



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Gisela Catarina Pereira Ribeiro Pinto

Carcinoma colo-rectal: diagnóstico e tratamento

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Gisela Catarina Pereira Ribeiro Pinto  
Carcinoma colo-rectal: diagnóstico e tratamento

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Cirurgia Geral**

**Trabalho efectuado sob a Orientação de:**  
**Mestre Laura Elisabete Ribeiro Barbosa**  
**Mestre António Herculano Moreira Calado**

**Revista Portuguesa de Cirurgia**

**Abril, 2010**

**FMUP**

**Nome:** \_\_\_\_\_

**Endereço electrónico:** \_\_\_\_\_

**Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Nome completo do Orientador:**

\_\_\_\_\_

**Nome completo do Co-Orientador:**

\_\_\_\_\_

**Ano de conclusão:** \_\_\_\_\_

**Designação da área do projecto de opção:**

\_\_\_\_\_

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Eu, \_\_\_\_\_, abaixo assinado, nº mecanográfico \_\_\_\_\_, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

**Carcinoma colo-rectal: diagnóstico e tratamento**

**Colorectal carcinoma: diagnosis and treatment**

**Gisela Catarina Pereira Ribeiro Pinto**

**Faculdade de Medicina da Universidade do Porto**

**Resumo:**

O Carcinoma colorectal é uma das neoplasias mais comuns nos países desenvolvidos. Na grande maioria dos casos, é esporádico, mas pode também ser hereditário, como a polipose adenomatosa familiar e o cancro colo-rectal hereditário não polipóide. O diagnóstico precoce constitui um dos aspectos mais importantes para a diminuição da mortalidade associada. Os sinais e sintomas dependem da localização e tamanho do tumor. A avaliação endoscópica é o método de eleição para o estudo da suspeita desta neoplasia, sendo a colonoscopia o exame de primeira linha. A sigmoidoscopia flexível, o teste de sangue oculto nas fezes, o clister opaco com duplo contraste e a colonoscopia virtual são outras modalidades de diagnóstico. Após o estabelecimento deste, é importante avaliar a extensão da doença, representando o *Tumour-Node-Metastasis* o sistema mais utilizado para o estadiamento. As modalidades terapêuticas disponíveis para este tumor incluem a cirurgia, a quimio e radioterapias, assim como novos agentes antiangiogénicos. O trabalho que se segue tem como objectivo fazer uma abordagem geral ao diagnóstico e tratamento do carcinoma colo-rectal.

**Palavras-chaves:** Carcinoma colo-rectal; diagnóstico; tratamento; polipose adenomatosa familiar; cancro colo-rectal hereditário não polipóide

**Abstract:**

Colorectal cancer is one of the most common malignancies in developed countries. In the vast majority of cases, it is sporadic, but can also be hereditary, as familial adenomatous polyposis and colorectal cancer hereditary non polyposis. Early diagnosis is one of the most important aspects to reduce associated mortality. Signs and symptoms depend on the location and size of the tumor. Endoscopic evaluation is the method of choice for the study of a suspicion of this neoplasm, and colonoscopy is the first line exam. The flexible sigmoidoscopy, the fecal occult blood test, the double contrast barium enema and virtual colonoscopy are other methods of diagnosis. After the establishment of this, it is important to assess the extent of the disease, *Tumour-Node-Metastasis* represents the most commonly used system for staging. The therapeutic modalities available to this tumour includes surgery, chemotherapy and radiotherapy as well as new antiangiogenic agents. This work aims to make a general approach to diagnosis and treatment of colorectal cancer.

**Key-words:** Colorectal carcinoma, diagnosis, treatment, familial adenomatous polyposis, colorectal cancer hereditary non polyposis.

**Introdução:**

O carcinoma colo-rectal (CCR) é uma das neoplasias mais comuns nos países desenvolvidos, sendo considerada a segunda causa de morte por cancro.<sup>1</sup> A grande maioria é esporádica, embora possa ser hereditário/familiar, como a polipose adenomatosa familiar (PAF) ou o cancro colorectal hereditário não polipóide (HNPCC), em cerca de 15% dos casos.<sup>2</sup>

O CCR é responsável por cerca de 11% das neoplasias malignas nos EUA, com uma estimativa de aproximadamente 147.000 novos casos por ano.<sup>3</sup> Na Europa acomete anualmente cerca de 17 em cada 100.000 habitantes.<sup>4</sup> Esta doença é pouco comum em indivíduos com menos de 50 anos (idade média de diagnóstico 70 anos) e afecta ambos os sexos de forma semelhante, embora o cancro rectal seja mais frequente nos homens.<sup>5</sup> A incidência da doença tem-se, no entanto, mantido idêntica nos últimos 30 anos.<sup>6</sup>

O diagnóstico precoce, quer pela imediata investigação de sintomas suspeitos quer pelo rastreio da população e de grupos de risco, permitiu diminuir a mortalidade associada ao CCR. O estadiamento reveste-se de importância fulcral, uma vez que o estadio da doença no momento do diagnóstico é um forte factor preditivo da sobrevida.<sup>3</sup> Nos últimos 12 anos registaram-se grandes progressos na abordagem desta neoplasia.<sup>7</sup> O tratamento destes doentes é agora guiado por um correcto estadiamento, devendo todos os casos serem discutidos e tratados por uma equipa multidisciplinar constituída por cirurgiões, patologistas, radiologistas, oncologistas, radioterapeutas, nutricionistas, psicólogos e estomoterapeutas. A cirurgia continua a ser o único tratamento potencialmente curativo, mas as terapêuticas adjuvantes desempenham também um importante papel na sobrevida destes doentes.<sup>8</sup>



**Diagnóstico:**

Em geral, os sinais e sintomas surgem em estadios avançados da doença e estão dependentes da localização e tamanho do tumor.<sup>3</sup> São sintomas possíveis as alterações do trânsito intestinal, perdas hemáticas, dor abdominal<sup>3,8</sup> e sintomas gerais como emagrecimento, anorexia e astenia.<sup>9</sup> Os tumores do cego, cólon ascendente e cólon transversal proximal podem causar perda hemática crónica, cursando com anemia ferropénica e sintomas como fadiga, angina de peito e palpitações. Dado que esta hemorragia pode ter carácter intermitente, o resultado de um teste de sangue oculto nas fezes poderá ser negativo (TSOF).<sup>6</sup> A detecção de uma anemia ferropénica deverá, por esse motivo, fazer suspeitar de um CCR, sobretudo em doentes com idade superior a 50 anos, visto esta ser uma das formas comuns de apresentação da doença.<sup>8</sup> O maior diâmetro do cólon direito e o facto das fezes serem líquidas faz com que estes tumores cresçam sem darem sintomatologia,<sup>6</sup> atingindo grandes dimensões e o exame clínico pode mostrar uma massa palpável.<sup>10</sup> Os tumores com origem no cólon transversal distal, descendente e sigmóide podem associar-se a dor abdominal, obstrução intestinal e perfuração. Já os tumores do recto podem manifestar-se por tenesmo, alterações do calibre das fezes e hematoquécia.<sup>6</sup> Visto que, aproximadamente, cerca de 80% das neoplasias do recto são acessíveis à palpação, qualquer um destes sintomas constitui indicação para a realização imediata de um toque rectal e de um estudo urgente.<sup>8</sup>

