

RESUMO

O câncer colorretal é a terceira neoplasia maligna mais frequente no mundo e vem assumindo grande proporção em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Mesmo com o avanço tecnológico na área de rastreamento e tratamento, o aumento da incidência da doença é motivo de preocupação mundial. A identificação do estágio inicial da doença diminui significativamente os índices de morbidade e mortalidade. Buscamos revisar os principais fatores de risco, diagnóstico e tratamento do câncer colorretal. A metodologia foi baseada em uma revisão bibliográfica, onde foram consultadas as bases de dados PUBMED, BIREME e SCIELO.

Márcio da Silva

Curso de Farmácia, Faculdades Metropolitanas Unidas -
FMU, São Paulo, Brasil.

Paolo Ruggero Errante

Departamento de Farmacologia - Universidade Federal de
São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

*Resenha recebida em novembro de 2016 e
aprovado em dezembro de 2016.*

Palavras-Chave: Câncer colorretal, neoplasia colorretal, prevenção, rastreamento.

COLORECTAL CANCER: RISK FACTORS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

ABSTRACT

Colorectal cancer is the third most common cancer in the world, and assumed large proportions in developed and developing countries. Even with technological advances in screening and treatment area, the increased incidence of the disease is of global concern. The identification of the early stages of the disease significantly reduces morbidity and mortality. We seek to review the main risk factors, diagnosis and treatment of colorectal cancer. The methodology was based on a literature review, where PUBMED, BIREME and SCIELO were consulted.

Keywords: Colorectal Cancer; Colorectal neoplasm; prevention; screening.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é uma neoplasia que acomete o intestino grosso (cólon) e/ou reto. Esse tipo de câncer teve sua incidência aumentada nos últimos anos, principalmente na Europa, América do Norte e Austrália. O câncer colorretal é a terceira neoplasia maligna mais frequente no mundo e a segunda maior causa de morte por câncer nos Estados Unidos, desconsiderando-se o sexo (MARLEY; NAN, 2016).

A expectativa de casos no Brasil para 2016 é de que 16.660 homens e 17.620 mulheres serão diagnosticados com câncer de cólon e reto. Este é o quarto tipo de câncer mais incidente na população masculina e o terceiro mais frequente na população feminina no país. A última estimativa mundial, de 2012, apontou que é o terceiro mais comum entre os homens, com 746 mil casos novos, e o segundo nas mulheres, com 614 mil casos novos para aquele ano (<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>).

O cólon é o local mais frequente de neoplasias primárias como adenomas e adenocarcinomas. O câncer colorretal acomete o segmento distal do reto e sigmóide, seguidos pelo ceco, cólon ascendente e transversal. Os adenocarcinomas representam a quase totalidade dos cânceres colorretais. O câncer colorretal surge a partir de alteração genética de células da mucosa colônica normal que evoluem para pólipos adenomatosos (BENSON, 2007).

Os sintomas iniciais são consequência do tipo de tumor e sua localização, tumores localizados no cólon direito levam ao surgimento de diarreia e dor vaga no abdôme (síndrome dispéptica). Nos estádios mais avançados pode surgir anemia e outros sintomas associados, com tumor palpável no quadrante inferior direito. Nos tumores do cólon esquerdo, surgem obstipação intestinal progressiva, fezes afiladas, escuras ou eventualmente com sangue. Também pode ocorrer alternância entre diarreia e constipação. Nos tumores do reto o sangramento é frequente, misturado ou não com fezes, muco ou pús. Neste caso, é frequente a sensação de evacuação incompleta (BALLESTER et al., 2016).

O objetivo deste trabalho foi revisar os principais fatores de risco, diagnóstico e tratamento do câncer colorretal.

Fatores de risco

Os principais fatores de risco para o câncer colorretal incluem o consumo excessivo de bebidas alcoólicas, ingestão de gordura animal, tabagismo e falta de exercícios (MARLEY; NAN, 2016).

