

## Rastreamento e Vigilância do Câncer Colorretal: Guidelines Mundiais

### Tracking and surveillance of colorectal: guidelines world

ROSEANE VALERIA BICALHO FERREIRA ASSIS<sup>1</sup>

#### INTRODUÇÃO

O Câncer Colorretal (CCR) é a terceira maior causa de câncer e a segunda maior causa de morte por câncer na América do Norte<sup>1</sup> e na Europa Ocidental<sup>2</sup>, com risco de 5%-6% de desenvolvimento desta doença ao longo da vida nos centros ocidentais<sup>1</sup>. No Brasil, segundo dados do INCA - 2010 (Instituto Nacional do Câncer), a incidência varia conforme a região avaliada, sendo maior nas regiões sul e sudeste (terceiro tumor maligno mais frequente em homens e o segundo em mulheres), com incidência nestas regiões de 19-21 casos/100.000 indivíduos, e menor nas regiões centro-oeste, nordeste e norte, podendo orientar a instalação de programa de prevenção de forma custo-eficiente<sup>3</sup>.

A incidência do CCR aumenta proporcionalmente à idade ( $\geq 50$  anos), sexo masculino e em afrodescendentes: 75% dos casos são de origem esporádica em indivíduos com idade  $\geq 50$  anos, independentemente de sinais ou sintomas, 20% de origem familiar e o restante secundário à doença inflamatória intestinal e síndromes de CCR hereditárias, sendo as duas mais frequentes a Síndrome de Lynch (HNPCC) e a Polipose Adenomatosa Familiar e suas variantes, além da Polipose MUTYH-Associada e Poliposes Hamartomatosas: Polipose Familiar Juvenil, Peutz-Jeghers, Doença de Cowden e outras.

Cerca de 95% dos casos de CCR derivam dos adenomas polipóides ou planos<sup>4,5</sup>. A prevenção secundária do CCR se justifica pela alta incidência desta doença e a partir dos conhecimentos adquiridos sobre a sequencia adenoma-carcinoma descrita inicialmente por Morson em 1968<sup>6</sup>, com comprovação histológica da transição do pólio

adenomatoso para o CCR por Muto e cols. em 1975<sup>7</sup>, bem como estudo retrospectivo de Stryker e cols. (Mayo Clinic) publicado em 1987 (1965 – 1970)<sup>8</sup>. Neste estudo foram avaliados 226 pacientes com pólipos não tratados com seguimento mínimo de 12 anos através do enema opaco, observando que mais de 80% dos casos de CCR eram derivados do pólio adenomatoso, com risco cumulativo de câncer em 5, 10 e 20 anos de 2,5%, 8% e 24%<sup>8</sup>. A alta prevalência do adenoma de 20% a 25% em indivíduos com idade de 50 anos, aumentando para 50% com a idade de 75 a 80 anos<sup>9</sup> e o fato da maioria dos pólipos (2/3) ser assintomática<sup>10</sup> também contribuem para a recomendação de prevenção em pacientes assintomáticos.

De acordo com o Estudo Nacional de Pólipos dos EUA - 1993, a colonoscopia com polipectomia reduz a incidência do CCR em 76% a 90%, comparando estudo de 1.418 pacientes submetidos à colonoscopia com polipectomia a três estudos de coorte (1- Mayo Clinic 1965-1970 baseado na evolução de pólipos não tratados; 2- Estudo do Hospital São Marcos – Londres 1957 a 1980; e 3- Programa Nacional do Instituto de Câncer dos Estados Unidos da América, com redução da incidência de 90%, 88% e 76% respectivamente em seis anos ( $p < 0.001$ )<sup>11</sup>. Estudo de coorte multicêntrico italiano, de forma similar, relatou redução da incidência do CCR de 66%, em 1.693 pacientes seguidos por 10 anos através da colonoscopia com polipectomia<sup>12</sup>.

O objetivo da prevenção secundária é detectar e remover as lesões precursoras ou detectar o câncer numa fase precoce. Os adenomas são neoplasias do tipo epitelial classificados conforme sua arquitetura como tubular, tubuloviloso ou viloso, podendo ser polipóides ou planos. A Lesão Plana ou Neoplasia Epitelial Não-Polipoide foi

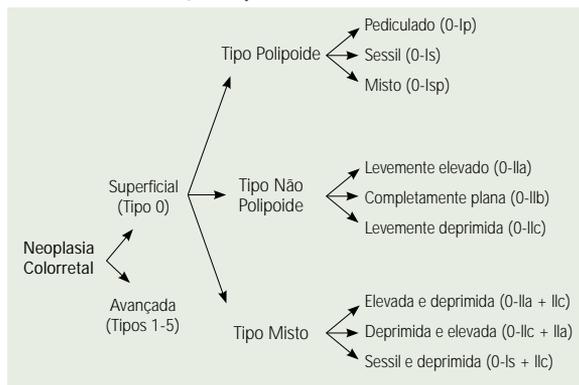
1. Membro da Federação Brasileira de Gastroenterologia (FGB), Sócia titular da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED), Médica de Gastroenterologia e de Endoscopia Digestiva da Gastrocenter – Vitória (ES). **Endereço para correspondência:** R. Misael Pedreira Silva, 70/307 – Praia da Suá – Vitória – ES – CEP 29.056-230 e-mail: bicalhor@terra.com.br. **Recebido em:** 15/02/2011. **Aprovação em:** 17/03/2011.

descrita inicialmente no Japão por Muto e cols. em 1985<sup>13</sup> e somente anos mais tarde estas lesões foram reconhecidas pelo Ocidente. Em 2000, na Inglaterra, Rembacken e cols.<sup>14</sup> demonstraram que a lesão plana representava cerca de 36% dos adenomas e, em 2001, Saitoh e cols. nos EUA<sup>15</sup> demonstraram uma prevalência de 22,7%, reafirmando a necessidade de atenção para o diagnóstico desta lesão. O câncer “de novo” foi descrito por Shimoda T e cols. em 1989<sup>16</sup> como uma forma atípica de carcinogênese sem adenoma precursor, com relato na Alemanha por Stolte e cols. em 1995<sup>17</sup>.

A lesão plana apresenta maior probabilidade de evolução para carcinoma ou neoplasia intraepitelial de alto grau, predominado em cólon direito e geralmente menor que 1,0 cm, com maior risco de crescimento infiltrante do que adenomas sésseis do mesmo tamanho, principalmente se for lesão deprimida. Hurlstone e cols.<sup>18</sup> demonstraram displasia de alto grau em 44,6% dos adenomas planos maiores de 8 mm comparado a 17% dos adenomas sésseis de mesmo tamanho ( $p=0,001$ ). Em 2008, o Workshop de Kyoto, no Japão, unindo especialistas do Japão, China, EUA, Brasil, França, Bélgica, Suécia, Alemanha e Reino Unido, publicou um grande estudo sobre as neoplasias epiteliais não polipoides que representam uma das causas de falha diagnóstica do rastreamento de prevenção, havendo necessidade de melhora da qualidade técnica da colonoscopia e cromoscopia para reconhecimento e tratamento adequado destas lesões<sup>19</sup>.

Para maior caracterização, reconhecimento e orientação do potencial de ressecção endoscópica destas lesões foi proposta a Classificação de Paris, baseada na Classificação Japonesa<sup>20,21</sup> (Tabela 1) e a Classificação Histológica de Viena revisada (Tabela 2)<sup>22,23</sup>.

**Tabela 1. Classificação Japonesa**



**Tabela 2. Classificação de Viena**

CATEGORIA/DEFINIÇÃO	TRATAMENTO
1 - Negativa para Neoplasia/Displasia 2 - Indefinido para Neoplasia/Displasia 3 - Neoplasia não invasiva de baixo grau 4 - Neoplasia não invasiva de alto grau <ul style="list-style-type: none"> <li>4.1 - Adenoma/Displasia de alto grau</li> <li>4.2 - Carcinoma não invasivo</li> <li>4.3 - Suspeita de Carcinoma invasivo</li> </ul>	Tratamento endoscópico
5 - Neoplasia invasiva <ul style="list-style-type: none"> <li>5.1 - Carcinoma intramucoso</li> <li>5.2 - Carcinoma submucoso</li> </ul>	Cirurgia e mais recentemente dissecação de submucosa

Quanto mais precoce o diagnóstico e tratamento, melhor a sobrevida do CCR. Observa-se uma sobrevida de 5 anos em 90% dos pacientes se a doença estiver localizada (restrita à parede do intestino), 68% para doença regional (envolvimento de linfonodos) e apenas 10% de metástase à distância<sup>24</sup>.

