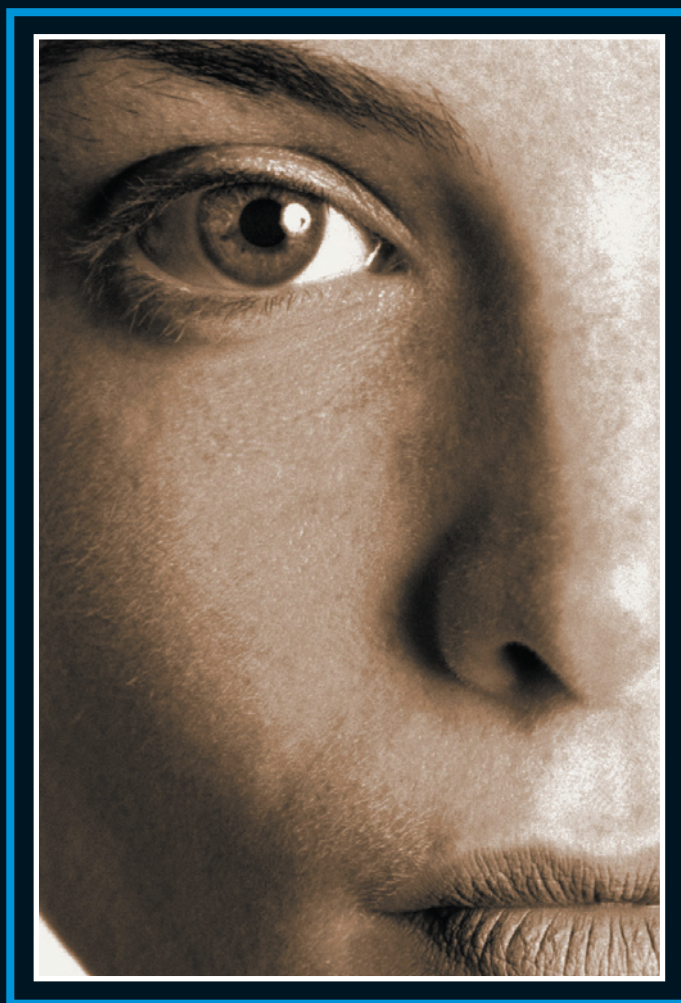
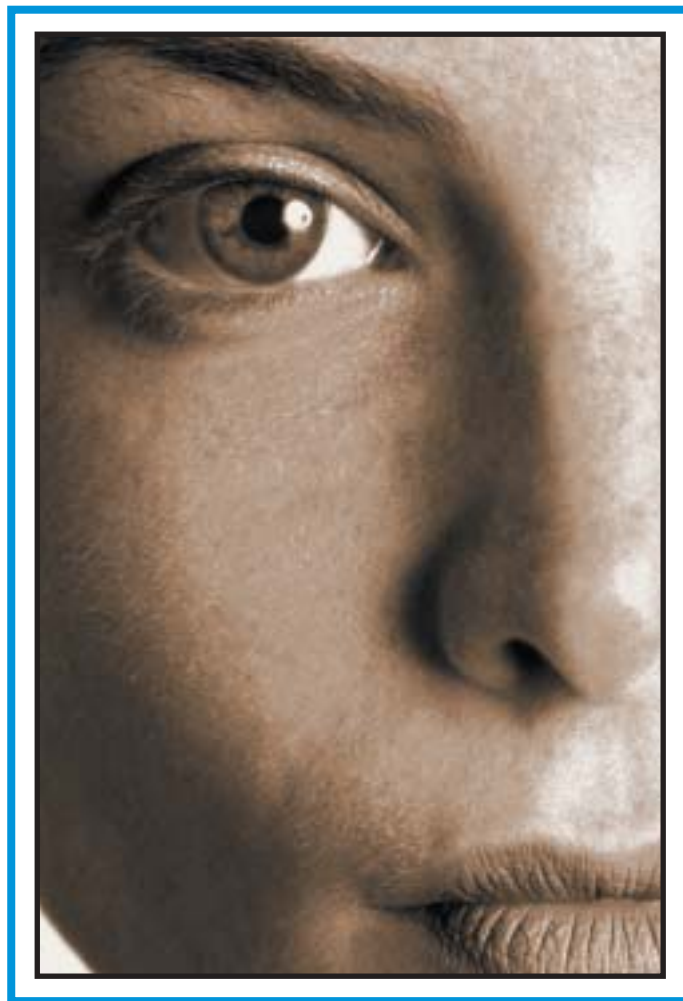


Falando sobre Câncer do Intestino



Orientações Úteis ao Usuário
Fatores de Risco e Proteção

Falando sobre Câncer do Intestino



Orientações Úteis ao Usuário
Fatores de Risco e Proteção

Ministério da Saúde
Humberto Costa

Secretaria de Atenção à Saúde
Jorge Solla

Instituto Nacional de Câncer
Jamil Haddad

Sociedade Brasileira de Coloproctologia
Jayme Vital Santos Souza
Angelita Habr-Gama

Colégio Brasileiro de Cirurgiões
José Wazen da Rocha

Associação Médica Brasileira
Eleuses Vieira de Paiva

Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva
Joaquim Gama-Rodrigues
Paulo Roberto Savassi Rocha

Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva
Flávio Quilici

Sociedade Brasileira de Cancerologia e Oncologia Clínica
Lair Ribeiro
Nise Yamaguchi
André Moraes

Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn
Flávio Steinwurz

Federação Brasileira de Gastroenterologia
Fernando T. M. Cordeiro

Tiragem: 20.000 exemplares

FICHA CATALOGRÁFICA

B823f

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Falando sobre câncer do intestino / Instituto Nacional de Câncer, Sociedade Brasileira de Coloproctologia, Colégio Brasileiro de Cirurgiões, Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn, Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva, Sociedade Brasileira de Cancerologia, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. - Rio de Janeiro: INCA, 2003.

36p. : il.

Bibliografia
ISBN 85-7318-088-9

1. Neoplasias intestinais. 2. Prevenção e controle. 3. Diagnóstico. 4. Terapia.
5. Programas nacionais de saúde. 6. Brasil. I. Título.

CDD-616.99434

© 2003 – MINISTÉRIO DA SAÚDE

É permitida a reprodução parcial ou total da obra, desde que citada a fonte.

Sumário

A presentação	5
O rientações Úteis ao Usuário	7
R egiões Topográficas do Intestino	8
E pidemiologia	10
H istória Natural	12
F atores de Risco e de Proteção	14
R astreamento e Prevenção	16
D iagnóstico Clínico Laboratorial	18
E stadiamento	20
B ases do Tratamento	22
S índromes Hereditárias do Intestino	24
D oença Inflamatória Intestinal e Câncer	26
C âncer do Ânus	28
E stadiamento e Tratamento do Câncer do Ânus	30
L eitura Recomendada	33

Apresentação

Com o aumento da expectativa de vida do povo brasileiro, as neoplasias vêm ganhando cada vez maior importância no perfil de mortalidade do país, ocupando o segundo lugar como causa de óbito e configurando-se como um problema de saúde pública. Neste contexto, o câncer do cólon e reto, doravante chamado nesta publicação de câncer do intestino, encontra-se entre os dez primeiros tipos de câncer mais incidentes no Brasil, tanto no sexo masculino como no feminino.

No entanto, muitas dessas mortes poderiam ser evitadas. Ao observarmos a história natural do câncer do intestino, verificamos que esta propicia condições ideais à sua prevenção e detecção precoce, uma vez que na maioria das vezes evoluem a partir de lesões benignas, os pólipos adenomatosos, após um período de 10 a 15 anos.

Para enfrentar este problema, o Ministério da Saúde desenvolveu a Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer, cujo objetivo é reduzir a incidência e a mortalidade por câncer no Brasil por meio de ações contínuas que levem a conscientização da população quanto aos fatores de risco para o câncer, promovam a detecção precoce dos cânceres passíveis de rastreamento e propiciem o acesso a um tratamento equitativo e de qualidade em todo território nacional.

Esta publicação tem como objetivo a divulgação de conhecimentos e a capacitação de recursos humanos para o diagnóstico precoce do câncer do intestino, visando o seu efetivo controle.

*Instituto Nacional de Câncer
Sociedade Brasileira de Coloproctologia
Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Associação Médica Brasileira
Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva
Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva
Sociedade Brasileira de Cancerologia e Oncologia Clínica
Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn*

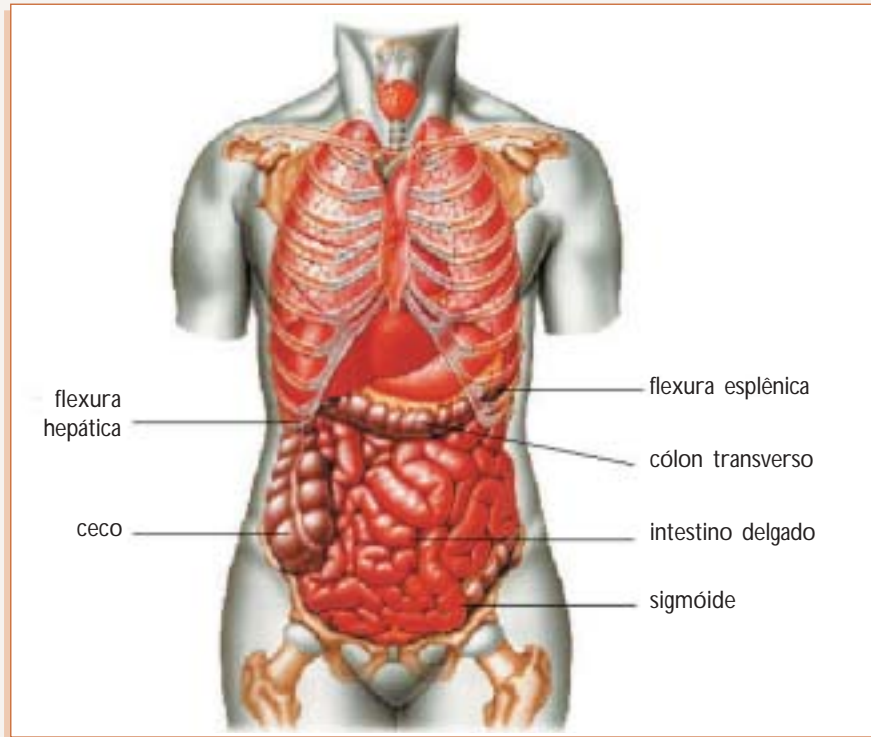
Orientações úteis ao usuário

Esta publicação foi elaborada para profissionais de saúde e reúne informações sobre o câncer do intestino, sua epidemiologia, história natural, fatores de risco e de proteção, lesões precursoras, métodos diagnósticos, bases para abordagens terapêuticas e controle. Trata-se, na verdade, de um instrumento de apoio ao processo de capacitação e atualização do profissional de saúde, que poderá utilizar as informações aqui apresentadas em todas as situações necessárias à sensibilização de grupos alvo necessários ao controle do câncer no país.

