 1999*).

A maioria dos portadores deste síndrome, quando sujeitos a estudo genético, não apresentam nenhuma das mutações típicas. Como tal, o diagnóstico deste quadro continua a ser clínico, baseado nos **Crítérios de Amesterdão** (*Vasen HF et al, 1991*):

- CCR em pelo menos três membros da família;
- Pelo menos duas gerações atingidas;
- Pelo menos um familiar em 1º grau com CCR;
- Um dos CCR diagnosticados antes dos 50 anos.

Existem casos de pacientes com CCR em que, apesar de não preencherem os critérios de Amesterdão, podemos suspeitar de pertencerem a

famílias com S. de Lynch, quando cumprem os **Critérios de Bethesda** (NCI, 1998):

- Carcinoma síncrono ou metacrónico do cólon e recto;
- Tumores da família S. Lynch (estômago, endométrio, urotélio, hepatobiliar e intestino delgado);
- Doente com CCR e familiar de 1º grau com CCR < 45 anos;
- Indivíduo com CCR ou carcinoma do endométrio detectado antes dos 45 anos;
- CCR cólon direito e padrão cribiforme;
- CCR com padrão mucinoso (> 50% do tecido tumoral);
- Adenomas diagnosticados antes dos 40 anos de idade.

5.10.2) Polipose Adenomatosa Familiar

Esta patologia tem herança autossómica dominante. Caracteriza-se pelo desenvolvimento de numerosos pólipos adenomatosos e um consequente risco aumentado de desenvolver CCR. A FAP tem como base genética uma mutação do gene APC, que se encontra no braço longo do cromossoma 5. Esta mutação também se encontra nos CCR esporádicos numa proporção de casos até 40%. Os pacientes que padecem deste síndrome podem apresentar milhares de pólipos ao longo de todo o cólon. A maioria destes pacientes, mais de 90%, aos 35 anos já apresenta pólipos do cólon. A colectomia previne a evolução para CCR a médio prazo (Solomon C et al, 2005). Existe uma incidência aumentada de pólipos ao longo de todo o tracto

gastrointestinal, nomeadamente, estômago e intestino delgado e também coexistem várias patologias, como osteomas e quistos sebáceos.

Está descrita uma variante desta patologia hereditária denominada FAP atenuada. Trata-se de uma entidade menos grave que a FAP propriamente dita, uma vez que se desenvolve um número mais “reduzido” de pólipos, entre 5 a 100 pólipos. Também nesta entidade a colectomia é profilática, prevenindo a evolução para CCR (*Solomon C et al, 2005*).

5.11) Outros Factores de Risco

A colecistectomia, embora de uma forma controversa, continua a ser considerada um factor de risco. Alguns estudos demonstram um aumento desse risco de 1,5 a 3 vezes (*McMichael AJ et al, 1997*). Mas, por outro lado, há estudos prospectivos, com follow-up de 15 anos após colecistectomia, que não demonstraram qualquer associação (*Adami H et al, 2003*). Nos estudos que demonstraram um risco aumentado de CCR, esse mesmo risco era mais significativo em mulheres que tinham realizado colecistectomia há mais de 15 anos, havendo uma maior incidência de tumores do cólon proximal. O mecanismo proposto é o aumento de ácidos biliares secundários (ácido desoxicólico e litocólico), os quais se transformariam em substâncias carcinogénicas, ou potenciariam a acção de carcinogénicos no lúmen intestinal.

Outro tipo de intervenção cirúrgica relacionada com o aumento do risco do CCR é a ureterosigmoidostomia, principalmente na mucosa do cólon distal à implantação dos ureteres (*Stewart M et al, 2004*). Estima-se que exista, neste

grupo de pacientes, um risco aumentado de aparecimento do CCR, 500 vezes superior ao encontrado na população geral. Estes doentes devem ser submetidos a follow-up regular de 5 anos após a operação (Crissey MM et al, 1999).

Alguns autores apontam para uma possível relação entre o esófago de Barrett e o CCR, embora este mecanismo ainda permaneça desconhecido (Sontag SJ et al, 2001).

A exposição a radiações, tal como radioterapia e mais raramente acidentes nucleares, aumentam o risco de desenvolvimento do CCR. Alguns estudos apontam para um risco mais elevado do cancro do recto em mulheres que realizaram radioterapia para tratamento de tumor ginecológico (Day NE et al, 2001).

Os pacientes previamente submetidos a gastrectomia poderão apresentar um risco aumentado do CCR. Este aspecto é muito controverso. Se, por um lado, há autores que afirmam esta associação, por outro, há aqueles que atribuem o aumento dos CCRs, nestes pacientes, à presença de outros factores de risco, tais como álcool e tabaco (Ross A et al, 2005; Bundred NJ et al, 2006).

Em áreas endémicas de *Shistosoma japonicum*, existe uma relação causal entre a infecção e o aparecimento de CCR. Esta relação é suportada pela frequente ocorrência de ambas as doenças, na identificação de quistos de shistosoma no tecido tumoral, na semelhança das lesões de shistosomíase e da CU e no aparecimento da displasia associada a shistosomíase (Chen MC et al, 2002).

6) MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Graças à evolução a que se tem assistido, nos últimos anos, nos métodos de rastrear o CCR, cada vez mais esta patologia é detectada em formas mais precoces de evolução, mesmo antes de exibir qualquer sintoma/sinal que nos possa fazer suspeitar do diagnóstico.

Numa fase precoce, os CCRs raramente provocam sintomas, que aparecem mais usualmente, quando o cancro se encontra numa fase mais avançada (Freitas D et al, 2002). Os sintomas podem condicionar diferentes quadros clínicos. Um CCR pode conduzir a uma situação de obstrução intestinal que pode atingir a oclusão completa. Neste contexto, ocorre dor e distensão abdominal, náuseas e vômitos que podem ser fecalóides. O quadro obstrutivo é mais frequente quando o tumor se localiza no cólon esquerdo, nomeadamente no transversal, descendente ou sigmóide, devido ao menor diâmetro do lúmen cólico nestes segmentos. Assim, quando nos deparamos com este tipo de manifestação, o tumor tem dimensões volumosas e encontra-se numa fase avançada do diagnóstico, constituindo um factor de mau prognóstico (Freitas D et al, 2002).

A hemorragia digestiva é outra das possíveis formas de apresentação do CCR. Sendo a hematoquézia o sintoma hemorrágico mais evidente, também se pode manifestar por fezes tipo melenas, ou sangue oculto positivo nas fezes. Quanto maior for o tumor, maior a probabilidade de sangramento. Na maioria das vezes, a hemorragia é de baixo débito (< 6ml/dia) e o sangue vem misturado nas fezes de forma quase imperceptível pelo paciente. Este

sangramento crónico pode, inclusivé, conduzir a um quadro de anemia ferropénica. Clinicamente, podemos suspeitar do local de proveniência da hemorragia em conformidade com o tipo de sangramento. Assim, perante uma hemorragia tipo hematoquézias, devemos suspeitar de um tumor com localização mais distal, nomeadamente descendente ou do sigmóide. No caso da hemorragia digestiva ser do tipo melenas, ou sangue oculto positivo, ou, ainda, apenas um contexto de anemia ferropénica, suspeitar de tumor do cólon proximal *(Freitas D et al, 2002)*.

No caso de o CCR ter características infiltrativas e envolver a parede intestinal e estruturas adjacentes, os sintomas encontrados são dor abdominal e alterações dos hábitos intestinais, com a presença de diarreia. O tenesmo rectal é uma queixa muito sugestiva de invasão rectal no contexto neoplásico. A invasão da bexiga conduz a sintomas urinários, sendo a pneumatúria sinal de existência de trajecto fistuloso anterovesical. A perfuração do cólon pode ser uma forma de manifestação de doença avançada com quadro de abdómen agudo. Uma das possíveis formas de manifestação de CCR é como neoplasia oculta, chegando-se ao seu diagnóstico a partir de sinais/sintomas das metástases *(Mayo Clinic, 2007)*.

Um contexto de sintomas gerais com anorexia, perda de peso e astenia ocorrem no CCR, com gravidade e evolução variável, podendo atingir um quadro de caquexia. O TNF que se encontra aumentado no CCR é responsável, pelo menos em parte, destas queixas gerais e muitas vezes é o condicionante que acelera o desenvolvimento fatal do CCR *(Mayo Clinic, 2007)*.

7) DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As hipóteses de diagnóstico a considerar são em conformidade com a forma de apresentação da doença.

Assim, perante uma massa no cólon ou recto, deve-se fazer diagnóstico diferencial com tumores benignos (como adenomas) e massas inflamatórias, nomeadamente com diverticulite, DII, isquémia e infecções como tuberculose ou amibíase. A biópsia da lesão, de uma forma geral, conduz ao diagnóstico *(Freitas D et al, 2002)*.