Desde o guideline da *American Gastroenterological Association* em 1997<sup>25-37</sup>, vários guidelines foram propostos, sendo unânimes em recomendar que o programa de prevenção seja oferecido a todos os indivíduos com idade  $\geq$  50 anos, independentemente de sinais, sintomas ou história familiar de CCR, sendo estes indivíduos considerados de risco médio. As recomendações dos últimos guidelines sobre o limite da idade para o rastreamento de prevenção são citadas na Tabela 3. O rastreamento para prevenção não é recomendado em pacientes com idade entre 40 e 49 anos, por ser pouco o custo-eficiente devido à baixa prevalência de adenomas de 8,7% em geral, sendo 3,5% para adenomas avançados<sup>38</sup> (Tabela 3).

**Tabela 3. Fatores de risco para osteoporose independentes da DMO<sup>2,20</sup>**

Guideline	Recomendação para limite de idade do rastreamento (Grau de Recomendação baseado em Evidência)
USPSTF – 2008 *	Até os 75 anos (Grau A); Forma individualizada entre os 76-85 anos (Grau C) e não recomenda a partir dos 85 anos (Grau D).
BSG /ACPGBI – 2010 **	Limite de idade de 75 anos (Grau B).
SOBED – 2008 ***	Quando a expectativa de vida for inferior aos benefícios do método (<10 anos) (Grau B).
EPAGE II ****	Até os 79 anos de idade.

\* USPSTF 2008 (U.S. Preventive Services Task Force)<sup>33</sup>

\*\* BSG/ACPGBI 2010 (British Society of Gastroenterology and Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland)<sup>36</sup>

\*\*\* SOBED – 2008 (Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva)<sup>32</sup>

\*\*\*\* EPAGE II – 2008 European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy<sup>34</sup>

Pólipos hiperplásicos não são considerados de risco para o CCR e os pacientes devem ser seguidos como em risco médio (Grau de Recomendação A<sup>25-37</sup>). Ao contrário, o adenoma serrilhado é considerado uma lesão precursora do CCR com instabilidade microsatélite (MSI), que se apresenta sob a forma de histologia mucinosa, predomínio em cólon direito e em idosos (> 65 anos), derivado da hipermetilação das ilhas cPG através da mutação MLH1 e do gene BRAF, sendo responsável por cerca de 15% dos casos de CCR esporádico. Mais estudos são necessários para orientar o intervalo de seguimento, que deve ser diferenciado (em menor tempo) segundo a maioria dos guidelines<sup>26, 28,31-34</sup>.

A polipose hiperplásica também é considerada como fator de risco para o CCR<sup>26,28,31,32,34</sup>. Seu diagnóstico é estabelecido através da classificação de Burt e cols.<sup>39</sup>: indivíduo com, pelo menos, 5 pólipos hiperplásicos proximais ao cólon sigmoide (sendo dois > 01 cm), ou qualquer número de pólipos hiperplásicos proximais ao sigmoide em um indivíduo que tenha um parente de primeiro grau com polipose hiperplásica, ou mais que 30 pólipos hiperplásicos de qualquer tamanho distribuídos no cólon<sup>28, 31, 32,34</sup>. O intervalo de seguimento por colonoscopia não é definido. Segundo o guideline *US Task Force - 2006*<sup>28</sup>, em estudo de seguimento de 3 anos não foi descrito nenhum caso de CCR, sendo recomendado, entretanto, um intervalo mais curto não especificado. A Diretriz da SOBED recomenda seguimento mais curto por colonoscopia a cada 1-3 anos conforme o número e tamanho dos pólipos adenomatosos e hiperplásicos encontrados (Grau de Evidência C)<sup>32</sup>.

A metodologia a ser aplicada e o início do seguimento dependem de uma anamnese detalhada para estratificação de risco baixo, médio ou alto. As seguintes perguntas devem ser respondidas: O paciente tem história pessoal de adenoma ou câncer colorretal, câncer de endométrio, mama ou ovário? Tem doença inflamatória intestinal (DII)? Tem membro familiar com CCR ou adenoma? Se positivo, trata-se de parente de primeiro grau, quantos parentes acometidos e qual a idade de acometimento? Tem história familiar sugestiva de síndromes de polipose colônica?

## OBJETIVO

Avaliar as recomendações dos guidelines de maior relevância sobre a prevenção secundária do CCR, com considerações atuais baseadas em evidência para a prática médica diária.

### 1. Rastreamento em pacientes de médio risco

Todos os guidelines recomendam o programa de prevenção em indivíduos de risco médio a partir dos 50 anos de idade, sendo a abordagem avaliada e seguida conforme a preferência do médico e paciente e de recursos disponíveis, após orientação das vantagens e desvantagens de cada método, sendo a colonoscopia o preferido pela maior eficácia e custo-eficiência. Na Tabela 4, são citados os métodos disponíveis e recomendação dos últimos guidelines.

Existem pequenas controvérsias nos últimos guidelines sobre a metodologia do programa de prevenção de risco médio.

Tabela 4

Testes	AGA 2003	ASGE 2006	ACS-MSTF-ACR 2008	USPSTF 2008	SOBED
PSOF-Hemoccult II	Anual	Anual	NR	Anual	Anual
PSOF SENSA/ Imunoquímico	Anual	Anual	Anual: Teste Não Estrutural para detecção de câncer	Anual (> sensibilidade, mas sem trial randomizado)	Anual
DNA fecal	NR	NR	Recomendado: Intervalo indefinido	NR	NR
Retossigmoidoscopia Flexível (RSF)	Cada 5 anos	Cada 5 anos	< R cada 5 anos (40 cm)	NR	< R cada 5 anos < grau evidência
PSOF e RSF	Anual e cada 5 anos	Anual e cada 5 anos	< R anual e cada 5 anos	PSOF (SENSA) a cada 3 anos e RSF cada 5 anos	Anual e cada 5 anos < R comparado à coloscopia
EBDC	Cada 5 anos	Cada 5 anos	< R cada 5 anos se outro método não possível	NR	NR ou complemento se coloscopia não possível (inferior à TC colonografia)
CT Colonografia	NR	NR	Cada 5 anos	Não recomendado (sem > evidência)	NR ou complemento se coloscopia não possível
Colonoscopia	Cada 10 anos	Cada 10 anos	Cada 10 anos	Cada 10 anos	Cada 10 anos
NR = Não Recomendado < R = Menor Grau de Recomendação			Teste Não Estrutural para detecção do câncer X teste estrutural preferido para prevenção		

A Força Tarefa de múltiplas sociedades americanas em 2008, representada pela *American Cancer Society (ACS)*, *US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer* (este, como representante do *American Gastroenterological Association*, *American Society of Gastrointestinal Endoscopy* e *American College of Gastroenterology*) e *American College of Radiology (ACR)*" (ACS-MSTF-ACR)<sup>31</sup> elaborou um guideline com recomendações para a prevenção de risco médio, reafirmando as recomendações para alto risco do guideline da *American Gastroenterological Association (AGA)* 2003<sup>26</sup> e da Força Tarefa dos EUA de 2006<sup>29,30</sup>. Neste guideline, a prevenção para pacientes de risco médio foi classificada em:

**1 - Testes Não-Estruturais:** para detecção do câncer representados pela Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes (PSOF) de alta sensibilidade (Hemocult SENA, Imunoquímico e DNA fecal), excluindo o Hemocult II pela menor sensibilidade;

**2 - Testes Estruturais:** citados como metodologia preferida, com objetivo de prevenção através da detecção das lesões precursoras, representados pela sigmoidoscopia isolada ou associada à PSOF, Enema opaco de duplo contraste (EODC) e Colonoscopia. Além da inclusão controversa do DNA fecal, a Colonografia por Tomografia Computadorizada (TC colonografia) também foi recomendada.

Estas recomendações não foram confirmadas posteriormente pelo guideline da Força Tarefa dos EUA (*U.S. Preventive Services Task Force* – USPSTF)<sup>33</sup> publicado em 2008, cerca de seis meses após, com base em extensa revisão sob forma de metanálise, incluindo em seu grupo de estudo médicos generalistas, epidemiologistas, além de experts na prevenção e tratamento do CCR, relatando não haver grau de recomendação evidente, além do aumento do custo para excluir a PSOF tipo Hemocult II e para inclusão do DNA fecal e da TC colonografia como métodos de rastreamento<sup>33</sup>.

### 1.1. Testes de origem fecal

**A - Os testes de Sangue Oculto nas Fezes disponíveis são:**  
1 - Guaiaco baseado na ação da peroxidase do Heme, podendo sofrer interferência dos alimentos com resultado falso-positivo

pela atividade da peroxidase encontrada em determinados alimentos e em hemoglobina não-humana, ou falso-negativo, pela ação da vitamina C (Hemocult II de menor sensibilidade e o Hemocult SENA com alta sensibilidade para câncer = 64-80% e menor especificidade 87% a 90%)<sup>26,28,32,33,34</sup>. (Tabela 5)

2 - Imunoquímico é mais específico por avaliar a hemoglobina humana e não sofre ação da dieta, porém tem maior custo<sup>25,26,28,32,33,34</sup>.

