

RASTREAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL ARTIGO DE REVISÃO

Screening and colorectal cancer

RENÉ ALOÍSIO DA COSTA VIEIRA¹ BENEDITO MAURO ROSSI² ADEMAR LOPES³ IZANDRO
REGIS DE BRITO SANTOS⁴ ETORE ALMIR MATTION⁴ JOSÉ RICHARD OLMOS TORRICO⁴

Os autores revisam e apresentam os principais métodos de rastreamento populacional para os adenomas colônicos e o câncer colorretal (CCR). A pesquisa de sangue oculto nas fezes pelo método guaiac é um procedimento sensível e específico de rastreamento, principalmente quando é utilizada a reidratação das fezes. É um teste bem estudado em populações assintomáticas, aplicável em nosso meio por ser de fácil utilização e baixo custo. A retossigmoidoscopia deve ser realizada a cada 3 anos, preferencialmente associada ao teste anual de pesquisa de sangue oculto nas fezes. O exame com aparelho flexível de 60 cm é preferível por ser menos incômodo ao paciente e oferecer alcance diagnóstico a cerca de metade dos CCR. A colonoscopia é um método eficaz e de baixo índice de morbidade, porém tem seu custo elevado, devendo ser indicada apenas em casos selecionados. O grande avanço alcançado nos últimos anos no campo da biologia molecular tornou possível, além do conhecimento do processo de carcinogênese do CCR, a detecção de células do epitélio colônico com alterações genéticas descamadas nas fezes. Essas mutações predisõem ao aparecimento do CCR. Os autores também mostram fatores de risco para o desenvolvimento do CCR, como idade acima de 50 anos, retocolite ulcerativa inespecífica, doença de Crohn, antecedentes familiares e pessoais de pólipos e CCR.

Unitermos - Câncer colorretal. Rastreamento populacional.
Fatores de risco. Pesquisa de sangue oculto nas fezes.
Retossigmoidoscopia. Colonoscopia

Keywords - Colorectal cancer. Screening. Risk factors. Occult
blood test. Sigmoidoscopy. Colonoscopy.

**Trabalho realizado no Hospital A. C. Camargo - Fundação
Antonio Prudente.**

- 1 - Diretor do Depto de Prevenção e Detecção Precoce do Câncer.
- 2 - Titular do Depto de Cirurgia Pélvica.
- 3 - Diretor do Depto de Cirurgia Pélvica.
- 4 - Titular do Depto de Prevenção e Detecção Precoce do Câncer.

Introdução

O câncer colorretal (CCR) é importante causa de mortalidade na Europa ocidental, Estados Unidos e Japão (52), estando diretamente relacionado ao aumento do consumo de gorduras animais e diminuição do consumo de fibras vegetais. Sua mortalidade nos Estados Unidos é de 60,8 por 100 mil homens e 42,3 por 100 mil mulheres (52). No Brasil, é a sétima causa de morte, observando-se 7,5 óbitos por 100 mil habitantes (21). A incidência do CCR aumenta com a idade, praticamente dobrando a cada década (tabela 1) (57). Tumores restritos ao intestino, estadiamento I ou II (TNM-UICC) (64) têm sobrevida em 5 anos entre 70% e 100%. A taxa de sobrevida em 5 anos para pacientes com linfonodos comprometidos (estádio III) gira em torno de 40%, caindo para zero em casos de metástases viscerais (estádio IV) (1, 10).

O desenvolvimento do CCR passa por várias fases desde o adenoma até o carcinoma (38), podendo necessitar de um período de até 10 anos para a transformação maligna (27,

Endereço para correspondência: Dr. René Aloísio da Costa
Vieira - R. Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 -
São Paulo - SP.

Tabela 1 - Incidência do CCR em função da idade

Idade (anos)	x/100.000-ano
40	10
50	20
60	80
70	180
80	240

39). Isso nos dá um período importante para o diagnóstico precoce da doença, pois cerca de 30% a 50% da população em torno dos 50 anos possui pólipos adenomatosos assintomáticos (22).

Atualmente, recomenda-se em pacientes assintomáticos que procuram o médico para o diagnóstico precoce de CCR, a realização de toque retal a partir dos 40 anos; a retossigmoidoscopia e pesquisa de sangue oculto nas fezes, acima de 50 anos (8). Pacientes e famílias portadores de polipose adenomatosa familiar (FAP) ou câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC) devem ser seguidos anualmente com colonoscopia, a partir de uma idade mais precoce (18). Sempre que possível, deve ser realizado teste genético para identificação de portadores da mutação germinativa em famílias portadoras de tumores colorretais hereditários (FAP e HNPCC), excluindo-se assim do seguimento os membros não afetados (18). Pacientes com outros fatores de risco para CCR, como retocolite ulcerativa ou portadores de pólipos adenomatosos esporádicos, também devem ser segui-

dos com colonoscopia de forma individualizada (61, 62, 71).

