

# BMJ Best Practice

## Câncer colorretal

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	6
Classificação	7
<b>Prevenção</b>	<b>9</b>
Prevenção primária	9
Rastreamento	9
Prevenção secundária	11
<b>Diagnóstico</b>	<b>12</b>
Caso clínico	12
Abordagem passo a passo do diagnóstico	12
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	17
Exames diagnóstico	18
Diagnóstico diferencial	22
<b>Tratamento</b>	<b>24</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	24
Visão geral do tratamento	29
Opções de tratamento	31
Novidades	52
<b>Acompanhamento</b>	<b>53</b>
Recomendações	53
Complicações	53
Prognóstico	54
<b>Diretrizes</b>	<b>56</b>
Diretrizes de diagnóstico	56
Diretrizes de tratamento	58
<b>Referências</b>	<b>63</b>
<b>Imagens</b>	<b>81</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>83</b>

## Resumo

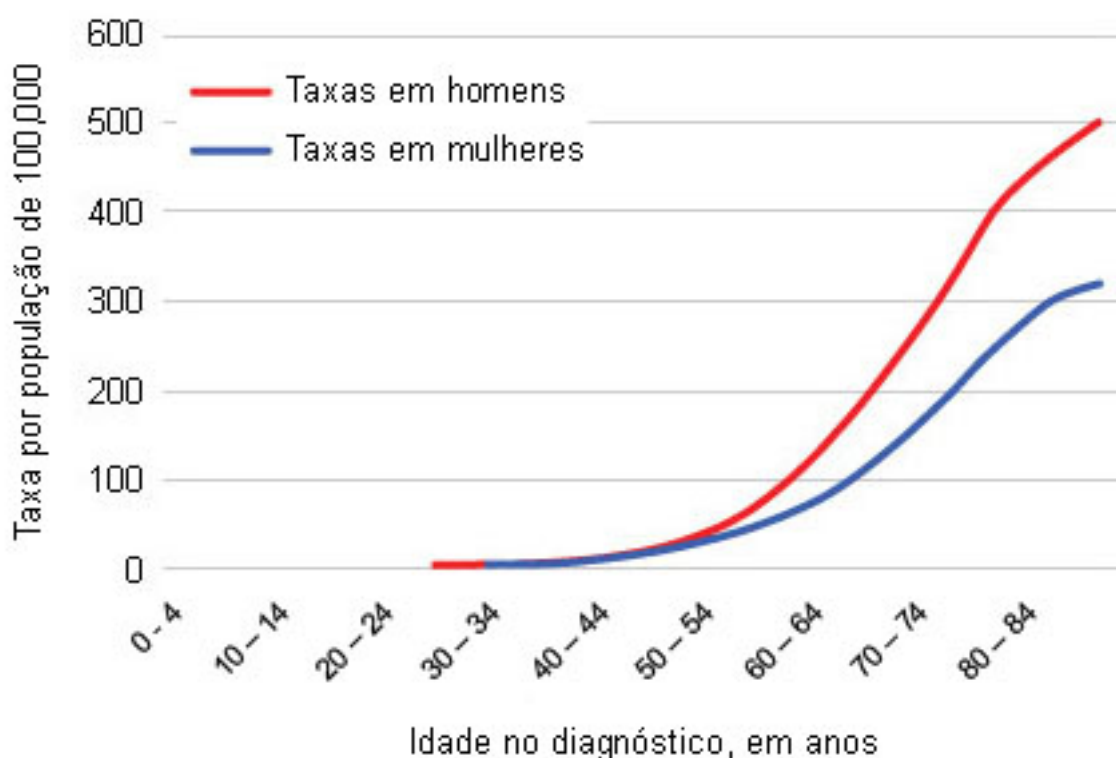
- ◇ Terceiro tipo de câncer mais comum no mundo ocidental.
- ◇ Raro em pessoas com menos de 40 anos.
- ◇ Os sintomas não são específicos e ocorrem frequentemente em doenças colorretais benignas.
- ◇ A ressecção cirúrgica é o tratamento curativo principal.
- ◇ O tratamento de modalidade combinada (quimioterapia, radioterapia, ressecção de metástases) tem aumentado a sobrevida em casos selecionados.

## Definição

Os cânceres colorretais são, em sua maioria, adenocarcinomas derivados de células epiteliais. Aproximadamente 71% dos novos cânceres colorretais surgem no cólon e 29% no reto.<sup>[1]</sup> Os tipos menos comuns de tumores colorretais malignos são tumores carcinoides, tumores de células estromais gastrointestinais e linfomas. A idade avançada é o maior fator de risco para adenocarcinoma colorretal esporádico, com 99% dos cânceres ocorrendo em pessoas de 40 anos ou mais.

## Epidemiologia

O câncer colorretal é o terceiro câncer mais comum no mundo ocidental. Em todo o mundo, as taxas mais altas de incidência de câncer colorretal são observadas na Europa, na América do Norte e na Austrália, e as mais baixas, na África e na Ásia.



*Incidência específica à idade de câncer colorretal em homens e mulheres*

*Pesquisa de câncer no Reino Unido: Estatísticas de incidência de câncer de intestino no Reino Unido; adaptadas com permissão*

O risco de evoluir para câncer colorretal ao longo da vida é de 5.42%; esse tipo de câncer é a terceira causa de mortes por câncer nos EUA em homens e mulheres.<sup>[5]</sup> O Cancer Research UK publicou dados que indicam uma diminuição de 30% nos óbitos por câncer colorretal nos últimos 20 anos.<sup>[6]</sup> Relata-se que o câncer colorretal foi responsável por 38 mortes por 100,000 pessoas em 1995, número este que caiu para 26 mortes por 100,000 pessoas em 2015. Levando em consideração a mudança nos dados populacionais, isso equivale a uma diminuição nas mortes por câncer colorretal de 17,600 em 1995 para 15,800 em 2015.

Nos EUA, a incidência de câncer colorretal é de 44.2 por 100,000 em homens e 33.6 por 100,000 em mulheres.[7] O principal fator de risco para câncer colorretal esporádico é a idade, sendo rara a ocorrência antes de 40 anos. Entre 2000 e 2004 nos EUA, a idade mediana na ocasião do diagnóstico de câncer de cólon e do reto foi de 71 anos.[5] A incidência ajustada à idade foi de 51.6 casos por 100,000 pessoas por ano. A incidência e as taxas de mortalidade são muito menores em hispânicos, asiáticos habitantes das Ilhas do Pacífico, índios norte-americanos e nativos do Alasca, se comparadas com pessoas brancas e negras.[5] Algumas dessas disparidades podem ser decorrentes de diferenças na suscetibilidade genética. Ao longo da última década, a incidência de câncer colorretal e as taxas de mortalidade diminuíram em todas as populações, exceto em índios norte-americanos e nativos do Alasca. As taxas de incidência e de mortalidade são similares em homens e mulheres até 50 anos; após essa idade, as taxas são mais altas em homens.

Um estudo de coorte de base populacional, incluindo mais 60,000 adultos submetidos a colonoscopia com 66 a 75 anos de idade, revelou que pessoas negras idosas apresentaram maior probabilidade que adultos brancos de terem câncer colorretal diagnosticado 6 a 59 meses após a colonoscopia.[8] O estudo relatou que a probabilidade de câncer de intervalo foi de 7.1% em pacientes negros em comparação a 5.8% em pacientes brancos. O ajuste para taxa de detecção de pólipos do médico (um indicador da qualidade da colonoscopia) não eliminou a diferença significativa entre as raças. O ajuste para idade, sexo e área geográfica também não alterou o achado.

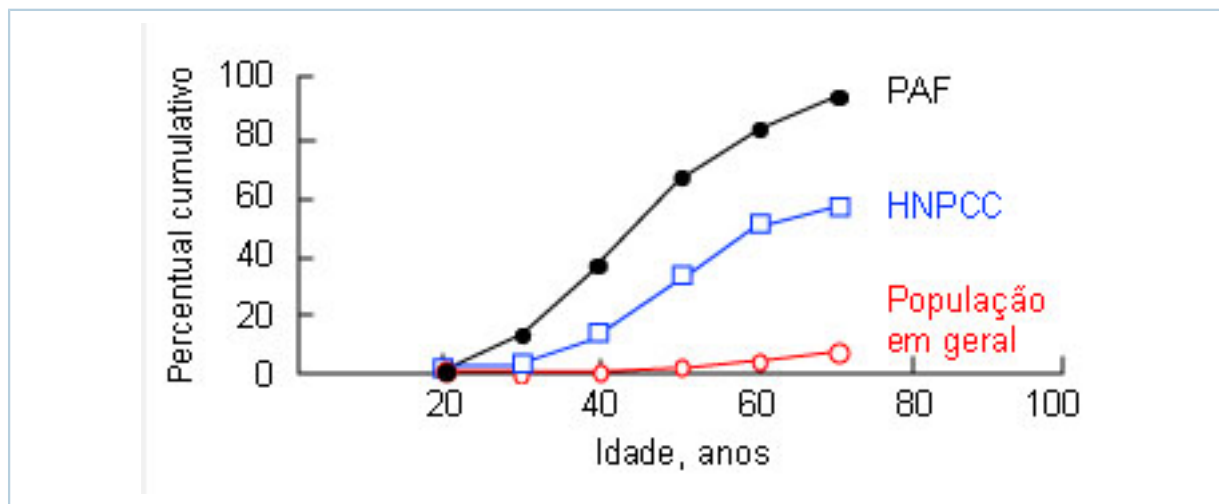
A distribuição anatômica do câncer colorretal também varia conforme a idade e entre os sexos. Em geral, os cânceres colorretais podem ser considerados tumores de cólon proximal (ceco, cólon ascendente e transverso), cólon distal (cólon descendente, cólon sigmoide) ou retais (retossigmoide, retal). Estudos demográficos demonstraram que os tumores de cólon proximal são mais comuns em mulheres e em pacientes idosos. Mais lesões distais são mais comuns em homens e em pacientes mais jovens.[9] Por exemplo, a taxa de câncer de cólon proximal é apenas ligeiramente superior em homens que em mulheres; no entanto, a proporção de homens para mulheres no câncer retal atinge quase 1.7.[10]

## Etiologia

O câncer colorretal representa uma interação complexa de fatores genéticos e ambientais.

Fatores genéticos:

- A maioria dos cânceres colorretais é esporádica, em vez de familiar, porém, assim como a idade, a história familiar é o fator de risco mais comum. Há um risco 2 a 3 vezes maior de câncer colorretal em pessoas com história familiar em um único parente de primeiro grau, sendo o risco maior se o câncer se desenvolver em idade jovem (<45 anos). Há um risco 3 a 4 vezes mais elevado de câncer colorretal com 2 parentes de primeiro grau afetados.[11] As síndromes de câncer familiar bem definidas, como a polipose adenomatosa familiar (PAF) e a síndrome de Lynch, são as mais comuns e estão associadas a defeitos genéticos únicos. Entretanto, essas síndromes representam apenas cerca de 5% a 6% dos casos de câncer colorretal.



*Incidência cumulativa de câncer colorretal por idade em sujeitos com síndromes genéticas, comparada com a população geral (PAF = polipose adenomatosa familiar, HNPCC = câncer colorretal sem polipose hereditária)*  
 Winawer SW, Fletcher RH, Mille L, et al. AGA guidelines: colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997;112:594

Porém, cada vez há mais formas sofisticadas de se desvendar a caracterização molecular do câncer de cólon e reto em humanos.[12]

Fatores ambientais:

- A obesidade proporciona um risco 1.5 maior de evoluir para câncer de cólon que os indivíduos de peso normal, e também está associada a um maior risco de morte pela doença.[13] [14] Obesidade, ingestão de altas calorias e sedentarismo são provavelmente fatores de risco sinérgicos.[15] [16] A maioria dos estudos (mas não todos) sugere uma relação inversa entre consumo de fibra alimentar e risco de câncer colorretal.[17] Estudos prospectivos grandes com longos períodos de acompanhamento mostraram que a ingestão excessiva de carne vermelha e processada está associada a um aumento do risco de câncer colorretal.[18] [19] [20]

## Fisiopatologia

Na maioria dos casos, os cânceres colorretais surgem de pólipos adenomatosos displásicos. Há um processo de várias etapas envolvendo a inativação de uma variedade de genes supressores de tumor e de reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA), juntamente com a ativação simultânea de oncogenes. Isso proporciona uma vantagem de crescimento seletivo para a célula epitelial colônica e desencadeia a transformação de epitélio colônico normal em pólipo adenomatoso e câncer colorretal invasivo.[21]

Mutações das linhas germinativas estão associadas a síndromes de câncer de cólon hereditárias bem descritas, enquanto os cânceres esporádicos surgem do acúmulo gradual de mutações genéticas somáticas. Uma única mutação das linhas germinativas no gene supressor de tumor polipose adenomatosa do cólon (APC) é responsável pela polipose adenomatosa familiar, que é uma síndrome hereditária dominante. A expressão clínica da doença é observada quando ocorre a mutação hereditária de um alelo do APC e, em seguida, uma segunda mutação ou deleção de um segundo alelo.

O câncer colorretal é disseminado aos linfonodos locais, por meio de drenagem venosa entérica do fígado e hematogênica dos pulmões, e – menos comumente – do osso e cérebro. Entretanto, como a sobrevida melhora com a quimioterapia sistêmica, há um aumento no relato de metástases ósseas e cerebrais.[22]

## Classificação

### Histórico

Em 1929, Cuthbert Dukes propôs uma classificação projetada para representar uma progressão baseada em etapas, em relação à invasão regional por cânceres retais. A classificação foi modificada em muitas ocasiões, para tentar aumentar o valor prognóstico. A modificação do sistema de Duke mais comumente empregada é a de Astler e Coller.[2]

Mais recentemente, em uma tentativa de fornecer uma classificação uniforme para cânceres colorretais, o American Joint Committee on Cancer (AJCC) propôs a classificação TNM, que avalia a extensão do tumor primário (T), o status dos linfonodos regionais (N) e a presença ou ausência de metástases à distância (M). Embora a classificação de Dukes e o sistema de estadiamento de Astler-Coller (MAC) modificado ainda sejam usados de forma esporádica, o sistema do AJCC é o sistema de estadiamento mais comum e mais relevante para os relatórios patológicos.

### Estadiamento AJCC TNM[3]

Tumor primário (T):

- TX: tumor primário não pode ser avaliado
- T0: Nenhuma evidência de tumor primário
- Tis: o tumor envolve somente a mucosa. Também conhecido como carcinoma intramucoso (carcinoma in situ)
- T1: o tumor estende-se pela mucosa e invade a submucosa
- T2: o tumor estende-se pela submucosa e invade a camada muscular própria
- T3: o tumor estende-se pela camada muscular própria e invade a subserosa, mas não afeta órgãos ou tecidos adjacentes
- T4a: o tumor estende-se pela superfície do peritônio visceral
- T4b: O tumor invade diretamente outros órgãos ou tecidos.

Linfonodos regionais (N):

- NX: linfonodos regionais não avaliados
- N0: sem evidências de envolvimento dos linfonodos
- N1: metástase em 1 a 3 linfonodos regionais
- N1a: metástase em 1 linfonodo regional
- N1b: metástase em 2 ou 3 linfonodos regionais
- N1c: depósitos tumorais na subserosa, mesentério ou tecidos pericólicos ou perirretais não peritonizados, sem metástases para linfonodos regionais
- N2: 4 ou mais linfonodos regionais acometidos pela metástase
- N2a: metástase em 4 a 6 linfonodos regionais
- N2b: 7 ou mais linfonodos regionais acometidos pela metástase.

Metástase à distância (M):



- MX: a metástase à distância não pode ser avaliada (não avaliada por nenhuma modalidade)
- M0: sem metástase à distância
- M1: metástase à distância
- M1a: metástase em 1 órgão ou local
- M1b: metástases em mais de 1 órgão ou local, ou no peritônio.

Agrupamentos de estádios: quando as categorias T, N e M de um paciente tiverem sido determinadas, geralmente após a cirurgia, essas informações são combinadas para indicarem o estágio do tumor:

- Estádio 0: Tis, N0, M0
- Estádio I: T1, N0, M0; T2, N0, M0
- Estádio IIA: T3, N0, M0
- Estádio IIB: T4a, N0, M0
- Estádio IIC: T4b, N0, M0
- Estádio IIIA: T1-T2, N1/N1c, M0; T1, N2a, M0
- Estádio IIIB: T3-T4a, N1/N1c, M0; T2-T3, N2a, M0; T1-T2, N2b, M0
- Estádio IIIC: T4a, N2a, M0; T3-T4a, N2b, M0; T4b, N1-N2, M0
- Estádio IVA: qualquer T, qualquer N, M1a
- Estádio IVB: qualquer T, qualquer N, M1b

## Sistema de estadiamento de Astler-Coller (MAC) modificado (o AC original era uma modificação do sistema de Dukes)

A: limitado à mucosa

B1: o tumor invade mas não atravessa a camada muscular própria

B2: o tumor se infiltra na serosa, mas sem envolvimento de linfonodos

B3: o tumor invade as estruturas adjacentes

C1: igual a B1, além de metástase nodal regional

C2: igual a B2, além de metástase nodal regional

C3: igual a B3, além de metástase nodal regional

D: metástase à distância.

## Classificação de Dukes

A: limitado à parede do intestino

B: atravessa a parede do intestino

C: linfonodos regionais acometidos pela metástase.



## Prevenção primária

Nenhum ensaio clínico controlado por placebo e randomizado demonstrou a prevenção primária de câncer colorretal em indivíduos com risco médio por qualquer intervenção.

A US Preventive Services Task Force (USPSTF) revisou as evidências quanto ao uso de aspirina para prevenir o câncer colorretal em indivíduos com risco. Ela recomenda a prevenção primária de câncer colorretal em adultos com 50 a 59 anos de idade com risco de 10% ou mais de desenvolver doença cardiovascular em 10 anos que não apresentem aumento do risco de sangramento, tenham expectativa de vida de pelo menos 10 anos e estejam dispostos a tomar aspirina em baixas doses diariamente por pelo menos 10 anos.[38] A USPSTF também recomenda que se considere, de forma individual, a possibilidade de iniciação de aspirina em baixas doses em adultos de 60 a 69 anos de idade com risco de 10% ou mais de desenvolver doença cardiovascular em 10 anos.[38] Não há recomendações da USPSTF para outras faixas etárias por falta de evidências suficientes.

Ensaio clínico randomizado e controlado mostraram que os inibidores da ciclo-oxigenase (COX-2) reduzem a taxa de recorrência de adenoma, o que pode ter implicações para um risco de câncer subsequente.[39] A suplementação alimentar de cálcio (1200 mg) também reduz a taxa de recorrência de pólipos.[40] A remoção colonoscópica dos pólipos adenomatosos impede óbitos decorrentes de câncer colorretal.[41] A relação entre benefícios e risco não favorece a quimioprevenção em indivíduos com risco médio.[42]

## Rastreamento

### Populações de risco médio

A modalidade de rastreamento mais amplamente investigada é o exame de sangue oculto nas fezes (ESOF), pois sabe-se que o câncer e pólipos podem provocar sangramentos.[79] Após o resultado positivo, devem ser realizados exames de imagem de todo o cólon, geralmente com colonoscopia. Os cânceres detectados por rastreamento de ESOF estão geralmente em um estágio mais inicial que os cânceres sintomáticos e, portanto, são associados a um melhor prognóstico.[80] [81] A metanálise de 4 ensaios clínicos randomizados e controlados mostrou que o rastreamento de ESOF reduziu o risco de morte por câncer colorretal em até 25% nos pacientes submetidos a esse teste. Estima-se que o rastreamento de ESOF possa prevenir aproximadamente uma entre 6 mortes por câncer colorretal.[82]

ESOF tradicional tem sido realizado usando métodos guáiacos que usam o guáiaço químico para detectar heme nas fezes. É importante observar que muitos alimentos ou medicamentos podem causar um ESOF à base de guáiaço positivo; portanto, os pacientes são instruídos a evitar determinados medicamentos e alimentos nos dias anteriores à administração de um ESOF à base de guáiaço.

