

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA

ALZIRA GOMES DE QUEIROZ  
FERNANDA PAULA MONTORIL OLIVEIRA

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS NO CÂNCER  
COLORRETAL EM PACIENTES JOVENS ATENDIDOS NO  
HUJBB NO PERÍDO DE JAN. 1996 A DEZ. DE 2006.

Belém  
2007

ALZIRA GOMES DE QUEIROZ  
FERNANDA PAULA MONTORIL OLIVEIRA

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS NO CÂNCER  
COLORRETAL EM PACIENTES JOVENS ATENDIDOS NO  
HUJBB NO PERÍDO DE JAN. 1996 A DEZ. DE 2006.

Projeto de pesquisa da  
monografia de Conclusão  
de Curso de Medicina pela  
Universidade Federal do Pará.  
**Orientador:** Prof. GERALDO ISHAK

Belém  
2007

ALZIRA GOMES DE QUEIROZ  
FERNANDA PAULA MONTORIL OLIVEIRA

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS NO CÂNCER  
COLORRETAL EM PACIENTES JOVENS ATENDIDOS NO  
HUJBB NO PERÍODO DE JAN. 1996 A DEZ. DE 2006.

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para  
obtenção do grau em Medicina pela Universidade Federal  
do Pará.**

**Banca examinadora:**

---

Orientador

---

Nome / Instituição

---

Nome / Instituição

**Aprovado em:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Conceito:** \_\_\_\_\_

À Deus, sobre todas as coisas.

Aos meus pais, que não mediram esforços para me apoiar.

À minha família e amigos que sempre respeitaram e apoiaram minha carreira.

Ao meu orientador, Dr. Geraldo Ishak, cujo exemplo pessoal e profissional, me ajudaram em minha formação acadêmica. Obrigado, meu amigo e mestre.

**FERNANDA MONTORIL**

Algumas pessoas marcam a nossa vida para sempre, umas porque nos vão ajudando na construção, outras porque nos apresentam projetos de sonho e outras ainda porque nos desafiam a construí-los.

Ao meu pai Alano Ribeiro de Queiroz e à minha mãe Marta Gomes de Queiroz, pelo apoio irrestrito em todos os momentos de minha vida, aos quais devo, em grande parte, o que hoje sou.

Ao Dr. Geraldo Ishak, meu orientador, pelas orientações precisas em todos os momentos solicitados, pela atenção e paciência dispensada.

Enfim, a todos os meus familiares, amigos e professores que me ajudaram e acreditaram na realização deste trabalho.

**ALZIRA QUEIROZ**

## AGRADECIMENTOS

À DEUS, que nos deu vida e inteligência, e que nos dá força para continuar a caminhada em busca dos nossos objetivos.

Aos nossos pais que nos ensinaram a não temer desafios e a superar os obstáculos com humildade.

Ao Dr. Geraldo Ishak pela orientação na elaboração desta monografia.

À Professora Sílvia Bahia pela dedicação, incentivo e sugestões dadas para a realização deste trabalho.

Ao Serviço de Cirurgia Geral e do Aparelho Digestivo do Hospital Universitário João de Barros Barreto, bem como todos os funcionários deste serviço que de alguma forma ajudaram sobremaneira para realização deste trabalho.

Aos nossos amigos pelo incentivo e apoio durante a realização do trabalho.

E aos demais, que de alguma forma contribuíram na elaboração desta monografia.

*“Creio que nada de grande no mundo se conseguiu sem uma enorme fé, uma profunda confiança de que as coisas podem dar certo e de que o sentido do universo e da vida não é uma absurdo, mas uma irradiação grandiosa de luz e de sentido”*

*Leonardo Boff*

## RESUMO

**OBJETIVO:** Analisar os aspectos epidemiológicos dos pacientes jovens (idade inferior a 40 anos) com câncer colorretal atendidos no HUIBB. **MÉTODO:** Foram estudados de forma retrospectiva 23 pacientes jovens (abaixo de 40 anos) com idade média de 30 anos, operados no HUIBB devido câncer colorretal. Foram avaliados a existência dos fatores de risco para o câncer colorretal, os aspectos clínicos, as características anatomopatológicas e identificar o tipo de tratamento cirúrgico. **RESULTADOS:** Não se observou diferença entre os dois sexos. O tempo médio decorrido entre os primeiros sintomas e o diagnóstico foi de 8,7 meses. Os sinais e sintomas mais prevalentes foram a alteração do hábito intestinal. A maioria (78,26%) dos pacientes nega uma história familiar positiva para câncer colorretal. Quanto à localização do tumor primário, 39,13% estavam localizados no reto, 17,39% no sigmóide, 21,74% na junção retossigmóide no cólon esquerdo 8,70% dos casos, nenhum caso no cólon transversal, no cólon direito 13,04% dos casos. Carcinomatose peritoneal esteve presente em 34,78%. Na maioria dos casos (56,52%), a cirurgia realizada foi em caráter curativo, predominando a amputação abdominoperineal do reto. Os adenocarcinomas pouco diferenciados apresentaram o maior índice de CEA no pré-operatório. **CONCLUSÃO:** Pacientes com câncer colorretal abaixo de 40 anos de idade são usualmente bastante sintomáticos e têm doença avançada ao diagnóstico.

## **ABSTRACT**

**OBJETIVE:** Analyze the epidemiologic aspects of young patients (age inferior to 40) with colorectal cancer. **METHODOLOGY:** 23 young patients (under 40) were studied retrospectively, average age 28 years old, and operated at HUIBB, due to colorectal cancer. The existences of colorectal cancer risk factors, clinical aspects, and anatomic pathological characteristics were evaluated to identify the kind of surgical treatment. **RESULTS:** No difference between both sexes was found. The average time between the first symptoms and the diagnosis was of ten months. The most prevalent signs and symptoms were the alteration of the intestinal habit. Most of the patients deny a positive family history of colorectal cancer. As for the location of the primary tumor, 39,13% were located in the rectum, 17,39% in the sigmoid, 21,74% in the rectum sigmoid, on the left colon 8,70% of the cases, no case on the transverse colon, 13,04% of the cases on the right colon. Carcinomatosis peritoneal was present 34,78%. In most of the cases (56,25%), the surgery was done in curative nature, prevailing the amputation of the abdomen perineal of the rectum. Less differentiated adenocarcinoma presented higher indicators of CEA before surgery. **CONCLUSION:** Patients with colorectal cancer, under 40 years old, are usually symptomatic and the disease is advanced prior the diagnosis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – História Familiar de Câncer Colorretal em pacientes $\leq 40$ anos. ....	53
Figura 2 – Ocorrência de Histórico Familiar de outro tipo de câncer. ....	54
Figura 3 – História familiar de pólipos intestinais. ....	55
Figura 4- História Prévia de Pólipos Intestinal. ....	55
Figura 5 – Localização do tumor primário. ....	56
Figura 6 – Presença de carcinomatose peritoneal. ....	56
Figura 7 - Distribuição quanto ao aspecto do tumor. ....	57
Figura 8 – Presença de perfuração tumoral. ....	57
Figura 9 – Presença de invasão angiolinfática. ....	60
Figura 10 – Distribuição dos pacientes em relação à profundidade do tumor (pT) segundo o sistema TNM. ....	60
Figura 11 – Classificação da presença de metástase linfonodal (pN) segundo o sistema TNM. ....	61
Figura 12 – Classificação da presença de metástase`a distância (pM) segundo o sistema TNM. ....	61
Figura 13 – Distribuição dos pacientes de acordo com o estadiamento (TNM). ....	62
Figura 14 - Relação entre o tipo histológico e o valor do CEA encontrado. ....	63
Figura 15 – Relação entre o estadiamento e o valor do CEA encontrado. ....	64

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Tabela 1- Estatística descritiva das variáveis: Idade, Tempo até o diagnóstico e CEA.....	52
Tabela 2- Distribuição do tempo decorrido entre o primeiro sintoma e o diagnóstico.....	52
Tabela 3 –Manifestações clínicas do câncer colorretal em pacientes com idade inferior a 40 anos.....	53
Tabela 4- Ocorrência de Histórico Familiar de outro tipo de câncer.....	54
Tabela 5 – Tratamento cirúrgico realizado.....	58
Tabela 6 – Estudo anátomo-patológico dos tumores.....	59
Tabela 7 – Sítio de metastase.....	62
Tabela 8 - Distribuição da ocorrência de CEA.....	64

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
1.3. OBJETIVOS GERAL.....	12
1.4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>13</b>
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODO.....</b>	<b>50</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>52</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>62</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>70</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>71</b>

## INTRODUÇÃO

O câncer configura-se um dos principais problemas de saúde pública mundial. É uma doença crônico-degenerativa que afeta várias dimensões da vida humana e causa importante impacto econômico na sociedade, necessitando de tratamento especializado prolongado e oneroso. Além disso, é responsável pela redução do potencial de trabalho humano e perda de muitas vidas. Para o ano de 2020, são esperados mais de 15 milhões de casos novos de câncer no mundo (TONON; SECOLI; CAPONERO, 2006).

Jovens com câncer colorretal são considerados como tendo pior evolução, porém controvérsias ainda existem quanto às características destes tumores e prognóstico nesta população. Atraso no diagnóstico, estadiamento da doença e agressividade do tumor foram explicações sugeridas para a evolução desfavorável (MONTEIRO, 2006).

Alguns estudos prévios têm demonstrado que estes pacientes apresentam prognóstico ruim, com sobrevida menor comparativamente aos mais idosos, e certos autores acreditam que o fator principal deste mau prognóstico seja devido ao estadiamento da doença ao diagnóstico (MAUAD et al., 2000).

A raridade da ocorrência destes tumores nesta idade, a pouca atenção que usualmente se dá à possibilidade de sua ocorrência e a escassez de dados existentes no Brasil levou ao desenvolvimento da presente investigação, cujo objetivo é verificar os aspectos clínicos e a sobrevida de pacientes com câncer colorretal, de idade inferior a 40 anos (MAUAD et al., 2000).

## **OBJETIVO GERAL**

Analisar os aspectos epidemiológicos dos pacientes jovens (idade inferior ou igual a 40 anos) com câncer colorretal atendidos no HUIBB.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Verificar a prevalência de câncer colorretal em pacientes jovens em um período de 10 anos;
- Observar a existência dos fatores de risco para o câncer colorretal;
- Verificar os sinais e sintomas nos pacientes com câncer colorretal;
- Estudar as características anatomopatológicas do câncer colorretal;
- Observar o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico para câncer colorretal;
- Identificar o tipo de tratamento cirúrgico instituído nos pacientes jovens;
- Identificar correlação entre o valor do antígeno carcinoembriônico (CEA) e o tipo histológico;
- Identificar correlação entre o valor do antígeno carcinoembriônico (CEA) e o estadiamento.

## REVISÃO LITERATURA

O câncer colorretal é a neoplasia mais comum do tubo digestivo, tendo sua incidência aumentada nos últimos anos, principalmente nos países em desenvolvimento (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

No mundo, é a 4º causa neoplasia maligna mais comum, superada apenas pelos tumores de pulmão, mama e próstata. É a 2º neoplasia mais comum em países desenvolvidos (INCA, 2007). Sendo que vários fatores parecem estar envolvidos, como os hábitos alimentares pouco saudáveis e a alta taxa de população idosa. A cada ano surgem 945.000 casos novos de tumor colorretal no mundo (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

No Brasil, o câncer colorretal ocupa o 4º lugar em incidência de neoplasia maligna no sexo masculino, precedido por câncer de próstata, pulmão e estômago (CARNEIRO NETO et al., 2006). Estima-se 11.390 casos novos em 2005, ou seja, 12 casos novos para cada 100.000 pessoas. No sexo feminino, ocupa o 3º lugar em incidência, precedido por câncer de mama e colo uterino, estima-se 13.970 casos novos, cerca de 15 casos novos para cada 100.000 habitantes (INCA, 2007).

A estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o ano de 2006 apontou a região sudeste como a de maior incidência de câncer colorretal (15.150 casos novos), seguida pela região sul (5.920 casos novos), nordeste (2.450 casos novos), centro-oeste (1.320 casos novos) e região norte (520 casos novos).

O câncer colorretal é classicamente considerado como doença de indivíduos idosos, com pico de incidência na sexta década de vida. Uma taxa superior a 90% de todos os casos de câncer de cólon e reto ocorre em pacientes maiores de 50 anos. A incidência desta afecção na população jovem (menores de 40 anos) varia de 2,1 – 14,6% (MONTEIRO et al, 2006).

Devido tratar-se de uma moléstia com prognóstico variando de moderado a bom, apresenta uma alta prevalência, ocupando o 2º lugar, precedido apenas por câncer de mama. Estima-se que 2,4 milhões de pessoas vivas foram diagnosticadas nos últimos cinco anos. A sobrevida média mundial é de 44% (DILLENBURG; MOREIRA, 2001).

Em 1991, Griffin (1991 apud O'CONNELL et al., 2004) publicou um trabalho baseado nas diferenças de raça entre pacientes jovens acometidos por câncer colorretal. Esse estudo apontou a raça negra do sexo masculino com uma incidência superior a 34% quando comparados aos da raça branca. No sexo feminino, a proporção na raça negra foi superior a 46%.

Desde os estudos, na década de 70, sabe-se que os hábitos alimentares influenciam no aparecimento de neoplasias, principalmente o câncer de colorretal (PAPAPOLYCHRONIADIS, 2004).

A incidência de câncer colorretal aumentou em cidades industrializadas onde o consumo de carne, gorduras e carboidratos refinados é alto (PAPAPOLYCHRONIADIS, 2004).

Dietas ricas em gorduras levam a um aumento da excreção de ácidos biliares, outro fator associado com o aumento da incidência de câncer colorretal. Em trabalhos experimentais, o ácido biliar parece agir como um promotor do crescimento tumoral no cólon, especialmente após colonização por microorganismos intestinais (PAPAPOLYCHRONIADIS, 2004).

Há uma correlação positiva entre câncer de cólon e consumo de gorduras de origem animal e de carne. O consumo de carnes, particularmente a carne bovina, ocasionaria um maior risco para esta neoplasia (NEVES; KOIFMAN; MATTOS, 2006).

Alguns constituintes da dieta parecem conferir um efeito protetor contra o desenvolvimento de câncer colorretal, como o alto consumo de fibras, em especial as provenientes de frutas e vegetais em detrimento das presentes nos cereais (PAPAPOLYCHRONIADIS, 2004).

O principal fator de risco associado à alimentação é uma dieta pobre em fibras (CHINZON, 2006).

Uma suplementação de cálcio pode diminuir o risco de formação polipóide e câncer em pacientes de alto risco. A proliferação colônica que ocorre em pacientes com alto risco para desenvolver câncer de cólon familiar pode ser reduzido a taxas

normais com uma suplementação de cálcio (1250 mg/dia) (PAPAPOLYCHRONIADIS, 2004).

Fatores de risco como álcool e consumo de alimentos modificados geneticamente parecem aumentar a carcinogênese colônica (CHINZON, 2006).

Kazz e Brentnall (2006), em estudo envolvendo 166.172 pacientes, avaliando o papel do fumo e do álcool, detectaram 350 pacientes que apresentavam câncer colorretal e tinham em comum esses hábitos.

A superfície de peixes e carnes assada contém agentes mutagênicos. Agentes similares se acumulam em alimentos fritos e grelhados, que contém aminas heterocíclicas que são capazes de induzir câncer colorretal em modelos experimentais. Vegetais e peixes podem conter hidrocarbonos policíclicos, secundários a contaminação da água por gasolina. O papel dessas substâncias na carcinogênese do câncer colorretal ainda não está bem definido (PAPAPOLYCHRONIADIS, 2004).

A mucosa do cólon é exposta a diversas substâncias que exercem um efeito trófico na mucosa gastrointestinal. O hormônio que parece estar relacionado mais diretamente a carcinogênese é a gastrina, originado nas células G presentes na mucosa antral (PAPAPOLYCHRONIADIS, 2004).

Não há dúvida que a colite ulcerativa predispõe pacientes ao adenocarcinoma, especialmente quando o processo inflamatório envolve grande quantidade do intestino, tem duração superior a 7-10 anos e quando atinge pacientes jovens é um fator de risco adicional. Há também um aumento do risco, cerca de 4-20 vezes quando comparados à população normal, se o paciente tem doença de Crohn. A explicação para a associação entre colite e carcinoma não está bem definida, no entanto parece estar relacionada ao processo inflamatório crônico que leva a displasia e também ao ciclo repetitivo de inflamação e regeneração (PAPAPOLYCHRONIADIS, 2004).

É importante ressaltar que os fatores predisponentes em geral são uma história pessoal de doença intestinal inflamatória (colite ulcerativa, Crohn, enterite regional), Polipose Adenomatosa Familiar ou Síndrome de Câncer Colorretal Hereditária não

Polipóide (HNPCC). Alguns artigos incluem pacientes com história de pólipos colônicos e outros cânceres primários (O'CONNELL et al., 2004).

O perfil do paciente no qual se desenvolverá câncer colorretal corresponde, na sua maioria (80%), a indivíduos sem antecedentes familiares de câncer colorretal, chamados de casos esporádicos, tratando-se de indivíduos com mais de 50 anos, sem predileção por sexo, de bom nível socioeconômico, geralmente brancos. Porém nos 10 a 20% restantes o fator genético será determinante no aparecimento da neoplasia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

Nas últimas duas décadas, tem-se reconhecido a importância da hereditariedade na gênese do câncer colorretal, cerca de 30% dos cânceres colorretais apresentam relação familiar. Embora o defeito genético específico dos casos de risco familiar moderado ainda não tenha sido elucidado, a genética molecular de síndrome de alto risco para câncer colorretal já foi determinada (CUTAIT; GARICOCHEA, 1999).

Logo, diversos testes de base genética ganharam notoriedade, em especial os destinados a aconselhamento genético de pacientes em grupo de risco (CHINZON, 2006).

Diversos fatores são necessários para identificar um indivíduo com herança positiva para câncer colorretal, dentre eles é importante ressaltar (CHINZON, 2006):

- Câncer colorretal diagnosticado antes dos 45 anos;
- adenomas com mais de 2 cm diagnosticados com idade inferior a 40 anos;
- câncer de cólon múltiplo, sincrônico ou metacrônico;
- múltiplos cânceres primários colônicos ou extracolônicos;
- dez ou mais adenomas presentes durante a vida associada a uma história familiar positiva para câncer colorretal;
- vários familiares de primeiro grau que tiveram o diagnóstico de câncer colorretal;

- câncer colorretal em mais de uma geração familiar.