O TSOF é um meio de diagnóstico não invasivo e relativamente simples utilizado na prática clínica.<sup>11</sup> As principais desvantagens são a baixa sensibilidade do método, o facto de possibilitar o diagnóstico numa fase

avançada, já que a hemorragia tendencialmente ocorre mais tardiamente na progressão da doença e não permite a distinção da origem da perda hemática.<sup>10,11</sup> Como a hemorragia pode ser intermitente, o TSOE poderá ser negativo em 50% dos doentes com CCR, constituindo uma limitação desta técnica. No entanto, um doente cujo TSOE seja positivo deverá ser submetido a um estudo com sigmoidoscopia, clister opaco e/ou colonoscopia.<sup>6</sup>

Outro tipo de teste diagnóstico mais recente consiste na colheita de uma amostra de muco rectal (ColorectAlert). As células epiteliais do intestino grosso segregam várias mucinas que durante a carcinogénese se alteram. A expressão de mucinas inapropriadas pode ser uma potencial marca de CCR. Baseia-se na identificação de um açúcar, a dissacaríase-acetil-galactosamina, e apresenta menos resultados falso-positivos quando comparado ao TSOE.<sup>11</sup>

A investigação endoscópica permite a localização do tumor, a identificação de outras neoplasias síncronas e a realização de biopsias para a caracterização histopatológica de lesões suspeitas.<sup>6,12</sup> Para além de diagnóstica, a endoscopia digestiva baixa pode ser também terapêutica ao tornar possível a polipectomia em simultâneo.<sup>12</sup> O exame de primeira linha para o estudo de uma suspeita de CCR é a colonoscopia.<sup>8</sup> Um estudo prospectivo que considerou 13580 colonoscopias realizadas por cirurgiões nos EUA concluiu que a taxa de complicações associadas à técnica é baixa, tendo ocorrido perfuração em 0.02% dos casos submetidos a colonoscopia diagnóstica, hemorragia em 0.19% e perfuração em 0.15% dos casos com colonoscopia terapêutica.<sup>12</sup>

A sigmoidoscopia é um outro método endoscópico utilizado no diagnóstico de CCR, permitindo a visualização do cólon até 60 cm.<sup>6</sup> Em cerca de 70 a 85% das vezes permite a identificação do tumor na sua localização mais habitual,

não possibilitando, no entanto, o estudo da parte proximal do intestino grosso.<sup>6,11</sup>

A colonoscopia é, pois, o exame indicado para o diagnóstico de CCR, já que cerca de 10% dos tumores têm neoplasias síncronas obrigando a um estudo completo do cólon.<sup>11</sup>

Quando a lesão é estenosante e não permite a passagem do colonoscópio, o clister opaco com duplo contraste pode ser útil na identificação do tumor. No entanto, é menos sensível do que a colonoscopia, aumentando a sua sensibilidade de acordo com o tamanho do tumor, especialmente naqueles com mais de 10 mm<sup>8,11,12</sup> e não permite a caracterização histológica da lesão.

A colonoscopia virtual é uma nova modalidade de diagnóstico não invasivo, alternativo à colonoscopia tradicional, permitindo visualizar as paredes do cólon, com uma sensibilidade de cerca de 90% para lesões superiores a 1cm,<sup>11</sup> mas não permite, no entanto, a obtenção de uma biopsia.

O antigénio carcinoembrionário (CEA) é o marcador tumoral mais comum para o CCR. Actualmente, na Europa, as *guidelines* indicam a sua utilização apenas no *follow-up* dos doentes submetidos a cirurgia, como forma de detectar precocemente as recorrências, tendo, no entanto, uma alta taxa de falsos negativos.<sup>1,11</sup>

Apesar de ser uma doença com grande morbimortalidade, o processo de oncogénese relativamente longo (5 a 10 anos) e a existência de lesões precursoras benignas (mucosa normal, displasia, adenoma, carcinoma) oferecem uma janela para a terapêutica antes do desenvolvimento de uma neoplasia maligna, contribuindo para a elevação das taxas de cura.<sup>11,13</sup>

Este é o princípio de um programa de rastreio para o CCR, que tem como objectivo diagnosticar a doença em estadios precoces, tendo em consideração o risco potencial de um indivíduo desenvolver a doença, baseando-se em vários parâmetros, tais como, a idade, a história familiar e pessoal de CCR ou adenoma colorectal prévio, assim como antecedentes de doença inflamatória intestinal (DII).<sup>11</sup>

O rastreio pode ser dividido em dois grupos: o da população em geral (grupo de baixo risco) e o dos indivíduos com maior risco (com história familiar de CCR ou pessoal de pólipos adenomatosos colo-rectais ou de DII).<sup>8</sup>

Várias entidades, como a *American Cancer Society*, o *American College of Gastroenterology* e a *American Society of Colon and Rectal Surgeons* recomendam, para o rastreio de indivíduos com mais de 50 anos, sem factores de risco, a realização anual do TSOE e/ou uma sigmoidoscopia flexível a cada 5 anos ou um clister opaco com duplo contraste a cada 5 anos ou uma colonoscopia de 10 em 10 anos.<sup>3</sup> O toque rectal deve também ser feito em indivíduos com idade superior a 40 anos.<sup>6</sup>

Os indivíduos com história familiar de CCR constituem um grupo de alto risco.<sup>8</sup> Para os doentes com um parente de primeiro grau a quem foi diagnosticada a doença antes dos 45 anos ou com dois familiares em primeiro grau afectados, o risco de desenvolver esta neoplasia sobe para 1 em cada 10 indivíduos. A estes pacientes deve ser recomendado o rastreio com endoscopia baixa a iniciar numa idade 10 anos mais precoce do que aquela que o familiar afectado tinha quando foi diagnosticado.<sup>10</sup>

A PAF e o HNPCC são duas condições hereditárias, autossómicas dominantes, que também colocam o paciente num grupo de alto risco.<sup>8</sup>

