



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ISABEL COTA SILVA

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DO CANCRO DO CÓLON

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROFESSOR DOUTOR RUI GRADIZ

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

MARÇO/2017

ÍNDICE

Resumo/Abstract.....	5
Abreviaturas e Acrónimos	9
I) Introdução.....	13
II) Materiais e Métodos.....	15
III) Resultados.....	16
1. Epidemiologia	16
2. Fisiopatologia e genética molecular	17
2.1) Lesões precursoras.....	19
2.2) Genética Molecular	21
2.2.1) Gene <i>APC</i> e a via Wnt/ β -catenina.....	21
2.2.2) Instabilidade de microssatélites.....	23
2.2.3) Via serrilhada com metilação das ilhas CpG.....	24
2.2.4) Proto-oncogenes	24
2.2.5) Cromossoma 18.....	26
2.2.6) Gene <i>TP53</i>	26
2.2.7) Silenciamento mediado por miRNAs.....	26
2.2.8) Outros fatores genéticos	27
2.3 Cancro do cólon hereditário.....	28
2.3.1) Polipose adenomatosa familiar (FAP).....	28
2.3.2) Cancro do cólon hereditário não polipoide (HNPCC)	29
2.3.3) Polipose associada ao MUTYH (MAP)	30

2.4) Cancro do cólon esporádico	30
3. Manifestações Clínicas.....	32
4. Fatores de risco	33
4.1) Consumo de álcool e tabaco	33
4.2) Dieta	33
4.3) Sedentarismo	34
4.4) Obesidade	35
4.5) Diabetes	36
4.6) Doença inflamatória intestinal (IBD)	36
4.7) Ácidos biliares	38
4.8) Défice de vitamina D.....	38
5. Diagnóstico	40
6. Estadiamento	43
7. Prevenção	45
7.1) Prevenção Primária.....	45
7.1.1) Cálcio e vitamina D.....	45
7.1.2) Quimioprevenção	46
7.2) Prevenção secundária	47
8. Tratamento	50
8.1) Cirurgia	50
8.2) Tratamento neoadjuvante e adjuvante	51
8.3) Tratamento de doença avançada.....	53

9. Prognóstico.....	54
IV) Discussão e Conclusão	55
Agradecimentos	60
Referências bibliográficas.....	61

RESUMO

O cancro do cólon é uma das neoplasias malignas com maior incidência mundial e com uma mortalidade ainda muito elevada, apesar dos progressos no diagnóstico e na terapêutica, resultantes dos avanços no conhecimento da fisiopatologia e da genética molecular do cancro do cólon. Neste trabalho, reveem-se os principais mecanismos fisiopatológicos do cancro do cólon, incluindo as lesões precursoras, a genética molecular, a epidemiologia, as manifestações clínicas, os fatores de risco, o diagnóstico, o estadiamento, a prevenção e, por fim, o tratamento e o prognóstico.

Para concretizar este objetivo, foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos originais e revisões nas bases de dados de literatura científica *The Cochrane Library*, *Clinicalkey* e *PubMed/Medline*.

Os principais mecanismos envolvidos na genética molecular do cancro do cólon englobam o gene *APC* e a via Wnt/ β -catenina, a via de instabilidade de microssatélites (MSI), a via serrilhada com metilação das ilhas CpG, o proto-oncogene *KRAS*, o cromossoma 18, o gene *TP53*, e o silenciamento mediado por microRNAs (miRNAs).

O cancro do cólon pode ocorrer de forma esporádica, mas também ocorre de forma hereditária, de que são exemplo a polipose adenomatosa familiar (FAP), o cancro do cólon hereditário não polipoide (HNPCC) e a polipose associada ao MUTYH (MAP).

As manifestações clínicas incluem alteração dos hábitos intestinais, desconforto abdominal, perda de peso involuntária, cansaço fácil e hemorragias. Em relação aos fatores de risco destaca-se o consumo de álcool e tabaco, uma dieta rica em gordura e carnes vermelhas, o sedentarismo, a obesidade, a diabetes, a doença inflamatória intestinal, os ácidos biliares e o défice de vitamina D.

A colonoscopia assume-se como o melhor exame para diagnóstico, o estadiamento baseia-se na classificação TNM e o tratamento tem por base o recurso à cirurgia e/ou à quimioterapia.

Palavras-chave

Neoplasia do Cólon; Neoplasia do cólon/genética; Neoplasia do Cólon/patologia; Neoplasia do cólon/Fisiopatologia; Neoplasia do Cólon/diagnóstico; Neoplasia do cólon/terapêutica; Neoplasia do cólon/terapêutica medicamentosa; Neoplasia do Cólon/prevenção e controlo.

ABSTRACT

Colon cancer is one of the most globally malignant neoplasms with a still very high mortality, despite the new discoveries in diagnosis and therapy that result from the advances in pathophysiology and molecular genetics of colon cancer. In this work, we review the main pathophysiological mechanisms of colon cancer, including precursor lesions, molecular genetics, epidemiology, clinical manifestations, risk factors, diagnosis, staging, prevention and, finally, treatment and prognosis.

To accomplish this goal, a bibliographical research of original articles and reviews has been carried out from the databases of the scientific literature of *The Cochrane Library, Clinicalkey and PubMed/Medline*.

The main mechanisms involved in molecular genetics of colon cancer include the *APC* gene and the Wnt/catenin pathway, the microsatellite instability pathway (MSI), the serrated pathway with methylation of the CpG islands, the *KRAS* proto-oncogene, the chromosome 18, the *TP53* gene, and silencing mediated by microRNAs (miRNAs).

Colon cancer can occur sporadically, but it can also occur in a hereditary way, such as familial adenomatous polyposis (FAP), non-polypoid hereditary colon cancer (HNPCC), and polyposis associated with *MUTYH* (MAP).

Clinical manifestations of colon cancer include changed bowel habits, abdominal discomfort, involuntary weight loss, easy fatigue and bleeding. Risk factors include alcohol and tobacco consumption, a diet rich in fat and red meat, sedentary lifestyle, obesity, diabetes, inflammatory bowel disease, bile acids and vitamin D deficiency.

Colonoscopy is assumed to be the best diagnostic test. Staging is based on TNM classification. Treatment is based on the use of surgery and/or chemotherapy.

Keywords

Colonic neoplasms; Colonic neoplasms/genetics; Colonic neoplasms/pathology; Colonic neoplasms/physiopathology; Colonic neoplasms/diagnosis; Colonic neoplasms/therapy; Colonic neoplasms/drug therapy; Colonic neoplasms/prevention and control.

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

ACG – American College of Gastroenterology

AINEs – anti-inflamatórios não esteroides

ALDH2 – aldeído desidrogenase 2

APC – polipose adenomatosa do cólon

BRAF – v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B

CCR – carcinoma colorretal

CD – doença de Crohn

CEA – antígeno carcinoembrionário

CK1 γ – caseína cinase gama 1

c-Myc – celular homolog of the retroviral v-myc (avian myelocitomas viral oncogene homolog) oncogene; proto-oncogene; codifica o fator de transcrição c-Myc

COX-2 – cicloxigenase 2

CpG – citosina, guanosina com ligando intermediário fosfodiéster; ilhéus CpG

CSI-EMR – reseção endoscópica da mucosa por incisão circunferencial da submucosa

CTC – colonografia virtual por tomografia computadorizada

DCC – deletado no carcinoma colorretal

DNA – ácido desoxirribonucleico

DNMT1 – DNA metiltransferase 1

DNMT3A – DNA metiltransferase 3 alfa

EGF – fator de crescimento epidérmico

EGFR – recetor do fator de crescimento epidérmico

EMR – resseção endoscópica da mucosa

ErbB2 – recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano

ESR – reseção endoscópica da submucosa

EU – União Europeia

FAP – polipose adenomatosa familiar

FDA – Food and Drug Administration

fDNA – testes fecais de DNA

FIT – teste imunoquímico fecal

FOBT – pesquisa de sangue oculto nas fezes

gFOBT – teste de guaiaco para pesquisa de sangue oculto nas fezes

GSK3 – glicogénio sintase cinase 3

GSTT1 – glutathione S-transferase teta 1

GTP – trifosfato de guanosina

HNPCC – cancro do cólon hereditário não polipoide

IBD – doença inflamatória intestinal

IGF – fator de crescimento semelhante à insulina

IGF-1 – fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IHC – imunohistoquímica

IL-6 – interleucina-6

JPS – síndrome de polipose juvenil

KRAS – Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

MAP – polipose associada ao *MUTYH*

MCP-1 – proteína quimioatrativa de monócitos tipo 1

miRNAs - microRNAs

MMR – mismatch repair

mRNA – RNA mensageiro

MSI – instabilidade de microssatélites

MSI-H – elevada instabilidade de microssatélites

MSI-L – baixa instabilidade de microssatélites

MSS – microssatélites estáveis

MUTYH – mutY DNA glycosylase [Homo sapiens (Human)]

MYH – mutY DNA glycoylase [Homo sapiens (Human)]

N-CAM – molécula de adesão celular neuronal

NAT2 – N-acetiltransferase 2

OXA – oxaliplatina

PCR – reação em cadeia da polimerase

PJS – síndrome de *Peutz-Jeghers*

RNA – ácido ribonucleico

RNS – espécies reativas de nitrogénio

ROS – espécies reativas de oxigénio

SCFAs – ácidos gordos de cadeia curta

SEPT9 – gene Septin 9

SMAD – mothers against DPP homolog (Drosophila)

SPS – síndrome de polipose serrada

TEMS – microcirurgia endoscópica transanal

TGF- β – fator de transformação do crescimento β

TNF – fator de necrose tumoral

TNF- α – fator de necrose tumoral alfa

TNM – classificação TNM (T - tamanho do tumor; N - invasão de gânglios linfáticos regionais; M - presença de metástases)

TP53 – tumor protein p53 gene

UC – colite ulcerosa

UICC – Union for International Cancer Control

VDR – recetor nuclear da vitamina D

VEGF – fator de crescimento do endotélio vascular

VEGFR – recetor do fator de crescimento do endotélio vascular

Wnt – wingless-related integration site

5-FU – 5- Fluorouracil

I) INTRODUÇÃO

O cancro do cólon é uma das neoplasias malignas com maior incidência mundial. Na União Europeia a prevalência ocupa o segundo lugar entre os homens e o terceiro entre as mulheres. (1)

Um tumor pode ser considerado benigno ou maligno. O tumor benigno tem como características uma forma regular, células bem diferenciadas, com baixa proliferação celular, e apresenta uma cápsula fibrosa. O tumor maligno tem uma forma irregular, limites mal definidos, células indiferenciadas, elevada taxa de proliferação celular, e não apresenta cápsula, pelo que tem capacidade de alcançar a corrente sanguínea, disseminando-se para outras zonas do corpo, originando novos tumores, designados por tumores secundários. Este processo é designado por metastização. (2)

A carcinogénese, ou seja, o desenvolvimento de cancro, baseia-se numa proliferação clonal de células anormais devida a mutações ocorridas em um ou em mais genes que regulam o crescimento celular e a morte celular programada, desencadeando-se dessa forma um desequilíbrio entre a proliferação e a morte celular, que conduz a uma acumulação anormal de células. Assim, o cancro é uma doença geneticamente modificada, resultante de alterações no genoma ou no epigenoma, as quais por sua vez são derivadas da exposição prolongada a agentes endógenos e exógenos. (3)

O conhecimento da fisiopatologia e da genética molecular do cancro tem contribuído para o avanço na identificação dos genes envolvidos no processo da carcinogénese, permitindo assim melhorar os meios de diagnóstico precoce e contribuir para melhores avanços terapêuticos. (4) Contudo, apesar dos avanços no diagnóstico e na terapêutica, a mortalidade relacionada com o cancro do cólon é ainda muito alta em todo o mundo, pelo que a identificação de novos biomarcadores se revela essencial. (5)

A grande maioria dos cancros do cólon são esporádicos, isto é, as mutações ocorrem numa célula somática que se divide e desenvolve originando cancro. Mas há também formas hereditárias, em que a mutação inicial é herdada e, portanto, está presente em todas as células do organismo, como por exemplo a doença polipósica adenomatosa familiar (PAF) ou o cancro colorretal (CCR) hereditário não polipóide (HNPCC). (4)

Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão do conhecimento atual dos mecanismos fisiopatológicos do cancro do cólon. Assim, numa primeira fase do trabalho será abordada a fisiopatologia e genética molecular do cancro do cólon. De seguida, de forma sucinta, falar-se-á da epidemiologia, das manifestações clínicas, dos fatores de risco, diagnóstico, estadiamento e prevenção (primária e secundária). Por fim, serão objeto de análise os novos avanços na terapêutica e o prognóstico.

II) MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia de estudo compreendeu uma pesquisa bibliográfica com recurso a bases de dados de literatura científica, tais como *The Cochrane Library*, *Clinicalkey* e *PubMed/Medline*. A pesquisa foi realizada em duas fases. Na primeira, foi pesquisado o termo “*colon cancer*”, utilizando a ferramenta Pubmed Clinical Queries, sem limitação por filtros. Na segunda, foram definidos os filtros, selecionando-se apenas os artigos em língua inglesa, e com data de publicação compreendida entre 2005-2017. Foram selecionados revisões e artigos originais. Utilizaram-se, também, algumas das citações relacionadas (“*related citations*”), sugeridas pela base de dados.

As combinações utilizadas para os termos MeSH foram: colonic neoplasms, colonic neoplasms/genetics, colonic neoplasms/pathology, colonic neoplasms/physiopathology, colonic neoplasms/diagnosis, colonic neoplasms/therapy, colonic neoplasms/drug therapy e colonic neoplasms/prevention and control.

Para pesquisa de dados estatísticos e das normas para o rastreio do cancro do cólon, consultaram-se os *websites* oficiais da *International Agency for Research on Cancer* e da Direção Geral de Saúde.

III) RESULTADOS

1. Epidemiologia

O cancro é um importante problema de saúde pública em todo mundo. Nos Estados Unidos, é atualmente a segunda principal causa de morte, mas estima-se que possa vir a superar as doenças cardíacas nos próximos anos. (6) Contudo, as taxas de mortalidade por cancro têm vindo a diminuir nas últimas décadas. Em geral, o risco de morrer com cancro diminuiu cerca de 22% entre 1991 e 2011. (6) Na União Europeia, o cancro do cólon foi a segunda causa de mortalidade por cancro, embora tenha vindo a apresentar tendências favoráveis (com exceção dos homens espanhóis e polacos) de diminuição, devido provavelmente à melhoria das práticas de diagnóstico e da terapêutica. (1)

A uma escala global, em 2012, o cancro do cólon foi o terceiro cancro mais comum nos homens (746 000 casos, com um total de 10% da população) e o segundo cancro mais comum nas mulheres (614 000 casos, com um total de 9,2% da população). (7) Existe uma grande variação geográfica na incidência em todo o mundo, mas estima-se que 55% dos casos ocorrem em regiões mais desenvolvidas. As taxas de incidência variam dez vezes em ambos os sexos em todo o mundo, sendo as maiores taxas estimadas na Austrália/Nova Zelândia e as menores na África Ocidental. (7) Contudo, a taxa de sobrevivência é menor nas regiões menos desenvolvidas. Há menor variabilidade nas taxas de mortalidade em todo o mundo (seis vezes nos homens e quatro vezes nas mulheres), com as maiores taxas de mortalidade estimadas em ambos os sexos na Europa Central e Oriental (20,3 por 100 000 homens e 11,7 por 100 000 mulheres) e menores taxas na África Ocidental (3,5 e 3,0 respetivamente). (7)

Em Portugal, segundo a Direção Geral de Saúde, o cancro do cólon é o segundo cancro mais comum em ambos os sexos, sendo o cancro da próstata o mais incidente nos homens e o cancro da mama o mais incidente nas mulheres. (8) Observa-se um aumento da taxa de mortalidade em ambos os sexos desde 2008 (taxa de mortalidade de 24,6 por 100 000 habitantes) até 2012 (taxa de mortalidade de 26,1 por 100 000 habitantes). (8) Nos homens, o cancro do cólon representa a terceira causa de morte, com uma taxa de mortalidade em 2012 de 31,3 por 100 000 habitantes, a seguir ao cancro do pulmão (taxa de mortalidade em 2012 de 56,1 por 100 000 habitantes) e ao cancro da próstata (taxa de mortalidade em 2012 de 36,6 por 100 000 habitantes). (8) Nas mulheres, é a segunda causa de morte com uma taxa de mortalidade, em 2012, de 21,4 por 100 000 habitantes, sendo a principal causa de morte o cancro da mama, com uma taxa de mortalidade em 2012 de 31,8 por 100 000 habitantes. (8)

2. Fisiopatologia e genética molecular

O intestino grosso compreende o cego, o cólon e o reto. O cólon é uma estrutura tubular, com um diâmetro de cerca de 6,5 cm e 150 cm de comprimento. (9–11)

No lado direito do abdómen encontra-se o cólon proximal, que compreende o cólon ascendente e o cólon transverso. O cólon distal, situado no lado esquerdo do abdómen, inclui o cólon descendente, a flexura do sigmoide e o cólon sigmoide. O cólon ascendente possui cerca de 15 cm de comprimento e termina quase à altura do fígado, no ângulo hepático. O cólon transverso possui cerca de 30 a 60 cm de comprimento, estendendo-se da direita para a esquerda. O cólon descendente tem aproximadamente 20 a 25 cm de comprimento e desce até chegar à pélvis. O cólon sigmoide, varia entre 15 a

50 cm de comprimento e descreve um trajeto em S no interior da pélvis, sendo muito móvel. (9–11)

Histologicamente, a mucosa cólica apresenta 2 tipos de células: células de absorção e células caliciformes (secretoras de muco), que estão organizadas em glândulas tubulares ou criptas, que se estendem para a musculatura da mucosa. A musculatura intestinal é constituída por uma camada circular interna e por camadas longitudinais externas. A parede muscular é espessa, com elevada atividade peristáltica, produzida pela musculatura lisa sob coordenação do sistema nervoso autónomo. (9,10)

As principais funções do cólon são a recuperação de água e sal a partir das fezes e a propulsão destas, cada vez mais sólidas, para o reto, antes da defecação. Estes mecanismos dependem da atividade metabólica da flora intestinal, da motilidade do cólon, e da capacidade da mucosa para absorção de água, sódio e ácidos biliares, e secreção de iões de potássio (K^+), cloro (Cl^-), hidrogénio (H^+) e bicarbonato (HCO_3^-). A flora intestinal tem a função de barreira, que ajuda a manter a integridade epitelial, funções nutritivas que usam polissacarídeos vegetais, funções de desenvolvimento que estimulam a diferenciação e angiogénese das células epiteliais, e ainda funções imunológicas. (9,10,12) Os ácidos gordos de cadeia curta (SCFAs) são produzidos por decomposição microbiana e fermentação de amidos dietéticos, sendo a principal fonte de nutrição para o colonócito. O género *Bacteroides* predomina ao longo do cólon, constituindo dois terços totais de bactérias do cólon proximal, e quase 70% das bactérias no reto. (9,10,12) Os géneros anaeróbios facultativos predominantes são: *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Lactobacillus* e *Enterococcus*. (9)

2.1) Lesões precursoras

O cancro do cólon resulta de uma complexa interação entre fatores ambientais e genéticos, e desenvolve-se a partir de pólipos. (12) Os pólipos resultam de uma proliferação desordenada de células que formam uma massa (pólipo) que depois se projeta para o interior do lúmen do intestino. (9,12)

Os pólipos hiperplásicos são histologicamente constituídos por células glandulares com reduzido citoplasma mucoso, e reduzido hipercromatismo nuclear, estratificação ou atipia, e encontram-se maioritariamente no cólon sigmoide. (13)

Os pólipos adenomatosos (adenomas) são tumores benignos com maior probabilidade de malignizar. Podem ser classificados em tubulares, vilosos ou túbulo-vilosos. (9,12) Os adenomas tubulares representam cerca de 80% a 86% dos pólipos, sendo o subgrupo mais comum, e são compostos por uma rede complexa de glândulas adenomatosas ramificadas. Os adenomas vilosos representam 3% a 16% dos pólipos, e são caracterizados por glândulas adenomatosas que se estendem até à superfície a partir do centro do pólipo, criando projeções digitiformes. Os adenomas túbulo-vilosos representam cerca de 8% a 16% dos pólipos e manifestam uma combinação destes dois tipos histológicos. (12)

A displasia encontrada nos adenomas pode ser englobada em 3 categorias: ligeira (os núcleos mantêm a polaridade basal, mas são hipercromáticos, ligeiramente alongados e alargados, de tamanho uniforme, sem nucléolos proeminentes, e com perda de mucina pelas células caliciformes), moderada (núcleos tornam-se mais estratificados e pleomórficos, com nucléolos mais proeminentes e com maior perda de mucina) e grave (estratificação e pleomorfismos dos núcleos, nucléolos mais numerosos e proeminentes, relação núcleo-citoplasma aumentada com elevada aglomeração celular). (9,12)

Os adenomas tubulares normalmente são pequenos e apresentam displasia mais ligeira pelo que o risco de virem a desenvolver cancro é menor, ao contrário da arquitetura vilosa, onde a displasia é habitualmente mais severa, sendo, por isso, mais suscetível ao desenvolvimento de carcinomas. (12)

A razão pela qual se tem postulado que o cancro do cólon cresce a partir de adenomas é porque se têm encontrado evidências nesse sentido. Por exemplo, nas peças operatórias observa-se frequentemente tecido adenomatoso em *continuum* com o carcinoma; os doentes com polipose adenomatosa familiar (FAP), que discutiremos mais adiante, apresentam risco aumentado de cancro do cólon; o risco de ter cancro de cólon aumenta com o aumento do número de pólipos adenomatosos; e os doentes com pólipos com mais de 1 cm apresentam maior probabilidade de desenvolverem cancro do cólon. (4)

Embora os pólipos hiperplásicos não apresentem potencial maligno, podem constituir a lesão inicial da via serreada [síndrome de polipose serreada (SPS), que será discutida mais à frente]. Os adenomas serreados são habitualmente pequenos (cerca de 2 a 3 mm), e têm vindo a ser reconhecidos como um importante precursor tumoral. (13) Diferem do pólipo hiperplásico por possuírem proliferação anormal do epitélio da cripta e pela acentuada atipia nuclear. (12,13)

Os principais fatores que levam ao desenvolvimento de cancro do cólon são: ter mais de 20 pólipos hiperplásicos (precursores dos adenomas serreados); história familiar de pólipos hiperplásicos; pólipos hiperplásicos com mais de 1 cm de diâmetro; pólipos localizados ao cólon direito; pólipos adenomatosos; e história familiar de cancro do cólon. (4)

2.2) Genética Molecular

As células tumorais do cólon são caracterizadas por alterações fenotípicas hereditárias que são o resultado de alterações quantitativas ou qualitativas na expressão genética. Estas alterações são causadas por lesões genéticas de três tipos: deleção ou inativação de genes supressores tumorais, mutação ou sobreexpressão de oncogenes (genes que codificam proteínas que são vitais no controlo do ciclo celular) e por hipermetilação de regiões promotoras. (3,5)

No final dos anos 80, as descobertas na área da genética molecular contribuíram para novas investigações na compreensão da carcinogénese, bem como para investigar novos alvos terapêuticos e para um melhor diagnóstico. (14)

A carcinogénese do cancro do cólon envolve três vias de instabilidade genómica: a via Wnt/ β -catenina e o gene *APC*, a via de instabilidade de microssatélites (MSI) e a via serrilhada com metilação das ilhas CpG (citosina, guanósina com ligando intermediário fosfodiéster). São também implicados no desenvolvimento do cancro do cólon proto-oncogenes, o cromossoma 18, o gene *TP53* e o silenciamento mediado por microRNAs (miRNAs).