O ESOF imunoquímico (ESOFi) demonstrou melhor sensibilidade e especificidade para a detecção do câncer colorretal em comparação ao ESOF tradicional à base de guáiaço.[83] Esses exames dependem de anticorpos para detectar proteína hemoglobina humana nas fezes. Diferentemente do exame à base de guáiaço, não há restrições alimentares ou de medicamento antes de realizar um ESOFi, de forma que os pacientes os consideram mais fácil. O ESOFi anual é aprovado como método de rastreamento aceitável do câncer colorretal.[84] Demonstrou-se que a sigmoidoscopia flexível tem maior rendimento diagnóstico que o ESOF.[85]

Em 2014, o ColoGuard, um exame de rastreamento do câncer colorretal à base de ácido desoxirribonucleico (DNA), foi aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA. Esse exame detecta, nas fezes, a presença de eritrócitos e mutações do DNA que podem indicar a presença de pólipos ou cânceres. Embora seja uma opção promissora para rastreamento do câncer colorretal, ele ainda não é recomendado pela US Preventive Services Task Force (USPSTF) como método para rastrear esse tipo de câncer.[86]

Outras estratégias de rastreamento incluem a sigmoidoscopia flexível a cada 5 anos, com ou sem ESOF, enema de bário com duplo contraste ou colonoscopia a cada 10 anos. Todos esses métodos, a partir dos 50 anos, reduzem a mortalidade por câncer colorretal, em comparação com a ausência de rastreamento,

e o custo por vida salva tem a mesma vantagem que a mamografia em mulheres com mais de 50 anos. As diretrizes norte-americanas recomendam que homens e mulheres com risco médio devem se submeter a estratégias de rastreamento a partir dos 50 anos, preferencialmente com colonoscopia.[87] [88]

A USPSTF recomenda o rastreamento de câncer colorretal dos 50 aos 75 anos de idade.[86] A decisão de rastreamento de câncer colorretal em adultos com 76 a 85 anos de idade deve ser individual, levando em conta a saúde geral e a história pregressa de rastreamentos do paciente.[86]

Como parte de uma estratégia para aumentar as taxas de rastreamento, as diretrizes fornecem uma variedade de opções de rastreamento em vez de uma classificação de testes.

- Estes são os exames de rastreamento de fezes e seus intervalos:
  - ESOF à base de guáiaço, a cada ano
  - Exame de fezes imunoquímico (FIT), a cada ano
  - FIT-DNA, a cada 1 ou 3 anos.
- Estes são os exames de rastreamento de visualização direta e seus intervalos:
  - Colonoscopia, a cada 10 anos
  - Colonografia por tomografia computadorizada (TC), a cada 5 anos
  - Sigmoidoscopia flexível, a cada 5 anos
  - Sigmoidoscopia flexível com FIT; sigmoidoscopia a cada 10 anos, com FIT anualmente.

A Canadian Task Force on Preventive Health Care não recomenda o uso de colonoscopia como ferramenta de rastreamento primário em adultos assintomáticos com 50 anos de idade ou mais que não apresentam alto risco de câncer colorretal, citando evidências inadequadas da superioridade da colonoscopia a outros testes de rastreamento, especialmente ESOF.[89] No entanto, essas recomendações foram classificadas como "fracas" pela falta de evidências em ensaios clínicos randomizados e controlados.

O Reino Unido tem um programa de rastreamento que utiliza o ESOF em pessoas entre 60 e 70 anos.[90] Testes de SOF positivos conduzem à realização de colonoscopia.[85] Evidências no Reino Unido sugerem que uma única sigmoidoscopia flexível entre 55 e 64 anos pode ser uma ferramenta de rastreamento eficaz e alternativa.[91] [92]

## Risco familiar ou hereditário

A colonoscopia de rastreamento é recomendada para pacientes com 2 ou mais parentes de primeiro grau com câncer colorretal ou um único parente de primeiro grau com câncer de cólon ou pólio adenomatoso diagnosticado, quando o paciente tinha menos de 60 anos. A colonoscopia deve ser iniciada aos 40 anos ou 10 anos mais jovem que o diagnóstico mais precoce na família, o que ocorrer primeiro, e ser repetida a cada 5 anos.[87] As diretrizes do Reino Unido recomendam que o rastreamento inicie aos 50 anos (55 anos em indivíduos de baixo risco).[93]

## Alto risco

Polipose adenomatosa familiar (PAF):

- O teste genético, acompanhado pelo aconselhamento especializado, deve ser oferecido a pacientes com PAF, para tentar identificar a mutação que produz a doença (isso é identificado em aproximadamente 80% dos pacientes). Quando uma mutação for identificada, outros indivíduos de 10 anos ou mais na família devem ser examinados em relação à mutação. Colonoscopia anual começando aos 10 a 12 anos de idade é prescrita a parentes com teste genético positivo. Aqueles que apresentam teste negativo podem ser rastreados como a população geral. Quando vários adenomas são identificados na colonoscopia, a colectomia é indicada, muitas vezes quando os pacientes estão na adolescência ou por volta dos 20 anos. Aquelas coortes com um fenótipo atenuado podem ser capazes de esperar até os 20 ou 30 anos por causa do aparecimento tardio

do câncer colorretal. Os pacientes com PAF apresentam aumento do risco de malignidades extracolônicas e as diretrizes de rastreamento para esses pacientes foram publicadas.[94]

Síndrome de Lynch:

- O teste de instabilidade de microssatélite (IMS) e de níveis baixos de expressão de produtos de proteínas dos genes de reparo de erro de pareamento comuns (MLH1, MSH2, PMS1 e MSH6) no tecido do câncer colorretal são recomendados para rastreamento de pacientes que, com base na apresentação clínica ou patológica, têm suspeita de síndrome de Lynch. Os critérios de Amsterdã II foram usados em estudos de pesquisa para identificar os pacientes de alto risco, mas não são específicos ou sensíveis para o uso na rotina clínica.[87] Os critérios de Bethesda revisados identificam os indivíduos com câncer colorretal que devem ser testados para IMS. Se uma mutação for identificada no tecido ou no sangue, o teste genético deverá ser realizado em parentes assintomáticos. Os indivíduos com diagnóstico clínico ou genético de síndrome de Lynch devem se submeter a uma colonoscopia a cada 1 a 2 anos, iniciando entre 20 e 25 anos ou 10 anos mais jovem que o caso mais precoce na família, o que ocorrer primeiro.[87] Os pacientes com síndrome de Lynch também têm um aumento do risco de desenvolvimento de outras malignidades e as diretrizes de rastreamento para esses pacientes foram publicadas.[94] Mulheres geneticamente positivas para síndrome de Lynch podem realizar exame pélvico, ultrassonografia pélvica e biópsia do endométrio anualmente a partir dos 30 a 35 anos de idade.[95]

Polipose associada ao MYH (MAP):

- O teste genético está disponível para identificar de modo preciso os pacientes com mutação no gene MYH. As recomendações para rastreamento de MAP ainda não foram estabelecidas. Recomenda-se que os pacientes com MAP sigam as diretrizes de rastreamento para PAF, dependendo da quantidade de pólipos individual.

## Doença inflamatória intestinal

Os pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn devem ser submetidos a uma colonoscopia de avaliação com biópsias sistemáticas a cada 1 a 2 anos, após 8 anos de pancolite, ou após 15 anos com colite do lado esquerdo. Todos os pacientes devem se submeter à colonoscopia de avaliação em 8 a 10 anos após o surgimento da doença, para determinar a extensão.[87] As diretrizes do Reino Unido recomendam a colonoscopia a cada 3 anos, após 8 anos de pancolite, e mais frequentemente somente na terceira década da doença.[93]

## Acromegalia

As diretrizes publicadas pela British Society of Gastroenterology recomendam que o rastreamento colonoscópico seja iniciado aos 40 anos e seja repetido a cada 5 a 10 anos se a colonoscopia inicial não mostrar pólipos. Se forem encontrados pólipos, um cronograma adicional de colonoscopia dependerá da quantidade e da histologia dos pólipos.[96] Se forem encontrados adenomas no primeiro rastreamento ou os níveis de IGF-1 estiverem acima do máximo da faixa normal corrigida por idade, os pacientes devem ser submetidos a rastreamento a cada 3 anos.[93]

## Prevenção secundária

Existem algumas evidências de que anti-inflamatórios não esteroidais podem melhorar a sobrevida em pessoas com tumores de KRAS de tipo selvagem.[219]

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 70 anos queixa-se de sangramento retal com seu clínico geral. Ele descreve sangue misturado às fezes, associado a uma alteração nos hábitos intestinais normais, como aumento na frequência de evacuação. Ele também apresentou dor abdominal no lado esquerdo e perda de peso. Antes, ele se sentia bem e não tinha história familiar de doença gastrointestinal. O exame físico do abdome e o exame de toque retal estavam normais.

### Outras apresentações

Os sintomas do câncer colorretal são frequentemente inespecíficos, portanto, os pacientes podem ser diagnosticados em um estágio tardio com doença avançada. Os sinais e sintomas manifestos mais comuns são sangramento retal, alteração persistente nos hábitos intestinais e anemia. Os tumores mais avançados provavelmente causam perda de apetite, perda de peso e dor abdominal. Os sintomas precoces são comuns na população geral e podem ter várias causas diferentes. Na Inglaterra e no País de Gales, somente 10.3% dos pacientes encaminhados para investigação, de acordo com o fluxograma de suspeita de câncer, foram diagnosticados com câncer colorretal.[4] As diretrizes de encaminhamento nacionais especificaram que esses pacientes apresentaram sintomas de alto risco de câncer colorretal.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

### Avaliação clínica

Há 3 formas de apresentação de pacientes com câncer colorretal:

- Pacientes ambulatoriais com sintomas e sinais suspeitos
- Indivíduos assintomáticos descobertos por rastreamento de rotina em sujeitos de risco alto e médio
- Admissão no pronto-socorro com obstrução intestinal, peritonite ou, raramente, sangramento.

Dor abdominal, alterações nos hábitos intestinais, sangramento retal ou anemia são os sintomas manifestos mais comuns, mas também ocorrem em outras doenças gastrointestinais. O câncer colorretal do lado esquerdo normalmente se manifesta com alteração dos hábitos intestinais, devido à estenose progressiva do lúmen intestinal, normalmente com diarreia, alteração na forma das fezes (de pequeno calibre ou moles) e, finalmente, obstrução intestinal.

Os sintomas que têm baixo valor preditivo para câncer colorretal são dor abdominal isolada, sangramento associado a sintomas anais e alteração nos hábitos intestinais com fezes mais duras.

Entre 6% e 10% dos pacientes com anemia ferropriva serão diagnosticados com câncer colorretal, mais comumente no lado direito do cólon.[43] [44]

Distensão abdominal, perda de peso e vômitos geralmente indicam doença avançada. A dor no reto pode indicar um tumor volumoso invadindo o tecido adjacente. O tenesmo é frequente em cânceres retais. Entretanto, o exame físico é frequentemente normal (a não ser em casos de emergência) e deve sempre

incluir o exame de toque retal para detectar uma lesão palpável. Na doença avançada pode haver massa abdominal palpável ou aumento do fígado provocado por metástases.

## Endoscopia

O exame completo do cólon é indicado em pacientes com suspeita de câncer colorretal e pode ser realizado por meio de colonoscopia.[45] O enema de bário com duplo contraste também é usado para obter imagens do cólon, mas está sendo usado com menos frequência em pacientes que não são bons candidatos à visualização direta ou para aqueles que são contraindicados para colonoscopia, desde a introdução de colonografia por tomografia computadorizada (TC) para essa indicação.[46]

Uma sigmoidoscopia flexível pode ser apropriada em um paciente de baixo risco, como um sangramento retal isolado em um paciente com menos de 50 anos. Se um câncer for detectado em uma sigmoidoscopia flexível, é importante que a visualização completa de todo o cólon seja obtida no pré ou pós-operatório, pois há ocorrência de cânceres simultâneos em aproximadamente 5% dos pacientes.[47]

A colonoscopia é a primeira linha de investigação, desde que não haja evidência clínica de obstrução intestinal iminente constituindo uma contraindicação à administração de preparo intestinal. A colonoscopia é o teste diagnóstico mais sensível para câncer colorretal e tem vantagens em relação aos métodos radiológicos, pois evita a radiação, permite a biópsia de lesões suspeitas e a remoção de pólipos incidentais.

Entretanto, a colonoscopia não é infalível, e há uma taxa de erro de 2% a 6%.[48] As desvantagens do procedimento são a alta dependência do operador, geralmente requer sedação IV, pode ser incompleto em até 30% dos casos, e a localização do tumor pode ser imprecisa. Além disso, há um pequeno risco de complicações, como perfuração do cólon, mesmo em casos diagnósticos sem polipectomia.[49] A administração de tinta intraluminal ou tatuagem do local do câncer melhora a localização intraoperatória e evita imprecisões nos laudos.[50]

## Exames por imagem

A colonografia por TC tem uma sensibilidade similar à colonoscopia óptica para detecção de câncer de cólon.[45] Ambos os métodos são usados na investigação inicial dos sintomas suspeitos e/ou para concluir a avaliação do cólon em que a colonoscopia foi incompleta por motivos técnicos. Considerado um teste mais sensível se comparado ao enema de bário.[46]

O enema de bário com duplo contraste é uma alternativa segura à colonoscopia e não requer sedação. Pode ser necessário combinar os exames de imagem com sigmoidoscopia flexível, se o cólon sigmoide não for visualizado adequadamente, como no caso de uma doença diverticular grave. Isso levantou a questão da sensibilidade e da especificidade do enema de bário e portanto a colonografia com TC é mais frequentemente usada.[46]

O câncer de cólon deve ser idealmente confirmado pela histologia. A confirmação histológica é essencial em cânceres retais.

Os exames de imagem de cólon convencionais podem ser difíceis de serem realizados em pacientes idosos ou fragilizados, devido à imobilidade e à baixa tolerância ao preparo intestinal. Estudos prospectivos com desfecho clínico em 12 a 30 meses mostraram que, em pacientes sintomáticos, uma TC simples do abdome com contraste oral (mas sem preparação prévia do intestino) tem de 88% a 94% de sensibilidade para detecção de câncer de cólon.[51] [52]

Resultados dos testes duvidosos podem necessitar de investigação adicional. Quando é realizado um diagnóstico de câncer colorretal, exames de imagem adicionais são realizados para o estadiamento da doença. Exames de imagem do fígado e do tórax, geralmente com TC, são necessários para detectar metástases. Ultrassonografia endorretal ou ressonância nuclear magnética (RNM) pélvica é necessária para fornecer um estágio local (T e N) para cânceres retais que, em seguida, é usado para ajudar a direcionar a escolha do tratamento. A RNM tem uma boa precisão para a margem de ressecção circunferencial (MRC) e a categoria T.[53]

As PETs têm uma utilidade cada vez maior no câncer colorretal. As indicações específicas incluem a detecção de metástases extra-hepáticas em pacientes com suspeita inicial de doença metastática restrita somente ao fígado, que estavam sendo avaliados quanto à metastectomia cirúrgica.[54] [55] [56] Contudo, um estudo revelou que o uso de PET-CT comparado ao uso de TC isolada em pacientes com metástases hepáticas potencialmente ressecáveis não resultou em mudança frequente no manejo cirúrgico, e questionou a utilidade da PET nesta circunstância.[57] A PET também é usada para ajudar a identificar a recorrência da doença em pacientes que apresentam investigação diagnóstica negativa com o uso convencional de exames de imagem, mas que têm sintomas ou aumento do antígeno carcinoembriogênico (CEA), levantando a suspeita de recorrência.[58] [59]

As possíveis indicações futuras incluem a predição de resposta precoce em um ciclo de quimioterapia.

## Laboratório

O CEA é o marcador tumoral clássico do câncer colorretal. As concentrações séricas aumentam em aproximadamente 80% dos pacientes com câncer colorretal, dependendo do estágio da doença. Entretanto, esse teste não é suficientemente sensível ou específico para ser usado como uma ferramenta diagnóstica no paciente sintomático ou como uma ferramenta de rastreamento na população assintomática.[60] A principal utilidade clínica é no monitoramento do tratamento e da recorrência em pacientes com câncer colorretal. Ele é útil na avaliação da resposta clínica à quimioterapia e na detecção de uma recidiva de câncer colorretal em pacientes que se submeteram à ressecção cirúrgica. O hemograma completo, a bioquímica hepática, o perfil ósseo e a função renal são exames de linha basal recomendados, que auxiliam o manejo. Embora o exame de sangue oculto nas fezes seja um meio eficaz de rastreamento na população, ele não tem sensibilidade suficiente para ser usado na investigação do paciente sintomático.

## Fatores de risco

### Fortes

#### idade mais avançada

- Entre os fatores de risco mais conhecidos para o câncer colorretal esporádico, o maior é a idade avançada. Aproximadamente 99% dos casos ocorrem em pessoas com mais de 40 anos e 85% em pessoas com mais de 60 anos.[5]

#### mutação do gene APC

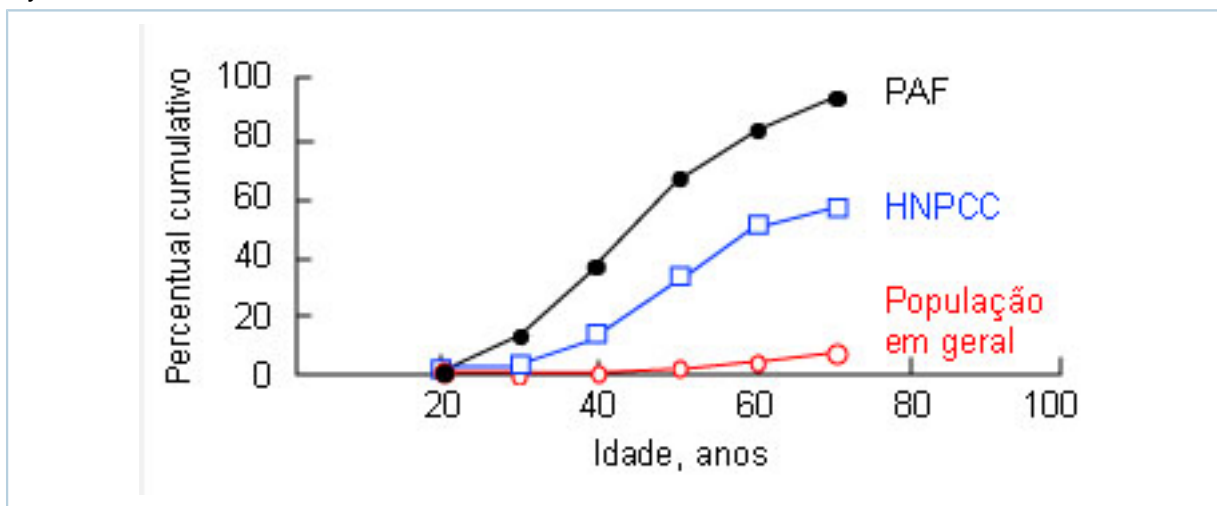
- Pressupõe-se que o gene da polipose adenomatosa do cólon (APC) normal regule indiretamente a transcrição de vários genes de proliferação celular críticos, por meio da interação com o fator de transcrição beta-catenina. A polipose adenomatosa familiar (PAF) e sua variante, a PAF atenuada (PAFA), são doenças autossômicas dominantes provocadas por uma mutação das linhas germinativas



no cromossomo 5q do gene APC. Os pacientes afetados desenvolvem centenas de milhares de pólipos adenomatosos até os 20 ou 30 anos e inevitavelmente desenvolvem câncer colorretal, a menos que se submetam à ressecção cirúrgica profilática. A forma atenuada está associada a uma menor quantidade de pólipos e os pacientes desenvolvem câncer em uma idade mais avançada.[23] Os pacientes afetados também apresentam risco de várias malignidades fora do cólon (gastroduodenais, da tireoide, do sistema nervoso central e hepatoblastoma infantil).

## síndrome de Lynch

- A síndrome de Lynch também foi associada ao câncer colorretal sem polipose hereditária (HNPCC). É uma síndrome autossômica dominante e representa aproximadamente 6% dos casos totais de câncer colorretal.[24] Ela é caracterizada por um risco elevado de evoluir para câncer colorretal em uma idade precoce (média de 44 anos) e um risco alto de malignidades fora do cólon, especialmente de câncer de endométrio.[24] Ela é provocada por uma mutação das linhas germinativas de um dos 6 genes de reparo de erro de pareamento de ácido desoxirribonucleico (DNA). Esses genes corrigem o desemparelhamento da base nucleotídica e pequenas inserções ou deleções que ocorrem durante a replicação do DNA. O reparo de erro de pareamento promove o desenvolvimento de adenomas e acelera a progressão de adenoma para carcinoma.[25] A instabilidade de microssatélite (alterações na extensão de sequências genômicas repetitivas simples) é a característica tecidual da síndrome de Lynch.