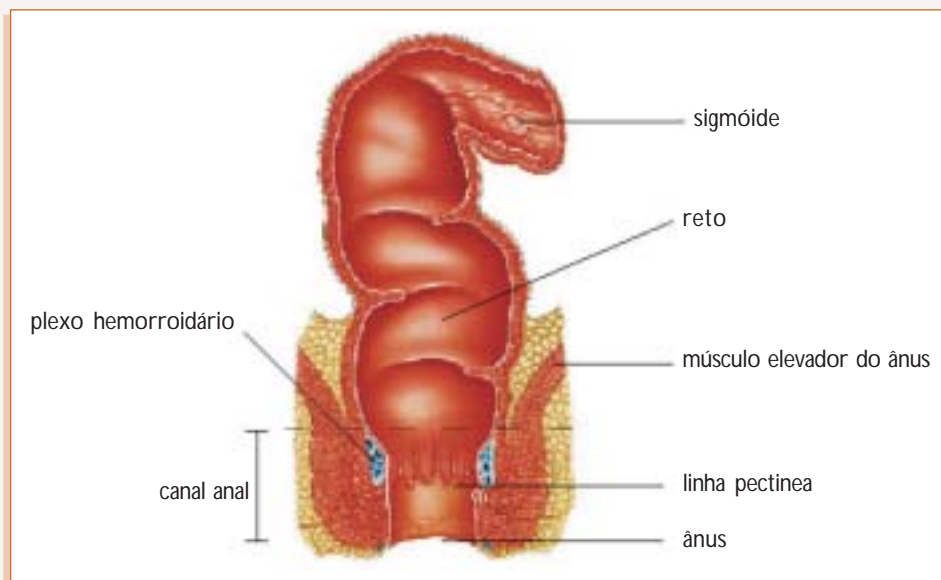
Este manual foi concebido sob a forma de uma seqüência de textos e imagens, onde o texto referencia a imagem apresentada na página contralateral correspondente. Palestrantes, ao usarem este material, têm toda a liberdade para apresentá-lo à sua própria maneira, podendo alternar sua seqüência ou acrescentar imagens, além de suprimir ou condensar suas informações, de modo a mais bem adaptá-las às necessidades do grupo e da instituição aos quais se dirijam. As imagens podem ser usadas sob a forma de diapositivos (slides), transparências, álbum seriado ou de qualquer outro meio que seja conveniente ao apresentador.

Caso o apresentador queira aprofundar-se em determinados aspectos poderá consultar a referência bibliográfica citada no rodapé das páginas, as publicações recomendadas no final do livrete ou a página do INCA na internet (www.inca.gov.br). De forma alguma este manual pretende esgotar o tema, sugerindo-se ao leitor que busque informações adicionais na extensa bibliografia científica disponível.

Regiões Topográficas do Intestino



8



O trato digestivo inicia-se na boca, compreendendo o esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso e terminando no ânus.

O **intestino delgado**, responsável pela maior parte da digestão e absorção dos alimentos, ocupa o maior volume da cavidade abdominal, sendo preso a um envoltório chamado mesentério, por onde passam artérias, veias e vasos linfáticos. É dividido em três segmentos sendo que o primeiro, chamado **duodeno**, é fixo. A partir daí, torna-se solto, partindo da parte superior esquerda (**jejuno**) até a parte inferior direita da cavidade abdominal (**íleo**). O **íleo** termina no intestino grosso formando uma estrutura chamada de válvula ileocecal. A junção ileocecal situa-se na porção inferior lateral direita do abdome.

O **intestino grosso**, cuja principal função é a absorção de água e eletrólitos, possui cerca de 1,5m de comprimento, apresentando-se fixo na sua quase totalidade e emoldurando o intestino delgado. É formado pelo **cólon**, que é situado no abdome, e pelo **reto** e **ânus**, localizados na pelve e períneo.

O **cólon** é dividido em segmentos segundo suas características. Sua porção inicial, a mais dilatada, é chamada de **ceco** e é onde se encontra o apêndice vermiforme. Subindo junto à parede abdominal direita, em direção ao fígado, encontra-se o segmento chamado de **cólon ascendente**. Depois o intestino grosso atravessa o abdome até a parede abdominal esquerda, junto ao baço, com o nome de **cólon transverso**. A partir daí, desce até a parte inferior esquerda, sendo chamado de **cólon descendente**. As junções entre o cólon ascendente e transverso e entre este e o

descendente são chamadas de flexuras hepática e esplênica, respectivamente. Após o cólon descendente, o intestino grosso torna-se solto e em forma de “S”, recebendo o nome de **sigmóide**.

Os últimos 15 cm do trato digestivo, logo após o sigmóide, são chamados de **reto**, sendo subdividido em três partes: o reto superior, médio e inferior. A porção distal do reto é afinada e conhecida como **ânus**, sendo a linha de transição designada de linha pectínea. É envolvido por um sistema muscular esfíncteriano que tem como principal função a continência de gases e fezes.

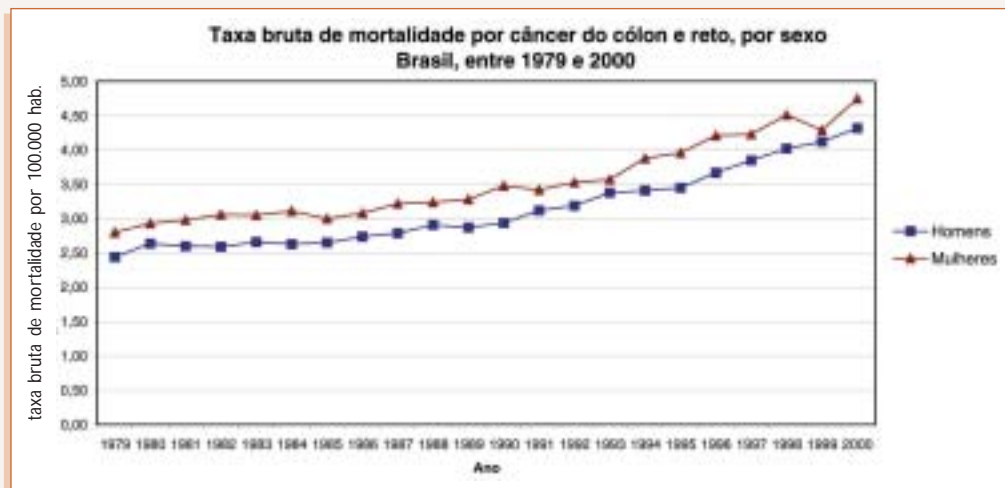
Há necessidade de se dividir o intestino desta maneira para que se possa individualizar cada uma de suas partes com seus conjuntos de artérias, veias e drenagem linfática, e assim, explicar o funcionamento especializado em partes distintas da digestão e absorção de alimentos. Além disso, as doenças que acometem o intestino podem produzir sintomas diversos de acordo com a sua localização.

O suprimento sanguíneo do intestino é feito através de artérias e veias próprias para cada segmento. Desta forma é possível ressecar um desses segmentos sem comprometer a irrigação dos demais. Os vasos linfáticos e linfonodos acompanham os sanguíneos, sendo responsáveis pela proteção contra as doenças que acometem o intestino. No câncer do intestino, a retirada do segmento intestinal onde está o tumor deve ser realizada juntamente com a retirada dos linfonodos que acompanham os seus vasos sanguíneos. A sua remoção tem muita importância no estadiamento e no tratamento da doença, como veremos mais tarde.

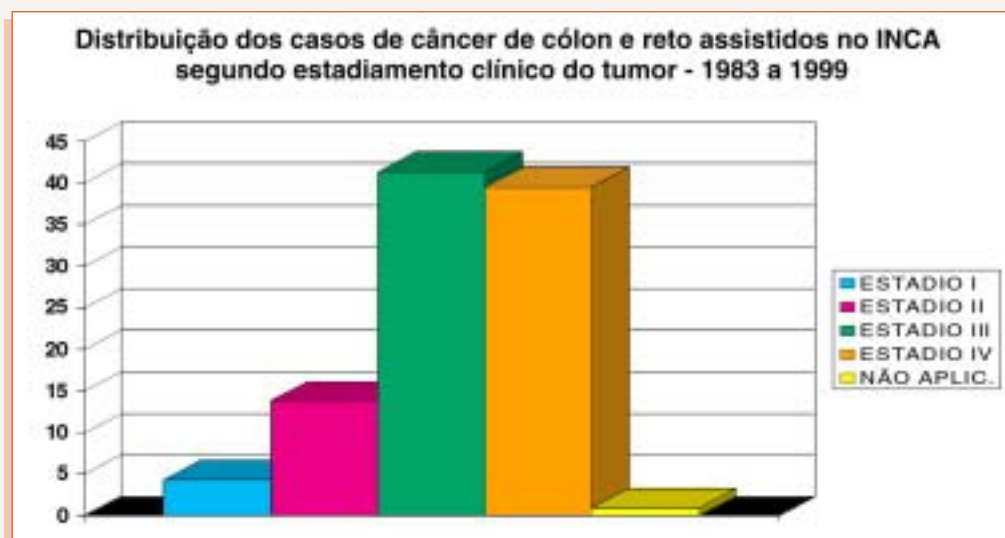
FONTES:

CAMPOS FGCM, HABR-GAMA A. *Embriologia e anatomia cirúrgica do cólon*. In: Pinotti HW, ed. Tratado de Clínica Cirúrgica do Aparelho Digestivo, São Paulo, 1994, Atheneu, volume 2, p. 1059-63.

Epidemiologia



10



Sobrevida em cinco anos de pacientes com câncer do intestino		
Estádio	A.C. Camargo	Erasto Gaertner
I	66,7%	57,1%
II	64,5%	54,3%
III	38,9%	37,7%
IV	0,0%	0,0%
Todos	43,9%	—

A incidência e mortalidade por câncer de intestino têm apresentado, no mundo todo, uma tendência ao crescimento, em especial em países desenvolvidos e áreas urbanas de países menos desenvolvidos. No Brasil, com o aumento da expectativa de vida da população, as neoplasias vêm ganhando cada vez mais importância no perfil de morbidade e mortalidade.

Ao se analisar a distribuição proporcional da ocorrência de casos de câncer na população brasileira, observa-se que o câncer do Intestino Grosso (cólon, reto e ânus), assim como em outros países, encontra-se entre os dez primeiros tipos de câncer mais incidentes. Para o país como um todo, estimativas realizadas a partir dos dados dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) mostram que o número de casos novos esperados para o ano 2003, entre homens e mulheres é, respectivamente, 9.530 e 10.545, que correspondem a taxas brutas de incidência de 10,96 por 100.000 homens e 11,73 por 100.000 mulheres. Com relação ao perfil etário do câncer de intestino, nota-se um aumento acentuado da incidência a partir dos 40 anos em mulheres e 50 anos em homens.

Na análise da série histórica dos dados de mortalidade, para o período compreendido entre 1979 e 2000, observa-se que câncer de intestino apresentou um crescimento médio anual de 3,5%. As

taxas brutas de mortalidade passaram de 2,44 para 4,12 por 100.000 homens e de 2,80 para 4,29 por 100.000 mulheres, o que representou um aumento de 69 e 66%, respectivamente.

No que diz respeito ao estadiamento clínico, dados recentemente publicados pelos Registros Hospitalares de Câncer mostram que até 80% dos pacientes encontram-se em estádios avançados da doença no momento do diagnóstico (estádios III e IV). A série histórica do Hospital do Câncer do Instituto Nacional de Câncer mostra que, dos 2.621 pacientes com câncer de intestino matriculados entre 1983 e 1999, 80,9% encontrava-se em estádios avançados. Destes, 30% apresentou doença em progressão após o primeiro tratamento; e cerca de 15% foi a óbito dentro primeiro ano de diagnóstico.

Estudos de sobrevida baseados nos Registros de Câncer do Hospital A.C. Camargo, em São Paulo (1980-1987) e do Hospital Erasto Gaertner, em Curitiba (1990-1992), mostraram que, a exemplo do observado em outros países, quanto mais avançado o estadiamento da doença no momento do diagnóstico, menor é a chance de sobrevivência decorridos cinco anos. Assim, conforme apresentado na tabela ao lado, menos de 40% dos pacientes encontravam-se vivos ao final de cinco anos de seguimento, enquanto nenhum paciente em estadiamento IV estava vivo após esse tempo.

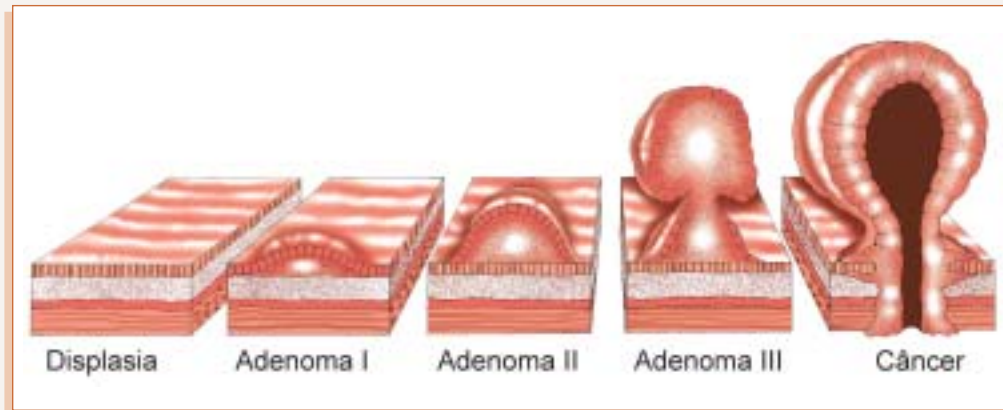
FONTES:

MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA. Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>.