2.2.1) Gene *APC* e a via Wnt/ β -catenina

O gene *APC* (polipose adenomatosa do cólon) é um gene supressor tumoral que está envolvido na organização do citoesqueleto, na regulação da apoptose, no controlo do ciclo celular, e na adesão celular. (14)

No que respeita ao controlo do ciclo celular, por exemplo, durante a mitose, a proteína APC é capaz de localizar cinetócoros e formar complexos com as proteínas dos pontos de regulação (*checkpoints*) Bub1 e Bub3, importantes para permitir a formação do complexo cinetócoro-microtúbulos, viabilizando dessa forma a segregação

cromossômica. (14,15) Uma mutação neste gene pode impedir este processo de regulação do ciclo celular. (15)

Além disso, o gene *APC* juntamente com a glicogênio sintase cinase 3 (GSK3), uma serina-treonina cinase, e com a caseína cinase gama 1 (CK1 γ), está envolvido na regulação da degradação citoplasmática da β -catenina, processo que é realizado em proteassomas. (15,16) A β -catenina é uma proteína multifuncional que atua como componente estrutural das junções aderentes da célula epitelial e do citoesqueleto da actina. (9) Para ser degradada, a β -catenina têm de formar complexos com várias proteínas necessárias para desencadear a sua ubiquitinação, processo que envolve a sua fosforilação, e conseqüentemente, a sua degradação, levando à sua diminuição no citoplasma. A inibição da GSK3 bloqueia a degradação da β -catenina, e é feita através do fator de crescimento Wnt-1, o que se traduz no aumento posterior dos níveis de β -catenina no citoplasma. (14,15) Como consequência, o excesso de β -catenina no citoplasma leva à formação de complexos com outras proteínas que afetam a estrutura celular e as vias de transdução de sinais relacionadas com a proliferação celular. (14,17)

Na mucosa cólica, as criptas são compostas pela invaginação das principais células constituintes do epitélio do cólon: enterócitos, células enteroendócrinas, células caliciformes e células de Paneth. Na base destas criptas, encontram-se também as células estaminais que permitem a proliferação de células precursoras até à superfície. No cólon normal, a autorrenovação das células estaminais é regulada pela via de sinalização canónica Wnt e a β -catenina controla a migração destas células até à superfície. (15)

Como já referimos, o gene *APC* é responsável por retirar o excesso de β -catenina do citoplasma, pelo que se houver uma mutação no gene *APC* ocorre acumulação excessiva de β -catenina no fundo das criptas, inibindo a migração das células estaminais

para a superfície, o que leva à acumulação de células indiferenciadas nas criptas, que conduzem à formação de pólipos. (14,16) Mutações adicionais nos genes *KRAS* (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) e *TP53* (*tumor protein p53 gene*) levam à progressão para carcinoma. (18)

2.2.2) Instabilidade de microssatélites

Os microssatélites são segmentos curtos de DNA contendo repetições em série de mono-, di-, ou trinucleótidos, e traduzem uma deficiente reparação do DNA. Os genes envolvidos na reparação do DNA são genes do complexo *mismatch repair* (MMR), responsáveis por reconhecer e corrigir emparelhamentos incorretos das bases azotadas. (9,14,19,20) Os tumores com mutações no complexo MMR apresentam MSI. Quando possui dois ou mais padrões de repetição, a MSI é designada por elevada instabilidade de microssatélites (MSI-H), quando apresenta um único padrão é chamada de baixa instabilidade de microssatélites (MSI-L). (14)

O MMR é constituído por sete proteínas, nomeadamente a hMLH1, hMLH3, hMSH2, hMSH3, hMSH6, hPMS1 e hPMS2 que associadas formam heterodímeros funcionais. (4,19,21,22) As mutações mais frequentes encontradas no MMR são as que ocorrem no gene *MSH2* localizado no cromossoma 2 (cerca de 40 a 50%) e no gene *MLH1* localizado no cromossoma 3 (cerca de 20 a 30%). (2,21) A metilação da região promotora, por exemplo, pode terminar ou silenciar a expressão do gene, sem mutação do DNA, como ocorre no gene *MLH1*, e assim levar a MSI. (4)

Cerca de 85% das mutações no MMR podem levar a cancro do cólon hereditário não polipoide (HNPCC) também conhecido como síndrome de Lynch (2–4,12), e acredita-se que 15% a 20 % dos cancros esporádicos (sem evidência de risco hereditário) sejam causados por MSI. (14,19,20)

2.2.3) Via serrilhada com metilação das ilhas CpG

As mutações por hipermetilação do gene *BRAF* (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) associam-se à SPS. A metilação dá-se por ação da DNA metiltransferase num substrato que é uma região do genoma com elevado número de dinucleótidos C (citosina) e G (guanina), denominado ilhas de CpG, e leva à inativação de fatores de crescimento, visto que grande parte dos dinucleotídeos CpG metilados existem em regiões genómicas de elementos transponíveis (sequências de DNA capazes de se movimentar para outra região do genoma) inseridos no genoma humano, impedindo a iniciação da transcrição e transposição desses elementos. Normalmente, as ilhas CpG são mantidas não metiladas, permitindo a ligação de proteínas e enzimas que iniciam a transcrição. (4,12)

A SPS apresenta-se geralmente na sexta década de vida e caracteriza-se pela identificação de cerca de 100 pólipos serrados na colonoscopia; todavia, a presença de mais de 5 grandes (mais de 1 cm de diâmetro) pólipos serrados no cólon sigmoide, é um fator a favor desta síndrome. (3)

O *BRAF* pode estar mutado em tumores MSI esporádicos, mas não em tumores de doentes com HNPCC e as mutações no gene *BRAF* podem ocorrer sem evidências de mutações no gene *APC* ou no proto-oncogene *KRAS*. (2,4)

2.2.4) Proto-oncogenes

Os proto-oncogenes são genes que após mutação produzem proteínas que promovem o crescimento e proliferação celulares. (2,9) As mutações podem envolver apenas um de dois alelos. São exemplos de produtos de proto-oncogenes, que podem ter um papel no desenvolvimento de neoplasia, o fator de transformação do crescimento β (TGF- β), o fator de crescimento epidérmico (EGF), o fator de crescimento semelhante à

insulina (IGF), o recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (ErbB2), os transdutores de sinal (eg, src, abl, ras) e os fatores de transcrição (c-Myc). (9)

A KRAS é uma pequena proteína que transduz os sinais a partir do EGFR (recetor para o fator de crescimento epidérmico). O EGFR é um recetor transmembranar da tirosina-cinase, que faz a tradução dos sinais extracelulares com o intuito de ativar a proliferação e a sobrevivência celulares. A sua sobreexpressão é detetada em cerca de 80% dos cancros do cólon. (17) O EGF (fator de crescimento epidérmico), ligando do recetor EGFR, liga-se ao domínio extracelular do EGFR e origina a dimerização do recetor, o que faz com que o domínio intracelular seja autofosforilado ativando as proteínas ras, raf, MAPK e P13K. Esta cascata de sinalização celular atinge o DNA do núcleo para induzir a proliferação celular, a angiogénese, a motilidade celular e a metastização. (3,9)

O gene *KRAS* é o principal proto-oncogene encontrado mutado no cancro do cólon. Situa-se no cromossoma 12 e codifica a proteína P21-RAS. A proteína P21-RAS é uma proteína de ligação ao trifosfato de guanosina (GTP), que é importante na transmissão de sinais em muitos recetores de tirosina cinase que utilizam a via de transdução de sinal de cinase Ras/Raf/MER/ERK/MAP. (3,17) Mutações do *KRAS* que resultam em substituições de aminoácidos na proteína RAS, tais como Gly 12, Gly 13 e Gln 61, diminuem a interação da proteína P21-RAS com a proteína ativadora da GTPase, o que provoca a sua ativação constitutiva. Esta ativação leva a uma fosforilação de um resíduo de serina da proteína RAF-1, responsável pela ativação de cinases que, por sua vez, ativam fatores de transcrição, como o c-myc. Isto conduz a uma série de eventos oncogénicos que ativam as vias de sinalização a jusante, promovendo a iniciação, o crescimento e a progressão do tumor, incluindo a invasão local, a angiogénese e a

metastização. (3,17) As mutações no gene *KRAS* ocorrem em aproximadamente 35% a 45% dos casos de cancro do cólon. (3,9,17)

2.2.5) Cromossoma 18

Vários genes localizados no braço longo (18q) do cromossoma 18 estão implicados no cancro do cólon, tais como SMAD [(*mothers against DPP homolog (Drosophila)*)] 2 e 4 e DCC (deletado no carcinoma colorretal). (2,9)

As proteínas SMAD são proteínas intracelulares que quando ativadas pelos sinais extracelulares do TGF- β (supressor tumoral), deslocam-se do citoplasma para o núcleo, passando, assim, a controlar da transcrição génica. (2,4,9) O gene DCC produz um homólogo da molécula de adesão celular neuronal (N-CAM) que promove a apoptose e a supressão tumoral. (4,9,23)

2.2.6) Gene *TP53*

O gene *TP53* é um gene supressor tumoral que através da proteína P53 regula o ciclo celular. A P53 liga-se ao local danificado do DNA, impedindo dessa forma a progressão das células danificadas, e induzindo-as a entrar em apoptose. (3,4) Pelo seu papel na regulação da apoptose, o *TP53* é conhecido como o guardião do genoma humano. (9) O *TP53* está localizado no braço curto do cromossoma 17 e a sua mutação ou deleção é responsável por aproximadamente 40% a 50% dos cancros do cólon. (3,4)

2.2.7) Silenciamento mediado por miRNAs

Os microRNAs (miRNAs; miR) pertencem a uma família de RNA não-codificante, com cerca de 20-22 nucleótidos, que regulam a expressão génica, ao perturbarem a estabilidade do RNA mensageiro (mRNA), degradando-o, e dessa forma impedindo a tradução. (2,5)

Estas minúsculas moléculas de RNA foram descritas em 1993 e desempenham papéis fundamentais na proliferação e diferenciação celulares, na angiogénese ou na apoptose, participando também na invasão e metastização das células cancerosas. (3,5) Têm surgido várias evidências que sugerem que o desregulamento da expressão dos miRNAs são um acontecimento importante para o desenvolvimento do cancro do cólon, na medida em que suprimem as proteínas supressoras tumorais. Por exemplo, o miR-143 é um micro-RNA supressor tumoral e a sua perda leva a um aumento de DNA metiltransferase 3 alfa (DNMT3A) nos tecidos do cancro do cólon. Do mesmo modo, a perda do miR-342 leva ao aumento da DNA metiltransferase 1 (DNMT1), contribuindo para a metilação de vários genes supressores tumorais do cancro do cólon. (24)

2.2.8) Outros fatores genéticos

Além dos genes já referidos anteriormente, foram descritas outras variedades de genes polimórficos (existência de dois ou mais fenótipos alternativos comuns, em uma população natural), de baixa penetração (apenas uma pequena quantidade de indivíduos com esta mutação desenvolve a doença) com potencial para influenciar o risco de cancro do cólon, principalmente quando considerados no contexto de exposições concomitantes à dieta ou ao meio ambiente. (21,25) Estes polimorfismos genéticos incluem o fenótipo de acetiladores rápidos da N-acetiltransferase 2 (*NAT2*) (70% de risco aumentado), o genótipo nulo da glutathione S-transferase teta 1 (*GSTT1*) (40% de risco aumentado), os alelos mutantes do gene *ALDH2* (aldeído desidrogenase 2) e os alelos polimórficos do *TNF α* associados a um aumento do risco de desenvolver cancro do cólon. (21,25)

2.3 Cancro do cólon hereditário

Estima-se que cerca de 20-30% dos cancros do cólon tem predisposição familiar.

(14) Destes, destaca-se a polipose adenomatosa familiar (FAP), o cancro do cólon hereditário não polipoide (HNPCC) e a polipose associada ao MUTYH (MAP).

2.3.1 Polipose adenomatosa familiar (FAP)

O primeiro cancro hereditário a ser descrito foi a polipose adenomatosa familiar (FAP), resultante de uma mutação no gene *APC*. (21) A FAP é uma doença com hereditariedade autossómica dominante e com penetrância de 100%. (3,4) Os doentes com FAP possuem mutações localizadas no gene *APC*, o qual se localiza no cromossoma 5, no marcador 5q21-q22, (4,9,23) e contém 8 538 nucleótidos distribuídos por 15 exões com vários domínios funcionais. (14) A região central de 2 843 aminoácidos é a mais implicada na via de sinalização canónica Wnt (*wingless-related integration site*). (15) Esta mutação dá origem a centenas de pólipos adenomatosos em todo o cólon. (4,15,21,25) Normalmente estes pólipos aparecem na segunda década de vida, mas podem também aparecer aos 40 anos. (14,25) As mutações APC são detetadas muito cedo na sequência adenoma > carcinoma. (15)

Aproximadamente 20% dos casos de FAP apresentam mutações de novo, sem uma história familiar aparente. (25)

Além do risco aumentado de cancro do cólon, estes doentes podem apresentar outras manifestações, como por exemplo, tumores do sistema nervoso central (síndrome de Turcot), quistos epidérmicos, osteomas, lesões dentárias, tumores desmoides na parede abdominal (síndrome de Gardner), hipertrofia congénita do epitélio pigmentado da retina e tumores gastrointestinais superiores, nomeadamente o carcinoma duodenal periampular. (9,25)

2.3.2) Cancro do cólon hereditário não polipoide (HNPCC)

A forma mais comum de cancro do cólon hereditário é o cancro do cólon hereditário não polipoide (HNPCC). (21) O HNPCC, ou síndrome de Lynch, foi originalmente descrito no início do século 20, por Henry Lynch (1974). (14) Na sua grande maioria, estes tumores são causados por mutações no sistema MMR. (4) Trata-se de uma doença de hereditariedade autossómica dominante, com penetrância inferior a 50%, de início precoce, e com grande predileção para o cólon direito. (3,14,25) Estima-se que aproximadamente 3% a 5% dos cancros do cólon sejam devidos a esta doença. (25)