Para o rastreamento do CCR em grandes populações assintomáticas, a pesquisa de sangue oculto nas fezes parece ser o exame de escolha, pois, dependendo do método utilizado, pode ser barata e de fácil realização, até mesmo em domicílio (19, 29, 36, 70).

Assim sendo, as características clínicas e epidemiológicas, a evolução, o diagnóstico e o tratamento do CCR preenchem os pré-requisitos básicos (6, 18) para um rastreamento populacional efetivo, os quais sejam:

- a - doença com fase pré-clínica detectável;
- b - subgrupos populacionais suscetíveis;
- c - detecção precoce com alta taxa de cura e tardia com alta taxa de óbito;
- d - exames de rastreamento com baixo custo, facilmente aceitos e difundidos;
- e - realização de exames com alta sensibilidade e especificidade.

Pesquisa de sangue oculto nas fezes

A pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) foi descrita pela primeira vez por *Greggor* (15), em 1967, na tentativa de rastreamento de CCR em pacientes assintomáticos. Atualmente, os três principais métodos de PSOF são: guaiac, imunoquímico e análise do grupo hemeporfírico.

Na PSOF, pelo método guaiac, os pacientes devem colher duas amostras de três evacuações espontâneas após dieta rica em fibras e sem carnes. A positividade da PSOF ocorre quando a hemoglobina se torna azul na presença de peróxido de hidrogênio, pois a pseudoperoxidase da hemoglobina constitui a base do teste. Os resultados falsos-positivos podem ocorrer

Tabela 2 - Diferenças encontradas entre os exames de PSOF

	tipo de exame	sensibilidade adenoma/CCR ⁷²	sensibilidade CCR ^{6,9}	sensibilidade CCR distal ⁶⁹	sensibilidade adenomas ⁵⁹	positividade CCR e adenoma ⁷
<i>HemoQuant</i> [®]	Heme porfírico	63	71	65	37	-
<i>Hemoccult</i> [®]	guaiac test	76	-	-	-	-
<i>Hemocult SENSE</i> [®]	guaiac test	83	94	94	44	5.6
<i>HemeSelect</i> [®]	imunoquímico	97	97	96	58	11.2
<i>Hemocult II</i> (não reidratado)	guaiac test	-	89	89	31	4.8
<i>OC Hemodia</i>	imunoquímico	-	-	-	-	8.4

(-) - Não relatado no texto

(7) - Estudo em 786 indivíduos com procura espontânea

(59) - Estudo em 107 indivíduos com CCR e 81 indivíduos com adenomas assintomáticos

**Tabela 3 - Estudos controlados de PSOF para o câncer colorretal
PPV - Valor preditivo positivo**

<i>Local do estudo</i>	<i>Tamanho da população</i>	<i>Positividade PSOF (%)</i>	<i>PPV (adenomas e CCR) (%)</i>	<i>Grupo rastreado (Dukes A e B)</i>	<i>Controle (Dukes A e B)</i>
<i>Nova York⁶⁹</i>	<i>22.000</i>	<i>1,7</i>	<i>30</i>	<i>65</i>	<i>33</i>
<i>Suécia²⁵</i>	<i>27.000</i>	<i>1,9</i>	<i>22</i>	<i>65</i>	<i>33</i>
<i>Minnesota³⁶</i>	<i>48.000</i>	<i>2,4</i>	<i>31</i>	<i>78</i>	<i>35</i>
<i>Dinamarca²⁹</i>	<i>62.000</i>	<i>1,0</i>	<i>58</i>	<i>81</i>	<i>55</i>
<i>Inglaterra¹⁹</i>	<i>150.000</i>	<i>2,1</i>	<i>53</i>	<i>90</i>	<i>40</i>

rer pela dieta com carnes e vegetais não cozidos contendo atividade de peroxidase. A quantidade de sangramento intestinal considerada normal em 24 horas é de 2 ml e, apesar desse pequeno volume, o teste pode acusar positividade por sua alta sensibilidade (17). Algumas drogas também podem ser responsáveis por resultados falsos-positivos: preparações a base de ferro ou iodo, antiinflamatórios e laxantes. As principais causas de resultados falsos-negativos são: amostra inadequada, preparo ou armazenagem incorretos, degradação da hemoglobina por bactérias colônicas, uso de vitamina C, tumores não sangrantes (11, 35).

O hemocult constitui o teste tipo guaiac comercial mais utilizado para PSOF. Sua sensibilidade varia de 50% a 70%, podendo subir para 85% a 90% quando as fezes são reidratadas para o exame, mantendo sua especificidade em torno de 95% (19, 24, 25). O hemocult é atualmente o teste mais estudado para PSOF, em estudos populacionais de rastreamento.

Os testes imunoquímicos detectam a hemoglobina, a globina e os produtos da degradação da globina. São seletivos, com alta especificidade e sensibilidade, podendo-se utilizar única coleta do material (7), mas não têm sido avaliados em ensaios clínicos populacionais (13).