O CCR pode ser diagnosticado numa fase avançada de estenose. Perante um quadro de obstrução intestinal, devemos considerar quer o contexto neoplásico, quer patologias como a DII, a isquémia e a colite radica, isto em conformidade com o restante contexto clínico *(Freitas D et al, 2002)*.

Na manifestação hemorrágica, também se tem a considerar o diagnóstico diferencial com DII, a diverticulose, a colite infecciosa, a colite isquémica, a úlcera solitária do recto, e também a doença hemorroidária, que é a responsável por adiar diagnósticos de CCR em contexto de rectorragias *(Freitas D et al, 2002)*.

É necessário excluir patologias inflamatórias/infecciosas como a DII, a diarreia infecciosa, o uso de fármacos e a doença do intestino irritável, quando o paciente apresenta um quadro em que predominam as alterações dos hábitos intestinais *(Freitas D et al, 2002)*.

A dor abdominal é um sintoma muito inespecífico, pois quase toda a patologia gastrointestinal se manifesta por dor. Em contexto agudo é imperioso

excluir outras patologias, como a apendicite, a diverticulite, a DII, a isquémia intestinal e doença do intestino irritável, antes de pensar no CCR (Freitas D et al, 2002).

8) RASTREIO DO CANCRO DO CÓLON E RECTO

Nas últimas duas décadas têm surgido avanços que permitiram uma detecção cada vez mais precoce do CCR. Assim, estes avanços consistem na implementação de programas de rastreio, na aplicação de exames complementares ao rastreio de CCR (RCCR) e no surgimento de novos exames. Estas mais valias, juntamente com avanços no campo do estadiamento e tratamento, permitiram um ganho na sobrevida desta patologia e, em muitas situações, aquilo que é o objectivo de qualquer programa de rastreio, evitar a doença, nomeadamente através da remoção de lesões pré-malignas. Os principais exames complementares aplicados ao rastreio são a pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF), testes fecais de DNA para CCR, a sigmoidoscopia, o clister opaco com duplo contraste, a colonoscopia, a colonografia por TC e a cápsula endoscópica dirigida ao cólon, embora estes últimos ainda numa fase experimental.

O teste de guáico é o teste mais comum para detectar sangue oculto nas fezes (Winawer S et al, 2007). Este teste detecta a actividade da peroxidase do heme, embora possa dar falsos positivos ao reagir com a peroxidase de determinados frutos, vegetais e carne vermelha. Para minimizar estes falsos positivos, são necessárias algumas restrições dietéticas. A PSOF tem uma

sensibilidade de 50%-60%, quando usada uma única vez, mas pode apresentar valores a rondar os 90% se for usado anualmente durante um período longo (> 10 anos) (Hardcastle JD et al, 1999). No entanto, a maioria das PSOF positivas, posteriormente, são sujeitas a colonoscopia, e vêm revelar-se negativas, sendo portanto, o número de falsos positivos elevado. De salientar que é obrigatório efectuar colonoscopia após uma PSOF positiva (Liberman D et al, 2002). Num estudo conduzido no Brasil, realizou-se PSOF em 3000 indivíduos, dos quais 70% acusaram o teste de guáiaço positivo. Naqueles doentes realizaram-se estudos adicionais, tendo 880 indivíduos sido submetidos a colonoscopia total com detecção de 100 casos de CCR, o que corresponde a um risco de 11.3% de CCR entre os pacientes que apresentavam a PSOF positivo (Hardcastle JD et al, 1999). Este resultado, entre outros, demonstra a baixa sensibilidade da PSOF, o que compromete a sua aplicação do teste isolado no RCCR. Há vários autores que recomendam, como estratégia de rastreio, o uso de PSOF anual associada à sigmoidoscopia de 5 em 5 anos, não havendo até ao momento dados que suportem tal decisão (Oliveira A et al, 2007). A incidência de adenomas na população em geral é de 30% a 35% (Liberman D et al, 2002). Vários estudos demonstram que a PSOF não desempenha um papel na prevenção do CCR, já que não é útil na detecção de adenomas. A maioria dos estudos mostra que a prevalência de adenomas é igual tanto nos indivíduos com uma PSOF positiva, como naqueles que apresentam uma PSOF negativa. Devido a estes e outros resultados, a PSOF está a ser substituída, em muitos países desenvolvidos, por testes imunohistoquímicos fecais. Os testes imunohistoquímicos fecais detectam a presença de hemoglobina, usando técnicas com uma sensibilidade

e especificidade elevada. Estes testes eliminam a necessidade de restrições dietéticas prévias à sua realização (Winawer S et al, 2007).

Outro tipo de teste possível de realizar, utilizando as fezes, é o teste de DNA do CCR. Vários estudos sugerem que a identificação de DNA anormal em amostras fecais pode fornecer um método de detecção precoce do CCR. No entanto, o conjunto de marcadores moleculares ideais para esta detecção ainda não foi estabelecido. Pequenos estudos apontam para uma sensibilidade de 65% e uma especificidade de 95%, quando este método é empregue como RCCR. No sentido de validar e melhor definir estes dados, são necessários mais estudos populacionais (Winawer S et al, 2007).

A sigmoidoscopia é uma técnica que permite a visualização directa da mucosa do recto e do sigmóide, utilizando-se o sigmoidoscópio que tem 60 a 65 cm de comprimento. Neste exame endoscópico, pode-se remover pólipos e colher amostras de tecido sempre que a situação o exigir. As sigmoidoscopias têm como principais vantagens a curta duração do exame; uma preparação intestinal mais simples, quando comparada com a necessária para uma colonoscopia e apresenta grande sensibilidade e especificidade na detecção de pólipos nos segmentos visualizados (Araújo S et al, 2000). A grande desvantagem deste exame é apresentar uma especificidade baixa (35% a 55%) no que se refere ao cólon total, uma vez que só uma parte do cólon esquerdo é visualizado (Winawer S et al, 2007). Como tal, sempre que se detecta uma lesão polipóide ou um CCR no decurso de uma sigmoidoscopia é mandatário a realização de uma colonoscopia total. Um estudo realizado nos EUA, que envolveu cerca de 2000 indivíduos, indicou que a sigmoidoscopia, quando

usada como método de RCCR, conseguia uma redução de 59% da mortalidade referente ao carcinoma do recto e do cólon sigmoide (Shelby JV et al, 2003). A taxa de complicações da sigmoidoscopia diagnóstica é baixa, ocorrendo 1 em cada 10.000 procedimentos (Winawer S et al, 2007).

A colonoscopia permite a visualização directa de todo o cólon, para além de permitir a remoção de pólipos e a colheita de biópsias. A colonoscopia é o exame “gold standard”, no que se refere a métodos de diagnóstico precoce do CCR. As desvantagens deste exame prendem-se com a necessidade de uma preparação intestinal exigente, o incómodo resultante da insuflação de ar durante o exame no contexto de cólon “difíceis”, sendo, por vezes necessária a sedação do paciente para realizar a colonoscopia. A especificidade e a sensibilidade da colonoscopia, na detecção de pólipos e CCR, é muito elevada, da ordem de 95% nos pólipos > 1 cm (Winawer S et al, 2007). A taxa de pólipos que não são visualizados, no decurso de uma colonoscopia, varia consoante o tamanho deste. Cerca de 15% a 25% dos pólipos que têm um diâmetro inferior a 5mm “escapam” ao endoscopista, enquanto que pólipos maiores que 10mm não são identificados em 1% a 6% (Winawer S et al, 2007). A *United States National Polyp Study* demonstrou uma redução de 90% da incidência e mortalidade do CCR num follow-up de longa duração em indivíduos sujeitos a polipectomia. A taxa de complicações é baixa, ocorrendo uma a duas em cada 10.000 procedimentos (Winawer S et al, 2007).

Existem dois métodos radiológicos disponíveis para o RCCR, o clister opaco com duplo contraste (CDC) e a colonografia por TC. O CDC permite a visualização total do cólon, sendo a sua especificidade e sensibilidade

inferiores quer em relação à colonoscopia convencional, quer em relação à colonografia por TC. Mesmo para pólipos grandes (> 1 cm), o CDC apresenta uma baixa sensibilidade na ordem dos 48%. Em relação à colonoscopia, verifica-se que apresenta uma maior probabilidade de falsos positivos devido aos artefactos (Winawer S et al, 2007). Um paciente com CDC, que apresente uma alteração suspeita, deve realizar uma colonoscopia para esclarecimento das lesões. Há autores que consideram a aplicabilidade deste exame como método de RCCR em países com recursos económicos limitados, devido ao seu menor custo (Winawer S et al, 2007).