A PAF é responsável por cerca de 1% de todos os casos de CCR e está associada à mutação germinativa do gene APC no cromossoma 5q21.<sup>2,8,10</sup> Caracteriza-se pelo desenvolvimento de múltiplos pólipos adenomatosos intestinais, podendo estes associarem-se a manifestações extra-intestinais: cistos epidermóides, tumores desmóides abdominais, osteomas, tumores cerebrais. Os pacientes sem história familiar provavelmente sofreram uma mutação espontânea. Os pólipos são pouco habituais antes da puberdade, mas estão presentes por volta dos 25 anos.<sup>6</sup> Actualmente, já é possível realizar testes genéticos que identificam a mutação do gene APC e permitem um diagnóstico antes do desenvolvimento dos pólipos, devendo os indivíduos com história familiar de PAF serem orientados para a realização dos mesmos.<sup>2,8,10</sup> Os portadores da mutação têm risco de 100% de desenvolver a PAF e as complicações associadas, enquanto os parentes em primeiro grau, têm um risco de cerca de 50%.<sup>2</sup> Para estes indivíduos está indicada a vigilância com sigmoidoscopia flexível anual até aos 35 anos e, quando detectados os pólipos, os doentes deverão ser referenciados para a cirurgia.<sup>6</sup> Para as crianças, membros destas famílias, portadoras da mutação, é recomendada a realização da sigmoidoscopia flexível a partir dos 10 anos.<sup>2</sup>

O HNPCC é uma doença autossómica dominante, com uma alta taxa de penetração, cerca de 85%. É devida a mutações germinativas do *DNA mismatch repair genes* (MSH2, MLH1, MSH6, PMS1, PMS2) e cerca de 90% têm instabilidade de microssatélites.<sup>14-16</sup> Caracteriza-se pela história familiar de pelo menos três parentes com a doença diagnosticada, sendo um deles familiar em primeiro grau dos outros, um ou mais casos de CCR na família antes dos 50 anos e, pelo menos, duas gerações afectadas pela patologia.<sup>6,8,14-16</sup>

(Tabela I) Estes tumores localizam-se preferencialmente no cólon proximal e desenvolvem frequentemente carcinomas metácronos e síncronos, associando-se a outras neoplasias em indivíduos jovens (endométrio, ovário, estômago, delgado, cérebro, pele).<sup>14,16</sup>

O Síndrome de Muir-Torre é uma variante da manifestação clínica da doença, que se caracteriza pela associação de tumores das glândulas sebáceas e de queratoacantomas.<sup>16</sup> Perante uma família com suspeita clínica de HNPCC, o caso índice deve ser submetido a estudo através da pesquisa de instabilidade de microssatélites e de mutações germinativas nos genes reparadores de DNA. Nos casos positivos, devem ser analisados os familiares em risco. Para os portadores da mutação genética é recomendada a realização de uma colonoscopia anual ou bianualmente, a partir dos 20-25 anos.<sup>8,17</sup> Dado que estes tumores se associam frequentemente ao carcinoma do ovário e do endométrio, é também recomendada a realização de uma ecografia endovaginal semestralmente e biópsia do endométrio.<sup>17</sup>

Apesar de apresentar características histológicas mais agressivas, a sobrevida aos 5 anos do carcinoma colo-rectal associado ao HNPCC é melhor do que a dos tumores esporádicos.<sup>16</sup>

Os indivíduos com antecedentes de pólipos adenomatosos tratados com polipectomia têm um risco superior ao da população para desenvolver outros adenomas (30 a 50%) e CCR, estando recomendada a vigilância com colonoscopia de três em três anos.<sup>6,8</sup>

Os doentes com doença inflamatória intestinal com evolução longa têm também maior predisposição para CCR e indicação para uma vigilância mais periódica. O risco de desenvolver a neoplasia é superior nos jovens com

ulcerosa e pancolite e vai subindo com a progressão da doença, sendo baixo nos primeiros 10 anos, aumentando depois 0.5 a 1% por ano e, após 25 anos, cerca de 8 a 30% dos doentes podem ter CCR.<sup>6</sup> A partir de 10 anos de evolução da doença, os pacientes devem realizar colonoscopia com biopsia da mucosa a cada três anos ou anualmente se a doença estiver presente há pelo menos 20 anos. Se uma displasia de alto grau for detectada, está indicada a colectomia dado o risco de progressão para CCR invasivo.<sup>8</sup>

### **Estadiamento:**

Após o estabelecimento do diagnóstico é importante determinar a extensão da doença quer localmente quer à distância.<sup>8</sup> O estadiamento pode ser clínico ou patológico. Apesar de existirem vários sistemas, o *Tumour-node-metastasis* (TNM), definido pelo *American Joint Committee on Cancer*, é o mais utilizado para o estadiamento do CCR.<sup>3,7,18</sup> T representa a profundidade da penetração do tumor, N define o atingimento de gânglios linfáticos e M a presença de metástases à distância.<sup>6,7</sup>

O estadio I (T1-T2, N0, M0) define um tumor que invade apenas a submucosa (T1) ou a muscular própria (T2), sem atingimento de gânglios regionais. Os tumores que penetram através da muscular própria (T3), perfuram o peritoneu visceral (T4a) ou invadem directamente outros órgãos ou estruturas (T4b), mas ainda sem acometer gânglios são respectivamente classificados como estadio IIA (T3, N0, M0), estadio IIB (T4a, N0, M0) ou IIC (T4b,N0,M0). O envolvimento de gânglios regionais, sem metalização à distância constitui o estadio III. Estão definidas três categorias para o acometimento de gânglios, sendo que N0 significa que não há envolvimento linfático, N1 indica o acometimento de 1 a 3

gânglios (N1a: um gânglio envolvido, N1b: 2 a 3 gânglios regionais e N1c: depósitos tumorais no tecido adiposo pericolorectal sem evidência histológica de gânglio residual no nódulo) e N2 indica metastização em 4 ou mais gânglios (N2a: 4 a 6 e N2b: 7 ou mais gânglios afectados). O estadio IIIA é constituído por tumores T1 ou T2, N1, M0 ou por T1, N2a, M0; já o estadio IIIB engloba tumores T3, T4a, N1, M0 ou T2, T3, N2a, M0 ou T1, T2, N2b, M0. Do estadio IIIC fazem parte os tumores T4a, N2a, M0 ou T3,T4a, N2b, M0 ou ainda os tumores T4b, N1, N2, M0. A detecção de metástases à distância define o estadio IV. M1a refere-se a metástases confinadas a um órgão (fígado, pulmão ou outros), enquanto M1b implica metástases em mais do que um órgão ou no peritoneu. O estadio IV engloba os estadios IV A (qualquer T, qualquer N, M1a) e o estadio IV B (qualquer T, qualquer N, M1b).<sup>19</sup> À medida que a neoplasia invade estruturas adjacentes, o risco de disseminação ganglionar e metalização à distância aumenta.<sup>7</sup> (Tabela II)