Atualmente, os pacientes com câncer colorretal podem ser divididos em 3 grupos: Câncer esporádico, ou seja, que não apresenta nenhum componente hereditário conhecido; os com componente hereditário claramente definido e os que apresentam o que se denominam agregação familiar (CUTAIT; COTTI, 1999).

Reconhecer o caráter hereditário da síndrome do câncer colorretal é um componente essencial para reduzir o risco individual de se desenvolver câncer colônico, além de identificar os indivíduos que estão potencialmente em risco (KAZ; BRENTNALL, 2006).

Quanto mais cedo o câncer se desenvolve, maior é a probabilidade do mesmo estar relacionado com um defeito genético particular. Deve-se questionar principalmente quanto aos membros da família que tem ou tiveram pólipos colônicos e, em particular o número de pólipos que tiveram por toda a vida no sentido de se diferenciar as síndromes polipóides das síndromes não polipóides do cólon (CHINZON, 2006).

Tradicionalmente, a síndrome do câncer de cólon hereditário tem sido classificada com base na histologia do pólipo. Esta desordem é subdividida considerando aqueles que crescem tendo como base pólipos hamartomatosos ou adenomatosos. As síndromes caracterizadas por pólipos adenomatosos incluem a polipose adenomatosa familiar, a síndrome de Gardner e Turcot e o câncer colorretal hereditário não polipóide. Das síndromes que se iniciam em pólipos hamartomatosos incluem-se a síndrome de Peutz-Jehers, polipose juvenil e doença de Cowden (CHINZON, 2006).

Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é uma síndrome autossômica dominante responsável por menos de 1% dos cânceres de localização colônica. É importante reconhecer a PAF, pois, quando não tratada, 100% dos casos evoluem para câncer com o passar dos anos e na maioria das vezes, antes da sexta década de vida. A doença é caracterizada pelo aparecimento de centenas a milhares de pólipos no intestino grosso, além de tumores extracolônicos, como no duodeno, pâncreas e tireóide (KAZ; BRENTNALL, 2006).

Variantes da PAF incluem síndrome de Gardner, cujos pacientes apresentam osteomas e tumores de cistos moles (cistos epidermóides, tumores dermóides, lipomas) em associação com pólipos colônicos (KAZ; BRENTNALL, 2006).

A síndrome de Turcot, uma outra variante da PAF, é caracterizada por neoplasma do sistema nervoso central, tipicamente meduloblastoma, na presença de múltiplos adenomas colônicos. Todas essas síndromes são decorrentes do gene APC (KAZ; BRENTNALL, 2006).

Uma parcela significativa de pacientes com múltiplos pólipos adenomatosos e o teste genético negativo para mutação APC tem mutação nos dois alelos em MUTYH (KAZ; BRENTNALL, 2006).

O Câncer Colorretal Não-polipóide Hereditário (HNPCC, do inglês *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*) constitui a principal síndrome hereditária de predisposição ao câncer colorretal, sendo responsável por cerca de 5% a 10% do total de cânceres colorretais. É uma condição autossômica dominante que ocorre em jovens (média de 35-45 anos) com uma forte história de câncer familiar. O reconhecimento desta síndrome é de grande importância na prática clínica, uma vez que a identificação de indivíduos em risco permite sua inclusão em programas de prevenção secundária com redução da morbi-mortalidade imposta pela síndrome (CUTAIT et al., 2005).

Ao contrário da PAF, o fenótipo do HNPCC é inespecífico. Diversos critérios diagnósticos vêm sendo desenvolvidos para identificar casos de HNPCC. O diagnóstico pode ser realizado através de critérios clínicos ou testes moleculares. Os critérios clínicos empregados são os de Amsterdam I e II (Quadro-1), obtidos a partir da história familiar do indivíduo em questão. O diagnóstico genético baseia-se no seqüenciamento dos genes de reparo do DNA, principalmente MLH1 e MSH2, responsáveis por cerca de 90% dos casos de HNPCC descritos até o momento (CUTAIT et al., 2005).

### **Quadro 1 - Critérios de Amsterdam.**

---

#### **Amsterdam I**

- Ao menos três familiares devem ter câncer colorretal verificado histologicamente:
  - Um deve ser parente em primeiro grau dos outros dois;
  - Ao menos duas gerações sucessivas devem ser afetadas;
  - Ao menos um dos casos de câncer colorretal deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos;
  - Polipose Adenomatosa Familiar deve ser excluída.

#### **Amsterdam II**

- Ao menos três familiares devem ter um câncer associado com HNPCC (colorretal, endométrio, urotélio ou intestino delgado):
  - Um deve ser parente em primeiro grau dos outros dois;
  - Ao menos duas gerações sucessivas devem ser afetadas;
  - Ao menos um dos casos de câncer associado ao HNPCC deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos;
  - Polipose adenomatosa familiar deve ser excluída.

O acúmulo de informações epidemiológicas através do estudo pormenorizado das famílias com diagnóstico clínico de HNPCC permitiu, a partir de meados da década de 90, a possibilidade de diagnóstico genético da síndrome através da identificação dos genes responsáveis pela mesma (CUTAIT et al., 2005).

Contudo, os testes genéticos continuam restritos a centros de alta complexidade, de forma que a história clínica permanece como a principal ferramenta de identificação de portadores de HNPCC. A maioria das informações clínico-epidemiológicas e genéticas existentes na literatura é proveniente de estudos com indivíduos da Europa setentrional e dos Estados Unidos, onde há décadas

existem registros de câncer familiar. Assim, o perfil de famílias brasileiras comprometidas por HNPCC não é bem conhecido, uma vez que dados familiares relativos a essa síndrome ainda são escassos no Brasil (CUTAIT et al., 2005).

Em 1913, Alfred Scott Warthin, conhecido como o “pai da oncologia genética”, descreveu inúmeras famílias, nas quais os mesmos tipos de câncer apresentavam incidência de geração em geração, dentre estes, o câncer colorretal, sendo este particularmente relacionado a síndromes polipóides e não-polipóides de câncer cólon, todos eles transmitidos através de fator autossômico dominante (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

O desenvolvimento do câncer se dá em estágios desde a célula normal, passando por vários tipos de lesões benignas, pelo carcinoma não invasivo, até a doença invasiva metastática. Sugerindo que múltiplos eventos genéticos são responsáveis pela tumorigênese de forma seqüencial (DILLENBURG; MOREIRA, 2001).

As células do epitélio colorretal encontram-se em um grau de organização, sendo necessário para a manutenção desse equilíbrio a maturação celular e apoptose, perfeita adesão entre as células (complexo E-caderina-catenina) e a comunicação membrana-núcleo funcionante (grupo ras). Qualquer alteração em um desses eventos poderá resultar no desenvolvimento de uma doença neoplásica (DILLENBURG; MOREIRA, 2001).

Uma série de genes presentes no DNA celular é responsável pela produção de proteínas específicas, que irão garantir a proliferação epitelial em condições fisiológicas ou suspendendo o processo em caso de anormalidades. Estas proteínas realizam o metabolismo intracelular e seu relacionamento com as outras células e estruturas extracelulares. O comprometimento dessas proteínas, devido às alterações genéticas, irá gerar alterações que poderão resultar no desenvolvimento de uma neoplasia. O quadro abaixo mostra as principais proteínas envolvidas na carcinogênese colorretal (DILLENBURG; MOREIRA, 2001).

Quadro1-Proteínas envolvidas na carcinogênese colorretal

<b>Proteína</b>	<b>Função</b>	<b>Ação</b>
APC (marca genética da PAF)	Supressão	Ação reguladora sobre a proliferação celular epitelial (presentes em todas as PAF e em 2/3 de todos os casos de CCR).
K-ras	Supressão	Transmissão membrana-núcleo de ativação do crescimento e diferenciação celular a partir de estímulos extra-celulares ( presentes em 40-60% dos CCR ou adenomas maiores de 1cm).
DCC	Supressão	Ação na adesão celular, reduzindo o potencial metastático ( 80% dos CCR apresentam deleção no braço do cromossoma 18 onde situa-se o gene DCC, apresentando relação com o prognóstico)
p53 (“guardião do genoma”, as mais importante das proteínas envolvidas).	Supressão	Deteção de falhas no DNA da célula e bloqueio da divisão celular para que ocorra o reparo da lesão ou morte celular (presente em 50-70% de todos os cânceres e em 70% de colo e reto, a sua positividade implica em maior probabilidade de recidiva e menor índice de sobrevida).
Proteínas de reparo ( hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6)	Reparo	Remoção de segmentos alterados de DNA e inserção de um novo segmento, contendo a seqüência correta.

Um significativo subgrupo de pacientes com múltiplos pólipos adenomatosos e um teste genético negativo para a mutação no gene APC, apresentam mutações bialelos em MUTH (KAS; BRENTNALL, 2006).

O gene MUTH é uma proteína de supressão, retirando as bases de adenina incorporadas ao DNA afetado pela oxidação (KAS; BRENTNALL, 2006).

O funcionamento errôneo das proteínas de reparo (Mismatch repair) pode resultar em mutações nas seqüências de microssatélites no tecido tumoral, com

perda de nucleotídeos: Instabilidade de microssatélites, erros de Replicação (RER). Nestes casos, o tumor será descrito como RER + (DILLENBURG; MOREIRA, 2001).

Tumores malignos colorretais RER+ possui maior tendência a localizar em cólon direito, maior incidência em mais jovens, é mais freqüente em carcinomas pouco diferenciados e produtores de muco, possui, segundo alguns autores, melhores índices de sobrevida (DILLENBURG; MOREIRA, 2001).

A herança dos defeitos em genes formadores de proteínas de reparo especialmente os hMSH2 e hMLH1 determina o desenvolvimento do câncer colorretal hereditário não polipóide (HNPCC). Em 90% dos tumores colorretais em portadores de HNPCC o RER+ está presente, enquanto o mesmo encontra-se apenas em 15% dos cânceres colorretais esporádicos (DILLENBURG; MOREIRA, 2001).

Existem várias teorias para explicar a carcinogênese colorretal, todas levando em consideração no seu desenvolvimento as múltiplas variáveis: elementos externos (agentes ambientais e dietéticos), fatores internos de natureza somática ou hereditária (bases histológicas e da biologia molecular) (DILLENBURG; MOREIRA, 2001).

A PAF é o modelo ideal para o estudo da carcinogênese, pois nela coexistem os múltiplos estágios (DILLENBURG; MOREIRA, 2001).

Todo pólipó é potencialmente maligno, este potencial é proporcional ao tamanho do pólipó, podendo atingir índices acima de 30% em lesões polipóides vilosas e sésseis com base extensa. Há ainda uma correlação entre o tamanho do adenoma e tipo de proteína mutada, estabelecendo uma correlação entre o estágio do adenoma e a alteração genética (DILLENBURG; MOREIRA, 2001).

A seqüência adenoma-carcinoma (modelo genético), descrito por Fearon e Vogelstein (1990 apud DILLENBURG; MOREIRA, 2001) descreve uma lesão colônica pré-maligna em maligna, demonstrando que os tumores colorretais surgem de um acúmulo seqüencial de 4 ou 5 mutações distintas, correspondendo cada uma destas a um estágio histológico diferente.

O primeiro estágio deve-se a mutação no gene APC, acarretando na perda de sua função reguladora, e conseqüentemente maior proliferação epitelial (estado hiperproliferativo), e à formação de um pequeno adenoma (DILLENBURG; MOREIRA, 2001).

Uma das primeiras conseqüências à mutação do gene APC seria a hipometilação do DNA. Um dos fatores reguladores intrínsecos desta replicação do DNA é a colocação de um radical metila na cadeia de DNA, anteriormente a um determinado gene, de forma a impedir a leitura deste. Logo, a falta do radical metila ou hipometilação, serve como um estímulo à proliferação celular (DILLENBURG; MOREIRA, 2001).

No segundo estágio ocorre a ativação da proteína K-ras, esta mutação adicional irá produzir uma proteína alterada, esta, funcionando como um oncogênese, estimulando ainda mais a proliferação, contribuindo para a evolução do adenoma (DILLENBURG; MOREIRA, 2001).

O terceiro estágio ocorre pela perda da capacidade de aglutinação celular, devido à mutação da proteína DCC. Esta é encontrada em 70%-80% dos carcinomas colorretais e 50% dos adenomas tardios (DILLENBURG; MOREIRA, 2001).

O quarto estágio é caracterizado pela mutação da proteína p53, sendo esta a alteração decisiva no processo de malignização de uma lesão adenomatosa benigna. É encontrada em 75% dos carcinomas colorretais, é infrequente nos adenomas (DILLENBURG; MOREIRA, 2001).

A ordem de ocorrência das mutações, embora ocorra, na maioria dos casos, não é tão importante como o acúmulo dessas mutações. No estudo de Fearon e Vogelstein (1990 apud DILLENBURG; MOREIRA, 2001) 90% dos carcinomas apresentam pelo menos duas das quatro mutações.

Existe um outro caminho responsável por promover a carcinogênese, conhecida como Reparos de defeituosos (Mismatch repair). A principal característica é a perda da função dos genes responsáveis pelo reparo do DNA (hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 e hMSH6). Logo, resultará em um acúmulo de mutações genéticas

no DNA, desencadeando um processo de carcinogênese distinto do descrito anteriormente (5% dos carcinomas colorretais esporádicos são formados por este caminho) (DILLENBURG; MOREIRA, 2001).

Um terceiro caminho para o surgimento do câncer colorretal baseia-se na formação de carcinomas a partir de mucosa macroscopicamente normal (conhecido como carcinoma “de novo”). Endoscopicamente observa-se discreta elevação acompanhada de hiperemia e ocasionalmente depressão central. Histologicamente compatível com adenoma tubular com tendência a expansão lateral e uma grande frequência de atipias graves. Essas áreas foram relacionadas ao surgimento de carcinomas “de novo”. Foi relatada há existência de uma transmissão familiar: Síndrome do adenoma plano hereditário (HFAS) (DILLENBURG; MOREIRA, 2001).

Não há evidências que expliquem em bases moleculares este possível processo de carcinogênese “de novo”. Existem, também, dúvidas a respeito de sua importância na carcinogênese e sua real incidência, pois não é possível determinar, precisamente se a lesão precursora foi uma lesão polipóide ou plana (DILLENBURG; MOREIRA, 2001).

O câncer de colorretal dissemina-se por contigüidade (invasão de tecidos vizinhos), implantes no peritônio ou órgãos intra-abdominais e pelas vias linfática e hematogênica. Os principais órgãos envolvidos em metástases são o fígado (75%), pulmões (15%) e ossos (5%) (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

Além de invasão de outros órgãos e estruturas, também são relatados com certa frequência implantes peritoneais (DRUMOND et al., 2003).

À medida que o tumor cresce no envolvimento circular do intestino, o número de metástases nos linfonodos aumenta, a recidiva é mais freqüente e a sobrevida diminui (FARHOUD et al., 2002).

Tumores sincrônicos são descritos como mais agressivos e apresentando metástases à distância mais precocemente (PEREIRA JÚNIOR; ALVES; NOGUEIRA, 2005).

Alguns tumores colorretais atingem grandes proporções sem metastizarem. Essa aparente contradição encontra explicação com a relação inversa entre volume da lesão, estágio da doença e a sobrevida dos doentes (FARHOUD et al., 2002).

O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico varia de 2,3 meses a 10 meses. Pelo fato de os indivíduos mais jovens julgarem-se portadores de enfermidades de pequena relevância clínica, o período entre o início dos sintomas e o diagnóstico pode ser estendido (CARNEIRO NETO et al., 2006).

Em estudos fora do Brasil o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico é bem inferior da média encontrada nos estudos nacionais (CARNEIRO NETO et al., 2006).

O quadro clínico do paciente portador de câncer colorretal pode variar desde uma anemia vista ao exame até quadro inicial de abdômen agudo obstrutivo ou perfurativo, sendo o câncer diagnosticado no intra-operatório (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

A sintomatologia é ampla, os sinais e sintomas são frequentemente inespecíficos, e muitas vezes, subclínicos, retardando seu diagnóstico (MELO et al., 2003).

As manifestações clínicas iniciais, infelizmente não são valorizadas pelo doente e nem pelo médico que pela primeira vez o examina. Muitos pacientes portadores de câncer colorretal, frequentemente são tratados, por meses ou até mais de ano, como hemorróidas, anemia, amebíase, colecistite e colite (CAPELHUCHCHNIK et al., 1991).

Pacientes com idade inferior a 40 anos apresentam em grande parte uma sintomatologia rica, geralmente com doença avançada ao diagnóstico (CARNEIRO NETO et al., 2006).

Há uma certa tendência em realizar o quadro clínico inicial de doença benigna em pacientes jovens, especialmente abaixo dos 30 anos de idade, já que a neoplasia é frequentemente considerada como uma condição clínica de paciente idosos (CARNEIRO NETO et al., 2006).

CAPELHUCHUCHNIK et al. (1991) cita como principais sintomas apresentados pelos pacientes: alterações do hábito intestinal, diarreia ou obstipação e, por vezes, ambos; sangramento; dor abdominal. Mauad et al. (2000) também refere que emagrecimento e dor perineal também são sinais frequentemente encontrados.

Outros sintomas como obstrução intestinal, dor lombar, dificuldade para evacuar, dor anal, comprometimento do estado geral, dispepsia, vômitos (bolinha), afilamento das fezes, eliminação de muco serossanguinolento, também são relatados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

A multiplicidade de sintomas é relacionada à pior prognóstico (MONTEIRO et al., 2007).

Na maioria das vezes, segundo Manual do Ministério da Saúde de 2003 sobre prevenção de câncer do intestino os pacientes procuram atendimento médico, relatando alteração do hábito intestinal há alguns meses.

O conhecimento da anatomia e fisiologia do cólon e reto é útil para a melhor compreensão das manifestações clínicas (CAPELHUCHUCHNIK et al., 1991).