A colonografia por TC, também conhecida como colonoscopia virtual, é um método não invasivo de mapeamento do cólon, usando a TC helicoidal. Apesar das mais valias deste exame, a colonografia por TC ainda não está aprovada como um método fiável de RCCR. As vantagens desta técnica prendem-se com o facto de ser um método não invasivo, não necessitando, para a sua realização, de sedação e é realizada num período de tempo mais curto que a colonoscopia. Os estudos referentes à colonoscopia virtual ainda são limitados, no entanto, apresenta-se como uma técnica mais segura que a colonoscopia, com taxas de mortalidade semelhante às CDC (1:50.000 indivíduos) (Masel H et al, 2002). Este tipo de exame tem a capacidade de revelar zonas tidas como “pontos cegos” na colonoscopia convencional, nomeadamente debaixo das pregas intestinais, as quais facilmente podem não ser visualizadas pelo endoscopista. Outra das grandes vantagens da colonografia por TC é a possibilidade de evidenciar as alterações extra-colônicas (Hara AK et al, 2001). Este exame faz um “mapeamento” de todo o

abdómen, pelvis e bases pulmonares. Estudos demonstraram que em 5% a 23% dos indivíduos que realizavam a colonoscopia virtual eram encontradas anormalidades extra-colónicas com importância clínica, 3% a 16% dos indivíduos eram sujeitos a estudos radiológicos posteriores para esclarecimento destes achados, dos quais 1% a 3% tiveram necessidade de serem submetidos a procedimentos cirúrgicos (*Ginnerup B et al, 2003*).

Por outro lado, a colonoscopia virtual também apresenta várias limitações. A presença de fezes, devido a uma má preparação do cólon, pode simular e/ou camuflar pólipos e lesões malignas. Os segmentos mal distendidos e a dificuldade em detectar lesões de baixo relevo também são causas que deixam passar despercebidas determinadas lesões. Provavelmente a limitação mais importante é a impossibilidade de remover pólipos ou colher peças de biópsias. Uma das razões fundamentais, para este exame não ser usado como método de RCCR, prende-se com a variabilidade de resultados obtidos em diversos estudos, nomeadamente no que se refere à sensibilidade de detecção de pólipos (*Johnson CD et al, 2003; Macari M et al, 2004*). Em apenas um único estudo se verificou uma maior sensibilidade, por parte da colonoscopia virtual, em relação à colonoscopia dita clássica (94% vs 88%) (*Pickhardt PJ et al, 2003*), no que se refere à detecção de pólipos de diâmetro superior a 10 mm. Não de somenos importância a questão com o elevado custo desta técnica, que, também pelo facto de não ser participado pelo estado, a torna proibitiva como RCCR.

Nos últimos anos, tem-se discutido a periodicidade da realização dos métodos de RCCR. Antes de mais, importa estratificar o risco de CCR, para se

poder englobar um indivíduo num determinado grupo e, dessa forma, aplicar as “guidelines” estabelecidas.

Está definido que um indivíduo com idade superior a 50 anos, sem história pessoal de adenomas, sem DII e sem história familiar para CCR, apresenta um risco médio de CCR (Levin B et al, 2007). No patamar de risco médio, podem ser usados três métodos possíveis para o RCCR. O método preferível e, sempre que disponível, é a colonoscopia. O follow-up do indivíduo faz-se em função dos achados. Assim, se a colonoscopia for negativa na detecção de pólipos perante uma boa preparação intestinal, só se recomenda a realização de nova colonoscopia no prazo de dez anos (Levin B et al, 2007). Caso seja diagnosticado algum pólipos, este deve ser sujeito a polipectomia e, se possível, realizado o exame anátomo-patológico. Existem três tipos mais comuns de pólipos, os adenomas, os hiperplásicos e os serrados. Cada um destes pólipos requer uma abordagem diferente. Perante a detecção dum pólipos hiperplásico, cujas dimensões não ultrapassem os 10 mm e, também, se o número de pólipos encontrados não exceder as dez formações, recomenda-se, tal como no contexto da colonoscopia negativa para pólipos, a realização da próxima colonoscopia ao fim de dez anos (Levin B et al, 2007). Quando se detecta pólipos de maiores dimensões, ou quando se encontram em número mais elevado (> 10), é aconselhada uma vigilância mais rigorosa, devendo, a próxima colonoscopia, ser realizada num período inferior a 10 anos, embora ainda não se tenha chegado a um acordo relativamente à periodicidade concreta em relação a esta situação (Levin B et al, 2007). No caso de ser um adenoma serrado, que integra lesões neoplásicas com uma arquitectura

profundamente alterada e atipia nuclear focal (Fonseca R et al, 2004), não está estabelecido quando se deverá repetir a colonoscopia seguinte, sugerindo-se que seja num período inferior a dez anos. O terceiro tipo de pólipos mais frequentemente detectado é o adenoma, sendo aquele que apresenta uma maior probabilidade de evolução maligna. Neste contexto, o indivíduo não apresenta um risco médio de CCR, mas sim um risco elevado. A abordagem a ter nesta situação também depende das dimensões e do número de adenomas. Quando são detectados adenomas considerados de baixo risco, isto é, ≤ 2 pólipos, < 1 cm e adenoma tubular, realiza-se a colonoscopia seguinte num prazo máximo de 5 anos. Se por sua vez, esse exame for normal, recomenda-se a realização de nova colonoscopia dentro de 5 a 10 anos (Levin B et al, 2007). Caso sejam detectados novos pólipos, tem que se avaliar o tipo de pólipo. Quando é removido um adenoma de alto risco, que apresenta displasia de alto grau/carcinoma in situ, > 1 cm, ou de estrutura vilosa, ou então quando são retirados 3 a 10 adenomas durante uma única colonoscopia, deve-se realizar a colonoscopia seguinte num prazo máximo de 3 anos. Se for normal, o exame repete-se de 5 em 5 anos a partir daquele momento. Se não se conseguir obter a excisão completa de um adenoma, é recomendada a repetição do exame dentro de 2 a 6 meses para completar o procedimento. Quando são detectados mais de dez pólipos, devemos equacionar, mediante os achados da colonoscopia e a clínica, a hipótese de um estudo genético, de modo a despistar patologias de transmissão familiar (Levin B et al, 2007).

Um indivíduo, com risco médio para CCR, também pode ser rastreado com PSOF e sigmoidoscopia. Nesta modalidade de rastreio, efectua-

se anualmente a pesquisa de sangue oculto nas fezes e sigmoidoscopia de 5 em 5 anos. Caso a PSOF seja positiva, é obrigatório a realização de uma colonoscopia com o intuito de despistar quer patologia benigna, quer patologia maligna. Se durante a realização da sigmoidoscopia for detectado algum pólipó, deve-se proceder à polipectomia *(Levin B et al, 2007)*.

Outra modalidade para rastrear os indivíduos de risco moderado é a realização de um CDC de 5 em 5 anos. Quando o CDC revela imagens suspeitas, deve-se realizar uma colonoscopia para esclarecimento de patologia cólica detectada *(Levin B et al, 2007)*.

No que respeita aos contextos genéticos, nomeadamente Síndrome Lynch e FAP, o risco de CCR é muito elevado, sendo obrigatório modalidades de rastreio mais apertadas. No Síndrome de Lynch, é necessário iniciar a vigilância entre os 20 e 25 anos de idade, ou então, com idade inferior a 10 anos, relativamente ao parente mais novo, a quem foi diagnosticado um CCR. Esta vigilância deve ser realizada através da colonoscopia, com uma periodicidade de um a dois anos. Perante o diagnóstico de adenoma, é aconselhado um seguimento anual ou de 2 em 2 anos, dependendo da localização, do tamanho e do tipo de adenoma. São ainda factores a considerar o risco cirúrgico e a preferência do doente. Este é um factor cada vez mais preponderante. Quando existe um pólipó tecnicamente impossível de remover, ou então, estarmos perante um pólipó displásico de alto grau, temos de considerar a hipótese de uma colectomia total com anastomose ileo-rectal. Após colectomia, o follow-up dos doentes faz-se a cada 1-2 anos. Caso estejamos perante um indivíduo do sexo feminino devido ao também elevado

risco de cancro endometrial, neste contexto, é aconselhada uma ecografia endovaginal de 5 em 5 anos, a partir do 30-35 anos, tal como o doseamento do CA-125 todos os 6 a 12 meses. A histerectomia com anexotomia bilateral é uma hipótese a considerar, uma vez constituída família (Levin B et al, 2007).

