

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA – EMESCAM

PEDRO LUCIANO ALMEIDA NOGUEIRA DA GAMA

BIBLIOTECA - EMESCAM

**RESPOSTA TUMORAL À TERAPIA NEOADJUVANTE NO  
CÂNCER DE RETO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

VITÓRIA – ES

2014

PEDRO LUCIANO ALMEIDA NOGUEIRA DA GAMA

**BIBLIOTECA - EMESCAM**

**RESPOSTA TUMORAL À TERAPIA NEOADJUVANTE NO  
CÂNCER DE RETO UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM. Como requisito parcial para obtenção de grau médico.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Pinto Nogueira da Gama

VITÓRIA – ES

2014

PEDRO LUCIANO ALMEIDA NOGUEIRA DA GAMA

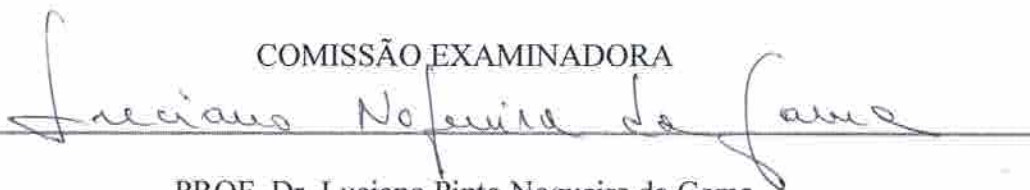
**RESPOSTA TUMORAL À TERAPIA NEOADJUVANTE NO  
CANCER DE RETO UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM. Como requisito parcial para obtenção de grau médico.

BIBLIOTECA - EMESCAM

Defendido em 27 de Março de 2014.

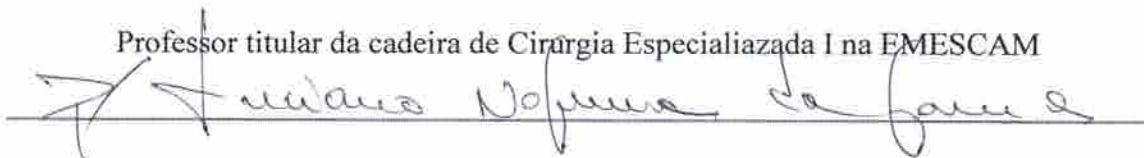
COMISSÃO EXAMINADORA



PROF. Dr. Luciano Pinto Nogueira da Gama

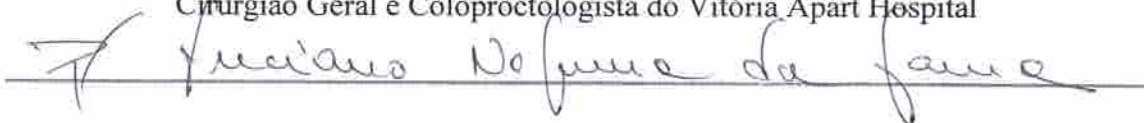
Cirurgião Geral e Coloproctologista do Vitória Apart Hospital

Professor titular da cadeira de Cirurgia Especializada I na EMESCAM



Dr Sander Dias Mota

Cirurgião Geral e Coloproctologista do Vitória Apart Hospital



Dr. Thiago Flauzino

Cirurgião Geral e Coloproctologista do Vitória Apart Hospital



Dra Adriana Freire Sena

Cirurgiã Geral e Residente em Proctologia no Hospital Vitória Apart

VITÓRIA – ES

2014

Ao meu pai e professor que me ensina e investe no meu potencial  
À minha mãe que torce pela minha felicidade e acredita na minha capacidade  
À minha irmã que mesmo de longe passa forças para que eu possa chegar ao sucesso.

“A verdadeira medida de um homem não é como ele se comporta em momentos de conforto e conveniência, mas como ele se mantém em tempos de controvérsia e desafio”.

(Martin Luther King).

## RESUMO

O Câncer colorretal é a terceira causa mais comum de câncer no mundo, tanto em mulheres como em homens, e a segunda causa em países desenvolvidos. A estimativa de novos casos no Brasil, para o ano de 2014, é de 32.600, sendo 15.070 homens e 17.530 mulheres. Atualmente atinge mortalidade elevada, de aproximadamente 50%, mesmo com o progresso em sua terapia. Mesmo com o desconhecimento do processo básico de envolvido no surgimento no câncer colorretal, há a descrição de fatores relacionados ao seu desenvolvimento, como: hábitos de vida, pólipos colorretais, fatores genéticos, doença inflamatória intestinal, entre outros. A maioria surge como lesões polipoides adenomatosas benignas, que podem ser tratadas em definitivo por métodos colonoscópicos, se encontradas ainda nesta fase inicial, afinal impede a evolução maligna em adenoma-carcinoma. Entretanto, nos casos em que o diagnóstico é realizado já com grau de malignidade, é possível realizar quimioterapia neoadjuvante, com o objetivo de diminuição do tamanho da lesão ou até mudar seu curso de estadiamento, assim a neoadjuvância auxiliaria o tratamento cirúrgico dessas afecções. Tendo em vista, especificamente o câncer retal, embora ainda exista controvérsia em relação ao verdadeiro papel cirúrgico, radioterápico, quimioterápico e o tempo ideal para cada modalidade. Em decorrência dos estudos e da evolução da terapia neoadjuvante hipóteses falam a favor de usar a quimioterapia como tratamento definitivo, isso se comprovada devidamente a regressão tumoral e resposta tumoral completa. O trabalho objetiva a revisão na literatura acerca da evolução da neoadjuvância para o tratamento do câncer retal para fornecer aos profissionais de saúde informações atuais para condução de pacientes e melhorar o ruim perfil de morbi-mortalidade. Uma abordagem multimodal tem se tornado a estratégia terapêutica para o câncer retal localmente invasivo. Estudos comprovaram melhora significativa do controle da doença local com regimes variados de quimioirradiação ou até técnicas de radiação isolada, mesmo após uma técnica cirúrgica de excelência, com a técnica de excisão mesorretal total. Além disso, um fato confirmatório é que a terapia neoadjuvante pode levar uma regressão significativa do tumor e, dessa forma, a cirurgia radical proverá terapia sem presença de célula cancerosa residual, e em cerca de um quarto dos casos de detecção precoce a neoadjuvância pode prover até a regressão por completa.

**Palavras-chave:** Câncer Colorretal; Neoplasia Retal; Câncer Retal; Terapia Neoadjuvante; Cirurgia Colorretal; Neoadjuvância; Radioterapia; Quimioterapia; Pólipo Adenomatoso.

## **Lista de siglas**

5-FU – 5-Fluorouracil.

CCR – Câncer colorretal.

CR – Câncer Retal.

NIE – Neoplasia Intraepitelial.

PAF – Polipose Adenomatosa Familiar.

QRT – Quimioirradiação.

QT – Quimioterapia.

RAB – Ressecção Anterior Baixo.

RAP – Ressecção Abdomino-Perineal.

RCUI – Reto Colite Ulcerativa Inespecífica.

RT – Radioterapia.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 OBJETIVOS.....	10
2.1 OBJETIVO GERAL.....	10
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	11
3.1 EPIDEMIOLOGIA.....	11
3.2 HIPÓTESES ETIOLÓGICAS.....	12
3.2.1 Hábitos de vida.....	12
3.2.2 Pólipos.....	13
3.2.3 Doença inflamatória intestinal.....	13
3.2.4 Fatores genéticos.....	13
3.2.5 Irradiação.....	14
3.2.6 Ureterossigmoidostomia.....	14
3.3 PÓLIPOS COLORRETAIS.....	14
3.4 SEQUÊNCIA ADENOMA-CARCINOMA.....	18
3.5 DIAGNÓSTICO DOS PÓLIPOS COLORRETAIS.....	19
3.6 TRATAMENTO DOS PÓLIPOS COLORRETAIS.....	22
3.6.1 Polipectomia Colonoscópica.....	22
3.6.1.1 Colonoscópios.....	22
3.6.1.2 Instrumentos acessórios.....	23
3.6.1.3 Abordagem em Pólipos Pequenos.....	23
3.6.1.4 Abordagem de Grandes Pólipos Pediculados.....	24
3.6.1.5 Abordagem de Grandes Pólipos Sésseis.....	25
3.6.1.6 Complicações.....	25
3.6.1.7 Resultados das Polipectomias.....	26
3.6.1.8 Acompanhamento Pós-polipectomia.....	26
3.7 Pólipos Malignos ou Malignizados.....	28
3.8 ESTADIAMENTO ANATOMOPATOLÓGICO DO CÂNCER COLORRETAL.....	29
3.9 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER COLORRETAL.....	32
3.10. CÂNCER COLORRETAL ESPORÁDICO.....	33
3.11 CÂNCER RETAL.....	34



3.12 TERAPIA CIRÚRGICA DO CÂNCER RETAL.....	35
3.12.1 Excisão Local .....	36
3.12.2 Microcirurgia Endoscópica Transanal .....	37
3.12.3 Fulguração.....	37
3.12.4 Ressecção Abdominoperineal (RAP).....	37
3.12.5 RAP Poupadora de Esfíncter com Anastomose Colorretal.....	38
3.12.6 Ressecção Anterior Baixa (RAB) .....	38
3.13 ABORDAGEM NÃO-OPERATÓRIA DO CÂNCER RETAL .....	40
3.13.1 Terapia Adjuvante.....	40
3.13.2 Terapia Neoadjuvante .....	40
4 METODOLOGIA.....	47
5 CONCLUSÃO.....	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	50

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente observa-se uma diversidade de neoplasias que são capazes de acometer o segmento colorretal, entre essas: adenocarcinomas, carcinoides, linfomas e sarcomas. Contudo, a maior incidência dessas formas de câncer é pelo adenocarcinoma. O câncer colorretal abrange tumores que acometem o cólon e o reto. Tratável e, se detectado precocemente pode ser curável. A maior parte desses tumores se origina de um erro na multiplicação celular a partir do crescimento de pólipos, que são lesões benignas na mucosa do intestino grosso. (INCA, 2014).

Essa afecção é a terceira causa mais comum de câncer no mundo, tanto em mulheres como em homens, e a segunda causa em países desenvolvidos. A estimativa de novos casos no Brasil, para o ano de 2014, é de 32.600, sendo 15.070 homens e 17.530 mulheres. (2014, INCA). Sendo mais prevalente em idades mais avançadas e risco crescente com o aumento da idade, sendo raro em indivíduos mais jovens que 40 anos. Com incidência maior em países industrializados e em zonas urbanas. Em 2011 no Brasil, ocorreram 14.016 mortes de pacientes diagnosticados com câncer colorretal, tendo como causa de morte o câncer colorretal ou complicações do mesmo, sendo 6.818 homens e 7.198 mulheres (2011 – SIM).

Nos últimos anos, a evolução na condução/ tratamento do câncer colorretal evoluiu, tanto com avanços na técnica cirúrgica e como terapias pré e pós-operatória. Pesquisas a seu respeito iniciaram, principalmente, a partir da década de oitenta, na quais somente a terapêutica cirúrgica era o tratamento padrão em qualquer estágio da CCR. (CAMPOS *et al.*, 2012). Trabalhos iniciados em 1975 pela *Gastrointestinal Tumor Study Group*, já demonstravam que o uso de QT e RT tem nível de significância elevada com redução da taxa de recidiva loco-regional e aumento da sobrevida da doença. (GTSG, 1988). Além disso, outros trabalhos realizados pela *National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project* demonstraram não somente a importância de QT ou RT, mas sim, a importância da junção dessas duas formas terapêuticas, a quimiorradiação (QRT) pós-operatória, que obtiveram redução da incidência de recidiva nos cinco anos de seguimento da doença. (NSABP, 2000).

Mesmo com os bons resultados significativos nos EUA, tendo em vista o controle loco-regional da doença, na Europa, a *Stockholm Colorectal Cancer Study Group*, iniciou

pesquisas randomizando 849 pacientes com câncer retal ressecável e os expondo ao tratamento cirúrgico isolado e à terapia neoadjuvante com cirurgia. Como resultado, o grupo europeu não registrou nenhuma diferença na sobrevida, porém houve uma redução significativa na recidiva pélvica entre os pacientes irradiados em todos os estádios, e para este mesmo grupo obteve um aumento do intervalo de recidiva local ou metástases à distância, entretanto apresentaram maior morbidade precoce. (STOCKHOLM I, 1995). Com o intuito de diminuir complicações precoces, como: tromboembolismo venoso, fistulas pós-operatórias, obstrução intestinal e fraturas pélvico-femorais (HOLM, 1996), estudos suecos reuniram mais de mil pacientes com menos de oitenta anos com câncer retal ressecável e os analisou em várias épocas, a partir de uma modificação da técnica e do volume de tecido exposto à terapia de QTR de curto curso, demonstrou que no grupo de pacientes submetidos à cirurgia e a neoadjuvância, houve aumento da sobrevida global e a redução do risco de recidiva local, sem aumento da mortalidade relacionada à RT. (*Swedish Rectal Cancer Trial*, 1997-2005).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar revisão científica da literatura sobre a condução terapêutica neoadjuvante do Câncer Retal.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Fornecer aos profissionais de saúde informações atualizadas sobre o tratamento do câncer colorretal, a fim de melhorar o perfil de morbi-mortalidade;

Apresentar situações/condições que necessitam de melhor aprofundamento para condução correta dos casos;

Demonstrar a necessidade de expor menos os pacientes a procedimentos que os coloquem em risco sem necessidade.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 EPIDEMIOLOGIA

O câncer colorretal, uma das neoplasias malignas mais frequentes no ocidente, é considerado a terceira causa mais comum de câncer no mundo e a segunda causa de incidência e mortalidade em ambos os sexos nos Estados Unidos. (INCA, 2014). No Brasil, ele representa a quinta neoplasia mais diagnosticada e a quarta causa de óbitos, sendo que cerca de metade dos pacientes morre em menos de cinco anos, após o tratamento. (Fortes RC *et al.*, 2007). A estimativa de casos novos no Brasil para o ano de 2014 é de 32.600, sendo 15.070 homens e 17.530 mulheres (INCA, 2014). Em 2011, o número de mortes por essa afecção representou 14.016; sendo 6.818 homens e 7.198 mulheres, sendo mais prevalente em idades mais avançadas e risco crescente com o aumento da idade, sendo raro em indivíduos mais jovens que 40 anos. (INCA, 2011).