O cólon direito possui um maior diâmetro, paredes finas e distensíveis. O conteúdo líquido e massas tumorais não ocupam todo o lume, logo, os sintomas e sinais são mais tardios. Os mais comuns são: dor abdominal, diarreia (devido à perda da capacidade absorptiva de água), dispepsia, massa palpável e anemia (CAPELHUCHUCHNIK et al., 1991).

No hemicólon esquerdo, de diâmetro menor e paredes mais espessas, pouco distensíveis, os tumores tornam-se estenosantes, e a sintomatologia é mais precoce, caracterizada pela obstipação, obstrução, dor e hemorragia (CAPELHUCHUCHNIK et al., 1991).

A presença de tumor no reto provoca alterações funcionais responsáveis pela sintomatologia: perdas sanguíneas, tenesmo, dificuldades na evacuação, alteração no hábito intestinal, eliminação de muco. A dor é tardia e a obstrução rara (CAPELHUCHUCHNIK et al., 1991).

Ao exame físico o paciente poderá apresentar anemia, massa palpável em anatomia dos cólons e fígado de tamanho e consistência aumentada, devido ao acometimento metastático, com presença, geralmente de superfície irregular e nodular nestes casos. Sinais de descompressão brusca positiva e/ou timpanismo generalizados, poderão ser indicativos de perfuração ou obstrução pelo tumor, ao toque retal, nos casos de câncer de reto, pode ser encontrada massa endurecida e/ou alteração da parede retal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

A maioria dos autores tem descrito que a região reto-sigmóide é a mais freqüentemente acometida nos casos de câncer colorretal (MAUAD et al., 2000).

Em estudo realizado no Brasil, foram encontradas freqüências de 22,8% para lesões em cólon direito, 40,6% para o cólon esquerdo e 36,6% no reto. No geral, estas freqüências giram em torno de 20% para o cólon direito, 10% para o transversal, 10% em cólon esquerdo, 30% para sigmóide e outros 30% para o reto (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

Nos últimos 50 anos, houve um aumento na freqüência e localização do câncer colorretal no cólon direito em relação ao cólon esquerdo, sigmóide e reto. Essa constatação ressalta a importância do uso de métodos diagnósticos que envolvam todo o cólon e não apenas o retossigmóide (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

Estudo analisando a distribuição de 1.694 dessas neoplasias durante os períodos de 1960-1969, 1970-1979 e 1980-1984 mostrou decréscimo final de 15,8% para neoplasias do reto e aumento de 10,2% para as do cólon direito. Como consequência, os tumores localizados nos primeiros e últimos 25 cm do intestino seriam responsáveis cada qual por  $\frac{1}{4}$  dos tumores intestinais (FARHOUD et al., 2002).

Alguns autores tentam justificar esta distribuição topográfica pelo fato de o cólon ter características embriológicas e biológicas diferentes, podendo estar envolvidas na patogênese do câncer colorretal por mecanismos distintos e, conseqüentemente, comportamento biológico diferente (CARNEIRO NETO et al., 2006).

Nos grupos mais jovens, observa-se uma discreta migração dos tumores para sítios mais proximais, em especial para os tumores do cólon transverso. No entanto, a maioria dos estudos ressalta a predominância dos tumores do cólon direito nos pacientes com a síndrome do HNPCC, chegando a valores de até 70% (BONARDI et al., 2006).

Pacientes com câncer colorretal, mesmo os de localização distal, precisam ser avaliados em todo cólon, devido à possibilidade da existência de tumores sincrônicos. Tumores são ditos sincrônicos quando se apresentam simultaneamente ao diagnóstico ou no ato operatório, descartando-se obviamente a possibilidade de lesões por contigüidade (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

Tumores metacrônicos são encontrados no seguimento dos pacientes já submetidos à ressecção cirúrgica, excluindo-se evidentemente a possibilidade de lesão não diagnosticada à época do diagnóstico (quando seria sincrônico) ou de recidiva do tumor operado (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

Pólipos sincrônicos ocorrem em até 18 a 27% dos casos. No caso de tumores malignos, essa freqüência é de 1,5 até 8%. Neoplasias metacrônicas são encontradas no seguimento e até 0,6% a 8% dos pacientes (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

O estadiamento anatomopatológico apresenta-se como a principal ferramenta para, ao ser utilizado isoladamente, podermos inferir sobre o prognóstico de doentes portadores de câncer colorretal (CARNEIRO NETO et al., 2006).

As classificações mais utilizadas são as de DUKES, modificada em 1974 (por Gunderson e Sosin) e o sistema TNM, podendo-se usar também a de Astler e Collier, apresentadas nos quadros abaixo (CARNEIRO NETO et al., 2006).

A American Joint Comitee on Cancer (2007) recomenda o estadiamento pelo sistema TNM.

Quadro 2 -Estadiamento patológico de Dukes modificado por Gunderson e Sosin (1974).

A	Tumor limitado à mucosa, linfonodo negativo
B1	Tumor além da mucosa, mas limitado à parede intestinal, linfonodo negativo
B2	Tumor além da parede intestinal, linfonodo negativo; <i>B2m</i> : extensão microscópica
B3	Tumor aderindo ou invadindo órgãos adjacentes, linfonodo positivo
C1	B1 com linfonodo positivo
C2	B2 com linfonodo positivo; <i>C2m</i> : <i>B2m</i> com linfonodo positivo
C3	B3 com linfonodo positivo
D	Metástase à distância

Quadro 3 - Classificação TNM.

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intra-epitelial ou invasão da lâmina própria*
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade além da muscular própria, sem ultrapassar a subserosa ou os tecidos desperitonizados pericólicos ou perirretais
T4	Tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfura o peritônio visceral** ***
Linfonodos regionais (N)	
NX	N não pode ser avaliado
N0	Ausência de metástase linfonodal
N1	Metástase para 1 – 3 linfonodos
N2	Metástase para mais de 4 linfonodos
Metástase (M)	
MX	M não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase
M1	Presença de metástase

Quadro 4 - Estadiamento TNM.

Estádio	Estádios			Dukes	MAC
	T	N	M		
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4	N0	M0	B	B3
IIIA	T1 – T2	N1	M0	C	C1
IIIB	T3 – T4	N1	M0	C	C2/C3
IIIC	Qualquer T	N2	M0	C	C1/C2/C3
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	D	D

\* Tis inclui tumores confinados dentro da membrana basal glandular (intra-epitelial) ou lâmina própria (intramucoso) sem extensão através da muscular da mucosa.

\*\* Invasão direta em T4 inclui invasão de outros segmentos colorretais através da serosa, por exemplo: invasão do cólon sigmóide por um carcinoma de ceco.

\*\*\* Tumor aderido a outros órgãos ou estruturas é classificado como T4 se a análise histopatológica confirmar aderência neoplásica. As letras V e L devem ser utilizadas para identificar a presença de invasão vascular e linfática, respectivamente.

Nota: Os prefixos y e r devem ser utilizados para o estadiamento após tratamento neo-adjuvante e recidiva, respectivamente.

O estadiamento clínico do câncer de cólon não retal não costuma ser confiável. A Tomografia computadorizada de abdome contrastado pode revelar metástase hepática e acometimento à distância. O estadiamento T e o estadiamento N só podem ser determinados com precisão durante ou após a cirurgia (estadiamento patológico) (WINAWER et al., 2003).

No câncer retal, os métodos de estadiamento clínico são confiáveis. A US endoscópica transretal está cada vez mais sendo usada no estadiamento T e N do câncer retal. Em geral, pode-se determinar com exatidão a profundidade da lesão e o acometimento de linfonodos regionais. Este método pode ser substituído pela ressonância magnética (WINAWER et al., 2003).

A sobrevivência dos portadores de neoplasias colorretais, após procedimento cirúrgico curativo, é dependente de uma série de fatores, entre os quais se destaca o estudo anatomopatológico da neoplasia extirpada (FARHOUD et al., 2002).

O aspecto da lesão à retossigmoidoscopia ou colonoscopia é característico, com a borda distal de coloração vinhosa ou avermelhada, podendo tomar as formas ulcerada, anelar ou polipóide (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

Os tumores são geralmente diagnosticados em fase avançada da doença e a maior parte deles se apresenta como grandes formações. A média de tamanho de acordo com a literatura variou de 43 a 49 mm (FARHOUD et al., 2002).

O tamanho do tumor pode favorecer a maior perda sangüínea. Tumores maiores de 30 mm associaram-se a menores taxas séricas de hemoglobina, ferro e ferritina, quando comparados aos menores (FARHOUD et al., 2002).

O câncer colorretal em pacientes jovens (até 40 anos) foi descrito como mais avançado, mais volumoso e com indicadores histopatológicos de maior grau de agressividade, como pouca diferenciação, invasão de vasos linfáticos, sangüíneos e nervos, além de uma maior incidência de tumores mucossecretores (CARNEIRO NETO et al., 2006).

A grande maioria dos trabalhos, até a atualidade, ressalta a maior freqüência de tumores em estágio avançado (Dukes C/D ou TNM III/IV) entre os pacientes jovens, sendo em algumas séries a única variável prognóstica independente (CARNEIRO NETO et al., 2006).

O envolvimento circular do intestino é importante fator de agressividade neoplásica e está associado a pior prognóstico. A neoplasia demanda seis meses para revestir a quarta parte da circunferência retal e frente ao envolvimento circular, deduz-se estar a neoplasia instalada há mais de dois anos; o envolvimento de três quadrantes retais pela neoplasia associou-se à presença de tumores que penetravam espaços extra-retais de moderada a grande extensão, ou seja, em estágio III (FARHOUD et al., 2002).

Lesões de grande tamanho foram ainda associadas à aneuploidia, alteração do DNA geralmente relacionada à pior prognóstico. Quando localizadas no reto recoberto por peritônio, associaram-se a maior recidiva local que os menores (FARHOUD et al., 2002).

Quando se comparam os estadiamentos do câncer de cólon e reto em indivíduos abaixo dos 40 anos com o dos idosos, os trabalhos demonstram que nos mais jovens a doença apresenta em estadiamento mais avançado. Poucos estudos afirmam não haver diferença no estadiamento entre pacientes com câncer de cólon e reto entre jovens e idosos (MAUAD e tal., 2000).

A tendência entre os estudiosos é classificar os tumores, quanto à forma, em dois grandes tipos: vegetantes ou exofíticos, com crescimento predominantemente

luminal e não vegetantes ou endofíticos, de crescimento intramural predominante, representando os tumores ulcerados e infiltrativos. Na prática diária, os tumores ulcerados e vegetantes de grandes proporções compõem a maioria deles, sendo responsáveis por 30,3% a 85,6% das neoplasias colorretais (FARHOUD et al., 2002).

Tumores exofíticos – polipóides e vegetantes – tenderiam a oferecer melhor prognóstico; o tipo mais agressivo e, portanto, de pior prognóstico, estaria associado às formas de crescimento intramural, infiltrativa e ulcerada, mesmo quando pequenos (FARHOUD et al., 2002).

Ao que parece, aspectos de menor agressividade caracterizam tumores que apresentam crescimento luminal preponderante. As razões do melhor prognóstico destes tumores são desconhecidas, sendo oferecidas múltiplas explicações, algumas bastante engenhosas: menor disseminação vascular, associação ao tipo expansivo de neoplasia, maior resposta do infiltrado linfoplasmocitário (FARHOUD et al., 2002).

Portadores de carcinomas exofíticos apresentaram menor incidência de metástases na distante medula óssea e menor percentual de recidivas (FARHOUD et al., 2002).

Acredita-se também ser essa associação (tumores exofíticos) com melhor prognóstico devido ao fato de estarem às lesões protuberantes mais freqüentemente associadas a estágio clínico patológico menos avançado que as demais formas à época do diagnóstico (FARHOUD et al., 2002).

Tumores mucinosos são os que com mais assiduidade se associaram a maior envolvimento da circunferência intestinal – 71% contra 33% dos não-mucinosos (FARHOUD et al., 2002).

Tem sido chamada atenção para a presença ou não de instabilidade de microssatélites, que estaria relacionada com tumores mucinosos, menor freqüência de invasão de vasos, menor número de metástases linfonodais e melhor prognóstico, do que aqueles tumores sem instabilidade (PEREIRA JÚNIOR; ALVES; NOGUEIRA, 2005).

O adenocarcinoma mucinoso, em qualquer grau de diferenciação, é considerado fator localmente agressivo e de pior prognóstico. Quanto ao aspecto macroscópico, formações vegetantes ou exofíticas aumentam a sobrevida, provavelmente por evoluírem com menores taxas de metástases a distância e recidivas (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

As avaliações histológicas dos cânceres colorretais em pacientes mais jovens revelam incidência aproximadamente quatro vezes maior de tumores do tipo mucinoso e isto está associado com o aumento do risco de recorrência local. Sabe-se que a ocorrência de tumores mucinosos também é uma característica marcante do HNPCC (DRUMOND et al., 2003).

Cusack et al. (1996), estudando retrospectivamente 186 pacientes abaixo de 40 anos com adenocarcinoma colorretal primário, identificaram três indicadores biológicos de agressividade e potencial metastático dos tumores: células em anel de sinete, margens cirúrgicas infiltradas pelo tumor e grau histológico do adenocarcinoma primário. Além disso, indicadores histopatológicos de maior agressividade, como invasão linfática, vascular ou perineural foram encontradas em porcentagem significativamente maior em pacientes mais jovens, quando comparados aos pacientes acima de 40 anos, portadores de câncer colorretal. Isso justifica, em parte, a alta taxa de doença avançada ao diagnóstico em pacientes jovens, como descrito pela maioria dos estudos.

Adenomas preexistentes no local do câncer colorretal associam-se a doença menos avançada ou agressiva. A literatura relata a associação de adenomas, principalmente o do tipo viloso, com o adenocarcinoma (PEREIRA JÚNIOR; ALVES; NOGUEIRA, 2005). Loy et al. (2004) demonstraram correlação entre a presença de pólipos adenomatoso, viloso ou tubuloviloso com o câncer colorretal. A presença do adenoma foi inversamente proporcional ao estadiamento do tumor e à sobrevida. Uma justificativa possível é a destruição do adenoma pelo tumor em crescimento. Os adenomas também foram mais comumente encontrados associados a tumores sincrônicos.

O grupo de tumores sincrônicos, assim como a presença de adenoma, está comumente relacionado com síndromes genéticas (PEREIRA JÚNIOR; ALVES; NOGUEIRA, 2005).

É reconhecida a relação existente entre câncer colorretal e a maior incidência de outros tipos de adenocarcinoma, como o de mama, ovário, estômago e também endométrio, característica da síndrome de Lynch II (FARHOUD et al., 2002).

O câncer do intestino pode evoluir de forma significativa sem o surgimento de sintomas ou com sintomas pouco específicos ou perceptíveis aos doentes ou profissionais de saúde. O diagnóstico precoce é um dos passos essenciais para a busca da cura (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

Até 85% dos tumores malignos dos cólons ainda são diagnosticados tardiamente, em estádios avançados da doença em pacientes sintomáticos. Medidas de rastreio para identificação precoce do tumor poderiam diminuir este número, principalmente em pacientes com alto risco, permitindo maiores chances de cura (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

Alguns dos fatores responsáveis pelo enorme retardo no diagnóstico do câncer do cólon e do reto são: a falta de orientação da população para importância do exame proctológico, as deficiências dos sistemas de saúde e o preconceito dos pacientes com relação aos exames utilizados na investigação de doenças do intestino grosso. As etapas fundamentais do diagnóstico são: anamnese, exame físico, exame coloproctológico e biópsia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

A anamnese (história clínica) tem papel fundamental. Permite ao médico responsável direcionar seu raciocínio e levantar suspeitas de possíveis grupos de risco para tal doença. Devem ser bem investigados pacientes com idade superior a 50 anos, com maus hábitos alimentares, sedentários e com queixas inespecíficas, como perda ponderal, alterações do hábito intestinal, anemia e fraqueza. Sintomas como fraqueza decorrente de anemia, diarreia ou constipação costumam ser decorrentes de tumores de cólon direito, enquanto sangramento vivo, tenesmo e mucorréia são mais comuns em tumores de cólon esquerdo e reto. O sangramento retal vivo, acompanhado ou não de tenesmo e perda de muco, são sugestivos de

câncer do reto. O diagnóstico diferencial com hemorróidas, fissura anal ou inflamações do reto, é importante (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

É essencial o interrogatório sobre antecedentes pessoais e familiares, se há referências ou não de câncer, pólipos ou doenças inflamatórias intestinais. Neste contexto, torna-se importante a detecção das Síndromes da Polipose Adenomatosa Familiar e Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose (HNPCC) (CUTAIT et al., 2005).

Após realização de minuciosa anamnese, segue-se o exame físico geral e coloproctológico. O exame proctológico inclui basicamente a inspeção do ânus e região anorretoperineal, toque retal e a retossigmoidoscopia, com realização de biópsia ou não. No tumor de ânus pode ser identificada uma lesão ulcerada ou uma tumoração, sendo, portanto, o exame físico fundamental para o diagnóstico. O toque retal é exame de extrema importância, pois permite detectar 50% dos tumores situados no reto e canal anal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

A retossigmoidoscopia é um exame que pode ser realizado ambulatorialmente. Costuma ser indolor, não necessita sedação e exige apenas a limpeza do canal retal. Pode ser realizada em posição genupeitoral (posição de Simm). Permite o estudo das características da mucosa do reto e do sigmóide, como coloração, presença de edema e de lesões, assim como a colheita de secreções como sangue e muco para exames, além de biópsias de lesões suspeitas. O aparelho pode ser de fibra rígida, mais curto (25 cm) ou flexível, mais longo (60 cm) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

A realização inicial de biópsia por retossigmoidoscopia pode agilizar o diagnóstico, com 25 a 35% dos tumores sendo acessíveis para o retossigmoidoscópio rígido. No entanto, para uma avaliação mais completa do cólon, com elevada acurácia e inclusive com possibilidade de remoção de pequenos pólipos, o mais indicado é a realização de colonoscopia (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

O enema opaco ou clister opaco foi, durante muitos anos, o exame padrão ouro para investigação de doenças do intestino grosso. Atualmente tem seu uso restrito a

um número menor e mais específico de casos, mas, realizado junto com a colonoscopia, ainda guarda valiosa importância em alguns casos (LYALL; ISRAEL et al, 2001).

