

Câncer Ano-Reto-Cólico: Aspectos Atuais II – Câncer Colorretal – Fatores de Riscos e Prevenção

Anal Canal And Colorectal Cancer: Current Features: II - Colorectal Cancer – Risks Factors and Prevention

JÚLIO CÉSAR M SANTOS JR. ¹

¹ *Membro Titular da Sociedade Brasileira de Coloproctologia.*

SANTOS JR. JCM. Câncer Ano-Reto-Cólico: Aspectos Atuais II – Câncer Colorretal – Fatores de Riscos e Prevenção. **Rev bras Coloproct**, 2007;27(4): 459-473.

RESUMO: O câncer colorretal é curável e passível de prevenção. A chave para o alcance desses objetivos é relativamente simples, e pode ser aplicada em escala populacional. Basta, para tanto, que sejamos capazes de conscientizar os médicos, independente da sua área especial de atuação, e proporcionar às pessoas o mais fácil alcance às informações médicas expressas em termos simples sobre a profilaxia e o diagnóstico precoce dessa neoplasia maligna, sobretudo, destacando os fatores protetores e os de risco, principalmente os que são susceptíveis de serem modificados.

Descritores: Câncer colorretal, fatores de risco, fatores protetores, prevenção.

INTRODUÇÃO – ASPECTOS GERAIS

O câncer colorretal é um importante problema de saúde da população. A cada ano, no mundo, são diagnosticados cerca de um milhão de novos casos, período em que há meio milhão de mortes, em consequência da doença.

Nos Estados Unidos, é a mais freqüente forma de câncer na 8ª década de vida – são 106.680 casos novos por ano e, entre eles, 41.930 cânceres são do reto; 55.170 mortes/ano são atestadas devidas ao câncer colorretal - o que enseja maiores e mais constantes investigações epidemiológicas, bem como detalhados conhecimentos da história natural da doença no sentido de direcionar ações investigativas envolvendo medidas preventivas e estratégias de tratamento¹ com subgrupos populacionais, pelo menos, três décadas mais jovens do que aquela da máxima incidência dessa neoplasia.

Embora seja uma doença de caráter universal, sua distribuição geográfica determina áreas que poderiam ser consideradas de maior risco (América do Norte, Europa e Austrália)². Assim, talvez por causa dos mais apurados meios de notificações e de estudos estatísticos populacionais, do que, exclusivamente, por características biológicas ou ambientais, a despeito da associação possível do caráter genético e das influências externas definidoras do estilo de vida das pessoas dos países ocidentais mais desenvolvidos. Fala a favor disso o fato de que 63% dos doentes com câncer do intestino grosso vivem em países desenvolvidos, com igual distribuição, entre sexos, para o câncer de cólon e com predominância do sexo masculino para o câncer de reto. Além disso, as populações que migram de países de mais baixo risco para o câncer colorretal para regiões de alto risco, têm seus descendentes, de segunda e terceira gerações, com os mesmos riscos que os habitantes locais.²

Trabalho realizado na Seção de Coloproctologia do Departamento de Cirurgia do Hospital e Maternidade Frei Galvão de Guaratinguetá, SP.

Recebido em 10/10/2007

Aceito para publicação em 11/11/2007

No entanto, a acurácia dos valores obtidos em estudos epidemiológicos deve ser levada em consideração, mormente se tomarmos como exemplo a existência das falhas no sistema de “registro e comunicação”.

Ora, no Brasil, como em outras regiões geopolíticas semelhantes, os dados obtidos da avaliação da saúde pública, colhidos em diferentes setores onde se exerce a medicina pública não são confiáveis, exceto nos hospitais de clínicas vinculados às escolas médicas e outras instituições semelhantes ao INCA, quando se trata da população diretamente relacionada com aquela instituição. Basta observar que, de região para região, a incidência populacional do câncer do intestino grosso pode ter variação de 10 vezes, de certo modo refletindo o perfil “mais organizado”, pelo menos do ponto de vista bioestatístico, de alguns estados da federação. Desse modo, no território nacional a incidência do câncer colorretal varia de 0,36 a 28/100.000 habitantes³.

A história natural de uma doença abrange seu modo de apresentação, o subsequente comportamento clínico, as complicações relacionadas com suas peculiaridades patológicas, seu perfil epidemiológico e todos os dados biológicos disponíveis oriundos do conhecimento de aspectos genéticos, bioquímicos, fisiopatológicos e, por fim, etiológicos. Esses elementos formam um universo, cuja inter-relação de circunstâncias pode subsidiar o maior ou menor domínio clínico da doença e os meios para sua erradicação. Contudo, a despeito da evolução do conhecimento registrada nos últimos 60 anos, isso não ocorre com todas as doenças intestinais e não ocorre, também, com o câncer do intestino grosso, dada a complexidade dos elementos envolvidos no contexto dessa moléstia.

Por esta razão e com os subsídios de estudos populacionais, podemos observar que vale, por enquanto, muito mais o esforço despendido na prevenção do que o que se gasta com o tratamento. A razão disso se deve, também, ao fato de que os resultados dos métodos terapêuticos disponíveis nem sempre atingem os níveis esperados.⁴

McLeish e col.⁴ fizeram estudo de sobrevida, no câncer colorretal, em grupo de pacientes submetidos a tratamento curativo e em grupo de pacientes submetidos a tratamento paliativo, para intervalos de seguimento de 5 e 10 anos. Observaram sobrevida de 76% e 7% no primeiro período e 73% e 7% no segundo período para cada um dos grupos, respectivamente.

Os autores concluíram que, sem levar em consideração a intenção do tratamento – se curativo ou paliativo – não houve diferença de sobrevida em relação ao sexo e a idade. No grupo em que a intenção foi curativa, o único fator de prognóstico foi a diferenciação da lesão. Numa análise multivariada feita apenas no primeiro grupo (tratamento curativo), com ajuste simultâneo de todas as variáveis, o único prognosticador de sobrevida foi o estágio da lesão. Ou seja, pacientes com câncer *Dukes C* apresentavam maior risco que os pacientes com câncer *Dukes A*. Nem o local do tumor, o sexo, a idade, o cirurgião e nem as terapêuticas adjuvantes contribuíram de forma significativa, nesse modelo de estudo⁴.

No entanto, nas últimas décadas, os dados numéricos acumulados em outras investigações sobre o tratamento e a sobrevida de pacientes portadores de câncer colorretal são susceptíveis da interpretação de que tem havido significativo aumento da sobrevida, em 5 anos, o que não ocorreu quando as comparações foram feitas entre as décadas de 40 e 50 com as subsequentes décadas, até o final dos anos 70.

Naqueles 40 anos, os benefícios anotados foram, muito mais, com relação à diminuição dos acidentes cirúrgicos e anestésicos que contribuíam para a morbi-mortalidade no pós-operatório imediato, incluindo a infecção hospitalar, do que para a “cura” do câncer, mesmo com os crescentes acréscimos das terapias coadjuvantes. Sob esse aspecto, é, no entanto, obrigatório acrescentar, sobretudo em relação ao câncer do reto, a significativa contribuição da técnica operatória proposta por RJ Heald,⁵⁻¹¹ Quirke e colaboradores¹², e publicadas a partir de 1982.