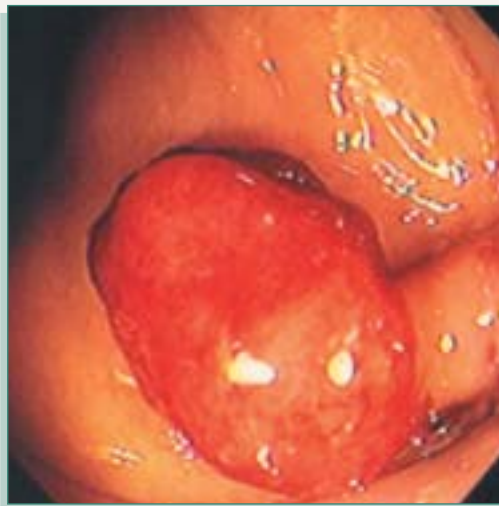
MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. HOSPITAL DO CÂNCER I. Registro Hospitalar de Câncer. FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE. HOSPITAL A. C. CAMARGO. CENTRO DE PESQUISAS (Brasil). Registro hospitalar de câncer: estatística de 1994; Rio de Janeiro: Pro Onco; 1997.

COELHO FRG, KOWALSKI LP, FRANCO ELF, CONTESSINE H, ZEFERINO LC. Análise de sobrevida de uma amostra de 2 mil casos de câncer tratados no Hospital A. C. Camargo de 1980 a 1987. Acta Oncol Bras 1993;13(1/3):8-16.

História Natural



Seqüência adenoma-câncer



Pólipo pediculado visto à colonoscopia

O intestino grosso é a sede mais freqüente de neoplasias primárias no corpo humano. Estas podem ter caráter benigno, os adenomas ou maligno, os carcinomas (adenocarcinomas). Os adenocarcinomas representam a quase totalidade dos cânceres colorretais. Há múltiplos fatores envolvidos no seu aparecimento, entre eles os fatores genéticos (hereditários ou adquiridos). Acredita-se que agentes cancerígenos (físicos, químicos e biológicos), principalmente ambientais e dietéticos, provoquem mutações genéticas

específicas no ácido desoxirribonucléico (ADN) nuclear das células do epitélio intestinal, produzindo mutações, fraturas cromossômicas e outras alterações do material genético.

As alterações celulares que resultam da exposição da mucosa intestinal aos agentes cancerígenos inicialmente se manifestam por lesões inflamatórias inespecíficas. Se esta agressão é intensa e prolongada, levará ao desenvolvimento de displasias. Estas podem evoluir desde um grau leve até intenso e, finalmente, para o carcinoma *in situ*.

A grande maioria, senão todos os cânceres do intestino grosso, provêm de displasia epitelial acentuada, acrescida de alterações na diferenciação, crescimento e proliferação celular, que determinam a formação do adenoma (pólipo adenomatoso) e, subseqüentemente, do adenocarcinoma. A lesão morfológica mais precoce no adenocarcinoma é uma cripta longa e dilatada, chamada cripta aberrante.

A **seqüência adenoma-câncer** representa a contrapartida morfológica da carcinogênese por múltiplos passos dirigidas por alterações genéticas. O adenoma ou pólipo adenomatoso tem papel fundamental no desenvolvimento do câncer, sendo reconhecida como sua única lesão precursora.

Papel do Pólipo e Seqüência Pólipo (adenoma)-câncer

O pólipo é um crescimento anormal dentro do intestino que se projeta em sua luz (interior do intestino). Os pólipos que continuam acumulando novas células e crescendo são denominados neoplásicos. Quando de origem epitelial, são chamados de adenomas. Inicialmente muito pequenos (alguns milímetros), podem crescer e atingir vários centímetros. São classificados como polipóides (elevados na superfície epitelial), planos, pediculados ou sésseis. Os fatores implicados no seu aparecimento e crescimento são os mesmos que os do câncer. A maioria cresce lentamente, mantendo-se benignos por longos períodos de tempo antes de se transformarem em câncer. Estima-se que este período de transformação seja de 10 anos. Portanto, quando um pólipo é ressecado isto significa que um câncer em potencial foi prevenido.

Representam evidências indiretas, clínicas e epidemiológicas da associação adenoma-câncer:

- a prevalência de carcinomas do intestino grosso segue a distribuição geográfica dos adenomas;
- os cânceres ocorrem em faixa etária superior em aproximadamente cinco anos à da ocorrência dos adenomas;
- cerca de um terço dos espécimes cirúrgicos de câncer do intestino incluem um ou mais pólipos adenomatosos (frequência cerca de seis vezes superior à observada em grupos-controle sem câncer);
- focos residuais de adenoma são, não rara-

mente, encontrados em espécimes de câncer do intestino;

- o aumento do grau de displasia nos adenomas é proporcional ao seu crescimento e há coincidência na distribuição topográfica entre adenomas e o câncer do intestino.

A mais forte evidência indireta de que os pólipos adenomatosos originam câncer provém do estudo do “National Polyp Study” (NPS), conduzido nos Estados Unidos. Nesse estudo, 1418 pacientes foram submetidos a colonoscopia e tiveram todos os pólipos encontrados removidos. Após seguimento de seis anos, observou-se uma redução de 76 e 90% na incidência de câncer do intestino em relação a três populações de referência. Quanto ao potencial maligno de pólipos adenomatosos, foi demonstrado no NPS que o risco de câncer aumenta para um adenoma com o seu tamanho e quando sua histologia é do tipo vilosa. A transformação maligna de um pólipo maior que 1 cm ocorreu em período médio de 5,5 anos e de pólipos menores, em cerca de 10 anos, demonstrando a designada seqüência adenoma-câncer. Estes cânceres foram detectados por colonoscopia e não pela presença dos sintomas, o que demonstra, de acordo com este estudo, a longa evolução natural do câncer originado de um adenoma.

Discute-se se, em certo número de casos, o câncer do intestino pode se desenvolver sem passar pela seqüência adenoma-câncer, isto é, o chamado câncer “de novo”. Nas doenças inflamatórias crônicas intestinais é provável que focos pequenos e planos de displasia epitelial possam desencadear a via histogenética, à semelhança do que ocorre para o câncer gástrico e do esôfago.

FONTES:

ADACHI M, RYAN P, COLLOPY B, et al: Adenoma-carcinoma sequence of the large bowel. *Aust N Z J Surg* 61:409-14, 1991.
WINAWER, SJ: Natural History of Colorectal Cancer. *Am J Med.* 106(1A):3S-6S, 1999.

Fatores de Risco e de Proteção

Fatores de risco

- Idade superior a 60 anos
- Parentes de primeiro grau com câncer do intestino
- Síndromes genéticas (PAF e HNPCC)
- Doença inflamatória crônica do intestino (colite ulcerativa ou doença de Crohn)
- Consumo excessivo de bebidas alcoólicas e gordura animal
- Tabagismo
- Obesidade

Fatores de proteção

- Legumes, verduras e frutas
- Carotenóides e fibras
- Atividade física

Estima-se que, em até 75% dos casos, o câncer de intestino possa ser classificado como esporádico, isto é, de caráter não familiar e resultante da ação cumulativa de agentes carcinógenos mais ou menos conhecidos sobre a mucosa intestinal. Entre os fatores relacionados ao seu desenvolvimento, encontram-se, principalmente, a idade (sendo a maioria dos casos diagnosticada após os 60 anos) e dietas pobres em frutas, verduras e legumes e ricas em gordura animal (o que pode ser responsável por 66 a 75% dos casos de câncer de cólon e reto. Além destes, indivíduos com história de parentes de primeiro grau com adenomas diagnosticados antes dos 60 anos de idade; história pessoal pregressa de adenomas ou câncer de mama, ovário ou endométrio; e portadores de colite ulcerativa crônica ou Doença de Crohn também apresentam risco aumentado de desenvolverem câncer do intestino. Cerca de 7% dos casos deste câncer estão associados a algumas condições hereditárias, como a polipose adenomatosa familiar (FAP, do inglês: “Familial adenomatous polyposis”) e o câncer colorretal hereditário sem polipose (HNCCP, do inglês: “Hereditary non-polyposis colorectal cancer”).

O baixo nível de atividade física é um dos fatores mais reconhecidos como associado ao incremento no risco de desenvolvimento do câncer do intestino. Sua prática regular pode diminuir o risco de doença em até 50%. O mecanismo responsável por este efeito parece estar relacionado à diminuição do tempo de trânsito intestinal, minimizando assim o contato de carcinógenos com as células do intestino. Algumas hipóteses sustentam ainda que a atividade física poderia alterar os níveis de prostaglandinas, melhorar o sistema imunológico e modificar o metabolismo dos ácidos biliares.

No tocante à dieta, a gordura animal tem sido apontada como uma das grandes vilãs. Existem evidências consideráveis de que um alto consu-

mo de carnes vermelhas pode aumentar o risco de desenvolvimento do câncer de intestino. Vários mecanismos têm sido propostos para explicar essa associação, como a presença de ácidos graxos específicos contidos nesses alimentos e a de substâncias formadas durante o preparo das carnes em altas temperaturas como as aminas e os hidrocarbonetos aromáticos. Outros estudos, por sua vez, têm proposto que altas concentrações de ferro na carne vermelha poderiam ser a causa do maior risco para o desenvolvimento deste câncer, uma vez que este mineral está envolvido na síntese de radicais hidroxila, que podem causar danos às células do intestino.

Ao contrário, o alto consumo de frutas, verduras e fibras pode ter um papel protetor no desenvolvimento do câncer de intestino. Esse efeito pode ser justificado pelo alto teor de nutrientes e outras substâncias que podem inibir a formação de carcinógenos, agir como substratos para a produção de anticarcinógenos, reduzir a capacidade de proliferação de células e agir como antioxidantes. O alto consumo desses alimentos pode ainda aumentar o bolo fecal e diminuir o tempo de trânsito intestinal e assim, minimizar o contato entre a mucosa e substâncias potencialmente carcinogênicas.

Uma série de micro-nutrientes parece estar associada a um efeito inibitório no desenvolvimento do câncer do intestino. Entre eles estão os fenóis, selênio, cálcio, vitaminas A, C e E, e carotenos. Estas substâncias estão presentes em pequenas quantidades na água, cereais, frutas e

vegetais. O cálcio é, talvez, o mais importante entre estes, uma vez que ajuda a diminuir o efeito das gorduras sobre as células intestinais. O consumo de alimentos e multivitamínicos que contêm folato pode contribuir para reduzir o risco de câncer de intestino, uma vez que a sua deficiência pode levar a anormalidades na síntese ou reparo do DNA.

Estudos mostram que o risco no desenvolvimento do câncer do intestino pode ser duas vezes maior em indivíduos que consomem bebidas alcoólicas em excesso. A exposição ao cigarro também pode aumentar o risco de desenvolver a doença, principalmente em caso de consumo por longos períodos de tempo.

A obesidade também parece aumentar o risco de desenvolvimento de pólipos adenomatosos e a progressão dos mesmos para malignidade. O acúmulo de grande quantidade de gordura abdominal parece estar associado mais fortemente a esse risco. É sugerido que a insulina e outros fatores relacionados ao crescimento sejam responsáveis pela influência positiva da obesidade no risco de câncer de intestino.

Finalmente, é importante reconhecer que medidas dietéticas e comportamentais podem ter influência direta na diminuição do risco para o desenvolvimento do câncer colorretal. A adoção de hábitos saudáveis de vida, evitando o cigarro e o álcool, pode causar grande impacto na redução da incidência desta doença com benefícios pessoais, sociais e econômicos.