A colonoscopia, cujo início data de 1970, revolucionou a propedêutica do intestino grosso e tornou-se, em pouco tempo, o exame com maior sensibilidade e especificidade para detecção de lesões inflamatórias, neoplásicas e outras. Classicamente, sua principal indicação é a de complementar achados radiológicos duvidosos e permitir realização de biópsias em lesões não alcançadas pela retossigmoidoscopia (NAKAO; CURY; FERRARI JR, 2001).

Entretanto, atualmente, a colonoscopia, é indicada na presença de sintomas, bem como no seguimento de exames de rastreamento positivos. O exame costuma durar em média 15- 30 minutos e pode ser feito em regime ambulatorial. Exige para sua realização adequada preparo mecânico intestinal, isto é, esvaziamento do conteúdo intestinal feito antes do exame, e sedação moderada (NAKAO; CURY; FERRARI JR, 2001).

Pacientes com câncer colorretal, mesmo os de localização distal, precisam ser avaliados em todo o cólon (através de colonoscopia), pois, além de ter havido um aumento na incidência de tumores à direita em relação ao retossigmóide, existe a possibilidade de tumores sincrônicos.

Pólipos sincrônicos ocorrem em até 18 a 27% dos casos. No caso de tumores malignos, essa frequência é de 1,5 até 8% . Neoplasias metacrônicas são encontradas no seguimento de até 0,6 a 8% dos pacientes (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

Quando a colonoscopia é indicada para casos de hemorragia digestiva baixa maciça, o procedimento é realizado com o paciente internado, de modo que a limpeza colônica seja realizada assim que haja estabilidade hemodinâmica (PANDINI, 2003).

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

retirada de um pequeno fragmento do tecido que se deseja determinar a natureza, com posterior análise minuciosa por patologista. O procedimento costuma causar desconforto mínimo e pode ser realizado durante a retossigmoidoscopia (rígida ou flexível) ou a colonoscopia (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

São fatores limitantes seu custo mais elevado, necessidade de profissional experiente e tecnologia avançada, com raro risco de perfuração e sangramento (GAKERKAN; YEE; HUNG et al., 2001).

A colonoscopia virtual é um método de utilização mais recente, que tem a vantagem de ser mais rápido e não requerer sedação, com recursos de tomografia computadorizada, simulando uma colonoscopia verdadeira, com imagens tridimensionais, mas seus resultados ainda não foram suficientemente comprovados (GAKERKAN; YEE; HUNG et al., 2001).

A ultrassonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são exames cuja utilidade se volta mais para estudo do estágio da doença, ou seja, do seu grau de evolução (CORDEIRO; YAMAGUCHI; HABR-GAMA.,2001).

A dosagem sérica de marcadores tumorais como o antígeno carcinoembrionário (CEA) e o CA 19-9 têm valor principalmente no controle pós-operatório da doença e não para o diagnóstico do câncer colorretal, devido à sua baixa sensibilidade e especificidade. Na verdade, são pouco específicos, alterando-se também em doenças inflamatórias, alcoolismo e tabagismo, existindo também tumores que não expressam antígenos. Logo, não servem para diagnóstico e sim para seguimento do paciente, com uma dosagem inicial na avaliação pré-operatória e mensurações periódicas no pós-tratamento. Sua elevação pode indicar a presença de recidiva da doença durante o período de seguimento. Enzimas hepáticas também são úteis na pesquisa de metástases para o fígado (PRADO; RAMOS, 2003).

Realizado e confirmado o diagnóstico de câncer colorretal deve-se proceder o estadiamento tumoral; determinando sua extensão, acometimento de órgãos adjacentes, linfonodos peritumorais e metástases a distância para realizar uma melhor abordagem cirúrgica e seguimento pós-cirúrgico (PRADO, RAMOS., 2003).

Deve-se ressaltar que somente após a abordagem cirúrgica pode-se obter todos os dados necessários para o correto estadiamento tumoral, podendo, então, dar continuidade ao seguimento do tratamento. Para tal, devem ser solicitados os seguintes exames: radiografia simples de tórax, tomografia computadorizada de abdome e pelve ou na sua falta, de ultrassom de abdome (CORDEIRO; YAMAGUCHI; HABR-GAMA, 2001).

Para obter uma maior acurácia diagnóstica e propiciar um melhor estadiamento, deve-se solicitar, quando disponível, ultrassom endoscópica, a qual é uma associação entre a colonoscopia e a ultrassonografia. Esta permite determinar o grau de invasão da parede intestinal pelo tumor e pela presença de linfonodos acometidos com excelente precisão, possibilitando um melhor estadiamento pré-operatório (CORDEIRO; YAMAGUCHI; HABR-GAMA, 2001).

O PET Scan, ou Tomografia por emissão de prótons, é um exame útil quando existe dúvida em relação à presença de metástases (CORDEIRO; YAMAGUCHI; HABR-GAMA, 2001).

O câncer colorretal quando detectado em seu estágio inicial possui grandes chances de cura, diminuindo a taxa de mortalidade associada ao tumor (INCA, 2007). Esta neoplasia é altamente tratável e frequentemente doença curável, quando não apresenta doença à distância (LA QUAGLIA et al., 1992).

O tratamento do câncer colorretal ainda é iminentemente cirúrgico, com as terapias adjuvantes pouco alterando a mortalidade e contribuindo para melhora da qualidade de vida (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

Há intenção curativa quando se promove a remoção completa do tumor primário, órgãos ou estruturas adjacentes comprometidas, com margem circunferencial e radial histologicamente livres (ressecção em bloco) (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

Estima-se que a sobrevida global dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico seja em torno de 50% (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

Em casos de pacientes jovens e com história familiar para câncer colorretal ou outros tumores pertencentes à síndrome do HNPCC, deve-se atentar para a realização de ressecções colônicas estendidas, seja em cirurgias eletivas, ou principalmente quando admitidos na emergência e sem estudo do cólon. Isso porque pacientes com HNPCC têm 30% de chance de desenvolver um segundo câncer colorretal em 10 anos e 50% em 15 anos. Quando os estudos genéticos confirmam a síndrome, a maioria dos autores preconiza colectomia subtotal com anastomose ileoanal. Dessa forma, pode-se prevenir a negligência de não tratar possíveis tumores sincrônicos ou metacrônicos, afetando significativamente o prognóstico (BONARDI et al., 2006).

Os quadros a seguir apresentam as diretrizes do National Cancer Institute – US. National Institutes of Health para tratamento do câncer colorretal (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

#### Quadro 4- Tratamento do câncer de cólon

Estágio 0: Tis, N0, M0	Excisão local ou polipectomia Ressecção colônica se necessário
Estágio I: T1, N0, M0; T2, N0, M0	Ressecção colônica
Estágio IIA: T3, N0, M0	Ressecção colônica + quimioterapia*
Estágio IIB: T4, N0, M0	
Estágio IIIA: T1, N1, M0; T2, N1, M0	Ressecção colônica + quimioterapia
Estágio IIIB: T3, N1, M0; T4, N1, M0	
Estágio IIIC: qualquer T, N2, M0	
Estágio IV: qualquer T ou N, M1	Ressecção colônica + quimioterapia; Ressecção de metástases isoladas

\* Preferentemente em ensaios clínicos controlados.

#### Quadro 5- Tratamento do câncer de reto

Estágio 0: Tis, N0, M0	Excisão local ou polipectomia Ressecção da parede retal se necessário Radioterapia*
Estágio I: T1, N0, M0; T2, N0, M0	Retossigmoidectomia anterior + Radioterapia + quimioterapia*
Estágio IIA: T3, N0, M0	
Estágio IIB: T4, N0, M0	Retossigmoidectomia anterior em bloco + Radioterapia + quimioterapia*
Estágio IIIA: T1, N1, M0; T2, N1, M0	
Estágio IIIB: T3, N1, M0; T4, N1, M0	Retossigmoidectomia anterior em bloco + Radioterapia + quimioterapia*
Estágio IIIC: qualquer T, N2, M0	
Estágio IV: qualquer T ou N, M1	Retossigmoidectomia anterior + ressecção de metástases isoladas + radioterapia + quimioterapia

\* Preferentemente em ensaios clínicos controlados

A associação de cirurgia radical, imunoterapia e quimioterapia têm se revelado a melhor arma para combater a neoplasia colorretal, com redução da recorrência em 41% e queda da mortalidade em 33%. (MENDES; COSTA; TAMURA, 1992).

A terapia adjuvante é um tratamento sistêmico administrado com o intuito de reduzir o risco de recidivas e aumentar a proporção de cura no paciente (MONGA; O'CONNELL, 2006).

A combinação do tratamento com radio e quimioterápicos podem apresentar vantagens nos estágios II e III (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

Nos pacientes com comprometimento linfonodal (estágio III/ Dukes C) o benefício da terapia adjuvante está bem estabelecido através de grandes estudos prospectivos randomizados realizados nas últimas duas décadas (MONGA; O'CONNELL, 2006).

No estágio II ou Dukes B o benefício da terapia não está tão bem estabelecido. Há um aumento no consenso que os paciente no estágio B também estão obtendo benefícios com o tratamento adjuvante, as pesquisas, no entanto, ainda são recentes (MONGA; O'CONNELL, 2006).

Pacientes com doença metastática, submetidos à ressecção completa, também se beneficiam da terapia adjuvante (MONGA; O'CONNELL, 2006).

Devido a um maior risco de recidivas nos pacientes com câncer de reto, o tratamento ideal para esses pacientes é a combinação de quimioterapia e radioterapia (MONGA; O'CONNELL, 2006).

O grande valor da terapia neoadjuvante (quimiorradioterapia pré-operatória) está basicamente no emprego em pacientes idosos, diminuindo-se as internações e a disseminação local, com melhora da qualidade de vida. Por isso, a terapia neoadjuvante está sendo empregada também em pacientes cada vez mais jovens (STEELE JÚNIOR, 1995).

A quimioterapia antineoplásica, inicialmente, foi constituída de um único antineoplásico (5-fluorouracil - 5-FU), com o passar dos anos, modificou-se pela

inclusão de outros agentes, melhorando assim a resposta clínica dos pacientes (TONON; SECOLI; CAPONERO, 2007).

Existem várias opções de tratamento adjuvante para câncer de cólon e reto descritos na literatura, o quadro abaixo mostra os principais esquemas terapêuticos utilizados (MONGA; O'CONNELL, 2006).

**Quadro 6. Opções atuais para tratamento adjuvante em câncer**

TRATAMENTO	CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS
FOLFOX	A infusão com regime 5-FU requer cateter venoso central. 12% apresenta neurotoxicidade grau 3. Não ocorrem efeitos tóxicos gastrointestinais.
FLOX	8% apresenta neurotoxicidade grau 3 Não tão eficaz quanto o FOLFOX
5-FU e leucovorin	Menos tóxico Preferencial para paciente com comorbidades Administrado via oral. Efeito similar ao 5-FU + leucovorin
Capacitamine	Parestesias em mãos e pés Administrado via oral Efeito similar ao 5-FU + leucovorin
UFT + leucovorin	Uso não permitido nos Estados Unidos

**FOLFOX**, oxaliplatina plus 5-fluorouracil/leucovorin. **5-FU**, 5-fluorouracil; **FLOX**, 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatina. **UFT**, tegafur plus uracil.

As várias opções de tratamento precisam se discutidas com os pacientes. A decisão de qual regime será usada vai levar em consideração o prognóstico baseado nos fatores clínicos, estágio patológico, presença de comorbidades e o risco-benefício dos diferentes regimes de radioterapia e quimioterapia. (MONGA; O'CONNELL, 2006).

Atualmente, evidências apóiam o uso de qualquer um dos seguintes regimes: FOLFOX ou FLOX como primeira escolha para pacientes com câncer de cólon

submetidos à ressecção cirúrgica de alto risco em estágio II e III (MONGA; O'CONNELL, 2006).

Para aqueles com múltiplas comorbidades ou para pacientes com baixo risco para recidivas tumorais, é indicado uma droga via oral como a capcitamine ou uma droga intravenosa como 5-FU e Leucovorin (LV), que devem ser administrados com monitorização cuidadosa devido aos seus efeitos colaterais (MONGA; O'CONNELL, 2006).

O pré-operatório com quimiorradioterapia é agora o padrão para pacientes com câncer retal localmente avançado, o seguimento é realizado com quimioterapia adjuvante após a ressecção cirúrgica (MONGA; O'CONNELL, 2006).

O câncer colorretal é uma doença prevenível. A aplicação clínica dos conhecimentos obtidos pelos estudos de genética molecular, objetivando identificar pacientes sob risco, o desenvolvimento de estratégias de intervenção dietética e quimio-prevenção e, sobretudo, os programas de rastreamento em indivíduos com risco aumentado para câncer colorretal representam caminhos a serem percorridos objetivando diminuir a mortalidade (HABR-GAMA, 2005).

O diagnóstico e o tratamento do câncer colorretal e suas conseqüências implicam um grande ônus sobre as sociedades as quais este incide; para tanto, a melhor maneira de baratear estes custos é agir por meio da medicina preventiva, igualmente a tantas outras patologias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

O câncer do cólon e do reto tem a particularidade de exibir lesão precursora conhecida que é o pólipó adenomatoso. O tempo estimado para aparecimento do adenoma, seu crescimento e transformação em tumor é superior a 10 anos, período este suficientemente longo para permitir sua identificação, ressecção e, portanto, prevenção do câncer (HABR-GAMA, 2005).

A alta incidência do câncer colorretal 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 (HABR-GAMA, 2005).

A prevenção consiste em medidas tanto primárias (identificação de fatores de risco para câncer colorretal, modificação dos hábitos populacionais quanto à alimentação e estilo de vida), como secundárias (identificação da população de risco, rastreamento de lesões precursoras, instituição de exames periódicos e diagnóstico precoce do câncer) (HABR-GAMA, 2005).

Uma dieta rica em frutas, vegetais, fibras, cálcio, folato e pobre em gorduras animais é considerada uma medida preventiva. A ingestão excessiva e prolongada de bebidas alcólicas deve ser evitada. Como prevenção é indicada uma dieta saudável e a prática de exercícios físicos (INCA, 2007).

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 (HABR-GAMA, 2005).

O rastreamento é realizado nos pacientes que apresentam dados epidemiológicos relacionados ao aparecimento do câncer, com idade acima de 50 anos e história familiar de câncer colorretal em familiares de primeiro grau (CHINZON, 2006).

O objetivo do rastreamento não é diagnosticar mais pólipos ou mais lesões planas, porém diminuir a mortalidade por câncer colorretal na população alvo do rastreamento em relação a uma população-controle não-rastreada (HABR-GAMA, 2005).

A participação governamental, bem como de agências que provêm seguros de saúde e do empresariado, é fundamental para implementar o programa, provendo subsídios para difusão dos conhecimentos sobre saúde, para treinamento e capacitação de profissionais para realização adequada dos testes e métodos diagnósticos em número proporcional à demanda e criação de ambulatórios de atenção primária e especializados de referência. Além do benefício da cura desta doença que é freqüente, de incidência em ascensão, evitável, curável quando de

diagnóstico precoce, porém muitas vezes fatal, a implantação destas medidas seguramente reverterá em economia de recursos para o país (HABR-GAMA, 2005).

A Sociedade Americana de Câncer recomenda algumas formas de prevenção do câncer colorretal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

- Toque retal: este exame é o mais simples, menos oneroso e de fácil realização. No entanto, este só irá detectar uma pequena percentagem dos cânceres colorretais. É preconizada sua realização após os 40 anos de idade.
- Sangue oculto nas fezes: este exame visa detectar quantidades microscópicas de sangue nas fezes, o qual normalmente não deve ser encontrado. É um exame relativamente barato, rápido e fácil de realizar, porém, nem todos os tumores sangram, sendo este exame de uma relativa baixa sensibilidade. Deve ser realizado anualmente após os 50 anos de idade. Quando positivo, é mandatório a realização de colonoscopia.
- Sigmoidoscopia: este seria o exame preventivo ideal (superado apenas pela colonoscopia), sendo sua realização indicada a cada três a cinco anos em pacientes acima dos 50 anos, podendo levar a uma prevenção de até 40% dos cânceres incipientes na forma de pólipos e outras lesões. No entanto, não é um exame com aceitabilidade geral na população. É um exame caro, e os 60% restantes não serão detectados através dos mesmos.
- Colonoscopia: este seria o exame preventivo ideal se não fosse os inconvenientes de ser um exame caro, invasivo, acompanhado eventualmente de complicações, portanto, difícil de ser realizado como exame de screening para a população em geral. Possui alta sensibilidade e especificidade. Deve ser realizado de 10 em 10 anos a partir dos 50 anos de idade.

No caso do seguimento ou vigilância aplicada aos indivíduos com diagnóstico positivo de situações que, definitivamente estão relacionadas ao aparecimento do câncer, (presença de adenomas ou outras doenças predisponentes) a colonoscopia

é, atualmente, o exame de eleição onde a polipectomia reduz a incidência do câncer colorretal em até 90% (CHINZON, 2006).

As recomendações de rastreamento e/ou vigilância baseiam-se no risco do desenvolvimento do câncer colorretal, sendo este dividido em baixo, médio e alto risco (CHINZON, 2006).

Pacientes com idade superior a 50 anos e sem outros fatores de risco para câncer colorretal geralmente integram a população de baixo risco (HABR-GAMA, 2005).

Pacientes com história familiar de câncer colorretal em um ou mais parentes de primeiro grau, história pessoal de pólipos maior do que um centímetro ou múltiplos pólipos de qualquer tamanho e os indivíduos com antecedente pessoal de câncer colorretal tratado com intenção curativa, podem ser classificados como de risco moderado (HABR-GAMA, 2005).

Os indivíduos com história familiar de câncer colorretal hereditário na forma de PAF ou HNPCC, ou com diagnóstico de doença inflamatória intestinal na forma da pancolite ou colite esquerda, geralmente são classificados como de alto risco para desenvolver câncer colorretal (HABR-GAMA, 2005).

Em indivíduos de alto risco a colonoscopia deve ser realizada aos 40 anos ou 10 anos antes do caso índice, com seguimento de 5 em 5 anos (CHINZON, 2006).

Os de moderado risco, a colonoscopia deve ser realizada aos 40 anos, com seguimento de 10 em 10 anos (CHINZON, 2006).