Os surpreendentes resultados obtidos por esses autores⁹ em termos de sobrevida e recidiva local incluíram, também, a diminuição da margem distal de segurança abrindo a mais freqüente oportunidade para o tratamento do câncer do reto com preservação esfínteriana, pois a diminuição daquela margem não comprometeu a sobrevida após a ressecção anterior do reto.^{4,9} Além disso, tendo em vista a baixa recidiva local, observada em seus resultados, os autores fizeram a suposição de que a radio e a quimioterapia teriam pouco a acrescentar para com os resultados do tratamento do câncer do reto feito pela técnica cirúrgica da excisão total do mesorreto⁹.

A extensão da ressecção, o estágio de evolução e a maior ou menor diferenciação do tumor são fatores prognósticos relevantes¹³, de tal modo que as

terapêuticas adjuvantes ou neo-adjuvantes não estariam interferindo com a maior ou menor sobrevida ou taxa de recidiva local. Isto é, pouco contribuiriam para mobilizar um paciente do grupo em que o tratamento seria paliativo para o grupo em que o tratamento seria curativo¹⁴. Melhorou o controle local, mas não interferiu com a sobrevida global¹⁵.

Porém, em outros estudos foi possível observar que, de fato, a radioterapia pré-operatória melhorava significativamente a sobrevida global dependente especificamente do câncer comparado quando o procedimento terapêutico foi apenas a operação cirúrgica¹⁶⁻²¹, além de ter ampliado a chance de abordagens cirúrgicas menos radicais²¹.

Contudo, a pequena magnitude do benefício^{14,15} aponta para uma maior preocupação no sentido da necessidade de se estabelecer critérios para identificar os pacientes que poderiam ser mais beneficiados com a radioterapia adjuvante¹⁴ ou, eventualmente, com procedimentos cirúrgicos mais conservadores²²⁻²⁶, com todos os riscos inerentes^{14,22}.

Por outro lado, é possível enfeixar nesse conjunto a tática operatória, não só sob o aspecto da “cura” objetivada como sob a sombra dos danos possíveis. Isto é, as mutilações, as disfunções, as opções contra-natura, as seqüelas físicas e psicológicas decorrentes de um plano de “tratamento” mais ou menos agressivo, sem excluir as complicações inerentes aos procedimentos observáveis no transoperatório e no pós-operatório imediato, eventualmente, associadas com a morte²⁷⁻²⁹.

Essas opiniões expõem a busca da maior ou da melhor definição do que seja o tratamento ideal para o câncer colorretal, estabelecem os grupos de paciente que mais poderiam ser beneficiados com a neo-adjuvância - com destaque para casos em que essa modalidade de tratamento poderia ser exclusiva²⁶ – sem perder de vista que, por ora, o objetivo maior vem amparado por propostas que direcionam esforços no sentido da prevenção e do diagnóstico mais precoce possível, até que novas descobertas possam estabelecer tipos de terapêuticas cujos resultados sejam a cura definitiva do câncer.

O alvo seria o câncer do intestino grosso como um todo, por meio dos mais atingíveis que, dentre eles, são o câncer do reto e o câncer do sigmóide distal. Nessas localizações, os sinais e os sintomas são mais precoces e as lesões mais facilmente acessíveis, embora se reconheça que há a

tendência cronológica de mudança da distribuição anatômica do câncer do intestino grosso^{30,31}, fato que pode implicar com os métodos de rastreamento e de prevenção, já que o aspecto “local anatômico de crescimento do tumor” marca diferentes características epidemiológicas sugerindo que elementos específicos em diferentes segmentos do intestino grosso poderiam estar presentes como determinantes daquelas diferenças³². De qualquer maneira, cerca de 60% de todos os adenocarcinomas do intestino grosso se localizam nos seus 20 cm terminais - sigmóide distal e reto e, nessa localização, 80% deles são passíveis de serem tocados.

Assim, o exame proctológico feito de forma sistemática pode ter influência no índice de morte por causa do câncer do reto³³, e deve ser reforçado nas campanhas de prevenção do câncer, como parte fundamental na atividade do médico generalista. Essa figura pode ser observada num estudo retrospectivo feito em nosso meio com 330 pacientes com câncer do intestino grosso. Trata-se de um grupo de pacientes que procuraram assistência inicial na rede pública de saúde. Nesse grupo, observamos o seguinte: os pacientes procuraram atenção médica desde o aparecimento dos sinais e sintomas (variando de 2 a 18 meses; média de 4,8 meses), 78% foram orientados para tratamento de verminose ou de hemorróidas, sem que o médico consultado tivesse feito ou mencionado o exame proctológico; 75% dos pacientes não passaram pelo exame proctológico; 69% tinham câncer do reto e sigmóide distal; 82% dos tumores localizados no reto foram tocados, via anal. Esses pacientes foram posteriormente vistos em um hospital universitário ou em clínica privada. O retardo do tratamento definitivo foi de 8,5 meses, tempo suficiente para que a lesão crescesse em mais de um quarto da circunferência do intestino grosso³⁴.

Os pronunciamentos populares, mediados e subsidiados por instituições médicas, são meios eficazes e devem ser implementados, visando, também, o médico, mesmo quando esse não dispõe de instrumental especial, já que mais de 80% dos tumores, que se localizam do terço distal do cólon sigmóide até o reto, podem ser diagnosticados por meio do toque retal. Mas, não deve ficar apenas nisso.

Nos Estados Unidos, o movimento popular de prevenção do câncer colorretal foi inaugurado em março de 2000, na presidência de B J Clinton e, no Brasil, movimento semelhante começou por diligente iniciati-

va da Profa. Angelita Habr-Gama e colaboradores, em 2003, posteriormente direcionada e incrementada com a criação, em 2004, da Abrapreci (Associação Brasileira de Prevenção do Câncer de Intestino)³⁵.

Qualquer empreendimento feito, no sentido de se antecipar à doença, principalmente quando se trata do câncer, terá significativo realce e se sobreporá aos tipos de tratamento já elencados e alvos permanentes de profundas considerações e longas discussões.

O nosso objetivo, no presente manuscrito, é chamar atenção para tópicos do conhecimento que poderão valorizar a intenção do médico no desenvolvimento da medicina preventiva, agora fugindo do campo apenas do saneamento básico - das doenças infecciosas e parasitárias - para ampliar os seus aspectos sociais, no mais amplo contexto do sentido da Medicina Preventiva e Social.

2. Aspectos etiológicos, fatores de risco e fatores protetores.

Se nós conhecêssemos de fato a etiologia do câncer do intestino grosso, certamente, teríamos uma das chaves para equacionar o problema. Mas, nós conhecemos um conjunto de fatores – alguns por presunção e outros embasados cientificamente – uns que constituem os riscos para o aparecimento do câncer do intestino grosso e outros que são protetores.

Os “fatores de risco” - alguns podem ser evitados e outros não – serão, em seguida, apresentados junto com os fatores protetores.

I. Hereditariedade

a. Câncer colorretal não relacionado à polipose heredo-familiar - HNPCC

O câncer colorretal, como em muitas outras doenças, tem seu desenvolvimento resultante de uma complexa interação entre aspectos genéticos e ambientais.

Estima-se, virtualmente, que cerca de 5 a 10% de todas as neoplasias malignas têm etiologia primária vinculada à hereditariedade. O câncer o intestino grosso, não relacionado à polipose hereditária (HNPCC), fica dentro daquela estimativa, variando de 2 a 10%.

O HNPCC é uma doença autossômica que se caracteriza pelo desenvolvimento do câncer do intestino grosso e outros cânceres (endométrio, estômago, intestino delgado, retroperitônio, trato urinário, ovários e cérebro etc.^{36,37}. Trata-se de um fator de risco, por enquanto inevitável.