A periodicidade de colonoscopia na FAP depende dos achados endoscópicos obtidos no primeiro exame, sendo aconselhado o início da vigilância a partir dos 10-12 anos. Um paciente que se encontre no estadio 0, onde não se encontra um único pólipso ao longo de todo o cólon, aconselha-se a realização da colonoscopia de 4 em 4 anos. No estadio 1, em que existam 1 a 4 adenomas tubulares com 1 mm a 4 mm, a colonoscopia deve-se realizar com uma periodicidade de 2 a 3 anos, por outro lado, aqueles que apresentarem 5 a 19 adenomas tubulares com 5mm a 9mm, ou seja, no estadio 2, requerem um controlo mais apertado, anualmente ou de dois em dois anos. No estadio 3 é obrigatório um controlo anual devido à presença de inúmeros pólipos (> 20) e de grandes dimensões (> 1 cm), o que acarreta um maior risco de CCR. Por último, no estadio 4, em que existem centenas de pólipos ou displasia de alto grau, são necessárias colonoscopias de 6 em 6 meses, e é de considerar a eventual hipótese de uma colectomia total (Levin B et al, 2007).

Na FAP atenuada, as recomendações são diferentes. Nos indivíduos com idade inferior a 21 anos, que apresentem um pequeno número de adenomas, deve-se realizar colonoscopia com polipectomia a cada 1-2 anos. Se o indivíduo apresentar um pequeno número de pólipos, com idade superior a 21 anos, além da opção terapêutica referida anteriormente, não se pode

descorar a hipótese de uma colectomia com anastomose ileo-rectal. A partir dos 40 anos, mesmo que apresente só um número pequeno de pólipos, deve-se considerar fortemente a colectomia com anastomose íleo-rectal, devido ao elevado risco de CCR. Quando a polipose tem um número tal de pólipos que não é possível ser controlada por métodos endoscópicos, realiza-se colectomia ou proctocolectomia com anastomose íleo-anal, independentemente da idade que o indivíduo apresente. Estes pacientes, além das colonoscopias, deverão ser submetidos também a endoscopia digestiva alta a partir dos 25 a 30 anos, com o intuito de excluir a possível existência de pólipos em outras localizações do tracto gastrointestinal *(Levin B et al, 2007)*.

Outro importante factor de risco para o CCR é a DII. Deve-se começar a vigiar o cólon destes pacientes oito a dez anos após o início dos sintomas que conduzirão ao diagnóstico da DC ou CU. A vigilância faz-se com colonoscopia com uma periodicidade de 1 a 2 anos *(Levin B et al, 2007)*. Quando os pacientes se encontram clinicamente assintomáticos com aspecto quiescente, aconselha-se a realização de biópsias nos 4 segmentos do cólon, com colheita de fragmentos a cada 10 cm do cólon, num total de biópsias superior a 30 unidades. Amostras adicionais devem ser recolhidas sempre que se encontrem lesões suspeitas. No caso particular de uma polipectomia num doente com DII, deve-se colher biópsias da mucosa circundante, com o objectivo de excluir a existência, ou não, de displasia. Se os resultados das biópsias revelarem uma displasia de baixo ou alto grau em vários locais ao longo do cólon, ou ainda uma neoplasia intraepitelial, deve-se efectuar uma proctocolectomia profiláctica com uma bolsa ileo-anal *(Levin B et al, 2007)*.

No respeitante ao rastreio da recidiva do CCR, recomenda-se a realização de uma colonoscopia nos primeiros 12 meses. Se a colonoscopia for considerada normal, estende-se o período de rastreio para cada 2 a 3 anos *(Levin B et al, 2007)*. Quando são detectados adenomas, estes deverão ser sujeitos a polipectomia. Nestes casos, atendendo ao maior risco de um novo CCR, recomenda-se a realização da colonoscopia a cada 1-2 anos *(Levin B et al, 2007)*.

Todas as mulheres com diagnóstico de cancro da mama ou do endométrio devem ser sujeitas ao RCCR a partir dos 40 anos. Caso a colonoscopia não apresente alterações, esta deverá ser mantida cada 5 anos *(Levin B et al, 2007)*.

9) ESTADIAMENTO

Geralmente, o estadiamento final do CCR só é conseguido após a realização da cirurgia. A Tomografia Computorizada (TAC) do abdómen e pélvis e a radiografia do tórax são, geralmente, usadas para a avaliação de metástases à distância – Estadiamento à distância. Se existirem sintomas dirigidos, nomeadamente dor óssea em qualquer localização, deve-se proceder a uma avaliação radiológica para excluir possíveis metástases ósseas. A extensão local do cancro rectal para os tecidos moles adjacentes pode ser avaliada através de Ressonância Magnética (RM) pélvica, ecografia endorectal ou cinedecografia baixa – Estadiamento local. A Tomografia de Emissão de Positrões (PET) é utilizada para o esclarecimento de qualquer alteração

detectada na TC, no entanto não é um exame utilizado por rotina no estadiamento do CCR (Meyerhardt J et al, 2007).

Várias classificações de estadiamento do CCR têm sido aplicadas. A primeira foi introduzida por Dukes e, posteriormente modificada por Kirklin, Astler e Coller. Estas classificações baseiam-se em três variáveis: a profundidade de invasão tumoral na parede do cólon, o envolvimento ganglionar regional e as metástases à distância. Ao contrário do estadiamento de outros cancros, o tamanho do carcinoma do cólon primário não influencia a classificação final. Estes sistemas foram substituídos pela classificação universal de cancros TNM. Nesta sistematização, foram incluídas subcategorias no estadio II e III, as quais melhor diferenciam os tumores a nível da extensão da invasão da parede do cólon e no número de gânglios linfáticos envolvidos (Greene F et al, 2002). Na Tabela 1 encontra-se a correlação entre as classificações de Dukes TNM. Estudos recentes demonstraram que a taxa de sobrevida aos 5 anos aumentou para todos os estágios, à excepção do IV.

Tabela 1. Classificações do CCR.

Estadio	TNM	Dukes
Estadio I	T ₁₋₂ , N ₀ , M ₀	A/B1
Estadio IIA	T ₃ , N ₀ , M ₀	B2
Estadio IIB	T ₄ , N ₀ , M ₀	B3
Estadio IIIA	T ₁₋₂ , N ₁ , M ₀	C1
Estadio IIIB	T ₃₋₄ , N ₁ , M ₀	C2/C3
Estadio IIIC	T ₀₋₄ , N ₂ , M ₀	C1-C3
Estadio IV	T ₀₋₄ , N ₀₋₂ , M ₁	D

A classificação TNM avalia 3 aspectos na altura de diagnóstico de CCR, e, combinados entre eles, permitem atingir um estadiamento que possibilite uma orientação terapêutica. O item T avalia o tumor primário. T₀ significa que não foram encontradas evidências, tanto clínicas como radiológicas, do tumor primário. Em T₁ o tumor invade a submucosa; em T₂ o tumor atinge a *muscularis própria*; T₃ o tumor estende-se à subserosa ou aos tecidos perirectais e em T₄ há invasão directa de outros órgãos/estruturas ou perfuração do peritoneu visceral. O T_{is} refere-se ao carcinoma *in situ*, o qual se encontra limitado pela membrana basal glandular (intraepitelial), ou pela lâmina própria (intramucosa). Em relação ao envolvimento ganglionar: N₀ – ausência de metástases nos gânglios linfáticos regionais; N₁ – existem metástases em 1 a 3 gânglios linfáticos regionais; N₂ – metástases em mais de 4 gânglios linfáticos regionais. No que diz respeito às metástases à distância: M₀ – ausência; M₁ – existência de metástases à distância (Meyerhardt J et al, 2007).

O estadiamento inicial é o factor de prognóstico predictivo mais fiável no que se refere à taxa de sobrevida aos 5 anos (Greene F et al, 2002). Os pacientes que, na altura do diagnóstico, se encontrarem no estadio I, têm uma taxa de sobrevida aos 5 anos > 90%, quando efectuada cirurgia de remoção do tumor (Jemal A et al, 2007). Nos tumores que se encontrarem no estadio II, a taxa de sobrevida é de 80%. As lesões incluídas no estadio III têm uma taxa de sobrevida entre 35% a 70%, dependendo do número de gânglios envolvidos e da presença de factores de risco (Jemal A et al, 2007). O estadio IV é de muito mau prognóstico, com apenas 5% de sobrevida após o diagnóstico (Jemal A et al, 2007).

A Figura 2 mostra, em termos percentuais, a distribuição de doentes nos diferentes estadios, aquando do diagnóstico de CCR.