Na Polipose Adenomatosa Familiar, indivíduos com diagnóstico genético ou histórico familiar, a colonoscopia deve ser realizada aos 10 anos, com seguimento anual (CHINZON, 2006).

Preconiza-se a realização de colonoscopia de 12 a 15 meses após a cirurgia de ressecção do tumor primário e, no seguimento, pelo menos a cada 24 meses, para detecção precoce de recidivas ou de tumores metacrônicos. A Sociedade Americana de Câncer, Colégio Americano de Gastreenterologia e a Sociedade Americana de

Cirurgiões Colorretais recomendam uma periodicidade de 3 a 5 anos para a realização de colonoscopia no seguimento de pacientes com câncer colorretal (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

Uma vez que se considera uma determinada família como portadora de HNPCC, devem-se submeter seus membros a exames periódicos de controle. Essa conduta se restringe àqueles que são portadores das mutações ou, quando a avaliação genética não for factível, para todas as pessoas da família (CUTAIT; GARICOHEA, 1999). Nesses casos a colonoscopia deve ser realizada anualmente, iniciando na faixa etária entre 20-25 anos de idade ou 10 anos mais cedo que o caso índice (CHINZON, 2006).

Pacientes submetidos à polipectomia, se, classificados como de alto risco, devem ser submetidos a colonoscopia ao diagnóstico, após 3 anos e depois a cada 5 anos (CHINZON, 2006).

Pacientes classificados como de baixo risco, submetidos à polipectomia, devem ser submetidos à colonoscopia a cada 5 anos (CHINZON, 2006).

Algumas variáveis clínicas e morfológicas macroscópicas parecem capazes de exercer grande influência no prognóstico de pacientes com câncer colorretal. Entre as primeiras merecem especial referência a idade, o sexo e o local da neoplasia, enquanto o tamanho, a forma e o envolvimento da circunferência do intestino no local onde a lesão está assestada são as macroscópicas de maior interesse (FARHOUD et al., 2002).

Eventos clínicos e macroscópicos merecem ser contemplados em classificações prognósticas, pois quando aliados ao procedimento cirúrgico curativo e aos subsídios fornecidos pela microscopia clássica podem melhor individualizar subgrupos de doentes com parâmetros semelhantes de sobrevida (FARHOUD et al., 2002).

Alguns autores atribuem maior sobrevida a pacientes mais jovens, provavelmente pela maior frequência de doença localizada nestes casos (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

Numerosos estudos têm relatado que, ao diagnóstico, pacientes jovens encontram-se em estágio avançado, associado a um comportamento biologicamente agressivo e distribuição tumoral diferente, conferindo pior prognóstico (MONTEIRO et al., 2006).

A literatura internacional ainda é bastante controversa em relação à opinião que o câncer colorretal é uma doença mais agressiva e com uma sobrevida menor nos pacientes abaixo de 40 anos (FRIZIS et al., 2004).

A influência da idade sobre o prognóstico mostra índices conflitantes, quer em estudos com pacientes jovens, quer quando referentes a idosos. Parece cada vez mais difundida a opinião de que a idade, por si só, não se constitui em fator de risco de mortalidade operatória ou de maior tempo de sobrevida, exercendo essa influência o estado fisiológico do paciente (FARHOUD et al., 2002).

A idade isoladamente, não é fator de risco para mortalidade pós-operatória ou de sobrevida a longo-prazo em pacientes com mais de 75 anos. Fatores mais relacionados à mortalidade são: a perda ponderal, estágio de Dukes, extensão da ressecção e tipo de cirurgia. Variáveis fisiológicas, condições clínicas e estadiamento parecem contribuir mais que a idade na decisão de tratamento curativo ou conservador (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

Na literatura a sobrevida de cinco anos em idosos variou de 22,4% a 56,0% (FARHOUD et al., 2002).

São considerados fatores independentes afetando a sobrevida de pacientes com câncer colorretal, a extensão da ressecção, o grau de diferenciação do tumor, a presença e número de linfonodos comprometidos e o estadiamento de Dukes (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

Quanto ao sexo, os maiores índices de sobrevivência têm sido relatados no gênero feminino, sendo que mulheres que nunca engravidaram parecem ter sobrevida semelhante à dos homens (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

As razões para essa maior sobrevivência são desconhecidas, sendo geralmente responsabilizados os hormônios femininos. No entanto, tumores

intestinais situados na pélvis recidivam mais freqüentemente no sexo masculino, sendo atribuído tal fato a maior dificuldade na sua extirpação devido à estreiteza da mesma e a maior proximidade dos órgãos adjacentes naquele sexo (FARHOUD et al., 2002).

Há muitas controvérsias na literatura acerca do valor prognóstico do sítio da neoplasia. Muitos estudos revelam maiores taxas de sobrevida para tumores em cólon direito, com piora do prognóstico à medida que as lesões se situam mais distalmente. Entretanto, algumas casuísticas revelam que a melhor sobrevida ocorre para tumores em cólon esquerdo (63,9%), seguida pelas lesões em cólon direito e reto (58,9 e 51,3%, respectivamente). As lesões retais em geral são as de pior prognóstico, com taxas de sobrevida que variam de 62 a 66%, em detrimento de tumores colônicos, onde essas taxas encontram-se entre 74 e 77,5% em estudos mais recentes (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

A maioria das recorrências, que aparecem em cerca de 50% dos pacientes com margens cirúrgicas macroscopicamente livres de doença, ocorrem nos primeiros 24 meses após a cirurgia (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

A taxa de recorrência em pacientes jovens com câncer colorretal costuma ser alta. As recorrências manifestaram-se principalmente por obstrução intestinal devido à carcinomatose peritoneal (DRUMOND et al., 2003).

A recorrência é mais freqüente em indivíduos em estágio III, do que naqueles em estágio I e II. Estima-se que 20 a 30% dos pacientes em estágio III irão apresentar recidiva tumoral, possivelmente, devido à micrometástases regionais ou sistêmicas indetectáveis ao diagnóstico (NTINAS et al., 2004).

Grande parte dos pacientes é diagnosticada em fases avançadas da doença, o que empobrece o prognóstico, pois as chances de cura despencam em até 90% nos casos de estágio I ou categoria A de Dukes para menos de 5% em doentes em estágio IV ou categoria D de Dukes. O estadiamento no momento do diagnóstico é considerado por muitos autores o melhor indicador prognóstico (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

O tamanho da neoplasia não influenciou o prognóstico, na maioria das séries relatadas. Outros trabalhos constataram menor sobrevivência para portadores de neoplasias de maior tamanho (FARHOUD et al., 2002).

O grande interesse pela ausência da participação do tamanho dos tumores no prognóstico, diz respeito à classificação TNM que, no geral, atribui valor de importância ao tamanho da neoplasia (FARHOUD et al., 2002).

Variáveis microscópicas, como grau de diferenciação e tipo histológico do tumor, são de grande relevância prognóstica. Lesões bem diferenciadas cursam em geral com maiores taxas de sobrevida (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

A sobrevivência dos portadores de lesões exofíticas tende a ser nitidamente maior que a dos endofíticos (FARHOUD et al., 2002).

A invasão de nervos, de veias e de linfáticos foi associada a um pior prognóstico (PEREIRA JÚNIOR; ALVES; NOGUEIRA, 2005).

A extensão da ressecção é considerada variável independente, interferindo na sobrevida. Uma ressecção completa, portanto curativa, é indicativa de melhor prognóstico (ANDRADE; PEREIRA, 2007).

A detecção de tumores sincrônicos é importante porque eles são descritos como mais agressivos e apresentando metástases à distância mais precocemente (PEREIRA JÚNIOR; ALVES; NOGUEIRA, 2005).

## CASUÍSTICA E MÉTODO

Realizou-se um estudo observacional, transversal do tipo retrospectivo. Foram estudados pacientes com diagnóstico de câncer colorretal atendidos no Serviço de Cirurgia Geral e do Aparelho Digestivo do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), instituição vinculada a Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém-PA.

A população de estudo foi composta por pacientes com diagnóstico de câncer colorretal com idade igual ou inferior a 40 anos, no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2006 atendidos no HUJBB.

Os pacientes incluídos representaram 14,55% (23/158) dos casos de câncer colorretal atendidos de janeiro de 1996 a dezembro de 2006 no HUJBB.

A idade variou entre 18 e 39 anos, com média de 28 anos. Houve três casos (13,05%) cuja idade estava na faixa de 10-20 anos, sete casos entre 21-30 anos (30,43%). A maioria dos casos encontrava-se na faixa etária dos 31-40 anos, totalizando treze casos (56,52%).

Doze casos (52,17%) eram do sexo feminino e onze casos (47,83%) eram do sexo masculino.

Os critérios de inclusão foram os pacientes que apresentavam o prontuário completo, com diagnóstico de câncer colorretal firmado pelo histopatológico, perfazendo um total de vinte e três casos. Foram excluídos oito casos por apresentarem prontuários com informações insatisfatórias ou com dados duvidáveis.

Os dados foram coletados através de revisão rigorosa dos prontuários dos pacientes, disponíveis na Divisão de Arquivo Médico (DAME) do HUJBB.

As variáveis estudadas foram: história familiar de câncer; história pregressa de pólipos intestinais incluindo os casos de Polipose Adenomatosa Familiar (PAF); sinais e sintomas; tempo entre início dos sintomas e o diagnóstico; topografia da lesão; tipo histológico; grau de diferenciação; invasão de órgãos; sítio de metástases; correlação entre o valor do CEA, o tipo histológico e o estadiamento;

conduta cirúrgica e estadiamento, realizado de acordo com o sistema TNM do AJCC (American Joint Committee of Cancers).

Foram empregados métodos estatísticos descritivos e inferenciais com a finalidade de identificar padrões quantitativos e qualitativos que caracterizassem a amostra. Para atingir tais objetivos as observações observadas (na amostra) foram comparadas com distribuições numéricas esperadas, portanto neste caso aplicamos um método não-paramétrico de prova de aderência, o teste do Qui-Quadrado, conforme indicado por Ayres e Col (2005). Foi previamente fixado o nível de significância  $\alpha=0.05$  para rejeição da hipótese de nulidade, os valores considerados significantes foram marcados com um “\*”. Todo o processamento estatístico foi realizado sob o suporte computacional do pacote bioestatístico BioEstat versão 4.

O projeto foi submetido à apreciação da Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário João de Barros Barreto que deu parecer favorável à sua realização.

## RESULTADOS

Tabela 1- Estatística descritiva das variáveis: Idade, Tempo até o diagnóstico e CEA.

	<b>Idade</b> (n=23)	<b>Tempo até diagnóstico (meses)</b> (n=23)	<b>CEA</b> (n=11)
Mediana	31.0	6.0	10.1
Primeiro Quartil (25%)	24.5	4.5	5.4
Terceiro Quartil (75%)	34.0	12.0	54.1
Desvio Interquartilico	9.5	7.5	48.7
Média Aritmética	29.6	8.7	39.0
Desvio Padrão	6.2	6.8	54.6
Erro Padrão	1.3	1.4	16.5
Coefficiente de Variação	20.9%	79.1%	140.1%

Fonte: DAME/HUJBB.

A idade apresenta-se com média de 29.6 anos, a média do tempo até o diagnóstico é de 8.7 meses (8 meses e 21 dias) com intervalo de confiança (IC 99%) de 5.8 a 9.3 meses. O CEA apresenta forte assimetria, portanto será descrito pela mediana = 10.1, observa-se que os casos avaliados encontram-se na faixa de 1.3 a 177 (CEA). As considerações estão pautadas nestes limites, os quais foram obtidos a partir da aplicação de estatística descritiva e inferencial.

Tabela 2- Distribuição do tempo decorrido entre o primeiro sintoma e o diagnóstico.

<b>Meses</b>	<b>Ocorrência</b>	<b>Percentual</b>
2 a 6	9	39.1%
6 a 10	7	30.4%
10 a 14	4	17.4%
14 a 18	0	0.0%
18 a 22	0	0.0%
22 a 26	3	13.0%
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100.0%</b>

p-valor(Qui-Quadrado) = 0.0037\*

Fonte: DAME/HUJBB.

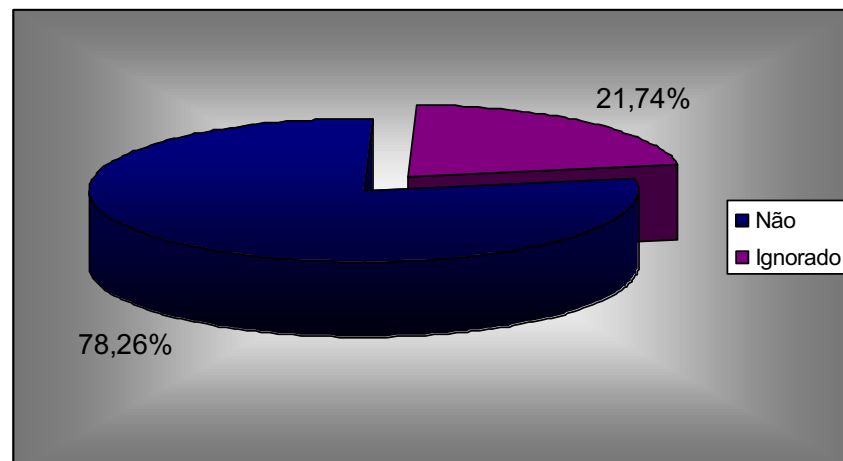
Os sinais e sintomas mais prevalentes foram a alteração do hábito intestinal, presente em 22 casos (95,65%), seguidos por dor abdominal em 19 casos (82,60%), emagrecimento em dezessete casos (73,91%), anemia (65,22%) e hematoquezia em 11 casos (47,83%). Outros sinais e sintomas também foram relatados como mostra a tabela abaixo.

Tabela 3 - Manifestações clínicas do câncer colorretal em pacientes com idade inferior a 40 anos.

<i>Sintomas Presentes</i>	<i>Nº de pacientes / (%)</i>
Alteração do hábito intestinal	22 (95,65%)
Dor abdominal	19 (82,60%)
Emagrecimento	17 (73,91%)
Anemia	15 (65,22%)
Hematoquezia	11 (47,83%)
Febre	5 (21,74%)
Dor perianal	5 (21,74%)
Melena	5 (21,74%)
Flatulência	4 (17,39%)
Náuseas e vômitos	4 (17,39%)
Plenitude gástrica	2 (8,69%)
Tumoração em região anal	2 (8,69%)

Fonte: DAME / HUIBB.

Dezoito pacientes (78,26%) negam história familiar para câncer colorretal. Cinco (21,74%) pacientes ignoram se há casos positivos.



Fonte: DAME/HUIBB.

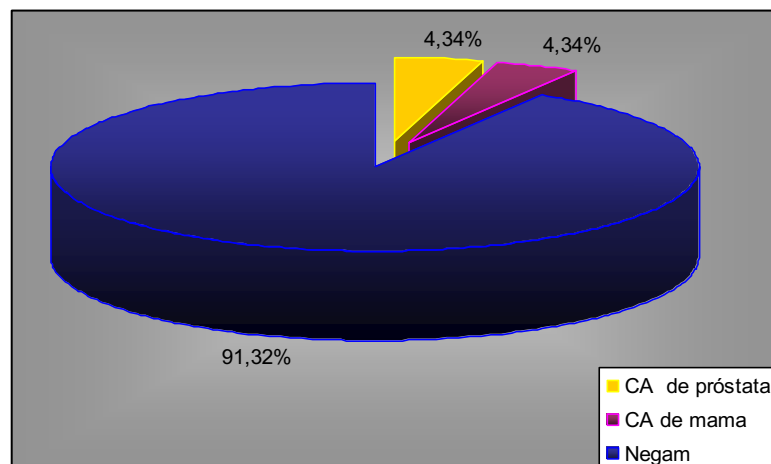
Figura 1 – História Familiar de Câncer Colorretal em pacientes  $\leq$  40 anos.

Um paciente (4,34%) apresentou história familiar para câncer de próstata, um para câncer de mama (4,34%) e vinte e um não apresentaram história familiar para outros cânceres (91,32%).

Tabela 4- Ocorrência de Histórico Familiar de outro tipo de câncer.

<b>Histórico Familiar de Outros Tipos de Câncer</b>	<b>Ocorrência</b>	<b>Percentual</b>
Negam	21	91.32%
Sim	2	8.68%
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100.0%</b>

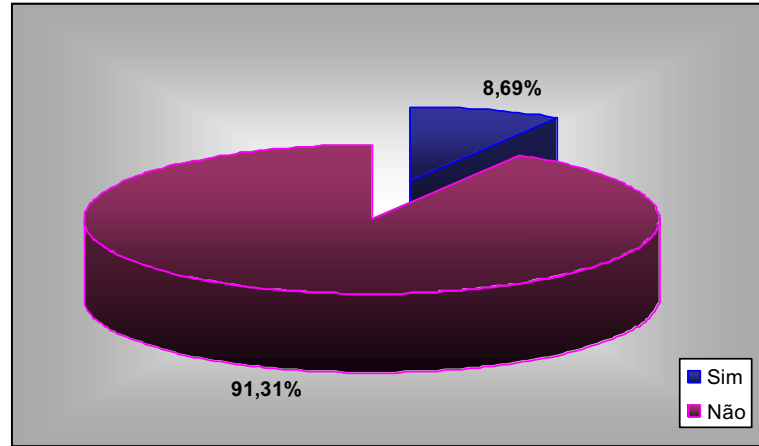
p-valor (Qui-Quadrado)= 0.0005\*



Fonte: DAME/HUJBB.

Figura 2 – Ocorrência de Histórico Familiar de outro tipo de câncer.

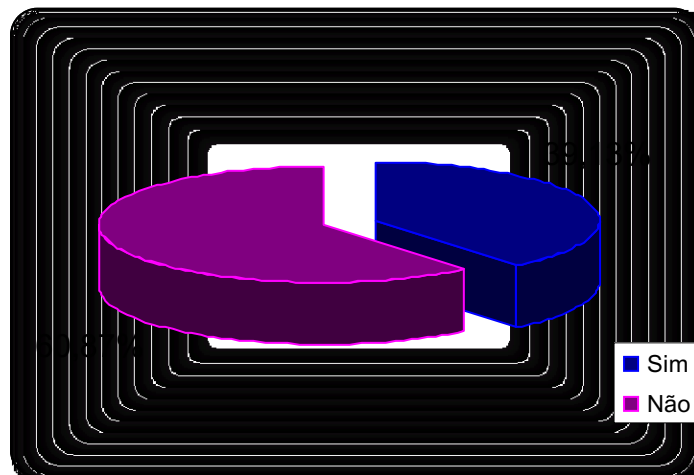
Dois pacientes (8,69%) tinham história de pólipos intestinais em parentes de primeiro grau. Apresentando p-valor (Qui-Quadrado)= 0.0002\*.