Mais de 90% dos cânceres de cólon e reto ocorrem em indivíduos com idade superior a 50 anos, e 75% atingem indivíduos sem outros fatores de risco além da idade. As síndromes de câncer colorretal hereditário, polipose adenomatosa familiar e síndrome de Lynch significam somente 1% a 3% dos casos, sendo que 10% a 30% dos casos são secundários à predisposição hereditária. (Fortes RC *et al.*, 2007). Contudo, O tumor de reto maligno era a forma dominante da doença, de forma que era de conhecimento popular a necessidade de uma colostomia para o tratamento do câncer colorretal. Isso gerou maior dificuldade de mais diagnósticos, isso porque, pacientes, com medo de estomas intestinais, não procuravam médicos, e obviamente quando a presença médica era emergente o quadro da doença já se apresentava mais avançado e até mesmo, incurável. Há pouco tempo, pensava-se que 50% dos cânceres colorretais eram identificados pelo toque retal, e que dois terços dos casos seriam identificados na retossigmoidoscopia rígida ou flexível de 25 cm, ou seja, a maioria dos casos seriam identificados simplesmente na consulta ambulatorial com anamnese, exame físico completo e exame proctológico que consiste em: inspeção estática e dinâmica da região anal, toque retal, anoscopia e retossigomoidoscopia rígida ou flexível. Contudo, à medida que a incidência do câncer retal diminuía, ocorria o aumento dos casos de câncer de cólon sigmoide e cólon direito. A sucessão disso foi uma mudança no padrão de triagem – *screening* e diagnósticos - e tratamento cirúrgico, e concomitantemente a

quantidade de colostomias diminuiu. Atualmente, menos de 10% dos pacientes com tumores colorretais necessitarão de uma ostomia colônica permanente. No ano de 2006, menos de dois terços da totalidade de tumores colorretal estão ao alcance do retossigmoidoscópio flexível de 60 cm. (BERMUDEZ e BUESS, 2006).

A incidência do câncer colorretal apresenta padrões bastante diferenciados entre os países, o que sugere uma forte influência de fatores ambientais e estilo de vida. No sudeste e sul do Brasil há maior quantidade de casos relatos do que no Norte e Nordeste, isso significa que há diferença em padrões dietético, socioeconômico e confirma o fato de que a doença é mais relatada em regiões mais urbanas. Todavia, vale ressaltar também que nestas regiões brasileiras de maior índice da afecção, além de maior informação, os métodos diagnósticos estão mais presentes e a procura por consulta médica pela população é maior. (Fortes RC *et al.*, 2007).

## 3.2 HIPÓTESES ETIOLÓGICAS

Mesmo com o desconhecimento do processo básico de envolvido no surgimento no câncer colorretal, há a descrição de fatores relacionados ao seu desenvolvimento.

### 3.2.1 Hábitos de vida

A incidência do câncer colorretal apresenta padrões bastante diferenciados entre as distintas regiões mundiais, o que sugere uma forte influência de fatores locais. Essa distinção pode ser observada de forma semelhante no Brasil, onde as regiões Sul e Sudeste apresentam elevada incidência dessa neoplasia em relação às regiões Norte e Nordeste, possivelmente em consequência de diferenças nos padrões dietéticos e no desenvolvimento socioeconômico. O desenvolvimento de várias formas de câncer resulta da interação entre fatores endógenos e ambientais, destacando-se a dieta que, quando inadequada, representa cerca de 35% dos diversos tipos de câncer. Outros fatores incluem o etilismo, o tabagismo, a obesidade, a inatividade física e a exposição a determinados agentes viróticos, bacterianos e parasitários, além do contato freqüente com algumas substâncias carcinogênicas. (Fortes RC *et al.*, 2007).

A etiologia de mais de 50 % dos CCR estão relacionadas a dieta. (Andersen, *et al.*, 2012). Estudos Americanos demonstraram a relação do estilo de vida com adenomas e pólipos que poderiam vir a se tornar doenças malignas. Como exemplos, a ingestão rotineira de carne com baixo teor de gordura quando jovem está relacionada a baixo risco na formação de adenomas colorretais na vida adulto e outro fator protetor é a ingestão elevada de fibras. (Nimptsch, *et al.*, 2013; Andersen, *et al.*, 2012). Contudo, nenhum desses estudos confirma que a alimentação rica em gordura e pobre em fibras seja, de fato, um fator de risco para formação de adenomas ou pólipos.

### **3.2.2 Pólipos**

Existem diversas evidências que mostram a correlação adenoma-carcinoma, sem qualquer dúvida entre muitos patologistas sobre essa sequência, isso porque durante o exame histológico do pólipo biopsiado, seja na colonoscopia ou na cirurgia, há a evidência da transição tecidual para um processo de malignização, ou seja, num mesmo campo visual é possível identificar células benignas, em diferenciação para malignas. (Burnett-Hartman AN, *et al.*, 2013).

### **3.2.3 Doença inflamatória intestinal**

Outro fator comprovado é a associação entre CCR e retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI). Os principais determinantes são a extensão da doença e o seu tempo de duração. A doença disseminada para todo o cólon aumenta em 5-15% o risco para CCR se comparada à população, há elevação do risco quando está limitada ao cólon esquerdo, porém não há quando se tem somente proctite. (CAMPOS *et al.*, 2012).

O risco de CCR em RCUI aumenta oito a dez anos após o diagnóstico de pancolite é realizado, de maneira que quando esses pacientes alcançam quarenta anos de doença o risco sobe para 30%. (CAMPOS *et al.*, 2012).

### **3.2.4 Fatores genéticos**

De fato a herança familiar está associada à existência de dois complicadores genéticos envolvidos na formação do câncer colorretal. Sendo um deles a Polipose Adenomatosa Familiar, a qual a mudança genética determina a ocorrência do tumor originado em adenomas na mucosa colônica, sendo muitas dessas famílias hoje identificadas e

acompanhadas por serviços de Coloproctologia. O outro complicador se remete ao câncer colorretal não-polipóide hereditário, o qual a alteração genômica permite identificar indivíduos de mesma origem familiar que maior propensão à moléstia. Todavia, estudos comprovam que há fatores genéticos que se comportam melhor na presença do câncer que outros, a proporcionar melhor sobrevida mesmo após o diagnóstico do câncer. (Morris, EJ; *et al.* 2013).

### 3.2.5 Irradiação

Pacientes que se submetem a tratamento radioterápico, na região pélvica, sofrem alterações no reto e no colo, e com isso aumentam o risco de desenvolver neoplasias nesses órgãos que sofreram alterações. (SAAD SS, *et al.*, 2004).

### 3.2.6 Ureterossigmoidostomia

Quando pacientes é submetido a uma cistectomia total, mesmo não sendo a via preferencial de anastomose de ureteres ao sigmoide, indivíduos portadores desse tipo de derivação estão mais propensos a ter CCR. (SAAD SS, *et al.*, 2004).

## 3.3 PÓLIPOS COLORRETAIS

O pólipó é uma elevação na superfície da mucosa, como qualquer massa que se projeta para o lúmen intestinal, que pode ser uma neoplasia benigna ou maligna. Podem ser classificados em: pediculados – quando há um pedículo unindo o pólipó à parede intestinal – ou sésseis – que crescem junto com a parede do intestino - quanto ao tamanho, são ditos como grandes aqueles com mais de 20 mm, pequenos com até 10 mm e micropólipos são aqueles com menos de 5 mm; quanto a sua origem podem ser originados do epitélio ou não. (CAMPOS *et al.*, 2012).

Os pólipos não epiteliais são aqueles que se projetam a partir de camadas mais profundas, como: os lipomas, tumores estromais, o linfoma, entre outros. Já os epiteliais podem ser classificados em neoplásicos – dentre esses: adenomas, adenocarcinoma e os carcinóides – e em não neoplásicos – dentre esses: os inflamatórios, os linfóides, os hiperplásicos e os hamartomas. (Averbach M; Zanoni ECA; *et al.*, 2003).



Em sua maioria os pólipos não demonstram nenhuma sintomatologia, principalmente quando únicos e/ou pequenos - <1 cm -, sendo algumas vezes diagnosticados como “achados do exame” na propedêutica coloproctológica rotineira. Quando há o aparecimento de sintomas a eliminação de sangue pelo ânus é o mais comum e pode ocorrer tanto na forma de hematoquezia ou enterorragia, em sua maioria pouco volumosa, e dependendo da localização dessa lesão pode apresentar características diferentes, como sangue vermelho rutilante ou mesmo em forma de coágulo, e geralmente esses sintomas estão mais correlacionados com pólipos hiperplásicos do reto, mas podem aparecer, eventualmente, em pólipos > 1 cm. Em consequência desse sangramento oculto a fezes, cronicamente, pode levar o paciente a apresentar anemia ferropriva. Outros sintomas como suboclusão intestinal, massa tumoral palpável – “tumor fantasma” – e alteração dos hábitos intestinais, podem ser causados por pólipos de maior tamanho. Os adenomas vilosos do reto de grandes proporções apresentam mucorreia intensa, e o paciente pode apresentar a Síndrome hipersecretora, a qual cursa com perda de líquido mucoso e potássio. E nos casos de indivíduos portadores de pólipos com características neoplásicas o paciente pode cursar com outras manifestações sistêmicas e extraintestinais. (CAMPOS *et al*, 2012).

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é uma doença epitelial, na qual os indivíduos podem vir a apresentar centenas ou milhares de pólipos adenomatosos em reto e cólon. Cerca de 30% dos portadores de adenomas possuem a questão da hereditariedade, desses com herança familiar 100% evoluirão com CCR, caso não sejam tratados. (CAMPOS *et al*, 2012).

Os adenomas são considerados os mais importantes pólipos intestinais, afinal são os mais associados à lesão pré-cancerosa. Em relação à arquitetura dos adenomas eles podem ser classificados em três tipos tubular – menos de 20% - tubuloviloso – 20 a 80% - e viloso – mais de 80%-, e em relação às atipias a classificação é decorrente ao grau de displasia. Essas alterações variam em graus; leve, moderada e severa ou em baixo ou alto grau. Na leve ou de baixo grau a polaridade celular é preservada, porém com núcleos ligeiramente modificados. Já na severa ou de alto grau, representantes de 2% dos adenomas, não há possibilidades de identificação da polaridade, os núcleos se encontram muito diferenciados e, ainda, apresentam perfil de divisão celular elevado. Todavia, para diferenciação entre graus moderado e severo, a maioria dos estudos intitulam que severa, somente, quando há alteração em pelo menos três criptas. Porém

após o consenso de Viena de 2002 adenoma e displasia foram substituídos por Neoplasia intraepitelial (NIE), e foi extinta a classificação em três tipos, a deixar apenas baixo e alto grau. (CAMPOS *et al*, 2012).

A caracterização de um carcinoma invasivo encontrado em um adenoma dependerá do tamanho e do tipo histológico apresentado pelo pólipo. A terapia do pólipo adenomatoso ou viloso é a sua remoção, geralmente, realizada durante a colonoscopia. Quando pediculados são laçados por uma alça e removidos, porém quando sésseis há a necessidade de injeção salina para melhor exposição do pólipo e da mucosa, evitando assim que ocorra perfuração. E após sua exérese, esse material deve ser enviado para histopatologia. (CAMPOS *et al*, 2012).

Em 1985, Haggitt propôs a seguinte classificação para pólipos pediculados com adenocarcinoma (HAGGITT apud CAMPOS *et al*, 2012): (Figura 1)

- Nível 0: Carcinoma intramucoso ou *in situ*.
- Nível 1: Carcinoma ultrapassando a muscular da mucosa até a submucosa limitado à cabeça do pólipo.
- Nível 2: Invasão até o colo do pólipo.
- Nível 3: Invasão de qualquer nível do pedículo do pólipo.
- Nível 4: Invasão da submucosa intestinal sem invadir a muscular própria da parede intestinal.

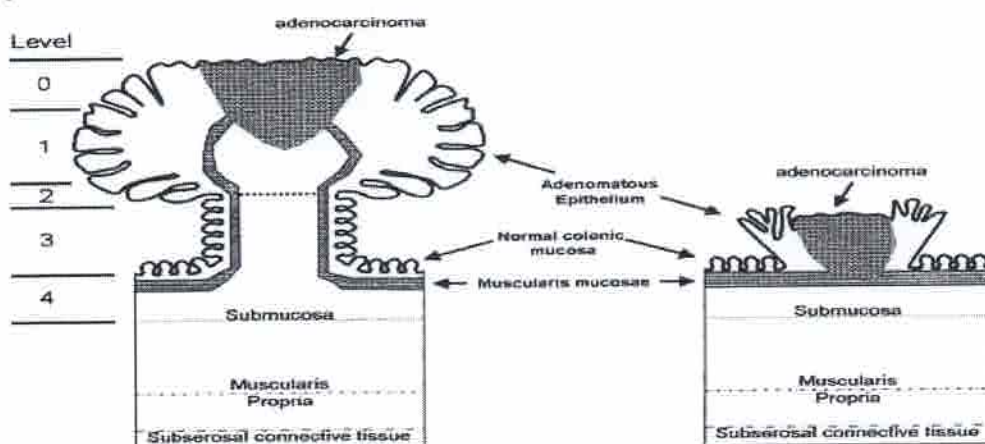


Figura 1 – Demonstração ilustrativa da Classificação de Haggitt

Fonte: Ramirez M, et al; **Management of the Malignant Polyp** (2008).