#### Tabela 5. Testes de Sangue Oculto nas Fezes:

**Sensibilidade para o câncer:** Hemocult II (25%-38%) < Imunoquímico (61%-91%) < ou = SENA (64%-80%)<sup>33</sup>.  
**Especificidade:** SENA (87-90%) < Imunoquímico – Hemocult II<sup>33</sup>.

#### Desvantagens:

- Baixa sensibilidade para CCR em pacientes assintomáticos, segundo metanálise de Kerr J e cols. *N Z Med J.* 2007<sup>32</sup>
- Baixa sensibilidade para adenomas avançados<sup>26,31,32,34</sup> (SENA = 41% Hemocult II = 16%-31%, Imunoquímico = 20%-67%)<sup>33</sup>.
- Necessidade de aderência prolongada ao programa por 10 anos para redução da mortalidade<sup>26,31,32,33,34</sup>.

A PSOF anual é recomendada por todos os guidelines, preferencialmente com coletas de duas amostras de fezes, 3 dias consecutivos e sem rehidratação dos cartões, com dieta específica para o teste guaiaco três dias antes e durante o período de coleta, sem rehidratação, não sendo recomendado coleta digital, ressaltando a necessidade de aderência por tempo prolongado. Caso resultado positivo, colonoscopia está indicada<sup>26,28,32,33,34</sup>. Não é recomendado nos primeiros 05 anos em pacientes em seguimento por colonoscopia após polipectomia, com baixo valor preditivo-positivo = 23%<sup>29,32,31</sup>, gerando exames de colonoscopia desnecessários devido aos resultados falso-positivos.

Apesar da tendência para utilização dos testes de maior sensibilidade (SENA e Imunoquímico), recomendados pelo guideline da ACS-MSTF-ACR<sup>31</sup>, apenas o teste Hemocult II tem estudos de trials randomizados que comprovam a redução da mortalidade por CCR em 16%-33%, se a aderência ao programa com seguimento mantido por 10 anos<sup>25,26,28,32,33,34</sup> (Tabela 6), mas sem benefícios com tempo mais prolongado como observado em metanálise de Heresbach D e cols., *Eur*

Tabela 6

Estudo	Tempo de Seguimento	Teste utilizado	Redução da Mortalidade
Mandel JS e cols. <i>N Engl JMed.</i> 1993; 328:1365-1371.	Anual - 13 anos	Hemocult II sem rehidratação	33%
Hardcastle JD e cols. <i>Lancet.</i> 1996; 348:1472-1477.	Anual - 08 anos	Idem	15%
Kronborg O e cols. <i>Lancet.</i> 1996; 348:1467-1471.	Anual - 10 anos	Idem	18%
Revisão Cochrane 2007 Hewitson P e cols. <sup>32,33,34</sup>	04 Trials Randomizados		16%

*J Gastroenterol Hepatol.* 2006 (citado em SOBED<sup>32</sup>. Sem redução da mortalidade por CCR distal - Trial randomizado Jorgensen OD e cols (Gut 2002; 50: 29-32) de 61.933 indivíduos com 13 anos de seguimento demonstrou redução do risco relativo de mortalidade por CCR (0,82; 95% CI 0,68-0,99), sendo significativamente maior em cólon proximal (mortalidade 0,25 x 0,35/1000 pessoas/ano), mas sem redução no CCR distal (mortalidade 0,56 x 0,60/1.000 pessoas/ano) (P=0,04)<sup>26,32,34</sup>. (Tabela 6)

**B - DNA fecal** – Detecta as mutações do DNA das células do CCR, que não sofrem degradação pelas fezes (mutações APC, K-ras, p53 e BAT-26). É altamente específico, mas não detecta as mutações genéticas de origem hereditária de reparo mismatch<sup>33</sup>. Apesar de recomendado pelo ACS-MSTF-ACR<sup>31</sup>, a maioria dos guidelines relata ausência de maior grau de evidência como método de rastreamento, além do alto custo e menor disponibilidade<sup>26, 28, 32, 33</sup>.

### 1.2. Retossigmoidoscopia Flexível (RSF) isolada ou associada à PSOF

Existem evidências de que a RSF isolada reduz a mortalidade por CCR distal com eficácia prolongada por 5-10 anos, mas sem evidência de redução da mortalidade por câncer de cólon proximal<sup>31,33,32,34</sup>. (Tabela 7)

Tabela 7

Estudos comprovam redução da mortalidade do CCR pela sigmoidoscopia	Guideline
Newcomb – J Natl Cancer Inst 1992	AGA 2003 <sup>26</sup> , SOBED <sup>32</sup> , USPSTF 2008 <sup>33</sup>
Müller e cols – Arch intern Med 1995	AGA 2003 <sup>26</sup> , ASGE 2006 <sup>28</sup> , SOBED <sup>32</sup> , USPSTF 2008 <sup>33</sup>
Kavanagh e cols. Cancer Causes Control 1998;9:455-62. Sem redução da mortalidade por Câncer de colon proximal	AGA 2003 <sup>26</sup> , SOBED <sup>32</sup>
Newcomb PA e cols. J Natl Cancer Inst (2003): Redução da Mortalidade 79% e redução da incidência do CCR distal (OR-odds ratio=0,24) com efeito prolongado por 16 anos	ASGE 2006 <sup>28</sup> , SOBED <sup>32</sup>

A RSF possui uma estimativa de sensibilidade de 58%-75% para câncer em todo o cólon e de 72%-86% para neoplasia avançada<sup>33</sup>. Trial randomizado italiano de Segnan N e cols. (*J Natl Cancer Inst.* 2005) demonstrou que RSF isolada detecta neoplasia avançada três vezes mais que a PSOF

isolada<sup>32</sup>, e se associada à PSOF reduz em 42% a mortalidade pelo CCR em nove anos quando comparada à sigmoidoscopia rígida, mas sem diferença estatisticamente significante<sup>33</sup>. Complicações ocorrem em 3,4/10.000 exames<sup>33</sup>.

O guideline da *American Gastroenterological Association* (AGA) 2003<sup>26</sup> recomenda que pacientes sejam encaminhados à colonoscopia na presença dos seguintes fatores preditivos de lesão avançada em cólon direito: idade ≥ 65 anos, história familiar de CCR, presença de lesão avançada distal ou carcinoma invasivo ou presença de mais de 03 adenomas distais<sup>26</sup>. Segundo guideline da ASGE – 2006<sup>28</sup>, se um ou mais pólipos > ou = 1,0 cm forem encontrados pela sigmoidoscopia, a colonoscopia deve ser realizada<sup>28</sup>. ACS-MSTF-ACR 2008 recomenda colonoscopia na presença de adenoma independentemente do número ou tamanho<sup>31</sup>.

Entretanto, estudos demonstram baixo valor preditivo para adenoma avançado ou mesmo câncer do cólon direito à RSF isolada<sup>26,28,32-34</sup>, com cerca de 50% dos pacientes com neoplasia avançada proximal sem neoplasia em cólon distal<sup>26, 28,31-34,36</sup>.

A maioria dos guidelines recomenda a RSF a cada 05 anos, podendo ser utilizada de forma isolada ou preferencialmente associada à PSOF anual<sup>26,28,31,32,33</sup>. Com algumas alterações nos últimos guidelines americanos, a associação da RSF a cada 5 anos deve ser feita com Teste de Sangue Oculto de Alta Sensibilidade (SENSA ou Imunoquímico) com recomendação anual pelo ACS-MSTF-ACR<sup>31</sup> ou a cada 3 anos pelo USPSTF 2008<sup>33</sup>. A RSF isolada não é recomendada como método de rastreamento pelo USPSTF 2008<sup>33</sup>.

A Diretriz da SOBED também relata que não existem estudos de melhor evidência para recomendação da sigmoidoscopia isolada, entretanto, com menor grau de recomendação, pode ser realizada a cada 5 anos, devendo ser indicada a colonoscopia na presença de lesões preditivas ou preferencialmente associada à PSOF anual, citando uma menor sensibilidade que a colonoscopia para esta forma de abordagem<sup>32</sup>.