Nos EUA, o número de doentes diagnosticados com doença em estadio I tem vindo a aumentar, com uma incidência estimada de cerca de 30%, devido ao rastreio mais cuidadoso, aumentando assim a possibilidade de cura com uma ressecção cirúrgica de tipo R0. A incidência do estadio II é de aproximadamente 27%, 24% para o estadio III e 19% para o estadio IV.<sup>20</sup>

O fígado é o local mais comum de metastização visceral, embora os pulmões, o peritoneu e os gânglios intra-abdominais também sejam frequentemente atingidos na progressão da doença.<sup>7</sup> Cerca de 1/3 dos pacientes com CCR acabarão por desenvolver, no decurso da neoplasia, metástases hepáticas.<sup>20</sup> Raramente o CCR se dissemina para os pulmões ou outros órgãos sem antes ter atingido o fígado. No entanto, os doentes com neoplasia primária do recto



distal, podem apresentar metástases pulmonares sem metastização hepática prévia, dado que as células neoplásicas se podem disseminar pelo plexo venoso paravertebral, não atingindo o sistema venoso portal.<sup>6</sup> Todos os doentes devem por isso ter um estudo imagiológico hepático pré-operatório.<sup>8</sup> Uma variedade de exames complementares de diagnóstico está disponível para o estudo hepático, desde a Ecografia abdominal, a Ressonância Magnética (RMN) e a Tomografia Axial Computarizada (TAC).<sup>12</sup> Há, no entanto, evidência que a TAC é superior à ecografia e é a modalidade de imagem mais sensível para o diagnóstico de metástases hepáticas e pulmonares.<sup>8,12</sup>

Em relação ao estadiamento do cancro do recto, os exames complementares de diagnóstico mais utilizados são também a TAC, a RMN e ainda a ecoendoscopia rectal.<sup>8</sup> A RMN constitui nesta situação um meio de imagem melhor do que a TAC para a avaliação da parede intestinal e para a identificação de gânglios metastisados,<sup>12</sup> sendo considerado o meio mais preciso para estadiar o cancro do recto.<sup>8</sup> A ecoendoscopia rectal é usada para estudar o grau de invasão tumoral através da parede muscular, com uma sensibilidade de 93% e uma especificidade de 81%. Quando comparada com a TAC e a RMN, a ecoendoscopia rectal é o método com maior precisão para avaliar a penetração tumoral,<sup>12</sup> sendo mais vantajosa na distinção entre adenomas rectais benignos e carcinoma invasivo.<sup>8</sup>

Embora o prognóstico dos doentes com CCR dependa da invasão tumoral na parede intestinal, do envolvimento de gânglios locais e de metástases à distância, só é possível definir exactamente o estadio da doença na fase pós-operatória, através do estudo patológico das peças ressecadas, excepto quando existe evidência de metastização à distância.<sup>6</sup> De facto, o estadiamento

patológico constitui o factor mais relevante para o prognóstico destes doentes.<sup>7,18,20</sup> As *guidelines* mais actuais recomendam pelo menos a obtenção de doze de gânglios linfáticos para uma avaliação mais precisa do estadio da patologia.<sup>6,18,20</sup>

### **Tratamento:**

As modalidades terapêuticas disponíveis para o tratamento do CCR incluem a cirurgia, a quimio e a radioterapia, assim como novos fármacos antiangiogénicos.<sup>3</sup>

### **Cirurgia:**

A principal terapêutica do CCR é a cirurgia, que tem por objectivo, independentemente da localização do tumor, a remoção do tumor primário com margens adequadas e a realização de linfadenectomia regional, sendo globalmente aceite que, pelo menos, 12 gânglios devem ser isolados para um correcto estadiamento do tumor.<sup>20</sup> Aproximadamente 92% dos doentes com cancro do cólon e 84% com cancro rectal são submetidos, como primeira opção terapêutica, à cirurgia, a maioria com intenção curativa.<sup>21</sup>

Os avanços na técnica cirúrgica permitiram aumentar a percentagem de pacientes com doença potencialmente curável. Esses progressos incluíram o desenvolvimento de técnicas como a ressecção em bloco, a excisão total do mesorecto para o carcinoma rectal, a laparoscopia e a técnica do “*no-touch*”, que tem como objectivo limitar a disseminação vascular da neoplasia durante o tempo operatório. A laparoscopia é actualmente vista como uma boa alternativa à cirurgia clássica, com a vantagem da necessidade de menor tempo de

internamento, menos dores no pós-operatório e uma recuperação mais precoce da função intestinal. Existe, no entanto, uma certa controvérsia em relação à possibilidade de disseminação intraperitoneal e hemática das células neoplásicas com esta técnica cirúrgica, com alguns estudos a apontar um maior risco de disseminação quando a laparoscopia é comparada com a cirurgia aberta e outros estudos a discordar de tal facto.<sup>20</sup>

Em relação ao cancro do cólon esporádico, as lesões à direita são habitualmente submetidas a hemicolectomia direita, enquanto as do lado esquerdo a hemicolectomia esquerda ou sigmoidectomia.<sup>8</sup> Quando a neoplasia se complica com uma obstrução intestinal, as lesões do lado direito devem ser sujeitas também a uma hemicolectomia direita com anastomose primária,<sup>8</sup> ao passo que as neoplasias do cólon esquerdo podem ser tratadas com uma colectomia sub-total, uma colectomia segmentar com *wash-out on table* ou uma operação tipo Hartmann.<sup>22</sup>

No síndrome de Lynch o tratamento adequado é colectomia total pelo risco de lesões metácronas.

Para PAF está indicada a proctocolectomia total ou a colectomia total nas formas atenuadas em que o recto está poupado.<sup>2,3</sup>

Relativamente ao carcinoma rectal, a abordagem cirúrgica depende da localização da neoplasia. Os tumores proximais e do recto médio são habitualmente submetidos a ressecção anterior baixa com anastomose primária, podendo nos últimos ser necessário uma ileostomia ou colostomia temporária para facilitar a cicatrização, ao desviar o fluxo fecal da anastomose. Para os tumores do recto distal está indicada a amputação abdominoperitoneal com colostomia definitiva, nos casos em que não é possível conservar o

esfíncter.<sup>18</sup> Esta técnica apresenta alta taxa de recorrência local.<sup>4</sup> Uma pequena percentagem de tumores distais com características histológicas favoráveis poderão ser, no entanto, candidatos a excisão local.<sup>18</sup>

Um dos grandes progressos no tratamento cirúrgico do cancro do recto é a excisão do mesorecto.<sup>4,8,20</sup> Implica a dissecação para além do plano do mesorecto com margens circunferenciais bem definidas, sendo o recto com a gordura e gânglios envolventes retirados em bloco.<sup>18</sup> Esta técnica demonstrou diminuir a taxa de recorrência local significativamente, melhorando a sobrevida aos cinco anos.<sup>4,20</sup> Para os tumores do 1/3 superior do recto é consensual uma dissecação transversa do mesorecto 5cm abaixo da neoplasia, já para os carcinomas nos 2/3 distais é necessária uma excisão total do mesorecto (ETM).<sup>8</sup>