Os testes hemeporfíricos funcionam através da detecção de derivados hemeporfíricos e de grupamentos hemeintactos livres ou como hemoproteínas. Seus resultados não são afetados por dieta ou drogas. Por problemas de custo, aquisição e determinação de valores normais o uso dos testes hemeporfíricos não é difundido (51).

A tabela 2 demonstra os resultados de alguns estudos comparando diferentes métodos para PSOF, principalmente aqueles relacionados à sensibilidade para adenomas e CCR (7, 36, 59). A tabela 3 demonstra os resultados dos 5 principais estudos controlados em indivíduos assintomáticos com a utilização de PSOF pelo método guaiac (19, 25, 29, 36, 70).

Em conclusão, entre os métodos para PSOF, o guaiac possui alta sensibilidade e especificidade, principalmente quando se utiliza a reidratação das fezes, sendo de fácil aplicação

e barato para uso em estudos populacionais. A PSOF proporciona diagnósticos de CCR mais precoces em populações assintomáticas acima dos 50 anos, principalmente quando realizada anualmente, contribuindo assim para melhores taxas de sobrevida.

Retossigmoidoscopia

A retossigmoidoscopia constitui método muito importante no diagnóstico de adenomas e de CCR distais. Não existem estudos comparativos entre o exame com aparelho rígido ou flexível, porém, quando comparados os resultados de exames utilizando aparelhos flexíveis de 35 cm ou 60 cm, pouca diferença foi encontrada (tabela 4) (9, 50, 73). Estima-se que o exame realizado com aparelho flexível de 60 cm é capaz de detectar cerca de 50% a 60% dos CCR e 44% a 67% dos adenomas (43).

Os benefícios gerados pela retossigmoidoscopia vão desde a detecção de lesões malignas em fase inicial até a identificação e remoção de pólipos e seguimento destes pacientes por serem "marcadores" de risco para o desenvolvimento do câncer colorretal (39). O aumento da idade parece relacionado com a formação, tamanho, multiplicidade e grau de displasia (47). Porém apenas 5% a 6% dos indivíduos desenvolvem câncer durante a vida, e poucos pólipos progridem para carcinoma (60).

Selby analisou 261 óbitos causados por CCR até 20 cm do ânus e concluiu que apenas 8,8% dos pacientes haviam sido submetidos a retossigmoidoscopia nos últimos 10 anos (54). Newcomb, comparando indivíduos submetidos a retossigmoidoscopia em relação ao grupo, controle, observou 80% de redução na mortalidade no primeiro grupo (40). A realização do exame em indivíduos assintomáticos diminui significativamente a mortalidade dos portadores de CCR distais, por proporcionar diagnósticos mais precoces (53, 69).

Em conclusão, a retossigmoidoscopia, preferencialmente com aparelho flexível de 60 cm, deve ser realizada a cada 3

Tabela 4 - Estudo comparativo do retossigmoidoscópio flexível (60 cm/35 cm)

<i>Resultados</i>	<i>Zucher et al⁷³ 60 cm/35 cm</i>	<i>Dubow et al⁹ 60 cm/35 cm</i>	<i>Sarles et al⁵⁰ 60 cm/35 cm</i>
<i>Nº exames</i>	96/96	258/258	100/100
<i>Média inserção (cm)</i>	44/28	56/35	60/34
<i>Tempo médio (min)</i>	9.8/9.6	5.7/2.5	9.6/4.2
<i>Nº cânceres</i>	6/6	-/-	2/2
<i>Nº pólipos</i>	25/21	49/38	24/18

anos em indivíduos assintomáticos, após os 50 anos de idade, associada à PSOF anual. Pacientes com antecedentes pessoais de pólipos adenomatosos ou CCR, ou antecedentes familiares de FAP ou HNPCC, devem ser acompanhados de maneira individualizada com colonoscopia.

Colonoscopia

A colonoscopia é o principal exame para o diagnóstico de pólipos adenomatosos e CCR. Apesar da necessidade de preparo intestinal adequado e de mais alto custo, ela possui baixa morbidade e poucas contra-indicações absolutas (41). Devido à possibilidade de visualização direta do intestino grosso até o ceco, em mãos experientes, obtém-se baixo índice de exames falsos-negativos. A indicação da colonoscopia em pacientes assintomáticos deve ser feita em casos de PSOF

positivo confirmado (19, 29, 36), quando houver retossigmoidoscopia positiva para adenomas ou CCR (12) e no acompanhamento periódico em pacientes de risco (doenças inflamatórias intestinais, adenoma ou CCR prévio, antecedentes familiares de polipose familiar ou CCR). (16, 26, 30, 44).

Estudo realizado em 1418 pacientes portadores de adenomas prévios submetidos a colonoscopia em um período médio de 5, 9 anos demonstrou 5 casos de CCR, todos assintomáticos, observando-se diminuição do CCR, em relação ao grupo-controle, demonstrando o valor da colonoscopia na diminuição do CCR em populações de risco (71).