Kudo, em 1993, estratificou a profundidade de invasão da submucosa (KUDO apud CAMPOS *et al*, 2012): (Figura 2).

- SM1: Invasão do terço superior da submucosa.

- SM2: Invasão do terço médio da submucosa.
- SM3: Invasão do terço inferior da submucosa.

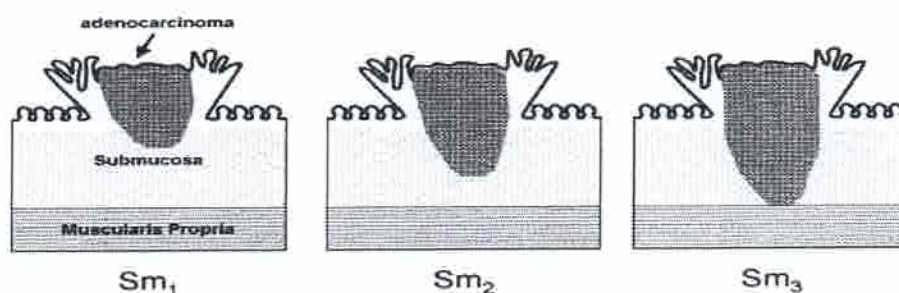


Figura 2 – Demonstração ilustrativa da Classificação de Kudo

Fonte: Ramirez M, et al; *Management of the Malignant Polyp* (2008).

O carcinoma invasivo caracteriza-se somente quando células malignas invadem a submucosa do pólipó, seja ele sésil ou pediculado. Assim há possibilidade de se espalhar por camadas mais profundas da parede colônica ou linfonodal. Em contrapartida, quando a lesão se restringe a mucosa o risco de metástase não existe. Quando ocorre em lesões sésseis ou na doença inflamatória intestinal, deve considerado como carcinoma invasivo que compromete mucosa colônica, nível 4 de *Haggitt*, com risco de 10% de comprometimento linfonodal loco-regional. O risco cresce nos carcinomas indiferenciados, com invasão linfática ou venosa, necessitando de excisão local. Nas lesões pediculadas envolvendo a cabeça do pólipó – nível 1 de *Haggitt* -, junção da lesão com o pedículo – nível 2 de *Haggitt* – ou o pedículo – nível 3 de *Haggitt* -, a terapêutica é a polipectomia completa, contudo, ao atingir o nível 4 de *Haggitt*, onde há risco de metástases, o mais indicado é tratar como o pólipó sésil. (CAMPOS *et al*, 2012).

A polipose hiperplásica é a mais comum, mas costumam ter tamanho reduzido, compostos de células demonstrando maturação e hiperplasia, esses pólipos diminutos são considerados de natureza benigna sem potencial de malignização. Possuem aparência serrilhada e pode haver alterações adenomatosas. Noventa por cento possui menos que 3 mm, em geral não são considerados portadores de pontencial malignizante. Contudo, estudos recentes apontam que essas lesões são mais complexas do que se pensa e sugerem que algumas fazem parte da carcinogênese dos tumores esporádicos, principalmente, no cólon direito. Por esse motivo devem ser excisados para histopatologia. (CAMPOS *et al*, 2012).

### 3.4 SEQUÊNCIA ADENOMA-CARCINOMA

É processo pelo qual a maioria dos carcinomas colorretais se desenvolve. A evidência mais direta da sequência adenoma-carcinoma é a demonstração dos estágios de evolução da malignidade: epitélio normal, tecido adenomatoso, atipia e invasão franca. Nas colonoscopias com polipectomia, 4 a 5% dos pólipos demonstram fatores do carcinoma invasivo. (CAMPOS *et al*, 2012).

Como já descrito anteriormente, não somente o tipo histológico do pólipo se relaciona com maior risco de malignização, mas também o seu tamanho. Pólipos maiores tem mais chance de evoluírem para neoplasias. Ao levar em consideração o tipo histológico com o tamanho, adenomas tubulares menores que 10 mm tem 5% de chance de se tornarem câncer, enquanto os maiores que 20 mm tem o risco aumentado para 35%. Tendo em vista um adenoma viloso estudos informam que a chance de conter células cancerígenas é de 50%. (CAMPOS *et al*, 2012).

É comum relatos de patologistas a respeito do caráter citológico da histopatologia dessas peças, pois encontram frequentemente a presença de tecido adenomatoso benigno residual na maioria dos CCR invasivos, isso é mais um indicativo dessa sequência. O inverso também é observado, em pólipos benignos mais volumosos constata-se a presença de células em processo de divisão, dentre essas se encontra células de perfil maligno. (FRY *et al*, 2012).

Os estudos da biologia molecular demonstraram que tumores colorretais surgem a partir de um acúmulo sequencial de 4 a 5 mutações genéticas diferentes, não sendo um somatório ordenado, mas sim uma combinação de alterações. (CAMPOS *et al*, 2012).

Populações expostas a risco elevado de CCR também apresentam alta prevalência de pólipos colorretais. Como já dito antes, a PAF promoveu câncer em 100% dos indivíduos que não foram tratados. Os adenomas que caracterizadores dessa síndrome são histologicamente semelhantes aos causadores de adenomas esporádicos. O pico da incidência para os achados de pólipos colorretais benignos é aos 50 anos de idade, e o para desenvolvimento de CCR é de 60 anos de idade. Essa informação sugere um espaço temporal de 10 anos para a progressão da doença, pólipo adenomatoso para câncer. Estima-se que uma lesão de 10 mm tem o risco de câncer de 2,5% em 5 anos, 8% em 10 anos e 24% em 20 anos. (FRY *et al*, 2012).

O CCR surge em uma progressão em estádios. Células colônicas perdem sua progressão normal para a maturidade e a morte celular, continuação tecidual há a divisão de células e formação de novas, e a partir de mutações na divisão ocorre uma proliferação celular desordenada, e por consequência acumulam no lúmen do intestino como um pólip. Com a multiplicação celular descontrolada, as células iniciam o processo de extensão através da camada muscular da mucosa, formando assim um carcinoma invasivo. A carcinogênese funciona com uma sequência ordenada, iniciada pela formação do pólip, invasão da muscular da mucosa, do tecido pericólico, linfonodos, findando com metástases à distância. (FRY *et al*, 2012).

### 3.5 DIAGNÓSTICO DOS PÓLIPOS COLORRETAIS

BIBLIOTECA - EMESCAM

O adenoma colorretal representa uma condição de lesão pré-cancerígena para o CCR, por isso identificá-lo precocemente permitirá melhor prognóstico e melhor chance de cura para os pacientes acometidos. Contudo, a detecção precoce do pólip é dificultada, principalmente, pela clínica da lesão, que muitas vezes se apresenta assintomática e incerta. Como alternativa para tentar diagnosticar mais casos em estágios iniciais e evitar a evolução da doença, se demonstrou necessária realização de rastreamento da neoplasia colorretal mesmo em indivíduos assintomáticos. E o diagnóstico anatomopatológico é que vai ditar o manejo clínico dos pacientes com lesões colorretais, sejam pólipos ou carcinomas invasivos. Assim, a precisão diagnóstica, isto é, mesmos achados levando a um mesmo diagnóstico, é necessário para que se possa oferecer a melhor opção terapêutica. (CERATO *et al*, 2007).

A alta incidência do CCR e a diferença nos resultados do tratamento, de acordo com o estágio da doença, justificam os esforços para detecção precoce e de seu rastreamento em população considerada de risco para a doença. Por rastreamento entende-se a aplicação de provas simples, de fácil execução em grande massa populacional, com o objetivo de selecionar indivíduos que, ainda que assintomáticos, devem submeter-se a métodos mais específicos e de maior complexidade para a possível detecção de adenomas e de câncer precoce. O objetivo do rastreamento não é diagnosticar mais pólipos ou mais lesões planas, porém diminuir a mortalidade por CCR na população alvo do rastreamento em relação a uma população-controle não-rastreada (HABR-GAMA, 2005).

Atualmente, os recursos de exame direto e objetivo do intestino grosso representam os melhores instrumentos diagnósticos dos pólipos e para a identificação de suas características morfológicas. Entre eles, a retossigmoidoscopia tem se demonstrado bastante apropriada para a detecção de pólipos em pacientes de 55 a 64 anos de idade, embora restrita ao limite natural e óbvio de sua potencialidade, portanto ela não alcança toda a extensão dos segmentos colônicos. O que a torna um métodos quase rotineiro e de ampla aplicação, isso porque pode ser aplicado ambulatorialmente, até mesmo sem preparo intestinal prévio. Vários estudos foram realizados tanto para o rastreamento de indivíduos assintomáticos, quanto para acompanhamento de pacientes portadores de neoplasias intestinais prévias. (ATKIN WS, *et al*, 2010). A presença do adenoma com 10 mm ou maiores, ou 4 ou mais adenomas na colonoscopia representa preditores importantes para recorrência desse tipo de lesão. (JEG *et al*, 2013).

Como resultado de avaliações epidemiológicas e de genética molecular, o rastreamento deve ser realizado de forma individualizada, de acordo com a estimativa de risco para a neoplasia que o indivíduo apresenta. Pacientes com idade superior a 50 anos e sem outros fatores de risco para CCR geralmente integram a população de baixo risco, (Quadro 1); pacientes com história familiar de CCR em um ou mais parentes de primeiro grau, história pessoal de pólipo maior do que um centímetro ou múltiplos pólipos de qualquer tamanho e os indivíduos com antecedente pessoal de CCR tratado com intenção curativa, podem ser classificados como de risco moderado, (Quadro 1); e os indivíduos com história familiar de CCR hereditário na forma de PAF (polipose adenomatosa familiar) ou HNPCC (câncer colorretal hereditário sem polipose), ou com diagnóstico de doença inflamatória intestinal na forma da pancolite ou colite esquerda geralmente são classificados como de alto risco (Quadro 1) para desenvolver CCR. (HABR-GAMA, 2005).

O protocolo de rastreamento para o câncer do intestino mais utilizado para população de risco baixo e moderado é a realização anual da pesquisa de sangue oculto nas fezes, seguida pela colonoscopia ou retossigmoidoscopia nos indivíduos com resultado positivo. As evidências científicas até o momento apontam a idade a partir dos 50 anos para o início do rastreamento para o câncer do intestino com pesquisa de sangue oculto nas fezes. Estudo de meta-análise demonstrou que o teste de pesquisa de sangue oculto nas fezes, repetição anual e seguimento, reduziu o risco de CCR de 16%. A

colonoscopia é o método padrão-ouro para o diagnóstico precoce e prevenção. A polipectomia endoscópica reduz a incidência do CCR de até 90% e de morte de até 100%. Deve ser o primeiro exame a ser feito nos indivíduos de alto risco para câncer a partir dos 40 anos, e como rotina nos de risco moderado portadores de resultados positivos de pesquisa de sangue oculto. (HABR-GAMA, 2005).

O índice diagnóstico de uma indicação de colonoscopia é a relação entre os achados significativos e o número de colonoscopias solicitadas para cada indicação. que as colonoscopias com indicação apropriada possuem índice diagnóstico de 40 a 45%, enquanto as com indicação inapropriada apresentam índice diagnóstico de apenas 15 a 20%. Assim, sintomas abdominais vagos sem indícios de sangramento, incontinência e constipação crônica são indicações com baixo índice diagnóstico. (BATISTA, *et al*, 2011).

Entretanto, apesar da importância da prevenção e do diagnóstico precoce do CCR, são bem reconhecidas as dificuldades inerentes à realidade brasileira relacionada às condições socioeconômicas desfavoráveis, desconhecimento da população sobre este tipo de câncer, dificuldade ou mesmo falta de acesso ao sistema de saúde e insuficiente disponibilidade diagnóstica. Esta realidade é responsável pelo atraso do diagnóstico e o tratamento de lesões, em geral em estádios avançados, que são mais complexos e demandam internações prolongadas. (HABR-GAMA, 2005).

Grau de risco	Qualificação do caso	Prevenção e controle do CCR
Risco básico	A partir dos 50 anos de idade	Inicia rastreamento aos 50 anos
Risco moderado	História de adenomas isolados (ver agravantes patológicos)	Pesquisa de sangue oculto anual e colonoscopia em 3 ou 5 anos, de acordo com os achados em cada avaliação
	História familiar de parentesco em 1º grau com neoplasia intestinal	Rastreamento por colonoscopia; inicia-se com 5 anos a menos que a idade do familiar envolvido
	Retocolite ulcerativa ou doença de Crohn de longa duração	Colonoscopia a cada 2 anos, a partir de 8 a 10 anos de doença
Risco alto	PAF e outras adenomatosas	Retossigmoidoscopia flexível na adolescência
	Síndrome de Lynch (HNPCC)	Colonoscopia na 3ª ou 4ª década de vida, repetida a cada 2 anos

Quadro 1 – Níveis de risco do câncer colorretal e Condutas

Fonte: BEMVENUTI e PROLLA (2006).