O câncer colorretal representa uma doença dos países ocidentais e industrializados onde o consumo de carnes, gorduras e carboidratos é significativo. Apresenta maior incidência nos Estados Unidos, Canadá, Grã-Bretanha, países escandinavos, Dinamarca, Austrália e Nova Zelândia. No Japão, a adoção de uma dieta semelhante à de outras nações industrializadas levou ao aumento da incidência do câncer colorretal. Famílias japonesas e chinesas que migraram para os Estados Unidos e que adotaram uma dieta ocidental, tiveram aumento da incidência do carcinoma colorretal nos descendentes dessas famílias em quatro vezes (SUNG et al., 2005; GAHMI et al., 2008; KHUHAPREMA; SRIVATANAKUL, 2008; TORRES et al., 2012).

Países com alto risco de incidência atualmente apresentam estabilidade ou declínio em suas taxas como visto na Europa Ocidental, Norte Europeu e da América do Norte, e Austrália (MARLEY; NAN, 2016).

Estima-se que 75% dos casos de câncer colorretal sejam classificados como esporádicos (não hereditários) (DA SILVA et al., 2016). A maioria dos casos é identificada em pessoas com mais de 60 anos de idade associados a uma dieta rica em gorduras, produtos industrializados ou em conservas, e pobres em fibras. A elevada ingestão de gordura promove aumento na produção de ácidos biliares que são mutagênicos e citotóxicos. O mesmo acontece com peixes desidratados ou conservados com sal; estes aumentam o risco de câncer de 1,3 a 2,8% (MARLEY; NAN, 2016).

A ingestão de fibras insolúveis representa um fator de proteção contra o câncer pela redução da concentração fecal de ácidos biliares, maior velocidade do trânsito intestinal e maior produção de metabólitos intraluminais anti-proliferativos como ácidos graxos de cadeia curta (BISHEHSARI et al., 2014; STIGLIANO et al., 2014).

Mutações no oncogene K-ras, genes supressores de tumor APC, DCC e p53 e genes reparadores do DNA, MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 e MSH6 possuem um papel relevante no câncer colorretal. A via da instabilidade cromossômica ou perda da heterozigose ocorre quando mutações somáticas resultam em inativação dos genes APC, p53, DCC, MCC ou ativação de K-ras (TYLET et al., 2016).

As doenças inflamatórias intestinais são responsáveis por aproximadamente 1% de todas as causas de câncer do intestino. Os fatores de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal na colite ulcerativa incluem tempo de doença maior que oito anos; pancolite (colite universal); presença de colangite esclerosante; e colite universal antes dos 15 anos de idade. Não há áreas de localização preferencial, ao contrário da população geral, onde 60% dos casos ocorrem na região retossigmoideia. O risco em pacientes com doença de Crohn ocorre em pacientes cujo diagnóstico foi realizado na idade jovem e na presença de estenoses (AHMADI et al., 2009).

Uma das principais causas de desenvolvimento da doença é o fator hereditário, e das formas hereditárias, o câncer colorretal não-polipóide é o mais comum, sendo responsável por 20-30% destes, o que equivale 3% a 5% de todas as neoplasias colorretais. No câncer colorretal não-polipóide o defeito genético é resultado de mutação nos genes reparadores do DNA, localizados nos cromossomos 2, 3 e 7 (COTTI et al., 2000).

No câncer colorretal não-polipóide o câncer colorretal se desenvolve rapidamente, sendo precedido por poucos ou nenhum pólipo, e ocorre em idade mais jovem em localização mais proximal do cólon ou em localizações múltiplas (tumores sincrônicos) por ocasião do diagnóstico ou durante o seguimento (tumores metacrônicos) (MENDONÇA et al., 2008; DA SILVA et al., 2016).

Anatomia patológica

A maioria dos adenocarcinomas do cólon e reto surgem a partir de pólipos adenomatosos inicialmente benignos (Figura 1). No entanto, o achado histológico de focos de criptas aberrantes é considerado um evento precoce da carcinogênese colorretal. Esses focos consistem de criptas de Lieberkühn discretamente alargadas e hipercrômicas semelhantes aos adenomas diminutos que apresentam aumento da atividade proliferativa celular, displasia, detecção do antígeno carcinoembrionário por imuno-histoquímica e mutação do gene K-ras (TYLET et al., 2016).