Pacientes portadores de retocolite ulcerativa inespecífica devem ser seguidos com colonoscopia, principalmente após os 8 anos de doença diagnosticada, pois o aumento do risco de CCR aumenta de 0,5% a 1% ao ano, cerca de 20 vezes mais que na população em geral (49). A transformação ma-

Tabela 5 - Screening conforme risco familiar (5)

<i>Categoria</i>	<i>Teste</i>	<i>Idade de início</i>	<i>Frequência</i>
<i>1 familiar 1º grau com CCR</i>	<i>sigmoidoscopia TSOF</i>	<i>35-40 35-40</i>	<i>3-5 anos Anual</i>
<i>1 familiar 1º grau CCR<55 anos</i>	<i>Colonoscopia TSOF</i>	<i>50 35-40</i>	<i>5 anos Anual</i>
<i>2 familiares 1º grau CCR</i>	<i>Colonoscopia TSOF</i>	<i>35-40* 35-40*</i>	<i>5 anos Anual</i>
<i>3 ou mais 1º grau familiares CCR</i>	<i>Colonoscopia</i>	<i>35-40*</i>	<i>screening familiar</i>
<i>1 ou mais 2º grau com CCR</i>	<i>Sigmoidoscopia TSOF</i>	<i>50** 50</i>	<i>3-5 anos Anual</i>
<i>1 1º grau e 1 2º grau com CCR</i>	<i>Colonoscopia TSOF</i>	<i>50 50</i>	<i>5 anos Anual</i>
<i>1º grau ou 2º grau com adenomas</i>	<i>Sigmoidoscopia TSOF</i>	<i>50 50</i>	<i>3-5 anos Anual</i>
<i>HNPCC</i>	<i>Colonoscopia</i>	<i>25*</i>	<i>2-3 anos</i>

* 5 anos mais cedo que o último caso familiar

** Três ou mais familiares de 2º grau podem indicar risco familiar e colonoscopia deve ser considerada

ligna na retocolite ulcerativa inespecífica ocorre através de displasias epiteliais em mucosa plana, sem aparecimento de adenomas. Por isso, é necessária a realização de biópsias múltiplas no cólon, a cada 10 cm (67). Pacientes portadores de doença de Crohn também têm história de longa duração para desenvolvimento de CCR, em média aos 20 anos de doença diagnosticada, devendo ser seguidos por colonoscopia (46).

Biologia molecular

A determinação da predisposição genética ao câncer requer a utilização de diferentes metodologias desenvolvidas nos últimos anos. Inicialmente, é feita a extração do DNA de linfócitos do sangue periférico em indivíduos a serem testados. Através da reação da polimerase em cadeia (PCR), seqüências gênicas específicas são amplificadas utilizando iniciadores correspondentes ao gene que está sendo analisado. O produto amplificado obtido é analisado por diferentes metodologias para a identificação de mutações, tais como: deleções, inserções ou substituições de nucleotídeos. A confirmação da mutação é feita através do seqüenciamento do fragmento de DNA amplificado (58).

O CCR é atualmente o tumor mais estudado como modelo de carcinogênese. Em fases iniciais existe a inativação do gene APC e p53, e a ativação do gene ras (24). *Sidransky et al.*, em estudo envolvendo 11 pacientes, concluíram que as alterações genéticas que levam ao CCR podem ser detectadas nas fezes, em DNA purificado proveniente de células descamadas do epitélio colônico (56). Esse pode ser um novo método não-invasivo de rastreamento baseado na etiologia molecular da doença (55). *Tobi et al.*, em estudo semelhante envolvendo 39 pacientes, concluíram que a presença do gene k-ras mutado nas fezes constitui fator de risco para o desenvolvimento de CCR (63).

Risco familiar elevado

O risco de aparecimento de adenomas e CCR em indivíduos com um parente de primeiro grau afetado é 3,5 vezes maior que na população geral. Esse risco aumenta mais ainda com 2 parentes de primeiro grau afetados (14, 34, 48). Já na ocorrência de 3 parentes de primeiro grau afetados, o risco chega a 50%, com diagnóstico altamente provável de CCR de caráter hereditário (Burt-Cohen). A partir destes dados sugere-se rastreamento seletivo em função do número de membros familiares afetados (tabela 4) (4, 5).

Os tumores colorretais hereditários podem ser divididos em 2 grupos: a FAP, que representa cerca de 1%, e o HNPCC, que representa cerca de 14% das causas de CCR. A HNPCC é uma doença autossômica dominante, com penetrância entre