A doença pode se expressar por causa das mutações que ocorrem durante a duplicação celular envolvendo um dos quatro genes de reparo, hMSH2 e hMLH1 (cromossomas 3p21-23 e 2p21), hPMS1 e hPMS2 (cromossomas 7p22.2; 2q31-q33 e 2q31.1), então responsáveis por até 70% do câncer familiar.³⁸

A desordem é geneticamente heterogênea e complexa; além disso, a ela podem-se juntar outras mutações constitucionais resultando em doenças de fenótipos sobreponíveis^{39,40}, razões para que, aliadas à pouca importância que o médico, em geral, dá à história familiar, se perca a oportunidade de diagnóstico do câncer hereditário³⁸.

Independentemente das dificuldades de acesso às técnicas de biologia molecular para investigação de seqüenciamento dos genes de reparo, e às outras pesquisas de elementos marcadores para o diagnóstico e caracterização dos traços familiares, pode-se lançar mão da boa vontade, do tirocínio clínico e de critérios que devem ser do domínio do médico, com o objetivo de “proteger o pacientes”. Esses critérios são os de Amsterdan, já bem definidos^{41,42}, bem como o de Bethesda (2003), e bem divulgados^{43,44}. Com maior interesse, pode-se, ainda, contar com a facilitação de aderência ao Registro Brasileiro de Câncer Colorretal Hereditário, proposto por Cutait⁴⁵. A centralização das famílias em bancos de dados nacionais é de extrema relevância para investigação continuada dos membros familiares, bem como das características da doença, em nosso meio.

Além disso, o reconhecimento dos aspectos etiológicos e dos vínculos genéticos é de destacada importância no trabalho preventivo e de proteção às pessoas relacionadas por laços familiares às portadoras dos genes dessa síndrome, mas isso só pode ser bem direcionado a partir de registros nacionais, dado à facilidade para projetos mais aprofundados. São desses registros que evoluem os estudos sobre os riscos de câncer.

A maioria das estimativas sobre risco de câncer colorretal são provenientes de indagações minuciosas feitas com famílias coletadas em registros contidos em bancos de dados sobre HNPCC. Os valores de risco para o câncer colorretal são, assim, estimados e variam entre 60 a 85%^{46,47}, dentro da síndrome.

Há dados peculiares que são interessantes; por exemplo, o risco para câncer colorretal é significativamente mais baixo em mulheres portadoras do gene

mutante do que em homens^{46,48}, e o risco para desenvolver o câncer de endométrio varia entre 40 a 50%^{38,38,46-49}. Conhecidas e reunidas, as famílias de portadores de genes mutantes poderão ser mais facilmente vigiadas, o que certamente concorrerá para a prevenção do câncer afetando o índice de mortes, em consequência da doença⁴⁹, já que os defeitos MMR estão envolvidos nos estágios precoces do desenvolvimento dos adenomas e os pacientes portadores do defeito têm propensão para desenvolver adenomas e câncer no cólon proximal, portanto a busca precoce dessas lesões poderá ajudar na identificação dos HNPCC suspeitos, de maneira antecipada⁵⁰, bem como aqueles pacientes em que não houve destaque para o estudo familiar e que são portadores da forma atenuada da polipose, forma que preserva os segmentos distais do intestino grosso.^{50,51}

Quando os métodos biológicos de caracterização dos elementos marcadores não forem acessíveis, os critérios revisados para o HNPCC devem ser usados para orientação.

Nas tabelas 1 e 2^{41,42,52-54}, estão reunidos os dados dos critérios mencionados, que são relevantes no diagnóstico que define o câncer hereditário.

A facilidade e a objetividade desses critérios não são desprezíveis, embora em determinadas circunstâncias, que se aproxima de 20%, o uso exclusivo deles possa esconder famílias portadoras dos genes para o HNPCC^{55,56}.

Independentemente disso, o reconhecimento dos aspectos etiológicos e dos vínculos genéticos, ainda que inevitável, é fundamental para o trabalho preventivo e de proteção às pessoas que ainda não são portadoras do câncer, mas são relacionadas, por laços familiares, às portadoras dos genes dessa síndrome.

b. Câncer colorretal relacionado à polipose heredo-familiar (FAP) forma clássica e à polipose familiar atenuada (FAPA)

A polipose heredo-familiar (FAP) clássica é uma síndrome poliposa (adenomas) comum transmitida por gene autossômico dominante. Caracteriza-se

Tabela 1 - Critérios de Amsterdam e Amsterdam II para diagnóstico da hereditariedade do câncer colorretal.

AMSTERDAM (1991)	AMSTERDAM II (1998)
<ul style="list-style-type: none">· Três ou mais familiares com câncer colorretal· O paciente afetado parente de primeiro grau· Câncer colorretal aparecendo em duas gerações· Pelo menos um com idade inferior a 50 anos	<ul style="list-style-type: none">· Câncer IG; endométrio, e pelve renal· O paciente afetado parente de primeiro grau· Câncer colorretal aparecendo em duas gerações· Pelo menos um com idade inferior a 50 anos

Tabela 2 - Critérios revisados de Bethesda (2003).

Critérios de Bethesda
Os seguintes dados devem ser encontrados
<ul style="list-style-type: none">· Câncer colorretal diagnosticado antes dos 50 anos de idade;· Tumores colícos sincrônicos ou metacrônicos e outros relacionados à HNPCC (inclui estômago, bexiga, ureter, pelve renal, trato biliar, cérebro (glioblastoma), adenomas de glândulas sebáceas, cerato-acantomas e carcinoma de intestino delgado), sem considerar a idade;· Câncer colorretal com elevada instabilidade de microssatélite diagnosticada antes dos 60 anos;· Câncer colorretal - história familiar de um ou mais parente de primeira geração com câncer colorretal ou outros tumores relacionados com HNPCC. Um dos diagnósticos sendo feito antes dos 50 anos (inclui adenomas que podem ter sido diagnosticados antes dos 40 anos de idade);· Câncer colorretal com dois ou mais familiares com câncer colorretal ou outros tumores relacionados com HNPCC, sem considerar a idade.

pelo aparecimento, na puberdade, de centenas de adenomas polipóides ou sésseis ao longo do intestino grosso, muito mais numerosos nos segmentos distais, com o potencial, se não tratados, para, em 100% dos casos, darem origem ao câncer do intestino grosso, na maioria das vezes ocorrendo entre os 35 e 40 anos de idade⁵⁷.

Essa polipose é decorrente da mutação no gene APC (*adenomatous polyposis coli*), localizado no cromossoma 5, em duas bandas diferentes (5q21-q22) ou do gene MUTYH (*mutY Homologo (E coli)*) que é um gene humano com instruções para a produção celular de uma *glicosilase (Mutyh glycosylases)* que funciona no reparo do DNA, durante a replicação, com a função de remover ou reparar os “resíduos” de nucleotídeos com bases nitrogenadas quimicamente alteradas⁵⁷. Cerca de 80% das pessoas com FAP pertencem a uma família reconhecidamente portadora da polipose, mas de 10 a 30% são “poliposes novas”, que não decorrem de herança, mas sim de mutações, no “indivíduo”^{58,59}.

Atualmente, são reconhecidas mais de 1000 mutações distintas identificadas dentro do *locus* do gene APC⁶⁰.

Na replicação, o DNA é construído de tal forma que as bases adenina, timina, guanina e citosina estão sempre juntas formando os pares: adenina-timina (A-T) e guanina-citosina (G-C). Contudo, durante a replicação a guanina pode sofrer ação oxidativa (alteração oxidativa do DNA), num dos nitrogênios da base, de maneira que ela passa a formar par com a adenina (G-A)⁶¹⁻⁶⁶.