Alguns critérios são usados para identificar os indivíduos com alto risco de terem HNPCC, os quais se baseiam nos critérios de Amsterdão II, desenvolvidos em 1991, e reestruturados em 1998, e nas diretrizes de Bethesda, que surgiram em 2002. (9,22,25) Os critérios de Amsterdão II incluem todos os seguintes: ter 3 ou mais familiares com cancro colorretal (CCR) histologicamente confirmado sendo que 1 dos quais é familiar de primeiro grau relativo aos outros 2 (com exclusão da FAP); envolve pelo menos 2 gerações; e 1 ou mais dos casos diagnosticados ocorreram antes dos 50 anos; e corre tumores extra-cólon (cancro do endométrio, ovário, estômago, pâncreas e intestino delgado). (4,9,22,25,26) As diretrizes de Bethesda permitem que os pacientes com cancro do cólon, que não preenchem os critérios de Amsterdão, possam pertencer a famílias com HNPCC desde que apresentem um dos seguintes critérios: cancro CCR diagnosticado num indivíduo com menos de 50 anos; presença de CCR síncronos ou metácronos ou outros tumores associados à Síndrome de Lynch; CCR com características associadas a patologias MSI-H num indivíduo com menos de 60 anos; indivíduo com CCR ou tumores associados ao síndrome de Lynch diagnosticados em pelo menos 1 parente de primeiro grau com idade inferior a 50 anos; e indivíduo com CCR ou tumores

associados ao síndrome de Lynch, diagnosticados em qualquer idade, em 2 parentes de primeiro ou segundo grau. (9,22,25,26)

O risco para o aparecimento de HNPCC é de aproximadamente 66% para os homens e 43% para as mulheres. No HNPCC, o cancro desenvolve-se cerca de 25 a 30 anos mais cedo em relação à população normal. (25)

2.3.3) Polipose associada ao MUTYH (MAP)

Uma terceira variante hereditária, autossómica recessiva, do cancro do cólon, e mais recente (descrita em 2002), é a polipose associada ao gene *MUTYH* (MAP), agora também referido por *mutY DNA glycosylase [Homo sapiens (Human)]* que codifica a glicosilase MUTYH envolvida na reparação de lesões oxidativas do DNA. (3,21) O gene localiza-se no cromossoma 1. (3,21) A MAP assemelha-se à FAP, mas caracteriza-se por pólipos adenomatosos que podem chegar às centenas, e não aos milhares como se verifica na FAP. (21) Os pólipos tendem a ocorrer no cólon proximal, mas também podem ocorrer em locais extra-cólon, como o duodeno. (21)

A função normal do gene *MUTYH* é reparar (por exemplo, emparelhar corretamente a base guanina (G) com a base citosina (C)) a lesão do DNA que ocorre como resultado de um processo oxidativo (por exemplo, o emparelhamento da adenina com a guanina). (3,21) As mutações neste gene encontram-se em aproximadamente 2% da população geral. (3)

2.4) Cancro do cólon esporádico

Mais de 95% dos cancros do cólon são esporádicos, provenientes de um grupo de indivíduos sem um risco hereditário significativo. (9,18) Contudo, acredita-se que o cancro do cólon esporádico resulta de uma cascata de mutações genéticas que conduz à replicação desorganizada do DNA e a mitoses descontroladas dos colonócitos. Estas

acumulações sucessivas de mutações genéticas resultam na transformação da mucosa normal em adenoma benigno, e deste para displasia severa, que por sua vez origina o carcinoma. (4)

Acredita-se que 15% a 20% dos cancros esporádicos são causados por MSI (2,18,20), e aproximadamente 80% a 85% dos casos são devidos a mutações no gene *APC*. (2,14,15,20) Os cancros esporádicos podem também ocorrer por mutação no gene *KRAS*, numa percentagem compreendida entre 50% a 65%. (2,4)

Os genes *SMAD2* e *SMAD4* estão mutados em 5% a 10% dos casos de cancro do cólon esporádico. (9)

3. Manifestações Clínicas

Os cancros do cólon crescem lentamente, e as manifestações clínicas podem surgir apenas passados 5 anos de evolução. (2) Assim, quando detetados em fases precoces da doença, não causam sintomatologia. A maioria dos sinais e sintomas não são específicos, e dependem da localização, do tamanho do tumor e da presença ou não de metástases. (23)

A semiologia inclui, de uma maneira geral, a mudança dos hábitos intestinais, desconforto abdominal generalizado, perda de peso involuntária e cansaço fácil. (23) As pessoas assintomáticas têm frequentemente perda de sangue oculto nas fezes. (2)

A neoplasia maligna do cólon pode sangrar sob a forma de melena (fezes de cor escura), hematoquézia (sangue vivo misturado nas fezes) ou retorragia (sangue vivo eliminado pelo ânus). (2,4,23,27)

Os tumores localizados no colón esquerdo têm maior tendência para provocar perfuração ou obstrução intestinal. (4,21) Isto deve-se ao fato de o lúmen ser mais estreito, e por conter fezes mais formadas, devido à reabsorção de água ocorrida no cólon proximal. (2,23) Nesta localização do tumor pode surgir obstipação, distensão abdominal, cólicas, náuseas e vômitos fecaloides. (2,4,23)

Quanto aos tumores localizados no colón direito, a maioria evolui sem causar sintomatologia. No entanto, podem apresentar uma massa palpável, o que só ocorre quando o tumor já atingiu dimensões elevadas. Têm, também, mais tendência a manifestar-se sob a forma de melenas. (2,23)

4. Fatores de risco

O desenvolvimento económico mundial é caracterizado pelo avanço da agricultura e do comércio, o que leva cada vez mais à urbanização da população, o que por sua vez conduz a alterações do estilo de vida, nomeadamente da dieta, ao consumo de tabaco e álcool, à obesidade, bem como à redução do exercício físico. (18)

O avanço da idade tem sido associado ao aumento do risco de cancro do cólon. Este risco aumenta após os 40 anos de idade, sendo que aproximadamente 90% dos cancros ocorrem em pessoas com 50 anos ou mais. (2) Estima-se que uma pessoa de 50 anos tem cerca de 5% de probabilidade de desenvolver cancro do cólon se viver até aos 80 anos e um risco de 2,5% de morrer da doença. (2) No entanto, os cancros do cólon hereditários ocorrem em pessoas mais jovens. (2,18)

4.1) Consumo de álcool e tabaco

A maioria dos estudos efetuados sobre este tema demonstrou que o consumo de 2 a 4 bebidas alcoólicas, em média, por dia, aumentava em 23% o risco de cancro do cólon, em comparação com aqueles que bebiam menos de 1 bebida alcoólica por dia. (25,28)

Do mesmo modo, foi demonstrada uma associação entre o consumo do tabaco e o aumento do risco de cancro do cólon [risco relativo de 1,26 (1,11 a 1,43)], em comparação com os não fumadores, persistindo este risco 25 anos após a cessação tabágica. (25)

4.2) Dieta

O mais forte contributo ambiental para o desenvolvimento do cancro do cólon é a dieta, sendo que o consumo excessivo de gordura e de carne vermelha está associado ao aumento do risco. (18) O consumo de carne vermelha, particularmente carnes vermelhas

cozinhadas a temperaturas muito elevadas, demonstrou constituir risco aumentado de desenvolver cancro do cólon em indivíduos com mais de 50 anos de idade. (25)

Duas meta-análises demonstraram que a alta ingestão de fibras (hidratos de carbono presentes na fruta e nos legumes) na dieta reduz até 50% o risco de cancro do cólon. (25)

Contudo, a relação entre o aumento do consumo de frutas, vegetais e fibras com a redução do risco do cancro do cólon, tem revelado conclusões contraditórias. (18) Por exemplo, estudos de coorte prospetivos mostraram inicialmente aparente relação benéfica entre o consumo de fibras e o cancro do cólon, mas esta conclusão deixou de ser significativa por terem sido considerados, nos estudos efetuados, outros fatores dietéticos. (18,25)

4.3) Sedentarismo

Especula-se que o aumento da incidência do cancro entre as populações mais jovens deve-se, em parte, ao aumento do estilo de vida sedentário. (29) Nas sociedades ocidentais, as pessoas reduziram a atividade física, em comparação com o resto do mundo, sendo este um mau indicador de saúde. (18,30) Estudos de caso-controlo e estudos de coorte têm concluído que há uma relação inversa entre a atividade física e o risco de desenvolver cancro. (18) Uma meta-análise demonstrou que o risco de desenvolver cancro do cólon é 30% superior em pessoas sedentárias, em relação a indivíduos não sedentários. (30)

No entanto, os mecanismos do efeito do exercício físico no risco de cancro são complexos e multifacetados, e não estão ainda bem esclarecidos havendo, inclusive, estudos que não encontram relação entre a atividade física e o cancro. (29)

Existem estudos que comprovam que o exercício físico exerce um papel fundamental na redução da inflamação, pelo efeito direto e indireto que exerce sobre as citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a proteína quimioatrativa de monócitos tipo 1 (MCP-1), levando à diminuição da tumorigénese. (29)

4.4) Obesidade

O aumento da obesidade é mais evidente nos países em desenvolvimento do que em países em vias desenvolvimento. (18) A obesidade abdominal é um fator de risco para o cancro do cólon, independentemente da atividade física, sendo esta associação mais forte para os homens do que para as mulheres. (25)

O desequilíbrio entre o consumo alimentar e o gasto de energia é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento do cancro do cólon. (31) Esta associação é mais forte para lesões do cólon distal, por comparação com lesões proximais. (31)

O excesso de ingestão de gordura, e a sua associação com a deposição corporal, pode resultar num aumento de respostas inflamatórias, entre as quais se incluem a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), que promovem a carcinogénese. Como as células do epitélio intestinal crescem rapidamente, com elevada taxa metabólica, são mais suscetíveis às lesões oxidativas do DNA. (31)

Além disso, vários estudos demonstraram que os indivíduos obesos apresentam menor atividade antioxidante sistémica, em relação a um individuo normal. (32)

Contudo, parece não haver nenhuma relação entre o índice de massa corporal e o grau de diferenciação do tumor. (32)

4.5) Diabetes

Os doentes com diabetes tipo 1 e tipo 2 têm risco aumentado de vir a ter cancro do cólon. Esse risco aumenta para três vezes em relação à população normal, para doentes com diabetes tipo 2, devido à dependência da insulina. (33) O risco de desenvolver cancro CCR foi estimado ser 27% maior para pacientes com diabetes tipo 2 do que para indivíduos não diabéticos. (34)

Várias são as teorias que levaram à relação entre a diabetes e o cancro do cólon. Em doentes com diabetes tipo 2, existe uma produção excessiva de insulina na tentativa de compensar as resistências periféricas à hormona. Além disto, a hiperinsulinemia é ainda aumentada pela aplicação endógena de insulina. A teoria da hiperinsulinemia sugere que a hiperinsulinemia, o excesso de IGF1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1) livre, e de proteínas de ligação relativas, exercem um papel importante no metabolismo, estimulando a proliferação e o crescimento celulares, e inibindo a apoptose, induzindo a que as células normais do cólon adquiram características neoplásicas. (18,33,34) Além disto, foi demonstrado que a célula neoplásica mostra maior densidade de recetores de insulina por comparação com a célula normal. (33) Assim, as vias de sinalização da insulina e do IGF-1 aumentam a proliferação celular e inibem a apoptose das células epiteliais do cólon, levando, assim, à carcinogénese. (18,33,34)

Do mesmo modo, demonstrou-se que a quimioterapia é menos eficaz em doentes com diabetes em relação a doentes sem diabetes. (33)

4.6) Doença inflamatória intestinal (IBD)

As duas principais formas de doença inflamatória intestinal (IBD) são a colite ulcerosa (UC) e a doença de Crohn (CD). (35) Embora a patogénese não esteja totalmente

esclarecida, a IBD é caracterizada pela inflamação crónica do trato gastrointestinal, em indivíduos geneticamente suscetíveis e expostos a fatores de risco ambientais. (36)

A doença de Crohn tem um atingimento transmural, as lesões ocorrem de forma descontínua, isto é, apresenta áreas alternantes de intestino saudável e áreas de intestino inflamado, e pode ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal, sendo mais frequente ocorrer no íleo distal e no cólon proximal. A colite ulcerosa apresenta lesões ulcerosas contínuas, de atingimento mural, e limita-se ao cólon e reto. (37,38)

Os doentes com IBD têm risco aumentado de desenvolver cancro do cólon devido à inflamação crónica que promove a carcinogénese. O aumento do risco está relacionado com a duração e extensão da IBD, presença de neoplasia prévia e história familiar de CCR. (39)

O risco de cancro do cólon aumenta com a duração da doença, sendo de 2% aos 10 anos para a CU e de 18% aos 30 anos para a CD. (25)