80% e 90%, transmissão vertical e sem preferência por sexo. Nela não há as centenas de pólipos adenomatosos como na FAP, sendo que o diagnóstico geralmente é realizado já na fase de câncer, pois a evolução entre o adenoma e o adenocarcinoma ocorre de forma rápida. Existe uma predileção pelo lado direito do cólon, sendo que a manifestação da doença ocorre em média aos 45 anos de idade, podendo existir associação com tumores de estômago, pâncreas e de endométrio (20, 31). Segundo os critérios de Amsterdã o diagnóstico clínico da HNPCC deve ser realizado baseado nas seguintes características da família: três membros com CCR em duas gerações diferentes, sendo que um deles deve ser parente em primeiro grau dos outros dois e um deles com menos de 50 anos de idade (65). Atualmente, discute-se a necessidade de cumprimento de todos esses pré-requisitos para a caracterização da HNPCC, pois poderíamos deixar de realizar o diagnóstico em muitas famílias onde existem evidências de CCR hereditário, principalmente quando existe a ocorrência em pacientes jovens. As principais mutações predisponentes de HNPCC estão localizadas nos cromossomos 2 (gene hMSH2) e 3 (gene hMLH1). Além desses dois genes, recentemente foram descritos dois novos genes que, se mutados, também predispoem a HNPCC, são eles: o hPMS1 e o hPMS2 (33).

A FAP é uma doença autossômica dominante, com penetrância próxima de 100%, e se caracteriza pela presença de mais de 100 pólipos adenomatosos no intestino grosso, podendo esse número chegar a milhares. Outras manifestações clínicas associadas aos pólipos do intestino grosso podem ocorrer com incidência variável, como por exemplo pólipos em outras localizações do trato gastrointestinal, osteomas, pigmentação de retina, cistos sebáceos, sarcomas de partes moles, tumores de papila duodenal e de pâncreas (3, 22). Os pólipos começam a crescer após a puberdade, com manifestações clínicas entre a terceira e quarta décadas de vida, sendo que a transformação maligna ocorre em todos os casos não tratados, levando ao óbito, em média, em torno dos 45 anos de idade (42). Sua transmissão é vertical, geração após geração, sem preferência por sexo, sendo que cada filho de um casal com um membro portador da doença tem 50% de chance de desenvolver pólipos. A FAP é uma das doenças hereditárias mais estudadas atualmente, causada por alterações no gene APC, localizado no braço longo do cromossomo 5 (24).

Na HNPCC recomenda-se além de aconselhamento genético a colonoscopia aos 25 anos. Se o cólon encontra-se sem anormalidade, repete-se o exame a cada 2 anos até os 35 anos e a cada 1 ano a seguir (31). Na associação com câncer ginecológico, além dos achados acima recomenda-se exame ginecológico rigoroso (32).

Na FAP sugere-se retossigmoidoscopia aos 11 anos. Na

presença de pólipos considera-se a colectomia, e na sua ausência o seguimento anual ou trianual (4, 37, 47, 66). Kooney, associando estudos de DNA, subsepara 2 grupos: pacientes de baixo risco, com seguimento a cada 4 anos até os 30 anos e anual posteriormente; e pacientes de alto risco com seguimento anual (28).

Conclusão

O rastreamento populacional do CCR pode ser realizado em indivíduos assintomáticos com mais de 50 anos de idade. O melhor exame para esse fim é a PSOF através do método guaiac com reidratação das fezes, que pode ser coletado até no domicílio do indivíduo e enviado ao laboratório. Pacientes com resultados positivos no primeiro teste devem refazê-lo com maior rigor de dieta e coleta, e, caso o exame continue positivo, devem ser submetidos a colonoscopia.

Pacientes assintomáticos, com mais de 50 anos, que procuram o médico para exames de rotina, devem ser submetidos ao toque retal anual, PSOF anual e sigmoidoscopia flexível a cada três anos. Em caso de risco aumentado de CCR, como retocolite ulcerativa inespecífica, doença de Crohn, antecedente familiar ou pessoal de CCR, o acompanhamento deve ser individualizado.

A biologia molecular, em franco desenvolvimento, com aprimoramento de técnicas de detecção de alterações genéticas, torna-se uma ferramenta promissora no rastreamento

populacional do CCR. Em famílias com alto risco de transmissão vertical de CCR, após a identificação da respectiva mutação causadora, é possível detectar os indivíduos portadores do defeito genético, ainda sem o desenvolvimento da doença. Os indivíduos dentro da mesma família não-portadores do defeito genético têm o mesmo risco da população em geral.

O Hospital A. C. Camargo tem um grupo de estudo de CCR hereditário e um registro dos casos onde há aparente transmissão hereditária; mantendo contado direto com o Instituto Ludwig, onde mantém-se um banco de soros.

Diante de tantas variáveis para ser analisadas no rastreamento do CCR, a peça mais importante é o médico, pois suas decisões de conduta são baseadas em seu conhecimento técnico. Além disso, sua função também é de conscientização da população e dos governantes da importância da prevenção de doenças. Para alcançar esses objetivos a formação médica deve ser adequada e completa. A educação da população nas escolas e pela mídia também é muito importante, pois a disseminação dos conhecimentos básicos de saúde, não só com relação ao CCR, são fundamentais para a melhora da qualidade de vida, diagnóstico precoce de doenças e diminuição da mortalidade em geral. Uma política governamental de saúde, dirigida para a medicina preventiva, incluindo desde o saneamento básico até o rastreamento de doenças como o CCR, deveria fazer parte de um contexto global de ação para a melhoria da qualidade de vida da população.