Fonte: DAME/HUJBB.

Figura 3 – História familiar de pólipos intestinais.

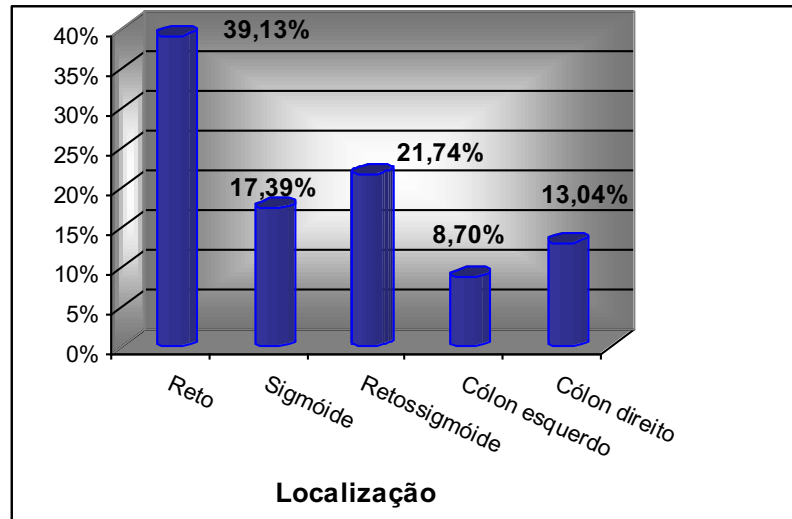
Do total de pacientes, quatorze (60,87%) não tinham história prévia de pólipos intestinal e nove apresentavam (39,13%). Desses pacientes um era portador de polipose adenomatosa familiar de reto. Nenhum dos pacientes apresentava antecedentes de doença inflamatória intestinal {p-valor (Qui-Quadrado) = 0.156}.



Fonte: DAME/HUJBB.

Figura 4- História Prévia de Pólipos Intestinal.

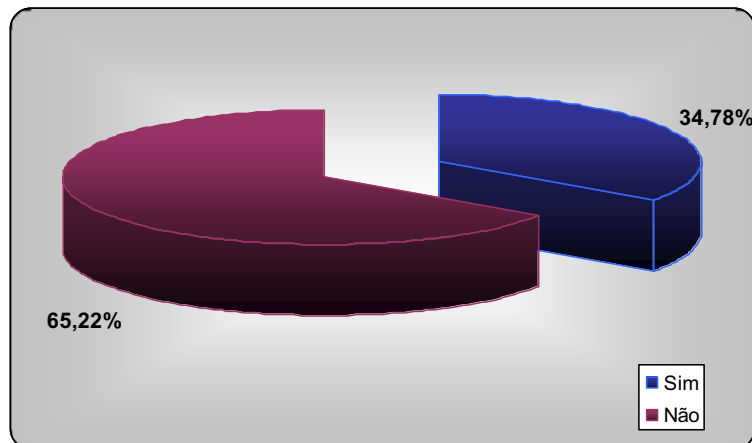
Quanto à localização do tumor primário, nove casos (39,13%) estavam localizados no reto, quatro casos (17,39%) no sigmóide, cinco casos na junção retossigmóide (21,74%), dois casos no cólon esquerdo (8,70%), três casos no cólon direito (13,04%) {p-valor (Qui-Quadrado)= 0.0884}.



Fonte: DAME/HUJBB.

Figura 5 – Localização do tumor primário.

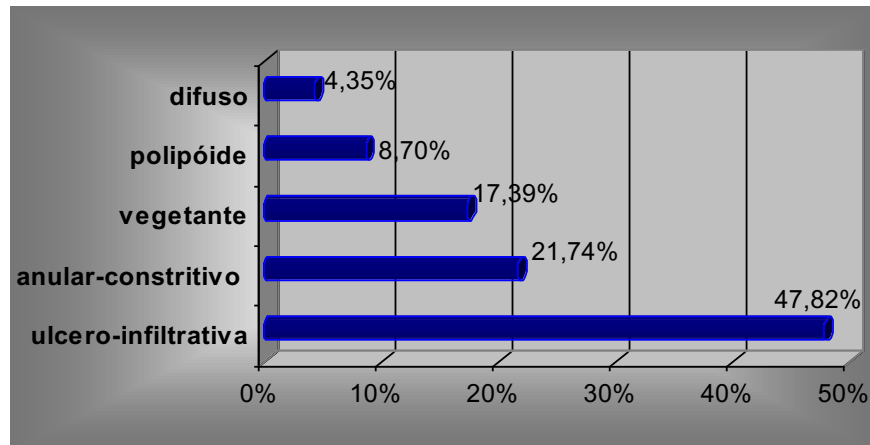
Carcinomatose peritoneal esteve presente em oito casos (34,78%) {p-valor (Qui-Quadrado) = 0.2109}.



Fonte: DAME/HUJBB.

Figura 6 – Presença de carcinomatose peritoneal.

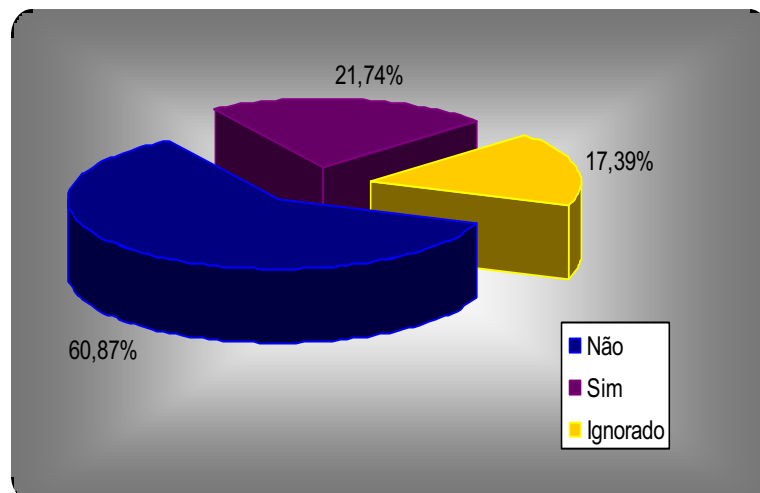
De acordo com o aspecto macroscópico do tumor, onze pacientes apresentavam tumores de característica ulcero-infiltrativa (47,82%), cinco casos de anular-constritivo (21,74%), quatro casos de vegetante (17,39%), dois casos de polipóide (8,70%) e um difuso (4,35%) { p-valor (Qui-Quadrado)= 0.0507}.



Fonte: DAME/HUJBB.

Figura 7 - Distribuição quanto ao aspecto do tumor.

Quatorze pacientes (60,87%) não apresentaram perfuração tumoral e cinco pacientes (21,74%) apresentaram, sendo que todos foram tamponados pela estrutura adjacente. Em quatro pacientes (17,39%) esse dado era ignorado { p-valor (Qui-Quadrado)= 0.0371\*}.



Fonte: DAME/HUJBB.

Figura 8 – Presença de perfuração tumoral.

Em seis casos (26,08%) foi realizada a amputação abdominoperineal do reto. Em seis casos (26,08%) foi realizada cirurgia em caráter de urgência por abdome agudo obstrutivo, sendo indicado colostomia em alça. Em quatro casos (17,40%) a laparotomia exploradora revelou doença avançada. Em quatro casos (17,40%) foi indicado retossigmoidectomia, em dois casos (8,69%) foi realizado colectomia direita e em apenas um caso (4,35%) foi indicada hemicolectomia esquerda associada à esplenectomia e epiplectomia.

Tabela 5- Tratamento cirúrgico realizado.

<b>Tratamento Cirúrgico</b>	<b>Ocorrência</b>	<b>Percentual</b>
Hemicolectomia esquerda associada à esplenectomia e epiplectomia	1	4.35%
Amputação abdominoperineal do reto	6	26.08%
Colectomia direita	2	8.69%
Laparotomia exploradora	4	17.40%
Colostomia em alça	6	26.08%
Retossigmoidectomia	4	17.40%
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100.0%</b>

p-valor (Qui-Quadrado)= 0.0902

Fonte: DAME / HUIBB.

No estudo anátomo-patológico, dezessete casos (73,91%) foram classificados como adenocarcinoma e seis casos (26,09%) como mucinoso {p-valor (Qui-Quadrado) = 0.0371\*}. Dos tumores classificados como adenocarcinoma, quatro casos eram bem diferenciados (17,39%), cinco eram moderadamente diferenciados (21,74%) e oito casos eram pouco diferenciados (34,78%).

Dos tumores classificados como do tipo mucinoso, todos eram pouco diferenciados e três (50,00%) apresentaram células em anel de sinete.

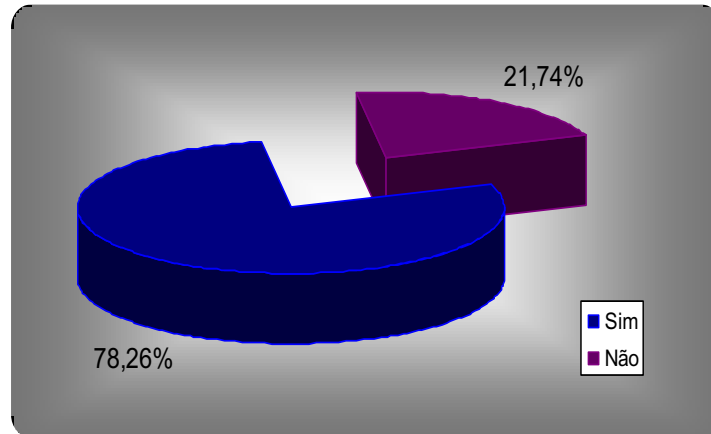
A análise do qui-quadrado no grau de diferenciação o p-valor é igual a 0.0191.

Tabela 6 – Estudo anátomo-patológico dos tumores.

	<b>Adenocarcinoma (73,91%)</b>			<b>Mucinoso (26,09%)</b>
	Bem diferenciado	Moderadamente diferenciado	Pouco diferenciado	Pouco diferenciados
<b>Nºpacientes</b>	4	5	8	6
<b>%</b>	17,39	21,74	34,78	26,09
<b>pacientes</b>				
<b>Total</b>	4 (17,39%)	5 (21,74%)	14 (60,97%)	

Fonte: DAME/HUJBB.

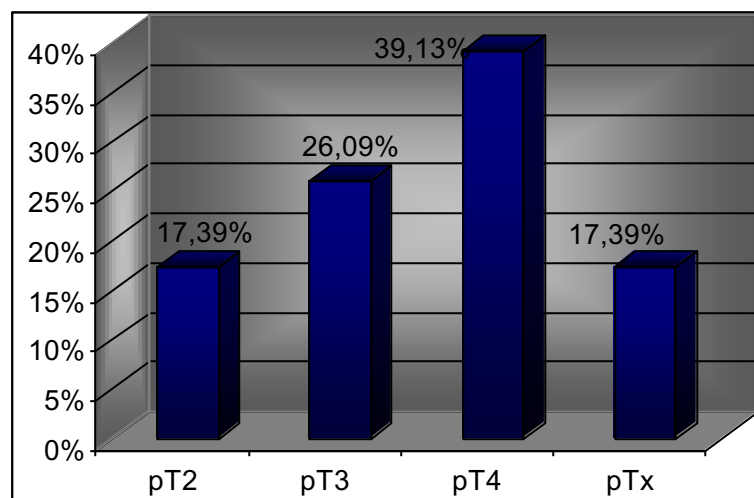
Quanto à presença de invasão angiolinfática, dezoito casos apresentaram invasão (78,26%), e cinco casos não apresentaram (21,74%) {p-valor (Qui-Quadrado)= 0.0310\*}.



Fonte: DAME/HUJBB.

Figura 9 – Presença de invasão angiolinfática.

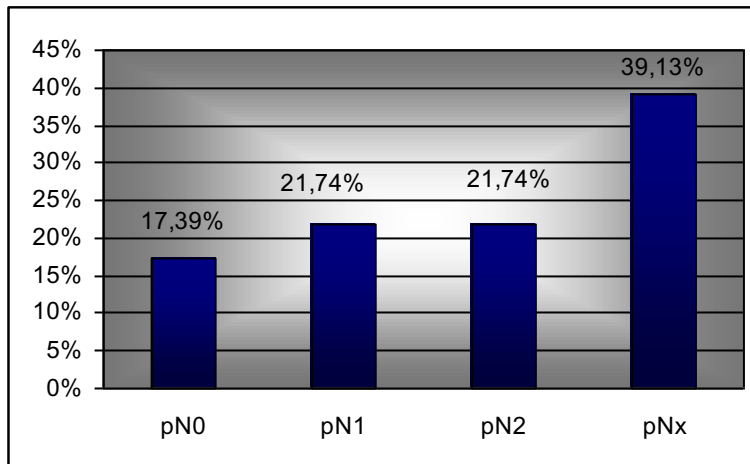
Em relação ao estadiamento, pela classificação TNM, observou-se invasão apenas da muscular própria (T2) em quatro casos (17,39%), invasão da serosa do órgão pelo tumor (T3) em seis casos (26,09%), sendo que em nove casos (39,13%) havia invasão de outros órgãos ou estruturas (T4), quatro casos não foi possível determinar a invasão (Tx) { p-valor (Qui-Quadrado)= 0.5285}.



Fonte: DAME/HUJBB.

Figura 10 – Distribuição dos pacientes em relação à profundidade do tumor (pT) segundo o sistema TNM.

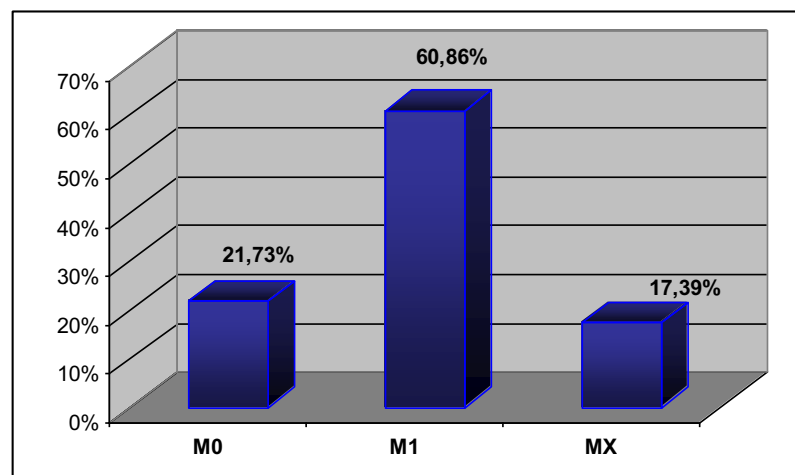
Não houve comprometimento linfonodal em quatro casos (17,39%). Havia até três linfonodos acometidos (N1) em cinco casos (21,74%) e mais de quatro linfonodos acometidos (N2) também em cinco casos (21,74%). Em nove casos (39,13%) não foi possível avaliar o comprometimento linfonodal (Nx) {p-valor (Qui-Quadrado)= 0.4636}.



Fonte: DAME/HUJBB.

Figura 11 – Classificação da presença de metástase linfonodal (pN) segundo o sistema TNM.

Metástases à distância (M1) ocorreram em quatorze casos (60,86%), não ocorreu metástase (M0) em cinco casos (21,73%), sendo os demais quatro casos (17,39%) considerados indeterminados (Mx) {p-valor (Qui-Quadrado)= 0.0191\*}.



Fonte: DAME/HUJBB.

Figura 12 – Classificação da presença de metástase à distância (pM) segundo o sistema TNM.

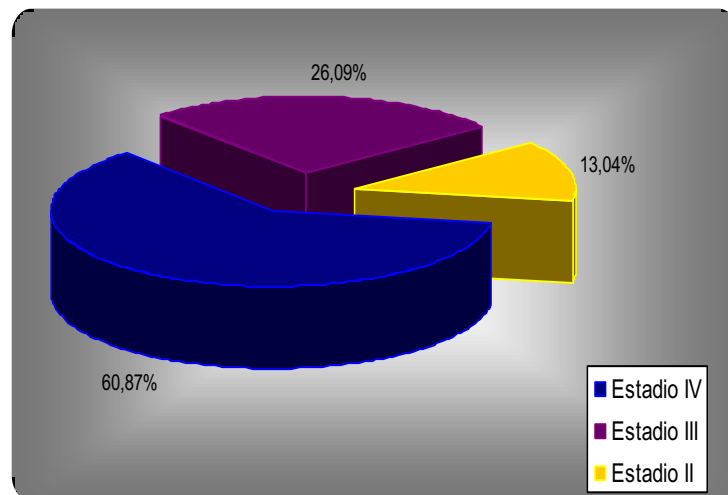
Em quatro casos (17,39%), ocorreu metástase hepática sendo que um dos casos ocorreu simultaneamente com invasão das vias biliares extra-hepáticas. Dois casos (8,69%) apresentaram metástase em bexiga, um caso (4,35%) em ureter, dois casos (8,69%) em mesentério. Em cinco casos (21,74%) atingiu útero, trompas e ovário.

Tabela 7: Sítios de metástase.

Sítio de Metástase	Ocorrência	Percentual
Útero, trompas, e ovário	5	21.74%
Ureter	1	4.35%
Fígado com vias biliares extra-hepáticas	1	4.35%
Mesentério	2	8.69%
Bexiga	2	8.69%
Fígado	3	13.04%
Ausente	9	39.14%
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100.0%</b>

Fonte: DAME / HUIBB.

Foram estadiados no estágio IV quatorze pacientes (60,87%), seis pacientes no estágio III (26,09%) e três pacientes (13,04%) no estágio II {p-valor (Qui-Quadrado)= 0.0147\*}.



Fonte: DAME/HUIBB.

Figura 13 – Distribuição dos pacientes de acordo com o estadiamento (TNM).