O mecanismo de carcinogénese em doentes com IBD é semelhante aos mecanismos moleculares que levam ao aparecimento de cancro esporádico, mas em doentes com IBD o tempo e a sequência do processo de carcinogénese é mais rápido e multifocal. (36,39) A displasia em doentes com IBD, ao contrário da do cancro esporádico, em que tende a ser localizada, pode também ser difusa (todo o órgão é atingido) ou multifocal (atinge vários pequenos pontos, esparsamente). (36) Sabe-se que a inflamação crónica pode afetar a regulação dos genes que codificam fatores de carcinogénese, através da libertação de ROS e de espécies reativas de nitrogénio (RNS). (35,39) Além disso, as células inflamatórias podem produzir grandes quantidades de citocinas pró-tumorigénicas (fatores de crescimento), de que são exemplo o fator de

necrose tumoral (TNF) e a IL6, as quais impulsionam a progressão do tumor, a angiogénese e a doença metastática. (35)

4.7) Ácidos biliares

Os ácidos biliares são componentes normais do conteúdo do lúmen do trato gastrointestinal e têm a função de, ao atuarem como detergente fisiológico, contribuírem para a absorção de lípidos, colesterol e vitaminas lipossolúveis. (40,41) Foram propostos como agente carcinogénico em 1939 (41), tendo sido demonstrado que a exposição das células do trato gastrointestinal a repetidos altos níveis fisiológicos de ácidos biliares aumentava significativamente o risco para o desenvolvimento do cancro do cólon, principalmente em pessoas que tinham uma dieta rica em gorduras. (40)

Os ácidos biliares induzem, nos enterócitos, a formação de ROS e RNS, que provocam lesões no DNA conducentes a mutações, a rutura da membrana celular (sendo a membrana plasmática composta essencialmente por colesterol e os ácidos biliares possuem propriedades de detergente fisiológico, podem alterar a estabilidade da membrana lipídica, resultando em destruição do epitélio do cólon) e a redução da capacidade de apoptose. (40,41)

4.8) Défice de vitamina D

A vitamina D pode ser produzida pela pele após a exposição solar, ou ser ingerida através dos alimentos, sendo os peixes gordos como o salmão, o atum e a cavala as melhores fontes de vitamina D, mas também pode ser encontrada, por exemplo, no queijo, gema de ovo, fígado e cogumelos. A vitamina D compreende duas substâncias lipofílicas, sendo elas a vitamina D3 (colecalfiferol), que é ingerida através dos alimentos, e a vitamina D2 (ergocalciferol), obtida através da exposição solar. (42,43)

Após a entrada no organismo, a vitamina D sofre uma primeira hidroxilação no fígado para formar 25-hidroxi-colecalciferol (25(OH)D). (42,43) A segunda hidroxilação ocorre maioritariamente no rim, mas também pode ocorrer noutros locais como o fígado, placenta, e no cólon. (43) A enzima CYP27B1 é responsável pela hidroxilação no cólon, que a transforma no metabolito ativo 1,25 dihidroxi-colecalciferol D (1,25 – (OH)₂ -D) ou calcitriol. (42,43)

A vitamina D tem como função a regulação da homeostasia do cálcio, do fósforo, e do metabolismo ósseo. Contudo, além destas funções, tem sido implicada em vários processos fisiopatológicos, nomeadamente na redução da progressão da inflamação para o desenvolvimento do cancro. (44) O seu metabolito ativo (1,25 – (OH)₂ –D), tem múltiplos benefícios anti-carcinogénicos, como por exemplo a inibição da proliferação celular, indução da apoptose, promoção da diferenciação, e supressão da angiogénese. (42–44) Vários estudos demonstraram que há uma relação direta entre os baixos níveis de 1,25 – (OH)₂ –D e o aumento da mortalidade por cancro do cólon. (42,44)

5. Diagnóstico

Os exames complementares utilizados para o diagnóstico do cancro do cólon são a colonoscopia, a sigmoidoscopia, a colonografia virtual por tomografia computadorizada (CTC), testes imunoquímicos fecais (FIT), pesquisa de sangue oculto nas fezes (FOBT), e a enteroscopia por cápsula. Ao nível da genética molecular, utilizam-se os testes fecais de DNA (fdNA). (45)

A colonoscopia é o exame de eleição para o diagnóstico do cancro do cólon. Permite a visualização de todo o cólon e, ao mesmo tempo, permite o tratamento, devido à possibilidade de realizar biópsia, para posterior avaliação histológica do adenoma, e eventual polipectomia, o que pode interromper a progressão de pólipos pré-cancerígenos para cancro. (46,47) Contudo, apresenta, como desvantagens, o risco de perfuração, a necessidade de preparação do intestino e o custo. (46,47)

A sigmoidoscopia é uma técnica que permite visualizar 60 cm do cólon, pelo que protege essencialmente o cólon distal. Apresenta menor sensibilidade e especificidade em relação à colonoscopia, porque o risco de cancro do cólon para além do alcance do sigmoidoscópio não é avaliado, podendo ocorrer adenomas proximais mesmo na ausência de adenomas distais. As vantagens da sigmoidoscopia, em relação à colonoscopia, são: menor risco de complicações (perfuração) e melhor custo-eficácia. (46,47)

A CTC, desenvolvida em 1994, envolve a tomografia computadorizada helicoidal do cólon, após a preparação e distensão do cólon. É um método não invasivo, alternativo à colonoscopia, que permite a visualização de todo o cólon, e apresenta a capacidade de detetar anomalias extra-cólon. Tem como vantagem não necessitar de sedação, ser uma técnica simples, e possuir alta sensibilidade para deteção de grandes lesões com mais de 1 cm (mas com menor sensibilidade, em relação à colonoscopia, para lesões de menos de

1 cm). Mostrou uma sensibilidade de 90% e especificidade de 86% para adenomas com mais de 1 cm. (48) O aumento da sensibilidade na detecção de lesões pequenas pode, todavia, ser alcançado usando múltiplos detetores, com alta resolução espacial, e um tempo curto de varredura. Esta técnica tem como desvantagens a exposição à radiação, risco de perfuração, não permite a realização de biópsias ou polipectomias, e necessita de uma boa preparação do cólon (fezes ou resíduos fecais podem induzir resultados falsos positivos e falsos negativos). (48)

A FOBT é um método de diagnóstico não invasivo, simples, e baseado nas intermitentes perdas hemáticas observadas no cancro do cólon, e nos adenomas de grandes dimensões. (46,49) Os testes habitualmente utilizados para testar o sangue oculto nas fezes são: teste de guaiaco (gFOBT), FOBT de alta sensibilidade e o teste imunológico fecal (FIT). (46,49) O gFOBT deteta a atividade da peroxidase do grupo heme da hemoglobina. Todavia, ao reagir com a peroxidase presente em determinados alimentos pode dar origem a resultados falsos positivos. Por isso, de modo a evitar estes falsos resultados, três dias antes da realização do teste o paciente não deve comer carnes vermelhas, certos vegetais e frutos (brócolos, couve-flor, nabo, meloa), nem tomar vitamina C e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). (49) O FIT utiliza anticorpos específicos para a globina da hemoglobina e não é específico para o sangramento do CCR uma vez que as enzimas proteolíticas no estômago e no intestino delgado degradam inicialmente a globina do trato gastrointestinal superior, mascarando a existência de hemorragias digestivas altas. O FIT também não é específico de patologia maligna porque as patologias benignas também podem sangrar. (49)

Para se obter adequadamente um gFOBT, devem ser colhidas um total de 6 amostras: 2 amostras de fezes por cada dejeção (3 dejeções consecutivas ou em dias diferentes). Se os resultados forem positivos, os doentes devem ser submetidos a

colonoscopia. (49) Apesar de ser o método mais utilizado, não ser invasivo, e ser o mais económico, apresenta baixa sensibilidade para o diagnóstico de cancro do cólon. (49) Contudo, a probabilidade de encontrar um cancro do cólon com FOBT positivo é cerca de 8 a 25 vezes superior em relação a um FOBT negativo. (46,47,49)

A enteroscopia por cápsula foi introduzida em 2006, e tem como objetivo uma visualização direta da mucosa do cólon, sem necessidade de intubação, sedação ou insuflação de ar. Os novos avanços desta tecnologia permitem uma visão quase panorâmica do cólon. Embora ainda não recomendado por rotina, dado o seu elevado custo, fornece uma alternativa à colonoscopia incompleta ou contraindicada. (46,47,49,50) Apresenta uma sensibilidade e especificidade para deteção de pólipos adenomatosos de 6 mm de 88% e 82% respetivamente, e de 10 mm de 92% e 95% respetivamente. Em relação à CTC, apresenta maior sensibilidade. (49) As desvantagens desta técnica são a falta de água ativa de lavagem e irrigação durante o processo endoscópico, para obter uma visão ideal, o movimento passivo da cápsula através do cólon examinado, e o tempo que é consumido na leitura das imagens. (46,47,49,50)

Os tDNA são testes não invasivos que podem ser úteis na pesquisa da instabilidade de microssatélites e da instabilidade genómica (mutações nos genes *KRAS*, *APC* e *TP53*). (49) Baseiam-se na técnica de coloração imunohistoquímica (IHC) e na técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR). Têm como desvantagem o custo comercial e o fato de não se saber o que fazer com doentes que apresentam um teste fecal de DNA positivo e uma colonoscopia negativa. (49) Embora não exista consenso sobre a utilização e intervalo de utilização deste teste, atualmente a “American College of Gastroenterology” (ACG) recomenda o seu uso a cada 3 anos, caso seja utilizado como teste de rastreio. (49)

6. Estadiamento

O estadiamento permite direcionar o doente para a terapêutica adequada e baseia-se na classificação TNM.

A classificação TNM é um sistema duplo que inclui a clínica (pré-tratamento) e a patologia (histopatologia pós-cirúrgica). Podemos classificar o tumor com base no seu tamanho em profundidade, o número de gânglios linfáticos metastizados e pela presença ou não de metástases à distância, (Tabela 1). (17,51)

Tabela 1: Classificação TNM para os tumores do cancro do cólon (adaptada de *Bosman et al*, 2010)

Tumor Primário (T)	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência do tumor primário
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial ou invade a lâmina própria
T1	O tumor invade apenas a submucosa
T2	O tumor invade a muscular própria
T3	O tumor penetra a muscular própria atingindo a subserosa ou tecidos pericólicos ou peri-retais, sem invadir o peritoneu
T4a	O tumor perfura o peritoneu visceral
T4b	O tumor invade outros órgãos ou estruturas adjacentes
Nódulos linfáticos regionais (N)	
NX	Os gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados
N0	Nenhuma metástase em gânglios linfáticos
N1	Metástases em 1 ou 3 nódulos linfáticos
N2	Metástases em 4 ou mais nódulos linfáticos
Metástases à distância (M)	
MX	As metástases à distância não podem ser avaliadas
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância

Com base da classificação TNM, podemos classificar o cancro do cólon em 5 estádios, conforme a tabela 2. (17,51)

Tabela 2: Classificação TNM (adaptada de *Bosman et al*, 2010)

Estádio	Classificação TNM
Estádio 0	Tis, N0, M0
Estádio I	T1- T2, N0, M0
Estádio II	Ia: T3, N0, M0 Ib: T4, N0, M0 Ic: T4b, N0, M0
Estádio III	Qualquer T, N1, M0 Qualquer T, N2, M0
Estádio IV	Qualquer T, N1 ou 2, M1

7. Prevenção

7.1) Prevenção Primária

A prevenção primária tem como objetivo diminuir a incidência da doença pela modificação dos fatores de risco associados ao seu aparecimento. Contudo, como há fatores não modificáveis, em que não se consegue intervir, como a idade e a predisposição genética, é importante intervir nos fatores modificáveis, nomeadamente diminuindo o consumo de tabaco, álcool, mantendo uma dieta saudável, equilibrada e variada, e praticando atividade física. (25)

7.1.1) Cálcio e vitamina D

Vários estudos demonstraram que a suplementação com cálcio juntamente com a vitamina D diminuía o risco de desenvolver cancro do cólon, particularmente em pessoas com baixa ingestão de cálcio na dieta, devido à sua ação conjunta na regulação de acontecimentos envolvidos na carcinogénese, como a proliferação, diferenciação, apoptose, migração e inflamação. (52,53) Num estudo efetuado (52), em pessoas com FAP, verificou-se uma redução da taxa de formação de pólipos após 6 meses com esta suplementação. Contudo, esta correlação só se verificava quando a suplementação de vitamina D e cálcio era simultânea. Isto porque, segundo os autores, o cálcio teria a capacidade de se ligar ao recetor nuclear da vitamina D (VDR), capaz de degradar a vitamina D, através do ácido litocólico formado a partir de sais insolúveis de cálcio com ácidos biliares (potencialmente carcinogénicos) no cólon. (52,53)