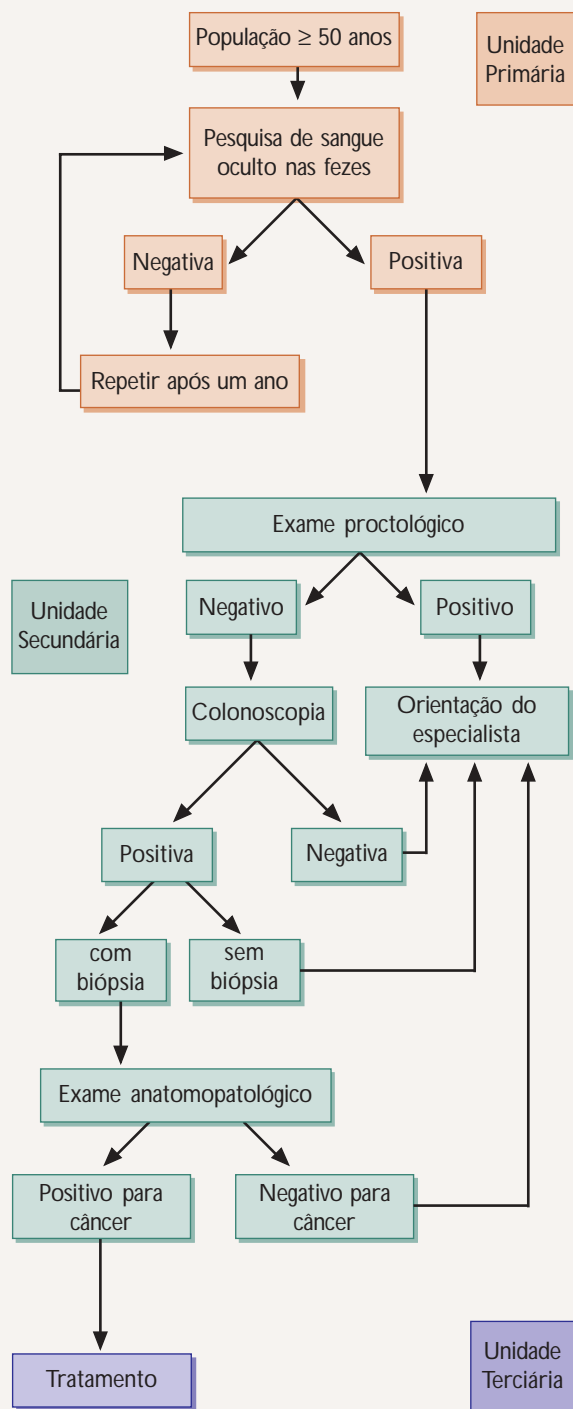
FONTES:

COLDITZ, G. et al. Harvard Report on Cancer Prevention. Volume 1. Causes of Human Cancer. *Cancer Causes Control* 7:1-59 – 1996.

FUCHS, C. et al. A prospective history and the risk of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 331: 1669-1674. – 1994.

WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC, American Institute for Cancer Research, 1997.

Rastreamento e Prevenção



A alta incidência do câncer do intestino e a diferença nos resultados do tratamento de acordo com o estágio da doença justificam os esforços de diagnóstico precoce e de seu rastreamento em população considerada de risco para a doença. Por rastreamento entende-se a aplicação de provas simples e de fácil execução na população, com o objetivo de selecionar indivíduos, que embora assintomáticos, devem submeter-se a métodos diagnóstico mais específicos e de maior complexidade para a detecção de adenomas e de câncer em fase inicial. O objetivo do rastreamento não é diagnosticar mais pólipos ou mais lesões planas, mas sim, diminuir a incidência e mortalidade por câncer do intestino na população alvo do rastreamento em relação a uma população-controle não rastreada.

A história natural do câncer do intestino propicia condições ideais à sua detecção precoce, uma vez que a maioria deles evolui a partir de lesões benignas, os pólipos adenomatosos, por um período de 10 a 15 anos, existindo, portanto, um período pré-clínico detectável bastante longo. Além disso, a detecção precoce do câncer do intestino apresenta a peculiaridade de possibilitar tanto a prevenção da ocorrência do câncer, ao possibilitar a identificação e retirada dos pólipos intestinais, quanto a detecção do câncer em estádios iniciais, que, adequadamente tratados, podem elevar a taxa de sobrevivência em cinco anos a 90%.

Como resultado de avaliações epidemiológicas e de genética molecular, o rastreamento para câncer do intestino é realizado de acordo com a estimativa de risco para a neoplasia de cada população:

- **baixo risco** – indivíduos com idade superior a 50 anos e sem outros fatores de risco;
- **risco moderado** – pacientes com história familiar de câncer do intestino em um ou mais parentes de primeiro grau, história pessoal de pólipos maior do que um centímetro

tro ou múltiplos pólipos de qualquer tamanho e os indivíduos com antecedente pessoal de câncer do intestino tratado com intenção curativa;

- **alto risco** – indivíduos com história familiar de FAP ou HNPCC, ou com diagnóstico de doença inflamatória intestinal na forma da pancolite ou colite esquerda.

O protocolo de rastreamento para o câncer do intestino mais utilizado para população de risco baixo e moderado é a realização anual da pesquisa de sangue oculto nas fezes, seguida pela colonoscopia ou retossigmoidoscopia nos indivíduos com resultado positivo. As evidências científicas até o momento apontam para o início do rastreamento para o câncer do intestino com pesquisa de sangue oculto nas fezes a partir dos 50 anos de idade.

Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes

A prova do sangue oculto nas fezes pode ser realizada por vários métodos sendo o método de colheita das fezes em papel impregnado com guáiacó um dos mais utilizados e testado em diferentes ensaios clínicos. Os doentes recebem o envelope e as instruções para a colheita de fezes. É indispensável a restrição do consumo de carnes na dieta, sendo aconselhável estimular a ingestão de alimentos ricos em resíduos por três dias antes do início da colheita de fezes e durante a colheita. O resultado da prova é considerado positivo quando há aparecimento de coloração azul no papel de filtro impregnado com resina

de guáiacó contendo a amostra de fezes, após colocação do reagente. A mudança de cor é resultante da oxidação do guáiacó.

A pesquisa de sangue oculto nas fezes é confiável para a detecção de sangramento e não para diagnóstico de câncer gastrointestinal. Resultados falso-positivos podem ocorrer por perdas sanguíneas até o momento consideradas fisiológicas ou decorrente de lesões não neoplásicas, como angiodisplasias, doença diverticular do cólon, hemorroidas ou processos inflamatórios. Resultados falso-negativos também podem ocorrer e estão relacionados ao caráter intermitente do sangramento das neoplasias. Nos tumores do reto, a ocorrência de falsos negativos é mais alta, por ser menor o sangramento e de ser mais curto o tempo de permanência das fezes nesta localização. Por essa razão, é importante a associação do toque retal e da retossigmoidoscopia à pesquisa do sangue oculto, para aumentar a porcentagem de diagnósticos positivos no diagnóstico do câncer do intestino.

Colonoscopia

O exame colonoscópico é reservado a pacientes com pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva (e a origem do sangramento não foi detectada pelo toque retal ou retossigmoidoscopia) e para população de risco moderado ou alto de desenvolvimento para câncer do intestino.

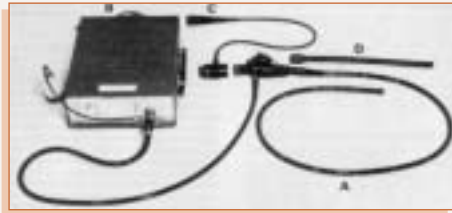
A colonoscopia permite examinar todo o cólon em mais de 90% dos pacientes, além de possibilitar a realização do diagnóstico e do tratamento (polipectomia) em uma única sessão.

FONTE:

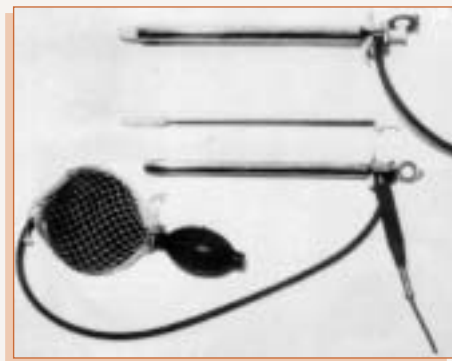
AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION. Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale – Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-560.

U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for colorectal cancer: recommendation and rationale. *Annals Internal Medicine* 2002;137:129-131.

Diagnóstico Clínico Laboratorial



Fibrocolonoscópio



Retossigmoidoscópio rígido



Tumor de cólon direito visto por videocolonoscopia



Tumor de cólon direito Clister opaco

O câncer do intestino pode evoluir de forma significativa sem o surgimento de sintomas ou com sintomas pouco específicos ou perceptíveis aos doentes ou profissionais de saúde. O diagnóstico precoce é um dos passos essenciais para a busca da cura. Alguns dos fatores responsáveis pelo enorme retardo no diagnóstico do câncer do intestino e do reto são: a falta de orientação da população para importância do exame proctológico, as deficiências dos sistemas de saúde e o excesso de pudor, ou até preconceito, dos pacientes com relação aos exames utilizados na investigação de doenças do intestino grosso. As etapas fundamentais do diagnóstico são: anamnese, exame físico, exame coloproctológico e biopsia.

A **anamnese (história clínica)** tem papel fundamental. Permite ao médico responsável direcionar seu raciocínio e levantar suspeitas de possíveis grupos de risco para tal doença. Devem ser bem investigados pacientes com idade superior a 50 anos, com maus hábitos alimentares, sedentários e com queixas inespecíficas, como perda ponderal, alterações do hábito intestinal, anemia e fraqueza. Sintomas como fraqueza decorrente de anemia, diarreia ou constipação costumam ser decorrentes de tumores de cólon direito, enquanto sangramento vivo, tenesmo e mucorréia são mais comuns em tumores de cólon esquerdo e reto. O sangramento retal vivo, acompanhado ou não de tenesmo (puxo – vontade de ir ao banheiro e sentir que não houve eliminação completa das fezes), perda de muco, é sugestivo de câncer do reto. O diagnóstico diferencial com hemorróides, fissura anal ou retites inflamatórias, é importante. Faz parte também da anamnese o interrogatório sobre antecedentes pessoais e familiares, se há referências ou não de câncer, pólipos ou doenças inflamatórias intestinais. Neste contexto, torna-se importante a detecção das Síndromes da Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) e Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose (HNPCC).

Após realização de minuciosa anamnese, segue-se exame físico geral e coloproctológico. O

exame proctológico inclui basicamente a inspeção do ânus e região anorretoperineal, toque retal e a retossigmoidoscopia, com realização de biópsia ou não. No tumor de ânus pode ser identificada uma lesão ulcerada ou uma tumoração, sendo, portanto, o exame físico fundamental para o diagnóstico. **O toque retal é exame de extrema importância**, pois permite detectar 50% dos tumores situados no reto e canal anal.

A **retossigmoidoscopia** é um exame que pode ser realizado ambulatorialmente. Costuma ser indolor, não necessita sedação e exige apenas a limpeza do canal retal. Pode ser realizada em posição genupeitoral (posição de Simm). Permite o estudo das características da mucosa do reto e do sigmóide, como coloração, presença de edema e de lesões, assim como a colheita de secreções como sangue e muco para exames, além de biópsias de lesões suspeitas. O aparelho pode ser de fibra rígida, mais curto (25 cm) ou flexível, mais longo (60 cm).

O **enema opaco** ou clister opaco foi, durante muitos anos, o exame padrão ouro para investigação de doenças do intestino grosso. Atualmente tem seu uso restrito a um número menor e mais específico de casos, mas, realizado junto com a colonoscopia, ainda guarda valiosa importância em alguns casos.

A **colonoscopia**, cujo início data de 1970, revolucionou a propedêutica do intestino grosso e tornou-se, em pouco tempo, o exame com maior sensibilidade e especificidade para detecção de lesões inflamatórias, neoplásicas e outras. Classicamente, sua principal indicação é a de complementar achados radiológicos duvidosos e permitir realização de biópsias em lesões não alcançadas pela retossigmoidoscopia. Entretanto, atualmente é indicada na presença de sintomas, bem como no seguimento de exames de rastreamento positivos. O exame costuma durar em

média 15- 30 minutos e pode ser feito em regime ambulatorial. Exige para sua realização adequado preparo mecânico intestinal, isto é, esvaziamento do conteúdo intestinal feito antes do exame, e sedação moderada. Quando a colonoscopia é indicada para casos de hemorragia digestiva baixa maciça, o procedimento é realizado com o paciente internado, de modo que a limpeza colônica seja realizada assim que haja estabilidade hemodinâmica.