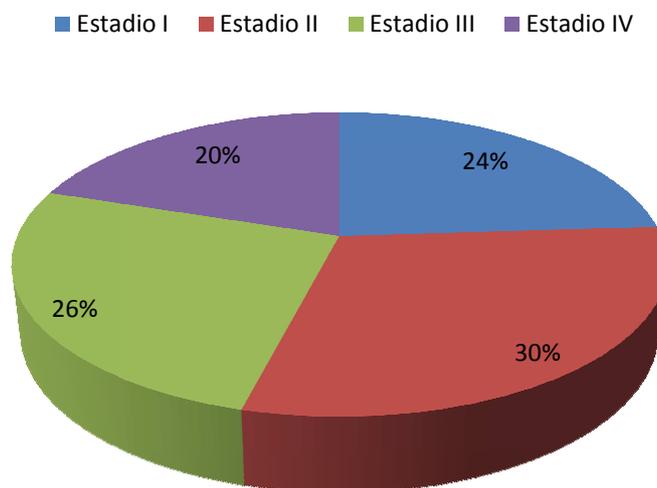


Figura 2. Distribuição de doentes nos diferentes estadios com CCR.

10) PREVENÇÃO PRIMÁRIA

A identificação dos diversos factores de risco permite uma atitude interventiva sobre eles, com o intuito de reduzir a incidência do CCR na população em geral.

Sendo o tabaco um factor de risco, quer para o CCR, quer para outras situações oncológicas, é necessário empreender medidas no sentido de reduzir a taxa de fumadores. Assim, estas medidas podem passar pelo aumento das taxas a aplicar sobre o tabaco; campanhas anti-tabágicas efectivas, tendo como objectivo principal prevenir a iniciação tabágica entre os jovens e restrições quanto aos locais públicos onde é permitido fumar. Os aspectos referidos são indicados, em vários estudos, como efectivos na redução do

número de fumadores e, por conseguinte, o número de patologias associadas ao tabaco como o CCR (*USDHS, 2000*). No sentido de proteger os fumadores passivos, é necessária a implementação de medidas políticas e económicas.

A quimioprevenção consiste na aplicação de drogas ou compostos naturais, com o intuito de prevenir o desenvolvimento, neste caso concreto, de adenomas e consequentemente CCR (*Hakama M, 1998*). Várias substâncias têm sido associadas a esta quimioprevenção, embora nenhuma delas apresente evidências suficientemente fortes para poder ser implementada e recomendada como medida geral, a toda a população. Vários estudos demonstraram que indivíduos que consumiam regularmente AINEs, nomeadamente a aspirina, entre outros, apresentavam uma menor incidência de adenomas e CCR (*Giovannuci E et al, 1994; Giovannuci et al, 1995*). O mecanismo envolvido neste contexto está relacionado com a inibição da apoptose, ao nível do epitélio do cólon, que ocorre no processo de carcinogénese. Aparentemente, os AINEs repõem a normalidade da apoptose do cólon, evitando desta forma a multiplicação descontrolada das células, ou seja, suprime a proliferação celular (*Burn J, 1998; Chan TA, 2002*). Por outro lado, existem outros estudos que apresentam resultados completamente diferentes, evidenciando reduções insignificantes na incidência do CCR, aquando da toma de AINEs. Desta forma, não é possível implementar a quimioprevenção com aspirina ou outros AINEs, com o objectivo de reduzir o risco de CCR (*Imperiale TF, 2003*).

Outra substância alvo de investigação, neste campo, é o ácido fólico. A ingestão de ácido fólico, durante vários anos seguidos, tem sido associada à diminuição da incidência de adenomas e CCR (*Duthie SJ, 1999*). Neste momento,

também não é possível recomendar o uso do ácido fólico como quimioprolático, atendendo à grande variabilidade dos dados estatísticos apresentados pelos diversos estudos. Julga-se que o défice de folato conduz a uma hipometilação do DNA e, desta forma, há activação de proto-oncogenes envolvidos na carcinogénese (Terry P et al, 2002).

O cálcio também tem sido apontado como um possível quimioprolático com diversos estudos (Bonithon-Kopp C et al, 2000). Tal como em relação às anteriores substâncias, a grande variabilidade de resultados obtidos nos diversos estudos impede que esta substância seja recomendada na profilaxia do CCR. O efeito benéfico do cálcio prende-se com a sua ligação aos ácidos biliares no cólon e, assim, inibir o potencial carcinogénico daqueles ácidos (Newmark HL et al, 1994).

O ácido ursodesoxicólico também tem atributos como protector da mucosa cólica, ao diminuir os níveis de ácidos biliares. É, no entanto, necessário efectuar mais estudos que demonstrem a sua eficácia real na diminuição da incidência do CCR (Brentnall et al, 2003).

No contexto da DII, tem-se estudado o uso dos 5-aminosalicilatos (mesalazina e sulfassalazina) como preventivos no desenvolvimento de CCR. Diversos estudos apontam para resultados promissores nesta área, principalmente no que se refere à CU (Brentnall et al, 2003). Aparentemente, o mecanismo envolvido na prevenção do CCR pelos 5-aminosalicilatos é igual ao mecanismo da aspirina (MacGregor DJ et al, 2000).

11) TRATAMENTO

O tratamento do CCR depende do estadió da doença. O algoritmo do tratamento é baseado no potencial de curabilidade da doença e a probabilidade de recorrência. As três principais modalidades de tratamento do CCR são a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia. Embora semelhantes, existem algumas diferenças entre as terapêuticas aplicadas no cancro do cólon (CC) e do recto (CR).

Quando o CR apresenta T₁₋₂, N₀, M₀, a primeira atitude recomendada é a cirurgia, podendo esta ser uma ressecção transabdominal ou uma excisão transanal (Engstrom et al, 2008). A excisão transanal apenas deve ser efectuada quando estão preenchidos os seguintes critérios (Engstrom et al, 2008):

- Afecta < 30% do lúmen do cólon;
- < 3 cm de dimensão;
- Tumor móvel;
- Encontra-se < 8 cm de distância do canal anal;
- Remoção de margem > 3 mm;
- Ausência de invasão linfovascular e perineural;
- Tumor bem diferenciado.

Após uma excisão transanal, o seguimento do doente vai depender do estadiamento realizado pela anatomia patológica. Caso a peça cirúrgica apresente um T₁, N_x e margens negativas, recomenda-se vigilância. Quando é T₁₋₂, N_x com margens positivas, ou invasão linfovascular, ou um tumor mal diferenciado, recomenda-se uma ressecção transabdominal e consequente

vigilância. Por último, quando o tumor excisado apresentar um estadiamento T₂, N_x e margens negativas, são possíveis duas opções terapêuticas, sendo uma a abordagem cirúrgica transabdominal ou a aplicação de 5-Fluoruracilo (5-FU), associado a radioterapia. Após a cura clínica recomenda-se vigilância (Engstrom et al, 2008).

Quando a excisão do tumor é por ressecção transabdominal, a peça, ao ser analisada pela anatomia patológica, é estadiada e são avaliadas as margens da lesão. Se houver confirmação do estadiamento pré-operatório, a terapêutica coadjuvante à cirurgia não se aplica, e o doente entra no programa de vigilância (Engstrom et al, 2008).

No caso do estadiamento pré-operatório revelar um tumor T₃, N₀, M₀, ou então T₁₋₃, N₁₋₂, está indicado o uso de quimioterapia/radioterapia antes da ressecção transabdominal (Engstrom et al, 2008). Recomenda-se o uso pré-operatório de 5-FU juntamente com radioterapia, ou então a associação de 5-FU e Leucovorin, juntamente com radioterapia. Estão a decorrer estudos com a aplicação pré-cirúrgica de Capecitabina, associada à radioterapia (Engstrom et al, 2008). Após a remoção do tumor por via transabdominal, está indicada terapêutica adjuvante, na qual pode ser usada a associação de 5-FU com radioterapia. Como alternativa ao 5-FU é possível a utilização de Capecitabina ou o esquema FOLFOX. O FOLFOX consiste na Oxaliplatina 85mg/m² IV durante 2 horas no 1º dia, Leucovorin 200mg/m² IV durante 2 horas no 1º e 2º dia, 5-FU 400mg/m² IV no 1º e 2º dia, seguida de uma infusão contínua de 5-FU 600mg/m² IV infusão durante 22 horas, esquema que se repete cada 2 semanas (Engstrom et al, 2008).

Quando o estadiamento revela um CR T₄, N₀₋₂, M₀, ou um tumor irresecável, recomenda-se uma terapêutica clínica, na qual se usa o 5-FU, em infusão ou em bólus e radioterapia associada a Leucovorin ou Capecitabina. Após esta terapêutica, se for possível, deve-se remover cirurgicamente o tumor, usando em seguida quimioterapia adjuvante. Como adjuvante, podem ser usados vários esquemas, nomeadamente a associação de 5-FU com Leucovorin, o FOLFOX, ou ainda, a Capecitabina (Engstrom et al, 2008).