### 1.3. Colonografia por Tomografia Computadorizada (TC - Colonografia):

Os dois maiores estudos publicados até o momento por experts em TC colonografia, comparada à colonoscopia realizada no mesmo dia por Pickhardt e cols. - *N Engl J Med.* 2003 (citados em<sup>32,33</sup>) de 1.233 pacientes com sensibilidade de 93,8% para pólipos < 10 mm, de 93,9% < 8 mm, e 88,7% < 6 mm (superior à colonoscopia nos dois primeiros) e especificidade de 96%, 92,2% e 79,6%<sup>32,33</sup>, e

Johnson CD e cols. *N Engl J Med.* 2008 para o *American College of Radiology Imaging Network (ACRIN)* de 2.531 pacientes (citado em<sup>33</sup>) concluíram ser a sensibilidade da TC Colonografia semelhante à colonoscopia para pólipos > 10 mm e menor sensibilidade para pólipos menores<sup>32,33</sup>.

Entretanto, duas metanálises de 2005 de Halligan S *et al. Radiology.* 2005<sup>32,34</sup> e Mulhall BP *et al. Ann Intern Med.* 2005<sup>32</sup> relataram boa sensibilidade para pólipos grandes de 85%-96%, mas sensibilidade bastante heterogênea de 39%-88% para pólipos médios e pequenos<sup>32,34</sup>. Metanálise para elaboração do guideline da USPSTF 2008 mostra sensibilidade heterogênea mesmo para adenomas grandes de 67% a 100%<sup>33</sup>.

Apesar da sua recomendação como método de rastreamento em pacientes de risco médio pelo ACS-MSTF-ACR com indicação de colonoscopia na presença de lesões  $\geq$  6mm<sup>31</sup>, não é recomendada por todos os outros guidelines devido à ausência de maior grau de evidências<sup>26,27,32-34</sup>. A ausência de estudos diretos sobre os efeitos da radiação cumulativa tem sido considerada, além da sensibilidade heterogênea (operador dependente) e o maior custo, como mais uma limitação para sua indicação como método de rastreamento<sup>33</sup>.

Colonografia virtual tem, entretanto, sensibilidade e especificidade superiores ao enema de duplo contraste para pólipos > 10mm<sup>28,32</sup>, e para pólipos  $\geq$  06 mm como demonstrado em duas metanálises pela diretriz da SOBED (B) (Rosman AS *et al. Am J Med.* 2007 Mar;120(3):203-210 e Sosna J *et al. Am J Roentgenol.* 2008 Feb;190(2):374-85)<sup>32</sup>, sendo recomendada como método preferencial para complemento quando a colonoscopia não for possível ou incompleta<sup>32</sup>.

#### 1.4. Enema de Bário de Duplo Contraste

O enema opaco não é recomendado desde o guideline da AGA 2003, sendo substituído desde então pelo Enema de Bário de Duplo Contraste recomendado a cada 5 anos<sup>26</sup>. Não existem estudos que comprovem a redução da mortalidade pelo CCR através da CT colonografia e enemas de bário, o que levou o USPSTF 2008<sup>33</sup> a não recomendar este exame como método de rastreamento. De forma semelhante, a Diretriz da SOBED<sup>32</sup> reserva este exame para casos em que a colonoscopia não for possível ou incompleta, ressaltando a menor sensibilidade que a colonoscopia virtual conforme já relatado<sup>32</sup>.

#### 1.5. Colonoscopia

Apesar de não existirem trials randomizados, a colonoscopia com polipectomia é o único método que reduz a incidência

do CCR em 76% a 90%<sup>9</sup>. Reconhecida como método de maior sensibilidade para o rastreamento em todos os pacientes de risco médio, deve ser realizada a cada 10 anos, conforme recomendação de todos os guidelines, baseados na evolução lenta (> 10 anos) do adenoma para câncer em estudos observacionais e em estudos de seguimento por colonoscopia de até 6 anos. (Tabela 8)

**Tabela 8**

- *Rex DK – Gastroenterology* 1996 Nov; 111 (5): 1178-81 (citado em<sup>22</sup>): 368 pacientes com colonoscopia inicial normal. Em controle de 5,5 anos, 41 pacientes apresentavam um adenoma (27%), sendo apenas um indivíduo com adenoma  $\geq$  1 cm e nenhum caso de câncer ou histologia avançada.
- *Lieberman DA – Gastroenterology* 2007 Oct; 133(4): 1077-85 (citado em<sup>32</sup>): 895 pacientes com neoplasia e 298 sem neoplasia à colonoscopia inicial. Em controle de 05 anos: 2,4% dos pacientes apresentavam neoplasia avançada no grupo com colonoscopia inicial normal. Baixo Risco Relativo (RR) = 1,92 (95% CI: 0,83-4,42) em pacientes com 1 a 2 adenomas < 1 cm. RR de 5,01 a 6,87 em pacientes com  $\geq$  3 adenomas ou com lesão avançada.

Os guidelines recomendam a necessidade de melhorar a qualidade técnica da colonoscopia: falha diagnóstica pode ocorrer em lesões  $\geq$  10 mm em 6-12%<sup>32,33,36</sup> e para pólipos pequenos de 15%-27% (32) ou 25%-50%<sup>36</sup>. O câncer não visto pelo examinador ocorre entre 4%-5%<sup>31,36</sup>, sendo responsável juntamente com a remoção incompleta do tumor por ressecção em fatias por 53,8% das causas de falha diagnóstica<sup>32</sup>. Outras causas de falha diagnóstica são: fatores biológicos que induzem à progressão rápida do tumor, novo câncer, câncer não visto pelo examinador, falha na detecção por biópsia, presença de lesões planas - Neoplasia colorretal Não polipóide<sup>32</sup>. A retroflexão para o exame do reto e do toque retal reduz o risco de falha diagnóstica no reto distal, com nível de desconforto aceitável<sup>36</sup>.

A eficácia do programa de prevenção por colonoscopia depende dos critérios de inclusão, qualidade do exame e da polipectomia<sup>34</sup>. O exame do cólon deve ser feito após um excelente preparo, com avaliação minuciosa da mucosa e de todas as pregas, com boa insuflação de ar, aspiração adequada, mudança de posição e com um mínimo de tempo de retirada aceitável de 6 a 10 minutos em exame sem biópsias ou polipectomia, com remoção completa dos pólipos, reduzindo o índice de falha diagnóstica (baseados em estudos de Rex D *et al. US multi-society task force on colorectal cancer. Am J Gastroenterol* 2002;97:1296-308, Simmons D *et al. Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:965-71, Barclay RL e cols. *N Engl J Med* 2006;355:2533-41 e Pabby

A e cols. *Gastrointest Endosc.* 2005 Mar;61(3):385-91, citados em <sup>29,32,34-36</sup>.

A cromoscopia seletiva ou pancromoscopia, magnificada ou não, facilita a detecção das lesões planas ou deprimidas no cólon, das margens da lesão e a classificação do padrão das criptas<sup>32,36</sup>. (Tabela 9)

**Tabela 9**

**Cromoscopia**

- Revisão Cochrane de 2007 (Brown SR. Oct 17;(4):CD006439) (citado em <sup>32</sup>) de 04 trials randomizados demonstrou vantagem significativa na identificação das lesões neoplásicas na cromoscopia comparada à colonoscopia convencional. Estudo prospectivo controlado de Konishi K e cols. em *Gastrointest Endosc.* 2003 (citado em <sup>28,32</sup>) demonstrou melhora significativa da sensibilidade e especificidade da colonoscopia magnificada para lesões colorretais de 93% (308/330) e 85% (64/75) comparado a 71% (221/312) e 60% (57/95), para ausência de magnificação (sensibilidade= p < 0,0001, especificidade p = 0,0006).

Perfuração ocorre em 3,8/10.000 procedimentos e sangramento em 12,3/10.000 nos EUA, com complicações gerais incluindo perfuração em 25/10.000 procedimentos<sup>33</sup>.

**2. Vigilância em pacientes de alto risco**

São considerados pacientes de alto risco indivíduos com história pessoal de pólipos adenomatosos ou de neoplasia colorretal, mama, endométrio ou ovários, doença inflamatória intestinal (DII), história familiar de câncer colorretal ou de pólipos adenomatosos e Síndromes de Neoplasia Colorretal Hereditária. A colonoscopia é o exame ideal para seguimento em pacientes de alto risco para o CCR.

As recomendações para a vigilância em pacientes considerados de alto risco foram elaboradas pelo guideline da *American Gastroenterological Association (AGA)* - 2003<sup>26</sup>, ASGE 2005<sup>27</sup>, ASGE 2006<sup>28</sup>, Força Tarefa dos EUA (USPSTF) 2006 com orientações sobre controle após-polipectomia<sup>29</sup> e após CCR pela<sup>30</sup>, SOBED 2008<sup>32</sup>, Painei Europeu – EPAGE II 2008<sup>35,37</sup> e guideline Britânico 2010: *British Society of Gastroenterology and Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland* - (BSG/ACPGI 2010)<sup>36</sup>. A Força Tarefa de múltiplas sociedades dos EUA – 2008 (ACS-MSTF-ACR)<sup>31</sup> reafirmou as recomendações do guideline da AGA 2003<sup>26</sup> e da Força Tarefa dos EUA – 2006<sup>29,30</sup> sem recomendações específicas.