O avanço da técnica cirúrgica, tornou possível que, para os pacientes com CCR metastizado, a cirurgia possa ter um carácter curativo. Doentes com metástases hepáticas ressecáveis devem ser sujeitos a hepatectomia parcial, conseguindo-se assim uma sobrevida aos 5 anos de 25 a 30%.<sup>6</sup> Quando a cirurgia não é possível pelo número de metástases ou pela presença de doença extra-hepática, uma alternativa é a ablação por radiofrequência, que, contudo, não proporciona uma sobrevida comparável à da ressecção cirúrgica. Quanto às metástases pulmonares, são candidatas à cirurgia lesões uni ou bilaterais ressecáveis, na ausência de recorrência local ou outras lesões primárias e na ausência de doença extra-pulmonar, excepto metástases hepáticas prévias ou síncronas.<sup>20</sup>

## **Terapêutica Adjuvante e Neo-adjuvante:**

### **Cólon:**

A maioria dos doentes com doença metastática são candidatos à quimioterapia sistêmica para alívio dos sintomas e prolongamento da sobrevida.<sup>7</sup> Os pacientes com carcinoma do cólon, com envolvimento ganglionar (estadio III), deverão ser submetidos a quimioterapia adjuvante, dado que esta diminui a mortalidade em cerca de 33%.<sup>20</sup> Relativamente ao estadio II o uso de quimioterapia é controverso, não sendo recomendada, visto que a maioria é curável apenas com tratamento cirúrgico.<sup>5</sup> No entanto, esta poderá beneficiar determinados doentes com tumor em estadio II, com certas características: tumor T4, tumor com perfuração ou obstrução intestinal na apresentação,<sup>5,18</sup> com menos de 12 gânglios isolados na cirurgia, adenocarcinoma pouco diferenciado ou indiferenciado.

O principal agente utilizado é o 5-Fluoracilo (5-FU), um inibidor da sintetase da timidilato.<sup>7,18</sup> O 5-FU é normalmente administrado juntamente com a Leucoverina (LV), que aumenta a afinidade deste agente ao seu alvo terapêutico.<sup>6,7,18</sup> Há evidência que, quando comparado à administração isolada de 5-FU, a associação 5-FU e LV aumenta a taxa de resposta terapêutica com melhoria modesta na sobrevida.<sup>18</sup> Entre os doentes com CCR metastizado, em cerca de 20%, registar-se-à uma redução de 50% no tamanho tumoral, com aumento da sobrevida de 6 para 12 meses.<sup>7</sup> O 5-FU é normalmente administrado por via endovenosa, sendo a infusão melhor tolerada do que o bólus, com menor incidência de efeitos laterais como diarreia e neutropenia,<sup>23</sup> mas pode ser também dado por via oral, Capecitabina, com eficácia semelhante ao 5-FU endovenoso.<sup>5-7,18</sup>

A Oxiplatina é um análogo da platina, que leva a uma replicação errada do DNA e à apoptose celular.<sup>18</sup> A sua principal reacção adversa é a neuropatia sensorial dose–dependente, que desaparece após a suspensão do fármaco.<sup>6</sup> Nos pacientes com doença metastática, quando utilizado como agente isolado, não é muito eficaz, mas, quando combinado com o 5-FU e LV, demonstrou aumentar a resposta ao tratamento.<sup>5,6,18</sup>

O Irinotecano, um inibidor da topoisomerase I, é um agente de segunda linha no tratamento da doença metastática.<sup>18</sup> Os efeitos secundários mais comuns incluem diarreia, alopecia e mielosupressão.<sup>7,18</sup>

Actualmente, as recomendações indicam o uso de uma associação de fármacos como quimioterapia de primeira linha, havendo já evidência que a combinação de 5-FU, LV e oxiplatina ou irinotecano apresentam benefício terapêutico maior do que a administração isolada de 5-FU e LV.<sup>24</sup> O esquema Folfox consiste na combinação de oxiplatina, 5-FU em bólus e infusão contínua e LV,<sup>5,6</sup> constituindo a terapêutica padrão na abordagem à doença em estadio III e com boa actividade no estadio IV.<sup>5</sup> O esquema Folfori combina o irinotecano, a LV e o 5-FU.<sup>6,18</sup> Inicialmente, pensou-se que esta associação aumentava a sobrevida livre de doença, no entanto, estudos recentes demonstraram que o Folfori aumenta a toxicidade terapêutica sem melhoria significativa dos resultados da sobrevida.<sup>7,18</sup>

Os tumores com instabilidade de microssatélites têm uma baixa resposta à quimioterapia, mas o tratamento com irinotecano pode ser benéfico.<sup>25</sup>

Os avanços no campo da terapêutica molecular, levaram ao desenvolvimento de novas armas para o tratamento do CCR metastizado, tornando os anticorpos monoclonais contra os receptores do factor de crescimento do

endotélio vascular (VGFR) e o factor de crescimento epidérmico (EGFR) nos seus principais alvos.<sup>26</sup>

O factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é uma proteína solúvel que estimula os vasos sanguíneos e a neoangiogénese e, actualmente, a terapêutica anti-angiogénica melhor sucedida foca-se na sua inibição.<sup>7,18</sup>

Enquanto os citotóxicos são mais eficazes nos tumores de crescimento rápido, os agentes antiangiogénicos actuam quer nestes, quer naqueles com crescimento lento e indolente, muito ou pouco vascularizados. Na verdade, quanto menor a vascularização do tumor, maior a sua susceptibilidade aos agentes antiangiogénicos.<sup>3</sup> O Bevacizumab é um fármaco anti-VEGF,<sup>7,18</sup> que se liga a esta molécula e impede a interacção com o seu receptor, inibindo a angiogénese.<sup>3</sup> A combinação deste agente com citotóxicos está a ser avaliada para o tratamento do CCR avançado.<sup>7,18</sup> Estudos realizados demonstraram que a sua associação aos regimes que contêm irinotecano e ao Folfox levou ao aumento do tempo livre de doença e da sobrevida.<sup>3,7,18</sup> O Bevacizumab é bem tolerado sendo os seus principais efeitos laterais a hipertensão, proteinúria e aumento do risco de fenómenos tromboembólicos.<sup>3,7,18</sup> O papel deste agente na terapêutica adjuvante do cancro do cólon está ainda em investigação em vários ensaios e, até serem conhecidos estes resultados, não deve ser englobado nos esquemas de terapêutica pós-operatória.<sup>7,18</sup>