*Incidência cumulativa de câncer colorretal por idade em sujeitos com síndromes genéticas, comparada com a população geral (PAF = polipose adenomatosa familiar, HNPCC = câncer colorretal sem polipose hereditária)*  
 Winawer SW, Fletcher RH, Mille L, et al. AGA guidelines: colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997;112:594

## polipose associada ao MYH

- A polipose associada ao MYH (MAP) é uma forma recessiva de polipose causada por mutações em ambos os alelos do gene MUTYH. O produto da proteína do MUTYH é uma glicosilase envolvida no reparo de excisão de um DNA danificado. Os pacientes afetados desenvolvem normalmente de 10 a 100 pólipos aos 40 anos e apresentam um alto risco de desenvolverem câncer colorretal. Aproximadamente um terço dos pacientes com 15 a 100 pólipos apresentará mutações no gene MYH. Além disso, a MAP representa uma pequena porcentagem de pacientes com milhares de pólipos e sem PAF.



## **síndromes da polipose hamartomatosa**

- As síndromes da polipose hamartomatosa são caracterizadas por um supercrescimento de células nativas na área em que normalmente ocorrem. As alterações genéticas são responsáveis pelas síndromes hereditárias raras, pela polipose juvenil e pela síndrome de Peutz-Jeghers. Essa última é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por máculas melanocíticas nos lábios e na mucosa bucal, pólipos hamartomatosos gastrointestinais e um aumento do risco de cânceres gastrointestinais ou não.[26] O risco de esses pacientes evoluírem para cânceres colorretais ao longo da vida é estimado em 39% e pressupõe-se que seja decorrente de alterações adenomatosas dentro de hamartomas.[26]

## **doença inflamatória intestinal**

- Os pacientes com colite ulcerativa e a doença de Crohn têm um aumento do risco de câncer colorretal; o risco está relacionado à extensão e à duração da doença.[27] [28] Após 10 anos de colite ulcerativa extensa, o risco de câncer varia de 0.5% a 1% por ano. Há um risco igualmente maior de câncer colorretal em pacientes com doença de Crohn extensa.[29] Os pacientes com colite do lado esquerdo, mas sem proctite ou proctossigmoidite, têm um risco maior, mas não no mesmo grau que os pacientes com a doença extensa.[30] [31]

## **obesidade**

- A obesidade foi consistentemente associada ao câncer colorretal, com uma ligação mais forte em homens que em mulheres.[13] [14] [32] [33] O risco aumenta aproximadamente 60% em homens e 30% em mulheres com índice de massa corporal (IMC) de >28.5, se comparado a um IMC de <22.[34] O mecanismo para o risco elevado de câncer é desconhecido, mas pode estar relacionado ao aumento da secreção e da biodisponibilidade dos fatores de crescimento, da insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina do tipo I. Altos níveis de atividade física em pacientes obesos parecem proteger contra o risco maior de câncer colorretal.

## **Fracos**

### **acromegalia**

- Os pacientes com acromegalia têm um aumento de risco de câncer colorretal, apesar de haver dúvidas quanto à magnitude. Usando estudos de base populacional, estima-se que pessoas com acromegalia têm risco duas vezes maior de evoluir para câncer colorretal.[35]

### **atividade física limitada**

- Há uma relação inversa entre atividade física e câncer de cólon (sem envolvimento do reto), com uma redução de 50% em pessoas com os mais altos níveis de atividade.[36] [16]

### **ausência de fibras alimentares**

- As fibras alimentares têm, no máximo, um efeito protetor fraco contra o câncer colorretal. Muitos estudos foram realizados, mas produziram resultados controversos em muitos casos. Um estudo sugeriu que a ingestão duas vezes maior de fibra alimentar em populações com baixa ingestão reduziu em 40% o risco de câncer colorretal.[37]

# Anamnese e exame físico

## Principais fatores de diagnóstico

### presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco principais incluem a mutação do gene APC para polipose adenomatosa do cólon, a síndrome de Lynch (câncer colorretal sem polipose hereditária, HNPCC), polipose associada ao MYH, síndromes de polipose hamartomatosa, doença inflamatória intestinal e obesidade.

### idade mais avançada (comum)

- A incidência de câncer colorretal aumenta com a idade. Menos de 5% dos casos ocorrem em pacientes com menos de 44 anos, e a idade média do diagnóstico é de 71 anos.[5]

### sangramento retal (comum)

- O sangramento retal é geralmente provocado por doença benigna, mas é um sintoma comum em pacientes com câncer colorretal. Um estudo prospectivo de 10 anos em unidade básica de saúde evidenciou que um novo episódio de sangramento retal em pacientes com mais de 45 anos apresentou um valor preditivo positivo de câncer colorretal de 5.7%. [62]

### alteração no hábito intestinal (comum)

- A frequência aumentada ou fezes mais moles, particularmente combinado com sangramento retal, é comum em cânceres do lado esquerdo. Entretanto, uma alteração no hábito intestinal associada à frequência reduzida e fezes endurecidas tem um valor preditivo baixo de câncer colorretal.

### massa retal (comum)

- Há uma massa retal palpável em 40% a 80% dos pacientes com câncer retal.[63] [64] O exame de toque retal para avaliar o envolvimento do tumor da parede pélvica e a possibilidade de cirurgia não é confiável, sendo a avaliação realizada melhor com ressonância nuclear magnética (RNM) e a ultrassonografia endoscópica transretal.

### história familiar positiva (incomum)

- Para indivíduos com um parente de primeiro grau afetado, o risco relativo de evoluir para câncer colorretal é de 2.24. Ele aumenta para 3.97 com 2 parentes de primeiro grau afetados.[61] No entanto, apenas 10% a 20% dos pacientes têm história familiar de câncer colorretal.

### massa abdominal (incomum)

- O exame físico abdominal geralmente está normal. Ocasionalmente, um tumor ou uma massa é palpada, normalmente na doença avançada.

## Outros fatores de diagnóstico

### anemia (comum)

- Quase 90% dos pacientes com câncer de cólon do lado direito estão anêmicos no momento do diagnóstico.[65]

### sexo masculino (incomum)

- Até os 50 anos, homens e mulheres apresentam taxas similares de câncer de intestino, mas as taxas em homens mais velhos são mais altas.

### **dor abdominal (incomum)**

- Os pacientes com dor abdominal na ausência de outros sintomas gastrointestinais provavelmente não sofrem de câncer colorretal.

### **perda de peso e anorexia (incomum)**

- Associada à doença avançada.

### **distensão abdominal (incomum)**

- Doença avançada está associada à presença de ascite ou obstrução intestinal.

### **linfonodos palpáveis (incomum)**

- Indica doença avançada.

## **Exames diagnóstico**

### **Primeiros exames a serem solicitados**

<b>Exame</b>	<b>Resultado</b>
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conhecer o valor de Hb inicial do paciente para avaliar tratamentos futuros.</li> <li>• Entre 6% e 10% dos pacientes encaminhados para investigação com anemia ferropriva são diagnosticados com câncer colorretal.<sup>[43] [44]</sup> Quase 90% dos pacientes com câncer colorretal do lado direito estão anêmicos.<sup>[65]</sup></li> </ul>	<b>anemia</b>
<b>bioquímica hepática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conhecer o valor de Hb inicial do paciente para avaliar tratamentos futuros.</li> </ul>	<b>normal, mesmo quando apresentar metástases hepáticas</b>
<b>função renal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conhecer o valor de Hb inicial do paciente para avaliar tratamentos futuros.</li> </ul>	<b>normal, exceto se a doença pélvica avançada comprimir os ureteres</b>

Exame	Resultado
<b>colonoscopia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A colonoscopia requer um preparo completo do intestino, com laxantes orais, para garantir a visualização nítida de toda a mucosa.</li> <li>Várias biópsias são necessárias para confirmação histológica.</li> <li>Injeção de solução na submucosa (solução salina, coloide com ou sem adrenalina ou mesmo contraste) para levantar a mucosa só deve ser usada na ressecção endoscópica completa ou na polipectomia; ela não é, por si só, um teste diagnóstico de rotina. O não levantamento dos pólipos com injeção na submucosa pode ser uma indicação de invasão mais substancial e pode ser um sinal de neoplasia maligna subjacente.</li> <li>A colonoscopia é altamente dependente do operador. Taxas de conclusão (ou seja, a passagem do endoscópio pelo ceco) variam substancialmente e uma taxa de 90% é considerada aceitável, apesar de muitos indivíduos obterem taxas de 98%. A colonoscopia incompleta e um preparo inadequado do intestino são 2 das variáveis que contribuem para uma taxa de erro de 2% e 6% na colonoscopia do câncer colorretal.[48] Outros riscos do procedimento estão relacionados à sedação e à perfuração colônica (até 0.12%).[66] [67] Em estudos comparativos prospectivos, a colonoscopia convencional é tão aceitável para pacientes quanto a colonografia virtual e ambas são preferíveis ao enema de bário com duplo contraste.[68] [69]</li> </ul>	<b>lesão ulcerada ou exofítica da mucosa que pode estreitar o lúmen intestinal</b>
<b>enema de bário com duplo contraste</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O enema de bário com duplo contraste é um método bem tolerado e não requer sedação intravenosa. É necessário um preparo completo do intestino antes do teste e tem um índice de conclusão alto. Entretanto, em estudos comparativos prospectivos, os pacientes preferiram a colonoscopia convencional ou a colonografia por tomografia computadorizada (TC), em vez do enema de bário, para a visualização do cólon.</li> <li>As desvantagens incluem a dose de radiação envolvida e a precisão reduzida na presença de doença diverticular sigmoide. As complicações são raras e incluem perfurações colônicas (&lt;0.001%) e arritmias cardíacas, com uma taxa de mortalidade de 1 em 70,000.[70]</li> </ul>	<b>a lesão em massa no cólon e/ou como lesão característica em "maça mordida"</b>
<b>colonografia por TC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A colonografia por TC (colonografia virtual) fornece uma visualização endoluminal do cólon, similar à colonoscopia tradicional. Ela tem uma sensibilidade similar à colonoscopia convencional para detecção de câncer colorretal e não necessita de sedação, mas apresenta especificidade menor.[45] [71] [72]</li> <li>As melhorias técnicas com este método (material de contraste intravenoso [IV] e agentes de identificação oral-fecal) no futuro podem permitir a diferenciação entre fezes e lesões de massa, como pólipos e cânceres, e portanto evitar a necessidade de preparo intestinal prévio. No entanto, atualmente, um preparo mecânico completo do intestino, conforme exigido para uma colonoscopia, é necessário para a avaliação colonográfica por TC adequada.</li> <li>Considerado um teste mais sensível se comparado ao enema de bário.[46]</li> </ul>	<b>aparência semelhante à colonoscopia convencional, com uma lesão ulcerada exofítica da mucosa que pode estreitar o lúmen intestinal</b>

Exame	Resultado
<b>TC do tórax, abdome e pelve</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Todos os pacientes com câncer retal devem passar por estadiamento pré-operatório com TC de tórax, abdome e pelve para determinar a extensão local e distal da doença, guiar o tratamento e discutir o prognóstico. Aqueles com câncer de cólon passam por estadiamento adequado com TC do abdome e da pelve com uma radiografia torácica para avaliação do tórax. Em ambos os casos, os contrastes oral e intravenoso são necessários para melhor sensibilidade e especificidade.</li> <li>Os pacientes que chegam ao pronto-socorro com obstrução do intestino grosso devem se submeter a uma TC, se possível, para ajudar no manejo. Por exemplo, uma endoprótese colônica pode ser mais apropriada em caso de várias metástases hepáticas, sem alteração de prognóstico com a ressecção do tumor primário.</li> <li>A função principal da TC é detectar metástases a distância; é um método impreciso para avaliar a linfadenopatia maligna ou a profundidade da invasão do tumor dentro da parede intestinal.<sup>[73]</sup> Os pacientes com metástases hepáticas podem ser selecionados para ressecção com base nos segmentos do fígado envolvidos, na porcentagem do fígado envolvido e na ausência de envolvimento de grandes artérias ou veias.</li> </ul>	<b>espessamento da parede do cólon, linfonodos aumentados, metástases hepáticas, ascite, tumores secundários no pulmão</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) pélvica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O estadiamento preciso do câncer retal é essencial para selecionar pacientes que se submetem à cirurgia de preservação do esfíncter e para a identificação dos que se beneficiariam com o tratamento neoadjuvante. A RNM pélvica de alta resolução é usada no pré-operatório de pacientes com câncer retal para determinar a profundidade do tumor e visualizar o envolvimento dele na fáscia mesorretal (a margem de ressecção circunferencial). A RNM também avalia o envolvimento de linfonodos perirretais. A RNM tem uma boa precisão para a margem de ressecção circunferencial (MRC) e a categoria T.<sup>[53]</sup> <sup>[74]</sup></li> </ul>	<b>invasão do tumor na fáscia mesorretal</b>
<b>ultrassonografia endoscópica transretal (USTR)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A USTR é superior ao exame de TC para o estadiamento T clínico do câncer retal.<sup>[75]</sup> Ela é superior à RNM para diferenciação dos tumores T0, T1 e T2, mas a RNM é superior para tumores T3 versus T4 e avaliação dos linfonodos mesorretais. A melhor acurácia do estadiamento T pode identificar pacientes adequados para a excisão (tumores T1) local (transanal). Ela também identificará os pacientes que se beneficiariam da terapia neoadjuvante, mas que poderiam ter sido descartados em outras modalidades de aquisição de imagem.</li> </ul>	<b>os linfonodos perirretais aumentados no câncer retal indicam envolvimento maligno; a invasão da submucosa e a infiltração na camada muscular própria identificam um tumor T2 e a extensão do tumor para o espaço perirretal identifica um tumor T3</b>

Exame	Resultado
<b>biópsia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A grande maioria (98%) dos cânceres colorretais são oriundos de células epiteliais do cólon e são adenocarcinomas.</li> </ul>	<b>confirma o diagnóstico com aparências patológicas características; o grau da diferenciação do tumor (isto é, boa, moderada ou pouco diferenciada) também será informado</b>
<b>antígeno carcinoembrionário (CEA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os níveis de CEA devem ser medidos somente após a confirmação do diagnóstico de câncer colorretal. O CEA está elevado em somente 40% a 80% dos pacientes com câncer colorretal no diagnóstico, apresentando baixa sensibilidade para ser usado como uma ferramenta diagnóstica.[60] Ele também não é específico para câncer colorretal e várias doenças benignas podem provocar uma elevação do CEA.</li> <li>A utilidade clínica principal das mensurações de CEA é a detecção de recidiva de câncer colorretal após o tratamento cirúrgico (juntamente com os exames de imagem e a endoscopia) e a avaliação da resposta à quimioterapia.[76] [77]</li> </ul>	<b>elevado; a faixa normal do CEA em adultos não fumantes é de &lt;2.5 microgramas/L (&lt;2.5 nanogramas/mL) e para fumantes é de &lt;5.0 microgramas/L (&lt;5.0 nanogramas/mL); a faixa de referência pode variar entre os laboratórios dependendo do estudo</b>
<b>tomografia por emissão de pósitrons (PET)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>As PETs têm uma utilidade cada vez maior no câncer colorretal. As indicações específicas incluem a detecção de metástases extra-hepáticas em pacientes com suspeita inicial de doença metastática restrita somente ao fígado, que estavam sendo avaliados quanto à metastectomia cirúrgica.[54] [55] [56] As possíveis indicações futuras incluem a predição de resposta precoce em um ciclo de quimioterapia. Elas também são usadas para localizar a recorrência da doença em pacientes que apresentam investigação diagnóstica negativa com o uso convencional de exames de imagem, mas que têm sintomas ou aumento do antígeno carcinoembrionário (CEA), levantando a suspeita de recorrência.[58] Atualmente, ela não é usada no estadiamento inicial do câncer colorretal.</li> </ul>	<b>áreas focais de aumento de captação de 18-fluoro-2-desoxiglucose (FDG) detectam as alterações metabólicas de malignidade</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome do intestino irritável (SII)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Um diagnóstico clínico é baseado nos Critérios de Roma III que especificam a duração de, no mínimo 3 meses, com surgimento pelo menos 6 meses antes, de dor ou desconforto abdominal recorrente associado a 2 ou mais dos sintomas a seguir: melhora na dor abdominal ao evacuar, alteração na frequência das fezes, alteração na forma (aparência) das fezes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não há um teste diagnóstico específico para a SII.</li> <li>Os pacientes que atendem aos critérios clínicos de SII e que não apresentam características alarmantes têm uma probabilidade muito baixa de doença orgânica. A colonoscopia ou o exame de imagem do cólon é recomendado para pacientes com mais de 50 anos, devido à maior probabilidade pré-teste de câncer colorretal.<sup>[78]</sup></li> </ul>
<b>Colite ulcerativa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A idade média do surgimento da doença inflamatória intestinal (20 a 40 anos) é menor que no câncer colorretal. Os pacientes com doença inflamatória intestinal frequentemente apresentam diarreia aquosa. No entanto, pacientes com colite apresentam um risco maior de câncer colorretal e necessitam de colonoscopia com biópsia a cada 2 anos, e depois todos os anos após 8 anos do diagnóstico para detectar displasia pré-cancerosa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A colonoscopia mostrará envolvimento retal, envolvimento uniforme contínuo, perda dos contornos vasculares, eritema difuso, granularidade da mucosa, íleo terminal normal (ou íleíte "de refluxo" leve na pancolite).</li> </ul>
<b>Doença de Crohn</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A idade média do surgimento da doença inflamatória intestinal (20 a 40 anos) é menor que no câncer colorretal. Os pacientes com doença inflamatória intestinal frequentemente apresentam diarreia aquosa. Os pacientes com colite têm um maior risco de câncer colorretal e precisam de avaliação colonoscópica frequente com biópsia dependendo do padrão de sua doença.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A colonoscopia com intubação do íleo é o teste definitivo para diagnosticar a doença de Crohn e mostrará a inflamação da mucosa e úlceras superficiais profundas distintas localizadas transversal e longitudinalmente, criando um aspecto pavimentoso. As lesões são descontínuas, com áreas intermitentes de intestino de aspecto normal (lesões descontínuas e segmentares [skip lesions]).</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Hemorroidas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Provoca sangramento retal vermelho vivo separado das fezes. Não há desconforto abdominal ou dor, hábitos intestinais alterados ou perda de peso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomenda-se colonoscopia ou exame de imagem do cólon para pacientes com sintomas abdominais, além de sangramento retal, e aqueles com mais de 50 anos. Também é recomendada para pacientes nos quais a avaliação proctológica clínica falhou na detecção de uma fonte anal de sangramento.</li> </ul>
<b>Fissura anal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor intensa ao evacuar. Sangue geralmente aparece no papel higiênico. Não há desconforto abdominal ou dor, hábitos intestinais alterados ou perda de peso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomenda-se colonoscopia ou exame de imagem do cólon para pacientes com sintomas abdominais, além de sangramento retal, e aqueles com mais de 50 anos.</li> </ul>
<b>Doença diverticular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A estenose diverticular ou uma massa inflamatória pode ser clinicamente semelhante ao câncer colorretal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geralmente, o exame de imagem por tomografia computadorizada (TC) fará a diferenciação. A colonoscopia é indicada para avaliar a estenose, mas pode ser contraindicada em pacientes com uma condição inflamatória aguda.</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

A ressecção cirúrgica do câncer colorretal localizado é a base do tratamento curativo. A cirurgia deverá ser evitada quando os riscos forem maiores que os potenciais benefícios, como quando o paciente não está em condições de saúde para se submeter a uma cirurgia de grande porte ou está em um estágio avançado da doença (estádio IV) em que a ressecção pode não fazer diferença na sobrevida ou na qualidade de vida.

Antes da cirurgia, os pacientes que necessitam de estoma devem ser avaliados por um enfermeiro especializado em estoma para garantir o tempo adequado de preparação e ajuste do dispositivo. Além de ressecções paliativas (por exemplo, em caso de obstrução), o objetivo da cirurgia é a ressecção curativa com base nas margens de ressecção não afetadas, tanto macroscopicamente quanto histologicamente.