**2.1. História pessoal de pólipos adenomatosos**

Exames de controle pós-polipectomia desnecessários têm reduzido o custo-efetividade do programa de prevenção por

colonoscopia. O intervalo para a colonoscopia de controle depende da estratificação de risco como baixo ou alto risco para lesões neoplásicas avançadas ou CCR subsequente, baseado no diagnóstico e ressecção das lesões neoplásicas em exame inicial<sup>31,32,33,35</sup>.

Os guidelines avaliados denominam adenoma avançado quando adenoma de tamanho  $\geq 1,0$  cm ou histologia com componente viloso ou neoplasia intraepitelial (displasia) de alto grau. Os fatores preditivos principais encontrados na colonoscopia inicial para avaliação de risco de adenoma avançado ou CCR subsequente são: número de adenomas  $\geq 3$ , presença de adenoma avançado, história familiar de CCR. Indivíduos com colonoscopia inicial com estes fatores devem ter seu seguimento mais precoce (em 3 anos conforme a maioria dos guidelines). Pacientes com 1-2 adenomas < 1,0 cm sem histologia avançada (sem componente viloso ou displasia de alto grau) são considerados de baixo risco ou não apresentam aumento do risco de adenoma avançado subsequente, com base em estudos de seguimento por colonoscopia de até 5,5 anos (Tabela 8) e podem ser seguidos em 5 a 10 anos conforme recomendação da maioria dos guidelines.

Trial prospectivo Laiyemo AO e cols. *Ann Intern Med.* 2008 (citado em <sup>32,35</sup>) - 1.905 pacientes. Recorrência de adenoma avançado em colonoscopia de controle em 4 anos: Adenoma avançado ou numero  $\geq 3 = 9\%$ , 1-2 adenomas = 5%, Pacientes de Alto Risco RR= 1,68.

Metanálise de 15 estudos (Saini SD *et al. Gastrointest Endosc* 2006 (citado em <sup>32,35</sup>). Risco Relativo de adenoma avançado em pacientes com  $\geq 3$  adenomas = RR 2,52 e para displasia de alto grau RR = 1,84.

*National Polyp Study Workgroup* 1993. Winawer e cols. *N Engl J Med* 1993. Ensaio clínico randomizado: 699 em novos exames após 1 e 3 anos, 719 um único exame após 3 anos. Não houve diferença no diagnóstico de histologia avançada.

Pólipos > 2-3 cm ressecados em piecemeal apresentam alto potencial para malignidade (17%) e lesão residual recorrente (28%)<sup>26,27,32,35</sup>. No caso de pólipos malignos, a polipectomia ou mucosectomia é segura desde que não haja fatores desfavoráveis: pior diferenciação histológica, invasão vascular, invasão linfática, câncer envolvendo a margem de ressecção ou ressecção endoscópica incompleta<sup>27,32</sup>.

Pólipos pediculados com câncer confinado à submucosa e sem fatores histológicos desfavoráveis têm 0,3% de risco de câncer recorrente ou metástase para linfonodos após remoção

completa, enquanto pólipos sésseis similares têm risco de 4,8%<sup>27</sup> (Tabela 10)

## 2.2. Vigilância após ressecção cirúrgica com intenção curativa do CCR

Lesões neoplásicas sincrônicas ocorrem em 3%-5%. Se for colonoscopia inicial incompleta ou não possível, recomenda-se repetir em 3 a 6 meses<sup>25,27,28,30,32,36</sup>. Reoperação curativa é mais frequente para câncer metacrônico (67% - 86%) do que para recorrência local (7% - 22%).

Estudos entre 1997 – fev 2008 avaliados pelo Painel Europeu 2008 (EPAGE II) mostram baixa frequência de recorrência do CCR intraluminal e metacrônico (1%–9%) se tiver colonoscopia com polipectomia no pré-operatório.

Estudo populacional europeu de registro de câncer em 2008 mostra uma baixa frequência de CCR metacrônico (1,8% em 5 anos e 3,4% em 10 anos)<sup>35</sup>. Quando a colonoscopia não for possível ou incompleta antes da ressecção cirúrgica, deve ser realizada em 3 a 6 meses após a ressecção do tumor para afastar lesões sincrônicas<sup>30,32</sup> ou em 6 meses<sup>26,27,28</sup>.

Apesar de menor evidência de custo-eficiência, os últimos guidelines americanos e a Diretriz da SOBED recomendam o primeiro controle em intervalo mais curto (01 ano),

devido ser esta abordagem aplicada aos pacientes com maior expectativa de vida. Seguimento anual não melhora a sobrevida<sup>32</sup>.

Metanálise Tjandra JJ, Chan MK. *Dis Colon Rectum*. 2007 (citado em<sup>32,35</sup>) de 8 trials randomizados, sendo avaliados 2.923 pacientes com CCR, demonstrou que seguimento de 1 ano detecta recorrência do CCR de forma mais frequente (18,9 x 6,3%;  $p < 0,00001$ ) e 5,91 meses mais precoce, com maior chance de ressecção curativa (24,3 x 9,9%;  $p = 0,000$ ), mas sem redução significativa da mortalidade<sup>32,35</sup>.

Câncer localizado na junção retossigmoide<sup>32</sup> e reto apresentam maior recorrência local do que tumores do cólon direito ou esquerdo<sup>30,32</sup>. Tumores de pior diferenciação histológica, ulcerados e > 3,0 cm também apresentam > incidência de recorrência<sup>32</sup>.

Recorrência do câncer do cólon na anastomose ocorre em 2% a 4 % dos pacientes, sendo dez vezes maior no reto, com redução para menos de 10% conforme a técnica cirúrgica utilizada, quimio ou radioterapia neoadjuvante (pré-operatória)<sup>27,30</sup>.

EUS, podendo ser associada à punção agulha fina guiada, é altamente sensível para diagnóstico de recorrência, mas

Tabela 10

Grupo de Risco	Seguimento por Colonoscopia
<b>1 ou 2 adenomas &lt; 10 mm (Baixo Risco – segundo BSG/ ACPGBI 2010)</b>	<b>Em 5 anos</b> - AGA 2003, ASGE 2006, SOBED 2008 (B) <b>Em 5 ou 10 anos</b> - BSG/ACPGBI 2010 (B) USPSTF 2006 <b>Em 6 anos</b> – EPAGE II
<b>≥ 3 adenomas ou adenoma avançado (Alto Risco – segundo BSG/ ACPGBI 2010)</b>	<b>Em 3 anos</b> e posteriormente em 5 anos (caso normal ou 1-2 adenomas <1.0cm e sem histologia avançada) – AGA 2003, ASGE 2006, USPSTF 2006, SOBED 2008, EPAGE II. <b>A cada 3 anos</b> – interrompendo o intervalo precoce após 2 exames consecutivos negativos - BSG/ACPGBI 2010
<b>Se &gt; 10 adenomas</b>	<b>Em período &lt; 3 anos</b> e investigar Síndrome Hereditária. USPSTF 2006
<b>Se ≥ 5 adenomas ou 3 adenomas sendo um &gt; 10 mm (Alto Risco - segundo BSG/ ACPGBI 2010)</b>	<b>Em 1 ano e posteriormente em 3 anos</b> - BSG/ACPGBI 2010.
<b>Pólipo Maligno ou Ressecção em fatias (piecemeal)</b>	<b>Em 3 a 6 meses</b> - AGA 2003/ASGE 2006/Task Force 2006/ SOBED 2008. <b>Posteriormente 3 anos</b> - AGA 2003/ASGE 2006/Task Force 2006/ SOBED 2008 ou <b>em 5 anos</b> – ASGE 2006.
<b>Ressecção em fatias (piecemeal)</b>	<b>Em 2 a 3 meses</b> com biópsias e tatuagem no sítio da lesão. <b>Posteriormente, controle em 1 ano e em 3 anos</b> - BSG/ACPGBI 2010. <b>Nos primeiros 9 meses</b> – EPAGE II <ul style="list-style-type: none"> <li>Pequenas áreas residuais podem ser ressecadas endoscopicamente se tiver lesão residual no controle e encaminhar para expert em ressecção avançada ou cirurgia - BSG/ACPGBI 2010.</li> <li>Se não removidos em 1-3 exames à ressecção cirúrgica - AGA 2003/ ASGE 2006/ SOBED/ BSG and ACPGBI 2010.</li> </ul>

seu papel no seguimento pós-operatório não está bem estabelecido<sup>27,28,30,32</sup>. (Tabela 11)

Tabela 11

GUIDELINE	Colonoscopia de Controle após Ressecção do Câncer
AGA 2003	Em 3 anos e posteriormente cada 5 anos.
SOBED. <i>USTask Force</i> 2006. ASGE 2005	Em 1 ano e posteriormente 3 anos e a cada 5 anos. Se câncer de reto, realizar RSF e USG retal a cada 3-6 meses, durante 2-3 anos.
EPAGE II	Apropriado em 1 ou necessário em 3 anos. Posteriormente: em 5 anos se nenhum adenoma, sendo apropriado em 3 anos e necessário em 05 anos se adenoma de baixo risco, e apropriado e necessário em 1 ano se adenoma de alto risco.
BSG /ACPGBI 2010	Em 5 anos (B) baseado em ausência de evidência de redução da mortalidade com intervalo mais precoce + Tomografia Computadorizada para metástase hepática em 2 anos (B).