O EGFR é uma proteína transmembranar que regula vias de sinalização que afectam o crescimento e proliferação das células neoplásicas.<sup>6,7,18,26</sup> A expressão desta molécula pode ser detectada em cerca de 70% dos doentes com CCR e relaciona-se com pior prognóstico.<sup>26</sup> O Cetuximab e o Panitumumab são agentes anti-EGFR eficazes no CCR.<sup>7</sup> Estudos realizados

sugerem que o Cetuximab apresenta sinergia terapêutica com agentes quimioterápicos, nomeadamente com o irinotecano, o que leva a suspeitar que este anti-EGFR pode reverter a resistência celular aos citotóxicos.<sup>6,18</sup> A sua principal reacção adversa é um exantema acneiforme, cuja gravidade se relaciona com a eficácia anti-tumoral.<sup>6,26</sup> Apesar da existência de estudos prévios que consideram, como pré-requisito para a terapêutica anti-EGFR, a detecção da expressão desta molécula na superfície das células tumorais, sabe-se hoje que o grau da sua expressão não se relaciona com a resposta ao tratamento, havendo tumores nos quais não foi detectada através da imunohistoquímica e que responderam a estes agentes.<sup>7,26</sup> Assim como acontece com o Bevacizumab, o papel do Cetuximab no tratamento adjuvante do cancro do cólon ainda não está bem esclarecido, encontrando-se em ensaios clínicos para melhor apurar a sua eficácia em combinação com os regimes de primeira linha terapêutica.<sup>7,18</sup> Sem estas conclusões a introdução do Cetuximab nos programas adjuvantes também não se recomenda.<sup>7</sup> O Panitumumab tem eficácia semelhante ao Cetuximab como agente único no tratamento do CCR metastizado<sup>18</sup> e apresenta uma menor percentagem de efeitos laterais.<sup>26</sup> Uma característica importante na resposta aos agentes anti-EGFR, que poderá ajudar a determinar que doentes beneficiarão da sua administração, é a presença da mutação do oncogene K-Ras, detectada em 40% dos CCR esporádicos. Esta conduz a uma activação independente e permanente do EGFR, resultando na proliferação e migração de células tumorais.<sup>26</sup> Os pacientes portadores desta mutação parecem ser resistentes à terapêutica anti-EGFR.<sup>7,26</sup>



Estão em curso estudos sobre a eficácia da combinação de anticorpos monoclonais anti-VGFR e anti-EGFR nos doentes com CCR metastizado. Dados iniciais demonstraram que os pacientes aos quais se administrou Bevacizumab e Cetuximab apresentaram resultados superiores, com melhor resposta tumoral ao tratamento e maior sobrevida livre de doença.<sup>7</sup>

A radioterapia não é eficaz no tratamento do cancro do cólon.<sup>6</sup>

### **Recto:**

Nas neoplasias malignas do recto T3, T4, N1 ou de localização distal o tratamento cirúrgico isolado pode associar-se a taxas relativamente altas de recorrência loco-regional, com recidivas locais em mais de 50% dos doentes, nos 12 meses seguintes à cirurgia. O envolvimento dos nervos pélvicos, ossos e órgãos adjacentes originam dor e disfunção esfíncteriana, sexual e urinária. Os objectivos da terapêutica adjuvante são o controlo das metástases locais e à distância. A rádio e a quimioterapia sistémica estão indicadas para tumores T3 e T4 com envolvimento ganglionar.<sup>5</sup>

A utilização da radioterapia no tratamento do cancro do recto localmente avançado tornou-se um procedimento *standart* e, quando usada como terapêutica neoadjuvante, demonstrou diminuir as taxas de recorrência local,<sup>5,12,18,20</sup> em cerca de 50 a 60% quando comparado apenas com o tratamento cirúrgico.<sup>20</sup> Mesmo quando aplicada a ETM, a radioterapia pré-operatória diminui as recidivas locais, sem, no entanto, se verificar um prolongamento da sobrevida.<sup>5,12,18</sup> A radioterapia neoadjuvante pode ser administrada com duas finalidades: tornar ressecável um tumor previamente irressecável, sendo, neste caso, recomendada por 5 semanas, seguidas de um

intervalo de 6 semanas antes da cirurgia, ou utilizada para neoplasias ressecáveis com o intuito de diminuir o risco de uma potencial recorrência local.<sup>8</sup>

A combinação da rádio à quimioterapia adjuvante também se mostrou mais eficaz no tratamento do cancro rectal ressecado, nos estádios II e III, resultando em menor recorrência e melhor sobrevida do que quando se utiliza apenas o tratamento cirúrgico ou a quimio ou radioterapia pós-operatória isoladas.<sup>7,18</sup> O 5-FU pode ser administrado como agente rádio sensibilizador apresentando a infusão contínua melhores resultados do que o bólus.<sup>5,7</sup> No tratamento do carcinoma do recto recomenda-se a administração de 5-FU em associação com a LV.<sup>20</sup> A Capecitabina tem vindo a ser estudada com resultados que sugerem que pode ser equivalente à infusão contínua de 5-FU.<sup>5</sup> Os dados actuais não recomendam o uso de Capecitabina, Irinotecano ou Oxiplatina, assim como, Bevacizumab e Cetuximab no tratamento adjuvante do carcinoma do recto.<sup>18</sup>

A eficácia da terapêutica adjuvante combinada conduziu à investigação do efeito da quimiorradiação no período pré-operatório, tendo sido demonstrado que a associação de quimiorradioterapia neoadjuvante proporciona um melhor controlo local da doença, menor toxicidade e redução da necessidade de colostomia em comparação com os pacientes em estadio II ou III submetidos apenas ao tratamento adjuvante. Apesar disso, não se observa diferença no tempo livre de doença ou sobrevida entre os doentes tratados com quimiorradiação neoadjuvante ou adjuvante.<sup>7,20</sup>

Actualmente, o esquema padrão do tratamento do Cancro Rectal nos estádios II e III baseia-se na quimiorradioterapia pré-operatória, seguido de ressecção cirúrgica com ETM e quimiorradioterapia adjuvante.<sup>18</sup>

### **Tratamento da doença irresssecável:**

Para os carcinomas irresssecáveis a cirurgia paliativa de *bypass* ou a colocação de *stents* nos carcinomas rectais ou do cólon esquerdo podem aliviar a sintomatologia obstrutiva. No estadio IV, o principal objectivo da terapêutica é melhorar a qualidade de vida<sup>27</sup> através do controlo da dor.<sup>10</sup> A cirurgia é habitualmente realizada com a finalidade de palição, para evitar complicações como a obstrução ou a perfuração intestinal e hemorragia, sendo seguida de quimioterapia para o controlo das metástases.<sup>27</sup>