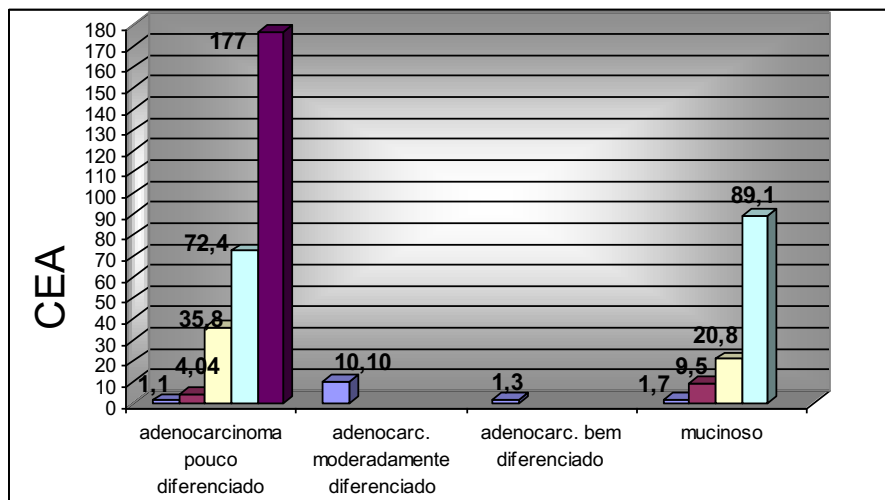
Onze pacientes (47,83%) apresentavam dosagem sérica do antígeno carcinoembriogênico (CEA) pré-operatório. Doze (52,17%) pacientes não tinham dosagem do CEA.

Tabela 8- Distribuição da ocorrência de CEA.

	Ocorrência	Percentual
1 a 37	8	34.8%
37 a 73	1	4.3%
73 a 108	1	4.3%
108 a 144	0	0.0%
144 a 180	1	4.3%
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>47.8%</b>

p-valor(Qui-Quadrado) = 0.0006\*  
 Fonte: DAME/HUJBB.

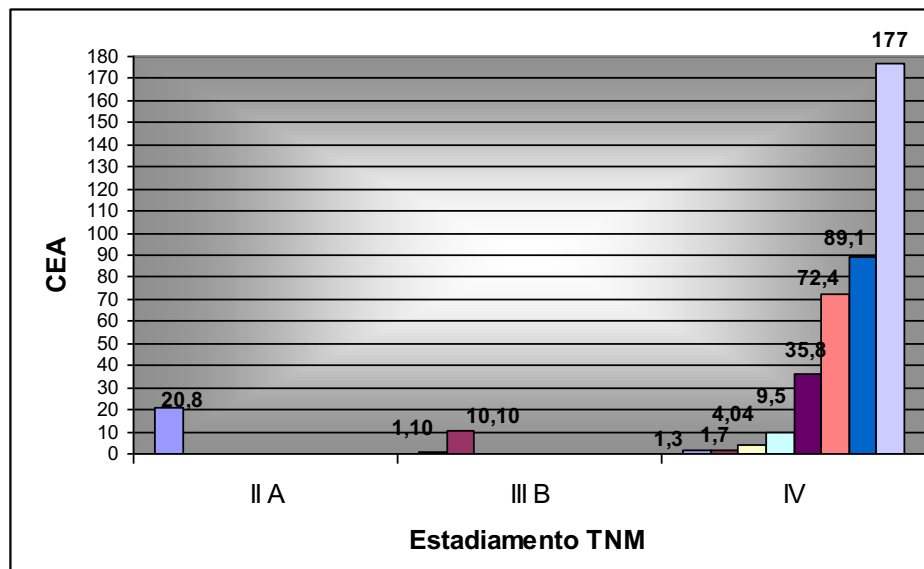
A relação entre o CEA e o tipo histológico do tumor está representada na figura abaixo. Os valores de CEA encontrados nos adenocarcinomas pouco diferenciados foram: 1,1 , 4,04 , 35,8 , 72,4 e 177. No adenocarcinoma moderadamente diferenciado o valor encontrado foi de 10,10, no adenocarcinoma bem diferenciado valor foi de 1,3 e no tumores mucinosos os valores encontrados foram: 1,7 , 9,5 , 20,8 e 89,1.



Fonte: DAME/HUJBB.

Figura 14 - Relação entre o tipo histológico e o valor do CEA encontrado.

A seguinte figura mostra a relação entre o estadiamento (TNM) e o valor do CEA. Um paciente diagnosticado no estágio IIA apresentava CEA de 20,8. No estágio IIIB, um paciente tinha CEA de 1,10 e um de 10,10. No estágio IV um paciente com 1,3, um com 1,70, um com 4,04, um com 9,50, um com 35,8, um com 72,4, um com 89,1 e um com 177.



Fonte: DAME/HUJBB.

Figura 15 – Relação entre o estadiamento e o valor do CEA encontrado.

## DISCUSSÃO

A incidência e mortalidade por câncer de intestino têm apresentado, no mundo todo, uma tendência ao crescimento, em especial em países desenvolvidos e áreas urbanas de países menos desenvolvidos. No Brasil, com o aumento da expectativa de vida da população, as neoplasias vêm ganhando cada vez mais importância no perfil de morbidade e mortalidade (INCA, 2007).

A incidência da doença em pacientes jovens é muito variável, dependendo do nível socioeconômico da população estudada e do grau de desenvolvimento da região analisada, variando em média de 2,1 - 14,6% (MONTEIRO et al, 2006).

No período de janeiro de 1996 a dezembro de 2006 foram atendidos no Serviço de Cirurgia Geral e do Aparelho Digestivo no HUIBB cento e cinquenta e oito pacientes portadores de câncer colorretal, deste total, vinte e três pacientes tinham idade abaixo de 40 anos. Logo, a prevalência de pacientes jovens com câncer de colorretal foi de 14,55%, estando esta taxa de acordo com os demais estudos nacionais analisados (MAUAD et al., 2000; MONTEIRO et al., 2006; PEREIRA JUNIOR, et al., 2005).

Na literatura americana e européia, a prevalência de câncer colorretal em pacientes jovens é menor quando comparada com a literatura nacional, variando de 2-6% (MAUAD et al., 2000).

Por tratar-se de um Hospital Público, cuja clientela base é formada por uma população de baixa renda, com hábitos alimentares característicos da região amazônica, ou seja, com predomínio de ingestão de proteínas e carboidratos, sendo pobre em fibras, poderia ser essa, uma contribuição para a alta prevalência de câncer de colorretal em na população estudada.

Ao mesmo tempo sabemos que essas suposições podem não estar corretas por não se tratar de um estudo de base populacional.

A idade variou entre 18 e 39 anos, com média de 28 anos. A maioria dos pacientes, treze casos (56,52%), encontravam-se na faixa dos 31-40 anos e 10 casos (43,48%) estavam abaixo dos 30 anos.

A literatura relata uma prevalência de câncer colorretal em pacientes menores de 30 anos variando de 1-5% dos casos (MONTEIRO et al., 2006). No estudo de Pereira Junior et al (2005) a taxa encontrada para essa mesma faixa etária foi de 15,68%. Ambos apresentando baixa prevalência quando comparados com os indivíduos incluídos na faixa etária de 31-40 anos. O estudo apresentou valores discordantes dos trabalhos citados, apresentando uma distribuição similar entre os grupos, possivelmente devido a baixa amostra populacional.

Observou-se uma discreta prevalência do sexo feminino, não sendo estatisticamente relevante (47,8% sexo masculino, 52,2% sexo feminino). Este perfil concorda com os dados disponibilizados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA). No entanto, o banco de dados disponíveis na literatura nacional para esta comparação é bastante escasso (PEREIRA JÚNIOR et al., 2005).

Na literatura internacional também foram encontrados resultados divergentes. Com relação ao sexo, houve predominância do sexo masculino numa relação de 3:1. Marble et al. (1992 apud DRUMOND et al., 2003), estudando retrospectivamente 50 pacientes com CCR com idade igual ou inferior a 40 anos, não observaram diferenças relativas ao sexo, cor, história familiar, sintomas à apresentação ou alterações ao exame clínico. Sule & Mandong (1999 apud DRUMOND et al., 2003), avaliando 35 pacientes com câncer colorretal abaixo de 30 anos, também encontraram um leve predomínio de pacientes do sexo masculino (1,2:1).

O tempo médio decorrido entre os primeiros sintomas e o diagnóstico foi de 8,7 meses (variando de 2 a 24 meses). Há tendência (p-valor = 0.0037) para o diagnóstico ser emitido na faixa de 2 a 6 meses. Carneiro Neto et al (2006) encontraram resultados similares, com tempo médio de 9 meses, bem como Drumond et al (2003), que encontraram média de 10 meses.

Possivelmente, este tempo longo encontrado na literatura pesquisada, segundo Carneiro Neto et al (2006), Mauad et al (2000) e Drumond et al (2003), deve-se a um retardo na procura de assistência médica por parte dos pacientes, que julgam serem portadores de condições de pouca relevância clínica, quando comparados aos pacientes mais velhos, com idade superior a 40 anos. Esse

período alargado deve-se, também, a uma maior dificuldade de acesso aos serviços de saúde no nosso país e pela tendência dos profissionais de saúde de realizarem diagnóstico clínico inicial de doença benigna em pacientes jovens (CARNEIRO NETO et al. 2006).

Os sintomas mais freqüentes referidos pelos pacientes foram a alteração do hábito intestinal, seguidos por dor abdominal, emagrecimento e hematoquezia.

Tais sintomas são semelhantes ao dos outros autores nacionais estudados. (CARNEIRO NETO et al. 2006, KAPELHUCHNIK et al.,1991; MONTEIRO et al., 2006; DRUMOND et al.,2003; MAUAD et al.,2000).

A história familiar tem sido considerado o fator de risco mais importante para o câncer colorretal em pacientes jovens (DRUMOND et al.,2003). A maioria dos pacientes nega uma história familiar positiva para câncer colorretal, somando dezoito casos (61%). Cinco (21,7%) pacientes ignoram se há casos positivos ou não para câncer colorretal na família.

Há fortes evidências que os portadores desta patologia não tem antecedente familiar, o p-valor = 0.0371 é significativo, indicando que não podemos afirmar que o antecedente familiar do mesmo tipo de câncer influencia na presença desta doença.

Uma historia familiar positiva pra outros cânceres (câncer de próstata e mama) esteve presente em dois pacientes (8,7%).

Há fortes evidências que os portadores desta patologia não tem antecedente familiar de outro tipo de câncer, o p-valor = 0.0005 é altamente significativo, indicando que não podemos afirmar que tal antecedente esteja associado à presença desta doença.

Poderia especular-se sobre a possibilidade dos outros pacientes terem história familiar positiva. O mais provável, entretanto, é que tenha havido falha na coleta rigorosa de informações a fim de se compor uma história familiar fidedigna para a ocorrência de neoplasias.

Do total de pacientes, quatorze (60,9%) não tinham história prévia de pólipos intestinais e nove (39,1%) apresentavam história pessoal positiva. Desses pacientes, um era portador de polipose adenomatosa familiar de reto. Visto que o p-valor = 0,0953 não é significativo, nada podemos afirmar sobre a relação entre antecedente pessoal de pólipos intestinais e uma possível ocorrência deste tipo de câncer, todavia para ser considerado significativo precisaríamos saber qual a prevalência deste precedente(histórico) em pessoas hígdas.

Esse dado sugere que maior ênfase deve ser dada a programas de rastreamento, com utilização mais liberal de exames endoscópicos em pacientes pertencentes a grupos de risco para câncer colorretal, sobretudo em indivíduos jovens.

Nenhum dos pacientes era portador ou tinha história de doença inflamatória intestinal.

A história familiar, bem como a associação sindrômica do HNPCC e FAP, é pouco observada, talvez devido às dificuldades de rastreamento. Lee PY et al observaram 39% de fatores de risco associados, como doença inflamatória intestinal, pólipos e FAP, não encontrando casos de HNPCC. Os autores afirmaram ainda que traços de FAP estiveram associados a uma incidência de 58% de câncer colorretal antes dos 28 anos.

Quanto à localização do tumor primário, a maioria estava no reto (39,1 %), seguida pela junção retossigmóide (21,7%) e sigmóide (17,3%). A localização no reto está de acordo com Mauad et al (2000), que encontraram prevalência de 42,7%, assim como a maioria dos autores, que também tem descrito que a região retossigmóide é a mais acometida (MAUAD, 2000). Bonardi et al (2006) encontraram uma predileção pelo reto e sigmóide em 49% dos casos. Pereira Junior (2005), em sua série, notou um predomínio do sigmóide e reto, semelhante ao relatado na literatura.

No Brasil, Andrade et al identificaram freqüência de 22,8% de lesões situadas em cólon direito, 40,6% em cólon esquerdo e 36,6% no reto, sendo notável nos

últimos anos um decréscimo para as neoplasias retais, enquanto cresce a taxa de tumores em cólon direito. (ANDRADE; PEREIRA, 2006).

Carcinomatose peritoneal esteve presente em oito casos (34,8%) já na primeira cirurgia, evidenciando doença avançada ao tratamento inicial. Drumond et al. (2003) encontraram uma taxa de 50% de invasão de outros órgãos e estruturas já no momento do diagnóstico, encontrando-se implantes peritoneais em dois pacientes (25%).

Ao diagnóstico, 10 a 15% dos pacientes com câncer colorretal apresentam-se com carcinomatose peritoneal e em 10 a 35% dos casos as recidivas estão confinadas ao peritônio. Acredita-se que nos pacientes mais jovens a doença seja localmente mais agressiva e com maior capacidade de produzir metástases presentes já no diagnóstico, quando comparado com indivíduos idosos (DRUMOND et al, 2003).

A história natural da carcinomatose confirma um prognóstico muito ruim, com sobrevida média entre 6 a 8 meses, e mesmo após o advento de novas drogas, os resultados com quimioterapia sistêmica são desapontadores, com impacto limitado na sobrevida ( FARHOUD et al., 2002).

Em quatro casos (17,4%), ocorreu metástase hepática sendo que um dos casos ocorreu simultaneamente com invasão das vias biliares extra-hepáticas. Em cinco casos atingiu útero, trompas e ovário. Os principais órgãos envolvidos em metástases são o fígado (75%), pulmões (15%), ossos (5%) e sistema nervoso central (5%) (CHIELE NETO et al, 2005).

Aproximadamente 25% dos pacientes com câncer colorretal apresentam metástases detectáveis ao diagnóstico e mais de 25% desenvolvem metástases durante a evolução da doença. A doença metastática permanece como a principal causa de óbito relacionada ao câncer (COELHO; DUCK; CLAUS, 2004).

O aspecto do tumor, avaliado pela colonoscopia prévia indicou a maioria dos pacientes (47,82%) de característica ulcero-infiltrativa, seguida de anular-constritivo (21,74%). Estas são características macroscópicas de tumores mais agressivos.

Segundo Farhoud et al (2002), os tumores ulcerados e vegetantes de grandes proporções compõem a maioria deles, sendo responsáveis por 30,3% a 85,6% das neoplasias colorretais.

Foi avaliada a presença de perfuração tumoral, a maioria (60,87%) não apresentou. Entre os pacientes que apresentaram, todos foram tamponados pela estrutura adjacente. Estando de acordo com Pereira Júnior et al, cujo estudo apresentou apenas 24,7% dos casos com perfuração tumoral.

Todos os pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico. Na maioria dos casos (56,52%), totalizando treze casos, foi em caráter curativo. Dentre eles, em seis casos foi realizada a cirurgia de amputação abdominoperineal do reto. Em quatro casos foi indicado retossigmoidectomia associada à linfadenectomia, em dois casos foi realizado colectomia direita e em apenas um caso foi indicada hemicolectomia esquerda associada à esplenectomia e epiplectomia. Monteiro et al, em 2006, encontrou resultados similares, com a maioria das intervenções (62,5%) sendo em caráter curativo, a cirurgia mais comum foi retossigmoidectomia anterior seguida pela amputação abdominoperineal do reto.

Em seis casos foi realizada cirurgia em caráter de urgência por abdome agudo obstrutivo com achados de carcinomatose peritoneal. Em quatro casos a laparotomia exploradora revelou tumor irresssecável.

No estudo anátomo-patológico, a maioria dos casos (56,5%) foram classificados como adenocarcinoma tubular moderadamente ou pouco diferenciado e 26,1% como mucinoso, que em três casos apresentava células em anel de sinete. Estando de acordo com Monteiro et al (2006), que por sua vez notou uma maior prevalência de adenocarcinoma moderadamente diferenciado (60,45%) e em 29,2% dos casos foram de adenocarcinoma mucinoso. Pereira Junior et al também encontrou resultados semelhantes, com maioria dos casos classificados em moderadamente (69,8%) ou bem diferenciados ( 22,6%).

Sabe-se que os tumores mucinosos e os pouco diferenciados tem um pior prognóstico quando comparados aos bem ou moderadamente diferenciados. Essa é

uma das principais diferenças da doença entre indivíduos jovens e idosos (O'CONNELL et al., 2004).

Quanto à presença de invasão angiolinfática, a maioria dos casos apresentou invasão (78,3%). Importante ressaltar que a mesma representa um indicador histopatológico de maior gravidade. Pereira Júnior, em 2005, encontrou resultados similares, com invasão de nervos encontrada em 18,5% dos pacientes, de vasos em 23,5% e de linfáticos em 52,7%. Tal achado justifica, em parte, a alta taxa de doença avançada ao diagnóstico em pacientes jovens, como descrito pela maioria dos estudos (DRUMOND et al., 2003; PEREIRA JÚNIOR et al., 2005).

Em relação ao estadiamento, a maioria foi diagnosticada no estágio IV (56,52%) e III (30,43%). Mauad et al, em estudo realizado em 2000, essa proporção variou de 60-80% .

Quando se comparam os estadiamentos do câncer de cólon e reto em indivíduos abaixo dos 40 anos com os idosos, os trabalhos demonstram que, nos mais jovens a doença apresenta um estadiamento mais avançado no momento do diagnóstico. No estudo de Bonardi et al. (2006), 49% dos pacientes jovens foram diagnosticados em fases mais avançadas, enquanto que nos indivíduos idosos a prevalência foi de 36%.