### 3.6 TRATAMENTO DOS PÓLIPOS COLORRETAIS

Desde 1969, a polipectomia via endoscópica tornou-se o principal método diagnóstico e terapêutico para lesões polipóides colorretais. Permite a identificação precoce de lesões em pessoas de grupos de risco, investiga os sinais e sintomas (dor abdominal, sangramento digestivo, alteração do hábito intestinal, diarreia crônica, anemia, massas abdominais), visualiza a mucosa do íleo terminal, cólons, reto e faz a análise macroscópica das lesões encontradas. Com procedimento também é possível realizar procedimentos como biópsia, polipectomia, hemostasia, mucosectomia, dilatação de estenose, colocação de prótese, descompressão colônica em dilatação aguda e tatuagem de lesões para futura revisão endoscópica ou cirurgia. Além disso, permite reduzir a incidência do CCR por meio de polipectomias. (BATISTA, *et al*, 2011).

Tal procedimento se tornou padrão ouro para prevenção efetiva do CCR. Para realização do procedimento é necessário que o examinador seja capacitado, ou seja, tenha conhecimento não somente das técnicas de ressecção, mas também do manuseio correto do material. (CAMPOS *et al*, 2012).

#### 3.6.1 Polipectomia Colonoscópica

##### 3.6.1.1 Colonoscópios

Tanto endoscópios de um ou dois canais de vários componentes estão disponíveis para a colonoscopia terapêutica. Uma vantagem dos de canal duplo é que um pode ser usado para sucção e passagem de pinças para biópsias e outro pode ser utilizado para inserção do *snare*. A desvantagem deles é a largura que é maior que os de um canal, tornando-os menos flexíveis e mais dolorosos a manipulação. Ou seja, em cólons onde o sigmoide é muito redundante é mais fácil e mais cômodo utilizar os de apenas um canal. Com a possibilidade de colonoscópios com maior definição de imagem, mais lesões, que passavam despercebidas, hoje podem ser identificadas e biopsiadas com mais acurácia. Com intuito de melhorar ainda mais a sensibilidade do exame, criou-se colonoscópios com terceiro olho, de forma que nas flexuras muito anguladas de difícil visualização



esse instrumento pode ser utilizado. Além disso, a cromoendoscopia virtual, infusão de água durante o exame facilitaram melhor visualização e demarcação de áreas de lesão. Essas inovações pretendem diminuir o tempo do exame, porém sem diminuir a eficácia e acurácia, mas sim aumentá-las. (DIK VK et al, 2014)

### 3.6.1.2 Instrumentos acessórios

Há uma variedade de instrumentos acessórios de diversas marcas, porém com funções semelhantes, que são necessários para polipectomias. Eles incluem *snares* diatérmicos de alta frequência, recuperadores de pólipos, pinças de biópsia, *hot biopsy*, agulhas injetoras, *endoloops* e cliques. (CAMPOS et al, 2012).

### 3.6.1.3 Abordagem em Pólipos Pequenos

São pólipos com menos de 10 mm de diâmetro e diminutos menores que 5 mm. Eles significam 90% das lesões retiradas durante a colonoscopia. Trabalhos mostram que 70% dos pólipos pequenos apresentam componente adenomatoso, por esse motivo devem ser ressecados completamente. (CAMPOS et al, 2012).

Não existe uma diretriz que normatize as técnicas, a escolha deve ser individualizada e deve preencher todos os critérios técnicos de uma ressecção ideal, ou seja, a retirar a lesão completamente, enviando o material para histopatologia, a causar o menor dano possível à parede colônica e apresentar baixos índices de morbidade. (CAMPOS et al, 2012).

Conforme pesquisa do *American College of Gastroenterology*, observou-se uma uniformidade de 95% para realização de biópsias a frio em lesões diminutas com 1 a 3mm de diâmetro. Ainda neste mesmo estudo, não houve consenso para pólipos de 4 a 6mm, com indicações divididas entre biópsia a frio, corrente elétrica e alças diatérmicas. Já para lesões de 7 a 9mm a utilização de alça de polipectomia a frio ou corrente de coagulação. (CAMPOS et al, 2012).

Para a realização da biópsia a frio com pinça é necessário posicionar a lesão às 5 horas perante o colonoscópio, exteriorização da pinça, abertura da lesão abrangendo todo diâmetro do pólipo seguido por rápida tração, e rotineiramente revisar o leito, para observação de possível sangramento. Uma das principais vantagens desse tipo de

tratamento é o baixo índice de complicação se realizada corretamente. (CAMPOS *et al*, 2012).

Para abordagem de pólipos maiores que 3mm e menores que 8mm pode se utilizar da alça a frio, pois é considerada mais segura e efetiva. A técnica consiste em posicionar a lesão às 5 horas perante o colonoscópio, exteriorização da alça perante a lesão, abertura da alça e apreensão tecidual, e os passos seguintes são secção e aspiração através do canal de biópsias. (CAMPOS *et al*, 2012).

Para abordagem em pólipos pediculados de 5 até 10 mm e sésseis maiores que 8mm, recomenda-se a exérese através da alça de polipectomia diatérmica. Diferentemente da alça a frio, neste caso usa-se o eletrocautério, é necessário tomar cuidados para evitar possíveis complicações, para isso, a conduta é não abranger a mucosa adjacente ao pólipo, tracionar a lesão no sentido de se criar uma tenda, afastar a lesão da parede colônica contralateral. (CAMPOS *et al*, 2012).

#### **3.6.1.4 Abordagem de Grandes Pólipos Pediculados**

Para o tratamento em pólipos grandes e pediculados a técnica deve ser a de uma alça de polipectomia com corrente exclusiva de coagulação, o principal cuidado da técnica é laçar o pedículo em sua porção média, isso porque, em caso de sangramento ele poderá ser cauterizado novamente. (CAMPOS *et al*, 2012).

Em casos onde os pedículos são calibrosos e curtos com diâmetro maior que 10mm ou em pacientes com distúrbios de coagulação, o ideal é adotar uma técnica profilática. Para isso, pode se utilizar injetoterapia – injeção de solução de adrenalina na base do pedículo -, ou *hemoclips* – podem ser utilizados antes ou depois da polipectomia - ou alças monofilamentares de *nylon - endoloops*, de efeito mecânico de isquemia da superfície do pólipo. (CAMPOS *et al*, 2012).

Pólipos gigantes devem ser abordados com fatiamento da sua porção cefálica, hemostasia do pedículo e encaminhamento para citologia em frascos separados. (CAMPOS *et al*, 2012).

### 3.6.1.5 Abordagem de Grandes Pólipos Sésseis

São considerados Grandes Pólipos Sésseis todas as lesões que apresentam seu maior diâmetro superior a 10 mm. Pólipos dessa classificação com diâmetro entre 10 e 20 mm devem ser ressecados em monobloco por meio da alça de polipectomia diatérmica. Já lesões maiores que 20 mm devem ser ressecadas pela técnica de *piecemeal* ou fatiamento, associada à injeção salina para elevação do pólipo, a fim de diminuir risco de perfuração da parede. O *piecemeal* pode ser realizado em uma sessão ou em mais sessões, e quando há necessidade de mais sessões não devem ultrapassar 4 semanas de intervalo. (CAMPOS, *et al*, 2012).

São consideradas contraindicações para polipectomia desse tipo de lesão, aquelas que apresentam superfície ulcerada, e lesões que não se elevem à tentativa de injeção de solução na submucosa. (CAMPOS, *et al*, 2012).

### 3.6.1.6 Complicações

As complicações clássicas das polipectomias se resumem em perfuração, sangramento e a síndrome pós-polipectomia. (CAMPOS, *et al*, 2012).

A perfuração do cólon ocorre numa estatística de 1 caso a cada 100 polipectomias, e está relacionada às características do pólipo – tamanho, conformação sésil e localização proximal. O quadro clínico consiste em dor abdominal, febre, elevação de leucócitos com desvio à esquerda e sinais de peritonismo. Grandes perfurações devem ser abordadas nas primeiras horas após colonoscopia através de cirurgia. Já perfurações menores que 10 a 15 mm podem ser contornadas com o uso de cliques ou *loops*. (CAMPOS, *et al*, 2012).

Sangramentos são as complicações mais comuns na polipectomia. O risco se relaciona com o tamanho da lesão polipoide, com a forma, técnica utilizada e o estado de coagulação do paciente. Podem ser classificação como imediatos ou tardios. A imediata ocorre em 1,5% dos procedimentos, a hemostasia pode ser realizada com aplicação de pressão no pedículo residual por 5 minutos – nos pólipos pediculados- e para os sésseis pode ser utilizar adrenalina 1:10.000, hemoclipes, leve pressão com a pinça quente e, para casos de porcejamento, pode se utilizar da aplicação de plasma de argônio. Tendo

em vista os sangramentos tardios, tem possibilidade de ocorrer em até 29 dias da polipectomia, o risco aumenta em 9% para cada 1 mm a mais de diâmetro do pólipó. (CAMPOS, *et al*, 2012).

A síndrome pós-polipectomia resulta da queimadura transmural do cólon sem ocorrência de perfuração. É a segunda maior complicação da polipectomia. Ocorre principalmente após o tratamento de pólipos sésseis maiores que 20 mm em que a intensidade e a duração da corrente causam injúria térmica ou nos casos de ressecção inadvertida da mucosa adjacente normal. O quadro clínico se compreende de dor, febre, elevação de leucócitos e palpação dolorosa localizada, inicia-se nas primeiras 12 horas e pode prolongar até os primeiros cinco dias. Para o tratamento é necessário antibioticoterapia, jejum e hidratação venosa, estendendo-se até melhora da dor e normatização dos leucócitos. (CAMPOS, *et al*, 2012).

### **3.6.1.7 Resultados das Polipectomias**

Estima-se que 25-30% dos pacientes assintomáticos submetidos à colonoscopia com 50 anos apresentem adenomas. Estudos da *Nacional Polyp Study* evidenciaram diminuição da incidência de CCR em 76 a 90% dos pacientes submetidos a polipectomia como resultado do rastreamento da população. E por extensão isso gera impacto na mortalidade. (*National Polyp Study*, 2009).

### **3.6.1.8 Acompanhamento Pós-polipectomia**

O risco de recorrência de adenomas parece elevado na presença de mais de três adenomas na colonoscopia inicial, pólipó adenomatoso >10 mm, histologia vilosa (>75% de componente viloso), displasia de alto grau e pólipó maligno. (CAMPOS *et al*, 2012).

Segundo a *Gastroenterological Association Institute* sugere-se para pacientes sem outros fatores de risco para câncer colorretal, exceto a presença de pólipos intestinais ressecados, as seguintes recomendações: (1) pacientes com pólipos hiperplásicos, especialmente retais, sejam considerados como tendo colonoscopia normal; (2) pacientes com até dois adenomas menores que 10 mm ou com displasia de baixo grau sejam reexaminados em 5 anos ou mais; (3) pacientes com três ou mais adenomas ou,

pelo menos um deles maior de 10 mm ou com componente viloso ou displasia de alto grau, sejam submetidos a nova colonoscopia em 3 anos, desde que todos os pólipos tenham sido adequadamente removidos; (4) pacientes com mais de 10 pólipos devam repetir o exame num período inferior a 3 anos, de acordo com julgamento clínico, assim como devam ser considerados para possível síndrome familiar subjacente, e (5) pacientes com pólipos sésseis removidos endoscopicamente por técnica de fatiamento devam fazer revisão colonoscópica em intervalos de 2 a 6 meses para verificar a remoção completa das lesões. (ROSTIROLLA, 2009).

Contudo, o no mundo existem mais protocolos de acompanhamento com bom nível de evidência dentre eles o ASGE 2006, SOBED 2008, BSG/ACPGBI 2010, USPSTF 2006 E EPAGE II (Quadro 2):

CATEGORIA DE RISCO	Seguimento com colonoscopia
Pacientes com pequenos pólipos retais hiperplásicos	-----
1 ou 2 adenomas < 10 mm (Baixo Risco – segundo BSG/ACPGBI 2010)	Em 5 anos - AGA 2003, ASGE 2006*, SOBED 2008** (B) Em 5 ou 10 anos - BSG/ACPGBI 2010* ** (B) USPSTF 2006**** Em 6 anos – EPAGE II*****
3 ou mais adenomas ou adenoma avançado (Alto Risco – segundo BSG/ACPGBI 2010)	Em 3 anos 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. A cada 3 anos –interrompendo o intervalo precoce após 2 exames consecutivos negativos - BSG/ACPGBI 2010
Se > 10 adenomas	Em período < 3 anos USPSTF 2006
Se 5 ou mais adenomas ou 3 adenomas sendo um >10 mm (Alto Risco - segundo BSG/ACPGBI 2010)	Em 1 ano e posteriormente em 3 anos - BSG/ACPGBI 2010.
Pólipo Maligno ou Ressecção em fatias (piecemeal)	Em 3 a 6 meses - AGA 2003/ASGE 2006/Task Force 2006/ SOBED 2008. Posteriormente 3 anos - AGA 2003/ASGE 2006/Task Force 2006/ SOBED 2008 ou em 5 anos – ASGE 2006.
Ressecção em fatias (piecemeal)	Em 2 a 3 meses com biópsias e tatuagem no sítio da lesão. Posteriormente, controle em 1 ano e em 3 anos - BSG/ACPGBI 2010. Nos primeiros 9 meses – EPAGE II • 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. • Se não removidos em 1-3 exames à ressecção cirúrgica - AGA 2003/ ASGE 2006/ SOBED/BSG and ACPGBI 2010.