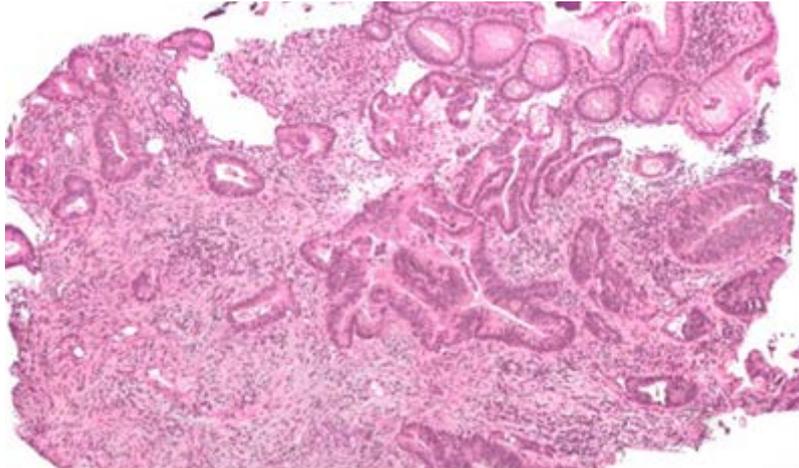
Figura 1. Pólipos adenomatosos em mucosa intestinal.



Fonte: <https://www.tuasaude.com/que-tipo-de-polipo-intestinal-pode-virar-cancer/>.

Histologicamente o padrão observado é o adenocarcinoma tubular ou com áreas papilíferas, bem ou moderadamente diferenciado. Em 20% dos casos os túbulos das glândulas são irregulares ou não-formados. A maioria dos adenocarcinomas do cólon e do reto têm margem de invasão bem definida, do tipo expansiva. Em 25% dos casos, padrão de invasão ou crescimento infiltrativo pode ser observado (Figura 2). O carcinoma mucinoso é detectado em 15% dos casos, onde 50% ou mais do volume tumoral é constituído por muco extracelular, e composto por células "em anel de sinete", nas quais o muco se acumula no citoplasma. É mais comum em adultos jovens do sexo masculino, associado ao adenoma viloso e doenças inflamatórias (KOVACHEVA et al., 2016).

Figura 2. Adenocarcinoma invasivo intestinal.



Fonte: https://pt.wikipedia.org/wiki/C%C3%A2ncer_colorretal#/media/File:Cecal_adenocarcinoma.jpg.

Diagnóstico

O câncer colorretal pode causar a eliminação de sangue e outros componentes tissulares nas fezes. A prova de sangue oculto nas fezes permite a detecção precoce do câncer, mesmo antes de aparecer os sinais clínicos, permitindo a triagem do câncer colorretal em pacientes assintomáticos (ALTEMBURG et al., 2009).

A prova do sangue oculto nas fezes pode ser realizada por vários métodos sendo o método de colheita das fezes em papel impregnado com guáiacu um dos mais utilizados. Esse teste pode fornecer resultados falso-positivos e falso-negativos. Os resultados falso-positivos podem ocorrer por perdas sanguíneas por lesões não neoplásicas como angiodisplasias, doença diverticular do cólon, hemorróidas ou processos inflamatórios (TSVETANOVA DIMOVA et al., 2015). Nos tumores do reto a ocorrência de falso-negativos é mais alta, por ser menor o sangramento e pelo curto tempo de permanência das fezes nesta localização. Por essa razão, é importante a associação do toque retal e da retossigmoidoscopia à pesquisa de sangue oculto (FANG, 2002).

O exame proctológico inclui a inspeção, palpação, toque digital, anoscopia e a realização da retossigmoidoscopia. O toque digital do reto permite a identificação da lesão, determinação de sua distância da borda anal, superfície retal mais acometida e grau de penetração do tumor na parede intestinal (GRUNDEI, 2015).

Associado à anamnese e à eletromanometria anorretal, o toque digital do reto permite avaliar o tônus de repouso do canal anal e a resposta à solicitação de contração esfintérmica. Pacientes com grau importante de comprometimento da função esfintérmica são maus candidatos às operações de preservação esfintérmica (CUI et al., 2016).

A retossigmoidoscopia flexível é mais confortável ao paciente e ao examinador, e permite documentar o aspecto endoscópico da lesão. A retossigmoidoscopia é um exame que pode ser realizado ambulatoriamente, e permite o estudo das características da mucosa do reto e do sigmóide, como coloração, presença de edema e lesões; coleta de secreções como para exames; e biópsia de lesões suspeitas (CÂRTÂNĂ et al., 2016). Apresenta como desvantagem a visão limitada ao cólon distal e reto (DIOGENES et al., 2007).