No estudo de Griffin et al. (1991 apud O'CONNELL et al., 2004), cerca de 68% dos pacientes jovens apresentavam um estadiamento avançado no momento do diagnóstico quando comparado aos idosos (32 - 49,2%) (O'CONNELL; MAGGARD; LIVINGSTON et al., 2004). Em estudo recente, Pereira Júnior (2005) encontrou uma taxa de 85% dos pacientes sendo diagnosticados em estágio mais avançado.

Apenas 10 (43,48%) pacientes apresentavam dosagem sérica do antígeno carcinoembriogênico (CEA). Dos 13 (56,52%) pacientes que não tinham dosagem do CEA, 6 apresentavam carcinomatose, ou seja, doença avançada. É importante ressaltar que embora a dosagem do CEA não tenha valor no rastreamento populacional de indivíduos com tumores colorretais, é útil no seu acompanhamento e a elevação de sua dosagem no pós-operatório indica alta probabilidade de metástase e/ou recidiva. (ENGARAS et al,2001; MORAES et al,2003).

Os valores de CEA encontrados nos adenocarcinomas pouco diferenciados foram: 1,1 , 4,04 , 35,8 , 72,4 e 177. Esses valores apresentaram grande discordância provavelmente devido a baixa amostragem. Porém, em sua média, está de acordo com a literatura pesquisada, que relaciona alto valor de CEA no pré-operatório com doença de pior prognóstico (1992 APUD MORAES et al.,2003), juntamente com o alto índice encontrado no tumores mucinosos (1,7 , 9,5 , 20,8 e 89,1), considerado como o tipo histológico de pior prognóstico(MORAES et al.,2003).

No adenocarcinoma moderadamente diferenciado o valor encontrado foi de 10,10, no adenocarcinoma bem diferenciado valor foi de 1,3, podendo tratar-se de um tumor escassamente produtor de CEA. Entretanto, é importante a dosagem do CEA, Corman et al relataram que 44% dos pacientes com CEA normal no pré-operatório apresentaram CEA elevado quando foram detectadas recidivas (1992 APUD MORAES et al.,2003).

Waisberg et al, em 2002, encontraram resultados similares, onde as lesões neoplásicas mais diferenciadas apresentaram níveis séricos de CEA menores em relação aos carcinomas menos diferenciados.

O estágio do tumor também pode interferir no nível sérico do CEA, uma vez que profundidade de invasão da lesão na parede intestinal pode facilitar o acesso do CEA à corrente sangüínea ( 1988 Apud Waisberg,2002.). Este fato é corroborado pela observação clínica de que os doentes com carcinoma colo-retal avançado mostram níveis mais elevados de CEA sérico( MORAES et al, 2003; WAISBERG, 2002). Um paciente diagnosticado no estágio IIA apresentava CEA de 20,8. No estágio IIIB, um paciente tinha CEA de 1,10 e um de 10,10. No estágio IV um paciente com 1,3, um com 1,70, um com 4,04, um com 9,50, um com 35,8, um com 72,4, um com 89,1 e um com 177.

As variações nos valores do CEA podem ser parcialmente explicadas pelo fato de que seus níveis séricos são influenciados pelo ritmo e quantidade de sua produção pelas células do carcinoma. A existência da necrose tumoral e a infiltração perineural e/ou perivascular podem elevar os níveis de CEA sérico ( 1988 Apud Waisberg,2002.). O metabolismo hepático e o ritmo de eliminação renal do CEA do

mesmo modo influenciariam na determinação do seu nível sérico.( MOURA et al, 2001)

## CONCLUSÕES

Pacientes com câncer colorretal abaixo de 40 anos de idade são usualmente sintomáticos e têm doença avançada ao diagnóstico.

Sendo importante valorizar os sintomas iniciais, pois observou-se alta metástase já no momento do diagnóstico na maioria dos casos.

O tempo médio entre início dos sintomas e diagnóstico foi de 8,7 meses.

Apresentando como sintomas principais alteração do hábito intestinal, dor abdominal e emagrecimento.

A maioria dos pacientes não apresentou história familiar para câncercolorretal , bem com história prévia de pólipos intestinais.

A localização do câncer colorretal predominou na região do reto e sigmóide..

Macroscopicamente, a maioria dos tumores foi classificada com ulcero-infiltrativa. De acordo com a característica histológica, a maioria foi de adenocarcinoma pouco diferenciado, que por sua vez apresentou os índices mais elevados de CEA no pré-operatório. Predominou o estágio IV, que também apresentou altos índices de CEA.

A amputação abdominoperineal do reto e a laparotomia exploradora foram as intervenções cirúrgicas que predominaram.

Por tratar-se de estudo retrospectivo, foram encontradas dificuldades inerentes ao método. Logo, estima-se haver uma prevalência ainda maior de câncer colorectal em pacientes jovens.

## REFERÊNCIAS

1. ANDRADE, S.M.S.; PEREIRA, F.L. Câncer Colorretal Sincrônico - Relato de Caso e Revisão de Literatura. **Rev bras Coloproct**, vol.27, n.1, p.69-79, 2007.
2. AYRES, M.; AYRES, Jr.; AYRES, D.L.; SANTOS, A.A.S. **Bioestat Versão 4.0**. Sociedade Civil Mamirauá, MCT – CNPq. Belém, Pará, Brasil. 2005.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2007: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA 2007.
4. BONARDI, R.A.; SARTOR, M.C.; BALDIN JR.,A.; NICOLLELLI, G.M.; DUDA, J.R.; ORLANDOSKI, M. História familiar e câncer colorretal em idade precoce: deve-se indicar colectomia estendida?. **Rev bras Coloproct**, vol.26, n.3, p.244-248, jul./set. 2006.
5. CAPELHUCHNIK, P.; NADAL, P.A.; BIN, F.C.; KLUG, W.A. Sinais e sintomas do câncer colorretal e diagnóstico precoce. **Rev bras Coloproct**, vol.11, n.4, p.125-127, out./dez.1991.
6. CARNEIRO NETO, J.D.; BARRETO, J.B.P.; FREITAS, N.S.; QUEIROZ, M.A. Câncer colorretal: características clínicas e anatomopatológicas em pacientes com idade inferior a 40 anos. **Rev bras Coloproct**, vol.26, n.4, p.430-435, out./dez. 2006.
7. CHIELE NETO, C.; TARTA, C. Câncer colorretal. In: ROHDE, L.; et al. **Rotinas em cirurgia digestiva**. 1ª. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.187 - 192.
8. CHINZON, Décio. **Rastreamento e seguimento do câncer de cólon**. In: 14º SEMANA EUROPÉIA DE GASTROENTEROLOGIA, 2006.
9. COELHO, J.C.U.; DUCK, D.; CLAUS, C.M.P. Ressecção de Metástase Hepática Gigante de Tumor Colônico. **Rev Bras Coloproct**, vol.24, n.2, p.262-265, 2004.
10. CORDEIRO, F.; YAMAGUCHI, N.H.; HABR-GAMA, A.; CUTAIT, R.; REINAM R.J.; ABRAMOFF, R.; PERDICARIS, M.; MORAES, A. Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento Cirúrgico e Multidisciplinar do Câncer Colorretal.

**Projeto Diretrizes, 2001.**

11. CORMAN, M.L. APUD MORAES. **Colon & Rectal Surgery**. 3 ed., Philadelphia, Lippincott, 1992.
12. CUSACK, J.C.; GIACCO, G.G.; CLEARY, K.; DAVIDSON, B.S.; IZZO, F.; SKIBBER, J.; YEN, J.; CURLE, Y.S.A. Survival factors in 186 patients younger than 40 years old with colorectal adenocarcinoma. **J Am Coll Surg**, p.183-105, 1996.
13. CUTAIT, R.; COTTI, G. **Diagnóstico. In: HNPCC \_ Câncer colorretal hereditário não-polipose**. 1ª ed. São Paulo: Ernesto Reichman, 2004.
14. CUTAIT, R.; GARICOCHEA, B. **Colo Proctologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999. p. 573-581.
15. CUTAIT, R.; COTTI, G.; SILVA, R.V.; GARICOCHEA, B.; CRUZ, G.M.G.; AOKI, R. Diagnóstico Clínico de HNPCC: Caracterização de Famílias "Amsterdam" Positivas. **Rev bras Coloproct**, vol. 25, n.1, p. 6-11, 2005.
16. DILLENBURG, C.F.; MOREIRA, L.F. Biologia molecular dos tumores do trato digestivo. **Revista HCPA**, vol.21, n.1, p. 59-70, 2001.
17. DRUMOND, C.A.; FERRO, R.A.F.; NOGUEIRA, A.M.R.; PROFETA DA LUZ, M.M.; CONCEIÇÃO, S.A.; SILVA, R.G.; LACERDA FILHO, A. Câncer colorretal em pacientes com idade inferior a 30 anos. **Rev bras Coloproct**, vol. 23, n.3, p. 147-154, 2003.
18. ENGARAS, B., KEWENTER, J., NILSSON, O., WEDEL, H. & HAFSTROM, L. CEA, CA 50 and CA 242 in patients surviving colorectal cancer without recurrent disease. **EJSO**; 27: 43-8, 2001.
19. FARHOUD, S.; BROMBERG, S.H.; BARRETO, E.; GODOY, A.C. Variáveis clínicas e macroscópicas que influenciam o prognóstico do carcinoma colorretal. **Arq Gastroenterol**, vol.39, n.3, p. 163-172, jul./set. 2002.
20. FEARON, E.R.; VOGELSTEIN, B. **A genetic model for colorectal tumorigenesis**. Cell, 1990 apud DILLENBURG, C.F.; MOREIRA, L.F. Biologia molecular dos tumores do trato digestivo. **Revista HCPA**, vol.21, n.1, p. 59-70, 2001.

21. FRIZIS, H.; PAPADOPOULOS. A.; AKRITIDIS, G.; FRIZIS, H.R.; HATZITHEOHARIS, G. Are there any differences in colorectal cancer between young and elderly patients? **Tech coloproctol**, vol.8, p.147-148, 2004.
22. GAKERKAN, G.A.; YEE, J.; HUNG, R.; et al. Patient experience and preferences toward colon cancer screening: a comparison of virtual colonoscopy and conventional colonoscopy. **Gastrointest Endosc** 2001; 54: 310-316.
23. GRIFFIN, P.M.; LIFF, J.M.; GREENBERG, R.S. et al. **Adenocarcinomas of the colon and rectum in persons under 40 years old. A vpopulation-based study**. *Gastroenterology*, 1991 apud O'CONNELL, J.B.; MAGGARD, M.A.; LIVINGSTON, E.H.; YO, C.K. Colorectal cancer in the young. *Am J Surg*, vol.187, p.343-348, 2004.
24. HABR-GAMA, A. Câncer colorretal – A importância de sua prevenção. **Arq Gastroenterol**, vol.42, n.1, jan./mar. 2005.
25. KAS, A.; BRETNALL, T.A. Genetic testing for colon câncer. **Nature Clinical Prattice Gastroenterology and Hepatology**, vol.3, n.12, p.670-679, dez. 2006.
26. LA QUAGLIA, M.P.; HELLER, G.; FILIPPA, D.A.; KARASAKALIDES, A.; VLAMIS, V.; WOLLNERN et al. Prognostic factors and outcome in patients 21 years and under with colorectal carcinoma. **J Pediatr Surg**, v.27, p.1085-1089, 1992.
27. LEE, P.Y.; FLETCHER W.S.; SULLIVAN E.S.; VETTO J.T. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. **Am Surg**, v.60, p. 607-612, 1994.
28. Mac DONALD, S., LYALL, P.; ISRAEL, L. Why barium enemas fail to identify colorectal cancers. **NZJ Surg**, p.71631-5, 2001.
29. LOY, T. S.; KAPLAN, P. A. Villous adenocarcinoma of the colon and rectum. **Am J Pathol**, v. 28, p. 1460-5, 2004.
30. MARBLE, K.; BANERJEE, S.; GREENWALD, L. **Colorectal carcinoma in young patients**. *J Surg Oncol*, 1992 apud DRUMOND, C.A.; FERRO, R.A.F.; NOGUEIRA, A.M.R.; PROFETA DA LUZ, M.M.; CONCEIÇÃO, S.A.; SILVA,

- R.G.; LACERDA FILHO, A. Câncer colorretal em pacientes com idade inferior a 30 anos. *Rev bras Coloproct*, vol. 23, n.3, p. 147-154, 2003.
31. MAUAD, E.C.; GOMES, U.A.; BOLDRINI, D.; HAIKEL, R.; SANTIAGO, G.H.; MARUTA, L.M. Câncer de cólon e reto em pacientes abaixo de 40 anos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, vol.46, n.4, p.371-376, 2000.
32. MELO, J.C.; MELO FILHO, A.A.; CONSTÂNCIO, A.P.N.; LOBO, E.G.; PAIVA, R.G.S.; LUSTOSA, D.W. Carcinoma de cólon em criança: relato de caso. **Rev Pediatr Ceará**, v.4, n.2, p. 36-40, jul./dez. 2003.
33. MENDES, M.B.P.; COSTA, L.D.B.; TAMURA, S. Tumores do Cólon e Reto: Experiência de 16 anos. **Rev Bras ColoProct**, vol.12, n.4, p.132-138, 1992.
34. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de assistência à saúde. **Falando Sobre Câncer de Intestino** . Brasília: MS, 2003. p. 01-38.
35. MONTEIRO, E.P.; SALEM, J.B.; TAGLIETTI EM; ALBUQUERQUE, I.C.; FORMIGA, G.J.S. Neoplasia colorretal até 40 anos - Experiência em cinco anos. **Rev bras Coloproct**, v.26, n.2, p.156-161, 2006.
36. MONGA, D.K.; O'CONNELL, M.J. Surgical adjuvant therapy for colorectal cancer: current approaches and future directions. **Annals of Surgical Oncology**, vol.13, n.8, p.1031-1034, 2006.
37. MORAES, SP.; AMSTALDEN NETO, A.; SANCHES, F.L.; QUILICI, F.A. Valor da dosagem do antígeno carcinoembrionário, da fosfatase alcalina e da gama-glutamil transpeptidase no seguimento de pacientes com câncer de cólon e de reto. **Rev bras Coloproct**, 2003;23(3):163-167
38. MOURA, R.M.A.M.; MATOS, D.; GALVÃO FILHO, M.M.; DIPPÓLITO, G.; SJZENFELD J & GIULLIANO, L.M. Value of CEA level determination in gallbladder bile in the diagnosis of liver metastases secondary to colorectal adenocarcinoma. **São Paulo Med J** 2001; 119:110-113.
39. NAKAO; CURY; FERRARI JR, 2001. Colonoscopia ou sigmoidoscopia: risco de lesões isoladas no cólon direito. **Arq. Gastroenterol**, v.38, n.3, 2001.
40. NEVES, F.J.; KOIFMAN, R.J.; MATTOS, I.E. Mortalidade por câncer de cólon e reto e consumo alimentar em capitais brasileiras selecionadas. **Rev Bras Epidemiol**, vol.9, n.1, p.112-120, 2006.

41. NTINAS, A.; ZAMBAS, N.; AL MOGRAMBI, S.; PETRAS, P.; CHALVATZOULIS, E.; FRANGANDREAS, G.; TSANTILAS, D.; SPIRIDIS, C.; GERASIMIDIS, T. Postoperative follow-up of patients with colorectal cancer: a combined evaluation of CT scan, colonoscopy and tumour markers. **Tech coloproctol**, vol.8, p.190-192, 2004.
42. O'CONNELL, J.B.; MAGGARD, M.A.; LIVINGSTON, E.H.; YO, C.K. Colorectal cancer in the young. **Am J Surg**, vol.187, p.343-348, 2004.
43. PANDINI, L.C. Resumo de Artigos. **Rev bras Coloproct**, v.24, n.2, p.176-178, 2004.
44. PRADO, F.C.; RAMOS, J. **Atualização Terapêutica**. 22<sup>a</sup> ed. São Paulo: Artes Médicas, 2005.
45. PAPAPOLYCHRONIADIS, C. Environmental and other risk factors for colorectal carcinogenesis. **Tech Coloproctol**, vol.8, p.7-9, 2004.
46. PEREIRA JÚNIOR, T.; ALVES, A.J.C.; NOGUEIRA, A.M.M.F. Câncer colorretal: análise anatomopatológica de 476 colectomias consecutivas em Belo Horizonte (MG). **J. Bras. Patol. Med. Lab**, vol.41, n.3, jun. 2005.
47. SULE e MADONG 1999 APUD DRUMOND; SULE, A.Z.; MANDONG, B.M. Malignant colorectal tumours in patients 30 years and below: a review of 35 cases. **Cent Afr J Med**. 1999; 45:209-12.
48. STEELE JÚNIOR, G. Adjuvant therapy for patients with colorectal cancer. **World J.Surg**, vol.19, n.2, p.241-245, 1995.
49. **The American** Joint Committee on Cancer (AJCC). Disponível em: <http://www.cancerstaging.org>. Acesso em: 02 jul 2007.
50. TABUCHI DEGUCHI 1988 APUD WAISBERG; SAITOW, Y. CEA and carbohydrate antigen 19-9 levels of peripheral and draining venous blood in colorectal cancer patients. **Cancer** 1988; 62; 1605-1613.
51. TONON, L.M.; SECOLI, S.R.; CAPONERO, R. Câncer colorretal: uma revisão da abordagem terapêutica com bevacizumabe. **Revista Brasileira de Cancerologia**, vol.53, n.2, p.173-182, 2007.

52. WAISBERG, J., LANDMAN, G., CHA, A.S.H., HENRIQUES, A.C., GASPAR, H.A., SPERANZINI, M.B. Padrão da distribuição tecidual do CEA no carcinoma colo-retal: relação com o nível sérico do CEA e classificação de Dukes. **Rev bras Coloproct**, 2002;22(1):20-26.
53. WINAWER, S.; FLETCHER, R.; REX, D.; BOND, J.; BURT, R.; FERRUCCI, J.; GANIATS, T.; LEVIN, T.; WOOLF, S.; JOHNSON, D.; KIRK, L.; LITIN, S.; SIMMANG, C. Colorectal Cancer Screening and Surveillance: Clinical Guidelines and Rationale—Update Based on New Evidence. **American gastroenterological association**, v.124, p.544-560, 2003.