\* ASGE – 2006 (American Society for Gastrointestinal Endoscopy)

\*\* SOBED – 2008 (Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva)

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

\*\*\*\*USPSTF 2008 (U.S. Preventive Services Task Force)

\*\*\*\*\* EPAGE II – 2008 European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy

Quadro 2 – Recomendações de seguimento de polipectomias com colonoscopia.

Fonte: ASSIS (2011).

### 3.7 PÓLIPOS MALIGNOS E MALIGNIZADOS

Pólipo maligno ou malignizado, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é o que apresenta displasia e de alto grau que invade ou ultrapassa a muscular da mucosa. De acordo com esse significado, no momento em que ocorre a displasia de alto grau, restrita à mucosa, considera-se a lesão como benigna, evitando-se termos como carcinoma intramucoso e carcinoma *in situ*. A importância desse conceito é demonstrar que quando não há invasão da muscular da mucosa, não existe a chance de metástase. (CAMPOS, *et al*, 2012).

Quando o pólipo é maligno ou malignizado opta-se pela ressecção endoscópica o material é encaminhado *in totum* para estudo anatomopatológico e deve-se decidir se há necessidade de tratamento subsequente de acordo com o laudo do patologista. (CAMPOS, *et al*, 2012).

Após a ressecção da lesão de maneira endoscópica e a análise histológica revela um adenocarcinoma, há duas opções ou o paciente será operado ou será mantido sob controle. Com o tratamento cirúrgico a intenção complementar é dupla, remover o adenocarcinoma residual onde foi ressecado na endoscopia e ressecar vias de drenagem linfática. Quando se tem em mãos um paciente jovem a conduta cirúrgica é bem convidativa, afinal o risco de colectomia é baixo, em torno de 0,5%. Entretanto, indivíduos com antecedentes significativos de CCR, em situações em que tumores metacrônicos são mais frequentes, há indicação de cirurgia e até colectomia total. Lesões localizadas no terço distal do reto, nas quais o esfíncter anal e a continência são preocupações, há maior tendência a optar pelo tratamento conservador, tendo em visto os riscos de recidiva ou disseminação. (CAMPOS, *et al*, 2012).

Para qualquer um dos casos o estadiamento é fundamental, com método tomográfico ou ultrassonográfico e níveis de CEA. (CAMPOS, *et al*, 2012).

A indicação de cirurgia é sempre realizada de forma individualizando cada paciente. De maneira que quando do laudo do patologista informa ressecamento endoscópico da lesão pediculada com lesão displásica invasiva apresenta margens livres, a terapêutica de continuidade é o acompanhamento. Já nos casos de pólipo sésseis, se confirmada invasão displásica, o doente deve ser operado, uma vez já existe possibilidade do tecido displásico ter estado em contato com vasos linfáticos e sanguíneos da submucosa. Para

lesões planas e pólipos submetidos à *piecemeal*, caso seja confirmado malignidade, o tratamento é cirúrgico. (CAMPOS, *et al*, 2012).

Como já citado no Quadro 2 de recomendações para o seguimento após ressecção do pólipos malignizado, pacientes cujo o tratamento endoscópico foi considerado curativo o controle endoscópico é realizado em três meses, se normal, deve ser repetido em seis meses e depois um, três e cinco anos. (ASSIS, 2011).

### 3.8 ESTADIAMENTO ANATOMOPATOLÓGICO DO CÂNCER COLORRETAL

Estadiar os pacientes provenientes de cirurgias para o tratamento de Carcinoma Colorretal é fundamental para que ocorra o manejo individualizado e adequado para cada momento da doença, ou seja, definir prognóstico e nos planos terapêuticos adjuvantes. Para tal, são necessárias técnicas ancilares – imunoistoquímica e biologia celular – que completam e fornecem informações para o seguimento de protocolos de tratamento oncológico. (CAMPOS, *et al*, 2012).

Certamente, há inúmeras propostas de estadiamento do CCR, mas todos culminam em determinar nível de invasão na parede intestinal e presença, ou não, de metástases. Os principais e mais usados mundialmente são: classificação de Dukes e o TNM proposto pela *International Union Against Cancer* (UICC).

Em 1940, Dukes demonstrou uma relação direta entre a extensão local do tumor e a incidência de metástases linfonodais. Modificada por Astler e Coller em 1954, esse sistema de estadiamento clínico-patológico tem sido rotineiramente utilizado na prática clínica, já que muitos estudos demonstraram que 10 a 20% dos tumores limitados à submucosa e muscular própria já apresentam metástases linfonodais, (Quadro 3). (VOLPATO, *et al*, 2008).

Estadio	Qualificação tumoral
A	Tumor que se infiltra na mucosa.
B1	Tumor que alcança a muscular sem atravessá-la.
B2	Tumor que atravessa a muscular, mas não tem afecção ganglionar.
C1	Tumor que não atravessa a parede intestinal, mas tem metástases ganglionares.
C2	Tumor que atravessa parede intestinal e tem metástases ganglionares.
D	Metástases à distância/ neoplasias irrissecáveis.

Quadro 3 – Classificação de Cuthbert Dukes modificada por Astler e Collens

Fonte: SABISTON, 2009.

O Sistema TNM foi criado entre 1943 e 1952 por Pierre Denoix, sendo adotada pela UICC em 1950. A partir de 2009, a nova classificação TNM foi adotada, está em sua 7ª edição, tem como objetivo estadiar os Carcinomas Colorretais. Para Tumores Estromais Gastrointestinais (Gist), neoplasias neuroendócrinas e linfomas há grupos diferentes de regras, e fornecer ao médico e ao paciente o estado de progressão da doença. A lógica do estadiamento TNM envolve características clínicas e patológicas de acordo com a Tríade “Tumor, Nódulos linfáticos e Metástases”. Esquemáticamente a proposta de 7ª edição sugere a seguinte classificação: (INCA, 2011).

Para avaliação do tumor primário (T) é estudado o grau de infiltração tumoral. Costuma ser realizada de forma direta dependendo da análise macro e microscópica. E a classificação é da seguinte forma: (PUPPA, 2010)

- **T:** Tumor primário:
  - **Tx:** tumor primário não pode ser avaliado;
  - **T0:** ausência de evidências de tumor primário;
  - **Tis carcinoma *in situ*:** restritos à lâmina própria ou mucosa (sem infiltrar muscular da mucosa);
  - **T1:** tumor invade submucosa;
  - **T2:** tumor invade muscular própria;
  - **T3:** tumor invade subserosa ou tecidos pericólicos e perirretais não peritonizados;
  - **T4:** tumor invade outros órgãos/estruturas ou perfura peritônio visceral:
    - **T4a:** perfuração do peritônio visceral;
    - **T4b:** invasão direta de outros órgãos e estruturas;

Para a avaliação dos nódulos linfáticos ou linfonodos (N) é fundamental a sabedoria do número de linfonodos encontrados, para isso é de suma importância a realização da cirurgia com excelência, os *guidelines* relatam a necessidade de pelo menos 12 a 15 linfonodos para o estadiamento correto desse CCR. Porém, para correta avaliação nodular linfática é fundamental abordagem multidisciplinar, tanto na experiência do cirurgião quanto a do patologista. (PUPPA, 2010). A classificação segue da seguinte forma:

- **N:** Linfonodos regionais:
  - **Nx:** linfonodos regionais não podem ser avaliados;
  - **N0:** ausência de metástases linfonodais regionais;
  - **N1:** metástase de 1 a 3 linfonodos regionais;



- **N1a:** um linfonodo comprometido;
- **N1b:** dois ou três linfonodos comprometidos;
- **N1c:** depósitos tumorais ("satélites") na subserosa, tecidos pericólicos e perirretais ou partes moles perirretais sem metástase linfonodal;
- **N2:** metástase em quatro ou mais linfonodos regionais:
  - **N2a:** metástase em quatro a seis linfonodos regionais;
  - **N2b:** metástase em mais de sete linfonodos regionais;

A classificação das metástases, quando de fato existem, e funciona da seguinte forma:

- **M: Metástase à distância:**
  - **M0:** ausência de metástase à distância;
  - **M1:** metástase à distância presente:
    - **M1a:** metástase em apenas um órgão;
    - **M1b:** metástase em mais de um órgão (incluindo peritônio).

T1: Submucosa
T2: Muscular própria
T3: Subserosa, tecidos pericólicas
T4a: Peritônio visceral
T4b: Outros órgãos e estruturas
N1a: 1 linfonodo regional
N1b: 2 a 3 linfonodos regionais
N1c: Nódulos satélites sem envolvimento linfonodal
N2a: 4 a 6 linfonodos regionais
N2b: 7 ou mais linfonodos regionais
M1a: 1 órgão
M1b: Mais de um órgão, peritônio

QUADRO 4 – Resumo do estadiamento TNM 7ª Ed

Fonte: PUPPA, 2010.

A avaliação das margens cirúrgicas pelo patologista é fundamental, isso porque, está relacionado diretamente com recorrência local. A análise distal e proximal, normalmente, é de fácil execução e, raramente, apresenta problemas tanto para o patologista quanto para o cirurgião. Entretanto, os desafios maiores são nos casos para avaliação radial em neoplasias retais ou segmentos revestidos por peritônio. Para tal, são consideradas margens comprometidas quando a margem de ressecção dista menos de 1

a 2 mm da área da lesão, e isso também vale para os segmentos colônicos profundos e não peritonializados. (CAMPOS, *et al*, 2012).

A partir dessa classificação e informação do tumor, os carcinomas colorretais são classificados em cinco grupos, divididos de 0 (zero) até IV (quatro). (PUPPA, 2010).

Grupos de estadiamento			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1, T2	N0	M0
Estádio II	T3, T4	N0	M0
Estádio IIA	T3	N0	M0
Estádio IIB	T4a	N0	M0
Estádio IIC	T4b	N0	M0
Estádio III	Qualquer T	N1, N2	M0
Estádio IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Estádio IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Estádio IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Estádio IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
Estádio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b

Quadro 5 – Estadiamento 0 (zero) a IV grau

Fonte: CAMPOS, *et al*, (2012)

### 3.9 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER COLORRETAL

Como já citado antes, os hábitos cotidianos estão diretamente ligados ao risco de câncer colorretal e, sem dúvida, o rastreamento e o diagnóstico precoce do CCR, são fundamentais para melhores sobrevida e tratamento. (CAMPOS *et al*, 2012).

Existem métodos como: Teste de Sangue Oculto nas Fezes e DNA fecal que apesar de muitos estudos baseados não vem apresentando elevada sensibilidade, como os outros métodos diagnósticos mais usados. (CAMPOS *et al*, 2012).

A Retossigmoidoscopia como já comentada, é o método mais simples e mais fácil de ser executado, dispensa preparo colônico, mas tem alcance menor que a colonoscopia. Isso significa que ele não consegue avaliar o cólon proximal, não permitindo diagnóstico em um terço dos casos de CCR. (CAMPOS *et al*, 2012).

O Enema Baritado permite avaliação colonônica por inteiro, isso porque apresenta duplo contraste revestindo a mucosa de sulfato de bário, necessita de preparo de cólon. Tem boa sensibilidade para o câncer, porém hoje vem caindo em desuso tendo em vista a maior qualidade do exame endoscópico. (CAMPOS *et al*, 2012).

A Colonografia Tomográfica é um excelente método radiológico, no qual são realizados diversos cortes tomográficos do cólon e reconstruído em terceira dimensão. Um método que apresenta altas especificidade e sensibilidade, principalmente nos pólipos maiores ou iguais a 10 mm, 95% e 85 a 93%, respectivamente. (CAMPOS *et al*, 2012).

A Colonoscopia é considerada padrão-ouro no diagnóstico do CCR e lesões pré-neoplásicas, contudo as pesquisas são escassas no que se refere à sua eficácia como método de rastreamento populacional. Sua falha na detecção de adenomas menores que 10 mm é de 6 a 12% e para o câncer é de 5%, e a tendência, após as inovações tecnológicas nos colonoscópios, é essa porcentagem cair. A desvantagem para a colonografia é a necessidade de sedação e preparo colônico. (CAMPOS *et al*, 2012).

### 3.10. CÂNCER COLORRETAL ESPORÁDICO

A forma mais comum de CCR, apesar de não possuir fatores familiares fortemente associados. Mesmo com patogênese e causa semelhantes em todo o intestino grosso, há diferenças importantes se levar em consideração formas diagnósticas e terapêuticas para o intestino grosso e a porções mais distais do reto confinadas a parte pelve óssea. Isso porque, a mobilidade limitada do reto permite que a ressonância nuclear magnética apresente melhores imagens e tenha melhor sensibilidade. E ainda, a proximidade retal permite a utilização da Ultrassonografia endoanal, com isso melhor avaliação da

penetração tumoral na parede do intestino, e tendo as referências das estruturas locais. (FRY *et al*, 2009).

Os sinais e sintomas dos cânceres de cólon são variados, inespecíficos e dependentes da localização, tamanho e constrição do lúmen pelo tumor. Naquelas lesões localizadas no cólon esquerdo frequentemente os pacientes são constrictivos e apresentam alteração do hábito intestinal, podem relatar constipação progressiva. Já os de sigmoide, podem simular quadro de diverticulite, com dor, febre e sintomas obstrutivos; destes pacientes pelo menos 20% do apresenta doença diverticular, o que torna o diagnóstico correto mais difícil. As ocorrências de fistulas colovesicais ou colovaginais, mais comuns na diverticulite, podem ocorrer, todavia a condução das duas doenças é significamente diferente. Tumores do cólon direito costumam apresentar melena, fadiga associada à anemia, até mesmo quadros de dor abdominal. (FRY *et al*, 2009).