A sofisticação da aparelhagem de vídeo-colonosscopia, a magnificação de imagens, o crescimento de procedimentos terapêuticos realizados simultaneamente exigem profissionais cada vez mais especializados e competentes.

A biópsia é a retirada de um pequeno fragmento do tecido que se deseja determinar a natureza, com posterior análise minuciosa por patologista. O procedimento costuma causar desconforto mínimo e pode ser realizado durante a retossigmoidoscopia (rígida ou flexível) ou a colonoscopia.

A colonoscopia virtual é um método de utilização mais recente, que tem a vantagem de ser mais rápido e não requerer sedação, mas seus resultados ainda não foram suficientemente comprovados. A ultrassonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são exames cuja utilidade se volta mais para estudo do estágio da doença, ou seja, do seu grau de evolução.

A dosagem sérica de marcadores tumorais como o antígeno carcino-embriogênico (CEA), tem valor principalmente no controle pós-operatório da doença e não para o diagnóstico do câncer colorretal, devido à sua baixa sensibilidade e especificidade. Sua elevação pode indicar a presença de recidiva da doença durante o período de seguimento.

FONTE:

ARAUJO SEA, HABR-GAMA A. Tumores colorretais. Diagnóstico e tratamento. 5:35-41, 2000.

Estadiamento

TNM		
Tumor Primário (T)	Linfonodos Regionais (N)	Metástases à Distância (M)
(TX) Tumor primário inacessível	(NX) Linfonodos regionais inacessíveis	(MX) Presença de metástases à distância não pode ser observada
(TO) Sem evidência do tumor primário	(NO) Sem evidência de linfonodos regionais	(MO) Sem metástases à distância
(Tis) Carcinoma <i>in situ</i> intraepitelial ou invasão da lâmina própria		
(T1) Tumor invadindo submucosa	(N1) Metástases em um até três linfonodos pericólicos ou perirretais	(M1) Metástases à distância
(T2) Tumor invadindo a muscular própria	(N2) Metástases em quatro ou mais linfonodos pericólicos ou perirretais	
(T3) Tumor invadindo através da muscular própria até subserosa ou nos tecidos pericólicos não peritonizados ou perirretais	(N3) Metástases em Qualquer linfonodo ao longo da cadeia vascular principal e/ou metástase no linfonodo apical desta cadeia	
(T4) Tumor invadindo diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfurando vísceras peritoneais		

AJCC/UICC STAGE	Tumor Primário	Linfonodos Regionais	Metástases à Distância	Dukes	Astler Coller
Estádio 0	Tis	N0	M0		
Estádio I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
Estádio II	T3	N0	M0	B	B2
	T4	N0	M0	B	B3
Estádio III	Qualquer T	N1	M0	C	C1
	Qualquer T	N2	M0	C	C2
	Qualquer T	N3	M0	C	C3
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	C	D

O prognóstico do câncer do intestino está claramente relacionado ao grau de infiltração tumoral na parede intestinal (categoria T), à presença ou ausência de envolvimento linfonodal (categoria N), e à presença ou ausência de doença metastática (categoria M), ou seja, ao seu estadiamento clínico (pré-operatório) e anatomopatológico (pós-operatório). Estadiamento é o sistema usado para classificar o câncer de acordo com regras estabelecidas e aceitas universalmente. Estas regras são importantes para cirurgiões, patologistas, radioterapeutas, oncologistas clínicos e gastroenterologistas, porque permitem que todos usem a mesma linguagem e se entendam

uns com os outros. O objetivo do estadiamento é tornar possível a previsão da evolução e prognóstico de cada tumor em cada paciente, o que tem influência decisiva na adequação do tratamento para cada caso em particular.

Para o câncer do intestino, o estadiamento é determinado pela avaliação da extensão de sua penetração na espessura da parede intestinal, pela presença ou ausência de tumor nos linfonodos (metástases linfáticas) que habitualmente fazem parte da estrutura anatômica do órgão, ou pela propagação do tumor para outros órgãos (metástases), das quais os mais frequentes são fígado, pulmão e ossos.

O estadiamento definitivo envolve informações obtidas pelos resultados dos testes laboratoriais e radiológicos pré-operatórios, pelo patologista, através do exame histológico da peça cirúrgica retirada, e completado pela avaliação intra-operatória do cirurgião.

No pré-operatório a mensuração do antígeno carcino-embrionário (CEA) tem importância prognóstica e serve como parâmetro para acompanhamento pós-operatório.

A investigação de eventuais metástases intra-abdominais e pélvicas deve ser feita por meio de exame ultrassonográfico (US) ou por tomografia computadorizada (TC). Já a investigação de metástases pulmonares deve ser efetuada por meio de exame radiológico simples de tórax. A Tomografia Computadorizada (TC) pode ser solicitada a critério clínico.

Como a extensão da ressecção colônica está associada à presença de outras eventuais lesões, o exame colonoscópico faz também parte da pesquisa de eventuais lesões sincrônicas.

A infiltração e extensão do tumor de reto devem ser avaliadas pelo toque retal e, quando possível, pela ultra-sonografia endorretal, principalmente para lesões pequenas, com possibilidade de tratamento local.

No intra-operatório, a ampla inspeção da cavidade abdominal, por via aberta ou laparoscópica, com biópsias das eventuais lesões suspeitas é, sem dúvida, uma medida recomendável para direcionamento do tratamento adjuvante. A ultra-sonografia intra-operatória, quando disponível, está indicada para avaliar a presença de eventuais metástases hepáticas não diagnosticadas por outros métodos diagnósticos.

A avaliação da agressividade tumoral e de sua invasibilidade é feita pelo exame anatomopatológico do material ressecado na cirurgia. Várias

classificações foram propostas, sendo mais usada a originalmente descrita por Dukes e posteriormente modificada por Astler-Coller. Atualmente a classificação proposta pela União Internacional de Combate ao Câncer foi recomendada para uso geral, que é assim descrita:

T traduz a extensão do tumor primário, seu grau de penetração na parede intestinal:

- (Tx) - Tumor primário inacessível; (T0) – sem evidência de tumor primário
- (T1) - Tumor invadindo submucosa; (T2) – Tumor invadindo muscular própria
- (T3) - Tumor invadindo até subserosa ou tecidos pericólicos ou perirretais
- (T4) - Tumor invadindo diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou invadindo vísceras peritoniais

N traduz a presença ou ausência e extensão das metástases linfonodais:

- (Nx) - Linfonodos regionais inacessíveis; (N0) sem evidência de linfonodos regionais
- (N1) - Metástase em até três linfonodos pericólicos ou perirretais
- (N2) - Metástase em quatro ou mais linfonodos pericólicos ou perirretais
- (N3) - Metástase em qualquer linfonodo ao longo da cadeia vascular e/ou no linfonodo apical desta cadeia

M traduz a presença ou ausência de metástases a outros órgãos:

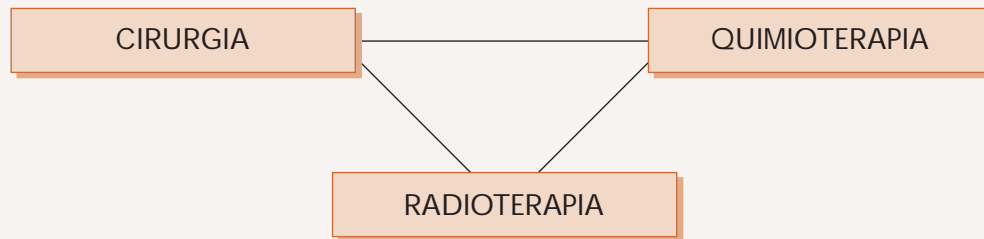
- (Mx) - Presença de metástases à distância não pode ser observada
- (M0) - Sem metástases à distância; (M1) - Metástases à distância

De acordo com a classificação TNM obtém-se a classificação dos estádios de 0 a IV.

FONTE:

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. Manual for staging cancer. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1983.

Bases do Tratamento



Peça cirúrgica do doente operado de câncer do reto

O câncer do intestino é uma doença tratável e freqüentemente curável, sendo a cirurgia o seu tratamento primário. A recidiva locorregional é o principal problema após tratamento cirúrgico do câncer retal e, comumente, determina a morte. Já no câncer colônico, o principal problema pós-cirúrgico é a metástase sistêmica.

O tratamento depende principalmente do tamanho, localização e extensão do tumor e da saúde geral do paciente. Os pacientes são freqüentemente tratados por uma equipe de especialistas, que poderá ser formada por um gastroenterologista, um cirurgião, um oncologista clínico e um oncologista radioterapeuta. Variados tipos de tratamentos são utilizados sendo que algumas vezes há a combinação de uma ou mais formas de tratamento.

A cirurgia consiste na retirada do tumor juntamente com parte do cólon ou reto e os linfonodos adjacentes. Os melhores resultados quanto às possibilidades de cura estão relacionados a cuidados técnicos de radicalidade, dentre os quais, extensão da ressecção quanto à remoção de linfonodos, ligaduras vasculares e margens cirúrgicas, ressecção completa em monobloco de órgãos ou estruturas vizinhas à lesão aderidas ao tumor.

Na maioria dos casos, é possível interligar novamente as porções sadias do cólon ou do reto. Em tumores da porção baixa do reto muitas vezes é necessária a realização de uma colostomia temporária ou permanente. Colostomia é um procedimento cirúrgico de exteriorização do cólon na parede abdominal (estoma) fornecendo assim um novo trajeto para a saída do material fecal (isto é, um ânus artificial). Após a realização de uma colostomia, o paciente utiliza uma bolsa especial para a coleta do material fecal. Alguns

pacientes necessitam de uma colostomia temporária para permitir a cicatrização da anastomose após a realização da cirurgia. Na atualidade, cerca de 10% a 20% dos pacientes com câncer do reto necessitam de colostomia permanente.

Um tratamento cirúrgico é considerado curativo quando promove a remoção completa do tumor primário, órgãos e estruturas localmente comprometidas e de metástases identificadas, observados os preceitos técnicos oncológicos. É considerado paliativo quando tem por finalidade aliviar ou reduzir os sintomas em pacientes que não tenham condições de cura por ressecção (metástases irressecáveis à distância ou localmente disseminadas e invasão de estruturas vitais).

Quimioterapia (QT) é o uso de drogas anticâncer para destruir as células tumorais. A quimioterapia pode ser administrada para destruir qualquer célula cancerosa que possa ter permanecido no organismo após a operação, para controlar o crescimento tumoral ou para aliviar os sintomas ocasionados pela doença. A quimioterapia é uma terapia sistêmica, o que significa que as drogas entram na circulação sanguínea e percorrem todo o organismo. A maioria das drogas anticâncer é administrada por injeção direta na veia ou através de um cateter (porth-a-cath ou intra-cath). Mais recentemente, algumas drogas anticâncer têm sido administradas oralmente sob forma de comprimidos.

Terapia por radiação ou radioterapia (RT), envolve o uso de raios-X de alta energia para destruir as células cancerosas. A radioterapia tem ação local, atingindo as células cancerosas localizadas apenas nas regiões que estão sendo tratadas. Tanto a radioterapia como a quimioterapia podem ser usadas antes da operação (terapia neoadjuvante) para redução da massa tumoral e assim facilitar a retirada cirúrgica do tumor, ou após a cirurgia (terapia adjuvante), para destruir células cancerosas que tenham permanecido na área tratada. A radioterapia também é utilizada para o alívio de sintomas. A radiação pode ser

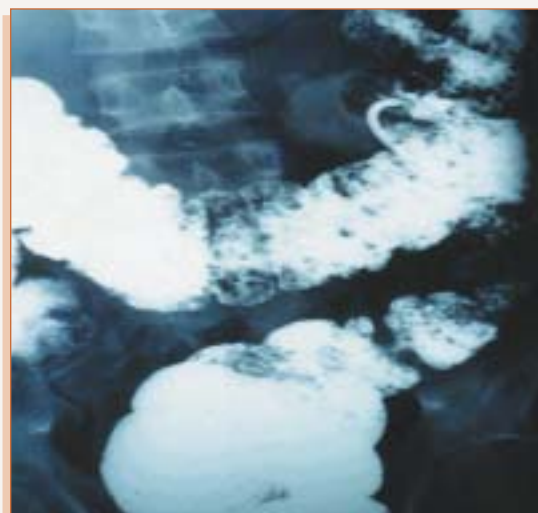
feita através de uma máquina externa (radiação externa) ou de um implante (um pequeno dispositivo composto por material radioativo) colocado diretamente no interior ou próximo ao tumor (radiação interna). Alguns pacientes são submetidos a ambos os tipos de terapia por radiação.