No caso da primeira manifestação do tumor traduzir-se por metástases ressecáveis, podem ser tomadas três abordagens terapêuticas. A primeira opção seria, após a detecção da metástase e do CR, a combinação de vários esquemas de citostáticos. Está recomendado o uso de Bevacizumab com FOLFOX, FOLFIRI ou CapeOx. O FOLFIRI consiste em Irinotecano 180mg/m² IV durante 30-120 minutos no 1º dia, Leucovorin 200mg/m² IV durante 30-120 minutos no 1º e 2º dia, 5-FU 400mg/m² IV em bólus no 1º e 2º dia, 5-FU 600mg/m² IV infusão durante 22 horas, esquema a repetir a cada duas semanas (Engstrom et al, 2008). O esquema CapeOX consiste em Oxaliplatina 130mg/m² no 1º dia, Capecitabina 850mg/m² a 1000mg/m² duas vezes ao dia durante 14 dias, esquema a repetir cada 3 semanas (Engstrom et al, 2008). Após a quimioterapia, se possível, removem-se cirurgicamente as metástases e a lesão rectal. Em seguida, é recomendado o uso de terapêutica adjuvante com 5-FU e radioterapia pélvica, juntamente com o Leucovorin ou Capecitabina (Engstrom et al, 2008).

A segunda opção a poder ser usada no tratamento das metástases do CR, inicia-se com a remoção cirúrgica, o estadiamento da lesão rectal e das

metástases (Engstrom et al, 2008). A abordagem recomendada é em função do resultado do estadiamento. Tratando-se de um tumor T₁₋₂, N₀, M₁, recomenda-se o uso de 5-FU e Leucovorin durante um período de 6 meses. Em alternativa recomenda-se a associação Bevacizumab e FOLFOX, ou, FOLFIRI ou ainda CapeOX. No caso de um estadiamento T₃₋₄, N₁₋₂, M₁, recomenda-se como hipóteses terapêuticas o 5-FU associado com FOLFOX, Leucovorin ou Capecitabina. Após término de um destes esquemas, avança-se para outro que envolve o 5-FU associado a radioterapia juntamente com Leucovorin ou Capecitabina, em conformidade com o fármaco que se tenha optado no primeiro esquema (Engstrom et al, 2008).

A terceira opção terapêutica a poder ser tomada, quando se detectam metástases passíveis de serem removidas, consiste em iniciar o tratamento com quimioterapia. Aplica-se o 5-FU com radioterapia pélvica associada a Leucovorin ou Capecitabina. Em seguida removem-se cirurgicamente as metástases e o tumor rectal, iniciando-se em seguida quimioterapia adjuvante com 5-FU associada a Leucovorin ou Bevacizumab com FOLFOX, ou FOLFIRI ou ainda CapeOX (Engstrom et al, 2008).

Perante metástases irresecáveis, o recomendado é o uso isolado de quimioterapia (Engstrom et al, 2008). Para doentes que apresentam um bom estado geral e que toleram um tratamento intensivo de quimioterapia, existem, actualmente, três esquemas terapêuticos aprovados. A primeira opção consiste em iniciar o tratamento com Bevacizumab associado a FOLFOX ou CapeOX, seguido de um segundo ciclo com Irinotecano ou FOLFIRI isolado ou

associado com o Cetuximab. Está recomendado um terceiro ciclo com a combinação de Irinotecano e Cetuximab (Engstrom et al, 2008).

Um segundo esquema possível, em pacientes com metástases impossíveis de remover e que apresentam bom estado geral, inicia-se com o uso de FOLFIRI com Bevacizumab, seguido de FOLFOX ou CapeOX ou a associação de Cetuximab mais Irinotecano. No terceiro ciclo, dependendo do que se optou no anterior, volta-se a escolher um destes quimioterapeos (com a ressalva de ser diferente do anterior) (Engstrom et al, 2008).

A terceira e última opção utiliza como fármacos iniciais o 5-FU associado a Leucovorin e Bevacizumab, tendo como opções para o segundo ciclo o FOLFOX ou CapeOX ou o FOLFIRI, recomendando-se para o terceiro e último ciclo o uso de Irinotecano associado a Cetuximab (Engstrom et al, 2008).

Para indivíduos que foram diagnosticados com metástases que não podem ser removidas cirurgicamente, e que apresentem mau estado geral, não tolerando os esquemas anteriores, opta-se pela associação de Capecitabina com Bevacizumab, ou então, a combinação de 5-FU com Leucovorin e Bevacizumab (Engstrom et al, 2008).

Além da aplicação destes esquemas, é importante tomar medidas paliativas que garantam uma boa qualidade de vida aos pacientes. É o caso da colocação de stents ou recanalização por laser, quando o tumor ocupa quase todo o lúmen do recto causando obstrução. Pode-se, ainda, proceder a uma colostomia, quando não é possível o acesso fácil ou pessoal experiente na terapêutica endoscópica para alívio sintomático (Engstrom et al, 2008).

O tratamento do CC apresenta algumas diferenças em relação à terapêutica do CR, embora partilhem alguns esquemas de tratamento, nomeadamente os citostáticos.

Se o CC for passível de remoção, independentemente de causar obstrução ou não, a técnica recomendada é a colectomia com a remoção em bloco dos gânglios linfáticos regionais *(Engstrom et al, 2008)*.

Consoante o estadio que o tumor apresentar, após a análise anátomopatológica, assim será a atitude, no que se refere aos esquemas de quimioterapia. Quando é extraído um tumor cuja classificação TNM é T₁₋₂, N₀, M₀, não está recomendado nenhuma terapia adjuvante à cirurgia, necessitando apenas de vigilância periódica. No caso do cancro do cólon se apresentar como T₃₋₄, N₀, M₀, está estabelecido o uso de 5-FU mais Leucovorin, com ou sem Oxaliplatina associada *(Engstrom et al, 2008)*.

Quando o tumor é T₁₋₄, N₁₋₂, M₀, existem três esquemas aprovados como terapia adjuvante, após intervenção cirúrgica do tumor. Pode-se optar pelo uso isolado de Capecitabina, ou então, o uso da associação 5-FU e Leucovorin com, ou sem, Oxaliplatina *(Engstrom et al, 2008)*.

Tal como no CR, existem pacientes, que têm como primeira manifestação do cancro do cólon, sintomas provocados pelas metástases (aproximadamente 50% a 60% do total dos CCRs). O tratamento desses casos depende da localização das metástases e da sua possibilidade de remoção *(Engstrom et al, 2008)*. A presença de metástases abdominais e/ou peritoneais implica a utilização dos esquemas terapêuticos descritos anteriormente, no caso dos pacientes com CR e metástases impossíveis de remover. Se estas metástases

provocarem uma obstrução intestinal aconselha-se, antes da instituição da quimioterapia, medidas paliativas que aliviem tais sintomas. Dentro dessas medidas, temos a ressecção segmentar do cólon, a realização de um bypass do cólon ou a colocação de um stent (*Engstrom et al, 2008*).

No caso particular das metástases se localizarem no fígado e/ou no pulmões, adoptam-se atitudes diferentes das anteriores. Quando é possível a excisão das metástases pulmonares e/ou hepáticas, o tratamento inicial é a remoção do segmento do cólon afectado pelo tumor e, simultaneamente, a excisão da(s) metástase(s), seguido de um esquema de quimioterapia com Bevacizumab e FOLFOX ou CapeOX ou ainda FOLFIRI. É aceite iniciar o tratamento pela quimioterapia, seguida da excisão das lesões metastáticas. Nestes casos, como terapia adjuvante, está aconselhado o uso de 5-FU com Leucovorin pelo menos 6 meses. Em centros com experiência, faz-se a infusão destes fármacos directamente na artéria hepática, aquando da presença das metástases hepáticas (*Engstrom et al, 2008*).

Na maioria dos casos, não é possível a ressecção das metástases situadas no pulmão e/ou no fígado. Assim, a terapia inicial será a utilização de Bevacizumab, associado a um esquema de terapêutica sistémica, nomeadamente o FOLFOX ou, CapeOX ou ainda FOLFIRI, com a hipótese de realizar uma colectomia nos pacientes com obstrução intestinal. Se, após este esquema terapêutico, as metástases passarem a ter critérios de remoção, procede-se então à sua excisão e, simultaneamente, realiza-se a colectomia. A terapia adjuvante usada por um período de 6 meses, após a intervenção cirúrgica, é igual à usada inicialmente, quando as metástases são logo

passíveis de remover. Se, por outro lado, estas metástases, após a terapia sistémica, permanecerem impossíveis de retirar, está recomendado um dos 3 esquemas aplicados às metástases impossíveis de excisar no CR (*Engstrom et al, 2008*).