A *Mutyh glycosylases* fixa esse tipo de erro, num mecanismo que se chama “reparo por excisão de base” (BER – base excision repair), evitando que ele se acumule no DNA e, conseqüentemente, evitando o aparecimento do câncer.

O gene de MUTYH fica situado no braço curto (p) do cromossoma 1 entre posições 34.3 e 32.1.⁶⁷⁻⁷⁰ A mutação nesse gene, envolve, freqüentemente, um fenótipo de determinação recessiva – mutação em um único gene do par – cuja expressão é de múltiplos adenomas no intestino grosso (<100 polipos) – forma atenuada da FAP - ou dominante no caso em que a mutação afeta os dois alelos, cuja expressão é igual a polipose múltipla e há maior risco para o câncer colorretal.⁶⁹

Os fatores que, geneticamente, determinam a FAP predispõem, também, o aparecimento de câncer no estômago e duodeno.⁷¹

Cistos de mandíbula, cistos sebáceos, osteomas e lesão pigmentada da retina (hipertrofia congênita pigmentada da retina) são outros sinais que podem ser relacionados à FAP.^{72,73}

As síndromes de Gardner, Turcot e a polipose cólica atenuada (FAPA), outrora consideradas distintas da FAP, são reconhecidas como parte do seu espectro fenotípico.^{57,70,73}

O gene APC é um supressor de tumor – a “proteína normal” delineada por esse gene promove a apoptose das células cólicas. A mais importante função dessa “proteína normal” parece ser impedir o efeito estimulatório de crescimento determinado por uma proteína chamada “*b-catenin*”. Essa, no momento da replicação, ativa os genes associados ao crescimento. A função mais importante do gene supressor pode ser isolar o efeito estimulatório de crescimento incitado pela “*b-catenin*”, proteína que, na replicação, estimula genes associados ao crescimento em combinação com fatores codificadores de tecido. Quando há mutação no gene APC a proteína codificada é não-funcionante, a apoptose é evitada e há acúmulo intracelular de “*b-catenin*”, que, livremente, estimula o crescimento e a formação dos pólipos. Com a perda da função APC, o crescimento celular rápido aumentado favorece a possibilidade para outros eventos genéticos. Isto é, causa alteração na expressão de vários genes, e assim afeta a proliferação, a diferenciação, a migração e a apoptose celular, o que influi nas manifestações extracólicas da FAP, que é de alta incidência.⁷⁴

Depois que os pólipos são formados, o passo seguinte é sua malignação – o fenômeno que permite essa transformação é genético e a chave está na mutação ou inativação do APC, mas o mecanismo é idêntico ao que ocorre na seqüência adenoma(pólipo)-câncer, no câncer esporádico.⁵⁷

A incidência mundial da FAP é mais ou menos constante e semelhante aos registros americanos, variando de 1/8300 a 1/14025 nascidos vivos, afetando igualmente ambos os sexos e com distribuição homogênea na espécie humana^{75,76}.

Entre as famílias com FAP podem ser encontrado até 8% das “famílias” com a forma atenuada da polipose familiar (FAPA) com mutações APC ou MUTYH (em um ou nos dois alelos). Baseado nesses aspectos, a pesquisa preventiva em parentes deve ser iniciada precocemente na puberdade quando a mutação detectada for no gene APC e no início da terceira década (20 anos) quando a mutação detectada for exclusivamente no gene MUTYH⁷⁷

II - Câncer colorretal esporádico (CCRE)

O câncer colorretal esporádico (CCRE) responde, anualmente, por 90% de todos os cânceres do intestino grosso e a maioria deles se desenvolve de um pólipso adenomatoso, fase pré-maligna do adenocarcinoma reto-cólico. Os cânceres hereditários associados as síndrome poliposas são responsáveis, anualmente por 2% dos cânceres do intestino grosso e síndrome do câncer família (HNPCC) por 5 a 10%.⁷⁸

As evidências de risco familiar para o câncer impõem um rastreamento mais precoce do que aquele preconizado para a população geral. A ACS (Câncer American Society) recomenda exame colonoscópico para pessoas com um parente de primeiro grau com câncer colorretal ou adenoma, diagnosticados antes dos 60 anos e para os que têm dois ou mais parentes com câncer⁷⁸. Esses rastreamentos devem ser feitos aos 40 anos de idade ou 10 anos mais cedo do que a idade em que o câncer foi diagnosticado no parente mais jovem. Se nenhuma lesão for encontrada, o exame deverá ser repetido a cada 5 anos ou antes, na dependência de sintomas ou sinais suspeitos.^{79,80}

A maioria das pessoas que desenvolve o câncer colorretal esporádico tem idade acima de 55-60 anos e em geral, não estão relacionadas a qualquer fator de risco conhecido (genéticos ou ambientais).

O exame preventivo periódico feito por meio do colonoscópio pode reduzir o risco médio de morte por câncer colorretal em 90%. Além disso, a maioria dos tumores colorretais quando diagnosticados precocemente são completamente curados.

O CCRE tem distribuição anatômica bem conhecida – mais freqüente nos segmentos distais do intestino grosso, principalmente localizado no reto e cólon sigmóide, havendo, como já foi dito uma tendência de aumento do número de tumores diagnosticados no cólon direito³⁰⁻³².

III - Fatores ambientais – hábitos e estilos de vida - associados ao maior risco para o desenvolvimento de câncer colorretal

Qualquer que seja o fator destacável que efetivamente contribua para o aparecimento mais freqüente do câncer, a dedução é que o sítio de ação seja a interferência que se estabelece no mecanismo da replicação do DNA, por uma mutação somática ou por uma mutação gênica.

Idade, sexo, pólipos, história clínica individual, história familiar, dieta, obesidade, estilos de vida – o tabaco, o alcoolismo - e diabetes são os tópicos mais freqüentemente destacados e insistentemente discutidos, embora alguns deles sejam polêmicos.

Parece fácil entender que a idade, dentre os fatores de risco, seja o mais destacável. O risco aumenta quanto mais velho ficamos e, portanto, o câncer é mais comum na população acima dos cinquenta anos e, a cada década acima, a incidência aumenta, mas os jovens, entre outras doenças neoplásicas, também têm câncer colorretal esporádico.

O sexo parece ter pouca interferência. A incidência do câncer colorretal é semelhante nos homens e nas mulheres, porém com distribuição diferente com relação à sua localização no intestino grosso. Há nítida tendência das mulheres terem mais cânceres de cólon do que os homens, e esses mais cânceres de reto do que as mulheres. Interferência significativa ocorre com algumas doenças tais como as doenças intestinais inflamatórias (retocolite ulcerativa e doença de Crohn), pois são fatores de riscos relevantes, mas é na população dos diabéticos onde há a maior incidência de câncer do intestino grosso. Os diabéticos têm risco de 30-40% para o desenvolvimento de câncer colorretal com maior índice (42%) de mortalidade, sem levar em consideração a maior chance de adquirir outras doenças que eventualmente podem estar associadas ao óbito⁸¹⁻⁸³.

Há, também, observações pertinentes relativas à concorrência dos fatores ambientais sobre o estado de saúde das populações, sobretudo sobre a dieta, num contexto em que geralmente se inclui os estilos de vida das pessoas.