Summary

The authors present the main methods for the screening of colonic polyps and colorectal cancer. The guaiac occult blood test is sensible and specific mainly with rehydration of the feces. Well studied, is a low cost test and may be done in asymptomatic populations. The 3 years 60 cm flexible sigmoidoscopy could be associated to annual occult blood test. The colonoscopy is an excellent method for early diagnosis of colorectal cancer and adenomas with low morbidity but high cost, hence must be indicated only in select cases. The colorectal carcinogenesis process is very well studied nowadays, step by step, and this fact associated with recent advances in molecular genetics allow the mutated colonic cells' detection in the feces of risk individuals. The authors present the main risk factors for colorectal cancer: individuals older than 50 year, ulcerative colitis, Crohn's disease, familiar or individual previous history of polyps or colorectal cancer.

Referências bibliográficas

- 1 - American Joint Committee on Cancer - *Handbook for staging of cancer: colon and rectum*. Philadelphia, J.B. Lippincott, p.94, 1993.
- 2 - BIGAS, M. A. R. - *Prophylactic colectomy for gene carriers in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: has the time come?* Cancer, 78:199-201, 1996.
- 3 - BULOW, S. - *Incidence of associated disease in familial polyposis coli*. Semin Surg Oncol., 3:84-7, 1987.
- 4 - BURR, W.; BISHOP, D. T.; CANNON-ALBRIGHT, L. - *Population genetics of colonic cancer*. Cancer, 70:1719-22, 1992.
- 5 - BURR, W. - *Surveillance family history and lynch syndrome patients*. In: Cohen, A. M. (eds) et al - *Cancer of the colon, rectum and anus*. Philadelphia, McGraw Hill, p. 351-7, 1995.
- 6 - Canadian Task Force on Periodic Health Examination - *The periodic health examination*. Can Med Assoc J., 121:1193-254, 1979.
- 7 - CASTIGLIONE, G.; GRAZZINI, G.; CIATTO, S. - *Guaiac and immunochemical tests for faecal occult blood in colorectal cancer screening*. Br J Cancer, 65:942-6, 1992.
- 8 - DALES, L. G. et al. - *Multiphasic checkup evaluation study: outpatient clinic utilization, hospitalization and mortality experience after seven years*. Prev Med., 2:221-4, 1973.
- 9 - DUBOW, R. A. et al. - *Short (35 cm) versus (60cm) flexible sigmoidoscopy: a comparison of findings and tolerance in asymptomatic patients screened for colorectal neoplasia*. Gastrointest Endosc., 31:305-8, 1985.
- 10 - DUKES, C. E. - *The classification of cancer of the colon and rectum*. J Pathol Bacteriol., 35:323-6, 1932.
- 11 - JEFFE, R. M. et al. - *False-negative stool occult blood tests caused by ingestion of ascorbic acid (vitamin C)*. Ann Int Med., 83:824-9, 1975.
- 12 - ECKARDT, V. F. et al. - *Follow-up of patients with colonic polyps containing severe atypia and invasive carcinoma: compliance, recurrence and survival*. Cancer, 61:2552-7, 1988.
- 13 - FROMMER, D. J.; KAPPARIS, A.; BROWN, M. K. - *Improved screening for colorectal cancer by immunological detection of occult blood*. Br Med J., 296:1092-6, 1988.
- 14 - GUILLEM, J. G.; FORDE, K. A.; TREAT, M. R. - *Colonoscopic screening*