### 2.3. Vigilância na DII

A displasia na doença inflamatória intestinal (DII) pode ser polipoide ou plana, localizada, difusa ou multifocal. O risco de câncer é similar na RCUI e D. Crohn<sup>36,32,37</sup>, sendo menor na proctite isolada e maior na colite esquerda ou pancolite nos pacientes com RCUI e quando houver acometimento superior a 1/3 do cólon na Doença de Crohn<sup>32,28</sup>. Metanálise de 116 estudos (Eaden e cols. - Gut 2001 – citada em<sup>28,32,36,37</sup>) observou prevalência do CCR em pacientes com RCUI de 3,7%, com incidência cumulativa de 2% em 10 anos, 8% em 20 anos, e 18% em 30 anos.

Revisão Cochrane 2006 (Collins e cols Apr 19;(2):CD000279 - citada em<sup>32,37</sup>) demonstrou que o Risco Relativo (RR) de CCR em pacientes com Doença de Crohn é de 2,5 (1,3-4,7), sendo 4,5 (1,3-14,9) para doença do cólon e 1,1 (0,8-1,5) para doença ileal. Risco cumulativo em 10 anos (Risco Relativo de CCR = 2,9% (1,5% - 5,3), sendo observada uma redução nos últimos 30 anos<sup>32,37</sup>.

Pacientes com colite ulcerativa e colangite esclerosante apresentam risco aumentado de neoplasia colorretal.

#### Quando iniciar a vigilância na DII?

Vigilância deve ser realizada por colonoscopia. (Tabela 12)

Tabela 12

#### Os guidelines recomendam colonoscopia a cada 1-2 anos na DII:

- Após 7 a 8 anos na pancolite, imediatamente na colangite esclerosante e 15 anos na colite esquerda - SOBED<sup>32</sup>, AGA 2003<sup>28</sup>.
- 8 a 10 anos na colite de Doença de Crohn SOBED<sup>32</sup>.
- Ou após 8-10 anos em RCUI ou colite extensa - ASGE 2006<sup>28</sup>.
- Colite esquerda não controlada ou 8-15 anos de pancolite na RCUI ou > 8 anos do início da Doença de Crohn - EPAGE II 2008<sup>37</sup>.
- Ou após 10 anos do início dos sintomas de colite – intervalo conforme o risco - BSG and ACPGBI 2010<sup>36</sup>:
  1. Anual em Alto risco (extensa com atividade histológica e endoscópica acentuada).
  2. A cada 3 anos em risco médio (colite extensa com atividade histológica e endoscópica média ou pólipos pós-inflamatório ou Hfam de CCR).
  3. A cada 5 anos em baixo risco (colite extensa sem atividade ou colite esquerda ou colite de Crohn com < 50% área de cólon acometida ou estreitamento ou displasia ou colangite esclerosante ou História Familiar de CCR de primeiro grau em idade < 50 anos).

#### Como realizar a Vigilância na DII?

Biópsias devem ser realizadas a cada 10 cm, em todos os quadrantes do cólon com biópsias adicionais em estreitamentos, lesões de massa e outras alterações macroscópicas e polipectomia<sup>26,28,32</sup>. A ASGE 2006 recomenda mínimo de 32 biópsias limitando em colite menos intensa ao segmento acometido<sup>28</sup>. Segundo revisão Cochrane de Collins e cols. 2006 (citada em<sup>32,37</sup>), 56 biópsias ou 33 biópsias para excluir displasia com 95% ou 90% de segurança, respectivamente, devem ser realizadas na Colite Ulcerativa. Rubin *et al.* - *Gastroenterology* 1992 demonstraram evidências indiretas de redução da mortalidade e da indicação de colectomia (p <0,05), realizada 4 anos mais tarde do que em pacientes sem seguimento<sup>32</sup>.

A cromoscopia está indicada para melhor detecção de lesões planas ou depressivas (com base nos estudos de Kiesslich *et al.* - *Gastroenterology*. 2007 e *Gastroenterology*. 2003 (citados em<sup>32</sup>). A panoroscopia (corante *spray*) com biópsias de áreas anormais melhora a detecção de neoplasia epitelial e de carcinoma (SOBED Grau de Evidência B)<sup>32</sup>, sendo considerada o método preferencial pelo guideline Britânico<sup>36</sup> e pela diretriz de Doença Inflamatória Intestinal da SOBED<sup>40</sup> (Grau de Evidência A), reservando a metodologia de 2-4 biópsias a cada 10 cm quando esta não for possível (Grau de Evidência C) BSG and ACPGBI – 2010<sup>36</sup>. O guideline Britânico de 2010 não recomenda a técnica de NBI como alternativa à cromoscopia para detecção de displasia em pacientes com RCUI, com base no estudo de Dekker *E et al.* *Endoscopy* 2007; 39:216-21 (citado em<sup>36</sup>), mas sim

a endomicroscopia confocal, como descrito por Kiesslich R *et al. Gastroenterology* 2007;132:874 e 82 (citado em <sup>36</sup>), pelo aumento da detecção de displasia<sup>36</sup>. Entretanto, esta técnica ainda não está disponível em nosso meio.

### Conduta na presença de Displasia em DII

Adenoma com displasia de baixo ou alto grau pode ser submetido à polipectomia com seguimento intensificado<sup>26,28,32,36,40</sup>. Polipos aparentemente displásicos podem ser removidos por polipectomia, com biópsias da mucosa adjacente, a fim de determinar a presença de displasia. Com pólipos em displasia fora da área inflamatória, removido inteiramente, o tratamento pode ser como no adenoma esporádico<sup>36,40</sup>.

A colectomia deve ser considerada nos seguintes casos: a) em displasia de alto grau ou displasia de baixo grau multifocal, em mucosa plana, após confirmação por patologista experiente<sup>32,40</sup>; b) se displasia em pólipos não-ressecáveis ou displasia de alto grau em mucosa plana, a proctocolectomia está indicada<sup>26,32,28,40</sup>; e c) presença de Displasia Associada a Lesões ou Massas (DALM) e lesões elevadas tipo adenomas com displasia na mucosa plana circunjacente<sup>28,40</sup>. O guideline da ASGE 2005 recomenda que Pólipo Maligno em Colite de Crohn ou RCUI deva ser considerado para colectomia total<sup>27</sup>.

### 2.3. História familiar de Câncer Colorretal ou de adenoma

Familiares de primeiro grau de indivíduos com adenoma ou CCR são considerados de alto risco para o desenvolvimento do CCR, sobretudo se a doença em idade < 60 anos. Segundo metanálise de Johns LE, Houlston RS - *Am J Gastroenterol* 2001 (citada em <sup>26,32</sup>), parentes de primeiro grau de indivíduo com adenoma apresenta Risco Relativo de CCR = 1,9, similar àquele observado no câncer. O programa de prevenção em história familiar positiva deve ser realizado através de colonoscopia, de acordo com as recomendações dos guidelines (Tabela 13).

### 2.4 – Síndromes de CCR Hereditárias

As mais comuns são a Síndrome de Lynch (HNPCC) e as síndromes poliposas adenomatosas: Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) e suas variantes (Polipose adenomatosa atenuada, a Síndrome de Gardner e a Síndrome de Turcot), a mais recente Síndrome de Polipose MUTYH-associada de transmissão recessiva e as Síndromes de Pólipos Hamartomatosos (Síndrome de Peutz-Jeghers, Polipose Juvenil, Doença de Cowden, Síndrome de Tumor Hamartoma, Bannayan-Riley-Ruvalcaba e Síndrome da Polipose Hereditária Mista).