Por outro lado, demonstrou-se que a suplementação diária de vitamina D (400 UI) e de cálcio (1 000 mg) durante sete anos, não reduziu a incidência de CCR em mulheres pós-menopáusicas. (44) Do mesmo modo, duas meta-análises não revelaram nenhuma vantagem no suplemento de vitamina D para a diminuição da ocorrência do cancro, mas

sim na redução da mortalidade por cancro. (44) A administração combinada de vitamina D com 5-Fluorouracil (5-FU) no tratamento do cancro do cólon, tem sido conduzida em estudos pré-clínicos, mostrando alguns resultados promissores. (44)

Assim, a administração de vitamina D para prevenção do aparecimento do cancro do cólon é, ainda, um assunto controverso, mas deve ser evitada a sua deficiência no organismo, mantendo-a dentro dos valores basais. (44)

7.1.2) Quimioprevenção

A quimioprevenção baseia-se no uso de agentes sintéticos ou biológicos com o intuito de prevenir, reverter ou suprimir as fases iniciais da carcinogénese ou a progressão de uma lesão pré-maligna para doença invasiva. (33,54)

A utilização da aspirina, um exemplo de um anti-inflamatório não esteroide (AINE), inibidor da cicloxigenase 2 (COX-2), que tem como função inibir a produção de prostaglandinas (mediadores inflamatórios que participam na formação e proliferação do cancro), tem sido advogada na proteção contra o cancro do cólon. Esta defesa fundamenta-se no fato de o cancro do cólon exprimir valores elevados de COX-2, uma característica associada a pior sobrevivência. (54) As prostaglandinas, provenientes da degradação do ácido araquidónico, medeiam a resistência da neoplasia à apoptose e à angiogénese, e aumentam o potencial metastático. Ao inibir a COX-2, a aspirina induz a apoptose e suprime a proliferação celular desregulada. (33)

Atualmente, não está recomendado o uso frequente de aspirina na prevenção do cancro do cólon, devido à preocupação com os efeitos de toxicidade. (33,54)

Embora alvo de estudos controversos, a utilização de estatinas em doentes diabéticos, tem sido associada a uma ligeira redução do risco de cancro do cólon, principalmente reduzindo o risco para a fase avançada do cancro (estádio IV), embora

não exista ainda uma correlação bem esclarecida. A terapia com sinvastatina promove a inibição da libertação de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-8 e a IL-6, a partir dos colonócitos. (33)

7.2) Prevenção secundária

O desenvolvimento dos programas de rastreio, as iniciativas para combater as desigualdades no acesso à educação, e a melhoria do acesso aos cuidados de saúde podem desempenhar um papel fundamental na redução do risco de cancro do cólon.

A prevenção secundária baseia-se no rastreio da população e compreende o diagnóstico da doença em estádios precoces, antes do aparecimento de sintomas ou de manifestações clínicas.

Assim, para o cancro do cólon, no rastreio oportunístico devem ser incluídos utentes assintomáticos com idades compreendidas entre os 50 e os 74 anos. (55) A este grupo devem ser prescritos anualmente FOBT. Se o teste imunoquímico for positivo, os utentes devem ser submetidos a colonoscopia total, no prazo máximo de 8 semanas. (55) Se o teste imunoquímico for negativo, deve ser repetida a FOBT ao fim de um ano. (55) Num doente com colonoscopia total normal, esta deve ser realizada novamente ao fim de 10 anos e a FOBT suspensa pelo menos durante um período de cinco anos após a realização da colonoscopia, mas se surgir semiologia sugestiva de patologia do cólon, deve prescrever-se uma colonoscopia total antes de decorrido o intervalo temporal indicado (Figura 1). (55)

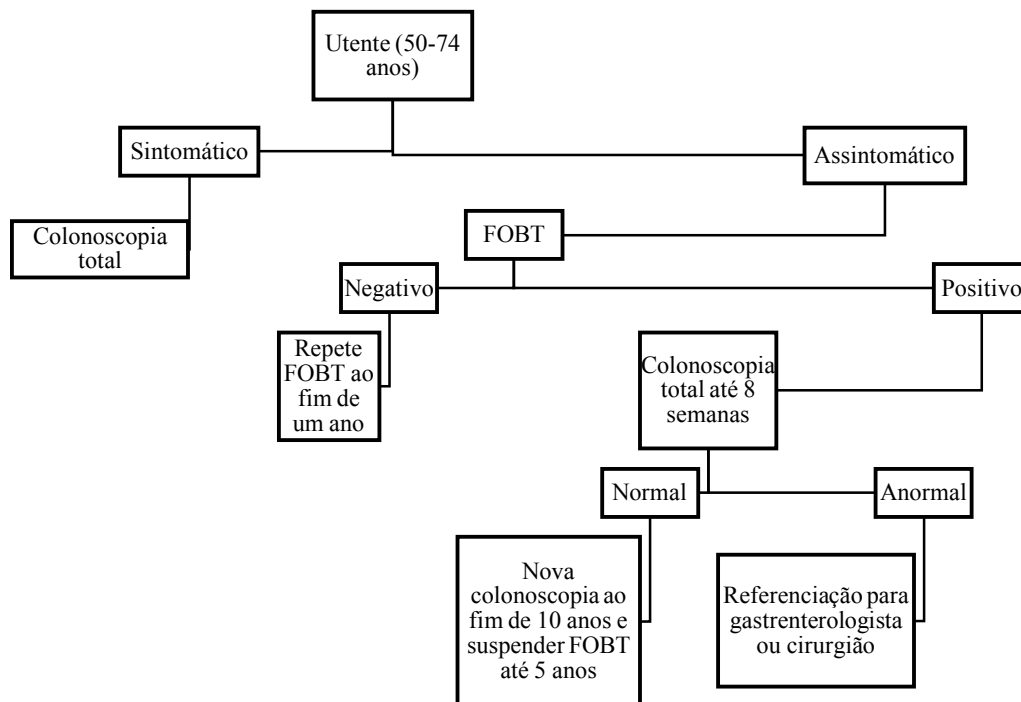


Figura 1: Prevenção secundária do cancro do cólon [adaptada de (55)]; FOBT – pesquisa de sangue oculto nas fezes

A CTC tem sido proposta como um teste de rastreio devido à sua elevada aceitabilidade e capacidade de visualização de todo o cólon. (47) Contudo, embora não seja recomendável como teste de rastreio devido ao seu custo, pode ser utilizada em doentes que rejeitam a colonoscopia, doentes com elevadas co-morbilidades ou doentes que apresentam colonoscopia incompleta. (49) São necessários mais estudos para comparar o custo-efetividade do possível papel da CTC nos testes de rastreio. (47)

Em abril de 2016, a Food and Drug Administration (FDA), nos EUA, aprovou o primeiro teste de rastreio para deteção do cancro do cólon baseado numa amostra de sangue. (56) O ensaio (Epi proColon[®]) baseia-se na deteção qualitativa do gene Septin 9 (SEPT9) metilado, e tem sido considerado uma inovação no rastreio. (56) Para além disso,

tem como vantagem expandir a adesão ao rastreio. Num inquérito realizado pelos autores do estudo, numa amostra de 109 pessoas, 97% (106/109) das pessoas que recusaram a colonoscopia aceitaram um teste de despistagem não invasivo, e 83% (90/109) destes preferiram um exame de sangue. (56) Embora um estudo caso-controle tenha concluído que este teste tem sensibilidade e especificidade próximo de 90%, um ensaio clínico demonstra que, em comparação com o teste FIT, o teste SEPT9 melhorou significativamente a sensibilidade (68% vs 73%), mas diminuiu acentuadamente a especificidade (97% vs 81%), sugerindo pior desempenho geral para o exame de sangue. (56) Contudo, este teste ainda não se encontra disponível em Portugal, e são necessários mais estudos para saber se o seu uso irá contribuir para reduzir a mortalidade por CCR, justificando a incorporação na prática clínica de rotina. (56)

8. Tratamento

Atualmente o tratamento do cancro do cólon baseia-se na cirurgia e na quimioterapia. A escolha do tratamento é definida por *guidelines* internacionais e depende do estágio (Tabela 2) em que o tumor se encontra. (57,58) O tumor que se encontra no estágio I necessita somente de cirurgia, sem necessidade de tratamento adjuvante; no estágio II geralmente o tumor é curável apenas com cirurgia, mas em pacientes no estágio II em que o tumor seja T4, que apresentem perfuração ou obstrução intestinal e que apresente menos de 12 gânglios linfáticos no ato cirúrgico, podem precisar de quimioterapia adjuvante; no estágio III, os pacientes devem ser sujeitos a quimioterapia adjuvante; no estágio IV, os pacientes são submetidos a quimioterapia para controlo das metástases. (54,57–59)

8.1) Cirurgia

A cirurgia é historicamente reconhecida como o tratamento de eleição para o cancro do cólon. Consiste na remoção do tumor primário e de gânglios linfáticos regionais ou estruturas vizinhas envolvidas. (60)

Na última década, a cirurgia laparoscópica tornou-se muito popular devido às vantagens que apresenta, em relação à cirurgia aberta, nomeadamente por ser um procedimento realizado em tempo mais curto, com menor tempo de internamento e com boa recuperação pós-operatória. (60,61)

Têm surgido novas opções terapêuticas endoscópicas menos invasivas como a microcirurgia endoscópica transanal (TEMs), a ressecção endoscópica da mucosa (EMR) ou a disseção submucosa endoscópica (ESD). (60,62) Nos países ocidentais surgiu uma técnica endoscópica híbrida designada por reseção endoscópica da mucosa por incisão submucosa circunferencial - (CSI-EMR), que consiste numa incisão perilesional da

mucosa e submucosa, criando assim um sulco, que permite remover a lesão "em bloco". (62) Contudo, ainda há poucos dados disponíveis na literatura sobre os resultados, a curto e a longo prazo, destes novos tratamentos, em relação ao tratamento cirúrgico habitual. Todavia, existe um estudo que concluiu que a ressecção por via aberta apresenta maiores taxas de ressecção curativa e maiores taxas de sucesso da ressecção "em bloco", por comparação com estas novas técnicas endoscópicas. (60)

Outra técnica cirúrgica, de aparecimento recente, é a cirurgia assistida por robô (cirurgia robótica), tendo a primeira cirurgia assistida por robô a um CCR sido relatada em 2002. (61,63) As desvantagens potenciais do sistema incluem a falta de *feedback* tátil, um tempo operacional prolongado, e o custo financeiro, da máquina, dos consumíveis e da manutenção dos equipamentos. (63) É essencialmente utilizada no cancro do reto por ter elevada vantagem nos espaços estreitos, sendo muito útil para a disseção pélvica, conhecida como excisão total mesorretal. (61,63) Em cirurgia do cólon, existem, ainda, poucos relatos, sendo necessário mais estudos comparativos robustos, e mais ensaios clínicos randomizados. (61)

8.2) Tratamento neoadjuvante e adjuvante

O tratamento neoadjuvante tem o objetivo de reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia, e o tratamento adjuvante tem o intuito de eliminar o tumor residual que não foi excisado na cirurgia. (54) Numa análise de ensaios randomizados, o uso de quimioterapia adjuvante permitiu uma taxa de sobrevivência livre de doença (tempo decorrido entre o início do tratamento até à recorrência do tumor ou à morte do paciente por qualquer outra causa) superior (cerca de 71% a 77%) em relação à realização somente de cirurgia (58% a 64%). (54) Em Portugal, atualmente, o tratamento adjuvante está indicado para os doentes com carcinoma do cólon em estágio III (Classificação TNM,

Tabela 2), não estando indicado para os tumores do cólon em estágio II (Classificação TNM, Tabela 2), considerados de “baixo risco”. (64)

Os citostáticos utilizados no carcinoma do cólon são as fluoropirimidinas, a oxaliplatina (OXA) e o irinotecano. Podem ser usados isolados ou em combinação. A oxaliplatina deve ser usada só em combinação com as fluoropirimidinas. (64)

É exemplo de fluoropirimidinas o 5-Fluorouracil (5-FU). Este agente é o mais utilizado nos protocolos de quimioterapia. O 5-FU pode ser associado a levamisol e leucovorina (ácido folínico), sendo que a *Union for International Cancer Control (UICC)* comparou a eficácia da quimioterapia adjuvante com a associação 5-FU e leucovorina, e a associação 5-FU e levamisol, concluindo que a administração de leucovorina a 5-FU pareceu melhorar significativamente a taxa de sobrevivência em relação à administração de levamisol. (54)