Pacientes em estágio III apresentam indicação de tratamento adjuvante com quimioterapia a base de 5 Fluorouracil (5-FU). Para pacientes em estágio II, o tratamento quimioterápico ainda é controverso, porém estudos indicam uma redução do risco de recidiva com uma vantagem de 2% em sobrevida livre em 5 anos para os pacientes tratados com terapia adjuvante com 5-FU quando comparados com grupos controle sem tratamento. O tratamento para pacientes com estágio IV é baseado em quimioterapia com objetivo paliativo. É considerado padrão o uso do 5-FU combinado ou não com leucovorin, demonstrando-se aumentos variáveis de sobrevida.

O emprego da radioterapia ainda não é rotineiro para o câncer do cólon, devido à dificuldade em se estabelecer o volume de tratamento adequado. O reto, por sua localização, na maior parte, abaixo da reflexão peritoneal tem no comportamento locorregional um importante indicador para radioterapia. Igualmente, as complexas redes de drenagem venosa e linfática propiciam disseminação sistêmica nos tumores transmuralis justificando o emprego da quimioterapia. Cada vez mais a terapêutica multidisciplinar é utilizada, com tendência às operações mais conservadoras.

O cuidado no acompanhamento após o tratamento do câncer colorretal é importante para assegurar que as alterações de saúde sejam relatadas e para o diagnóstico precoce e tratamento adequado de recidivas ou novos tumores. As avaliações poderão incluir, além do exame físico: colonoscopia, raio-X de tórax, testes laboratoriais e exames radiológicos como ultra-sonografia e tomografia. O suporte emocional é extremamente importante para promover melhor qualidade de vida dos doentes.

Síndromes Hereditárias do Intestino



Edema opaco: polipose familiar

Polipose Adenomatosa Familiar (FAP)

A FAP é responsável por 1% dos casos de câncer do intestino e caracteriza-se pela presença de mais de 100 pólipos adenomatosos no intestino grosso, e é uma doença hereditária autossômica dominante, com penetrância próxima a 100%. É transmitida sem preferência por sexo, e cada filho de um casal com um dos pais com a doença tem 50% de possibilidade de ter a doença. É causada por alterações (deleções, inserções ou mutações) no gene supressor de tumor APC (do inglês: "Adenomatous Polyposis Coli"), localizado no cromossomo 5. As alterações levam à produção de uma proteína APC truncada, que interfere no mecanismo de transformação celular.

Os pólipos podem aparecer na puberdade e causar sintomas entre a terceira e quarta décadas de vida. A transformação maligna ocorre em média a partir dos 35 anos de idade. As principais manifestações clínicas extracolônicas associadas à doença são: pólipos no trato gastrointestinal, osteomas de mandíbula, lesões pigmentadas de retina, cistos sebáceos ou epidérmicos, tumores desmóides.

O tratamento operatório é indicado no início da terceira década de vida e deve ser diferenciado de acordo com o tipo de polipose. Quando há muitos pólipos no reto, recomenda-se a retirada total do reto e do cólon, mantendo-se o sistema esfíncteriano, proctocolectomia total com confecção de bolsa ileal e anastomose ileoanal por duplo grampeamento no topo do canal anal, com preservação da inervação pélvica. A mucosectomia do canal anal é indicada nos casos em que o canal anal encontra-se carpetado de pólipos e, neste caso, a anastomose ileoanal transanal é realizada manualmente. Se houver poucos pólipos no reto, pode-se realizar colectomia total com anastomose ileorretal, e seguimento rigoroso para avaliação do reto remanescente.

Critérios de Bethesda para o diagnóstico do HNPCC

- Indivíduos com câncer com os critérios de Amsterdam
- Indivíduos com dois tumores relacionados ao HNPCC, incluindo o câncer do intestino sincrônico e metacrônico, ou tumores extra-colônicos (endométrio, ovário, estômago, trato hepatobiliar, intestino delgado, ureter/pelve renal).
- Indivíduos portadores de câncer colorretal com um parente em primeiro grau com câncer colorretal e/ou tumores extra-colônicos relacionados ao HNPCC e/ou adenomas colorretais, quando um dos tumores for diagnosticado antes dos 45 anos e os adenomas antes dos 40 anos.
- Indivíduos com câncer colorretal ou adenocarcinoma do endométrio diagnosticado antes dos 45 anos.
- Indivíduos com câncer no cólon direito com padrão histológico indiferenciado diagnosticado antes dos 45 anos.
- Indivíduos com câncer colorretal com padrão histológico em anel de sinete diagnosticado antes dos 45 anos.
- Indivíduos com adenomas colorretais diagnosticados antes dos 40 anos.

Se houver transformação maligna dos pólipos, a operação deve ser realizada seguindo os critérios clássicos da cirurgia oncológica. É importante o seguimento destes doentes no sentido de diagnosticar não só os tumores extracolônicos (tumores desmóides) como também os pólipos retais. Recomenda-se também a exclusão de pólipos gástricos e duodenais.

Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose (HNPCC)

O HNPCC é uma doença autossômica dominante, sem preferência por sexo, mas com penetração ao redor de 80%. Não há pólipos múltiplos no intestino grosso. A principal alteração relacionada com esta síndrome é a mutação dos genes de reparo do ADN, que deixam de produzir proteínas que reconhecem e reparam o ADN após erros na replicação. Cerca de 50% dos casos diagnosticados de HNPCC apresentam mutações no gene *hMLH1* e 30% no gene *hMSH2*.

O HNPCC é responsável por 3% a 15% dos cânceres colorretais e acomete pacientes com idade entre 40-45 anos e o acometimento do cólon direito é maior. Há também associação com tumores da pelve renal e ureter, intestino delgado, endométrio, estômago e pâncreas.

Os critérios para uniformizar o diagnóstico de HNPCC são:

- Amsterdam I – três membros da família com câncer colorretal em duas gerações diferentes, sendo que um deles deve ser parente em primeiro grau dos outros dois, e um deles deve ter menos de 50 anos ao diagnóstico.

- Amsterdam II – inclui no diagnóstico clínico da síndrome os seguintes tumores extracolônicos: pelve renal e ureter, intestino delgado e endométrio.
- Bethesda – tem o objetivo de selecionar pacientes suspeitos de HNPCC e candidatos à pesquisa de instabilidade de microssatélites (MSI) que ocorre em 85-95% dos casos (teste de rastreamento). Quando o teste é positivo está indicado o sequenciamento do ADN para pesquisa de mutação nos genes *hMLH1* e *hMSH2* e confirmação da síndrome.

A colectomia total profilática, com anastomose ileorretal pode ser realizada nos pacientes portadores da predisposição genética sem câncer no intestino. Estes, se não operados, devem ter seguimento com colonoscopias a cada 2 anos, endoscopia digestiva alta, exames de urina tipo I e citologia urinária anuais, exames de imagem abdominal e pélvica periódicos e investigação ginecológica periódica, incluindo a ultrassonografia transvaginal para estudo do endométrio.

A operação preconizada para os pacientes com HNPCC e já câncer no cólon é a colectomia total com anastomose ileorretal. O seguimento do reto é importante devido ao risco de câncer. A proctocolectomia total com ou sem bolsa ileal em J é indicada nos tumores localizados primariamente no reto. Nos casos de câncer extracolônico, as cirurgias devem seguir o padrão oncológico para o órgão comprometido.

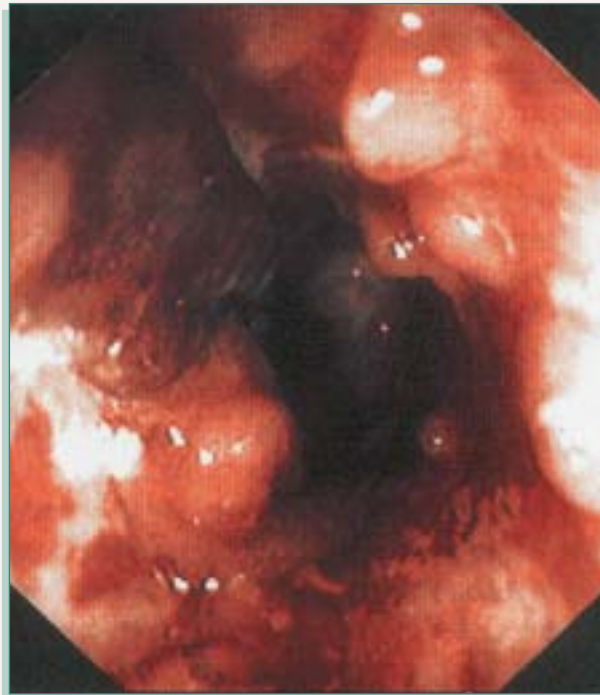
É importante que famílias portadoras de HNPCC recebam orientação e esclarecimento de equipes multidisciplinares. O conhecimento dos aspectos genéticos e moleculares é fundamental para que a conduta seja a melhor para cada paciente.

FONTE:

ROSSI BM, PINHO M. Tumores colorretais hereditários. In: Rossi BM, Pinho M, editors. Genética e biologia molecular para o cirurgião. São Paulo: Lemar; 1999. p.173-200.

Doença Inflamatória Intestinal

e Câncer



Lesões pseudopolipóides de variados tamanhos e formas.
Paciente portador de RCUI

As doenças inflamatórias intestinais são responsáveis por aproximadamente 1% de todas as causas de câncer do intestino, mas dada a sua conhecida predisposição, representam motivo de preocupação para os acometidos pela doença inflamatória e para seus médicos.

O primeiro trabalho da literatura médica citando um aumento de ocorrência de câncer do intestino em portadores de retocolite ulcerativa foi publicado há cerca de 70 anos. Após este pri-

meiro relato, muitos outros confirmaram esta tendência com uma metodologia estatística mais precisa, o que possibilitou um melhor acesso ao risco decorrente desta patologia.

Calcula-se hoje que, na verdade, menos do que 5% dos doentes com retocolite ulcerativa desenvolvem câncer. Na doença com mais de 25 anos de duração, o risco é da ordem de, aproximadamente, 10%.

Os fatores de risco para desenvolvimento de câncer na retocolite ulcerativa incluem:

- tempo de doença maior do que oito anos;
- extensão da doença em pancolite (colite universal);
- presença de colangite esclerosante;
- colite universal iniciada antes dos 15 anos de idade (Nestes casos o aparecimento da neoplasia é observado, em média, antes dos 50 anos de idade);
- parentes de 1º grau com câncer do intestino (apresentam um risco 30 vezes maior do que o encontrado na população geral).

O câncer do intestino no paciente com colite ulcerativa tem idade de aparecimento entre 40 e 50 anos, ou seja, de 10 a 20 anos antes do que a média etária da população geral. Não há áreas de localização preferencial, ao contrário da população geral, onde 60% dos casos ocorrem na região retossigmoidiana. A sobrevida em pacientes que desenvolvem câncer é semelhante naqueles com história de colite ulcerativa e nos pacientes sem história anterior de doença inflamatória, se a comparação é feita com o câncer em estágios equivalentes.

O câncer na colite ulcerativa pode aparecer sob a forma de lesão plana, polipóide, ou ainda numa área de estenose. Na população geral, a grande maioria dos casos de câncer surge a partir de pólipos, que também sofrem fenômenos displásicos. A displasia na doença inflamatória intestinal é decorrente, provavelmente, dos sucessivos episódios de *inflamação* e *cicatrização* da mucosa intestinal que ocorrem nestas enfermidades.