O exame colonoscópico é reservado a pacientes com pesquisa positiva de sangue oculto nas fezes e quando a origem do sangramento não foi detectada pelo toque retal ou retossigmoidoscopia e para população de risco moderado a alto risco de desenvolvimento de câncer colorretal. A colonoscopia permite examinar todo o cólon em mais de 90% dos pacientes, além de possibilitar a realização do diagnóstico e do tratamento (polipectomia) em uma única sessão (WINAWER et al., 2003).

A colonoscopia complementa achados radiológicos duvidosos e permitir a realização de biópsias em lesões não alcançadas pela retossigmoidoscopia. O enema opaco ou clister opaco atualmente tem seu uso restrito a um número menor e mais específico de casos, mas realizado junto com a colonoscopia possui relevância em alguns casos (CÂRTÂNĂ et al., 2016).

A obtenção da biópsia representa uma etapa importante do diagnóstico ao definir as características histológicas da lesão como o grau de diferenciação celular ou o conteúdo celular de DNA, e viabiliza a aplicação de

tratamento neoadjuvante não cirúrgico (quimiorradiação) ainda no período pré-operatório (MERGENER; POTTER, 2016).

A ultrassonografia endorretal é importante para a definição detalhada das camadas da parede retal e tecidos circunjacentes, estadiamento do grau de infiltração do tumor na parede do reto, e avaliação da intensidade e localização do acometimento linfonodal (DE JONG et al., 2016).

A tomografia computadorizada avalia a extensão local do câncer colorretal, invasão da parede retal, grau de acometimento linfonodal e infiltração de órgãos vizinhos como a vagina, próstata, vesículas seminais, bexiga e sacro. Até 20% dos pacientes com câncer colorretal têm metástases hepáticas no momento do tratamento cirúrgico. A tomografia computadorizada é empregada para avaliar o estadiamento à distância do câncer colorretal, especificamente o fígado (MAN et al., 2016).

A vídeo-laparoscopia diagnóstica não é um procedimento de rotina realizado em pacientes com câncer colorretal, embora seja útil na confirmação da suspeita de metástases hepáticas e metástases peritoneais identificadas pela tomografia computadorizada. Em pacientes sintomáticos ou com sinais de sub-oclusão intestinal, é indicada a avaliação através da colostomia por acesso vídeo laparoscópico (BATISTA et al., 2015).

O estadiamento anatomopatológico representa a variável prognóstica com mais forte correlação com o prognóstico em pacientes com câncer colorretal. O estadiamento do câncer colorretal baseia-se na informação referente à doença sendo importante para o planejamento terapêutico; avaliações dos resultados obtidos com os tratamentos propostos e prognóstico. O estadiamento é considerado como melhor indicador prognóstico. O estadiamento TNM (T=Tumor, N=Linfonodo, M=Metástases) é baseado no nível de penetração da parede intestinal, número de linfonodos comprometidos e presença ou não de metástases à distância (PRIOLLI et al., 2007).

O tamanho do tumor ao diagnóstico, entretanto não influencia no prognóstico na maioria dos estudos, fato relevante quando se considera a importância que a classificação TNM atribui a esta característica (ANDRADE & PEREIRA, 2007).

Para o câncer colorretal não-polipóide, o teste inicial de identificação corresponde a pesquisa de instabilidade de microssatélites (Microssatélite Instability-MSI), através da comparação de sequências de microssatélites das células tumorais com as do tecido normal, sendo classificadas de acordo com o número de marcadores onde for detectada a instabilidade. MSS stable) quando nenhum marcador mostra instabilidade, MSI-L (low) quando se observa a instabilidade em um marcador, e MSI-H (high) quando houver instabilidade em dois ou mais marcadores (LASSANCE et al., 2012).

Tratamento

O tratamento do câncer colorretal depende do tamanho, localização, extensão do tumor e saúde geral do paciente (REDDY et al., 2015). Atualmente existem várias modalidades terapêuticas para tratamento do câncer colorretal como cirurgia (curativa ou paliativa), quimioterapia, e radioterapia, que podem ser usadas isoladas ou associadas (NICOLUSSI et al., 2009).

