

Protocolo: Rastreamento de neoplasia colorretal Idevaldo Floriano Antônio Silvinato**INTRODUÇÃO**

Os tumores malignos que acometem o cólon e o reto representam o segundo tipo de neoplasia mais prevalente no mundo. No Brasil estima-se que a incidência do câncer colorretal (CCR) seja de 20.520 para o sexo masculino e 20.470 para o feminino anual, com riscos estimados 19.6/100.000 habitantes entre os homens e 19.03/100.000 entre as mulheres (INCA, 2019) [1]. Múltiplos fatores estão associados a aumento de prevalência deste tumor: fatores ambientais (atividade física, uso de tabaco, alimentos processados), história familiar pregressa (grau de parentesco), história pessoal de doença inflamatória intestinal (Crohn ou Reto Colite Ulcerativa (RCUI)), síndromes hereditárias (polipose adenomatosa familiar ou síndrome de Lynch), histórico de radioterapia em abdome ou pelve para tratamento de câncer prévio e idade (Tian et al., 2020) [2].

Acredita-se que a maioria dos cânceres colorretais se desenvolvem de lesões precursoras benignas, os chamados pólipos adenomatosos ou adenomas, através de uma série de alterações genéticas durante um intervalo de tempo de pelo menos 5 a 10 anos (Muto et al., 1975 [3]; Vogelstein et al., 1988 [4]). Os sintomas e sinais mais prevalentes, iniciam-se mais tardiamente e são dependentes da localização da lesão, náusea, constipação, diarreia, dor, fadiga, emagrecimento, hematoquézia, oclusão e suboclusão intestinal.

O prognóstico depende significativamente do estadiamento do câncer colorretal. A taxa de sobrevida aos 5 anos para câncer limitado à mucosa chega a 90%; com extensão através da parede intestinal, 70 a 80%; com linfonodos positivos, 30 a 50%; e com doença metastática, < 20%. Inicialmente os sintomas são pouco perceptíveis aos doentes, dificultando o diagnóstico precoce e tornando um bom alvo para rastreamento, reduzindo o número de mortes.

OBJETIVO

O objetivo deste protocolo é orientar uma forma adequada para realização de rastreamento de câncer colorretal.

MÉTODO

A dúvida clínica é: Qual a melhor forma para realização do rastreamento do CCR?

Os elementos de elegibilidade dos estudos são:

1. Ensaio clínico randomizado, estudos Coorte, transversais e Guidelines
2. Rastreamento de câncer colorretal;
3. Desfechos – redução da incidência do CCR e morte;
4. Período sem limite, língua portuguesa ou inglesa;
5. Texto completo disponível para acesso.

Busca 1: (Cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma OR neoplas OR tumor OR tumour OR polyp OR adenoma OR Colorectal OR rectal OR rectum OR colon) AND (Guaiac faecal blood occult test OR faecal immunochemical test OR FOBT OR iFOBT OR gFOBT OR FIT OR

immunochem OR immunological OR guaiac OR fecal immunochem OR faecal immunochem OR test);

Busca 2 (Cancer OR carcinoma OR adenocarcinom OR neoplas OR tumor OR tumour OR polyp OR adenom OR Colorectal OR rectal OR rectum OR colon) AND (Guaiac faecal blood occult test OR faecal imonochemical test OR gFOBT OR igFOBT OR FIT).

Bases eletrônicas pesquisadas: Mediline/Pumed e Central Cochrane.

Classificação de risco para desenvolvimento de câncer colorretal:

- Baixo risco: indivíduos com idade ≥ 50 anos;
- Médio risco: indivíduos com história familiar de CCR em um ou mais parentes de primeiro grau, história pessoal de pólipos maior que 1 cm ou múltiplos pólipos de qualquer tamanho e indivíduos com antecedente de CCR tratados com intenção curativa;
- Alto risco: pessoas com história familiar de CCR hereditário na forma de polipose adenomatosa familiar ou CCR hereditário não polipose ou doença inflamatória intestinal (pancolite ou colite esquerda).

Rastreamento em pessoas de alto risco

Os guidelines das sociedades American Gastroenterological Association(AGA) [4], American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) [5], American Cancer Society - Multi-Society Task Force - American College of Radiology(ACS-MSTF-ACR) [6], U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) [7], American College of Physicians (ACP) [8], America Cancer Society(ACS) e

Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva(SOBED) [9] recomendam realizar o rastreamento em pessoas de baixo risco para câncer colorretal (sem fatores de risco), com idade superior a 50 anos, encerrando aos 74 anos.

Rastreamento em pessoas de alto risco:

Fatores de alto risco para CCR: indivíduos com antecedentes de pólipos adenomatosos ou neoplasia colorretal, mama, endométrio ou ovários, doença inflamatória intestinal, história familiar de câncer colorretal ou de pólipos adenomatosos e Síndromes de Neoplasia Colorretal Hereditária, nesses casos é indicado seguimento com colonoscopia, individualizando o tempo de realização do rastreamento, dependente do resultado da colonoscopia [10].