Além de cada vez mais utilizada em casos de câncer de cólon, a cirurgia laparoscópica está se tornando o padrão ouro para esse tipo de câncer. Os benefícios da ressecção laparoscópica realizada por um cirurgião treinado incluem dor pós-operatória reduzida, menor tempo de internação e período de recuperação mais curto, em comparação com a cirurgia por via aberta convencional. O tempo para a recorrência do tumor e a sobrevida são similares em ambas as técnicas cirúrgicas.[\[97\]](#) [\[98\]](#) [\[99\]](#) [\[100\]](#)

Cada vez mais, utiliza-se o “fast-track cirúrgico”, incorporando os princípios do programa Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). Isso demonstrou uma redução geral nas complicações e na duração da internação após a cirurgia colorretal.[\[101\]](#) [\[102\]](#) Além disso, há uma evidência maior de que os desfechos são melhores em unidades cirúrgicas que realizam um alto volume de procedimentos.[\[103\]](#)

O tratamento do câncer retal (classificado como qualquer câncer cuja margem distal seja observada a até 15 cm da margem anal usando um sigmoidoscópio rígido) é diferente do empregado no câncer de cólon. O tratamento cirúrgico do câncer retal varia de acordo com o estágio e a localização do câncer. A excisão total mesorretal é o procedimento cirúrgico de padrão internacional para o câncer retal inferior. A excisão mesorretal com a dissecação do linfonodo lateral é o procedimento padrão no Japão. Dados publicados sugerem que há uma morbidade cirúrgica em curto prazo com essa abordagem, mas o estudo não relatou os dados de desfecho.[\[104\]](#)

Ressecções retais laparoscópicas têm vantagens semelhantes a ressecções de cólon laparoscópicas, e não têm mostrado desvantagem com relação a desfechos oncológicos,[\[105\]](#) [\[106\]](#) [\[107\]](#) [\[108\]](#) [\[109\]](#) embora na prática ressecções retais sejam mais tecnicamente exigentes em comparação a ressecções de cólon. Contudo, em um estudo, as ressecções retais laparoscópicas não atenderam aos critérios para serem consideradas não inferiores à cirurgia por via aberta com relação a desfechos patológicos.[\[110\]](#) Os autores concluíram que seus resultados não dão suporte ao uso de ressecção laparoscópica em pacientes com câncer retal em estágio II e III.

Vem aumentando o interesse em ressecções retais robóticas. Um estudo de 2014 analisou a literatura existente relacionada a desfechos em curto e longo prazo das ressecções retais robóticas para câncer.[\[111\]](#) Em geral, estudos mostraram que a abordagem robótica resulta em menos conversões em cirurgia por via aberta e tempo cirúrgico semelhante ao da abordagem laparoscópica. Os desfechos oncológicos foram semelhantes entre as duas abordagens. A abordagem robótica é mais cara, e muitos grupos acham que a pequena vantagem no tempo cirúrgico e na taxa de conversão não compensam o custo adicional.

### Câncer retal em estágio I (T1 e T2)

Alguns cânceres retais em estágio inicial podem ser removidos por ressecção transanal do tumor (RTAT) para cânceres na parte baixa do reto ou por microcirurgia endoscópica transanal (MET) ou cirurgia

minimamente invasiva transanal. A excisão local do câncer retal pode ser apropriada em cânceres de baixo risco que atendam aos seguintes critérios:

- <3 cm de diâmetro
- Envolve <30% da circunferência do intestino
- Histologia com diferenciação moderada ou boa
- Localizado (T1, N0, M0).

Para um câncer conhecido, uma abordagem transanal deve, idealmente, abranger a espessura total. No entanto, há muitas técnicas publicadas relatando de tudo, desde uma excisão de espessura parcial à mucosectomia (dependendo da profundidade de invasão da mucosa), e até mesmo aqueles que incluem uma amostra do mesorreto. Contraindicações padrões de uma excisão local incluem:

- >3 cm de diâmetro
- Diferenciação ruim
- Invasão linfocascular ou perineural
- Invasão do complexo do esfíncter anal.

Um ensaio comparativo prospectivo de excisão por MET comparada à cirurgia radical evidenciou uma menor morbidade, recorrência local similar e taxas de sobrevida semelhantes à ressecção radical, mas o estudo não tinha números suficientes para chegar a conclusões definitivas.[112] [113] Uma metanálise dos dados disponíveis sugere que a MET apresenta menos complicações, porém uma recorrência local mais alta se comparada com a cirurgia padrão; nenhuma técnica demonstrou vantagem em relação à sobrevida.[114] Pode ser necessária cirurgia definitiva ou radioterapia após a ressecção local se as margens de ressecção forem positivas, se a patologia revelar estágio pT2 ou se o tumor for de grau pT1, mas com características histológicas desfavoráveis. No entanto, a estratégia de segurança nesses casos é a cirurgia definitiva (ressecção anterior baixa ou abdominoperineal).

Os tumores T1 sem indicação para ressecção local e os tumores T2 no terço superior do reto são tratados com ressecção anterior, preservação do esfíncter e anastomose colorretal. Em tumores no terço médio e inferior do reto que não respondem à excisão local, a excisão é possível com ressecção anterior baixa (RAB) e anastomose coloanal, em alguns casos com uma bolsa colônica ou coloplastia para melhorar a função. Essa anastomose tão baixa é geralmente desfuncionalizada com uma ileostomia temporária, que reduz a incidência de vazamento anastomótico.[115]

A ressecção abdominoperineal (RAP) será necessária se o tumor invadir o assoalho pélvico, o complexo do esfíncter ou o canal anal. A RAP envolve a colostomia permanente.

## Câncer retal em estágio II a III

Em muitos centros, o tratamento de pacientes com câncer retal em estágio clínico II e III consiste em radioterapia pré-operatória com quimiorradioterapia à base de fluoropirimidina, seguida por uma ressecção anterior baixa (RAB) com preservação de esfíncter ou RAP, dependendo da localização do tumor em relação aos esfíncteres anais.

A quimiorradioterapia neoadjuvante nos EUA inclui radiação de 50.4 Gy ao longo de 5 semanas com quimioterapia concomitante à base de fluoropirimidina, e é baseada principalmente nos resultados do German Rectal Cancer Study Group Trial. Outros estudos demonstraram resultados semelhantes, com menor recorrência local, mas sobrevida livre da doença e de longo prazo entre quimiorradioterapia

adjuvante e neoadjuvante semelhantes. Considerando-se que a função pós-operatória do paciente melhora com radiação pré-operatória, bem como a tolerância do tratamento, este é o padrão de cuidados para cânceres retais de estágio II e III nos EUA.

A adição da quimioterapia com fluoropirimidina no esquema pré-operatório reduz a recorrência local,[116] mas não melhora a sobrevida[117] e tem efeito negativo nas dimensões da qualidade de vida[118] A adição de oxaliplatina aos cronogramas de quimiorradioterapia não proporcionou vantagem em desfechos em curto prazo em 1 entre 3 estudos.[119] [120] [121] No entanto, ela aumentou as complicações, resultando em reduções de dose e interrupções do tratamento.[122] [123] Uma metanálise de 6 estudos demonstrou que a adição de quimioterapia à radiação neoadjuvante reduziu a recorrência local, mas aumentou a toxicidade, sem nenhuma diferença na preservação do esfíncter ou na sobrevida global.[124] Atualmente, nos EUA, o padrão de cuidados para tratamento neoadjuvante de câncer retal em estágio II ou III inclui quimioterapia concomitante.

Em muitos países fora dos EUA, a radiação neoadjuvante de ciclo curto tornou-se o padrão de cuidados para cânceres retais em estágio clínico II e III. Isso envolve 25 Gy de radiação fornecida em 5 frações ao longo de 1 semana. Quando comparada à quimiorradioterapia de ciclo longo tradicional, a taxa de resposta patológica completa é menor após a radiação de ciclo curto, mas os desfechos em longo prazo parecem semelhantes.[125] [126] [127] [128] Geralmente é usada para lesões menores, não volumosas, com ausência de extensão ou invasão na fáscia própria do mesorreto. A principal vantagem dessa estratégia é que a ileostomia pode ser evitada e o período de tratamento é reduzido significativamente.

Em alguns centros, o tratamento neoadjuvante pré-operatório é oferecido seletivamente, dependendo do nível do tumor e da distância para ressecção. O critério para a seleção apropriada é fornecido nas diretrizes clínicas do National Institute for Health and Care Excellence sobre câncer colorretal.[129]

Quando a radioterapia ou quimiorradioterapia é administrada, o benefício da quimioterapia adicional adjuvante pós-operatória com fluoropirimidina não é confirmado e é um assunto para debate.[130] [131] [132] Quando a radioterapia pré-operatória ou a quimiorradioterapia não é administrada, o tratamento adjuvante combinado pode ser iniciado no período pós-operatório, caso sejam encontradas características histopatológicas adversas, e o mais cedo possível em pacientes que necessitaram de ressecção abdominoperineal.[133] A radioterapia pós-operatória como uma única modalidade é obsoleta.

## Câncer retal de estágio IV com metástases ressecáveis

Aproximadamente 15% a 25% dos pacientes com câncer colorretal apresentam metástases sincrônicas no fígado, no pulmão e no peritônio. A ressecção das metástases pulmonares ou hepáticas com margens livres de tumor altera o prognóstico. As taxas de sobrevida de cinco anos após a ressecção de metástases de câncer colorretal são de aproximadamente 50%, se comparadas à sobrevida de 0% em pacientes que não se submetem à cirurgia.[134] A ressecção das metástases hepáticas não deve ser realizada na presença de doença irresssecável em locais extra-hepáticos. Os critérios para determinar a possibilidade de ressecção estão evoluindo e não se restringem somente ao número, ao tamanho, às margens de ressecção e à localização das lesões hepáticas, porém refletem a probabilidade de se obter os resultados da cirurgia R0 com preservação de, no mínimo, 30% da função hepática, mantendo a vascularidade e a drenagem biliar adequadas.

As alternativas para um paciente com metástase hepática possivelmente ressecável são a ressecção em etapas ou sincrônica de metástases hepáticas e do tumor primário com quimioterapia pós-operatória com ou sem radioterapia pélvica (dependendo do estadiamento T e N do tumor); ou quimioterapia pré-operatória isolada ou quimiorradioterapia seguida por ressecção em etapas ou sincrônicas das

metástases hepáticas e do tumor retal com tratamento adjuvante pós-operatório, dependendo do estadiamento T ou N do tumor retal. A primeira opção pode ser mais apropriada em pacientes com doença metastática nitidamente ressecável e a última em um paciente com doença irresssecável inicialmente ou limítrofe.[135]

## Câncer de cólon em estágio I a III

Em pacientes sem metástases, o tratamento primário é a colectomia com remoção em bloco dos linfonodos regionais. A extensão da colectomia depende da ressecção da parte do cólon e da arcada arterial que contém os linfonodos regionais. A ressecção e o exame físico de, no mínimo, 12 linfonodos são necessários para possibilitar o estadiamento preciso. [136] [137] Uma obstrução por câncer pode ser tratada por ressecção com derivação temporária ou, raramente, em circunstâncias bem específicas, com inserção de endoprótese endoscópica provisória seguida de ressecção.

Os pacientes com doença em estágio III devem se submeter à quimioterapia adjuvante.[138] Estudos iniciais que avaliam a terapia pós-operatória com fluoruracila e ácido folínico indicam um benefício de sobrevida global livre de progressão na observação, mas a adição de oxaliplatina à fluoruracila e ao ácido folínico em pacientes com doença em estágio III produz um claro benefício de sobrevida de 6 e 10 anos.[139] [140] [141] Além disso, a combinação de fluoruracila e ácido folínico associado a oxaliplatina (FOLFOX) demonstra eficácia equivalente à capecitabina associada a oxaliplatina (CAPEOX ou XELOX), semelhante a quadros metastáticos.[91] Apesar de mostrar atividade em quadros metastáticos, irinotecano, bevacizumabe e cetuximabe não mostraram melhora significativa na sobrevida global ou livre da doença quando administrados no contexto adjuvante e, portanto, não devem ser usados.[142] [143] [144] [145] [146] Embora não tenha sido avaliado no contexto adjuvante, o panitumomabe não é recomendado devido à ausência de eficácia do cetuximabe no contexto adjuvante. Quando a terapia adjuvante é administrada, ela deve ser iniciada em até 8 semanas após a cirurgia.[147] Uma metanálise mostrou que um atraso de 4 semanas para iniciar a quimioterapia adjuvante está associado a uma diminuição significativa na sobrevida livre da doença e na sobrevida global.[148] A terapia adjuvante é administrada ao longo de 6 meses, e não há função aparente para terapia subsequente na ausência de recorrência da doença.

Embora seja recomendável que todos os pacientes em boas condições clínicas com adenocarcinoma de cólon em estágio III recebam quimioterapia adjuvante, o papel da quimioterapia adjuvante em pacientes em estágio II não está claro. Entretanto, análises de subgrupos sugerem que pacientes com doença potencialmente de alto risco em estágio II também se beneficiam da terapia adjuvante, embora em menor escala.[139] A American Society of Clinical Oncology conclui que o seu uso pode ser justificado em pacientes com doença de alto risco em estágio II, incluindo os pacientes com linfonodos de amostragem inadequada (<12 nodos), lesões T4, perfuração ou histologia com pouca diferenciação.[149] A National Comprehensive Cancer Network também sugere que a invasão linfovascular e perineural representa características de alto risco, e os pacientes com essas características podem se beneficiar da quimioterapia adjuvante. A quimioterapia adjuvante para pacientes em estágio II é semelhante a fluoruracila, ácido folínico e oxaliplatina ou capecitabina e oxaliplatina recomendados em pacientes em estágio III, exceto em pacientes acima dos 70 anos de idade com doença em estágio II, quando há controvérsia sobre o benefício da adição de oxaliplatina para esses pacientes.[150] [151] Ao contrário dos pacientes de alto risco, pacientes com cânceres de cólon em estágio II que demonstram altos níveis de instabilidade de microssatélite (IMS alta) ou reparo de erro de pareamento defeituoso (MMRd) têm um prognóstico favorável em geral e podem ter sobrevida global adversa se tratados com quimioterapia adjuvante.[152]

## Câncer de cólon de estágio IV com metástases ressecáveis

O manejo de pacientes com metástases ressecáveis segue princípios similares em pacientes com câncer retal e metástases ressecáveis, tanto no cronograma da cirurgia em relação à quimioterapia quanto nos esquemas de quimioterapia ideais.

## Câncer colorretal de estágio IV com metástases irressecáveis ou clinicamente inoperáveis

Nessa situação, o tratamento é parte de uma abordagem paliativa em vez de curativa, na qual as metas do tratamento são o prolongamento da sobrevida global e a manutenção da qualidade de vida. Embora a terapia sistêmica seja a base do tratamento, podem ser utilizados mecanismos alternativos para terapia direcionada ao fígado, como ablação por micro-ondas, infusão da artéria hepática, quimioembolização transarterial ou radioembolização, embora sejam limitados os dados controlados randomizados que avaliam o impacto geral.<sup>[153] [154] [155]</sup> Em pacientes com câncer retal, podem ser necessários tratamentos adicionais direcionados ao tumor primário, com o objetivo de controlar os sintomas. Esses tratamentos incluem a colocação de stent endoscópico para a obstrução por tumor, radioterapia, recanalização a laser, colostomia com bypass ou ressecção cirúrgica do tumor primário, caso o paciente esteja em boas condições clínicas. As estimativas de sobrevida em pacientes com doença disseminada que recebem os melhores cuidados de suporte são de aproximadamente 6 meses. O uso de fluoruracila/ácido folínico pode aumentar a sobrevida em cerca de 10 a 12 meses, enquanto fluoruracila/ácido folínico associado a oxaliplatina e irinotecano associado a fluoruracila/ácido folínico podem aumentar a sobrevida em 20 a 21 meses.<sup>[156] [157]</sup> A adição de um agente biológico a essa base prolonga a sobrevida em aproximadamente 27 a 33 meses.<sup>[158]</sup>

A maioria dos pacientes submetidos à terapia sistêmica para câncer colorretal irressecável de estágio IV precisará de tratamento à base de quimioterapia com 2 medicamentos e um agente biológico. A base da quimioterapia é geralmente fluoruracila/ácido folínico com oxaliplatina (FOLFOX ou FLOX) ou irinotecano (FOLFIRI). A capecitabina pode ser substituída por fluoruracila/ácido folínico com a mesma eficácia de quando usada em combinação com oxaliplatina,<sup>[159] [160]</sup> mas os eventos adversos observados em ensaios clínicos da capecitabina e do irinotecano impossibilitam essa combinação.<sup>[156]</sup> Há duas classes principais de agentes biológicos usadas no tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático: inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e antagonistas do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). O bevacizumabe é um inibidor do VEGF-A que mostra benefício quando combinado a esquemas contendo oxaliplatina e irinotecano na primeira linha e nas linhas subsequentes de terapia, incluindo quando o bevacizumabe é continuado após a progressão em um esquema contendo bevacizumabe.<sup>[161] [162] [163] [164]</sup> Dois outros inibidores do VEGF, aflibercepte e ramucirumabe, estão aprovados para uso em combinação com FOLFIRI após a progressão em um esquema contendo oxaliplatina, com ou sem bevacizumabe.<sup>[165] [166]</sup> Por último, o regorafenibe é um inibidor multiquinase oral com propriedades anti-VEGF que demonstrou melhora na sobrevida global como agente único, em comparação ao placebo, após a progressão em todas as linhas da terapia.<sup>[167]</sup> Existem dois inibidores do EGFR aprovados para uso em pacientes com câncer colorretal metastático – cetuximabe e panitumomabe. Embora os estudos iniciais desses inibidores do EGFR tenham sido realizados em uma população não selecionada, análises retrospectivas mostraram que o benefício desses medicamentos limitou-se aos pacientes sem mutação KRAS no exon 2.<sup>[168] [169]</sup> Análises adicionais sugeriram que o benefício é mais limitado àqueles pacientes sem mutação KRAS ou NRAS no exon 2, 3 ou 4.<sup>[170] [171] [172]</sup> Na população NRAS e KRAS de tipos selvagens, cetuximabe e panitumomabe podem ser usados em combinação com esquemas contendo oxaliplatina e irinotecano



na primeira ou nas linhas subsequentes de terapia, e como agentes únicos após a progressão em pelo menos uma linha de terapia sistêmica.[168] [170] [171] [172] [173]

Estudos mostram que um paciente pode ser tratado com um esquema contendo oxaliplatina ou irinotecano com bevacizumabe ou cetuximabe sem nenhuma diferença significativa na sobrevida global ou livre de progressão.[158] [174]

Além disso, a combinação de fluoruracila, ácido folínico, oxaliplatina e irinotecano (FOLFOXIRI) com bevacizumabe demonstrou gerar uma sobrevida livre de progressão melhorada sem uma sobrevida global estatisticamente significativa em comparação ao FOLFIRI e ao bevacizumabe no contexto de primeira linha. Entretanto, essa combinação está associada a toxicidade significativa, sendo reservada somente para os pacientes em melhores condições clínicas.[175] Mais comumente nos EUA, a terapia de primeira linha para pacientes com câncer colorretal metastático consiste em FOLFOX ou CAPEOX bevacizumabe. A duração da terapia depende da tolerabilidade, mas estudos dão suporte ao uso de uma estratégia de manutenção (fluoruracila/ácido folínico ou capecitabina e bevacizumabe) após 6 a 8 ciclos de FOLFOX ou CAPEOX com bevacizumabe, com uma nova adição de oxaliplatina no período de progressão.[176] [177] Como alternativa, terapia de dose completa e terapia de manutenção não demonstraram ser superiores à terapia de dose completa seguida por interrupções do tratamento.[178] [179] [180]