A radioterapia paliativa está indicada apenas para o cancro do recto, enquanto a quimioterapia constitui o tratamento *major* do CCR irresssecável. Apesar de tudo, a quimioterapia, que, neste caso, é unicamente paliativa, pode aumentar a sobrevida em apenas alguns meses.<sup>8</sup> Quando administrada precocemente na doença metastática conduz a melhores resultados do que se administrada apenas quando surgem sintomas, aumentando a sobrevida de 3 para 6 meses, sem prejuízo da qualidade de vida do doente.<sup>12</sup>

### **Prognóstico**

O estadio da doença no momento do diagnóstico é um factor determinante na sobrevida destes doentes.<sup>3</sup> Como grande parte das recidivas ocorrem nos primeiros quatro anos pós cirúrgicos, a sobrevida aos cinco anos constitui um bom indicador de cura.<sup>6</sup> A análise das taxas de sobrevida aos 5 anos do CCR

permite concluir que quando o diagnóstico é feito precocemente, a sobrevida é maior, decrescendo à medida que o estadio avança. Para o estadio I a sobrevida é superior a 90%, caindo para 70-85% no estadio II, para 25-80% no estadio III e para menos de 10% no IV.<sup>7</sup> Em média, a sobrevida após detecção de doença metastática passou de 6 a 9 meses para cerca de 24 a 30 meses, quando um pequeno nódulo hepático é detectado pela elevação de CEA e TAC, estando a terapêutica sistémica a melhorar o prognóstico.<sup>6</sup>

Para os tumores ressecáveis, são factores que aumentando o risco de recorrência após a cirurgia: a histologia pouco diferenciada, a invasão linfática e venosa, a penetração do tumor através da parede intestinal com atingimento da gordura pericólica, a perfuração ou obstrução intestinal, bem como níveis elevados de CEA.<sup>6,7,18</sup> Apesar do estadiamento clínico e patológico ser fundamental, o doseamento pré-operatório de CEA é também muito importante, pois pode indicar o risco de recidiva da neoplasia. Ao contrário de outros tumores, o tamanho da lesão primária, ajustado para o atingimento ganglionar e o grau de diferenciação, não se associa directamente ao prognóstico do doente.<sup>6</sup>

As duas marcas moleculares mais implicadas no prognóstico dos doentes com CCR são a instabilidade de microssatélites e as deleções cromossómicas específicas, tal como a perda alélica no cromossoma 18q das células tumorais. A primeira pode ser encontrada na maioria dos doentes com HNPCC, mas também em 15 a 20% dos CCR esporádicos, associando-se a melhor prognóstico do que a estabilidade de microssatélites. Já a deleção no cromossoma 18q, envolvendo o gene DCC, presente em aproximadamente

50% dos cancros do cólon, associa-se a pior prognóstico, aumentando o risco de disseminação.<sup>6,7,18</sup>

### **Follow-up:**

Apesar do tratamento adjuvante, 30 a 40% dos doentes com CCR em estadio III e cerca de 25% em estadio II, irão desenvolver metastização local ou distal e até 8% outro CCR primário dentro dos 4 anos seguintes. A taxa de recidiva é superior nos primeiros 2 anos, baixando para menos de 5% aos 5 anos, com a maioria a ocorrer nos primeiros 3 anos.<sup>5</sup>

Os principais objectivos do *follow-up* dos doentes com antecedentes de CCR são o diagnóstico de pólipos metácronos ou de novos CCR primários e a detecção de recidivas (hepáticas, pulmonares) num estadio precoce, no qual ainda podem ser candidatas a um tratamento curativo, como acontece com as metástases hepáticas, que podem ser submetidas a ressecção cirúrgica.<sup>8</sup>

Por esse motivo, o seguimento destes doentes pode melhorar a sua sobrevivência e inclui avaliações médicas periódicas e a realização de diversos exames complementares de diagnóstico, tais como colonoscopia, doseamento dos níveis de CEA, TAC abdomino-pélvica, radiografia do tórax.<sup>3</sup>

Há evidência que um *follow-up* intensivo permite melhores resultados, com uma percentagem maior de doentes que podem ser submetidos a cirurgia com intenção curativa. Enquanto esta estratégia contempla exames diagnósticos de imagem, mais frequentemente a TAC, e o doseamento de CEA, o *follow-up* simples baseia-se apenas na história e exame físico do doente, também com monitorização dos níveis de CEA, mas reservando os métodos imagiológicos para a investigação de sintomas suspeitos. As *guidelines* actuais da *American*

*Society of Clinical Oncology*, em relação à sobrevida do CCR pós tratamento potencialmente curativo, reflectem uma mudança de atitude face ao papel da TAC realizada por rotina. A realização de TAC abdómino-pélvica, que pode detectar uma recorrência tumoral assintomática, é recomendada anualmente, nos primeiros 3 anos pós cirúrgicos. A TAC pélvica deve também integrar o seguimento dos doentes com história de carcinoma rectal, sobretudo aqueles não submetidos a radioterapia.<sup>5</sup>

Todos os doentes devem ter uma colonoscopia pré ou peri-operatória, por isso, se não houver uma efectuada previamente à ressecção, esta deverá ser realizada nos primeiros meses após a cirurgia.<sup>5,6</sup> Uma colonoscopia de reavaliação está indicada 3 anos após o tratamento cirúrgico e, se negativa, a cada 5 anos.<sup>5,8</sup> A sigmoidoscopia flexível é recomendada a cada 6 meses durante 5 anos para pacientes com cancro do recto que não fizeram radioterapia.<sup>5</sup>

Um marcador serológico importante e muito utilizado no *follow-up* do CCR é o doseamento no sangue dos níveis de CEA em intervalos de 2 a 3 meses, durante os 2 anos após ressecção de doença em estadio II ou III. Esta medida parece ser mais eficaz na detecção de recidiva tumoral nos doentes submetidos a ressecção de CCR primário do que a realização de radiografia torácica, colonoscopia e exames médicos.<sup>3</sup>

**Conclusão:**

Apesar de continuar a ser uma das neoplasias mais comuns, ao longo das últimas décadas, as mortes por CCR têm vindo a diminuir, muito em parte devido a um programa de rastreio e a um diagnóstico mais eficazes. A colonoscopia continua a ser o principal meio de diagnóstico, permitindo diminuir a prevalência de novos casos ao tratar as lesões precursoras.

Novos avanços no tratamento, quer no campo da cirurgia, da rádio e quimioterapia, quer no da biologia molecular, com anticorpos monoclonais, conduziram a maiores taxas de cura, prolongando a sobrevivência dos doentes com CCR irressuscitável e permitindo que pacientes com metástases hepáticas e pulmonares possam agora ser candidatos a uma cirurgia de intenção curativa.