A cirurgia consiste na retirada do tumor juntamente com a parte do cólon ou reto e os linfonodos adjacentes. A maioria dos casos consegue-se interligar novamente as porções sadias do cólon ou reto. Em todos os tumores da porção baixa do reto muitas vezes é necessário a realização de uma colostomia temporária ou permanente. As principais cirurgias realizadas no tratamento do câncer colorretal são a amputação abdominoperineal do reto (Miles), retossigmoidectomia ou ressecção anterior do reto, ressecção local por via transanal, por acesso trans-sacral (Kraske) ou inter-esfinctérico (York-Mason), e as ressecções ampliadas (ROLNY, 2016).

Outro procedimento cirúrgico importante no tratamento do câncer colorretal é a colostomia, um procedimento de exteriorização do cólon na parede abdominal, criando um novo trajeto para saída do material fecal. Após a realização da colostomia, o paciente utiliza uma bolsa especial para a coleta do material fecal. Alguns pacientes necessitam de colostomia temporária para permitir a cicatrização da anastomose após a realização da cirurgia, sendo que 10% a 20% dos pacientes com câncer colorretal necessitam de colostomia permanente (BLOEMENDAAL et al., 2016).

O tratamento cirúrgico considera-se curativo quando este promove a remoção completa do tumor primário, órgãos e estruturas localmente comprometidas com metástases identificadas. É então considerado paliativo quando tem por finalidade aliviar e reduzir os sintomas em pacientes que não tenham condições de cura por ressecção (metástases irremovíveis à distância ou localmente disseminadas e invasão de estruturas vitais) (PLUMMER et al., 2016).

A quimioterapia é um tratamento adjuvante com pequeno efeito sobre a sobrevida, mas que reduz o risco de recidiva do tumor. O tratamento dos pacientes é feito à base de 5-fluorouracil e ácido folínico durante seis meses, sendo administrado durante cinco dias consecutivos, com intervalos de 21 dias, totalizando seis ciclos do tratamento (CHAVES & GORINI, 2011). Os efeitos adversos mais comuns são alterações gastrointestinais e alterações hematológicas.

A radioterapia envolve o uso de raios-x de alta energia para destruir as células cancerosas. Tanto a radioterapia como a quimioterapia pode ser usada antes da operação (terapia neoadjuvante) para redução da massa tumoral e assim facilitar a retirada cirúrgica do tumor; ou após a cirurgia (terapia adjuvante), para destruir células cancerosas que tenham permanecido na área tratada (MARTLING et al., 2016).

Prevenção

O rastreamento tem como objetivo diagnosticar mais pólipos ou lesões planas, e reduzir a mortalidade causada pelo câncer colorretal. Pacientes com idade superior a 50 anos e que não apresentam fatores de risco, integram a população de baixo risco. Aqueles com histórico familiar com um ou mais parentes de primeiro grau com histórico de pólipos intestinais e paciente com antecedentes de câncer colorretal são classificados como de risco moderado. Indivíduos com histórico familiar de câncer colorretal hereditário, polipose adenomatosa familiar, câncer colorretal hereditário sem polipose, ou com doenças inflamatórias intestinais apresentam alto risco de desenvolver a doença (VALADÃO et al., 2008; MARLEY; NAN, 2016).

Indivíduos de baixo risco, a partir de 50 anos de idade devem realizar anualmente pesquisa de sangue oculto nas fezes e retossigmoidoscopia a cada cinco anos. A partir dos 60 anos de idade, colonoscopia ou enema opaco a cada 10 anos (ROHAN et al., 2016; WILLIAMS et al., 2016).

As medidas preventivas incluem dieta balanceada com uso limitado de menos de 10% de gorduras saturadas; aumento do consumo de frutas e vegetais, e diminuição da ingestão de carne vermelha submetida a altas temperaturas. Também estão incluídos a diminuição ou abandono do consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo; praticar atividades físicas de forma regular e controlar o peso corporal. Para os casos de caráter individual (hereditários), é indicado o aconselhamento genético destinado às pessoas com o histórico familiar de câncer envolvendo parente com idade inferior a 50 anos, e membros de famílias com histórico de polipose no cólon (MARLEY; NAN, 2016).