### 3.11 CÂNCER RETAL

Os cânceres que surgem nos 15 cm distais do tubo digestivo partilham muitas características biológicas, genéticas e morfológicas dos cânceres de cólon. Anatomicamente, o reto localiza-se retroperitonealmente na pelve estreita e é próximo dos órgãos urogenitais, nervos autossômicos e esfíncteres anais, faz com que o acesso cirúrgico seja difícil. Por isso, a dissecação correta dos planos anatômicos deve ser obedecida, porque a dissecação medial para a fásia endopélvica pode condenar o paciente a recidiva local, e a disseminação lateral ao espaço anatômico-vascular corre risco de lesionar nervos autossômicos mistos, a causar impotência em homens e disfunção de bexiga em ambos os sexos. (FRY *et al*, 2009).

O biotipo do reto, combinado a sua distância anatômica do intestino delgado, conferida por sua localização retroperitoneal, fornece uma oportunidade de radioterapia, que não é conferida a tumores de outras localizações no cólon. O intestino grosso pode suportar doses de radiação propriamente liberadas até 6000 cGy, já o intestino delgado não pode suportar esses níveis. Todavia, para ter radiação efetiva para o trato intestinal grosso não é possível não expor o delgado a essa radiação também, e em resultado disso tem-se enterite por radiação, estreitamento, hemorragia e perfuração, condições que obviamente dificultam a utilização de radiação nos tumores de intestino grosso proximal. (FRY *et al*, 2009).

Nas últimas duas décadas a condução para esse tipo de câncer mudou significativamente, a ponto de levar em controvérsia a relação verdadeira entre cirurgia, a RT, a QT e o tempo ideal de cada modalidade com relação aos outros. Mesmo com diversos ensaios clínicos proporcionando dados que sustentam a terapia multimodal do câncer retal, os critérios de seleção dos pacientes são controversos. (FRY *et al*, 2009).

Em São Paulo, estudo publicado em 2011 pelo serviço de coloproctologia chefiado pela Dra. Angelita Habr-Gama, demonstrou que para o câncer retal a radioterapia oferece um benefício de grande significância para o tratamento dos portadores desses tumores, sendo ainda mais superior o benefício quando a radiação é realizada no período pré-operatório. (HABR-GAMA, *et al*, 2011).

Até recentemente, a radioterapia pré-operatória combinada à quimioterapia tinha sido reservada para tumores retais localizados até 10 cm da borda anal, mas foi mostrado que a radiação pré-operatória de curto prazo – 25 Gy durante 5 dias – resulta em redução significativa da taxa de recidiva local e melhorou a sobrevida sem doença para todos os estágios do CCR. (FRY, *et al*, 2009).

### 3.12 TERAPIA CIRÚRGICA DO CÂNCER RETAL

Como em qualquer tratamento de excelência o principal objetivo é a cura e na terapia do câncer de reto não é diferente, porém, além disso, é fundamental buscar o mínimo de complicações, recidivas e preservar a qualidade de vida do paciente. Os resultados de melhor qualidade dependem da precocidade diagnóstica, estadiamento correto e criterioso, boa técnica cirúrgica e a assistência multidisciplinar a este paciente, isso envolve equipe oncológica experiente, radioterapia, cuidados nutricionais, equipe treinada de estomaterapia e assistência psicológica. (CAMPOS *et al*, 2012).

O tratamento cirúrgico, mesmo com os diversos avanços na quimioirradiação pós-operatória e neoadjuvância, permanece como melhor modalidade terapêutica. Afinal, a ressecção cirúrgica do tumor permanece como única possibilidade de cura e deve ser realizada sempre da forma mais radical. (CAMPOS *et al*, 2012).

Os princípios técnicos gerais da cirurgia do câncer de reto de caráter curativo devem incluir uma ressecção cirúrgica com o tumor e área de drenagem linfática locoregional correspondentes com margens laterais mínimas de mais de um milímetro e distal

mínima de dois centímetros. O tumor deve ser minimamente manipulado, protegido quando em situação intraperitoneal e ligaduras vasculares no início do procedimento. (CAMPOS *et al*, 2012).

Dentre as técnicas cirúrgicas que possibilitam a cura estão: a excisão local, a Microcirurgia Endoscópica Transanal, Fulguração, Ressecção Abdomino Perineal (RAP), RAP Poupadora de Esfincter com Anastomose Colorretal e Ressecção Anterior Baixa (RAB). (FRY *et al*, 2009).

### 3.12.1 Excisão Local

Para o câncer de reto de pequeno porte que ainda não tenha invadido a muscular da mucosa, a excisão local é uma excelente técnica. A abordagem é realizada via transanal e normalmente envolve ressecção em toda a espessura da parede retal subjacente ao tumor. A grande desvantagem da técnica é que ela não permite a remoção completa da cadeia linfonodal do mesorreto, isso acarreta, portanto, num estadiamento operatório limitado. Essa técnica é indicada para tumores móveis que tenham menos de 4 cm de diâmetro, que comprometem menos de 40% da circunferência da parede retal e que estejam localizados até 6 cm da borda anal. Estes tumores devem se encaixar no estágio T1 ou T2, quanto à histologia, devem estar bem ou moderadamente diferenciados e sem invasão vascular ou linfática. No pré-operatório deve ser realizado IRM ou ultrassonografia e nas mesmas devem confirmar a ausência de doença linfonodal. (FRY *et al*, 2009).

Vale ressaltar também que tendo em vista um câncer mais avançado, a excisão pode ser utilizada para palição, em pacientes com comorbidades que impedem grandes abordagens, ou seja, quando a cirurgia extensa significa alto risco de morbi-mortalidade. (FRY *et al*, 2009).

Diversas abordagens técnicas foram experimentadas e descritas para obter uma ressecção local por via transanal, inclusive pelo emprego de um proctoscópio projetado para ressecções nessa região, e magnificado em monitores de alta definição, mas todas as abordagens necessitam de excisão completa do câncer com margens adequadas. Conforme a experiência com a abordagem se tornou evidente um obrigatório estrito acompanhamento, pois 8% das lesões T1 recidivam, já para T2, em alguns estudos se excedeu 20%. (FRY *et al*, 2009).

### 3.12.2 Microcirurgia Endoscópica Transanal

A Microcirurgia Endoscópica Transanal ou TEM se encaixa na técnica de excisão de local de lesões, sendo tumores tipo T1 ou até mesmo pólipos sésseis. A técnica tem como princípio, a utilização de um instrumento de abordagem transanal de 4cm de diâmetro, que permite acesso ao reto médio e proximal. Funciona como um proctoscópio grande por meio do qual quatro funções são simultaneamente reguladas, insuflação com dióxido de carbono, irrigação com água, sucção e monitoramento da pressão intra retal. A insuflação com o gás permite que o reto se distenda, e com ela a visualização é facilitada. (CAMPOS *et al*, 2012).

As vantagens da técnica incluem exposição de lesões em uma área de difícil acesso. As complicações associadas a ela são: sangramento, retenção urinária, perfuração na cavidade peritoneal e, por conseguinte, fezes dentro da cavidade. (FRY *et al*, 2009).

### 3.12.3 Fulguração

Essa técnica erradica o câncer retal com um dispositivo de eletrocautério que queima o tumor, a criar uma escara em toda a espessura do *locus* tumoral, requer extensão da escara para dentro da gordura perirretal, com isso, destruindo a lesão tumoral quanto à parede do órgão. O procedimento se limita a lesões de abaixo da reflexão peritoneal. (FRY *et al*, 2009).

As complicações associadas a esse tipo de abordagem são febre pós-operatória e sangramentos significativos, que podem ocorrer até 10 dias depois da cirurgia. O procedimento é reservado para pacientes com risco cirúrgico proibitivo e uma expectativa de vida limitada, tem perdido campo para a excisão transanal, a qual apresenta mais vantagens na avaliação para o estadiamento. (FRY *et al*, 2009).

### 3.12.4 Ressecção Abdominoperineal (RAP).

A ressecção completa do reto e do ânus, pela dissecação concomitante por via abdominal e perineal, com suturas no períneo e criação de colostomia permanente. Por ter sido descrita por Ernest Miles alguns serviços denominam como Cirurgia de Miles. A dissecação pélvica, realizada através da incisão paramediana abdominal, mobiliza o

mesorreto em continuidade o reto com tumor. Na porção perineal da cirurgia ocorre a amputação dos esfínteres anais, do ânus e porção distal do reto. Tal abordagem é indicada quando o câncer compromete os esfínteres anais, quando há proximidade que dificulta ressecção com margens seguras ou em pacientes que a preservação dos esfínteres não seja possível. (FRY et al, 2009).

### **3.12.5 RAP Poupadora de Esfínter com Anastomose Colorretal**

Atualmente em alguns casos, onde a RAP está indicada, o uso da radiação pré-operatória e quimioterapia tem demonstrado redução tumoral. (HABR – GAMA *et al*, 2011). Com isso, alguns casos e obedecendo aos princípios oncológicos, não há necessidade da excisão dos esfínteres, e graças a isso o estoma permanente pode ser evitado, tornando assim uma RAP poupadora de esfínter com uma anastomose entre cólon e o canal anal. Em particular, essa cirurgia tem aplicação para indivíduos jovens com tumores retais que tem hábitos corporais adequados e boa função esfínteriana pré-operatória. A cirurgia pode ser conduzida de diversas formas, contudo todas culminam na mobilização do cólon sigmoideano e do reto pélvico por uma abordagem abdominal, dissecando a mucosa retal dos esfínteres anais no nível da linha pectínea, e completando a ressecção do mais distal com a abordagem anal, e por conseguinte é realizada a anastomose entre o cólon descendente com o ânus. (FRY *et al*, 2009).

A anastomose colorretal muito baixa ou coloanal associa-se a alterações na frequência e tipo de evacuações, urgência, e vários graus de incontinência. Para contornar tal situação, é necessário a confecção de um reservatório de fecal, podendo ser realizado de várias formas. As técnicas mais utilizadas são: bolsa colônica em J e a coloplastia transversa. (CAMPOS *et al*, 2012).

### **3.12.6 Ressecção Anterior Baixa (RAB)**

Essa técnica é também de abordagem abdominal, porém oferece a vantagem de remover completamente a porção intestinal que contém câncer e o mesorreto, no qual se localizam os vasos linfáticos responsáveis pela região, e por consequência que drenam o leito tumoral. O termo mais adequado é Proctossigmoidectomia anterior com anastomose colorretal indica a ressecção do terço proximal do reto ou do retossigmoide acima da reflexão peritoneal. O cólon sigmoide quase sempre fica incluso com o



espécime ressecado, afinal de contas a diverticulose com frequência envolve o sigmoide, e também por levar em consideração a possível má nutrição sanguínea para a região anastomosada, visto em alguns casos a necessidade de secção da artéria Mesentérica Inferior. Nos casos em que o CR compromete a metade inferior do reto, todo mesorreto – que contenha canais linfáticos drenando da região – deve ser excisado em continuidade com o reto. O emprego da técnica com excisão total do mesorreto resultou em um aumento significativo de sobrevida de 5 anos, 50 para 75%, e redução da taxa de recidiva de local de 30% para 5%, e ainda, uma diminuição na incidência de impotência e disfunção de bexiga de 85% para menos de 15%. (FRY *et al*, 2009).

A anastomose realizada é do tipo término-terminal entre o cólon descendente e o reto distal ou o ânus, como na RAP poupadora de esfíncter, pode resultar de alteração significativa do hábito intestinal, atribuídos à perda da capacidade retal normal, e devido a isso pacientes podem apresentar a Síndrome da RAB ou do empilhamento, na qual os pacientes relatam frequentes evacuações em pequenas quantidades. Semelhantemente a RAP poupadora de esfíncter, para resolução do problema é confeccionado uma bolsa colônica em J como o componente proximal a anastomose. Conforme a experiência acumulada, cânceres localizados na parte distal do reto apresentam melhora da função intestinal, contudo se a anastomose for criada acima de 9 cm da borda anal, há pouco benefício da bolsa colônica, se comparada à anastomose término-terminal. Isso indica que o reservatório em J deve ser relativamente curto, até 6 cm, pois os pacientes com bolsas maiores apresentam uma incidência significativa de evacuação dificultosa. (FRY *et al*, 2009).

Analisando pacientes obesos ou com pelve estreita, a confecção do bolsão em J pode não ser tão exequível, pois o volume da bolsa não se encaixará dentro dessa região. Para tais circunstâncias, podem ser projetados reservatórios com uma coloplastia. Esta técnica proporciona reservatório distal a realizar-se uma colotomia de 8 a 10 cm, 4 a 6cm da extremidade seccionada do cólon. A colotomia é suturada transversalmente, para proporcionar espaço e uma capacitância retal. (FRY *et al*, 2009).

### 3.13 ABORDAGEM NÃO-OPERATÓRIA DO CÂNCER RETAL

A abordagem não cirúrgica envolve as Quimioterapias (QT) e Radioterapias (RT), pré e pós-cirurgia, denominadas neoadjuvante e adjuvante, tendo em vista principalmente a diminuição das altas taxas de recidiva do CCR. (CAMPOS *et al*, 2012).

#### 3.13.1 Terapia Adjuvante

Adjuvância é caracterizado pela abordagem após realização de intervenção local, empregada com intuito de reduzir recidiva e morte relacionada à doença, isso ocorre através da eliminação de células ainda existentes mesmo após a terapia inicial. (CAMPOS *et al*, 2012).