Um estudo randomizado mostrou que a adição de oxaliplatina, um derivado de platina de terceira geração, a 5-FU e leucovorina melhorou os resultados para pacientes que receberam terapia adjuvante para cancro de cólon. (54) O irinotecano é um inibidor da topoisomerase I e é utilizado como segunda linha no tratamento do cólon metastizado. (54)

Assim, os esquemas da quimioterapia atuais englobam o esquema Folfox (5-FU + leucovorina + oxiplatina), com eficácia no estágio III (Tabela 2) e boa atividade no estágio IV (Tabela 2), e o esquema Folfori (5-FU + leucovorina + irinotecano) com boa atividade no estágio IV (Tabela 2). (54,64) Estes esquemas terapêuticos apresentam como efeitos secundários alterações hematológicas, gastrointestinais e reações alérgicas. (59)

São utilizados como agentes biológicos no tratamento adjuvante do CCR: o bevacizumab, um inibidor do recetor do fator de crescimento do endotélio vascular

(VEGFR) e o cetuximab e panitumumab, inibidores do recetor do fator de crescimento epitelial (EGFR). (64) Estes medicamentos são muito caros e têm efeitos adversos significativos. (15,54) Têm surgido várias evidências que indicam que a adição do bevacizumab ao 5-FU, leucovorina ou irinotecano pode aumentar a sobrevivência livre de progressão (tempo decorrido entre o início do tratamento e a progressão de doença) e a global (tempo de sobrevida de todos os doentes num determinado grupo de estudo, independentemente de ter havido ou não recorrência da doença) para pacientes com cancro do cólon metastizado. O bevacizumab tem como efeitos secundários hipertensão e hemorragias. (54) Não deve ser prescrito isoladamente, apenas em associação com quimioterapia. (64)

O cetuximab é um anticorpo monoclonal híbrido (rato-humano) aprovado pela FDA em 2004 como tratamento de segunda linha no cancro do cólon. O panitumumab é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina totalmente humana aprovado pela FDA em 2007 como tratamento de terceira linha no cancro do cólon. (54)

8.3) Tratamento de doença avançada

O tratamento da doença avançada [Estádio IV (Tabela 2)] e da recidiva em doentes suscetíveis de ressecção cirúrgica deve ser individualizado em abordagem multidisciplinar. Nos doentes com neoplasia irressecável metastizada, a intervenção paliativa ou a ressecção de um tumor primário sintomático pode ser considerada, mas a ressecção de rotina de um primário assintomático não está indicada. (64)

9. Prognóstico

O objetivo principal do seguimento após a resseção cirúrgica é identificar uma recorrência da doença ou metástases. O doente deve ser seguido por um médico oncologista gastrointestinal 3 a 6 meses nos primeiros 2 anos e depois a cada 6 meses até aos 5 anos. (65)

A colonoscopia deve ser realizada 1 ano após a cirurgia e, se for normal, 3 anos após e, em seguida, a cada 3 anos, a menos que sejam identificados pólipos adenomatosos adicionais ou o doente apresente alto risco de desenvolvimento rápido de neoplasia invasiva. (65)

A utilização de marcadores tumorais mostrou-se útil no seguimento do *status* pós-tratamento do CCR. Assim, são utilizadas glicoproteínas, como o antigénio carcinoembrionário (CEA) cuja medição deve ser realizada a cada 3 meses nos primeiros 3 anos após o tratamento, e a cada 6 meses nos 4^o e 5^o anos, não sendo necessário a partir dos 5 anos. (66)

A realização de tomografia computadorizada tóraco-abdómino-pélvica, está recomendada a cada 6 meses nos 3 primeiros anos do pós-operatório e, em seguida, 1 vez por ano por mais 2 anos. Atualmente, não está recomendada após os 5 anos. (65)

IV) DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Sendo o cancro do cólon uma das neoplasias malignas mais incidentes no mundo, e com elevada mortalidade, o interesse da realização deste trabalho deveu-se à importância de rever a história natural e evolução desta doença, contribuindo desta forma para um conhecimento atualizado essencial para a sua prevenção, diagnóstico e tratamento.

Na verdade, uma melhor compreensão da carcinogénese deste cancro pode reduzir a sua incidência ou permitir que a doença ocorra numa idade mais avançada, reduzindo, assim, a taxa de mortalidade.

O cancro do cólon desenvolve-se a partir de pólipos, sendo este o primeiro passo para a carcinogénese. Os pólipos com maior potencial maligno são os pólipos adenomatosos e os pólipos serrados (desenvolvidos a partir dos pólipos hiperplásicos). O conhecimento da histologia dos pólipos permite reconhecer quais os que são benignos ou quais os que têm potencial para malignizar.

No que respeita aos mecanismos de genética molecular envolvidos, é de enfatizar, face às mutações habituais, o elevado número de vias de sinalização envolvidas. Uma mutação no gene *APC*, por exemplo, faz com que a β -catenina fique excessivamente acumulada no citoplasma, formando complexos com outras proteínas que afetam a estrutura celular e as vias de transdução de sinais envolvidas na proliferação celular, impedindo a migração de células indiferenciadas para a superfície o que conduz ao aparecimento de pólipos. O principal proto-oncogene mutado no cancro do cólon é o *KRAS*, cuja mutação leva a uma série de eventos oncogénicos que promovem a iniciação, o crescimento e a progressão do tumor. O gene *DCC*, localizado no braço longo do cromossoma 18, foi implicado no cancro do cólon, devido à produção de um homólogo

da molécula de adesão celular neuronal, que promove a apoptose e a supressão tumoral. A mutação no gene *TP53*, localizado no cromossoma 17, gene supressor da proteína P53 que promove a apoptose, também foi encontrada no cancro do cólon. Do mesmo modo, foram identificadas mutações por hipermetilação no gene *BRAF*, que originam a síndrome da polipose serreada. Adicionalmente, o silenciamento mediado por miRNAs, foi associado ao aparecimento deste cancro, devido ao seu papel fundamental na proliferação e diferenciação celulares, na angiogénese, apoptose, invasão e metastização.

Todavia, estima-se que uma grande parte dos cancros do cólon tenham predisposição familiar. E no que respeita ao cancro do cólon hereditário, existem 3 formas conhecidas: a FAP, que foi a primeira a ser descrita, de hereditariedade autossómica dominante e de aparecimento precoce (2^o década de vida ou aos 40 anos), que tem a sua origem em mutações no gene *APC*; a HNPCC, forma mais comum de cancro do cólon hereditário, causada por tumores com mutações no sistema MMR, e por fim, a polipose associada ao *MUTYH*, que é uma doença hereditária autossómica recessiva, associada ao gene *MUTYH* localizado no cromossoma 1.

Relativamente ao cancro do cólon esporádico, acredita-se que este resulta de uma cascata de mutações genéticas que conduzem à desordenada replicação do DNA e a mitoses descontroladas dos colonócitos. Acredita-se que estas podem ser causadas essencialmente por mecanismos de instabilidade de microssatélites, mutações no gene *APC*, gene *KRAS* ou genes *SMAD2* e *SMAD4*.

Importa alertar para o reconhecimento dos sinais e sintomas do cancro do cólon, nomeadamente a alteração dos hábitos intestinais, desconforto abdominal, perda de peso involuntária, cansaço fácil ou hemorragias, para que na presença desta semiologia o doente possa ter um diagnóstico precoce, e se evite a progressão do tumor para um estágio mais avançado.

Vários fatores de risco modificáveis foram associados ao aparecimento do cancro do cólon. Sendo modificáveis, e reconhecendo-os, podemos contribuir para a redução da sua incidência. É o exemplo da redução do consumo de álcool e tabaco, alteração da dieta (reduzir o consumo de gorduras e carnes vermelhas e aumentar a ingestão de fibras), aumento da prática de exercício físico, evitar a obesidade, controlar a diabetes (essencialmente a diabetes tipo 2), e os níveis de vitamina D. O excesso de ácidos biliares também foi associado ao aumento de risco de desenvolver cancro do cólon, devido à sua capacidade de formar ROS e RNS, de induzir a rutura da membrana celular e mitocondrial, provocar lesões do DNA, e reduzir a capacidade de apoptose. Doentes com doença inflamatória intestinal têm risco aumentado de desenvolver cancro do cólon devido à inflamação crónica que promove a carcinogénese.

Apesar da elevada mortalidade associada ao cancro do cólon, o recurso aos programas de rastreio tem vindo a contribuir para uma deteção da neoplasia em idades mais precoces, permitindo um tratamento atempado, com redução da mortalidade. Por este fato, é importante alertar a população em geral para a importância da adesão aos programas de rastreio. Sendo a colonoscopia o exame de eleição para o diagnóstico do cancro do cólon, e ao mesmo tempo o menos aceite pela população, será também importante implementar os estudos de novas técnicas que substituam a colonoscopia, de que são exemplo os testes fecais e o teste de rastreamento Epi proColon[®] baseado numa amostra de sangue.

Em relação à prevenção primária, serão necessários mais estudos que comprovem a eficácia do suplemento de vitamina D e cálcio como prevenção primária do cancro do cólon. Atualmente não é recomendada a quimioprevenção na prevenção primária do cancro do cólon, mas houve estudos que indicaram que a utilização de aspirina, um

exemplo de um AINE, inibidor da COX, ao inibir a produção de prostaglandinas, pode influenciar a carcinogénese deste tumor.

O estadiamento permite classificar o tumor em estádios direcionando o doente para a terapêutica adequada. O esquema mais utilizado na Europa é a classificação TNM. Nesta classificação, o tumor é classificado conforme o tamanho e profundidade (T), pelo número de gânglios linfáticos metastizados (N) e pela presença ou não de metástases à distância (M).

O tratamento do cancro do cólon compreende a cirurgia e a quimioterapia. No estágio I o doente apenas necessita de cirurgia e vigilância periódica, sem necessidade de terapêutica adjuvante; no estágio II, geralmente é necessária apenas cirurgia, mas se o tumor for T4 ou o doente apresentar perfuração ou obstrução intestinal, e possua menos de 12 gânglios linfáticos no ato cirúrgico, pode necessitar de quimioterapia; os pacientes no estágio III devem fazer quimioterapia adjuvante; e no estágio IV a quimioterapia servirá para controlo das metástases, numa tentativa paliativa de melhorar a qualidade de vida do doente.

A descoberta de técnicas cirúrgicas menos invasivas do que a cirurgia por via aberta, de que é exemplo a cirurgia laparoscópica, tem vindo a contribuir para uma melhor qualidade de vida do doente, com uma recuperação pós-operatória cada vez mais rápida. Em relação à quimioterapia, o esquema mais utilizado é o esquema Folfox. Apesar dos anticorpos monoclonais bevacizumab, cetuximab e panitumumab não estarem recomendados no tratamento adjuvante e neoadjuvante do cancro do cólon, foram uma descoberta importante no controlo da evolução do cancro em geral, devido à sua elevada eficácia em alguns tipos de tumor.

Por fim, o objetivo principal do seguimento após a ressecção cirúrgica é identificar uma recorrência da doença ou metástases. Assim, é recomendado um seguimento por um médico oncologista gastrointestinal 3 a 6 meses nos primeiros 2 anos e depois a cada 6 meses até aos 5 anos. A colonoscopia aparece aqui como um método fundamental de prevenir novas recorrências e deve ser realizada 1 ano após a cirurgia e, se for normal, 3 anos após, e em seguida a cada 3 anos. A medição de marcadores tumorais (CEA), essenciais para monitorizar o *status* pós-tratamento do cancro, deve ser realizada a cada 3 meses nos primeiros 3 anos após o tratamento, e a cada 6 meses no 4º e 5º anos. Do mesmo modo, para um melhor controlo pós-operatório do cancro, a tomografia computadorizada tóraco/abdomino/pélvica deverá ser realizada a cada 6 meses nos 3 primeiros anos e, em seguida, 1 vez por ano por mais 2 anos.

Concluindo, o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na carcinogénese do cancro do cólon permitiu aplicar novas formas de prevenir, diagnosticar e tratar a doença. A investigação futura deve concentrar-se na prevenção da doença, através, por exemplo, da quimioprevenção, na utilização de métodos de diagnóstico mais aceitáveis pela população, e em novas terapêuticas farmacológicas que melhorem a eficácia e segurança do tratamento.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Rui Gradiz, pelo acompanhamento, competência científica, e pelas correções, críticas e sugestões relevantes feitas ao longo do trabalho.

À minha coorientadora, Professora Doutora Anabela Mota Pinto, pela oportunidade de trabalhar na área científica da Fisiopatologia e pelas sugestões pertinentes que permitiram enriquecer o trabalho.

À Dr.^a Helena Donato, Diretora do Serviço de Documentação do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, pela formação na área da pesquisa bibliográfica.