A história natural destas lesões passa pela seguinte seqüência: *mucosa normal* → *displasia de baixo grau* → *displasia de alto grau* → *câncer*.

Pacientes com história de retocolite universal há mais que oito anos devem ser submetidos à **colonoscopia anual**, com biópsias seriadas para exame anatomopatológico. Os pacientes com doença limitada ao reto e cólon esquerdo podem iniciar esta prevenção um pouco mais tarde, após doze anos de doença.

O prognóstico do câncer associado à retocolite ulcerativa é **excelente**, se for detectado *antes* da ocorrência de metástases regionais ou à distância.

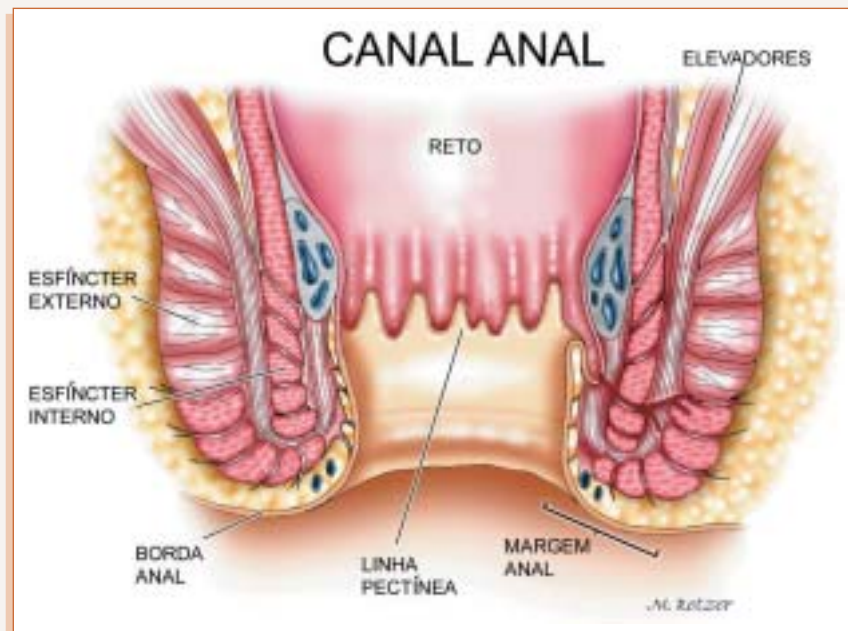
O câncer do intestino delgado é muito raro e o mesmo ocorre nos portadores de doença de Crohn que compromete esta região. Já o câncer de cólon pode ocorrer nos doentes com colite de Crohn em *índices maiores* do que na população geral, porém em *níveis menores* do que os observados na colite ulcerativa. O risco é maior quando a doença inflamatória ocorre por longos períodos. O câncer pode aparecer tanto em áreas *comprometidas* pela doença de Crohn quanto em áreas macroscopicamente sãs. Há descrições de aparecimento de câncer em áreas doentes, excluídas por meio de “bypass” (ponte).

FONTES:

LEVIN B. Gastrointestinal neoplasia in inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, Shorter RG, eds. *Inflammatory Bowel Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995; 461-73.

LENNARD-JONES JE. Prevention of cancer mortality in inflammatory bowel disease. In: Yang PP, Rozen P, Levin B. eds. *Prevention and early detection of colorectal cancer*. Philadelphia: B. Saunders, 1996; 218-38.

Câncer do Ânus



28



Câncer do ânus

Os tumores malignos do ânus representam de 1 a 2 % de todos os tumores do cólon e 2-4% dos tumores anorretais. A maioria, cerca de 85%, origina-se no canal anal, sendo do tipo carcinoma epidermóide. Esses tumores em geral

acometem pacientes do sexo feminino em torno da sexta década. Em contraste, os tumores perianais são mais comuns nos homens na proporção de 4:1 e ocorrem até cinco centímetros da margem anal.

Nos últimos anos, a incidência aumentada desses tumores no sexo masculino tem relação direta com o aumento de doenças sexualmente transmissíveis.

Etiopatogenia

Algumas considerações sobre a anatomia do reto e canal anal são importantes para uma melhor compreensão da etiopatogenia da doença. O reto distal, proximal ao anel anorretal, é constituído de epitélio mucoso colunar. Um pouco mais abaixo, ao nível da linha pectínea encontramos um epitélio de transição que contém elementos do epitélio colunar e cuboidal. Finalmente, distalmente à linha pectínea até a margem anal encontramos um epitélio escamoso estratificado.

A margem anal é recoberta por um epitélio escamoso estratificado queratinizado, coberto por pêlos e folículos pilosos.

Quanto à histologia dos tumores, existem vários subtipos, cujas origens relacionam-se diretamente ao seu local de origem. O carcinoma epidermóide ou espinocelular é o tipo mais comum originando-se do epitélio escamoso estratificado do canal anal superior. O epitélio colunar e cuboidal próximo à linha pectínea e que contém as colunas de Morgagni dão origem aos tumores transicionais e cloacogênicos. As glândulas anais que se abrem em criptas localizadas ao nível da linha denteada podem também dar origem aos raros tumores mucoepidermóides e finalmente, quando o tumor se assemelha ao carcinoma basocelular da pele é conhecido como carcinoma basalóide. Outros tumores mais raros como o melanoma (0,25–1% dos tumores anorretais), o sarcoma e o adenocarcinoma também podem acometer esta região.

Recentemente, a infecção pelo vírus papiloma humano (HPV) tem sido apontada como um dos fatores responsáveis pelo aumento da incidência desses tumores, principalmente os subtipos 16 e 18 deste vírus. A condilomatose, a gonorréia, a infecção pelo herpes vírus tipo I e pela Chlamydia parecem também estar relacionadas. Outros fatores associados ao aparecimento desses tumores seriam: pacientes imunodeprimidos que se submetem a transplantes de rim ou coração; pacientes submetidos à quimioterapia; condições precárias de higiene e irritação

crônica do ânus. Há trabalhos também demonstrando uma nítida associação entre tabagismo e aumento do risco desses tumores.

Quadro clínico

A maioria dos pacientes apresenta sangramento anal vivo associado à dor nesta região, precedendo o aparecimento de outros sintomas na maioria das vezes. Desta forma, o exame físico é fundamental para o diagnóstico, permitindo uma avaliação da extensão da doença e coleta de material para análise histológica. Recentemente Yamagushi e colaboradores descreveram a utilização do corante índigo carmim para a identificação de um carcinoma epidermóide “in situ”, facilitando a identificação de lesões pequenas.

Uma vez estabelecido o diagnóstico, deve-se estadiar a doença. O estadiamento é importante, pois influi diretamente na tomada de decisões terapêuticas, podendo também ajudar a prever o prognóstico do paciente.

O prognóstico dos tumores da margem anal é geralmente favorável, sendo rara a ocorrência de metástases à distância. Por outro lado, os tumores do canal anal apresentam um comportamento local mais agressivo, uma vez que podem invadir a mucosa retal, tecido subcutâneo periana, gordura perirretal, musculatura e órgãos vizinhos, podendo também enviar metástases para linfonodos das cadeias mesentéricas em 30-50% dos casos. Os locais mais comuns de metástases à distância são fígado, pulmão e cavidade abdominal.

FONTES:

- RYAN DP, MAYER RJ. Anal carcinoma: histology, staging, epidemiology, treatment. *Curr Opin Oncol* 2000 Jul;12(4):345-52.
- LICITRA L, SPINAZZE S, DOCI R, EVANS TR, TANUM G, DUCREUX M. Cancer of the anal region. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002 Jul;43(1):77-92.
- CORREA JHS, CASTRO LS. Carcinoma do Canal Anal. In: *Gastro-Oncologia*. Ed.: Filho, OS; Alves, JG. Trasso Comunicação e Assessoria Ltda. Rio de Janeiro, 2002

Estadiamento e Tratamento do

Câncer do Ânus

TNM		
Tumor Primário (T)	Linfonodos Regionais (N)	Metástases à Distância (M)
(TX) Tumor primário inacessível	(NX) Linfonodos regionais inacessíveis não podem ser avaliados	(MX) Presença de metástases à distância não pode ser avaliada
(TO) Sem evidência de tumor primário	(NO) Ausência de metástase em linfonodos regionais	(MO) Ausências de metástases à distância
(Tis) Carcinoma <i>in situ</i>		
(T1) Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão	(N1) Metástase em linfonodo(s) perirretal(ais)	(M1) Metástases à distância
(T2) Tumor com 2 cm e até 5 cm em sua maior dimensão	(N2) Metástase em linfonodo(s) ilíaco(s) interno(s) unilateral(ais) e/ou inguinal(ais) unilateral(ais)	
(T3) Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão	(N3) Metástase em linfonodos peri-retais inguinais e/ou ilíacos internos bilaterais e/ou inguinais bilaterais	
(T4) Tumor de qualquer dimensão, que invade órgão(s) adjacente(s)		

Grupamento por estádios			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Estádio IIIB	T4	N1	M0
	Qualquer T	N2, N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Estadiamento

O estadiamento pode ser realizado através de ultra-sonografia transretal, tomografia ou ressonância magnética de abdome e pelve. A ultra-sonografia transretal é um método simples que apresenta uma grande sensibilidade e especificidade, com acurácia de até 92% para a detecção do grau de invasão do tumor através das camadas do reto e canal anal. A tomografia e ressonância magnética podem fornecer informações importantes quanto ao acometimento linfonodal e de outros órgãos como vias urinárias, bexiga, fígado, próstata.

O sistema de estadiamento mais utilizado foi desenvolvido em 1987 e é adotado pela Union Internationale Contre le Câncer (UICC) e pela American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Tratamento

Câncer da margem anal

Os pequenos tumores da margem anal (menores que 5 cm), quando superficiais, podem ser tratados com excisão local ampla, com margens cirúrgicas adequadas, proporcionando índices de sobrevida livre de doença em mais de 80% dos casos.

Para lesões maiores do que 5 cm associa-se uma complementação de radioterapia para atin-

gir as cadeias inguinais. Já os tumores que se apresentam como grandes massas acometendo planos profundos devem ser manejados como tumores do canal anal.

Câncer do canal anal

Esses tumores eram tratados no passado através de cirurgia (amputação abdomino-perineal do reto e ânus) como primeira opção. Após os anos 80, com o desenvolvimento de trabalhos como os de Nigro e colaboradores, sobre a utilização da radioterapia associada a quimioterapia para o tratamento do câncer do canal anal, temos observado uma alteração na abordagem desses tumores.

Desta forma, o tratamento inicial de escolha é atualmente a associação de quimioterapia e radioterapia segundo o protocolo de Nigro. A resposta completa à esse esquema terapêutico pode ser observada em até 90% dos casos, recomendando-se biopsiar a área previamente acometida após 6 a 8 semanas.

O tratamento cirúrgico através da amputação abdomino-perineal do reto estaria indicado nas seguintes situações:

- resposta incompleta à quimio-radioterapia
- lesões recorrentes
- lesões residuais

Fontes:

NIGRO ND, SYDEI HG, CONSIDINE B et al. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer*, 1983;51:1286.

HABR-GAMA A, DA SILVA E SOUSA JUNIOR AH, NADALIN W, GANSL R, DA SILVA JH, PINOTTI HW. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of treatment by combined chemotherapy and radiation therapy. *Dis Colon Rectum* 1989 Sep;32(9):773-7.

MYERSON RJ, KONG F, Birnbaum EH, FLESHMAN JW, KODNER IJ, PICUS J, RATKIN GA, READ TE, WALZ BJ. Radiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal, clinical and treatment factors associated with outcome. *Radiother Oncol* 2001 Oct;61(1):15-22.