Tendo em vista a análise histórica dos resultados – sobrevida, recidiva, óbito e complicações – tem-se como principal ponto de partida o estadiamento AJCC 2002 (quadro 6), a partir dele é possível determinar prognóstico e norteador para decisões e planejar terapia mais indicada. (CAMPOS *et al*, 2012).

Estadiamento do Câncer de cólon			
TNM	Estadio	Extensão	Sobrevida global em 5 anos
Tis N0 M0	0	Carcinoma <i>in situ</i>	Esperada para faixa etária
T 1 N0 M0	I	Mucosa ou submucosa	>90%
T 2 N0 M0	I	Muscularis própria	>85%
T 3 N0 M0	IIa	Subserosa/ tecidos pericólicos	>80%
T 4 N0 M0	IIb	Invasão de estruturas adjacentes ou perfuração do peritônio visceral	72%
T1-2 N1 M0	IIIa	Até 3 linfonodos	60-83%
T3-4 N1 M0	IIIb	Até 3 linfonodos	42-64%
T1-4 N2 M0	IIIc	4 ou mais linfonodos	27-44%
T1-4 N1-2 M1	IV	Metástases à distância	<10%

Quadro 6 – Estadiamento do Câncer de Cólon e sobrevida esperada

Fonte: AJCC (2002).

#### 3.13.2 Terapia Neoadjuvante

Uma abordagem neoadjuvante multimodal tem se tornado a melhor estratégia terapêutica para o câncer de reto (CR) localmente invasivo.

Uma melhora significativa no controle da doença local, mesmo após uma técnica cirúrgica de excelência utilizando a excisão mesorretal total, tem sido observada após terapia neoadjuvante usando variedades de quimioirradiação (QRT) ou até regimes de RT isolada. Além da evolução no que se diz respeito ao controle da doença localizada, a terapia neoadjuvante pode levar à regressão significativa do tumor, refletida num decréscimo no tamanho do primário no estadiamento T, quanto de linfonodos perirretais no estadiamento N. Numa proporção desses pacientes, a regressão completa do tumor pode até acontecer a ponto de fazer com que a cirurgia radical promova um espécime sem qualquer célula cancerosa residual, ou seja, resposta patológica completa. Considerando o fato de que a excisão mesorretal total e a proctectomia estão associados a taxas significativas de morbi-mortalidade. Vale ressaltar ainda essa associação na alteração de função urinária, fecal e sexual, estratégias alternativas de terapia tem sido sugeridas em pacientes com regressão tumoral significativa ou completa pós QRT neoadjuvante. (HABR – GAMA, 2011).

### 3.13.2.1 Regressão Completa do Tumor

Diversos fatores tem sido implicados na predição da obtenção de resposta patológica completa após QRT neoadjuvante. Uma revisão de estudos em fase II e III usando diferentes regimes de QRT neoadjuvante para o CR identificou diversos fatores preditivos de resposta patológica completa, dentre eles a dose administrada de RT, o método de infusão de 5-Fluorouracil (5-FU) e o uso de drogas adicionadas ao regime padrão baseado no 5-FU. Uma revisão sistemática de 71 estudos englobando mais de 4000 pacientes tratados em diferentes regimes, a resposta patológica variou de 0 até 42% e estava significamente associada com a administração de dose de RT superior a 45Gy, infusão contínua de regime de 5-FU e o uso de uma segunda droga, mais frequentemente a Oxaliplatina. (HABR – GAMA, 2011).

A adição de QT à radiação no esquema neoadjuvante tem mostrado não apenas impacto no controle da doença retal, mas também melhorias no *downstaging* tumoral. Um ensaio randomizado com pacientes recebendo RT com ou sem QT baseada em 5-FU, QRT mais frequentemente obtiveram resposta patológica completa, menos riscos de metástase nodal e menos risco de invasão vascular vista nos espécimes ressecados. Além disso, pacientes tratados com QRT também tiveram menos linfonodos recuperados nas peças ressecadas e tamanho tumoral diminuído. Estudos recentes

relataram que a adição de Oxaliplatina não estava associada a melhores taxas de resposta patológica completa, e ao contrário do que se pensava indivíduos tratados com Oxaliplatina experimentaram significativamente mais toxicidade relacionada ao tratamento. (HABR – GAMA, 2011).

Pela forma como vem se apresentando nos estudos, o efeito *downstaging* aparenta ser tempo-dependente. Apesar de que pacientes submetidos a radioterapia de curto curso uma semana antes de cirurgia radical tenham se beneficiado em termos de melhor controle da doença local, esses pacientes desenvolveram *downstaging* tumoral limitado e baixas taxas de resposta completa. Considerando que doses biológicas são equivalente entre as estratégias de curto curso - 5 frações de 5Gy - e longo curso - 50,4Gy-, uma diferença importante entre duas abordagens é o intervalo entre a conclusão da RT e a cirurgia. Nesse esquema, regimes de RT de curto curso tem sido combinados com períodos de intervalos “longos” - 6-8 semanas - pra se obter *downstaging* de tumores inicialmente irressecáveis. De fato, as maiores taxas de resposta patológica completa e melhores resultados oncológicos, foram demonstrados em análises retrospectivas de pacientes sob QRT neoadjuvante, que se submeteram a um intervalo maior entre a conclusão da QRT e a cirurgia. (HABR – GAMA, 2011).

### 3.13.2.2 Avaliação da Resposta Tumoral

De fato a identificação de pacientes em processo de regressão tumoral completa são fundamentais para que tal meta esteja associada a excelentes resultados oncológicos. Em adição a isso, estratégias terapêuticas alternativas à ressecção messorretal total podem ser suficientes para a cura desses pacientes. O grande problema para essa questão é fato de que para confirmação de resposta patológica completa é através do exame anatomopatológico do mesorreto. Nesse âmbito, a avaliação da resposta de tumores após a QRT neoadjuvante se torna crucial e, idealmente, a identificação clínica de pacientes com regressão tumoral completa permitiria a seleção precisa dos pacientes, evitando assim o evento cirúrgico. (HABR – GAMA, 2011).

Levando em consideração o fator tempo-dependência a resposta tumoral à QRT, a avaliação deveria ser realizada, pelo menos, 8 semanas após a conclusão da RT. Mas a avaliação precoce, 4 - 6 semanas, poderia potencialmente identificar indivíduos com doença residual que eventualmente desenvolveriam regressão completa do tumor à *posteriori*. Infelizmente, não há nenhum teste capaz de identificar isoladamente

pacientes com regressão completa. Todavia, a combinação de achados clínicos, endoscópicos e radiológicos pode providenciar informação suficiente para identificar com alta suspeição de resposta tumoral completa à neoadjuvância com QRT, e com isso, evitar a realização de uma cirurgia de caráter imediata, segundo os prognósticos já descritos. (HABR – GAMA, 2011).

Um estudo analisou o valor preditivo da avaliação clínica em pacientes com CR após QRT neoadjuvante. Um total de 488 pacientes com CR classificados como T3/4 ou N(+), segundo o TNM, que foram submetidos à QRT neoadjuvante foram avaliados quanto à resposta tumoral dentro de uma semana antes da ressecção cirúrgica, geralmente realizada a 6 semanas da conclusão da QRT. (HABR – GAMA, 2011).

Surpreendentemente, 75% dos pacientes dos quais se achava haver resposta clínica completa tinham resposta patológica incompleta na época da ressecção. Contudo, várias limitações potenciais desse estudo devem ser consideradas. A primeira estância a avaliação da resposta tumoral a 5 semanas da conclusão da QRT que pode ser muito precoce, e alguns pacientes com resposta incompleta naquele momento, poderiam ter desenvolvido regressão completa se maiores intervalos fosse usados. Outro ponto a considerar é o número de cirurgiões a avaliar a resposta resulta em variabilidade entre observadores, um fato que poderia ter sido significativo, a considerar as diferenças de potencial da expertise e experiência prévia de cada cirurgião envolvido no estudo. E a última consideração a cerca do estudo é a falta de definição padronizada do que é uma resposta clínica completa entre cada médico assistente, o que pode ter contribuído para resultados tão diferentes. (HABR – GAMA, 2011).

Outro estudo a ser avaliado, apesar do número limitado de pacientes, foi o que observou a cirurgia não-imediata na presença de um resposta clínica completa. Esse estudo mostrou resultados decepcionantes, afinal demonstrou uma taxa superior a 80% de recidiva ou recorrência, culminando em cirurgia radical. O comentário a cerca desse estudo, é semelhante ao outro, a falta de padronização de uma resposta clínica completa e a variabilidade entre os avaliadores, podem ter contribuído para esses resultados. (HABR – GAMA, 2011).

Mesmo após tentativas de padronizar os achados clínicos, endoscópicos e radiológicos, o reconhecimento dessa entidade pode requerer treinamento específico e experiência significativa. É provável que esse processo complexo de se determinar a resposta

tumoral à QRT neoadjuvante pode estar associado a uma curva de aprendizagem, da mesma forma que muitos procedimentos cirúrgicos. Portanto, experiência profissional nessa abordagem pode requerer uma quantidade significativa de tempo, casuística elevada e, principalmente, prática. Num estudo mais recente com indivíduos estadiados em T2N0 em uso de QRT neoadjuvante com Oxaliplatina e Capecitabina, 44% dos pacientes demonstraram resposta patológica completa após a excisão local de espessura total. Desses doentes com resposta patológica completa, 80% também tiveram resposta clínica completa, significando uma melhora significativa na associação entre clínica e patologia. Outra limitação em se evitar a excisão mesorretal total em pacientes com resposta clínica completa é o risco de deixar metástases linfonodais apesar da regressão tumoral primária completa. Foi demonstrado que até o câncer retal ypT0 – estadiamento patológica, durante ou após a terapia inicial – tratado com excisão mesorretal total, o risco de metástase linfonodal ou depósitos mesorretais podem variar de zero a 12%. Contudo, estudos mais contemporâneos com utilização de intervalos mais longos entre a conclusão da QRT e a cirurgia – geralmente mais de 7 a 8 semanas – tem relatado tem relatado que tal risco de doença metastática seja menor que 5%. Nesse parâmetro, avaliar a resposta nodal à QRT é de algum modo mais complicada. (HABR – GAMA, 2011).

A ausência histológica de doença linfonodal – ypN0 – na presença de regressão tumoral primária completa seja talvez a melhor ferramenta para se avaliar a doença nodal. No esquema não-operatório, estudos radiológicos são cruciais para descartar qualquer doença nodal residual óbvia, apesar do achado de resposta clínica completa do tumor primário. Entretanto, o problema é que a acurácia nodal dos estudos radiológicos de algum modo foram decepcionantes, particularmente no cenário da QRT neoadjuvante. (HABR – GAMA, 2011).

A QRT adjuvante não apenas reduz o número geral de linfonodos, como também leva a um decréscimo significativo em seu tamanho, frequentemente tornando tais nódulos não-avaliáveis por técnicas radiológicas-padrão. Nessa questão da avaliação nodal, melhorias nas técnicas radiológicas poderiam potencialmente impactar no risco de recorrência/persistência nodal nos pacientes com resposta clínica completa. (HABR – GAMA, 2011).

A observação de que não há benefício na sobrevida após realizar a cirurgia radical em pacientes com resposta patológica completa quando comparados com pacientes que atingiram resposta completa, mas mantidos sob observação seriada, é impactante. Apesar de parecer intuitivo de que há poucos benefícios em se remover o reto após a resposta clínica completa pós-QRT neoadjuvante, a identificação pré-operatória acurada de tais pacientes é ainda muito desafiadora e complexa. Além disso, até quando os pacientes eram erroneamente diagnosticados como resposta clínica completa e finalmente necessitavam de cirurgia, e essa era atrasada, não parecia haver compromisso em termos de prognóstico. Na verdade, esse conceito tem sido sugerido não apenas em pacientes os quais eram considerados resposta clínica completa, mas também em pacientes que eram operados após intervalos maiores por outras razões, inclusive instituições nas quais a abordagem de observação e vigilância nunca seria considerada. Esses indivíduos poderiam representar um subgrupo distinto de indivíduos com uma provável resposta quase-completa, nos quais houve dificuldade em determinar a presença de câncer residual – ou por ventura diagnosticados errado – e em última análise foram submetidos com retardo à cirurgia radical. (HABR – GAMA, 2011).

Pacientes que não sustentam um período superior de 12 meses livre de falência local, provavelmente representam uma incapacidade de avaliar acuradamente resposta tumoral grosseira. Há a possibilidade de que esse subgrupo de pacientes erroneamente diagnosticados como resposta clínica completa irá reduzir em frequência com experiência e melhorias na avaliação da resposta patológica. Além disso, o uso de critérios muito restritos para a seleção de pacientes candidatos à abordagem cirúrgica não-imediata também ajudará a minimizar tais erros diagnósticos. Há também outro subgrupo de pacientes manejados exclusivamente por observação por um longo período de tempo, que em última instância manifestam recorrência da doença e precisam de ressecção de resgate. (HABR – GAMA, 2011).

Numa tentativa de melhorar e aumentar as taxas de regressão tumoral completa após QRT neoadjuvante, novos regimes tem sido estudados no tratamento do CR, incluindo pacientes com estadiamento mais inicial tal como T2N0. Esse é o caso do ensaio do *American College of Surgeons Oncology Group*, que demonstrou uma surpreendente taxa de resposta patológica completa de 44%, após excisão local de espessura total, depois de um regime baseado em Oxaliplatina e Capecitabina. Em outro estudo, o uso de ciclos adicionais de QT (5-FU e Leucovorina) resultou numa melhora da taxa de

resposta clínica completa em até 65%. Nesse estudo, a QT foi usada não somente durante a RT, mas também durante o intervalo entre RT e a cirurgia. Um total de 6 ciclos foram dados a cada 21 dias durante um período de 15 semanas – durante as 6 semanas da RT e no intervalo de 9 semanas entre a QRT e a cirurgia. Essa estratégia terapêutica resultou em excelentes taxas de resposta patológica completa, das quais 80% foram avaliadas exclusivamente por métodos clínicos sem cirurgia imediata, enquanto 20% foram submetidas à excisão transanal local de espessura total, sem câncer residual na patologia final – ypT0. (HABR – GAMA, 2011).