À Dr.^a Rita Guerreiro, da Biblioteca das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra, pela ajuda na aquisição dos vários artigos analisados e pela sua sempre pronta disponibilidade.

Aos meus pais, irmão e avós, pelo grande apoio, pelos seus conselhos valiosos e palavras de otimismo que me deram força para continuar.

Ao meu namorado, João Gonçalves, por todo o apoio, paciência, companheirismo e incentivo.

Aos meus colegas de casa, Joana e Diogo, por toda a amizade e pela sempre pronta disponibilidade em ajudar.

A todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para o sucesso do meu percurso académico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, Rota M, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: Does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol.* 2015;26(4):779–86.
2. Bresalier RS. *Colorectal Cancer*. Tenth Edit. Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set, 10E*. Elsevier Inc.; 2016. 2248-2296.e5 p.
3. Lee P, Jain S, Pincus MR, Xu R. *Molecular Genetic Pathology of Solid Tumors*. Twenty Thi. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. Elsevier Inc.; 2016. 1441-1462.e5 p.
4. Cappell MS. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Management of Colon Cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37(1):1–24.
5. Kara M, Yumrutas O, Ozcan O, Celik OI, Bozgeyik E, Bozgeyik I, et al. Differential expressions of cancer-associated genes and their regulatory miRNAs in colorectal carcinoma. *Gene.* 2015;567(1):81–6.
6. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics , 2015 . *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):29.
7. International Agency for Research on Cancer. Fact Sheets by Cancer [Internet]. 2012 [cited 2017 Jan 18]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=colorectal#
8. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. *Doenças Oncológicas em números – 2014*. Ministério da Saúde - Direção-Geral Saúde. 2014;11,41-48.
9. Mahmoud NN, Bleier JIS, Aarons CB, Paulson EC, Shanmugan S, Fry RD. Colon

- and Rectum. Twentieth. Sabiston Textbook of Surgery. Elsevier Inc.; 2016. 1312-1393 p.
10. Bass LM, Wershil BK. Anatomy, Histology, Embryology, and Developmental Anomalies of the Small and Large Intestine. Tenth Edit. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set. Elsevier Inc.; 2016. 1649-1678.e3 p.
 11. Jayasekeran V, Holt B, Bourke M. Normal Adult Colonic Anatomy in Colonoscopy. Video J Encycl GI Endosc. 2013;1(2):390–2.
 12. Itzkowitz SH, Potack J. Colonic Polyps and Polyposis. Tenth Edit. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set. 2016. 2213-2247.e9 p.
 13. Moussata D, Boschetti G, Chauvenet M, Stroeymeyt K, Nancey S, Berger F, et al. Endoscopic and histologic characteristics of serrated lesions. World J Gastroenterol. 2015;21(10):2896–904.
 14. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. Genes Dev. 2007;21(20):2525–38.
 15. Schneikert J, Behrens J. The canonical Wnt signalling pathway and its APC partner in colon cancer development. Gut. 2007;56(3):417–25.
 16. Varnat F, Siegl-Cachedenier I, Malerba M, Gervaz P, Ruiz I, Altaba A. Loss of WNT-TCF addiction and enhancement of HH-GLI1 signalling define the metastatic transition of human colon carcinomas. EMBO Mol Med. 2010;2(11):440–57.
 17. Centelles JJ. General aspects of colorectal cancer. ISRN Oncol. 2012;19.

18. Watson AJM, Collins PD. Colon cancer: a civilization disorder. *Dig Dis.* 2011;29(2):222–8.
19. Cui M, Ye F, Jiang B, Deng P, Wang X, Jiang Y, et al. Effect of genomic instability and mutations on the signaling pathways in colon cancer cells. *Front Biosci (Elite Ed).* 2013;5:574–82.
20. Ziapour P, Ataee R, Shadifar M, Vaillancourt C, Ahmadi A, Jafari-Sabet M, et al. New intracellular and molecular aspects in pathophysiology of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench.* 2011;4(2):43–52.
21. Franklin WA, Aisner DL, Post MD, Bunn PA, Garcia MV. Pathology, Biomarkers, and Molecular Diagnostics. Fifth Edit. *Abeloff's Clinical Oncology: Fifth Edition.* Elsevier Inc.; 2013. 226-252.e7 p.
22. Lee V, Murphy A, Le DT, Diaz LA. Mismatch Repair Deficiency and Response to Immune Checkpoint Blockade. *Oncologist.* 2016;21:1–12.
23. Edney DP. Colon Cancer. *J Miss State Med Assoc.* 2010 Mar;74:106–33.
24. Schetter AJ, Okayama H, Harris CC. Role of microRNA in colorectal cancer. *Cancer J.* 2012;18(3):244–52.
25. Schaeybroeck S Van, Lawler M, Johnston B, Salto-tellez M, Lee J, Loughlin P, et al. Colorectal Cancer. Fifth Edit. *Abeloff's Clinical Oncology.* Elsevier Inc.; 2013. 1278-1335.e15 p.
26. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of lynch syndrome: A consensus statement by the us multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2014;147(2):502–26.

27. Alexiusdottir KK, Snaebjornsson P, Tryggvadottir L, Jonasson L, Olafsdottir EJ, Björnsson ES, et al. Colon cancer: association of histopathological parameters and patients' survival with clinical presentation. *APMIS*. 2013 Oct;121(10):901–7.
28. Gong J, Hutter CM, Newcomb PA, Ulrich CM, Bien SA, Campbell PT, et al. Genome-Wide Interaction Analyses between Genetic Variants and Alcohol Consumption and Smoking for Risk of Colorectal Cancer. *PLoS Genet*. 2016;12(10):1–21.
29. Murphy EA, Enos RT, Velázquez KT. Influence of Exercise on Inflammation in Cancer: Direct Effect or Innocent Bystander? *Exerc Sport Sci Rev*. 2015 Jul;43(3):134–42.
30. Cong YJ, Gan Y, Sun HL, Deng J, Cao SY, Xu X, et al. Association of sedentary behaviour with colon and rectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Br J Cancer*. 2014;110(3):817–26.
31. Park M-Y, Kim MY, Seo YR, Kim J-S, Sung M-K. High-fat Diet Accelerates Intestinal Tumorigenesis Through Disrupting Intestinal Cell Membrane Integrity. *J cancer Prev*. 2016 Jun;21(2):95–103.
32. Neumann K1, Mahmud SM2, McKay A3, Park J3, Metcalfe J1 HD. Is obesity associated with advanced stage or grade of colon cancer. *Discuss Surg*. 2015;58(8).
33. Giouleme O, Diamantidis MD, Katsaros MG. Is diabetes a causal agent for colorectal cancer? Pathophysiological and molecular mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2011;17(4):444–8.
34. González N, Prieto I, Del Puerto-Nevado L, Portal-Nuñez S, Ardura JA, Corton M, et al. 2017 Update on the Relationship Between Diabetes and Colorectal

- Cancer: Epidemiology, Potential Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Oncotarget*. 2017;
35. Francescone R, Hou V, Grivennikov SI. Cytokines, IBD, and colitis-associated cancer. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(2):409–18.
 36. Axelrad JE, Lichtiger S, Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastroenterol*. 2016;22(20):4794–801.
 37. Lichtenstein GR. Inflammatory Bowel Disease. Twenty Fif. *Goldman-Cecil Medicine*. Elsevier Inc.; 2016. 935-943.e2 p.
 38. Johnson DH, Taylor WR, Aboelsoud MM, Foote PH, Yab TC, Cao X, et al. DNA Methylation and Mutation of Small Colonic Neoplasms in Ulcerative Colitis and Crohn's Colitis: Implications for Surveillance. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(7):1559–67.
 39. Ullman TA1 IS. Intestinal inflammation and cancer. *Dr Henry D Janowitz Div Gastroenterol Mt Sinai Sch Med New York, New York*. 2011;140:1807–1816.
 40. Kundu S, Kumar S, Bajaj A. Cross-talk between bile acids and gastrointestinal tract for progression and development of cancer and its therapeutic implications. *IUBMB Life*. 2015;67(7):514–23.
 41. Ajouz H, Mukherji D, Shamseddine A. Secondary bile acids: an underrecognized cause of colon cancer. *World J Surg Oncol*. 2014;12:164.
 42. Davis CD, Milner JA. Vitamin D and colon cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb;5(1):67–81.
 43. Gröschel C1, Tennakoon S1 KE. Cytochrome P450 Vitamin D Hydroxylases in

- Inflammation and Cancer. *Adv Pharmacol.* 2015;
44. Cai GH, Li MX, Lu L, Chan RLY, Wang JH, Cho CH. The Current Role and Therapeutic Targets of Vitamin D in Gastrointestinal Inflammation and Cancer. *Curr Pharm Des.* 2015;21:2917–23.
 45. Lee V, Murphy A, Le DT, Diaz LA. Mismatch Repair Deficiency and Response to Immune Checkpoint Blockade. *Oncologist.* 2016 Jul 13;
 46. Shahidi N, Cheung WY. Colorectal cancer screening: Opportunities to improve uptake, outcomes and disparities. *World J Gastrointest Endosc.* 2016;8(20):733–40.
 47. Regge D, Iussich G, Segnan N, Correale L, Hassan C, Arrigoni A, et al. Comparing CT colonography and flexible sigmoidoscopy: a randomised trial within a population-based screening programme. *Gut.* 2016 Apr 12;1–7.
 48. Devir C, Kebapci M, Temel T, Ozakyol A. Comparison of 64-Detector CT Colonography and Conventional Colonoscopy in the Detection of Colorectal Lesions. *Iran J Radiol.* 2016 Jan;13(1):e19518.
 49. Whatley J, Sones JQ. How to Achieve Colon Cancer Screening in Average Risk Population: A Review of Different Screening Options. *J Miss State Med Assoc.* 2016 Mar;57(3):82–7.
 50. D. Cater AV and DV. Robotics in Colonoscopy. *HHS Public Access.* 2014;1(1):48–54.
 51. Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R.H., Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, Fourth Edition. *IARC WHO Classif Tumours.* 2010;3.

52. Aggarwal A, Kállay E. Cross talk between the calcium-sensing receptor and the vitamin D system in prevention of cancer. *Front Physiol.* 2016;7.
53. Jenab M, McKay J, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJB, Ferrari P, Slimani N, et al. Vitamin D receptor and calcium sensing receptor polymorphisms and the risk of colorectal cancer in European populations. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev.* 2009;18(9):2485–91.
54. Kumar P, Clark M. The colon and rectum. *Clin Med (Northfield Il).* 2016;289–91.
55. Direção Geral da Saúde. Rastreio Oportunístico do Cancro do Cólon e Reto. Norma Da Direção - Geral Da Saúde. 2014;1–12.
56. Parikh RB, Prasad V, JD W, DA J, JK L, A A, et al. Blood-Based Screening for Colon Cancer. *Jama.* 2016;315(23):2519.
57. Fisher DA, Shergill AK, Early DS, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi K V., et al. Role of endoscopy in the staging and management of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(1):8–12.
58. Verhoeff SR, Van Erning FN, Lemmens VEPP, De Wilt JHW, Pruijt JFM. Adjuvant chemotherapy is not associated with improved survival for all high-risk factors in stage II colon cancer. *Int J Cancer.* 2016;139(1):187–93.
59. Wiela-Hojeńska A, Kowalska T, Filipczyk-Cisarż E, Łapiński Ł, Nartowski K. Evaluation of the toxicity of anticancer chemotherapy in patients with colon cancer. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24(1):103–11.
60. Silva GLR, de Moura EGH, Bernardo WM, Leite de Castro V, Morais C, Baba ER, et al. Endoscopic versus surgical resection for early colorectal cancer-a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol.* 2016 Jun;7(3):326–35.

61. Trastulli S, Cirocchi R, Desiderio J, Coratti A, Guarino S, Renzi C, et al. Robotic versus Laparoscopic Approach in Colonic Resections for Cancer and Benign Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134062.
62. Acquistapace F, Maternini F, Snider L, Bellini O, Moglia P, Capretti P. Endoscopic treatment of superficial colorectal neoplasms. Retrospective analysis of a single center technique and results. *G Chir*. 2015;36(6):247–50.
63. Roy S, Evans C. Overview of robotic colorectal surgery: Current and future practical developments. *World J Gastrointest Surg*. 2016 Feb 27;8(2):143–50.
64. George M. Classification of Malignant Tumours. 2015;1–19.
65. Fahy BN. Follow-up After Curative Resection of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):738–46.
66. Verberne CJ, Wiggers T, Grossmann I, de Bock GH, Vermeulen KM. Cost-effectiveness of a carcinoembryonic antigen (CEA) based follow-up programme for colorectal cancer (the CEA Watch trial). *Color Dis*. 2016;18(3):O91–6.