#### 2.4-1. Polipose Adenomatosa Familiar

Síndrome de transmissão genética autossômica dominante, através da mutação do gene APC no cromossomo 5q.

Tabela 13

Estratificação de risco em História Familiar	Vigilância por Colonoscopia
Parente de 1º grau de indivíduos com CCR ou adenoma	SOBED - Colonoscopia a cada 5 anos a partir dos 40 anos de idade ou 10 anos abaixo da idade do diagnóstico do CCR em seu familiar mais jovem (B) <sup>32</sup> .
Parente de 1º grau de indivíduo com CCR ou adenoma em idade < 60 anos ou > 2 parentes com CCR independente da idade de apresentação	AGA 2003/ASGE 2006 - Cada 5 anos a partir dos 40 anos ou 10 anos antes da idade do diagnóstico do câncer. ASGE 2006 - cada 3-5 anos em caso de câncer.
Parente de 1º grau com adenoma ou câncer em idade > 60 anos	AGA 2003/ASGE 2006 - A cada 10 anos a partir dos 40 anos.
Adenoma ou CCR em um parente de primeiro grau, CCR em dois parentes de 2º grau parente de 1º grau com CA endométrio ou ovário	Considerados de Risco levemente aumentado EPAGE II <sup>35</sup> - A cada 10 anos a partir dos 40 anos de idade.
CCR em 2 parentes de 1º grau Parente de 1º grau CCR < 50 anos	Considerados de Risco Moderadamente aumentado EPAGE II <sup>35</sup> - A cada 5 anos a partir dos 40 anos ou a cada 10 anos se início do rastreamento em idade < 40 anos. BSG /ACPGI 2010 <sup>36</sup> - A cada 5 anos a partir dos 50 anos em risco moderadamente aumentado, sendo esta abordagem de custo-efetivo apenas se dois ou mais parentes de primeiro grau afetados, ressaltando o risco cumulativo de complicações do procedimento (B).
Parentes de segundo e terceiro graus de indivíduos com CCR	ASGE 2006 <sup>28</sup> - Seguimento como no risco médio. AGA 2003 <sup>35</sup> - Como em risco médio. Parentes de segundo grau de indivíduo com CCR tem RR= 1,5. SOBED - Sem recomendação específica. Pessoas com um parente de segundo ou terceiro grau com câncer de cólon têm risco aumentado em média 1,5 vezes. SOBED (C) <sup>32</sup> .

Mutação APC de novo, sem história familiar prévia, pode ocorrer em 24% dos casos<sup>32,36</sup>. Apresenta fenótipo de mais de 100 pólipos adenomatosos no cólon e reto, predominando em cólon esquerdo<sup>26,28,32,34,36</sup>. Múltiplos pólipos são encontrados em média aos 16 anos e o CCR aos 39 anos de idade, com risco de CCR até os 70 anos de idade de 90% se colectomia profilática não for realizada e risco de câncer gastroduodenal de 7%<sup>32,34,36</sup>. Não há registro de estudo randomizado e controlado, sendo a maioria de estudos observacionais<sup>34</sup>. Heiskanen I *et al. Gastroenterology* 2000; 35:1284, demonstraram redução significativa da mortalidade através da vigilância em pacientes assintomáticos comparado a pacientes com sintomas (citado em <sup>26,28,32,34,36</sup>).

Os guidelines recomendam retossigmoidoscopia anual a partir dos 10-12 anos em parentes de primeiro grau de família com PAF ou mutação APC conhecida. Colectomia está indicada assim que múltiplos pólipos forem encontrados devido ao risco de desenvolvimento de câncer de 100%<sup>26,27,32,34,37</sup>, preferencialmente subtotal com anastomose ileo-retal ou colectomia total com bolsa-ileal<sup>32</sup>. Na ausência de pólipos em idade de 40 anos, o paciente pode ser excluído da vigilância, exceto na PAF Atenuada devido à manifestação fenotípica do CCR cerca de 10 anos mais tarde (20-100 pólipos), com vigilância a partir dos 25 anos de idade através da colonoscopia a cada 2-3 anos<sup>26,28,32,34,36</sup>. Aconselhamento genético e teste genético são recomendados a partir dos 10 a 12 anos de idade. Se teste genético negativo em família com mutação conhecida, excluir da vigilância<sup>26, 28, 32, 36</sup>. Após os 40 anos, o guideline da ASGE 2006 recomenda sigmoidoscopia a cada 3-5 anos e, em paciente com teste genético negativo em família com mutação conhecida, sigmoidoscopia a cada 7-10 anos para evitar falha diagnóstica<sup>28</sup>. Após colectomia e anastomose ileorretal, o câncer de reto pode ocorrer em 12-29%<sup>36</sup>. Exame anual do reto em pacientes com reto preservado é recomendado<sup>32</sup>.

Polipose duodenal ocorre em 90% dos indivíduos com PAF com risco de CCR = 3%-5% ao longo da vida<sup>36</sup>. Apesar de não existirem evidências científicas sobre a eficácia a longo prazo da ressecção dos pólipos adenomatosos duodenais, a Endoscopia Digestiva Alta (EDA) é recomendada a cada 2 anos com biópsias do duodeno, mesmo que mucosa endoscopicamente normal devido à presença de microadenomas<sup>32</sup> ou a cada 3 anos ou anual se maior número de pólipos no duodeno a partir dos 30 anos de idade<sup>36</sup>. O risco em Estadio Spigelman IV em 10 anos = 36%<sup>36</sup>, sendo a duodenectomia profilática com preservação do pâncreas ou piloro recomendada, principalmente quando em presença de adenomas grandes ou displasia de alto grau<sup>32</sup>.

#### 2.4-2. Síndrome de Lynch (HNPCC - câncer colorretal não-polipose hereditário)

Síndrome de transmissão genética autossômica dominante causada pelas mutações dos genes de reparo mismatch (MMR): MLH1, MSH2 (ambos= 90% dos casos) e MSH6 e PMS2, levando à evolução do CCR através da Instabilidade Microsatélite (MSI), que ocorre em média aos 44 anos de idade, com aumento do risco a partir dos 25 anos de idade, com conceito de adenoma agressivo, ou seja, evolução mais rápida para o câncer. O Risco de CCR até os 70 anos é de 80%, com aumento do risco de câncer extracolônico, sendo o mais comum o câncer de endométrio com risco de 42% - 61%, estômago (13% - 20%), além do ovário, intestino delgado, pâncreas e vias biliares, uréter e pêlviz renal<sup>26,28,29,32,34,36</sup>.

Os Critérios de Amsterdam II<sup>41</sup>, com sensibilidade de 78% e especificidade de 46% e 68%<sup>32</sup>, são utilizados para diagnóstico e os critérios de Bethesda Modificado<sup>42</sup>, com sensibilidade de 89% e especificidade de 53%<sup>32</sup>, são utilizados para selecionar pacientes para investigação. (Tabela 14)

Os guidelines recomendam realização do teste enético para mutação MMR aos 20-25 anos de idade após aconselhamento genético pré-teste<sup>26,28,29,32,36</sup>, nas seguintes situações:

- Parentes de primeiro grau com mutação MMR conhecida ou quando Critérios de Amsterdam (+) em família com mutação não conhecida<sup>26,28,32,34,37</sup>.
- Presença de um dos três primeiros Critérios de Bethesda modificado<sup>29,32</sup>.
- Teste MSI Positivo (no tumor ou adenoma)<sup>26,28,32</sup>.
- Se Teste MSI Negativo em indivíduo com alta suspeita, recomenda-se imunohistoquímica devido à possível ausência de instabilidade microsatélite mesmo na presença de Mutação MSH6<sup>32</sup>.
- Teste de Imunohistoquímica Positivo para mutações MMR<sup>28,32</sup>.

Colonoscopia deve ser realizada a cada 2 anos a partir dos 20-25 anos ou 10 anos antes do familiar mais jovem<sup>26,28,29,32,34</sup> ou a cada 18 meses segundo guideline britânico 2010<sup>37</sup> e anualmente a partir dos 40 anos de idade<sup>26,32,29,34</sup>. Endoscopia digestiva alta bianual deve ser considerada<sup>37</sup>. Pacientes com critérios de Amsterdam positivo, mas sem mutação conhecida devem ser seguidos com colonoscopia com menor frequência<sup>36</sup>. Vigilância no câncer de endométrio e ovário é recomendada a partir dos 30-35 anos em portadoras da Síndrome de Lynch: Exame ginecológico com USG endovaginal anual + CA 125 anual + Biópsias de endométrio anualmente ou Histerectomia e ooforectomia a partir dos 35 anos se ausência de intenção reprodutiva<sup>32</sup>.