Conclusão

O câncer colorretal é uma neoplasia que abrange todo o segmento do intestino grosso e afeta pessoas de ambos os sexos. O câncer colorretal apresenta como fatores de riscos fatores hereditários, baixo nível de atividade física e má alimentação. Diante destes fatores, é possível estabelecer medidas diagnósticas e terapêuticas apropriadas para cada caso. A identificação da doença no estágio inicial é primordial para a redução das taxas de morbidade e mortalidade causadas pelo câncer colorretal.

REFERÊNCIAS

- AHMADI A, POLAYK S, DRAGANOV PV. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: The search continues. *World J Gastroenterol.* n.15, v.1, p.61-66, 2009
- ALTEMBURG FL, BIONDO-SIMÕES MLP, VON BAHTEN LC. A pesquisa de sangue oculto nas fezes associadas a um questionário e Sintomas na Prevenção do Câncer Colorretal. *Rev Bras Coloproct.* n.29, v.1, p.57-64, 2009.
- ANDRADE SMS, PEREIRA FL. Câncer colorretal sincrônico-relato de caso e revisão de literatura. *Rev Bras Coloproct.* n.27, v.1, p.69-79, 2007.
- BALLESTER V, RASHTAK S, BOARDMAN L. Clinical and molecular features of young-onset colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* n.22, v.5, p.1736-1744, 2016.
- BATISTA VL, IGLESIAS AC, MADUREIRA FA, et al. Adequate lymphadenectomy for colorectal cancer: a comparative analysis between open and laparoscopic surgery. *Arq Bras Cir Dig.* n.28, v.2, p.105-108, 2015.