Em estudos ecológicos, observa-se que a morte ocasionada por vários tipos de doenças crônicas e potencialmente fatais – tais como o câncer, doenças cardiovasculares e diabetes - aumentaria de acordo com o aumento da latitude, isto é, quanto mais longe do equador maior seriam os índices de mortes por aquelas doenças. Este texto trata-se de citação introdutória feita por Autier e col.⁸⁴ num artigo de revisão (metanálise) com respeito ao impacto da suplementação de vitamina D sobre a morte causada por câncer colorretal, câncer de mama, de pulmão e doenças cardiovasculares.

Por outro lado, em outros estudos ecológicos, têm se observado que a sobrevivência de pacientes com câncer colorretal (ou com outras doenças tais como as já citadas) foi maior quando o diagnóstico foi feito no verão do que quando feito no inverno^{85,86}, numa alusão

à importância da exposição à luz solar, mais propriamente às ondas ultravioletas médias (UVB 280-320 nm), necessárias para a síntese de vitamina D.

A implicância desse fato está no reconhecimento de que as fontes endógenas (sintetizada na pele por ação de raios solares UVB) e exógenas (vários alimentos) devem prover o mínimo necessário de vitamina D para a ação biológica. Sob esse aspecto, reconhece-se, em primeiro lugar, a existência de receptores de vitamina D em vários órgãos e que a ativação desses receptores pelo 1-alfa,25 dihidroxivitamina D₃ (vitamina D₃ ou forma ativa da vitamina D ou **calcitriol**) induz a diferenciação celular e inibe a proliferação, o comportamento invasivo das células cancerosas, a angiogênese e seu potencial metastático^{87,88}. Em segundo lugar, vários tecidos produzem a enzima 1-alfa-hidroxilase, de tal forma que, depois da 25-hidroxilação da vitamina D, pelo fígado, muitas células do organismo, numa função tanto autócrina como parácrina, seriam capazes de converter a 25-hidroxivitamina D em 1-alfa,25 dihidroxivitamina D₃ (calcitriol), na dependência, é óbvio, da concentração sérica da 25-hidroxivitamina D.

Se houver consistência entre a ação biológica da vitamina D, o câncer, as doenças cardiovasculares e as metabólicas, (exemplo - o diabetes) - que juntos são, nos países industrializados, responsáveis por 60 a 70% dos óbitos entre pessoas com idade igual ou acima de 50 anos - a suplementação dietética da vitamina D estaria concorrendo para com a redução total dessas mortes. Isso, de fato, parece ocorrer segundo o que foi observado nos resultados da análise da literatura efetuada por Autier e col., contudo, como enfatizam os autores, “a relação entre concentração basal de vitamina D, as doses de suplementares e taxas de mortalidade totais permanecem por ser investigadas. Estudos populacionais casualizados, tendo como objetivo a mortalidade total, com uso de placebos, por um período de pelo menos 6 anos, envolvendo pessoas acima de 50 anos de idade, deveriam, então, ser elaborados para confirmar aqueles achados”.

Ações especulativas semelhantes e com resultados promissores foram feitas no final da década de 60-70, no século passado, com a vitamina C, mas direcionadas para a terapêutica adjuvante do câncer colorretal⁸⁹⁻⁹¹. Considerada como nutriente essencial na biossíntese do colágeno, L-carnitina e na conversão da dopamina em norepinefrina, ela tem função na elaboração e reforço do cemento intersticial, mecanismo

pelo qual se cria o impedimento para a expansão da massa celular neoplásica e, por isso, foi considerada, em altas doses, como útil na terapia adjuvante do câncer colorretal.⁹² Por outro lado, como forte agente redutor, age provocando a quelação de radicais livres, potencialmente danosos para o organismo, produzidos pelo fenômeno da respiração celular.

O homem perdeu a capacidade que tem a maioria dos animais para sintetizar a vitamina C. O fato se estabeleceu em decorrência de uma série de mutações inativantes do gene que codifica a gulonolactona-oxidase (GULO)⁹³, enzima fundamental na via metabólica da biossíntese da vitamina C, o que proporcionou à espécie humana uma tendência natural à deficiência de vitamina C.⁹²⁻⁹⁴

Estudos posteriores, casualizados, duplo-cego, feitos para testar o uso terapêutico de altas doses de vitamina C em pacientes com câncer colorretal, antes do uso da quimioterapia foram conclusivos no sentido de demonstrar que a aplicação da vitamina C nada mudava na evolução de massa tumoral^{95,96}, contudo, o assunto, tão controvertido, permanece em aberto^{92,9}, principalmente quando se faz a associação desse agente muito mais aos fatores protetores do que aos aspectos terapêuticos.

Albert Szent-Gyorgyi - citado por Li Y e col.⁹² – fez o seguinte comentário pertinente à suplementação de nutrientes essenciais: “A profissão médica, por si, adota às vezes uma visão muito estreita e errada sobre a carência de elementos essenciais. A falta de ácido ascórbico causa escorbuto, assim se não há escorbuto não há falta de ácido ascórbico. Nada poderia estar mais claro que isto. A única dificuldade, nesse aspecto, é que o escorbuto não é o primeiro sintoma da carência de vitamina C, mas um colapso final de uma síndrome pré-mortal, evidenciando a grande distância que há entre escorbuto e saúde plena”⁹⁷. Esse comentário foi exarado na ocasião em que o fisiologista húngaro recebia, em 1937, o Premio Nobel de Medicina e Fisiologia por suas descobertas relacionadas aos processos biológicos de oxidação, com especial referência à vitamina C e à catálise do ácido fumárico.

Assim, se a vitamina C foi em algum momento envolvida na terapêutica do câncer, mas a análise feita sobre os resultados de estudos bem conduzidos para testar essa ação terapêutica destacou conclusões contrárias, isso, de forma alguma, implica na impossibilidade da ação da vitamina como fator protetor, embora os trabalhos mais recentes reacendam a questão do potencial terapêutico das altas doses de vitamina C.^{97,98}

As disputas em torno de questões que suscitam muitas divergências são profícuas, embora, algumas vezes, geradoras de contundentes e precipitadas conclusões.

Não menos diferente do que se discutiu acima são as postulações feitas sobre as dietas altamente calóricas, sobre a carne e a gordura, muitas delas semelhantes ao que foi dito, no final da década de 60, no século passado, sobre o efeito carcinogênico do ciclamato em decorrência da interpretação de resultados de estudos conduzidos em modelos experimentais inadequados,^{99,100} desconsiderado, mais tarde, e reintroduzido para o consumo humano¹⁰¹.

O estudo feito sobre uma população de 48835 mulheres com riscos incidentes para câncer - idade (50 a 79 anos) e estado hormonal (pós-menopausa) - com o objetivo de testar o efeito da dieta pobre em gordura (19541 mulheres – 40%), contra o controle (29294 mulheres – 60%), no desenvolvimento do câncer, resultou a conclusão de que a dieta não reduziu o risco de câncer no período de duração do estudo (8,1 anos)¹⁰². Conclusões semelhantes foram obtidos para os cânceres de mama¹⁰³ e de ovário¹⁰⁴.

A dieta, de um modo geral, em estudos epidemiológicos¹⁰⁵, tem sido apontada como possível fator de risco para o aparecimento de câncer colorretal. Contudo, são as dietas ricas em gorduras que têm sido envolvidas como maior fator de risco para o câncer do intestino grosso, mama, próstata e, possivelmente os cânceres de ovário, endométrio e pâncreas^{106,107}.