A forma de vigilância é independente do estadio do CCR. É sempre realizada da mesma forma, após o tratamento adequado. Assim, deve-se realizar uma história clínica completa (anamnese e exame físico) trimestralmente nos primeiros 2 anos e, depois, semestralmente nos três anos seguintes, medir os níveis de CEA trimestralmente nos primeiros 2 anos e depois, semestralmente, nos três anos seguintes (para tumores T₂), realizar TAC toracoabdominopélvica anualmente durante 3 anos e efectuar colonoscopia anualmente (*Engstrom et al, 2008*). A PET não é recomendada como um exame a realizar para a vigilância do CR (*Engstrom et al, 2008*).

À medida que foram sendo descobertos e introduzidos novos citostáticos, a sobrevida média destes doentes foi aumentando. Antes da era da quimioterapia, os doentes com diagnóstico de doença avançada tinham uma sobrevida de 6 meses. Agora, o uso de fármacos como 5-FU, Irinotecano, Oxaliplatina, juntamente com o Bevacizumab e/ou Cetuximab, aumentou a sobrevida de pacientes com doença metastática avançada para mais de dois anos (*Desch CE et al, 2005*). Recentemente, foi aprovado um novo fármaco, o Panitumumab, para o tratamento da doença metastática avançada. O Panitumumab, tal como o Bevacizumab e Cetuximab, é um anticorpo monoclonal que actua sobre o receptor do factor de crescimento epidérmico,

provou no estudo PACCE aumentar significativamente a sobrevida de indivíduos com CCR avançado (Saif W, 2008).

12) CONCLUSÃO

O CCR continua a ser um dos tumores com maior predomínio e com elevadas taxas de mortalidade nos países desenvolvidos. No entanto, há uma grande variabilidade no que diz respeito à distribuição de taxas de incidência a nível mundial, sendo mais incidente nos países ocidentais, devido ao estilo de vida, com um maior sedentarismo e com dietas desequilibradas.

A maneira mais eficaz de lutar contra esta patologia é actuar nos factores de risco, nomeadamente o sedentarismo, a alimentação, as DII, os S. familiares e apostar na estruturação de um programa de rastreio a nível mundial, para uma detecção precoce. Ainda existem várias incertezas quanto à idade de início do rastreio e qual o melhor método a aplicar.

O grande desenvolvimento ocorreu a nível da terapêutica citostática, a par das descobertas no processo de carcinogénese. Os novos fármacos, descobertos nas duas últimas décadas, têm permitido aumentar a sobrevida dos pacientes, mesmo quando já se encontram num estadio de doença metastática avançada. O uso de técnicas paliativas, menos agressivas que a simples remoção de um segmento do cólon, como o uso de stents, laser e bypass do cólon, vieram contribuir para um aumento da qualidade de vida destes pacientes.

13) BIBLIOGRAFIA

- Adami, H, Meirik, O, Gustavsson, S, Nyrén, O, Chow, W. 2003. 'Cholecistectomy and colorectal cancer'. *Gastroenterology*.
- American Cancer Society, 'Cancer Facts & Figures 2006'. Atlanta, GA.
- American Cancer Society. 'Colorectal Cancer Facts & Figures Special Edition 2005'. Atlanta: American Cancer Society.
- Araújo, S, Santos *et al.* 2000. 'Colorectal Cancer screening'.
- Benson, B. *et al.* 2007. 'Epidemiology, disease Progression, and Economic Burden of Colorectal Cancer'. *JMCP*.
- Bonithon-Kopp, C, Kronborg, O, Giacosa, A, Rath, U, Faivre, J. 2000. 'Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial'. *European Cancer Prevention Organisation Study Group, Lancet*; 356: 1300-6.
- Brentnall, TA. 2003. 'Ursodiol: good drug makes good'. *Gastroenterology*; 124: 1139-40.
- Bresalier, RS. 2002. 'Malignant neoplasms of the large intestine'. 7th ed. *Philadelphia: Saunders*; 2215-2261
- Bundred, NJ, Whitfield, BCS, Stanton, E, Prescott, RJ, Davies, GC. 2006. 'Gastric surgery and the risk of subsequent colorectal cancer'. *Br. J. Surg.*
- Burn, J. 1998. 'Aspirin: the wonder drug'. *Nutrition Society*. UK
- Cadigan, KM, Liu, YI. 2006. 'Wnt signaling: complexity at the surface' *J Cell Sci*; 119: 395-402
- Cassetti, T, Stracci, F, Canosa, A, Minelli, L, Scheibel, M, Romagnoli, C, La Rosa, F. 2007. 'Epidemiology of colorectal cancer in Italy'. *Lancet*.
- Chan, TA. 2002. 'Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, apoptosis, and colon-cancer chemoprevention'. *Lancet Oncol*; 3: 166-74.

- Chang, CK, Ulrich, CM. 2003. 'Hyperinsulinaemia and hyperglycaemia: possible risk factors of colorectal cancer among diabetic patients'. *Diabetology*, 46:595–607.
- Chen, MC, Chang, PY, Chuang, CY, Chen, YJ. 2002. 'Colorectal cancer and shistosomiasis'. *Lancet*
- Cho, E, Smith-Warner, SA, Ritz, J, *et al.* 2004. 'Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies'. *Ann Intern Med.*140:603-613.
- Colditz, GA, Cannuscio, CC, Frazier, L. 1997. 'Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention'. *Cancer Causes Control.*; 8: 649-67.
- Colon Cancer *Mayo Clinic.*
- Crissey, MM, Steale, GD, Gilles RF. 1999. 'Rat model for carcinogenesis in ureteosigmoidostomy'. *Science.*
- Day, NE, Boice, JD. 2001. 'Second cancer in relation to radiation treatment for cervical cancer'. *IARC Lyon.*
- Desch, CE, Benson, AB, Somerfield, MR, *et al.* 2005. 'Colorectal Cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline'. *J Clin Oncol*
- Draviam, VM, Shapiro, I, Aldridge, B, Sorger, PK. 2006. 'Misorientation and reduced stretching of aligned sister kinetochores promote chromosome missegregation in EB1- or APC-depleted cells'. *EMBO J*; 25: 2814-2827
- Duthie, SJ. 1999. 'Folic acid deficiency and cancer: mechanisms of DNA instability'. *Br Med Bull*; 55: 578-92.
- Ekobom, A, Helmick, C, Zack, M, *et al.* 1990. 'Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study'. *New England Journal of Medicine*; 323:1228-33.
- Engstrom, P, Arnolletti, J, Chen, Y *et al.* 2008. 'Colon Cancer Treatment'. *NCCN*

- Engstrom, P, Arnolleti, J, Chen, Y *et al.* 2008. 'Rectal Cancer Treatment'. *NCCN*
- Fauci, AS, Braunwald, E, Kasper, DL, Hauser, SL *et al.* 2008. 'Harrison's Principles of internal medicine'. *McGraw Hill*.
- Fearon, ER, Vogelstein, B. 2000. 'A genetic model for colorectal tumorigenesis'. *Cell*
- Fodde, R, Kuipers, J, Rosenberg, C, Smits, R, Kielman, M, Gaspar, C, van Es, JH, Breukel, C, Wiegant, J, Giles, RH, Clevers, H. 2001. 'Mutations in the APC tumour suppressor gene cause chromosomal instability'. *Nat Cell Biol*; 3: 433-438
- Fonseca, R., Chaves, P., Soares, J. 2004. 'O espectro morfológico dos pólipos do cólon'. *Cadernos de Gastrenterologia*.
- Freitas, D. 2002. 'Doenças do Aparelho Digestivo'. *AstraZeneca*, Coimbra
- Friedenreich, CM, Orenstein MR. 2002. 'Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms'. *J Nutr*, 132: 3456S-64S.
- Ginnerup Pedersen, B, Rosenkilde, M, Christiansen, TE, Laurberg S. 2003. 'Extracolonic findings at computed tomography colonography are a challenge'. *Gut*;
- Giovannucci, E, Egan, KM, Hunter, DJ, *et al.* 1995. 'Aspirin and the risk of colorectal cancer in women'. *N Engl J Med*; 333: 609-14.
- Giovannucci, E, Rimm, EB, Stampfer, MJ, Colditz, GA, Ascherio, A, Willett, WC. 1994. 'Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals'. *Ann Intern Med*; 121: 241-6.
- Grady, WM. 2004. 'Genomic instability and colon cancer'. *Cancer Metastasis Rev*; 23: 11-27
- Greene, F, Stewart, A, Norton, H. 2002. 'A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients'. *Ann Surg*.