Métodos de rastreamento:

1. Pesquisa de sangue oculto nas fezes

É um exame utilizado para detectar sangue não visível macroscopicamente nas fezes, realizados através de dois métodos:

- a. Método para pesquisa de sangue oculto nas fezes com Guaiaco (gFOBT), baseado na ação da peroxidase do Heme, não sendo específico para sangue humano, sofrendo interferência de alimentos, podendo resultar em falso positivo. Teste Hemoccult SENSE[®] (teste Guaiaco ultrassensível) com alta sensibilidade para câncer (64-80%) e especificidade (87-90%), Hemoccult II apresenta sensibilidade entre 25 e 38%, com especificidade de 87 a 90% [4,5,7,11,12,13], preferencialmente com coleta de duas amostras em 3 dias

consecutivos e com dieta específica. Não é recomendado nos 5 primeiros anos após polipectomia [7,11,14].

- b. Método Imunoquímico para pesquisa de sangue oculto nas fezes (FIT ou iFOBT), utiliza anticorpos específicos para pesquisa de hemoglobina humana e para algumas substâncias que resultam da sua degradação. Entretanto, como a hemoglobina é digerida no estômago e intestino delgado, o teste é mais específico para hemoglobina provinda do cólon e reto. O FIT tem sensibilidade entre 61-91% com especificidade 87-90% [7,13].

2. *Teste de DNA fecal*

O teste consiste na detecção de células com mutações genéticas (APC, K-ras, p53 e BAT-26) associadas a neoplasia colorretal. Método altamente específico, porém, ainda falta maior grau de evidência como método de rastreamento, além do alto custo [4,5,7,11,12].

3. *Enema baritado com duplo contraste*

Exame reservado para os casos em que a colonoscopia não for possível, não existindo estudos que comprovem redução na mortalidade. Portanto não sendo indicado como método de rastreamento pela SOBED [11] e USPTF [7].

4. *Retossigmoidoscopia flexível (RSF)*

Método que permite a inspeção do reto e colo distal, limitando a aproximadamente 60cm de cólon. Existem evidências que reduz a mortalidade por CCR distal [7,11,12,14]. Complicações ocorrem 3,4/10,000 exames [7]. A maioria do guidelines recomendam a

RSF a cada 5 anos, preferencialmente associadas a PSOF anual [4,5,7,11,12,14].

5. *Colonografia por Tomografia Computadorizada (TC - Colonografia)*

Metodologia ainda controversa em relação ao uso no rastreamento de CCR, quando comparada a colonoscopia. Alguns estudos mostram sensibilidade semelhante a colonoscopia (93.8%) para pólipos menores 10mm e 88.7% para menores que 6mm, com especificidade de 96 e 79% [7,11]. Entretanto em uma revisão sistemática [7] realizada para elaboração do guideline da USPSTF [7], houve grande variabilidade na sensibilidade, mesmo para adenomas grandes, 67 a 100%.

6. *Colonoscopia*

Exame utilizado para avaliar todo o reto e cólon, podendo detectar e remover lesões pré-cancerosas ou lesões neoplásicas pequenas. Pode ser realizada como teste primário de triagem ou como teste de diagnóstico após um resultado positivo de outra modalidade primária de rastreio.

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

Tabela com principais guidelines para rastreamento de CCR

Testes	AGA 2003	ASGE 2006	ACS-MSTF-ACR 2008	USPSTF 2008	SOBED	ACS 2018
PSOF Hemocult II	Anual	Anual	NR	Anual	Anual	Anual
PSOF SENSA/Imunoquímico	Anual	Anual	Anual: Teste Não Estrutural para detecção de câncer	Anual (> sensibilidade, mas sem ECR)	Anual	Anual
DNA fecal	NR	NR	Recomendado: Intervalo indefinido	NR	NR	cada 3 anos
Retossigmoidoscopia Flexível (RSF)	Cada 5 anos	Cada 5 anos	cada 5 anos (40 cm) *	NR	cada 5 anos* < grau evidência	Cada 5 anos
PSOF e RSF	Anual e cada 5 anos	Anual e cada 5 anos	anual e cada 5 anos*	PSOF (SENSA) a cada 3 anos e RSF cada 5 anos	Anual e cada 5 anos comparado à coloscopia*	
EBDC	Cada 5 anos	Cada 5 anos	cada 5 anos se outro método não possível*	NR	NR ou complemento se colonoscopia não possível (inferior à TC colonografia)	
CT Colonografia	NR	NR	Cada 5 anos	Não recomendado (sem > evidência)	NR ou complemento se colonoscopia não possível	Cada 5 anos
Colonoscopia	Cada 10 anos	Cada 10 anos	Cada 10 anos	Cada 10 anos	Cada 10 anos	Cada 10 anos

* Menor grau de recomendação, NR=não recomendado, EBDC=enema baritado duplo contraste, PSOF=pesquisa de sangue oculto nas fezes, AGA= American Gastroenterology Association, ASGE=American Society for Gastrointestinal Endoscopy, ACS-MSTF-ACR= American Cancer Society - Multi-Society Task Force - American College of Radiology, USPSTF= U.S. Preventive Services Task Force, ACS= American Cancer Society