No período de progressão em um esquema contendo oxaliplatina e bevacizumabe, se o paciente continuar tendo uma capacidade funcional preservada, ele pode passar para FOLFIRI e bevacizumabe; como alternativa, o bevacizumabe pode ser substituído por aflibercepte ou ramucirumabe, ou cetuximabe ou panitumomabe, se o paciente for KRAS e NRAS de tipos selvagens. Esse tratamento é mantido até a progressão, seja com manutenção ou interrupções do tratamento conforme indicado acima. Na progressão, o paciente pode ser considerado para uma terapia anti-EGFR, se ainda não tiver recebido, ou regorafenibe.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )		
câncer retal, adequado para cirurgia		
■ <b>estádio I, baixo risco</b> ( <b>&lt;3 cm; &lt;30% de</b> <b>circunferência do</b> <b>intestino; diferenciação</b> <b>boa ou moderada;</b> <b>localizado)</b>	<b>1a</b>	<b>excisão local ou radical</b>
■ <b>estádio I, alto risco (não</b> <b>atende aos critérios de</b> <b>baixo risco)</b>	<b>1a</b>	<b>ressecção radical</b>
	<b>adjunto</b>	<b>radioterapia pré-operatória ± quimioterapia</b>



Agudo ( resumo )		
■ estágio II - III	1a	ressecção radical
	mais	quimiorradioterapia pré-operatória
	mais	quimioterapia pós-operatória
■ estágio IV	1a	ressecção cirúrgica
	mais	quimiorradioterapia
câncer retal, não adequado para cirurgia		
■ estágio I - IV	1a	quimioterapia
	adjunto	anticorpos monoclonais
	adjunto	colocação de stent
	2a	esquema de quimioterapia alternativo
	adjunto	colocação de stent
câncer de cólon, adequado para cirurgia		
■ estágio I - III	1a	ressecção cirúrgica
	mais	quimioterapia pós-operatória
■ estágio IV	1a	ressecção cirúrgica após quimioterapia pré-operatória
	mais	quimioterapia pré-operatória
	adjunto	anticorpos monoclonais
	1a	ressecção cirúrgica imediata
	mais	quimioterapia pós-operatória
	mais	anticorpos monoclonais
câncer de cólon, não adequado para cirurgia		
■ estágio I - IV	1a	quimioterapia
	mais	anticorpos monoclonais
	adjunto	colocação de stent
	2a	esquema de quimioterapia alternativo
	adjunto	colocação de stent

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### câncer retal, adequado para cirurgia

- **estádio I, baixo risco (<3 cm; <30% de circunferência do intestino; diferenciação boa ou moderada; localizado)**

1a

#### **excisão local ou radical**

- » Os tumores em estágio I são T1-2, N0, M0.
- » Como consequência da natureza localizada dos tumores T1 sem comprometimento dos linfonodos, os pacientes podem ser elegíveis para remoção local completa, embora eles devam ser orientados quanto às taxas mais elevadas de recorrência em comparação com a excisão radical.<sup>[181]</sup> Em geral, pacientes com tumores T2 não devem ser submetidos a excisão local. Se esses tumores forem removidos localmente, será necessário tratamento adicional com quimiorradioterapia.<sup>[182]</sup> É bastante reconhecido que a ressecção local de tumores de estágio I não oferece linfonodos para inspeção patológica. Também é bastante reconhecido que a taxa de metástases ocultas nos linfonodos aumenta com o aumento do estágio T. Por exemplo, a taxa de metástases nos linfonodos nas lesões T1 é de cerca de 10%, aumentando para 20% com tumores T2. Isso deve ser discutido com pacientes antes da cirurgia ao ponderar as opções.
- » Durante a ressecção radical (ressecção anterior), a preservação do esfíncter é uma opção que oferece o risco mais baixo de recorrência para cânceres retais iniciais e mais avançados. Ela permite a inspeção patológica do mesorreto e, se os linfonodos forem de fato negativos, isso evidencia a necessidade de quimioterapia e radiação adicionais. A discussão de ressecção radical para cânceres retais de estágio inicial torna-se mais complicada quando o tumor é de baixo risco e a ressecção radical impossibilita a preservação do esfíncter e requer ressecção abdominoperineal com colostomia permanente.
- » A adição de quimioterapia e radiação diminui a taxa de recorrência local para cânceres retais iniciais com excisão local, sendo obrigatória quando a decisão é excisar localmente um tumor T2. Os dados relacionados à adição de

## Agudo

quimioterapia e radiação a tumores T1 com excisão local são mais controversos.

» O fator limitante para a excisão transanal usando instrumentos convencionais é o acesso, geralmente restrito a 8 cm distal do reto (ressecção transanal do reto [RTAR]).

» A microcirurgia endoscópica transanal (MET) permite uma melhor exposição e acesso a lesões no reto proximal, em comparação com as abordagens convencionais, ao usar um dispositivo que insufla o reto com dióxido de carbono, mantém a distensão e permite a sucção e a irrigação de água. A margem de excisão ao redor do tumor é marcada com cautério, a lesão é retirada e a ferida operatória suturada. Nenhum tratamento adicional será necessário se as margens da excisão estiverem sem sinal da doença no espécime removido com grau patológico T1 (pT1) e não houver características desfavoráveis (pouca diferenciação, invasão linfocelular). Uma metanálise dos dados disponíveis sugere que a MET apresenta menos complicações, porém uma recorrência local mais alta se comparada com a cirurgia padrão; nenhuma técnica demonstrou vantagem em relação à sobrevida.<sup>[114]</sup>

» A cirurgia minimamente invasiva transanal é um procedimento que preserva o órgão, realizado inteiramente por meio da abertura natural do corpo. Essa recuperação sem cicatrizes permite um retorno rápido à função normal do intestino em comparação com a MET ou ressecção transanal do tumor (RTAT).<sup>[183]</sup>  
<sup>[184]</sup>

■ **estádio I, alto risco (não atende aos critérios de baixo risco)**

**1a**

### **ressecção radical**

» Os tumores em estágio I são T1-2, N0, M0.

» Os pacientes com câncer retal que não atendem aos requisitos para excisão local isoladamente devem ser tratados com uma ressecção transabdominal e preservação do esfíncter, se possível.

» Os tumores no terço superior do reto são removidos por ressecção anterior alta, na qual o reto e o mesorreto são removidos até 5 cm abaixo do tumor e é realizada uma anastomose colorretal.

» Os tumores no terço médio e inferior necessitam de ressecção anterior baixa, na qual o reto e o mesorreto são removidos com uma excisão total mesorretal, na qual ocorre

## Agudo

a remoção cirúrgica de todo o envelope dos tecidos moles perirretais. Uma anastomose coloanal é realizada, em alguns casos com uma bolsa colônica ou coloplastia para melhorar a função. Essa anastomose tão baixa é geralmente desfuncionalizada com uma ileostomia temporária, que reduz a incidência de vazamento anastomótico e a necessidade de cirurgia de emergência após uma ressecção eletiva.<sup>[115]</sup>

» A ressecção abdominoperineal com colostomia permanente será necessária se o tumor invadir o assoalho pélvico, o complexo do esfíncter ou o canal anal.

» Tumores T2N0 baixos são considerados de alto risco para recorrência local. Se for realizada uma ressecção transanal, a quimiorradioterapia adjuvante também deverá ser realizada.<sup>[182]</sup>

### adjunto **radioterapia pré-operatória ± quimioterapia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A radioterapia pré-operatória de ciclo tradicional inclui 50.4 Gy de radiação administrada ao longo de 5 semanas.

» A radioterapia pré-operatória de ciclo curto reduz as taxas de recorrência local no câncer retal operável, mas pode prejudicar a cicatrização da ferida operatória e aumentar a taxa de incontinência fecal e disfunção sexual.<sup>[149]</sup> É mais usada na Europa que na América do Norte. O esquema de fracionamento usado é de 25 Gy em 5 frações, ao longo de 1 semana, com a cirurgia agendada para 10 dias após a fração final.

» Nos EUA, o padrão de cuidados é administrar quimioterapia concomitante à base de fluoruracila (associada a ácido folínico) ou capecitabina. Esse esquema reduz as taxas de recorrência local e apresenta menos complicações que o tratamento pós-operatório.

### ■ **estádio II - III**

#### **1a**

### **ressecção radical**

» Os tumores em estágio II-III variam de T3-4, N0, M0 para qualquer T, N1-2, M0.

» A ressecção cirúrgica é realizada 6 a 10 semanas após a conclusão do tratamento neoadjuvante. Os pacientes devem ser tratados com ressecção anterior baixa ou ressecção abdominoperineal, dependendo do local do tumor em relação aos esfíncteres anais, com preservação do esfíncter, se possível.

## Agudo

» Para lesões no terço superior do reto, uma ressecção anterior alta, seguida por uma anastomose colorretal, é o tratamento de primeira escolha. As lesões nos terços médio e inferior do reto requerem a ressecção anterior baixa, usando a excisão total mesorretal e anastomose coloanal, com uma bolsa colônica ou coloplastia para melhorar a função. Uma anastomose baixa requer uma ileostomia para disfunção temporária. A ressecção abdominoperineal será necessária se o tumor invadir o assoalho pélvico, o complexo do esfíncter ou o canal anal.

mais

### quimiorradioterapia pré-operatória

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» fluorouracil  
-e-  
» ácido folínico

OU

» capecitabina

» Os desfechos em longo prazo em relação à sobrevida em pacientes com linfonodos positivos são melhores com um ciclo curto de radioterapia (5 x 5 Gy), mas com complicações de toxicidade e um maior risco de malignidades.[125] A radioterapia e a quimiorradioterapia pré-operatória de ciclo curto foram diretamente comparadas e os desfechos precoces parecem similares.[126] [127] [128]

» A adição da quimioterapia com fluoropirimidina no esquema pré-operatório reduz a recorrência local,[116] mas não melhora a sobrevida[117] e tem efeito negativo na qualidade de vida.[118] A adição de oxaliplatina aos cronogramas de quimiorradioterapia proporcionou alguma vantagem em desfechos em curto prazo somente em alguns estudos.[119] [120] [121] [122] [123]

» Em alguns centros, o tratamento neoadjuvante pré-operatório é oferecido seletivamente, dependendo do nível do tumor e da distância para ressecção. O critério para a seleção apropriada é fornecido nas diretrizes clínicas do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sobre câncer colorretal.[129]

» Quando se administra radioterapia ou quimiorradioterapia, o benefício da quimioterapia

## Agudo

adicional adjuvante pós-operatória com fluoropirimidina não é confirmado e é um assunto para debate.<sup>[130] [131] [132]</sup> Quando não se administra radioterapia pré-operatória ou quimiorradioterapia, o tratamento adjuvante combinado pode ser iniciado no período pós-operatório, caso sejam encontradas características histopatológicas adversas, e o mais cedo possível em pacientes que necessitaram de ressecção abdominoperineal.<sup>[133]</sup> A radioterapia pós-operatória como uma única modalidade é obsoleta.

» Siga as diretrizes dos protocolos locais de quimiorradioterapia para dosagem.

**mais**

### quimioterapia pós-operatória

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» fluorouracil  
-e-  
» ácido folínico

**OU**

» oxaliplatina  
-e-  
» ácido folínico  
-e-  
» fluorouracil

**OU**

» capecitabina

**OU**

» capecitabina  
-e-  
» oxaliplatina

» Nenhum estudo demonstrou conclusivamente que a quimioterapia adjuvante melhora o desfecho em pacientes que se submeteram à quimiorradioterapia pré-operatória. Entretanto, com base principalmente em dados retrospectivos e no benefício da quimioterapia adjuvante no câncer de cólon, as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network recomendam quimioterapia pós-operatória para todos os pacientes que se submetem à terapia pré-operatória, independentemente do estágio patológico do espécime removido.<sup>[185]</sup>

## Agudo

### estádio IV

#### 1a

» As opções incluem fluoruracila associada a ácido folínico, FOLFOX (oxaliplatina, ácido folínico e fluoruracila) e capecitabina com ou sem oxaliplatina. O uso de FOLFOX e capecitabina (com ou sem oxaliplatina) baseia-se na extrapolação de dados de estudos de câncer de cólon e, como no câncer de cólon, o esquema contendo oxaliplatina é a opção preferida para terapia adjuvante no câncer retal.

» Siga as diretrizes do protocolo local de oncologia para dosagem.

#### ressecção cirúrgica

» Os tumores em estágio IV são qualquer T, qualquer N, M1.

» Pacientes com câncer retal metastático potencialmente ressecável geralmente recebem uma combinação de quimioterapia combinada sistêmica, quimiorradioterapia para o tumor primário e cirurgia nas lesões primárias e metastáticas. A sequência ideal desses tratamentos não é determinada.

» Em geral, é aceitável iniciar com quimioterapia combinada sistêmica. A próxima etapa pode ser quimiorradioterapia para a lesão primária e ressecção concomitante do tumor primário e das lesões metastáticas. Entretanto, com mais frequência, uma ressecção em etapas será realizada: a lesão metastática é removida seguida de quimiorradioterapia para o tumor primário; em seguida, ressecção do tumor primário ou quimiorradioterapia para o tumor primário, seguida por ressecção do tumor primário, seguida por ressecção da lesão metastática. Como alternativa, quimiorradioterapia para o local primário da doença pode ocorrer no pós-operatório. Além disso, quimioterapia combinada sistêmica geralmente também é administrada no pós-operatório.

#### mais

#### quimiorradioterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As opções de quimioterapia sistêmica incluem fluoruracila ± ácido folínico, capecitabina, FOLFOX (à base de oxaliplatina, ácido folínico e fluoruracila), FOLFIRI (à base de irinotecano, ácido folínico e fluoruracila) ou CapeOX (à base de oxaliplatina e capecitabina). A função desses esquemas de quimioterapia combinada não foi amplamente testada na abordagem neoadjuvante ou adjuvante no



## Agudo

câncer retal metastático ressecável, mas eles são recomendados nas diretrizes do National Institute for Health and Care Excellence (NICE).[186]

» Conforme concluído em um painel de especialistas, um esquema de fluoruracila/ácido folínico isolado raramente foi apropriado e deve ser fornecido em combinação com a oxaliplatina (esquema FOLFOX) ou irinotecano (esquema FOLFIRI), com ou sem bevacizumabe, por 4 a 6 meses.[178]

» FOLFOX, FOLFIRI e CapeOX podem ser intensificadas com a adição de bevacizumabe, um anticorpo monoclonal contra o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), ou cetuximabe ou panitumomabe, ambos os quais são anticorpos monoclonais direcionados contra o receptor do fator de crescimento epidérmico que são eficazes em pacientes cujos tumores não hospedam uma mutação KRAS ou NRAS nos exons 2, 3 e 4. Geralmente, a combinação de quimioterapia e quimiorradioterapia pré e pós-operatória deve totalizar 6 meses de terapia, e a sequência na qual a terapia é empregada depende do paciente.

### câncer retal, não adequado para cirurgia

#### ■ estágio I - IV

1a

#### quimioterapia

##### Opções primárias

» oxaliplatina  
-e-  
» fluorouracil  
-e-  
» ácido folínico

OU

» irinotecano  
-e-  
» fluorouracil  
-e-  
» ácido folínico

OU

» capecitabina  
-e-  
» oxaliplatina

OU

## Agudo

» fluorouracil  
-e-  
» ácido folínico

**OU**

» capecitabina

» Os tumores de estágio I são T1-2, N0, M0; os tumores de estágio II-III são T3-4, N0, M0 para qualquer T, qualquer N1-2, M0. Os tumores em estágio IV são qualquer T, qualquer N, M1.

» Como quimioterapia de primeira linha, a FOLFOX (oxaliplatina, ácido folínico e fluoruracila) e a FOLFIRI (irinotecano, ácido folínico e fluoruracila) apresentam eficácia similar. A FOLFIRI pode ser a escolha, caso haja neuropatia preexistente, devido à neurotoxicidade da oxaliplatina. As diretrizes da NCCN também recomendam a substituição de fluoruracila/ácido folínico por capecitabina e oxaliplatina (CapeOX). As combinações de uma base de fluoropirimidina (fluoruracila ou capecitabina) associada a oxaliplatina ou irinotecano mostram substancialmente mais atividade que a fluoropirimidina como agente único, além de poderem ser administradas em pacientes idosos.<sup>[187]</sup>

» Em pacientes que não estão aptos para a terapia intensiva, fluoruracila/ácido folínico ou capecitabina podem ser opções apropriadas.

» A utilização de quimioterapia intermitente ou contínua ainda permanece controversa.<sup>[178]</sup>  
<sup>[188]</sup>

» Consulte os protocolos locais da especialidade para diretrizes sobre dosagens.

### adjunto anticorpos monoclonais

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» bevacizumabe

#### Opções secundárias

» cetuximabe

**OU**

» panitumomabe

## Agudo

» A adição do bevacizumabe a esses esquemas aumenta a taxa de resposta do tumor, aumenta o tempo até progressão e prolonga a sobrevida em 2 a 6 meses.[189] [163]

» Vários estudos investigaram o papel do cetuximabe ou panitumomabe de primeira linha (inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico [EGFR]) com irinotecano ou oxaliplatina em combinação com uma fluoropirimidina. Os estudos indicam que pacientes com os genes KRAS ou NRAS de tipos selvagens (por exemplo, sem mutação KRAS ou NRAS nos exons 2, 3 e 4) apresentam vantagem em relação ao cetuximabe ou panitumomabe, mas os resultados até agora são conflitantes e variam conforme o paciente tenha se submetido à quimioterapia combinada com irinotecano ou oxaliplatina.[190]

» No entanto, outros estudos indicam que um inibidor do EGFR (cetuximabe ou panitumomabe) ou bevacizumabe pode ser combinado com um esquema contendo oxaliplatina ou irinotecano com eficácia semelhante no contexto de primeira linha.[158]

» Os inibidores do EGFR ficarão ativos somente nos cânceres colorretais KRAS ou NRAS de tipos selvagens, e isso deve ser avaliado sempre antes do início do tratamento com panitumomabe ou cetuximabe. Esses marcadores não são relevantes para o bevacizumabe.[191]

» No Reino Unido, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) concluiu que o bevacizumabe não tem boa relação custo/benefício se combinado com a quimioterapia como tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático,[186] mas que o cetuximabe pode ser custo-efetivo em esquemas terapêuticos de primeira linha.[192]

» Consulte os protocolos locais da especialidade para diretrizes sobre dosagens.

### adjunto

#### colocação de stent

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A colocação de stent pode ser apropriada para alguns pacientes com tumores obstrutivos do reto.

### 2a

#### esquema de quimioterapia alternativo

##### Opções primárias

## Agudo

» irinotecano  
-e-  
» ácido folínico  
-e-  
» fluorouracil

OU

» irinotecano  
-e-  
» ácido folínico  
-e-  
» fluorouracil

--E--

» bevacizumabe  
-ou-  
» aflibercepte  
-ou-  
» ramucirumab  
-ou-  
» cetuximabe  
-ou-  
» panitumomabe

OU

» cetuximabe

OU

» panitumomabe

OU

» oxaliplatina  
-e-  
» ácido folínico  
-e-  
» fluorouracil

OU

» oxaliplatina  
-e-  
» ácido folínico  
-e-  
» fluorouracil

--E--

» bevacizumabe  
-ou-  
» cetuximabe  
-ou-  
» panitumomabe

## Agudo

OU

» oxaliplatina  
-e-  
» capecitabina

OU

» oxaliplatina  
-e-  
» capecitabina

--E--

» bevacizumabe  
-ou-  
» cetuximabe  
-ou-  
» panitumomabe

» Os tumores de estágio I são T1-2, N0, M0; os tumores de estágio II-III são T3-4, N0, M0 para qualquer T, qualquer N1-2, M0. Os tumores em estágio IV são qualquer T, qualquer N, M1.

» Em pacientes considerados não adequados para cirurgia, não é possível determinar o estágio preciso do tumor. Por isso, todo o tratamento é apropriadamente paliativo, com a possibilidade de endoprótese para tumores obstrutivos.

» As opções de tratamento para pacientes que apresentam a evolução da doença na terapia inicial com um esquema à base de FOLFOX ou CapeOX incluem FOLFIRI com ou sem bevacizumabe, aflibercepte ou ramucirumabe em todos os pacientes, ou, em pacientes KRAS e NRAS de tipos selvagens, cetuximabe ou panitumomabe isolado ou em combinação com FOLFIRI.[193] [194] Aflibercepte ou ramucirumabe pode ser usado em vez de bevacizumabe em combinação com um esquema contendo irinotecano se a terapia inicial tiver sido um esquema contendo oxaliplatina.