- for neoplasms in asymptomatic first degree relatives of colon cancer patients: a controlled prospective study. *Dis Colon Rectum.*, 35:523-9, 1992.
- 15 - GREGOR, D. H. - *Diagnosis of large bowel cancer in the asymptomatic patient.* JAMA, 201:943-5, 1967.
 - 16 - GREENSTEIN, A. J. et al - *Patterns of neoplasia in Crohn's disease and ulcerative colitis.* Cancer, 46:403-7, 1980.
 - 17 - GRIFFITH, C. D. M.; TURNER, D. J.; SAUDERS, J. H. - *False negative results of hemocult test in colorectal cancer.* Br J Med., 283:472-4, 1981.
 - 18 - HAYWARD, R. S. A. et al. - *Preventive care guidelines: 1991.* Ann Intern Med., 114:758-83, 1991.
 - 19 - HARDCASTLE, J. D. et al. - *Randomized trial of fecal occult blood screening for colorectal cancer: results for the first 107,349 subjects.* Lancet, 1:1160-4, 1989.
 - 20 - HOULSTON, R. S. et al. - *Differential diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome I and Lynch syndrome II).* Dis Colon Rectum, 31:372-7, 1988.
 - 21 - Instituto Nacional de Câncer - *Coordenação de Programas de Controle de Câncer - Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil - 1996.* Rio de Janeiro, Pro-Onco, 9p, 1996.
 - 22 - ITZKOWITZ, S. H. & KIM, Y. S. - *Polyps and benign neoplasms of the colon.* In: Sleisenger, M. H. & Fordtran, J. S. (ed) - *Gastrointestinal disease.* 5ª ed. Philadelphia, W. B. Saunders, pg.1402-8, 1993.
 - 23 - JAGELMAN, D. G. - *Extracolonic manifestations of familial Polyposis coli.* Semin Surg Oncol., 3:88-91, 1987.
 - 24 - JONHSTON, P. G. & ALLEGRA, C. J. - *Colorectal cancer biology clinical implications.* Semin Oncol., 22:418-32, 1995.
 - 25 - KEWENTER, J. et al. - *Screening and rescreening for colorectal cancer: a controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects.* Cancer, 62:645-50, 1988.
 - 26 - KIEFER, P. J.; THONSON, A. G.; CHRISTENSEN, M. A. - *Metachronous colorectal cancer: time interval to presentation of a metachronous cancer.* Dis Colon Rectum, 29:378-82, 1986.
 - 27 - KOKUZA, S. et al. - *Premalignancy of the mucosal polyp in the large intestine: estimation of the periods required for malignant transformations of mucosal polyps.* Dis Colon Rectum, 18:494-9, 1975.
 - 28 - KOONEY, D. J. et al. - *Risk estimation in familial adenomatous polyposis using DNA probes linked to the familial adenomatous gene.* Gut., 33:530-4, 1992.
 - 29 - KRONBORG, O. et al. - *Initial mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test.* Scand J Gastroenterol., 677:22-8, 1987.
 - 30 - LIEBERMAN, D. A. & SMITH, F. W. - *Screening for colon malignancy with colonoscopy.* Am J Gastroenterol., 86:946-51, 1991.
 - 31 - LYNCH, H. T. et al. - *Management of hereditary site specific colon cancer.* Arch Surg., 112:170-4, 1977.
 - 32 - LYNCH, H. T. et al. - *Clinicopathologic and genetic studies of the Lynch syndromes and familial nonpolyposis colorectal cancer: an update with screening recommendations.* In: Rozen, P.; Rainch, C. B.; Winawer, S. J. (eds). *Large bowel cancer: policy, prevention, research and treatment.* Basel, Karger, pg. 115-34, 1991.
 - 33 - LYNCH, H. T. & SMYRK, T. - *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): an update review.* Cancer, 78:1149-67, 1996.
 - 34 - LUCHTEFELD, M. A.; SYVERSON, D.; SOLFELT, M. - *Is colonoscopic screening appropriate in asymptomatic patients with family history of colon cancer.* Dis Colon Rectum., 34:763-8, 1991.
 - 35 - MACRAE, F. A.; & ST JOHN, D. J. B. - *Relationship between patterns of bleeding and hemocult sensibility in patients with colorectal cancers or adenomas.* Gastroenterology, 82:891-6, 1982.
 - 36 - MANDEL, J. S. et al. - *Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood.* N Engl J Med., 328:1365-71, 1993.
 - 37 - MENKO, F. H. - *Familial and hereditary colorectal cancer.* In: _____ - *Genetics of colorectal cancer for clinical practice.* Dordrecht, Kluwer, pg. 95, 1993.
 - 38 - MORSON, B. C. et al. - *Adenomas of the large bowel.* Cancer Surv., 2:451-77, 1983.
 - 39 - MUTO, T.; BUSSEY, H. J. R.; MORSON, B. C. - *The evolution of cancer of the colon and rectum.* Cancer, 36:2251-70, 1975.
 - 40 - NEWCOMB, P. A. et al. - *Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality.* J Natl Cancer Inst., 84:1572-5, 1992.
 - 41 - NIVATVONGS, S. - *Complications in colonoscopic polypectomy: an experience with 1555 polypectomies.* Dis Colon Rectum., 29:825-30, 1986.
 - 42 - ORNELAS, L. H. et al. - *Causes of death in patients with familial Polyposis coli (FPC).* Semin Surg Oncol., 3:109-17, 1987.