No âmbito da quimioterapia, o 5-FU é o agente mais eficiente no tratamento do CCR, tendo sido demonstrada a importância do esquema Folfex como associação quimioterápica de primeira linha na abordagem do carcinoma do cólon. Foi também estabelecido que a radioquimioterapia (neo) adjuvante melhora o prognóstico dos doentes com cancro do recto. Os novos agentes anti-VGFR e anti-EGFR, Bevacizumab e Cetuximab, parecem promissores, tendo já demonstrado, em ensaios clínicos, aumentarem a taxa de resposta tumoral e o tempo livre de doença, mas são necessárias mais conclusões para serem incluídos nos programas de terapêutica adjuvante do CCR. No futuro esperam-se mais estudos e progressos no tratamento desta patologia.

**Agradecimentos:**

À Mestre Elisabete Barbosa e ao Mestre António Herculano Calado pela competência com que orientaram a minha tese de mestrado e pelo tempo que generosamente me dedicaram, transmitindo-me os melhores e mais úteis conhecimentos.



**Bibliografia:**

1. McHugh SM, O'Donnell J, Gillen P. Genomic and oncoproteomic advances in detection and treatment of colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2009; 7:36.
2. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4:22.
3. Schwartz RN, Blanke CD, Pesko LJ. Target therapies in the treatment of colorectal cancer: what managed care needs to know. *J Manag Care Pharm* 2004; 10 (5) Suppl B: S2-13.
4. Maughan NJ, Quirke P. Modern management of colorectal cancer-a pathologist's view. *Scand J Surg* 2003; 92(1):11-9.
5. Kosmider S, Lipton L. Adjuvant therapies for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13(28):3799-3805.
6. Mayer RJ. Gastrointestinal Tract Cancer. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17 th edition. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2008. p. 570-80.
7. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2008; 134(5):1296-310.
8. Leslie A, Steele RJ. Management of colorectal cancer. *Postgrad Med J* 2002; 78(922):473-8.
9. Silva G, Pereira CA. Cancro do cólon. In: Pereira CA, Henriques J. *Cirurgia Patologia e Clínica*. 2ª edição. McGraw-Hill; 2006. p. 699-722.

10. Hobbs FD. ABC of colorectal cancer: the role of primary care. *BMJ* 2000; 321(7268):1068-70.
11. Kasztelan-Szczerbińska B, Cichoz-Lach H, Słomka M. Colorectal cancer as a health care problem: evaluation of the current diagnostic options. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118(4):224-7.
12. Lewis R, Flynn A, Dean ME, Melville A, Eastwood A, Booth A. Management of colorectal cancers. *Qual Saf Health Care* 2004; 13(5):400-4.
13. Najja M, John R, Howard R. Colon and Rectum. In: Townsend CM. *Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice*. 17 th. Elsevier Saunders. p. 1401-481.
14. Herráiz M, Muñoz-Navas M. Recognition and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101(2):125-32.
15. Silva FC, Valentin MD, Ferreira Fde O, Carraro DM, Rossi BM. Mismatch repair genes in Lynch syndrome: a review. *Sao Paulo Med J* 2009; 127(1):46-51.
16. Ahnen DJ, Axell L. Clinical features and diagnosis of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *UpToDate* 2009.
17. Lynch HT, Lynch JF, Attard TA. Diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes: Lynch syndrome as a model. *CMAJ* 2009; 181(5):273-80.
18. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, Mayer RJ. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(3):168-85.

19. Sobin LH. Gospodarowicz. Wittekind C. Colon and rectum. In: TNM Classification of Malignant tumours. 7 th edition. Blackwell publishing; 2010. p. 100-105.
20. Van der Voort van Zijp J, Hoekstra HJ, Basson MD. Evolving management of colorectal cancer. World J Gastroenterol 2008; 14(25):3956-67.
21. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. Mod Pathol 2003; 16(4):376-88.
22. Grupo Oncológico colo-rectal. Protocolo de diagnóstico e tratamento em oncologia. Hospital de S. João; 2009. (disponível na intranet do HSJ)
23. Goldberg RM. Therapy for metastatic colorectal cancer. Oncologist 2006; 11(9):981-7.
24. O'Neil BH, Goldberg RM. Innovations in chemotherapy for metastatic colorectal cancer: an update of recent clinical trials. Oncologist 2008; 13(10):1074-83.
25. Fallik D, Borrini F, Boige V et al. Microsatellite instability is a predictive factor of the tumor response to irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. Cancer Res 2003; 63(18):5738-44.
26. Stintzing S, Heinemann V, Moosmann N, Hiddemann W, Jung A, Kirchner T. The treatment of colorectal carcinoma with monoclonal antibodies: the importance of KRAS mutation analysis and EGFR status. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(12): 202-6.
27. Scheer MG, Sloots CE, van der Wilt GJ, Ruers TJ. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. Ann Oncol 2008; 19(11):1829-35.

**Tabelas:****Tabela I:** Critérios de Amesterdão

<b>Critérios de Amesterdão - I</b>
<p>Pelo menos três familiares com carcinoma colo-rectal confirmado histologicamente.</p> <p>Um desses familiares deve ser parente em primeiro grau dos outros dois.</p> <p>Pelo menos duas gerações afectadas.</p> <p>Pelo menos um caso de carcinoma colo-rectal na família antes dos 50 anos de idade.</p> <p>A polipose adenomatosa familiar deve ser excluída.</p>
<b>Critérios de Amesterdão - II</b>
<p>Pelo menos três familiares com uma neoplasia associada ao cancro colo-rectal não polipóide familiar (colo-rectal, endométrio, gástrico, ovário, carebral, pele, hepatobiliar)</p> <p>Um desses familiares deve ser parente em primeiro grau dos outros dois.</p> <p>Pelo menos duas gerações afectadas.</p> <p>Pelo menos um caso de carcinoma colo-rectal na família antes dos 50 anos de idade.</p> <p>A polipose adenomatosa familiar deve ser excluída.</p>

(Adaptado de: Silva FC, Valentin MD, Ferreira Fde O, Carraro DM, Rossi BM.

Mismatch repair genes in Lynch syndrome: a review. Sao Paulo Med J 2009; 127(1):46-51.)

**Tabela II:** Estadiamento do carcinoma colo-rectal (sistema TNM)

<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estadio I</b>	T1, T2	N0	M0
<b>Estadio II</b>	T3, T4	N0	M0
<b>Estadio IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Estadio IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>Estadio IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>Estadio III</b>	qualquer T	N1, N2	M0
<b>Estadio IIIA</b>	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
<b>Estadio IIIB</b>	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
<b>Estadio IIIC</b>	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
<b>Estadio IVA</b>	qualquer T	qualquer N	M1a
<b>Estadio IVB</b>	qualquer T	qualquer N	M1b

(Adaptado de: Sobin LH. Gospodarowicz. Wittekind C. Colon and rectum. In: TNM Classification of Malignant tumours. 7 th edition. Blackwell publishing; 2010. p. 100-105)