» FOLFOX ou CapeOX com ou sem bevacizumabe podem ser consideradas em um paciente tratado inicialmente com um esquema à base de FOLFIRI mesmo que o bevacizumabe tenha sido usado na primeira linha. Para pacientes com genes KRAS ou NRAS de tipos selvagens, pode-se considerar também FOLFOX ou CapeOx em combinação com cetuximabe ou panitumomabe, ou cetuximabe ou panitumomabe de agente único.[185]

## Agudo

adjunto

» Consulte os protocolos locais da especialidade para diretrizes sobre dosagens.

### colocação de stent

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A colocação de stent pode ser apropriada para alguns pacientes com tumores obstrutivos do reto.

## câncer de cólon, adequado para cirurgia

■ estágio I - III

1a

### ressecção cirúrgica

» Os tumores de estágio I são T1-2, N0, M0; os tumores de estágio II-III são T3-4, N0, M0 para qualquer T, qualquer N1-2, M0.

» Em pacientes com câncer de cólon sem metástases, o tratamento primário consiste em ressecção segmentar. A obstrução cólica maligna pode ser tratada com ressecção segmentar e anastomose imediata, se for tecnicamente viável, ou com inserção de endoprótese colônica com endoscopia associada a ressecção cirúrgica semieletiva.

mais

### quimioterapia pós-operatória

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» fluorouracil  
-e-  
» ácido folínico  
-e-  
» oxaliplatina

OU

» capecitabina  
-e-  
» oxaliplatina

» Os pacientes com doença em estágio III devem se submeter à quimioterapia.[138] Ensaios clínicos controlados mostram sobrevida melhorada em pacientes com câncer de cólon em estágio III (T1-4, N1-2, M0) tratados com quimioterapia adjuvante.[139] O risco de toxicidade decorrente da quimioterapia pode aumentar em pacientes mais velhos e naqueles com doença coexistente significativa, e as decisões relacionadas à terapia adjuvante devem se basear em avaliação e discussão



## Agudo

individuais. A quimioterapia adjuvante deve ser iniciada em até 8 semanas após a cirurgia.[147] Uma metanálise mostrou que um atraso de 4 semanas para iniciar a quimioterapia adjuvante está associado a uma diminuição significativa na sobrevida livre da doença e na sobrevida global.[148] Fluoruracila/ácido folínico associado a oxaliplatina (FOLFOX) e capecitabina associada a oxaliplatina (CapeOx) são equivalentes em eficácia.[91]

» Os pacientes com doença potencialmente de alto risco em estágio II também se beneficiam, embora em menor escala, da quimioterapia adjuvante.[139] A American Society of Clinical Oncology conclui que a quimioterapia adjuvante pode ser justificada em pacientes com doença de alto risco em estágio II, incluindo os pacientes com linfonodos de amostragem inadequada (<12), lesões T4, perfuração ou histologia com pouca diferenciação.[149]

» As diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) também indicam que a invasão linfovascular e perineural representa característica de alto risco e, portanto, esses pacientes também podem se beneficiar da terapia adjuvante.

» Há controvérsias sobre se os pacientes com doença em estágio II e aqueles acima de 70 anos se beneficiam da adição da oxaliplatina.[150] [151] Nenhum dos agentes "alvo" (por exemplo, cetuximabe, bevacizumabe, panitumomabe) ou irinotecano mostrou eficácia no contexto de adjuvante para câncer de cólon; portanto, não devem ser usados.[143] [144] [145] [142] [146]

» Pacientes com lesões de estágio II e características prognósticas favoráveis, como proteína de reparo de erro de pareamento deficiente ou microssatélite alto por imuno-histoquímica, potencialmente têm desfechos adversos com a quimioterapia adjuvante e, portanto, não devem receber terapia pós-operatória.[152]

» Consulte os protocolos locais da especialidade para diretrizes sobre dosagens.

### ■ estágio IV

#### 1a

#### **ressecção cirúrgica após quimioterapia pré-operatória**

» Os tumores em estágio IV são qualquer T, qualquer N, M1.

» Após a quimioterapia pré-operatória, é realizada uma colectomia em etapas ou

## Agudo

sincrônica, além da ressecção da doença metastática. Em alguns centros, a colectomia é realizada antes da quimioterapia e da ressecção de metástases.

**mais**

### quimioterapia pré-operatória

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» oxaliplatina  
-e-  
» ácido folínico  
-e-  
» fluorouracil

**OU**

» irinotecano  
-e-  
» ácido folínico  
-e-  
» fluorouracil

**OU**

» oxaliplatina  
-e-  
» capecitabina

» A quimioterapia pré-operatória inclui a FOLFOX (oxaliplatina, ácido folínico e fluoruracila), a FOLFIRI (irinotecano, ácido folínico e fluoruracila) ou a CapeOX (oxaliplatina e capecitabina), fornecida com ou sem o bevacizumabe.

» Consulte os protocolos locais da especialidade para diretrizes sobre dosagens.

**adjunto**

### anticorpos monoclonais

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» bevacizumabe

#### Opções secundárias

» cetuximabe

**OU**

» panitumomabe

## Agudo

» O bevacizumabe tem propriedades antiangiogênicas, altera a vasculatura para melhorar a disponibilidade de agentes quimioterápicos para as células cancerosas e pode inibir diretamente o crescimento dependente do fator de crescimento endotelial vascular dessas células.

» Cetuximabe e panitumomabe são anticorpos direcionados contra o receptor do fator de crescimento epidérmico e são efetivos quando combinados com esquemas contendo irinotecano ou oxaliplatina na primeira linha em pacientes cujos tumores não têm mutação KRAS ou NRAS nos exons 2, 3 ou 4. Isso deve sempre ser avaliado antes de iniciar o tratamento com panitumomabe ou cetuximabe. Esses marcadores não são relevantes para o bevacizumabe.[191]

» Consulte os protocolos locais da especialidade para diretrizes sobre dosagens.

### 1a **ressecção cirúrgica imediata**

» Os tumores em estágio IV são qualquer T, qualquer N, M1.

» A cirurgia imediata, em vez do tratamento neoadjuvante seguido pela ressecção, pode ser a abordagem mais apropriada em pacientes de baixo risco (cl clinicamente aptos, 4 ou menos lesões, envolvimento unilobar ou bilobar) com câncer de cólon e metástases hepáticas ou pulmonares.[195]

### mais **quimioterapia pós-operatória**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» ácido folínico

-e-

» fluorouracil

OU

» capecitabina

OU

» oxaliplatina

-e-

» ácido folínico

-e-

» fluorouracil

## Agudo

OU

» irinotecano  
-e-  
» ácido folínico  
-e-  
» fluorouracil

OU

» oxaliplatina  
-e-  
» capecitabina

» A quimioterapia pós-operatória, com fluoruracila, capecitabina, FOLFOX (oxaliplatina, ácido folínico e fluoruracila), FOLFIRI (irinotecano, ácido folínico e fluoruracila) ou a CapeOX (oxaliplatina e capecitabina), é administrada por 4 a 6 meses no pós-operatório.

» Consulte os protocolos locais da especialidade para diretrizes sobre dosagens.

mais

**anticorpos monoclonais**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» bevacizumabe

**Opções secundárias**

» cetuximabe

OU

» panitumomabe

» O bevacizumabe tem propriedades antiangiogênicas, altera a vasculatura para melhorar a disponibilidade de agentes quimioterápicos para as células cancerosas e pode inibir diretamente o crescimento dependente do fator de crescimento endotelial vascular dessas células.

» Cetuximabe e panitumomabe são anticorpos direcionados contra o receptor do fator de crescimento epidérmico e são efetivos quando combinados com esquemas contendo irinotecano ou oxaliplatina na primeira linha em pacientes cujos tumores não têm mutação KRAS ou NRAS nos exons 2, 3 ou 4. Isso deve sempre ser avaliado antes de iniciar o tratamento com panitumomabe ou

## Agudo

cetuximabe.[172] [196] [170] Esses marcadores não são relevantes para o bevacizumabe.[191]

» Consulte os protocolos locais da especialidade para diretrizes sobre dosagens.

### câncer de cólon, não adequado para cirurgia

#### ■ estágio I - IV

1a

#### quimioterapia

##### Opções primárias

» oxaliplatina  
-e-  
» ácido folínico  
-e-  
» fluorouracil

OU

» irinotecano  
-e-  
» ácido folínico  
-e-  
» fluorouracil

OU

» capecitabina  
-e-  
» oxaliplatina

OU

» fluorouracil  
-e-  
» ácido folínico

OU

» capecitabina

» Os tumores de estágio I são T1-2, N0, M0; os tumores de estágio II-III são T3-4, N0, M0 para qualquer T, qualquer N1-2, M0. Os tumores em estágio IV são qualquer T, qualquer N, M1.

» Como quimioterapia de primeira linha, a FOLFOX (oxaliplatina, ácido folínico e fluoruracila) e a FOLFIRI (irinotecano, ácido folínico e fluoruracila) apresentam eficácia similar. A FOLFIRI pode ser a escolha, caso haja neuropatia preexistente, devido à neurotoxicidade da oxaliplatina. As diretrizes da NCCN também recomendam a substituição

## Agudo

de fluoruracila/ácido folínico por capecitabina (CapeOX). As combinações de uma base de fluoropirimidina (fluoruracila ou capecitabina) associada a oxaliplatina e uma combinação de fluoruracila/ácido folínico associado a irinotecano mostram substancialmente mais atividade que a fluoropirimidina como agente único, além de poderem ser administradas em pacientes idosos.[187]

» Em pacientes que não estão aptos para a terapia intensiva, fluoruracila/ácido folínico ou capecitabina podem ser opções apropriadas.

» A utilização de quimioterapia intermitente ou contínua ainda permanece controversa.[178] [188]

### mais anticorpos monoclonais

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» bevacizumabe

#### Opções secundárias

» cetuximabe

#### OU

» panitumomabe

» A adição do bevacizumabe a esses esquemas aumenta a taxa de resposta do tumor, aumenta o tempo até progressão e prolonga a sobrevivência em 2 a 6 meses.[189] [163]

» Cetuximabe e panitumomabe são anticorpos direcionados contra o receptor do fator de crescimento epidérmico e são efetivos quando combinados com esquemas contendo irinotecano ou oxaliplatina na primeira linha em pacientes cujos tumores não têm mutação KRAS ou NRAS nos exons 2, 3 ou 4. Isso deve sempre ser avaliado antes de iniciar o tratamento com panitumomabe ou cetuximabe.[172] [196] [170] Esses marcadores não são relevantes para o bevacizumabe.[191]

» No Reino Unido, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) concluiu que o bevacizumabe não tem boa relação custo/benefício se combinado com a quimioterapia como tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático,[186] mas



## Agudo

que o cetuximabe pode ser custo-efetivo em esquemas terapêuticos de primeira linha.<sup>[192]</sup>

» Consulte os protocolos locais da especialidade para diretrizes sobre dosagens.

### adjunto

#### colocação de stent

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A colocação de stent pode ser apropriada para alguns pacientes com tumores obstrutivos do cólon sigmoide.

### 2a

#### esquema de quimioterapia alternativo

##### Opções primárias

» irinotecano

-e-

» ácido folínico

-e-

» fluorouracil

#### OU

» irinotecano

-e-

» ácido folínico

-e-

» fluorouracil

#### --E--

» bevacizumabe

-ou-

» aflibercepte

-ou-

» ramucirumab

-ou-

» cetuximabe

-ou-

» panitumomabe

#### OU

» cetuximabe

#### OU

» panitumomabe

#### OU

» oxaliplatina

-e-

» ácido folínico

-e-

» fluorouracil

## Agudo

OU

» oxaliplatina

-e-

» ácido folínico

-e-

» fluorouracil

--E--

» bevacizumabe

-ou-

» cetuximabe

-ou-

» panitumomabe

OU

» oxaliplatina

-e-

» capecitabina

OU

» oxaliplatina

-e-

» capecitabina

--E--

» bevacizumabe

-ou-

» cetuximabe

-ou-

» panitumomabe

» Os tumores de estágio I são T1-2, N0, M0; os tumores de estágio II-III são T3-4, N0, M0 para qualquer T, qualquer N1-2, M0. Os tumores em estágio IV são qualquer T, qualquer N, M1.

» Em pacientes considerados não adequados para cirurgia, não é possível determinar o estágio preciso do tumor. Por isso, todo o tratamento é apropriadamente paliativo, com a possibilidade de endoprótese para tumores obstrutivos.

» As opções de tratamento para pacientes que apresentarem evolução da doença na terapia inicial com um esquema à base de FOLFOX ou CapeOX incluem FOLFIRI com ou sem bevacizumabe, aflibercepte ou ramucirumabe em todos os pacientes, ou, em pacientes KRAS e NRAS de tipos selvagens, cetuximabe ou panitumomabe isolado ou em combinação com FOLFIRI.[193] [194] [170] [172]

## Agudo

» FOLFOX ou CapeOX com ou sem bevacizumabe podem ser consideradas em um paciente tratado inicialmente com um esquema à base de FOLFIRI mesmo que o bevacizumabe tenha sido usado na primeira linha. Em pacientes com genes KRAS ou NRAS de tipos selvagens, FOLFOX ou CapeOx em combinação com cetuximabe ou panitumomabe, ou cetuximabe ou panitumomabe de agente único, também podem ser considerados em pacientes que tenham sido tratados inicialmente com um esquema à base de FOLFIRI.<sup>[185]</sup>

» Consulte os protocolos locais da especialidade para diretrizes sobre dosagens.

### adjunto

#### colocação de stent

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A colocação de stent pode ser apropriada para alguns pacientes com tumores obstrutivos do cólon sigmoide.

## Novidades

### Trifluridina/tipiracila

Trifluridina/tipiracila (também conhecida como TAS-102) é um medicamento de combinação oral contendo trifluridina, um análogo de ácido nucleico à base de timidina que atua como componente citotóxico do medicamento, e tipiracila, um inibidor da timidina fosforilase que previne a ruptura rápida da trifluridina. Em um estudo de fase III randomizado e controlado por placebo, foi demonstrado que o uso de trifluridina/tipiracila leva a um aumento de 1.6 mês na sobrevida global em pacientes que tiveram progressão em pelo menos dois esquemas de quimioterapia prévia.<sup>[197]</sup> Isso resultou na aprovação da trifluridina/tipiracila em pacientes com câncer colorretal metastático que receberam fluoropirimidina, oxaliplatina, irinotecano, pelo menos um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e um inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) se a estenose da artéria renal (EAR) for do tipo selvagem.

### Microesferas radiomarcadas

Esferas vazias, geralmente feitas de proteínas biodegradáveis preenchidas com ítrio-90, são usadas em um procedimento radiológico intervencionista conhecido como radioterapia interna seletiva ou radioembolização, que direciona altas doses de radiação para metástases hepáticas irressecáveis. Cinco estudos sobre câncer colorretal apresentaram resultados mistos. Enquanto alguns demonstraram benefício de sobrevida livre de progressão e benefício de sobrevida global, outros não demonstraram qualquer progressão da doença ou sobrevida global.<sup>[198] [199] [200] [201] [202]</sup> Mais ensaios clínicos sobre câncer colorretal estão em andamento.<sup>[198]</sup>

### Inibidores de checkpoints anti-PD1

O pembrolizumabe e o nivolumabe são inibidores de checkpoints anti-PD1. Eles agem bloqueando as vias que causam a tolerância do tumor.<sup>[203]</sup> O pembrolizumabe e o nivolumabe receberam rápida aprovação da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para tratamento de pacientes com tumores sólidos metastáticos ou irressecáveis identificados como tendo um biomarcador denominado como alto para instabilidade de microssatélite (MSI-H) ou deficiente em reparo de erro de pareamento (dMMR).<sup>[204]</sup> Essas aprovações são únicas, já que elas marcam o momento em que a FDA aprovou pela primeira vez tratamentos de câncer baseados na presença de um biomarcador de tumor em vez da localização do tumor no corpo. Ensaios de fases I e II sobre a eficácia do pembrolizumabe e do nivolumabe para o câncer colorretal estão atualmente em andamento.<sup>[205] [206] [207] [208] [209]</sup>

## Recomendações

### Monitoramento

O acompanhamento de pacientes com cânceres de cólon e retal tratados é similar. O objetivo do acompanhamento é monitorar a presença de complicações relacionadas ao tratamento, detectar recorrências no local primário, detectar e remover pólipos colorretais metacrônicos e monitorar metástases potencialmente ressecáveis em pacientes aptos.

As diretrizes da National Comprehensive Cancer Network recomendam a revisão clínica do paciente a cada 3 a 6 meses nos primeiros 2 anos e, em seguida, anualmente nos 5 anos posteriores ao tratamento.<sup>[185] [215] [216] [217] [218]</sup> No caso de cânceres de estágio I, uma colonoscopia deve ser realizada em 1 ano após a cirurgia, repetida em 3 anos e depois novamente em 5 anos. No caso de cânceres de estágio II e III, recomenda-se uma combinação de história e exame físico, antígeno carcinoembrionário, exame de imagem por tomografia computadorizada (TC) e colonoscopia em intervalos variados.<sup>[185] [215] [216] [217] [218]</sup>

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>supressão da medula óssea durante a quimioterapia</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
Neutropenia, trombocitopenia e anemia podem se manifestar com os agentes quimioterápicos usados no tratamento do câncer colorretal. O manejo é a interrupção temporária do medicamento e o tratamento de suporte, até que haja recuperação da função da medula óssea.		
<b>hepatotoxicidade associada à oxaliplatina</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
O aumento nas enzimas hepáticas séricas é comum durante o tratamento. Raramente, há evidência de doença hepática veno-oclusiva que se manifesta como evidência de hipertensão portal ou anormalidades persistentes na bioquímica hepática.		
<b>sintomas gastrointestinais associados à quimioterapia (diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal)</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
Ocorre comumente com agentes quimioterápicos. O manejo é sintomático, com loperamida, antieméticos e analgesia.		
<b>alopécia associada à quimioterapia</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
Efeito adverso da quimioterapia.		
<b>erupção cutânea associada ao cetuximabe</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
A erupção cutânea acneiforme é muito comum e ocorre especialmente na face e na parte superior do tronco. Frequentemente, a melhora ocorre com a continuação do tratamento e é reversível. Ela está associada a uma maior probabilidade de resposta ao tratamento e não depende do status do K-RAS.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>incontinência fecal associada à radioterapia</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
Evacuação diarreica, urgência e incontinência fecal são comuns após a radioterapia para câncer retal.		
<b>disfunção da bexiga após a excisão retal</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
A disfunção da bexiga ocorre como resultado de danos aos nervos pélvicos durante a cirurgia de câncer retal. Os sintomas podem incluir urgência, incontinência e retenção urinária. O cateterismo urinário pode ser ocasionalmente necessário para aliviar a retenção urinária.		
<b>disfunção erétil após a excisão retal</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
A disfunção erétil pode decorrer de dano no nervo pélvico.		
<b>síndrome de ressecção anterior baixa após ressecção anterior</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
A síndrome de ressecção anterior baixa inclui sintomas como incontinência ou urgência fecal e dificuldades de esvaziamento, que podem ocorrer após uma ressecção retal baixa.		
<b>fibrose pulmonar associada à oxaliplatina</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
A fibrose pulmonar ocorre em <1% dos pacientes e se manifesta com tosse seca, dispneia, crepitações basais e infiltrados pulmonares na radiografia torácica ou na tomografia computadorizada (TC) do tórax.		
<b>neuropatia associada à oxaliplatina</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>A neurotoxicidade é um efeito adverso comum da oxaliplatina, que geralmente se manifesta como neuropatia periférica. Há 2 formas: aguda e crônica. A forma aguda se manifesta em &gt;90% dos pacientes e pode começar durante ou logo após as primeiras infusões. Os sintomas consistem em parestesias e disestesias das mãos e pés, além da região perioral, e podem ser exacerbados pelo frio. É autolimitado.</p> <p>A forma crônica é uma neuropatia sensorial axonal cumulativa e pode ser dose limitante. A neuropatia é reversível na maior parte dos pacientes, após a interrupção do tratamento. Nenhuma intervenção mostrou definitivamente prevenir a neurotoxicidade.</p>		

## Prognóstico

Tem havido um aumento comprovado na sobrevida de pacientes com câncer colorretal. Essa melhora é atribuída à técnica cirúrgica, ao maior uso de terapia neoadjuvante e adjuvante e ao rastreamento de indivíduos assintomáticos.