Tabela 14

Critérios de Amsterdam II – 1998 <sup>41</sup>	Critérios de Bethesda Modificado – 1994 <sup>42</sup>
<p>Três ou mais parentes com CCR ou câncer relacionado ao HNPCC, mais todos os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um paciente afetado deve ser parente de primeiro grau dos outros dois.</li> <li>• Duas ou mais gerações sucessivas devem ser afetadas.</li> <li>• Câncer em um ou mais parentes afetados deve ser diagnosticado antes dos 50 anos de idade.</li> <li>• Polipose adenomatosa familiar deve ser excluída em qualquer caso de CCR.</li> <li>• O tumor deve ser verificado através de exame histopatológico.</li> </ul> <p><i>*Inclui os cânceres extracolônicos (endométrio, ovário, pâncreas e vias biliares, ureter, pêlviz renal, intestino delgado):</i></p>	<p>Pacientes com um destes critérios devem ser encaminhados para investigação:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Paciente diagnosticado com CCR com idade inferior a 50 anos;</li> <li>2. Presença de tumor sincrônico ou metacrônico, colorretal ou outro relacionado ao HNPCC [endométrio, ovário, estômago, pâncreas, bexiga, uréter e pelvis renal, trato biliar, cérebro (glioblastoma), adenomas de glândulas sebáceas, ceratoacantoma e intestino delgado] independentemente da idade;</li> <li>3. CCR com morfologia de alta instabilidade microsátelite (presença de tumor com linfócitos infiltrantes, reação linfocítica Crohn's-<i>like</i>, mucinoso ou com diferenciação de células em anel de sinete, ou crescimento de padrão medular) que foi diagnosticado antes da idade de 60 anos;</li> <li>4. CCR com um ou mais parentes de primeiro grau com CCR ou outros tumores relacionados ao HNPCC. Um dos cânceres deve ter sido diagnosticado antes da idade dos 50 anos; e</li> <li>5. CCR diagnosticado em dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com CCR ou outros tumores relacionados à HNPCC, independentemente da idade.</li> </ol>

## CONCLUSÃO

Para aumentar a eficiência do programa de prevenção, é necessário que o médico esteja motivado a realizar uma estratificação adequada do risco, encaminhando todos os pacientes de médio ou alto risco para rastreamento ou vigilância, com evidências de ser a colonoscopia o método preferencial, respeitando, entretanto, a preferência do paciente e do médico, e a disponibilidade de recursos. É necessário também evitar exames desnecessários para a redução do custo e de risco, com alta qualidade técnica para redução da falha diagnóstica, e exames minuciosos, com lenta retirada do aparelho na colonoscopia e com excelente preparo do paciente, após informação adequada sobre os riscos e benefícios de cada metodologia. Todos esses cuidados vão contribuir para a menor mortalidade e morbidade para esta doença de forma adequada para um custo-eficiente.

## REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71–96.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581–592.
3. INCA: [www.inca.org.br](http://www.inca.org.br).
4. Chen CD, Yen MF, Wang WM, Wong JM, Chen TH. A case-cohort study for the disease natural history of adenoma-carcinoma and de novo carcinoma and surveillance of colon and rectum after polypectomy: implication for efficacy of colonoscopy. *Br J Cancer*. 2003;88:1866-1873.
5. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific

- review. *JAMA* 2003; 289(10):1288–96.
6. Morson BC. Precancerous and early malignant lesions of the large intestine. *Br J Surg* 1968;55:725–31.
7. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975;36:2251-70.
8. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Istrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology*. 1987; Nov;93(5):1009–1013.
9. Winawer SJ, Shike M. *Cancer Prevention and Control*. New York: Marcel-Dekker, 1995: 537–560.
10. Lieberman D. Rectal bleeding and diminutive colon polyps. *Gastroenterology*. 2004 Apr;126(4):1167-74.
11. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977–81.
12. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut*. 2001;48:812-815.
13. Muto T, Kamiya J, Sawada T, et al. Small "flat adenoma" of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features. *Dis Colon Rectum* 1985;28:847-51.
14. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, Dixon MF, Yoshida S, Chalmers DM, et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000;355:1211.
15. Saitoh Y, Waxman I, West AB, Popnikolov NK, Gatalica Z, Watari J, et al. Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a North American population. *Gastroenterology*. 2001;120:1657-1665.
16. Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J, et al. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. *Cancer* 1989;64:1139-46.
17. Stolte M, Bethke B. Colorectal mini-de novo carcinoma: a reality in Germany too. *Endoscopy*. 1995 May;27(4):286-90.
18. Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, Shorhouse AJ, Brown S, Sanders DS, Lobo AJ. A prospective clinicopathological and endoscopic evaluation of flat and depressed colorectal lesions in the United Kingdom. *Am J Gastroenterol*. 2003 Nov;98(11):2543-9.
19. Kudo S, Lambert R, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, Matsuda

T, Mori M, Saito H, Shimoda T, Tanaka S, Watanabe H, Sung JJ, Feld AD, Inadomi JM, O'Brien MJ, Lieberman DA, Ransohoff DF, Soetikno RM, Triadafilopoulos G, Zauber A, Teixeira CR, Rey JF, Jaramillo E, Rubio CA, Gossam AV, Jung M, Vieth M, Jass JR, Hurlstone PD. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008 Volume 68, No. 4 : S3-S47.

20. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon (November 30 to December 1, 2002). *Gastrointest Endosc* 2003;58(Suppl 6):S3-43.
21. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005;37:570-8.
22. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-5.
23. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002;51:130-1.
24. Ries L, Melbert D, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics. Review, 1975–2004. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2007.
25. The American Gastroenterological Association. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. Winawer SJ et al. *Gastroenterology* 1997;112:594-642.
26. The American Gastroenterological Association. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-560.
27. ASGE 2005 - the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. *Gastrointest Endoscopy* Volume 2005 61, No. 1.
28. Davila RE, Rajan E, Baron TH, et al. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2006;63:546-557.
29. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, Smith RA, Lieberman AD, Burt RW, Levin TR, Bond JH, Brooks D, Byers T, Hyman N, Jirik L, Thorson A, Simmam C, Johnson D, and Rex DK. Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Polypectomy: A Consensus Update by the US MultiSociety Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006;130:1872-1885.
30. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith AR, Bond JH, Brooks D, Burt RW, Byers T, Fletcher RH, Hyman N, Johnson D, Kirk L, Lieberman DA, Levin TR, O'Brien MJ, Simmam C, Thorson AG, and Winawer SJ. Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Cancer Resection: A Consensus Update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2006;130:1865-1871.
31. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-1595.
32. Projeto de Diretrizes da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva: Rastreamento e Vigilância do Câncer Colo-retal. Prevenção secundária e detecção precoce. Forma de Revisão clínica e grau de evidências. Disponível no site [www.sobed.org.br](http://www.sobed.org.br) desde outubro de 2008.
33. U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Screening for colorectal cancer: *Ann Intern Med* 2008;149:627-637.
34. Arditi C, Peytremann-Bridevaux I, Burnand B, Eckardt VF, Bytzer P, Agréus L, Dubois RW, Vader J-P, Froehlich F, Pittet V, Schusselé Fillettaz S, Juillerat P, Gonvers J-J and the EPAGE II Study Group. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II) Screening for colorectal cancer. *Endoscopy* 2009; 41:200-208.
35. Arditi C, Gonvers J-J, Burnand B, Minoli G, Oerfli D, Lacaine F, Dubois RW, Vader J-P, Schusselé Fillettaz, Peytremann-Bridevaux I, Pittet V, Juillerat P, Froehlich F and the EPAGE II Study Group. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II) Surveillance after polypectomy and after resection of colorectal cancer. *Endoscopy* 2009; 41: 209-217.
36. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJW, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CRJ developed on behalf of The British Society of Gastroenterology, and the Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010 59: 666-689.
37. Schusselé Fillettaz S, Juillerat P, Burnand B, Arditi C, Windsor A, Beglinger C, Dubois RW, Peytremann-Bridevaux I, Pittet V, Gonvers J-J, Froehlich F, Vader J-P and the EPAGE II Study Group. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II) Chronic diarrhea and known inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 2009; 41:218-226.
38. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY et al. (Results of screening colonoscopy among persons 40-49 years of age) *N Engl J Med* 2002;346:1781-5.
39. Burt R, Jass JR. Hyperplastic polyposis. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press: 2000. p. 135-6.
40. Projeto de diretrizes da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva- SOBED - Diretriz sobre Doença Inflamatória Intestinal. [WWW.sobed.org.br](http://WWW.sobed.org.br).
41. Vasen H.F., Watson P., Mecklin J.P., New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the international collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* (1999) 116 : pp 1453-1456.
42. Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P., Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* (2004) 96 : pp 261-268.