Conclusão

O rastreamento do CCR pode ser realizado por vários métodos, destacando-se, pelo custo-benefício, o exame de pesquisa de sangue oculto em fezes, através de dois métodos: Guaiaco, Teste Hemocult SENSA[®], (sensibilidade de 64-80% e especificidade de 87-90%) e imunoquímico (sensibilidade entre 61-91% com especificidade 87-90%), semelhantes na sensibilidade e especificidade, porém, dispares em custo e aderência. Método Guaiaco tem menor custo, mas também menor aderência, sendo mandatório uma dieta restritiva de alimentos que possam conter

hemoglobina ou corantes, associado a 3 dias de coleta, enquanto, o teste imunológico é colhido em apenas uma amostra, não havendo necessidade de dieta.

A decisão de qual método escolher, deve ser feita através de uma análise custo-benefício, na população que será efetuado o rastreamento.

Referências

1. INCA. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer.2018.
<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//livro-abc-6-edicao-2020.pdf>. Acessado em: 19 de março de 2020.
2. TIAN, Y. et al. Calculating the Starting Age for Screening in Relatives of Patients With Colorectal Cancer Based on Data From Large Nationwide Data Sets. *Gastroenterology*, p. 159–168, 2020.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.063>.
3. Muto_T, Bussey_HJ, Morson_BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 975;36(6):2251-70. [PUBMED: 1203876]
4. The American Gastroenterological Association. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544–560.
5. Davila RE, Rajan E, Baron TH, et al. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2006;63:546–557.
6. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith AR, Bond JH, Brooks D, Burt RW, Byers T, Fletcher RH, Hyman N, Johnson D, Kirk L, Lieberman DA, Levin TR, O'Brien MJ, et al. Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Cancer Resection: A Consensus Update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2006;130:1865-1871.
7. U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Screening for colorectal cancer: *Ann Intern Med* 2008;149:627–637.
8. Wilt TJ, Harris RP, Qaseem A; High Value Care Task Force of the American College of Physicians. Screening for cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015 May 19;162(10):718-25. doi: 10.7326/M14-2326. PMID: 25984847.

9. U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Screening for colorectal cancer: *Ann Intern Med* 2008;149:627–637.
10. Assis, R. V. B. F. (2011). Rastreamento e vigilância do câncer colorretal: guidelines mundiais. *GED gastroenterol. endosc. dig*, 30(2), 62-74.
11. Projeto de Diretrizes da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva: Rastreamento e Vigilância do Câncer Colo-retal. Prevenção secundária e detecção precoce. Forma de Revisão clínica e grau de evidências. Disponível no site www.sobed.org.br desde outubro de 2008.
12. Arditi C, Peytremann-Bridevaux I, Burnand B, Eckardt VF, Bytzer P, Agréus L, et al, and the EPAGE II Study Group. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II) Screening for colorectal cancer. *Endoscopy* 2009; 41:200–208.
13. MEKLIN, Jannica; SYRJÄNEN, Kari; ESKELINEN, Matti. Fecal occult blood tests in colorectal cancer screening: systematic review and meta-analysis of traditional and new-generation fecal immunochemical tests. **Anticancer Research**, v. 40, n. 7, p. 3591-3604, 2020.
14. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570–1595.

Literatura sugerida para complementação

1. Government of Canada. Colorectal cancer in Canada page. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/diseases-conditions/colorectal-cancer.html>.
2. Jasperson *et al.* Hereditary and Familial Colon Cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2044-2058.
3. Cancer Care Ontario. Colorectal Cancer page. Available at: <https://www.cancercareontario.ca/en/types-of-cancer/colorectal>.
4. Thanikachalam K and Gazala K. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*. 2019;11(164).
5. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. *CMAJ*. 2016;188(5):340-348.
6. Mirhosseini K *et al.* Benefits of 3D Immersion for Virtual Colonoscopy. *2014 IEEE VIS International Workshop on #DVis (3DVis)*. 2014. 75-79. doi: 10.1109/3DVis.2014.7160105.
7. Ontario Association of Radiologists. Virtual Colonoscopy page. Available at: <https://oarinfo.ca/patient-info/radiology-medical-services/virtual-colonoscopy>.
8. MD Anderson Cancer Center. How are biomarkers used to treat cancer? page. Available at: <https://www.mdanderson.org/cancerwise/how-are-biomarkers-used-in-cancer-treatment.h00-159460056.html>.
9. Xie YH *et al.* Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5:22.

10. Van Blarigan EL and Meyerhardt JA. Role of Physical Activity and Diet After Colorectal Cancer Diagnosis. *J Clin Oncol*. 2015;33:1825-1834.
11. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Cadernos de Atenção Primária, n. 29. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. p. 75-77.
12. Konrad G. Dietary interventions for fecal occult blood test screening: systematic review of the literature. *Can Fam Physician*. 2010 Mar;56(3):229-38. PMID: 20228305; PMCID: PMC2837686.

24 de junho 2022

Idevaldo Floriano

Antonio Silvinato