O desfecho do câncer colorretal depende do estágio no diagnóstico. Aproximadamente metade dos pacientes com sintomas apresenta a doença local avançada (estádio III) ou metastática (estádio IV) no momento do diagnóstico.<sup>[80] [81] [210]</sup> Por outro lado, os cânceres detectados por rastreamento estão

geralmente em um estágio mais inicial (principalmente estágio I a II).<sup>[80] [81]</sup> As taxas de sobrevida do câncer retal também variam de acordo com o país. Dentro da Europa, as taxas de sobrevida de 5 anos para câncer de cólon são menores no Reino Unido, na Dinamarca e nos países da Europa Oriental, se comparadas com a média europeia de aproximadamente 50%.<sup>[211]</sup> A análise de dados da EURO CARE sugere que a sobrevida inferior no Reino Unido seja decorrente de diagnóstico e manifestação da doença em um estágio avançado, em vez do tratamento inadequado em um estágio similar.<sup>[212]</sup>

De modo geral, as taxas de sobrevida de 5 anos para câncer colorretal são de 93% a 97% para a doença em estágio I, 72% a 85% em estágio II, de 44% a 83% (dependendo do envolvimento de linfonodos) em estágio III e <8% em estágio IV.<sup>[213] [214]</sup>



# Diretrizes de diagnóstico

## Europa

### Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2017

### Bowel cancer screening

**Publicado por:** Public Health England

**Última publicação em:**  
2017

### Quantitative faecal immunochemical tests to guide referral for colorectal cancer in primary care

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2017

### Suspected cancer: recognition and referral

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2017

### Diagnosis and management of colorectal cancer: a national clinical guideline

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2016

### Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2014

### Familial risk-colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2013

### Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2013

### European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition: colonoscopic surveillance following adenoma removal

**Publicado por:** International Agency for Research on Cancer, Health Programme of the European Union

**Última publicação em:**  
2012

### Brain metastases

**Publicado por:** European Federation of Neurological Societies

**Última publicação em:**  
2011

## Europa

### Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups

**Publicado por:** British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland

**Última publicação em:** 2010

### Guidelines for the management of colorectal cancer, 3rd ed

**Publicado por:** Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland

**Última publicação em:** 2007

## América do Norte

### NCCN clinical practice guidelines in oncology: colorectal cancer screening

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:** 2017

### NCCN clinical practice guidelines in oncology: genetic/familial high-risk assessment: colorectal

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:** 2017

### Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement

**Publicado por:** US Preventive Services Task Force

**Última publicação em:** 2016

### Bowel preparation before colonoscopy

**Publicado por:** American Society for Gastrointestinal Endoscopy

**Última publicação em:** 2015

### The role of endoscopy in the patient with lower GI bleeding

**Publicado por:** American Society for Gastrointestinal Endoscopy

**Última publicação em:** 2014

### Practice parameters for the management of rectal cancer (revised)

**Publicado por:** American Society of Colon and Rectal Surgeons

**Última publicação em:** 2013

### Screening for colorectal cancer: a guidance statement from the American College of Physicians

**Publicado por:** American College of Physicians

**Última publicação em:** 2012

### Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008

**Publicado por:** American Cancer Society; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer; American College of Radiology

**Última publicação em:** 2008

## América do Norte

### Practice parameter for the detection of colorectal neoplasms: an interim report (revised)

**Publicado por:** American Society of Colon and Rectal Surgeons

**Última publicação em:**  
2006

### ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer

**Publicado por:** American Society of Clinical Oncology

**Última publicação em:**  
2006

### Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability

**Publicado por:** National Cancer Institute

**Última publicação em:**  
2004

### AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing

**Publicado por:** American Gastroenterology Association

**Última publicação em:**  
2001

## Diretrizes de tratamento

### Europa

### Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2017

### ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2016

### Diagnosis and management of colorectal cancer: a national clinical guideline

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2016

### Guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer

**Publicado por:** The Spanish Society of Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2015

## Europa

### Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2014

### Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy (including review of TA142)

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2014

### Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for treatment

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2014

### Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2013

### Familial risk-colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2013

### Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2012

### Microwave ablation for the treatment of metastases in the liver

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Evidence

**Última publicação em:**  
2011

### Brain metastases

**Publicado por:** European Federation of Neurological Societies

**Última publicação em:**  
2011

### Primary colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2010

### Radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2009

## Europa

### Cetuximab for the first line treatment of metastatic colorectal cancer

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2009

### Guidelines for the management of colorectal cancer, 3rd ed

**Publicado por:** Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland

**Última publicação em:**  
2007

### Laparoscopic surgery for colorectal cancer

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2006

### Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases

**Publicado por:** British Society of Gastroenterology

**Última publicação em:**  
2006

### Capecitabine and oxaliplatin in the adjuvant treatment of stage III (Dukes' C) colon cancer

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2006

### Clinical effectiveness and cost-effectiveness of laparoscopic surgery for colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluation

**Publicado por:** Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme

**Última publicação em:**  
2006

### The clinical and cost-effectiveness of oxaliplatin and capecitabine for the adjuvant treatment of colon cancer: systematic review and economic evaluation

**Publicado por:** Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme

**Última publicação em:**  
2006

## América do Norte

### NCCN clinical practice guidelines in oncology: rectal cancer

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2017

### NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2017

### Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection

**Publicado por:** American College of Gastroenterology

**Última publicação em:**  
2016

## América do Norte

### Bowel preparation before colonoscopy

**Publicado por:** American Society for Gastrointestinal Endoscopy

**Última publicação em:**  
2015

### Practice guideline for the surveillance of patients after curative treatment of colon and rectal cancer

**Publicado por:** American Society of Colon and Rectal Surgeons

**Última publicação em:**  
2015

### Colorectal cancer survivorship care guidelines

**Publicado por:** American Cancer Society

**Última publicação em:**  
2015

### Guideline on the diagnosis and management of Lynch syndrome

**Publicado por:** American Gastroenterological Association Institute

**Última publicação em:**  
2015

### ACR appropriateness criteria: multiple brain metastases

**Publicado por:** American College of Radiology

**Última publicação em:**  
2014

### ACR appropriateness criteria: follow-up and retreatment of brain metastases

**Publicado por:** American College of Radiology

**Última publicação em:**  
2014

### The role of endoscopy in the patient with lower GI bleeding

**Publicado por:** American Society for Gastrointestinal Endoscopy

**Última publicação em:**  
2014

### Practice parameters for the management of rectal cancer (revised)

**Publicado por:** American Society of Colon and Rectal Surgeons

**Última publicação em:**  
2013

### Practice parameters for the management of colon cancer

**Publicado por:** American Society of Colon and Rectal Surgeons

**Última publicação em:**  
2012

### Guidelines for laparoscopic resection of curable colon and rectal cancer

**Publicado por:** Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons

**Última publicação em:**  
2012

### Clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants

**Publicado por:** American Society of Clinical Oncology

**Última publicação em:**  
2009

## América do Norte

### Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices

**Publicado por:** American Cancer Society

**Última publicação em:**  
2006

### ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer

**Publicado por:** American Society of Clinical Oncology

**Última publicação em:**  
2006



## Artigos principais

- Thorne K, Hutchings HA, Elwyn G. The effects of the two-week rule on NHS colorectal cancer diagnostic services: a systematic literature review. *BMC Health Serv Res.* 2006;6:43-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al; National Cancer Institute. SEER Cancer statistics review, 1975-2008. 2011. <http://seer.cancer.gov> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
- Anderson C, Uman G, Pigazzi A. Oncologic outcomes of laparoscopic surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:1135-1142. [Resumo](#)
- Fiorica F, Cartei F, Licata A, et al. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:539-549. [Resumo](#)
- Tiv M, Puyraveau M, Mineur L, et al. Long-term quality of life in patients with rectal cancer treated with preoperative (chemo)-radiotherapy within a randomized trial. *Cancer Radiother.* 2010;14:530-534. [Resumo](#)
- Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol.* 2010;28:1638-1644. [Resumo](#)
- Pettersson D, Cedermark B, Holm T, et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg.* 2010;97:580-587. [Resumo](#)
- National Institute for Health and Care Excellence. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. December 2014. <http://guidance.nice.org.uk> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
- Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. *Ann Oncol.* 2010;21:1743-1750. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Jones C, Badger SA, Ellis G. The role of microwave ablation in the management of hepatic colorectal metastases. *Surgeon.* 2011;9:33-37. [Resumo](#)
- Labianca R, Sobrero A, Isa L, et al; Italian Group for the Study of Gastrointestinal Cancer-GISCAD. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol.* 2011;22:1236-1242. [Resumo](#)
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: rectal cancer. 2017. <http://www.nccn.org> (last accessed 19 July 2017).
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: colon cancer. 2017. <http://www.nccn.org> (last accessed 19 July 2017).

## Referências

1. Toms JR, ed. CancerStats monograph 2004. London: Cancer Research; 2004.
2. Aster VB, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 1954;139:846-852. [Resumo](#)
3. Edge S, Byrd DR, Compton CC, et al, eds; American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
4. Thorne K, Hutchings HA, Elwyn G. The effects of the two-week rule on NHS colorectal cancer diagnostic services: a systematic literature review. *BMC Health Serv Res.* 2006;6:43-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al; National Cancer Institute. SEER Cancer statistics review, 1975-2008. 2011. <http://seer.cancer.gov> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
6. Cancer Research UK. Bowel cancer deaths drop by a third in 20 years. August 2017. <http://www.cancerresearchuk.org/> (last accessed 6 September 2017). [Texto completo](#)
7. US Cancer Statistics Working Group. United States cancer statistics: 1999-2014 incidence and mortality web-based report. 2017. <https://nccd.cdc.gov/> (last accessed 13 July 2017). [Texto completo](#)
8. Fedewa SA, Flanders WD, Ward KC, et al. Racial and ethnic disparities in interval colorectal cancer incidence: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2017;166:857-866. [Resumo](#)
9. American Cancer Society. Colorectal cancer facts & figures, 2017-2019. <http://www.cancer.org/> (last accessed 25 July 2017). [Texto completo](#)
10. Matanoski G, Tao X, Almon L, et al. Cancer. Demographics and tumor characteristics of colorectal cancers in the United States, 1998-2001. 2006;107(5 Suppl):1112-1120. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Dunlop MG. Guidance on large bowel surveillance for people with two first degree relatives with colorectal cancer or one first degree relative diagnosed with colorectal cancer under 45 years. *Gut.* 2002;51:17-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature.* 2012;487:330-337. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Martinez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, et al. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:948-955. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003 Apr 24;348(17):1625-38. [Texto completo](#) [Resumo](#)

15. Mao Y, Pan S, Wen SW, et al. Physical inactivity, energy intake, obesity and the risk of rectal cancer in Canada. *Int J Cancer*. 2003;105:831-837. [Resumo](#)
16. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009;100:611-616. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Ferguson LR, Harris PJ. The dietary fibre debate: more food for thought. *Lancet*. 2003;361:1487-1488. [Resumo](#)
18. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293:172-182. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:906-916. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med*. 1990;323:1664-1672. [Resumo](#)
21. Arnold CN, Goel A, Blum HE, et al. Molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Cancer*. 2005;104:2035-2047. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Sundermeyer ML, Meropol NJ, Rogatko A, et al. Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2005;5:108-113. [Resumo](#)
23. Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology*. 1991;100:1658-1664. [Resumo](#)
24. Vasen HF, Möslin G, Alonso A, Bernstein I, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet*. 2007;44:353-362. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. De Jong AE, Morreau H, Van Puijenbroek M, et al. The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. *Gastroenterology*. 2004;126:42-48. [Resumo](#)
26. Giardiello FM, Bresinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119:1447-1453. [Resumo](#)
27. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, et al. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk. *Gastroenterology*. 1979;77:290-294. [Resumo](#)
28. Sugita A, Sachar DB, Bodian C, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis. Influence of anatomical extent and age at onset on colitis-cancer interval. *Gut*. 1991;32:167-169. [Resumo](#)
29. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut*. 1994;35:1590-1592. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Gilat T, Fireman Z, Grossman A, et al. Colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. A population study in central Israel. *Gastroenterology*. 1988;94:870-877. [Resumo](#)

31. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48:526-535. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Ford ES. Body mass index and colon cancer in a national sample of adult U.S. men and women. *Am J Epidemiol*. 1999;150:390-398. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Murphy TK, Calle EE, Rodriguez C, et al. Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol*. 2000;152:847-854. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol*. 2002;3:565-574. [Resumo](#)
35. Renehan AG, O'Dwyer ST, Shalet SM. Screening colonoscopy for acromegaly in perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55:731-733. [Resumo](#)
36. Kruk J, Aboul-Enein HY. Physical activity and cancer prevention: updating the evidence. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Curr Cancer Ther Rev*. 2007;3:81-95.
37. Bingham SA, Day NE, Luben R, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*. 2003;361:1496-1501. [Resumo](#)
38. Bibbins-Domingo K; US Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2016;164:836-845. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Rostom A, Dube C, Lewin G, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007;146:376-389. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al, for The Calcium Polyp Prevention Study Group. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 1999;340:101-107. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366:687-696. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Cook NR, Lee IM, Zhang SM, et al. Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:77-85. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 1993;329:1691-1695. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Raje D, Mukhtar H, Oshowo A, et al. What proportion of patients referred to secondary care with iron deficiency anemia have colon cancer? *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1211-1214. [Resumo](#)

45. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al; SIGGAR Investigators. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2013;381:1194-1202. [Resumo](#)
46. Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, et al; SIGGAR investigators. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2013;381:1185-1193. [Resumo](#)
47. Holme Ø, Bretthauer M, Fretheim A, et al. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (9):CD009259. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, et al. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology*. 2007;132:96-102. [Resumo](#)
49. Levin TR, Zhao W, Conell C, et al. Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med*. 2006;145:880-886. [Resumo](#)
50. ASGE Standards of Practice Committee, Fisher DA, Shergill AK, et al. Role of endoscopy in the staging and management of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2013;78:8-12. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Ganeshan A, Upponi S, Uberoi R, et al. Minimal-preparation CT colon in detection of colonic cancer, the Oxford experience. *Age Ageing*. 2007;36:48-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Kealey SM, Dodd JD, MacEneaney PM, et al. Minimal preparation computed tomography instead of barium enema/colonoscopy for suspected colon cancer in frail elderly patients: an outcome analysis study. *Clin Radiol*. 2004;59:44-52. [Resumo](#)
53. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:2212-2223. [Resumo](#)
54. Watson AJ, Lolohea S, Robertson GM, et al. The role of positron emission tomography in the management of recurrent colorectal cancer: a review. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:102-114. [Resumo](#)
55. Zhang C, Chen Y, Xue H, et al. Diagnostic value of FDG-PET in recurrent colorectal carcinoma: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124:167-173. [Resumo](#)
56. Facey K, Bradbury I, Laking G, et al. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol Assess*. 2007;11:iii-iv;xi-267. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Moulton CA, Gu CS, Law CH, et al. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1863-1869. [Texto completo](#) [Resumo](#)

58. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer*. 2001;37:862-869. [Resumo](#)
59. Royal College of Physicians. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016. <https://www.rcplondon.ac.uk/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
60. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol*. 1999;26:556-560. [Resumo](#)
61. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2006;42:216-227. [Resumo](#)
62. du Toit J, Hamilton W, Barraclough K. Risk in primary care of colorectal cancer from new onset rectal bleeding: 10 year prospective study. *BMJ*. 2006;333:69-70. [Resumo](#)
63. McSherry CK, Cornell GN, Glenn F. Carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg*. 1969;169:502-509. [Resumo](#)
64. Shallow TA, Wagner FB, Colcher RE. Clinical evaluation of 750 patients with colon cancer. Diagnostic survey and follow up covering a 15 year period. *Ann Surg*. 1955;142:164-175. [Resumo](#)
65. Kanellos D, Kitsios G, Kanellos I, et al. Anemia as a symptom of right colon cancer. *Tech Coloproctol*. 2004;8:62-64. [Resumo](#)
66. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;343:162-168. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Luning T, Keemers-Gels M, Barendregt W, et al. Colonoscopic perforations: a review of 30,366 patients. *Surg End*. 2007;21:994-997. [Resumo](#)
68. Gluecker TM, Johnson CD, Harmsen WS, et al. Colorectal cancer screening with CT colonography, colonoscopy, and double-contrast barium enema examination: prospective assessment of patient perceptions and preferences. *Radiology*. 2003;227:378-484. [Resumo](#)
69. Bosworth HB, Rockey DC, Paulson EK, et al. Prospective comparison of patient experience with colon imaging tests. *Am J Med*. 2006;119: 791-799. [Resumo](#)
70. Vora P, Chapman A. Complications from radiographer-performed double contrast barium enemas. *Clin Rad*. 2004;59:364-368. [Resumo](#)
71. Rockey RC, Paulson E, Niedzwiecki D, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet*. 2005;365:305-311. [Resumo](#)
72. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med*. 2005;142:635-650. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Thoeni RF. Colorectal cancer. Radiologic staging. *Radiol Clin North Am*. 1997;35:457-485. [Resumo](#)



74. Battersby NJ, How P, Moran B, et al. Prospective validation of a low rectal cancer magnetic resonance imaging staging system and development of a local recurrence risk stratification model: The MERCURY II Study. *Ann Surg.* 2016;263:751-760. [Resumo](#)
75. Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2000;15:9-20. [Resumo](#)
76. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:5313-5327. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Tan E, Gouvas N, Nicholls RJ, et al. Diagnostic precision of carcinoembryonic antigen in the detection of recurrence of colorectal cancer. *Surg Oncol.* 2009;18:15-24. [Resumo](#)
78. Drossman DA, Camilleri M, Mayes FA. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002 Dec;123(6):2108-31. [Resumo](#)
79. Malila N, Oivanen T, Malminiemi O, et al. Test, episode, and programme sensitivities of screening for colorectal cancer as a public health policy in Finland: experimental design. *BMJ.* 2008;337:a2261. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Heresbach D, Manfredi S, D'halluin PN, et al. Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:427-433. [Resumo](#)
81. Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJ, et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. *J Med Screen.* 2007;14:132-137. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1541-1549. [Resumo](#)
83. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, et al. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol.* 2012;26:131-147. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. American Cancer Society. Colorectal cancer screening tests. July 2017. <http://www.cancer.org/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
85. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut.* 2010;59:62-68. [Resumo](#)
86. US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2016;315:2564-2575. [Texto completo](#) [Resumo](#)



87. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected] Am J Gastroenterol. 2009;104:739-750. [Resumo](#)
88. Qaseem A, Denberg TD, Hopkins RH Jr, et al. Screening for colorectal cancer: a guidance statement from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2012;156:378-386. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Canadian Task Force on Preventive Health Care; Bacchus CM, Dunfield L, Gorber SC, et al. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. CMAJ. 2016;188:340-348. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Public Health England. Bowel cancer screening: programme overview. August 2017. <https://www.gov.uk/> (last accessed 6 September 2017). [Texto completo](#)
91. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol. 2011;29:1465-1471. [Resumo](#)
92. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al; UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2010;375:1624-1633. [Resumo](#)
93. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al; British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). Gut. 2010;59:666-689. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Giardiello FM, Brensinger JK, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. Gastroenterology. 2001;121:198-213. [Resumo](#)
95. Crispens MA. Endometrial and ovarian cancer in Lynch syndrome. Clin Colon Rectal Surg. 2012;25:97-102. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Jenkins PJ, Fairclough PD. Screening guidelines for colorectal cancer and polyps in patients with acromegaly. Gut. 2002;51(suppl V):v13-v14. [Resumo](#)
97. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med. 2004;350:2050-2059. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. Lancet Oncol. 2009;10:44-52. [Resumo](#)
99. Green BL, Marshall HC, Collinson F, et al. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. Br J Surg. 2013;100:75-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)