- BENSON AB. Epidemiology, disease progression and economic burden of colorectal cancer. *J Managed Care Pharmacy*. n.13, v.6, p.5-8, 2007.
- BISHEHSARI F, MAHDAVINIA M, VACCA M, et al. Epidemiological transition of colorectal cancer in developing countries: environmental factors, molecular pathways, and opportunities for prevention. *World J Gastroenterol*. n.20, p.6055-6072, 2014.
- BLOEMENDAAL AL, KRAUS R, BUCHS NC, et al. Double-barrelled wet colostomy formation after pelvic exenteration for locally advanced or recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2016 Sep 13. doi: 10.1111/codi.13512.
- CĂRTÂNĂ ET, GHEONEA DI, SĂFTOIU A. Advances in endoscopic ultrasound imaging of colorectal diseases. *World J Gastroenterol*. n.22, v.5, p.1756-1766, 2016.
- CHAVES PL, GORINI MIPC. Qualidade de vida do paciente com câncer do colorretal em quimioterapia ambulatorial. *Rev Gaúcha Enferm*. Porto Alegre (RS). n.32, v.4, p.767-773, 2011.
- COTTI GCC, SANTOS FPSS, SEBASTIANES FM, et al. Genética do câncer colorretal. *Rev Med (São Paulo)*. n.79, v.2/4, p. 45-64, 2000.
- CUI T, KOVELL RC, TERLECKI RP. Is it time to abandon the digital rectal examination? Lessons from the PLCO Cancer Screening Trial and peer-reviewed literature. *Curr Med Res Opin*. n.4, p.1-7, 2016.
- DA SILVA FC, WERNHOFF P, DOMINGUEZ-BARRERA C, et al. Update on hereditary colorectal cancer. *Anticancer Res*. n.36, v.9, p.4399-4405, 2016.
- DE JONG EA, TEN BERGE JC, DWARKASING RS, et al. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: A metaanalysis. *Surgery*. n.159, v.3, p.688-699, 2016.
- DIOGENES CVVN, MARIANELLI R, SOARES RPS, et al. Achados de Retossigmoidoscopias no rastreamento de câncer colorretal em pacientes assintomáticos acima de 50 anos. *Rev Bras Coloproct*. n.27, v.4, p.403-407, 2007.
- FANG CB. Rastreamento do câncer colorretal. *Rev Assoc Med Bras*. n.48, v.4, p.286-286, 2002.
- GAHMI AM, BIN SADIQ BM. Past, present and future of colorectal cancer in the kingdom of Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol*. n.14, p.178, 2008.
- GRUNDEI T. Frequent proctologic findings from a surgeon's viewpoint. *Hautarzt*. n.66, v.6, p.423-429, 2015.
- KHUHAPREMA T, SRIVATANAKUL P. Colon and rectum cancer in Thailand: an overview. *Jpn J Clin Oncol*. n.38, p.237-243, 2008.
- KOVACHEVA VN, SNEAD D, RAJPOOT NM. A model of the spatial tumour heterogeneity in colorectal adenocarcinoma tissue. *BMC Bioinformatics*. 2016; 17:255. doi: 10.1186/s12859-016-1126-2.
- LASSANCE FAC, LASSANCE PMS, GARICOCHEA B, et al. Câncer colorretal e Síndromes hereditárias. *Rev Med Saúde Brasília*. n.1, v.1, p.34-50, 2012.
- MAN S, ZOU J, WANG M, et al. A meta-analysis of contrast-enhanced computer tomography in the diagnosis of colorectal cancer. *J Cancer Res Ther*. n.12(Supplement), p.79-81, 2016.
- MARLEY AR, NAN H. Epidemiology of colorectal cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet*. n.7, v.3, p.105-114, 2016.
- MARTLING A, SMEDBY KE, BIRGISSON H, et al. Risk of second primary cancer in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*. 2016 Nov 1. doi: 10.1002/bjs.10327.
- MENDONÇA CF, DIOGO FILHO A, LIMA DA, et al. Manifestação incomum do câncer colorretal-Relato de caso. *Rev Bras Coloproct*. n.28, v.1, p.99-103, 2008.
- MERGENER K, POTTER NT. Colorectal cancer screening recommendations. *JAMA*. n.316, v.16, p.1716, 2016.
- NICOLUSSI AC, SAWAD NO. Qualidade de vida de pacientes com câncer do colorretal em terapia adjuvante. *Acta Pau Enferm*. n.22, v.2, p.155-161, 2009.
- PLUMMER JM, WILLIAMS N, LEAKE PA, et al. Surgical quality in colorectal cancer. *Ann Med Surg (Lond)*. n.5, p.52-56, 2016.
- PRIOLLI DG, CARDINALLI IZ, PIOVESAN H, et al. Proposta para estadiamento do câncer colorretal baseada em critérios morfofuncionais. Correlação com níveis séricos do antígeno carcinoembrionário. *Rev Bras Coloproct*. n.27, v.4, p.374-383, 2007.
- REDDY EV, RAZVI MH, MOHAN N, et al. Rectal cancer: Time to change? *Natl Med J India*. n.28, v.3, p.135-136, 2015.
- ROHAN EA, SLOTMAN B, DEGROFF A, et al. Refining the patient navigation role in a colorectal cancer screening program: results from an intervention study. *J Natl Compr Canc Netw*. n.14, v.11, p.1371-1378, 2016.

- ROLNY P. The need for surgery after endoscopic treatment of colorectal neoplasms is the most important outcome criterion. *Endoscopy*. 2016 Nov 2. [Epub ahead of print]
- STIGLIANO V, SANCHEZ-METE L, MARTAYAN A, et al. Early-onset colorectal cancer: A sporadic or inherited. *World J Gastroenterol*. n.20, p.12420-12430, 2014.
- SUNG JJ, LAU JY, GOH KL, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening. *Lancet Oncol*. n.6, p.871-876, 2005.
- TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. n.65, p.87-108, 2015.
- TSVETANOVA DIMOVA R, DIMITROVA DIMITROVA D, GENCHEVA STOYANOVA R, et al. The Effect of educational intervention on the patient's willingness to carry out the immunochemical faecal occult blood test for colorectal Cancer. *Zdr Varst*. n.54, v.3, p.230-237, 2015.
- VALADÃO M, GRAZIOSI G, CARNEIRO M, et al. A importância da suspeição clínica no diagnóstico e tratamento do câncer colorretal hereditário. *Rev Bras Coloproct*. n.28, v.4, p.454-461, 2008.
- WILLIAMS CD, GRADY WM, ZULLIG LL. Use of NCCN guidelines, other guidelines, and biomarkers for colorectal cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw*. n.14, v.11, p.1479-1485, 2016.
- WINAWER S, FLETCHER R, REX D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterol*. n.124, v.2, p.544-560, 2003.