Outras conclusões foram, também, retiradas de dados obtidos de estudos populacionais em países em que há elevado consumo de dieta rica em gordura comparado com o consumo de dieta pobre em gordura. Na primeira situação, há maior incidência de morte por câncer de mama e do cólon, com substancial, mas não conclusiva evidência de que a associação é mais forte quando se trata de gordura total do que para um tipo específico de gordura – isto é, se saturada, insaturada ou polinsaturada¹⁰⁸.

Há indícios de relação positiva de maior risco para câncer de mama com o uso alimentar de gordura saturada em mulheres acima de 50 anos¹⁰⁹. Assim como, na mesma população, pode ser demonstrada a relação do aumento da ingestão de gordura total saturada e mono-insaturada com maior risco para o câncer de intestino grosso, mas não com o de mama^{110,111}.

A história da dieta gordurosa tem paralelo com a dieta altamente calórica cujos substratos são os carboidratos, bem como com o grau de atividade física e os gastos energéticos. Os alimentos de alto teor energético (açúcares e gorduras) poderiam ser relacionados à etiologia do câncer em função de seus requerimentos metabólicos e as disfunções conseqüentes envolvendo principalmente a resistência à insulina e a intolerância à glicose^{112,113}.

Por esses mecanismos e vias metabólicas têm se tentado explicar o elevado índice e o maior risco de incidência de câncer e de óbitos câncer-dependente na população com diabetes tipo II, entre os obesos e os sedentários¹¹²⁻¹¹⁶, muito mais do que por ação epitelial direta de elementos constantes naqueles tipos de dieta com ou sem a participação ou interferência metabólica de microorganismos da flora intestinal.

Em relação aos alimentos gordurosos, a suspeita está alicerçada na verificação de que a frequência de aparecimento do câncer colorretal é maior entre os povos em que 30-40% ou mais da caloria total ingerida foi proveniente de gordura, contrário ao que ocorre entre os que tiveram esse elemento como fonte de não mais de 10% do total da caloria ingerida^{117,118}.

Os óleos vegetais, por sua vez, teriam efeito protetor como foi observado por Stoneham e col.¹¹⁹ em relação ao óleo de oliva pela influência exercida, na luz intestinal, sobre os ácidos biliares e metabolismo das poliaminas dentro dos enterócitos, inibindo a progressão da mucosa normal ao pólipos.

O excesso de carne estaria incriminado por causa das aminas heterocíclicas (AHCs). As carnes preparadas em altas temperaturas têm suas proteínas e seu conteúdo de creatinina desnaturadas pelo calor, dando origem às AHCs. Esses carcinógenos químicos – as AHCs - são vários e provêm dos aminoácidos, das proteínas e da creatinina quando são expostos a altas temperaturas. Sob esses aspectos, alimentação “saudável” seria rica em frutas, verduras e legumes, pobre em gordura animal carne e em carboidratos de alto teor energético; isto é, o conteúdo calórico proveniente das gorduras deveria estar abaixo de 10% do valor total de caloria ingerida, os carboidratos ingeridos deveriam ter baixo índice glicêmico e a ingestão de carne magra deveria ficar abaixo de 300g/semanais, constituindo-se principalmente de carne mal passada^{120,121}.

A despeito das aparentes evidências e diversidades de hipóteses relativas aos diferentes tipos de di-

etas relacionadas ao câncer e a mortalidade decorrente, os resultados de estudos epidemiológicos de maior porte acumulam subsídios para a orientação de que outras investigações precisam ser feitas para dar confirmação consistente à relação dieta-câncer.¹²²

O maior conhecimento dos fatores de riscos do grupo chamado de “fatores variáveis” está mais na possibilidade de sua modificação do que, pelo menos a princípio, na prova cabal do mecanismo de ação e da maior ou menor efetividade da ação, seja ela a agressora ou a protetora. Por enquanto, para não cometer erros, o mais fácil é lembrar que em termos de dieta, excluindo as condições mórbidas que determinam a restrição absoluta ou relativa de determinados grupos de alimentos, o “veneno” está muito mais na quantidade do que na qualidade daquilo que é ingerido.

Ante a diversidade de fatores – de proteção ou de agressão – é possível estabelecer um guia de orientação simples e conciso, dirigido para as medidas preventivas que, na prática médica, para qualquer moléstia podem ser agrupadas nas seguintes categorias:

1. Medidas cientificamente provadas quanto à eficácia e à segurança ao longo do tempo.
2. Medidas que são eficazes, mas que ao longo do tempo provocam efeitos colaterais indesejáveis
3. Medidas que são provavelmente efetivas e seguras.
4. Medidas que são consideradas ineficazes e,
5. Medidas que não tem base científica nem medida de efetividade e segurança.

Para a prevenção do câncer colorretal, o que está cientificamente provado quanto à eficácia e segurança é o exame periódico de colonoscopia - acessada pelo exame proctológico e pesquisa de sangue oculto nas fezes, para todas as pessoas acima de 50 anos de idade, para os menores de 50 anos com história familiar de câncer do intestino grosso ou com sintomas e sinais intestinais suspeitos e para as pessoas com doença intestinal inflamatória ou outros fatores de riscos reconhecidos.

Baseado na inibição das prostaglandinas – fator estimulador do crescimento dos pólipos - pelos antiinflamatórios não esteroidais e alicerçados na sugestão de resultados de estudo experimentais e epidemiológicos humanos, de que a aspirina e outros antiinflamatórios não esteroidais poderiam ter efeito protetor contra o câncer colorretal, Thun e col¹²³ programaram testar essa hipótese num estudo prospectivo

sobre mortalidade numa população de 662500 adultos que usavam aspirina cronicamente. Concluíram através da análise dos resultados, que o uso regular de baixas doses de aspirina pode reduzir o risco fatal do câncer colorretal. Esse tipo de informação faz parte da categoria 2.

O mais impressionante efeito de antiinflamatório na regressão de pólipos foi demonstrado com o uso do sulindac¹²⁴, potente inibidor da síntese das prostaglandinas, via Cox-1 e Cox-2, regressão que parece independe da inibição Cox. Contudo, essa droga é contra-indicada numa série grande de situações clínicas, tem efeitos colaterais indesejáveis e frequentes e, além disso, pouco tempo após a suspensão do tratamento, os pólipos reaparecem¹²⁴(categoria 2).

As medidas provavelmente efetivas e seguras, do item 3, reúnem as dietas “balanceadas” com uso limitado, não mais que 10% de gorduras saturadas como fonte energética, com o uso regrado de alimentos altamente calóricos (os carboidratos de um modo geral); com o aumento do consumo de frutas e vegetais, principalmente os ricos em fibras – evitando, se possível, os cereais – com a diminuição da ingestão de carne vermelha submetida a altas temperaturas; com a diminuição ou abolição do consumo de bebidas alcoólicas; com o abandono do hábito de fumar, inclusive na forma passiva; com o aumento das atividades físicas, de forma regular e com o controle do peso corporal.

Faz parte, mas são consideradas ineficazes (item 4) a suplementação vitamínica (inclui a vitamina C – apesar das controvérsias - o cálcio e a vitamina D). Nesses casos, se não acertarmos no câncer, estaremos acertando em outras doenças, principalmente as cardiovasculares que matam tanto quanto ou mais que o câncer colorretal.

Por fim, para uso em casos especiais e com caráter individual, temos os testes genéticos para identificação do risco de câncer hereditário e para o aconselhamento genético destinado às seguintes pessoas:

1. História familiar de câncer envolvendo parente com idade inferior a 50 anos;
2. Pessoas de família com polipose dos cólons;
3. Pessoas de famílias em que vários membros tenham tido câncer do intestino grosso;
4. Pessoas de família em que o câncer aparece em parentes jovens;
5. Pessoas de família com múltiplos cânceres (ovário, útero, mama, tireóide, sistema nervoso central etc.).