100. Kennedy RH, Francis EA, Wharton R, et al. Multicenter randomized controlled trial of conventional versus laparoscopic surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme: EnROL. *J Clin Oncol*. 2014;32:1804-1811. [Texto completo](#) [Resumo](#)
101. Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, et al. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD007635. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:210-218. [Resumo](#)
103. van Gijn W, Gooiker GA, Wouters MW, et al. Volume and outcome in colorectal cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(suppl 1):S55-S63. [Resumo](#)
104. Fujita S, Akasu T, Mizusawa J, et al. Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212): results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:616-621. [Resumo](#)
105. Anderson C, Uman G, Pigazzi A. Oncologic outcomes of laparoscopic surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:1135-1142. [Resumo](#)
106. Ng SS, Lee JF, Yiu RY, et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a pooled analysis of 3 randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2014;259:139-147. [Resumo](#)
107. Vennix S, Pelzers L, Bouvy N, et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD005200. [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:1324-1332. [Texto completo](#) [Resumo](#)
109. Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:767-774. [Resumo](#)
110. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs. open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:1346-1355. [Resumo](#)
111. Aly EH. Robotic colorectal surgery: summary of the current evidence. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29:1-8. [Resumo](#)
112. Winde G, Nottberg H, Keller R, et al. Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:969-976. [Resumo](#)
113. Suppiah A, Maslekar S, Alabi A, et al. Transanal endoscopic microsurgery in early rectal cancer: time for a trial? *Colorectal Dis*. 2008;10:314-327. [Resumo](#)

114. Sgourakis G, Lanitis S, Gockel I, et al. Transanal endoscopic microsurgery for T1 and T2 rectal cancers: a meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes. *Am Surg*. 2011;77:761-772. [Resumo](#)
115. Montedori A, Cirocchi R, Farinella E, et al. Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(5):CD006878. [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30:1926-1933. [Resumo](#)
117. Fiorica F, Cartei F, Licata A, et al. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev*. 2010;36:539-549. [Resumo](#)
118. Tiv M, Puyraveau M, Mineur L, et al. Long-term quality of life in patients with rectal cancer treated with preoperative (chemo)-radiotherapy within a randomized trial. *Cancer Radiother*. 2010;14:530-534. [Resumo](#)
119. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:2773-2780. [Resumo](#)
120. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol*. 2010;28:1638-1644. [Resumo](#)
121. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:4558-4565. [Resumo](#)
122. Rodel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:679-687. [Resumo](#)
123. De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD006041. [Texto completo](#) [Resumo](#)
124. McCarthy K, Pearson K, Fulton R, et al. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(12):CD008368. [Texto completo](#) [Resumo](#)
125. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:575-582. [Resumo](#)
126. Pettersson D, Cedermark B, Holm T, et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg*. 2010;97:580-587. [Resumo](#)

127. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: trans-tasman radiation oncology group trial 01.04. J Clin Oncol. 2012;30:3827-3833. [Resumo](#)
128. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. Radiother Oncol. 2004;72:15-24. [Resumo](#)
129. National Institute for Health and Care Excellence. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. December 2014. <http://guidance.nice.org.uk> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
130. Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. Ann Oncol. 2010;21:1743-1750. [Texto completo](#) [Resumo](#)
131. Wong RK, Berry S, Spithoff K, et al; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Preoperative or postoperative therapy for stage II or III rectal cancer: an updated practice guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2010;22:265-271. [Resumo](#)
132. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al; EORTC Radiation Oncology Group. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. Lancet Oncol. 2014;15:184-190. [Texto completo](#) [Resumo](#)
133. Kim TW, Lee JH, Lee JH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: 10-year follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81:1025-1031. [Resumo](#)
134. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. Ann Surg. 2002;235:759-766. [Texto completo](#) [Resumo](#)
135. Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. Ann Oncol. 2004;15:933-939. [Texto completo](#) [Resumo](#)
136. Maak M, Simon I, Nitsche U, et al. Independent validation of a prognostic genomic signature (ColoPrint) for patients with stage II colon cancer. Ann Surg. 2013;257:1053-1058. [Resumo](#)
137. Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, et al. Biologic determinants of tumor recurrence in stage II colon cancer: validation study of the 12-gene recurrence score in cancer and leukemia group B (CALGB) 9581. J Clin Oncol. 2013;31:1775-1781. [Texto completo](#) [Resumo](#)
138. Jonker DJ, Spithoff K, Maroun J; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Adjuvant systemic chemotherapy for stage II and III colon cancer after complete resection: an updated practice guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2011;23:314-322. [Resumo](#)

139. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3109-3116. [Texto completo](#) [Resumo](#)
140. André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-Year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol*. 2015;33:4176-4187. [Resumo](#)
141. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/ folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:3733-3740. [Texto completo](#) [Resumo](#)
142. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol*. 2007;25:3456-3461. [Texto completo](#) [Resumo](#)
143. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol*. 2011;29:11-16. [Resumo](#)
144. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:1225-1233. [Resumo](#)
145. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:359-364. [Texto completo](#) [Resumo](#)
146. Taieb J, Tabernero J, Mini E, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:862-873. [Resumo](#)
147. Des Guez G, Nicolas P, Perret GY, et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46:1049-1055. [Resumo](#)
148. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer. *JAMA*. 2011;305:2335-2342. [Resumo](#)
149. Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S. Adjuvant therapy for completely resected stage II colon cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD005390. [Resumo](#)
150. Blanke CD, Bot BM, Thomas DM, et al. Impact of young age on treatment efficacy and safety in advanced colorectal cancer: a pooled analysis of patients from nine first-line phase III chemotherapy trials. *J Clin Oncol*. 2011;29:2781-2786. [Resumo](#)
151. Tournigand C, André T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: Subgroup analyses of the multicenter international study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:3353-3360. [Resumo](#)

152. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3219-3226. [Texto completo](#) [Resumo](#)
153. Clark ME, Smith RR. Liver-directed therapies in metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5:374-387. [Texto completo](#) [Resumo](#)
154. De Groote K, Prenen H. Intrahepatic therapy for liver-dominant metastatic colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2015;7:148-152. [Texto completo](#) [Resumo](#)
155. Jones C, Badger SA, Ellis G. The role of microwave ablation in the management of hepatic colorectal metastases. *Surgeon*. 2011;9:33-37. [Resumo](#)
156. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol*. 2008;26:689-690. [Resumo](#)
157. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer - a GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2006;24:394-400. [Texto completo](#) [Resumo](#)
158. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCR). *ASCO Meeting Abstracts* 2014;32(suppl 18):LBA3. [Texto completo](#)
159. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:2006-2012. [Texto completo](#) [Resumo](#)
160. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol*. 2008;19:1720-1726. [Texto completo](#) [Resumo](#)
161. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:4779-4786. [Texto completo](#) [Resumo](#)
162. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008;26:2013-2019. [Resumo](#)
163. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al.; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;25:1539-1544. [Resumo](#)



164. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:29-37. [Resumo](#)
165. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30:3499-3506. [Resumo](#)
166. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:499-508. [Resumo](#)
167. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:303-312. [Resumo](#)
168. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1626-1634. [Texto completo](#) [Resumo](#)
169. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1757-1765. [Texto completo](#) [Resumo](#)
170. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:1023-1034. [Texto completo](#) [Resumo](#)
171. Bokemeyer C, Kohne C-H, Ciardiello F, et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. *ASCO Meeting Abstracts* 2014;32(15\_suppl):3505.
172. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne C2, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:692-700. [Texto completo](#) [Resumo](#)
173. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in phase 3 study 20050181 of panitumumab (pmab) plus FOLFIRI versus FOLFIRI for second-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC). *ASCO Meeting Abstracts* 2014;32(3\_suppl):LBA387.
174. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317:2392-2401. [Resumo](#)
175. Loupakakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:1609-1618. [Texto completo](#) [Resumo](#)
176. Grothey A, Hart LL, Rowland KM, et al. Intermittent oxaliplatin (oxali) administration and time-to-treatment-failure (TTF) in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the phase III CONcePT trial. *ASCO Meeting Abstracts* 2008;26(15\_suppl):4010.



177. Yalcin S, Uslu R, Dane F, et al. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III 'Stop and Go' study results - a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology*. 2013;85:328-335. [Texto completo](#) [Resumo](#)
178. Labianca R, Sobrero A, Isa L, et al; Italian Group for the Study of Gastrointestinal Cancer-GISCAD. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol*. 2011;22:1236-1242. [Resumo](#)
179. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:642-653. [Texto completo](#) [Resumo](#)
180. Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet*. 2015;385:1843-1852. [Resumo](#)
181. Althumairi AA, Gearhart SL. Local excision for early rectal cancer: transanal endoscopic microsurgery and beyond. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6:296-306. [Texto completo](#) [Resumo](#)
182. Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR Jr, et al. A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:384-391. [Resumo](#)
183. Heidary B, Phang TP, Raval MJ, et al. Transanal endoscopic microsurgery: a review. *Can J Surg*. 2014;57:127-138. [Texto completo](#) [Resumo](#)
184. Rai V, Mishra N. Transanal approach to rectal polyps and cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016;29:65-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
185. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: rectal cancer. 2017. <http://www.nccn.org> (last accessed 19 July 2017).
186. National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer. December 2010. <http://guidance.nice.org.uk>. (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
187. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, et al; FOCUS2 Investigators; National Cancer Research Institute Colorectal Cancer Clinical Studies Group. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet*. 2011;377:1749-1759. [Resumo](#)
188. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, et al; MRC COIN Trial Investigators. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:642-653. [Resumo](#)

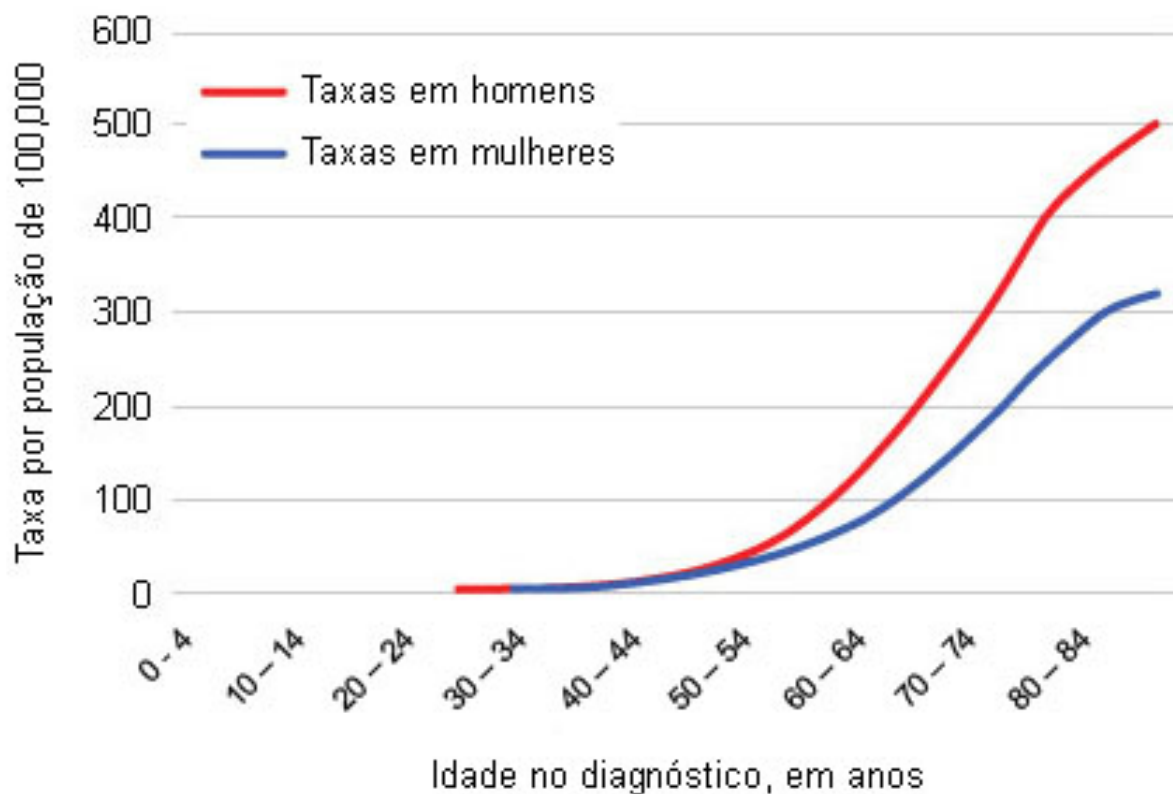
189. Wagner AD, Arnold D, Grothey AA, et al. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD005392. [Resumo](#)
190. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:1408-1417. [Texto completo](#) [Resumo](#)
191. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, et al. Impact of KRAS and BRAF gene mutation status on outcomes from the phase III AGITG MAX trial of capecitabine alone or in combination with bevacizumab and mitomycin in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:2675-2682. [Resumo](#)
192. National Institute for Health and Care Excellence. Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. August 2009. <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
193. Mocellin S, Baretta Z, Roqué I, et al. Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(1):CD006875. [Texto completo](#) [Resumo](#)
194. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:2311-2319. [Resumo](#)
195. Poston GJ, Adam R, Alberts S, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7125-7134. [Texto completo](#) [Resumo](#)
196. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol.* 2008;26:374-379. [Resumo](#)
197. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al.; RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:1909-1919. [Texto completo](#) [Resumo](#)
198. Townsend AR, Chong LC, Karapetis C, et al. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Treat Rev.* 2016;50:148-154. [Resumo](#)
199. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:1723-1731. [Texto completo](#) [Resumo](#)
200. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2004;88:78-85. [Resumo](#)
201. Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol.* 2001;12:1711-1720. [Resumo](#)
202. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited

- metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010;28:3687-3694. [Texto completo](#) [Resumo](#)
203. Wang X, Bao Z, Zhang X, et al. Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 May 31 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
204. US Food and Drug Administration. FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature. May 2017. <https://www.fda.gov/> (last accessed 18 July 2017). [Texto completo](#)
205. ClinicalTrials.gov. Study of pembrolizumab in combination with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer. March 2017. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 18 July 2017). [Texto completo](#)
206. ClinicalTrials.gov. Epacadostat in combination with pembrolizumab and azacitidine in subjects with metastatic colorectal cancer. June 2017. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 18 July 2017). [Texto completo](#)
207. ClinicalTrials.gov. Assess the efficacy of pembrolizumab plus radiotherapy or ablation in metastatic colorectal cancer patients. June 2017. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 18 July 2017). [Texto completo](#)
208. ClinicalTrials.gov. A study evaluating TAS-102 plus nivolumab in patients with MSS CRC. July 2017. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 17 August 2017). [Texto completo](#)
209. ClinicalTrials.gov. Study of S 95005 in combination with oxaliplatin in metastatic colorectal cancer. April 2017. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 17 August 2017). [Texto completo](#)
210. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1420-1425. [Texto completo](#) [Resumo](#)
211. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al. EUROCORE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol*. 2003;14:128-146. [Resumo](#)
212. Gatta G, Capocaccia R, Sant M, et al. Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EUROCORE high resolution study. *Gut*. 2000;47:533-538. [Texto completo](#) [Resumo](#)
213. Kerr J, Engel J, Eckel R, et al. Survival for rectal cancer patients and international comparisons. *Ann Oncol*. 2005;16:664-672. [Texto completo](#) [Resumo](#)
214. Gill S, Blackstock AW, Goldberg RM. Colorectal cancer. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:114-129. [Resumo](#)
215. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: colon cancer. 2017. <http://www.nccn.org> (last accessed 19 July 2017).
216. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al; American Society of Clinical Oncology. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American

Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. J Clin Oncol. 2013;31:4465-4470.  
[Texto completo](#) [Resumo](#)

217. Glynne-Jones L, Wyrwicz E, Tiret G, et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl 4):iv22-iv40. [Texto completo](#)
218. Primrose JN, Perera R, Gray A, et al; FACS Trial Investigators. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. JAMA. 2014;311:263-270. [Texto completo](#) [Resumo](#)
219. Hua X, Phipps AI, Burnett-Hartman AN, et al. Timing of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drug use among patients with colorectal cancer in relation to tumor markers and survival. J Clin Oncol. 2017;35:2806-2813. [Resumo](#)

## Imagens



*Figura 1: Incidência específica à idade de câncer colorretal em homens e mulheres*

*Pesquisa de câncer no Reino Unido: Estatísticas de incidência de câncer de intestino no Reino Unido; adaptadas com permissão*

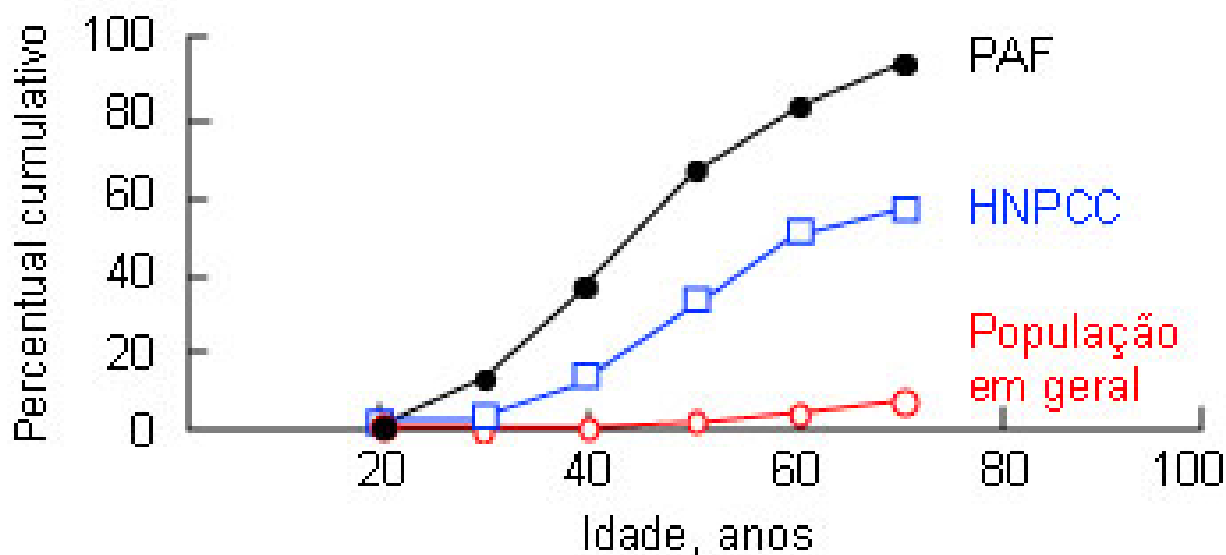


Figura 2: Incidência cumulativa de câncer colorretal por idade em sujeitos com síndromes genéticas, comparada com a população geral (PAF = polipose adenomatosa familiar, HNPCC = câncer colorretal sem polipose hereditária)

Winawer SW, Fletcher RH, Mille L, et al. AGA guidelines: colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997;112:594

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jan 23, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK



## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **David E. Stein, MD, FACS, FASCRS**

---

Associate Dean Clinical Operations

Chief, Division of Colorectal Surgery, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: DES declares that he has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr David E. Stein would like to gratefully acknowledge Dr Najjia Mahmoud, Dr Emily Carter Paulson, Dr Gary Atkin, Dr Anne Ballinger, Dr Mark O'Hara, Dr Mark Harrison, and Dr Robert Glynne-Jones, previous contributors to this topic. NM, ECP, MOH, GA, and AB declare that they have no competing interests. MH is the chair of the Mount Vernon Upper GI Tumour Site Specific Group and a member of the National Cancer Research Institute anal, rectal, and advanced colorectal groups. He has also received honoraria for speaking and has been supported to attend international meetings in GI cancer from Roche. He has also received research funding from Pfizer for a trial in rectal cancer. RGJ is the chief medical adviser to the charity Bowel Cancer UK. He has received honoraria for lectures from Roche, Sanofi, and Pfizer. He has received funding for the EXTRA study, involving capecitabine and radiotherapy in anal cancer, published in the International Journal of Radiation Biology Physics. RGJ has also received funding and free cetuximab for an ongoing phase I/II study integrating cetuximab into chemoradiation in rectal cancer, and has an agreement from Roche to supply bevacizumab for 3 months to 60 patients in one randomised phase II study as neoadjuvant chemotherapy in rectal cancer (BACCHUS). He has also been supported by Roche to attend international meetings in GI cancer.

### // Colegas revisores:

#### **Susan Clark, BChir, MB**

---

Consultant Colorectal Surgeon

St Mark's Hospital and Academic Institute, Northwick Park, Middlesex, UK

DIVULGAÇÕES: SC declares that she has no competing interests.

#### **Steven Wexner, MD, FACS, FRCS, FRCS Ed, FASCRS, FAC**

---

Chief of Staff

Chairman, Department of Colorectal Surgery, Cleveland Clinic, Weston, FL

DIVULGAÇÕES: SW declares that he has no competing interests.