De fato, a excisão total rotineira seria superior à observação isolada nesses pacientes, permitindo assim, a confirmação de uma resposta patológica completa com pouca morbidade pós-operatória ou poucas desordens funcionais. Entretanto, o uso de tais procedimentos no panorama da QRT neoadjuvante parece estar associado a um maior risco de complicações relacionadas à ferida, possivelmente relacionadas à sutura de tecido retal previamente irradiado. Num relato recente de pacientes submetidos à microcirurgia endoscópica transanal para tumores retais com e sem QRT neoadjuvante, o risco de colapso da ferida foi significativamente maior entre pacientes pós-QRT neoadjuvante – superior a 30%. É verdade que 10% desses pacientes necessitaram de a confecção de um estoma, e outros 10% nunca cicatrizaram sua deiscência de sutura. A partir desses resultados pode-se concluir que até um procedimento cirúrgico minimamente invasivo pode não cicatrizar após QRT. Além disso, o acompanhamento de pacientes que foram excisados localmente pode ser desafiador em termos de distinguir cicatrização pós-operatória de recorrência, em contradição aos pacientes sem qualquer ressecção prévia. Finalmente, a realização de um procedimento de resgate em pacientes com falência local após excisão local de espessura total e em pacientes yp T0 pode ser significativamente mais difícil do que uma abordagem de resgate para um câncer recorrente o qual nunca fora operado. (HABR – GAMA, 2011).



#### 4 METODOLOGIA

A revisão sistemática da literatura foi realizada no primeiro semestre de 2014, a ter como ferramenta embasadora, material previamente publicado sobre o tema; livros, artigos científicos, publicações periódicas e materiais disponíveis na internet nos seguintes bancos de dados MEDLINE, SCIELO MINISTERIO DA SAÚDE, INCA, BIREME. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave (em português e em inglês): Câncer Colorretal; Neoplasia Retal; Câncer Retal; Terapia Neoadjuvante; Neoadjuvância; Radioterapia; Quimioterapia; Cirurgia Colorretal; Adenoma Colorretal Pólipos; Adenocarcinoma Colorretal. Estas bases foram acessadas por meio da Biblioteca Virtual de Saúde Pública (BVS)/Bireme/OPAS/OMS (<http://bases.bvs.br>). A revisão foi ampliada por meio da busca a referências bibliográficas dos estudos relevantes e busca em outras fontes.

Foram selecionados textos de relevância, atualidade, publicação em revista de renome nacional e internacional. Foram descartados após a leitura os artigos que não apresentavam metodologia adequada, não abordavam a área de interesse, as duplicidades e os artigos sem resumo. Encaixaram-se, segundo esses critérios, um total de 33 trabalhos e, assim, foram selecionados e utilizados para confecção deste Trabalho de Conclusão de Curso.

## 5 CONCLUSÃO

Em vista, principalmente, populações ocidentais, o câncer colorretal vem se demonstrando uma causa importante de morbi-mortalidade. No Brasil, é a terceira causa de morte no sul e no sudeste. O seu desenvolvimento é, na maioria das vezes, resulta da transformação do epitélio colônico normal para o pólipó adenomatoso e em sequência diferenciação em células malignas. De fato, o processo pólipó-câncer é lento possivelmente a envolver anos e seguidas de um número importante de alterações genéticas. O diagnóstico é baseado em evidências endoscópicas e ressecções de pólipós quando ainda benignos. Tais ressecções não somente retiram material para estudo histopatológico, mas também podem ter caráter terapêutico impedindo o seguimento adenoma-carcinoma, ou seja, em pólipós retais não neoplásicos, pólipós pequenos e adenomas a colonoscopia pode significar a cura de um possível câncer.

A RT oferece benefício significativo para inúmeros pacientes com CR, e a radiação pré-operatória é superior à radiação após a ressecção cirúrgica. Até pouco tempo atrás, a RT pré-operatória combinada a QT se reservava para tumores retais distais de caráter avançado localmente. Então estudos vêm demonstrando que a radiação pré-operatória de curto prazo resulta em uma redução significativa da taxa de recidiva local e melhora de sobrevida sem doença para todos os estádios de CR.

A QT já havia se demonstrado eficaz quando utilizada em caráter pós-operatório para o tratamento do CRR, e anos atrás passou também a apresentar importância como terapia neoadjuvante. Seus principais benefícios demonstram se associar a radiação neoadjuvante com infusão de 5-Fluorouracil / Leucovorina – e mais recentemente a adição de Oxaliplatina – isso porque, resultam em redução extraordinária do tamanho tumoral - *downsizing* - e pode também ser possível a erradicação completa evidente da lesão em até 25% dos casos.

Outro fator importante a destacar é que a QT neoadjuvante pode aumentar a capacidade do cirurgião de preservar a função defecatória, afinal o uso dessa terapia pré-operatória gerara processo de regressão do tumor. Isso significa que um estádio apresentado de uma forma antes da terapia, posteriormente, podia ser observado com outro estadiamento, evoluindo para graus abaixo – *downstaging* – e ainda a própria redução de tamanho permitiria realização de uma margem livre de câncer em extensão distal da

resseção. Esse benefício permitira em alguns casos, margem limpa para confecção de anastomose no canal anal com maior segurança e menos incidência de recidiva local.

Por fim, embora ainda carente de estudos, hipóteses ganham força em torno do possível uso isolado de quimiorradioterapia – QRT – para remissão completa de lesões neoplásicas. Sendo necessária ainda a realização de maiores análises a relatar tais técnicas, tão como resultados histopatológicos, apresentação clínica e desfecho de pacientes acometidos pelo Câncer Colorretal.

## REFERÊNCIAS

- ANDERSEN V.; EGEBERG R.; TJØNNELAND A.; VOGEL U. **Interaction between interleukin-10 (IL-10) polymorphisms and dietary fibre in relation to risk of colorectal cancer in a Danish case-cohort study.** *BMC Cancer* 2012, 12:183.
- ASSIS, RVBF. **Rastreamento e Vigilância do Câncer Colorretal: Guidelines Mundiais.** *GED gastroenterol. endosc.dig.* 2011; 30(2):62-74.
- ATKIN WS, EDWARDS R, KRALJ-HANS I, WOOLDRAGE K, HART AR, NORTHOVER JMA, et al. **Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicenter randomized controlled trial.** *Lancet* 2010;375:1624-33.
- AVERBACH M; ZANONI ECA; et al. **Colonoscopia de alta resolução com cromoscopia no diagnóstico diferencial dos pólipos neoplásicos e não-neoplásicos.** *Arq. Gastroenterol.* vol.40 no.2 São Paulo Abril/Junho 2003.
- BATISTA, Rodrigo Rocha et al. **Indicações de colonoscopia versus achado de pólipos e neoplasias colorretais.** *Rev bras. colo-proctol.* [online]. 2011, vol.31, n.1, pp. 64-70.
- BENVENUTI, GA; PROLLA, JC. **Pólipos Intestinais.** In COELHO, JCU. **Aparelho Digestivo: Clínica e Cirurgia.** 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2006.
- BRASIL, Ministério da Saúde/ Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro 2013.
- BERMUDEZ JRT; BUSS, GF. **Tumores do Intestino Grosso.** In COELHO, JCU. **Aparelho Digestivo: Clínica e Cirurgia.** 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2006.
- BURNETT-HARTMAN AN; PASSARELLI MN; ADAMS SV; UPTON MP; ZHU LC; POTTER JD; NEWCOMB PA. **Differences in epidemiologic risk factors for colorectal adenomas and serrated polyps by lesion severity and anatomical site.** *Am J Epidemiol*; 177(7): 625-37, 2013 Apr 1.
- CAMPOS, F.G.C.M. de; REGADAS, F.S.P.; PINHO, M. De S. L. ; **TRATADO DE COLOPROCTOLOGIA - 1ª edição,** Atheneu, São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, 2012.
- CEDERMARK B, JOHANSSON H, RUTQVIST LE, WILKING N. **The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial.** *Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Cancer* 1 May 1995; 75 (9): 2269-75.
- CERATO MM, CERATO NL, MEURER L, EDELWEISS MI, PÜTTEN AC, GOLBSPAN L. **Variabilidade Interobservador no Diagnóstico Histológico dos Pólipos Colorretais.** *Rev bras Coloproct,* 2007;27(1): 007-015.

DIK VK, MOONS LMG, SIERSEMA PD; **Endoscopic innovations to increase the adenoma detection rate during colonoscopy.** World J Gastroenterol 2014 March 7; 20(9): 2200-2211.

FERNANDES, LC. Câncer do Cólon. In: MATOS, D; SAAD, SS; FERNANDES, LC. **Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar de Coloproctologia.** 1 ed. São Paulo: Editora Manole, 2004.

FOLKESSON J, BIRGISSON H, PAHLMAN L, CEDERMARK B, GLIMELIUS B, GUNNARSSON U. **Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy no survival and local recurrence rate.** J Clin Oncol 20 Aug 2005; 23 (24): 5644-50.

FORTES RC et al; **Hábitos Dietéticos de Pacientes com Câncer Colorretal em Fase Pós-operatória.** Revista Brasileira de Cancerologia, 2007; 53(3): 277-289.

FRY, RD et al. Cólon e Reto. In: TOWNSEND, CM et al. **Sabiston: tratado de cirurgia.** 18ed. Editora Elsevier, 2009.

HABR – GAMA, Angelita. **Câncer coloretal: a importância de sua prevenção.** Arq. Gastroenterol. [online]. 2005, vol.42, n.1, pp. 2-3.

HARB – GAMA, A; PEREZ, RO; SÃO JULIÃO, GP; PROSCURSHIM, R; GAMA-RODRIGUES, J. **Nonoperative Approaches to Rectal Cancer: A Critical Evaluation.** Seminars in Radiation Oncology 21:234-239, 2011.

HOLM T, SINGNOMKLAO T, RUTQVIST LE, CEDERMARK B. **Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials.** Cancer 1 Sep 1996; 78 (5): 968-76.

PAHLMAN, L; GLIMELIUS, B; **Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer.** Swedish Rectal Cancer Trial. The New England Journal of Medicina 3 Apr 1997; 336 (14): 980-7.

JANG ES, KIM JW, et al. **Clinical and endoscopic predictors of colorectal adenoma recurrence after colon polypectomy.** Turk J Gastroenterol. 2013 Dec;24(5):476-82.

MAHAYRI N, MOREIRA FILHO DC. **A importância dos registros de câncer de base populacional para identificar casos de câncer ginecológico relacionados com câncer colorretal em população de risco.** Rev Bras Cancerol. 2002; 48(3):349-56.

MORRIS EJ; PENEGAR S; WHITEHOUSE LE; QUIRKE P; FINAN P; BISHOP DT; WILKINSON J; HOULSTON RS. **A retrospective observational study of the relationship between family history and survival from colorectal cancer.** Br J Cancer; 108(7): 1502-7, 2013 Apr 16.

NIMPTSCH K; BERNSTEIN AM; GIOVANNUCCI E; FUCHS CS; WILLETT WC; WU K. **Dietary intakes of red meat, poultry, and fish during high school**

**and risk of colorectal adenomas in women.** *Am J Epidemiol*; 178(2): 172-83, 2013 Jul 15.

RAMIREZ M, et al; **Management of the Malignant Polyp.** *Clin Colon Rectal Surg.* Nov 2008; 21(4): 286-290.

ROSTIROLLA, Renata Andreoli et al. **Desenvolvimento de neoplasias/adenomas avançados colorretais no seguimento a longo prazo de pacientes submetidos a colonoscopia com polipectomia.** *Arq. Gastroenterol.* [online]. 2009, vol.46, n.3, pp. 167.

STEINHAGEN E; SHIA J; RIEDEL E; NASH GM; WEISER MR; TEMPLE LK; PATY PB; GUILLEM JG. **Response to neoadjuvant therapy in patients with early age-of-onset rectal cancer.** *Dis Colon Rectum*; 56(1): 58-63, 2013 Jan.

Thomas PR, Lindblad AS; **ADJUVANT POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY IN RECTAL CARCINOMA: A REVIEW OF THE GASTROINTESTINAL Tumor Study Group experience.** *Radiother Oncol*, Dec 1988; 13(4): 245-52.

VOLPATO MG; KOCH KS. **Fatores de Mau Prognóstico nas Peças Operatórias de Pacientes Submetidos ao Tratamento Cirúrgico do Câncer Colorretal.** *Rev bras Coloproct*, 2008;28(4): 414-424.

WINAWER SJ, ZAUBER AG, et al. **Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps.** The National Polyp Study Workgroup. *N Eng J Med* 1993;115:13-8.

WOLMARK N, et al. **Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02.** *Journal of the National Cancer Institute.* Mar 2000; 92(5) 388-96.

YI M; XU J; LIU P; CHANG GJ; DU XL; HU CY; SONG Y; HE J; REN Y; WEI Y; YANG J; HUNT KK; LI X. **Comparative analysis of lifestyle factors, screening test use, and clinicopathologic features in association with survival among Asian Americans with colorectal cancer.** *Br J Cancer*; 108(7): 1508-14, 2013 Apr 16.