Leitura recomendada

- AALTONEN LA. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1999;260:812.
- ACKERMAN LV, SPARTT JS, FISCHER E. Do adenocarcinomatous polyps become cancer? *Gastroenterology* 44:905-7, 1963.
- ALMEIDA FFN, ARAÚJO SEA, SANTOS FPS, FRANCO CJC, SANTOS VR, NAHAS SC, HABR-GAMA A. Colorectal cancer screening. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Méd. S. Paulo* 55 :35-42,2000.
- APPLETON GUN, DAVIES PW, et al. Inhibition of intestinal carcinogenesis by dietary supplementation with calcium. *Br J Surg* 74:523-25, 1987.
- BEART RW, MOERTEL CG, WIEAND HS, et al.: Adjuvant therapy for resectable colorectal carcinoma with fluorouracil administered by portal vein infusion: a study of the Mayo Clinic and the North Central Cancer Treatment Group. *Archives of Surgery* 1990; 125(7): 897-901.
- BOND JH & GILBERTSEN VA. Early detection of colonic carcinoma by mass screening for occult stool blood: preliminary report. *Gastroenterology* 72:5:A-8/1031, 1977.
- BYERS T, LEVIN B, ROTHENBERGER D. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. American Cancer Society Detection and Treatment Advisory Group on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* 47:154-160, 1997.
- CASTRO LS, HAMMES R, CORREA JHS. Cirurgia pélvica alargada: análise de 47 pacientes. *Ver Col Br Cir* 2001;28 (Supl):319.
- CHURCH JM, FAZIO VW, LAVERY IC et al. Quality of life after prophylactic colectomy and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1404-8.
- COLACCHIO TA, Cancer and Leukemia Group B: Phase III Randomized Study of Adjuvant Edrecolomab Versus No Adjuvant Therapy Following Resection in Patients With Stage II Adenocarcinoma of the Colon (Summary Last Modified 01/2001), CLB-9581, clinical trial, active, 05/31/1997.
- COLDITZ, G. A.; CANNUSCIO, C. C.; FRAZIER, A. L. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. *Cancer Causes and Control* 8: 649-667 – 1997
- Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil - 2002. Ministério da Saúde/INCA.
- FAYNSOD M, VARGAS HI, TOLMOS J, UDANI VM, DAVE S, ARNELL T, STABILE BE, STAMOS MJ. Patterns of recurrence in anal canal carcinoma. *Arch Surg* 2000 Sep;135(9):1090-3; discussion 1094-5
- FRÜHMORGEN P & DEMLING L. Detecção precoce do carcinoma colorretal com a prova modificada do guaiaco. Rastreamento em 6.007 casos. In: *Câncer do estômago e do intestino grosso. Prevenção e detecção.* São Paulo, EPU/EDUSP, 1980. pp.204-8.
- GILBERTSEN VA, CHURCH TR & GREWEN FJ. The design of a study to assess occult blood screening for colon cancer. *J. Chronic Dis.* 33:107-114, 1980.
- GIOVANNUCCI, E. *et al.* Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann. Intern. Med.* 129: 517-524 – 1998
- GIOVANNUCCI, E. *et al.* Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann. Intern. Med.* 122: 327-334 – 1995
- GIOVANNUCCI, E.; MARTINEZ, M. E. Tobacco, colorectal cancer and adenomas: a review of the evidence. *N. Natl. Cancer Inst.* 88: 1717-1730 – 1996).
- GOELZ SE, VOGELSTEIN B, HAMILTON SR, et al: Hypomethylation of DNA from benign and malignant human colon neoplasms. *Science* 228:187-90,1985.
- HABR-GAMA A, CARAVATTO PPP, ARAÚJO SEA. Câncer colorretal: um breve histórico. In: *Federação Brasileira de Gastroenterologia. A Gastroenterologia no Brasil II.* São Paulo, 2002, Lemos, p. 255-268.
- HABR-GAMA A, DA SILVA E SOUSA JUNIOR AH, NADALIN W, GANSL R, DA SILVA JH, PINOTTI HW. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of treatment by combined chemotherapy and radiation therapy. *Dis Colon Rectum* 1989 Sep;32(9):773-7
- HABR-GAMA A, MOREIRA H, FREITAS IM, GAMA-RODRIGUES J, PENTEADO JF, ZEITUNE JMR, LEITÃO OR, ALVES PRA, BONARDI R, BRENNER S. Rastreamento do câncer colorretal pela prova do guaiaco modificada: estudo multicêntrico no Brasil. *GED* 2:30-6, 1983.
- HABR-GAMA, A. et al. - Low Rectal Cancer: Impact of Radiation and Chemotherapy on Surgical Treatment. *Dis Colon Rectum* a998; 41 (9):1087.
- HARDCASTLE JD, CHAMBERLAIN JO, ROBINSON MH et al. Randomized control trial of fecal-occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 348:1472-77, 1996.
- HAVENGA K. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:368.

- HELFRICH GB, PETRUCCI P & WEBB H. Mass screening for colorectal cancer. *JAMA* 238: 1502-3, 1977.
- KUNE, G.; KUNE, S.; WATSON, L. Body weight and physical activity as predictors of colorectal cancer risk. *Nutr Cancer* 13: 9-17 – 1990
- LYNCH HT, SMYRK T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome). An updated review. *Câncer* 1996; 78: 1149-67.
- MANDEL JS, BOND JH, CHURCH TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota colon cancer control study. *N Engl J Med* 328:1365-71, 1993.
- MARTINEZ, M. E. *et al.* Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. *J. Natl. Cancer Inst.* 89: 848-955 – 1997
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer. *Controle do câncer – uma proposta de integração ensino-serviço*. 3ª edição. Rio de Janeiro, 1999.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer. *Falando sobre câncer e seus fatores de risco*. 2ª edição. Rio de Janeiro, 1997.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer. *Falando sobre tabagismo*. 2ª edição. Rio de Janeiro, 1997.
- MITCHELL SE, MENDENHALL WM, ZLOTECKI RA, CARROLL RR. Squamous cell carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Mar 15;49(4):1007-13
- MOERTEL CG, FLEMING TR, MACDONALD JS, et al.: Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Annals of Internal Medicine* 1995; 122(5): 321-6.
- MUTO T, BUSSEY HJR, MORSON BC: Evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 36: 2251-70,1975.
- MYERSON RJ, KONG F, BIRNBAUM EH, FLESHMAN JW, KODNER IJ, PICUS J, RATKIN GA, READ TE, WALZ BJ. Radiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal, clinical and treatment factors associated with outcome. *Radiother Oncol* 2001 Oct;61(1):15-22
- NIGRO ND, SYDEL HG, CONSIDINE B et al. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer*, 1983;51:1286.
- NIH CONCENSUS CONFERENCE. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444.
- O'CONNELL MJ, MAILLIARD JA, KAHN MJ, et al.: Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15: 246-50.
- PAHLMAN L. Pre or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. *Ann Surg* 1993;211:187.
- PAPILLON J, MONTBARBON JF. Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases. *Dis Colon Rectum* 1987 May;30(5):324-33
- QUIRKE P. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *Lancet* 1986;1:996.
- RAMOS JR, PETROSEMOLO RH, VALORY EA, POLANIA FC, PEÇANHA R. Abdominoperineal resection: laparoscopic versus conventional. *Surg Laparosc Endosc*, 2:148-152, 1997.
- REGADAS FSP, REGADAS SMM, RODRIGUES LV, LEÃO PHS, RIBEIRO FJC, BEZERRA JB, NOGUEIRA MAA, REGADAS RP. Índices de recidiva e sobrevida no tratamento do câncer colorretal comparando os acessos laparoscópico e laparotômico em cinco anos. *Rev. Brás. Colo-proctol* 21(3):144-147, 2001.
- REIS NETO JA, QUILICI FA, CORDEIRO F, CIQUINI S, REIS JR JA, KAGOHARA O, SIMÕES NETO J. Long-term results of preoperative radiotherapy for câncer of the lower rectum. In: REIS NETO JA, ed. *New Trends in Coloproctology*, Rio de Janeiro, Revinter, 2000, p.401-10.
- REX DK, CUMMINGS OW, HELPER DJ, NOWAK TV, MCGILL JM, CHIAO GZ, GOTTLIEB KT, IKENBERRY SO, GRESS FG, LEHMAN GA, BORN LJ. Five-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk person. *Gastroenterology* 111: 1178-81, 1996.
- REX DK, JOHNSON DA, LIEBERDAN DA, BURT RW, SONNENBERG A. Colorectal cancer prevention 2000: Screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 95:868-77, 2000.
- RIBOLI E, et al. Cancer and polyps of the colorectum and lifetime consumption of beer and other alcoholic beverages. *Am J Epidemiol* 133:157-66 – 1991.
- RODRIGUES-BIGAS MA, VASEN HF, PEKKA-MECKLIN J et al. Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer after abdominal colectomy. International Collaborative Group on HNPCC. *Ann Surg* 1997; 225: 202-7.
- RODRIGUEZ-BIGAS MA, BOLAND CR, HAMILTON SR et al. A National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1758-62.
- RUBIO C, SHETYEJ, JARAMILLO E: Histogenesis of small colonic adenocarcinomas. *J Surg Oncol* 56:59-62,1994.
- SCHIFFMAN, M. *et al.* Case-control study of colorectal cancer and fecal mutagenicity. *Cancer Res.* 49:3420-3424 – 1989
- SOUZA, JVS. Registro brasileiro de cirurgia laparoscópica colorretal. *Rev. Brás. Colo-proctol*, 191:55-6, 1999.
- STRYKER SJ, WOLFF BE, CULP CE, et al: Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 93:1009-13,1987.
- TAKAHASHI T., UENO, M., AZEKURA, K. & OHTA, H.- Lateral Node Dissection and Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer – *Dis Colon Rectum* 2000; 43(10) (suppl.):S59-S68.

- TARANTINO D, BERNSTEIN MA. Endoanal ultrasound in the staging and management of squamous-cell carcinoma of the anal canal: potential implications of a new ultrasound staging system. *Dis Colon Rectum* 2002 Jan;45(1):16-22
- VASEN HFA, WATSON P, MECKLIN JP, LYNCH HT. New criteria for HNPCC proposed by ICG on HNPCC. *Gastroenterol* 1999;116:1453-6.
- VOLGSTEIN B. Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319:525.
- WAYE JD, LEWIS BS, FRANKEL A, et al: Small colon polyps, *Am J Gastroenterol* 83:120-2,1988.
- WHITTE, E.; SHANNOON, J.; PATTERSON, R. Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6: 769-774 – 1997.
- WILMINK AB. Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40:483.
- WINAWER SJ, ANDREWS M, FLEHINGER B, SHERLOCK P, SCHOTTENFELD D & MILLER DG. Progress report on controlled trial of fecal occult blood testing for the detection of colorectal neoplasia. *Cancer* 45:2959-2964, 1980.
- WINAWER SJ, ZAUBER AG, HO MN, et al: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 329:1977-81,1993.
- WINAWER SJ, ZAUBER AG, NAH HM, O'BRIEN MJ, GOTTLIEB LS, STERNBERG SS, WAYE JD, SCHAPIRO M, BOND JH, PANISH JF, ACKROYD F, SHIKE M, KURTZ RC, HORNSBY-LEWIS L, GERDES H, STEWART ET. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J M* 329:1977-81, 1993.
- WOLMARK N, ROCKETTE H, MAMOUNAS E, et al.: Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17(11): 3553-9.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases: report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series; Geneva, 2003.

Coordenação de Prevenção e Vigilância
Eduardo Barros Franco – coordenador interino

Divisão de Ações de Detecção Precoce
Luiz Claudio Thuler

ELABORAÇÃO

Instituto Nacional de Câncer

Beatriz Cordeiro Jardim
Leonaldson Castro
Luiz Claudio Thuler
Marcus Valério Frohe de Oliveira
Marise Rebelo

Sociedade Brasileira de Coloproctologia

Angelita Habr Gama
Eleodoro de Almeida
Fernando Cordeiro
João Carlos Zerbini de Faria
Lucia Camara Castro Oliveira
João Aguiar Pupo Neto

Colégio Brasileiro de Cirurgiões

José Reinan Ramos

Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn

Flávio Steinwurz

Revisão

José Humberto Simões Corrêa

Colaboradores

Sérgio Eduardo Alonso Araújo
Carlos Frederico Sparapan Marques
Rodrigo Oliva Perez



INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER
MINISTÉRIO DA SAÚDE