 - 43 - RANSOHOFF, D. F. & LANG, C. A. - *Sigmoidoscopic for colorectal cancer.* N Engl J Med., 325:37-41, 1991.
 - 44 - REX, D. K. et al. - *Screening colonoscopy in asymptomatic average risk persons with negative fecal occult blood tests.* Gastroenterology, 100:64-7, 1991.
 - 45 - RHODES, M. & BRADBURN, D. M. - *Overview of screening and management of familial adenomatous polyposis.* Gut., 33:125-31, 1992.
 - 46 - RIBEIRO, M. B. et al. - *Colorectal adenocarcinoma in Crohn's disease.* Ann Surg., 223:186-93, 1996.
 - 47 - RICKERT, R. R. et al. - *Adenomatous lesions of the large bowel: an autopsy series.* Cancer, 36:2251-5, 1979.
 - 48 - ROZEN, P. et al. - *Family history of colorectal cancer as a marker of potential malignancy within a screening program.* Cancer, 60:248-54, 1987.
 - 49 - SACHAR, D. B. - *Cancer in inflammatory bowel disease.* IBD News, 9:1-2, 1988.
 - 50 - SARLES, H. E. et al. - *The long and short of flexible sigmoidoscopy: does it matter?* Gastrointest Endosc., 30:145, 1984. (Abstracts).
 - 51 - SCHWARTZ, S. et al. - *The HemoQuant test: a specific and quantitative determinations of heme (hemoglobin) in feces and other materials.* Clin Chem., 29:2061-5, 1983.
 - 52 - SEER, N. C. I. - *Cancer statistics review (1973-1987).* Bethesda, National Cancer Institute - Government Printing Office. (NIH Pub nº 93-2789).
 - 53 - SELBY, J. V. - *Clinical trials of screening sigmoidoscopy.* In: Cohen, A. M. & Winawer, S. J. - *Cancer of the colon, rectum and anus.* New York, Mc Graw Hill, pg. 291-301, 1995.
 - 54 - SELBY, J. V. et al. - *A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal.* N Engl J Med., 326:653-7, 1992.
 - 55 - SIDRANSKY, Y. D. - *Molecular screening: how long can we afford to wait?* J Natl Cancer Inst., 86:955-6, 1994.
 - 56 - SIDRANSKY, Y. D. et al. - *Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors.* Science, 256:102-5, 1992.
 - 57 - SILVERBERG, E. & LUBERA, J. - *Cancer statistics.* CA Cancer J Clin., 38:5-12, 1988.
 - 58 - ST JOHN, D. J. B. et al. - *Evaluation of new occult blood tests for detection of colorectal neoplasia.* Gastroenterology, 104:1661-6, 1993.
 - 59 - SQUIRE, J. & PHILIPS, R. A. - *Methods of genetic analysis.* In: Tannack, I. F.; Hill, R. P. - *The basic science of oncology.* 2ª ed. Toronto, Mc Graw Hill, pg. 33, 1992.
 - 60 - STRYKER, S. J.; WOLFF, B. G.; CULP, C. E. - *Natural history of untreated colonic polyps.* Gastroenterology, 93:1009-13, 1987.
 - 61 - THOMAS, L. D.; KUKORA, J. S.; BUINIEWICZ, B. R. - *Pesquisa e vigilância endoscópicas do câncer gastrointestinal.* Clin Cir Am Norte, 6:1307-27, 1989.
 - 62 - TIERNEY, R. A.; BALLANTYNE, G. H.; MODLIN, I. M. - *The adenoma to carcinoma sequence.* Surg Gynecol Obstet., 171:81-94, 1990.
 - 63 - TOBI, M.; LUO, F. C.; RONAI, Z. - *Detection of K-ras mutations in colonic effluent samples from patients without evidence of colorectal carcinoma.* J Natl Cancer Inst., 86:1007-10, 1994.
 - 64 - UICC - União Internacional Contra o Câncer - *TNM Classificação dos tumores malignos: tumor cólon e reto.* 4ª ed. Brasília, Ministério da Saúde, pg. 49, 1989.
 - 65 - VANSSEN, H. F. A.; GRIFFROEN, G.; OFFERHAUS, G. J. A. - *The value of screening and central registration of families with familial adenomatous polyposis. A study of 82 families in the Netherlands.* Dis Colon Rectum, 33:227-30, 1990.
 - 66 - VANSSEN, H. F. A.; MECK, J. P.; MEERAKHAN, P. - *The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC).* Dis Colon Rectum, 34:424-5, 1991.
 - 67 - WAYE, J. D. - *Screening for cancer in ulcerative colitis.* Front Gastrointest Res., 10:243-56, 1986.
 - 68 - WEINBERG, D. S. & STROM, B. L. - *Screening for colon cancer: a review of current and future strategies.* Semin Oncol., 22:433-47, 1995.
 - 69 - WINAWER, S. J. et al. - *Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy.* J Natl Cancer Inst., 85:1311-5, 1993.
 - 70 - WINAWER, S. J.; SCHOTTENFELD, D.; FLEHINGER, B. J. - *Colorectal cancer screening.* J Natl Cancer Inst., 83:243-53, 1991.
 - 71 - WINAWER, S. J.; ZAUBER, A. G.; HO, M. N. - *Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy.* N Engl J Med., 329:1977-81, 1993.
 - 72 - YOUNG, G. P. & ST JOHN, D. J. B. - *Selecting an occult blood test for use as a screening tool for large bowel cancer.* In: Rozen P.; Reich C. B.; Winawer, S. J. eds - *Large bowel cancer: policy, prevention, research and treatment.* Basel, Karger, pg. 135-56, 1991.
 - 73 - ZUCHER, G. M. et al. - *The advantages of the 30 cm flexible sigmoidoscope over the 60 cm flexible sigmoidoscope.* Gastrointest Endosc., 30:59-64, 1984.