- Gregorieff, A, Clevers, H. 2005. 'Wnt signaling in the intestinal epithelium: from endoderm to cancer'. *Genes Dev*;
- Hakama, M. 1998. 'Chemoprevention of cancer'. *Acta Oncol*; 37: 227-30
- Hara, AK, Johnson, AD. 2001. 'Incidental extracolonic findings at CT colonography'. *Radiology*.
- Hardcastle, JD, Chamberlain, J, Robinson, JMD. 1999. 'Randomised controlled trial of faecal-ocult-blood screening for colorectal cancer'. *Lancet*
- Higashi, D et al. 2007. 'Study of colorectal cancer with Crohn's disease'. *Anticancer Res.*; 27.
- Homann, N, Tillonen, J, Salaspuro, M. 2000. 'Microbially produced acetaldehyde from ethanol may increase the risk of colon cancer via folate deficiency'. *Int J Cancer.*;86:169-73. [PMID: 10738242]).
- Imperiale, TF. 2003 'Aspirin and the prevention of colorectal cancer'. *N Engl J Med*: 879-80.
- Jansen, M. C.; Bueno-de-Mesquita, H. B.; Buzina, R.; Fidanza, F. 1999 Apr 12. 'Dietary fiber and plant foods in relation to colorectal cancer mortality: the Seven Countries Study'. *Int-J-Cancer*; 81(2): 174-9.
- Jass, JR, Whitehall, VL, Young, J, Leggett, BA. 'Emerging concepts in colorectal neoplasia'. *Gastroenterology* 2002;
- Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, Murray, T, Xu, J, Thun, MJ. 'Cancer statistics 2007'. *CA Cancer J Clin.*;57:43-66.
- Jemal, A, Siegel, R, Ward, et al, 'Cancer Statistics 2007', *CA Cancer J Clin* 2007, 57:43-66
- Johnson, CD, Harmsen, MW, Wilson, La et al. 2003. 'Prospective Blinded evaluation of computed tomographic colonography for screen detection of colorectal polyps'. *Gastroenterology*.

- Kutz, H, Colacchio, C. 2004. 'Colon Cancer, Resident Teaching Conference', Tokyo;
- Leslie, A, Carey, FA, Pratt, NR, Steele, RJ. 2002. 'The colorectal adenoma-carcinoma sequence'. *Br J Surg*; 89: 845-860
- Levin, B, Burt R *et al.* 2007. 'Colorectal Cancer Screening', *NCCN*;
- Libierman, D. 2002. 'How to screen for colon cancer'.
- Lynch, HT, Smyrk, T, Lynch, JF. 1999. 'Overview of natural history, pathology, molecular genetics and management of HNPCC (Lynch syndrome)'. *Int J Cancer* 6; 69:38-43.
- Macari, M, Bini, EJ, Jacobs SL *et al.* 2004. 'Colorectal polyps and cancers in asymptomatic average-risk patients: evaluation with CT colonography'. *Radiology*
- MacGregor, DJ, Kim, YS, Sleisenger, MH, *et al.* 2000. 'Chemoprevention of colon cancer carcinogenesis by balsalazide: inhibition of azoxymethane-induced aberrant crypt formation in the rat colon and intestinal tumor formation in the B6-Min/+ mouse'. *Int J Onc*; 17: 173–9.
- Masel, H, Masel, JP, Casey, KV. 2002. 'A survey of colon examination techniques in Australia and New Zealand with a review of the complications'. *Australas Radiol.*
- McMichael, AJ, Potter, JD. 1997. 'Host factors in carcinogenesis: certain bile-acid metabolic profiles that selectively increases the proximal colon cancer'. *J.N.C.I.*
- Meyerhardt, J *et al.* 2007. 'Colorectal Cancer'. *Dana-Farber Cancer Institute.*
- Mills, AA. 2005. 'p53: link to the past, bridge to the future'. *Genes Dev*; 19: 2091-2099
- Mira *et all.* 1994 'Carcinoma do Cólon e Recto'.
- Moody, GA, Jayanthi, V, Probert, CS, *et al.* 1996. 'Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a

retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire'. *Eur J Gastroenterol Hepatol*;8:1179-83.

- Newmark, HL, Wargovich, MJ, Bruce, WR. 1994. 'Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis'. *J Natl Cancer Inst*; 72: 1323-5.
- Norat, T et al. 2005. 'Meat, fish and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer'. *Journal of the National Cancer Institute*; 97: 1-11.
- Oliveira, A et al. 2007. 'Prevenção em Gastrenterologia'.
- Parkin, DM, Whelan, SL, Ferlay, J, Teppo, L, Thomas, DB. 2003. 'Cancer Incidence in five continents'; Vol VIII. *IARC Scientific Publication No 155*
- Pickhardt, PJ, Choi, JR, Hwang, I et al. 2003. 'Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults'. *N Engl J Med*.
- Platz, EA, Willett, WC, Colditz, GA, Rimm, EB, Spiegelman, D, Giovannucci, E. 2000. 'Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men'. *Cancer Causes Control*; 11: 579-88
- Rashid, A, Issa, JP. 2004. 'CpG island methylation in gastroenterologic neoplasia: a maturing field'. *Gastroenterology*;
- Ross, A, Smith, M, Anderson, JR, Small, WP. 2005. 'Late mortality after surgery for peptic ulcer'. *N. Engl. J. Med*.
- Saif, W. 2008. 'Colorectal Cancer: An Update From the Gastrointestinal Cancers Symposium'. *2008 Gastrointestinal Cancers Symposium (GCS)*.
- Satya, N, Aruna, SJ. 1997. "Activation of Adenomatous Polyposis Coli (APC) Gene Expression by the DNA-alkylating Agent N-Methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine Requires p53'. *J. Biol. Chem.*, Dec; 272: 30619 - 30622.

- Schumann, BM *et al.* 1990. 'The association of multiple colonic polyps with cancer of the colon'. *AJG*; 85:846-849.
- Seow, A, Yuan, JM, Koh, WP, Lee, HP, Yu, MC. 2006. 'Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer in the Singapore Chinese Health Study'. *J Natl Cancer Inst*; 98:135–8.
- Shelby, JV, Friedman, GD, Quensenberry, CP *et al.* 2003. 'A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer'. *N Engl j Med*
- Smith, G, Carey, FA, Beattie, J, Wilkie, MJ, Lightfoot, TJ, Coxhead, J, Garner, RC, Steele, RJ, Wolf, CR. 2002. 'Mutations in APC, Kirsten-ras, and p53--alternative genetic pathways to colorectal cancer'. *Proc Natl Acad Sci USA*: 9433-943
- National Cancer Institute/Bethesda. 1998. 'Internacional Criteria for Microsatellite Instability and Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: Summary and recommendations'. 10º ICG-HNPCC Meeting.
- Solomon, C, Burt, Randal.2005. 'Familial Adenomatous Polyposis'. *In: <http://www.geneclinics.org>*.
- Sontag, SJ, schnell, T, Chagfee, GT, Stanley, MM, Chintam, R, Warmer, J, Bert, W, Nemchansky, B. 2001. 'Barret esophagus and colonic tumours'. *Lancet*.
- Stewart, M, Macral, FA, Williams, CB. 2004. 'Neoplasia and ureteosigmoidostomy: a colonoscopy survey'. *Br. J. Surg*.
- Stürmer, T., Glynn, R. J., Lee I-M., Christen, W. G., Hennekens, C. H. 2000. 'Lifetime cigarette smoking and colorectal cancer incidence in the Physicians' Health Study I'. *J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda)*, 92: 1178-1181.
- Terry, P, Jain, M, Miller, AB, Howe, GR, Rohan, TE. 2002. 'Dietary intake of folic acid and colorectal cancer risk in a cohort of women'. *Int J Cancer*; 97: 864-7.

- Terry, PD, Miller, AB, Rohan, TE. 2002. 'Obesity and colorectal cancer'. *Gut*; 51: 191-4
- US Department of Health and Human Services. 2000. 'Reducing Tobacco Use: A Report of the Surgeon General'. *Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.*
- Vasen, HF, Mecklin, JP, Kahn, PM, Lynch, HT. 1991. 'The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer ICG-HNPCC'. *Dis Colon Rectum*:34:424-5).
- Vogelstein, B, Fearon, ER, Hamilton, SR, Kern, SE, Preisinger, AC, Leppert, M, Nakamura, Y, White, R, Smits, AM, Bos, JL. 1988. 'Genetic alterations during colorectal-tumor development'. *N Engl J Med*; 319: 525-532
- Winawer, S, Classen, M *et al.* 2007. 'Colorectal Cancer Screening'. *World Gastroenterology Organisation.*
- Woodford-Richens, KL, Rowan, AJ, Gorman, P, Halford, S, Bicknell, DC, Wasan, HS, Roylance, RR, Bodmer, WF, Tomlinson, IP. 2001. 'SMAD4 mutations in colorectal cancer probably occur before chromosomal instability, but after divergence of the microsatellite instability pathway'. *Proc Natl Acad Sci USA*; 98: 9719-9723
- Woods, JA, Davis, JM. 1994. 'Exercise, monocyte/macrophage function, and cancer'. *Med Sci Sports Exerc*; 26: 147-57.