Estabelecidas todas essas regras, os conselhos gerais a serem difundidos seriam, para todos os tipos de doenças neoplásicas, os seguintes:

- a. Dieta rica em vegetais e frutas, com baixo teor de gorduras saturadas (não mais que 10% do valor calórico total ingerido) e limitada quantidade de carboidratos de alto teor calóricos (“farinhas brancas” e açúcar, em geral)
- b. Suplemento diário de cálcio, vitamina D e uso de polivitamínicos que contenha pelo menos 400 mg de ácido fólico
- c. Perder peso – manter o índice da massa corpórea igual ou inferior a 25
- d. Atividade física regular como preparo físico para o desempenho das atividades civis e sociais
- e. Abolir o cigarro e ostentar campanha contra o fumo em ambientes fechados lembrando que ala

de fumante e ala de não fumantes em restaurantes não faz diferença alguma; lembrar que é proibido fumar em recintos fechados;

f. Aconselhar o paciente a se submeter aos programas de rastreamento de lesões pré-malignas de acordo com o que já está bem estabelecido (pesquisa anual de sangue oculto nas fezes, exame proctológico completo e, a cada 5 anos, a colonoscopia.

Em suma, o câncer colorretal é prevenível e, também, curável; a chave para o alcance desses objetivos é relativamente simples e pode ser aplicada em escala populacional, sobretudo se formos capazes de conscientizar cada médico, em particular, independentemente da sua área especial de atuação e proporcionar às pessoas o mais fácil alcance às informações médicas expressas em termos simples sobre a profilaxia e o diagnóstico precoce dessa neoplasia maligna.

ABSTRACT: The colorectal cancer is susceptible to prevention and curable. The key for those purposes is relatively simple and it can be applied in demographic scale. For that we should aware the doctors, independently of his specialization and provide people an easy way to reach medical information on prophylaxis and precocious diagnosis of that malignant tumor, above all, we should emphasize the protective and the risk factors mainly the ones that could be modified.

Key words: Colorectal cancer, environmental risks factors, protective factors, prevention.

REFERÊNCIAS

1. Boyle P and Leon EL. Epidemiology of colorectal cancer. Br Med Bull 2002;64:1-25.
2. Janout V, and Kollárová H. Epidemiology of colorectal cancer. [http://publib.upol.cz/~obd/fulltext/medic145_1/Biomedical_Papers-145\(1\)_1.pdf](http://publib.upol.cz/~obd/fulltext/medic145_1/Biomedical_Papers-145(1)_1.pdf)
3. Rocha dos Santos AM, Oliveira Ferreira JM, Oliveira JFP, et al. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção à Saúde - Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro - INCA, 2005.
4. McLeish JA, Thursfield VJ, Giles GG. Survival from colorectal cancer in Victoria: 10-year follow up of the 1987 management survey. ANZ J Surg 2002;72: 352-356.
5. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD: The mesorectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence? Br J Surg 1982;69:613-16
6. Heald, RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1986; 2: 1479-82.
7. Heald RJ. Local recurrence do rectal cancer. Dis colon Rectum 1987;30:572-74.
8. Heald RJ, Tha “holy plane” of rectal surgery. J Roy Soc Med 1988;21:503-8.
9. Heald RJ, and Karanjia ND. Results of radical surgery for rectal cancer. World J Surg 1992;16:848-857.
10. Heald RJ. Surgery for rectal cancer — Results and implications of total mesorectal excision (TME) Eu Surg 1997;29:102.
11. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al: Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. Arch Surg 1998;133:894-99
12. Quirke, P., Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal carcinoma due to inadequate surgical excision. Lancet 1986;2:996-99
13. Xing-Shu Dong, Hai-Tao Xu, Zhi-Wei Yu, et al. Effect of extended radical resection for rectal cancer. World J Gastroenterol 2003;9:970-973.
14. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxì A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. JAMA 2000;284:1008-15.
15. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al - German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 2004;351:1731-40.

16. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg.* 1988;208:606-614.
17. Reis Neto JA, Quilici FA, Reis JA Jr. A comparison of nonoperative vs. preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. A 10-year randomized trial. *Dis Colon Rectum.* 1989;32:702-710.
18. Pahlman L, and Glimelius B (for a work group). Improved survival with preoperative radiotherapy in respectable rectal cancer. *Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med.* 1997;336:980-987.
19. Mohiuddin M, Regine WF, Marks GJ, Marks JW. High-dose preoperative radiation and the challenge of sphincter-preservation surgery for cancer of the distal 2 cm of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:569-574.
20. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U, Jr., Nadalin W, Gansl R, Sousa AH, Jr., Campos FG, Gama-Rodrigues J. Low rectal cancer: Impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1087-1096.
21. Habr-Gama A, Perez RO, Kiss DR, Rawet V, Scanavini A, Santinho PM, Nadalin W. Preoperative chemoradiation therapy for low rectal cancer. Impact on downstaging and sphincter-saving operations. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1703-07.
22. Sticca RP, Rodriguez-Bigas M, Penetrante RB, Petrelli NJ. Curative resection for stage I rectal cancer: Natural history, prognostic factors, and recurrence patterns. *Cancer Investig* 1996;14(5):491-97.
23. Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, Madoff RD, Garcia-Aguilar J. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2000;43:1064-71
24. Nastro P, Beral D, Hartley J, Monson JR. Local excision of rectal cancer: Review of literature. *Dig Surg* 2005;22:6-15.
25. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Jr., Silva Sousa AH, Jr., Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: Long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711-17.
26. Habr-Gama A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal Disease* 2006;8 (s3):21-24.
27. Chessin DB, Enker W, Cohen AM, Paty PB, Weiser MR, Saltz L, et al. Complications after preoperative combined modality therapy and radical resection of locally advanced rectal cancer: A 14-year experience from a specialty service. *J Am Coll Surg* 2005;200:876-82.
28. Hendren SK, O'Connor BI, Liu M, Asano T, Cohen Z, Swallow CJ, Macrae HM, Gryfe R, McLeod RS. Prevalence of male and female sexual dysfunction is high following surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 2005;242:212-223.
29. Madbouly KM, Remzi FH, Erkek BA, Senagore AJ, Baeslach CM, Khandwala F, Fazio VW, Lavery IC. Recurrence after transanal excision of T1 rectal cancer: Should we be concerned? *Dis Colon Rectum* 2005;48:711-719.
30. Obrand DI, Gordon PH. Continued change in the distribution of colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1998;85:246-248.
31. Erkek B, Ozkan N, Bayar S, Genc V, Ekrem U, Kuzu A, Aribal D. Subsite distribution of colorectal carcinoma and implications for screening; a retrospective audit of 1771 cases. *Hepatogastroenterology.* 2007;54:77-80.
32. Qing SH, Rao KY, Jiang HY, Wexner SD. Racial differences in the anatomical distribution of colorectal cancer: a study of differences between American and Chinese patients. *World J Gastroenterol* 2003;9:721-725.
33. Mandel JS, Church TR, Ederer F, et al.: Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:434-37.
34. Santos Jr JCM. Contribuição à campanha nacional de conscientização sobre o câncer do intestino grosso - A questão da prevenção e do diagnóstico precoce. *Rev bras Coloproct,* 2003;23:32-40 (dados corrigidos).
35. Abrapreci <http://www.abrapreci.org/>
36. Lynch HT, Smyrk T: An update on Lynch syndrome. *Curr Opin Oncol* 1998;10:349-56.
37. Vasen HFA, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G, et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of câncer than MLH1 mutation carriers: A Study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol* 2001;19:4074-80.
38. Lynch HT, Lemon SJ, Karr B, Franklin B, Lynch JF, Watson P, Tinley S, Lerman C and Carter C. Etiology, natural history, management and molecular genetics of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes): genetic counseling implications *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1997; 6: 987-91.
39. Peltomaki P, Aaltonen L, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin J, Jarvinen H, et al. Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. *Science* 1993;260: 810-12.
40. Curia MC, Palmirotta R, Aceto G, Messerini L, Verý MC, Crognale S, et al. Unbalanced Germ-Line Expression of hMLH1 and hMSH2 Alleles in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Câncer. *Câncer Res* 1999;59:3570-75.
41. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM & Lynch HT - The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-25.
42. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP & Lynch HT - New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-56.
43. Cutait R, Cotti G, Vasconcelos e Silva R, Garicochea B, Gomes da Cruz M e Aoki R. Diagnóstico clínico de HNPCC:

- caracterização de famílias “Amsterdam” positivas. Rev bras Coloproct, 2005;25:6-11.
44. Valadão M, Castro LS. Câncer colorretal hereditário. Rev Col Bras Cir 2007;34:193-200.
45. Cutait R. Registros de Câncer Colorretal Hereditário. In: HNPCC - Câncer colorretal hereditário não-polipose. 1ª ed., São Paulo, Ernesto Reichman, 2004.
46. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, et al: Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. Gastroenterology 1996; 110:1020-27.
47. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, et al: Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. Int J Cancer 1995;64:430-433.
48. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al: Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. Hum Mol Genet 1997;6:105-110.
49. De Jong AE, Hendriks YMC, Kleibeuker JH, Boer SY, Cats A, et al. Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance Gastroenterology 2006;130:665-71.
50. De Jong AE, Morreau H, Van Puijtenbroek M, Eilers PHC, Wijnen J, Nagengast FM, et al. The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. Gastroenterology 2004;126:42-48.
51. Fernandes GO, Pereira Jr JJ, França MAV, Costa JHG. Polipose adenomatosa familiar atenuada. Rev bras Coloproct 2007;27:179-84.
52. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. Ann Intern Med. 2003;138:560-70.
53. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med. 2005;352:1851-60.
54. Pinol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-Bel S, Alenda C, Llor X, et al. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. JAMA 2005;293:1986-94.
55. Lynch HT, and Lynch PM. Molecular Screening for the Lynch Syndrome - Better Than Family History? New Engl J Med 2005;352:1920-22.
56. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. New Engl J Med 2005;352:1851-60.
57. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 2006;101:385-98.
58. Guillem JG, Smith AJ, Puig-La Calle J, et al: Gastrointestinal polyposis syndromes. Curr Probl Surg 1999;36:217-23.
59. Guillem JG, Wood WC, Moley JF, Berchuck A, Karla BY, Mutch DG, et al. Review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. Ann Surg Oncol 2006;13: 1296-1321.
60. Laurent-Puig P, Béroud C and Soussi T. APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell line. Nucleic Acids Res 1998;26:269-70.
61. Halliwell B. Mechanisms involved in the generation of free radicals. Pathol Biol (Paris) 1996;44:6-13. .
62. Wang D, Kreuzer DA, Essigmann JM. Mutagenicity and repair of oxidative DNA damage: insights from studies using defined lesions. Mutat Res 1998;400:99-115.
63. Shibutani S, Takeshita M, Grollman AP. Insertion of specific bases during DNA synthesis past the oxidation-damaged base 8-oxodG. Nature 1991;349:431-34.
64. Nghiem Y, Cabrera M, Cupples CG, Miller JH. The mutY gene: a mutator locus in Escherichia coli that generates G.C-T.A transversions. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988;85:2709-13.
65. Michaels ML, Miller JH. The GO system protects organisms from the mutagenic effect of the spontaneous lesion 8-hydroxyguanine (7,8-dihydro-8-oxoguanine). J Bacteriol 1992;174:6321-5.
66. Thomas D, Scot AD, Barbey R, Padula M, Boiteux S. Inactivation of OGG1 increases the incidence of G.C-T.A transversions in Saccharomyces cerevisiae: evidence for endogenous oxidative damage to DNA in eukaryotic cells. Mol Gen Genet 1997;254: 171-8.
67. Croitoru ME, Cleary SP, Di Nicola N, Manno M, Selander T, Aronson M, et al. Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk. J Natl Cancer Inst 2004;96: 1631-34.
68. Jones S, Lambert S, Williams GT, Best JM, Sampson JR, Cheadle JP. “Increased frequency of the k-ras G12C mutation in MYH polyposis colorectal adenomas”. Br J Cancer 2004;90: 1591-93.
69. Jones S, Emmerson P, Maynard J, Best JM, Jordan S, Williams GT, et al. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic (G:C-T:A) mutations. Hum Mol Genet 2002;11: 2961-67.
70. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips RK, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. N Engl J Med 2003;348: 791-99.
71. Burt R, Neklason DW: Genetic testing for inherited colon cancer. Gastroenterology 2005; 128: 1696-716.
72. Bussey HJR. Genetic and epidemiological features of familial polyposis coli. In: Bussey HJR, ed. Familial Polyposis Coli. Baltimore, Md: Johns Hopkins University Press; 1975: 9-17.
73. Doxey BW, Kuwada SK, Burt RW: Inherited polyposis syndromes: molecular mechanisms, clinicopathology, and genetic testing. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:633-41.
74. Campos FG, Habr-Gama A, Kiss DR, Atuí FC, Katayama F, et al. Manifestações extra cólicas da polipose adenomatosa familiar: incidência e impacto na evolução da doença. Arq Gastroenterol 2003;40:92-8.

75. Wennstrom J, Pierce ER, McKusick VA. Hereditary benign and malignant lesions of the large bowel. *Cancer* 1974;34: 850-57.
76. Smud D, Augustin G, Kekez T, Kinda E, Majerovic M, Jelincic Z. Gardner's syndrome: Genetic testing and colonoscopy are indicated in adolescents and young adults with cranialosteomas: A case report. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3900-903.
77. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, Weiss MM, Mathus-Vliegen EM, et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis *Clin Genet* 2007;71:427-33.
78. Wills JC, and Burt RW. Hereditary aspects of colon cancer. *Ochsner J* 2002;4:129-38.
79. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology*. 2000;119:837-53.
80. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2992-3003.
81. Colon Cancer - A Major Problem For Diabetics. American Cancer Society, 2006- http://www.cancer.org/docroot/NWS/content/NWS_1_1x_Colon_Cancer_A_Major_Problem_For_Diabetics.asp
82. Meyerhardt JÁ, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Outcomes in Patients With Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:433-40.
83. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1679-87.
84. Autier P and Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-37.
85. Scraggy R Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. *Int J Epidemiol*. 1981;10:337-41.
86. Lim HS, Roychoudhuri R, Peto J, Schwartz G, Baade P, Moller H. Cancer survival is dependent on season of diagnosis and sunlight exposure *Int J Cancer* 2006;119:1530-36.
87. Ordonez-Moran P, Larriba MJ, Pendas-Franco N, et al. Vitamin D and cancer: an update of in vitro and in vivo data. *Front Biosci* 2005;10:2723-49.
88. Banerjee P, Chatterjee M. Antiproliferative role of vitamin D and its analogs - a brief overview. *Mol Cell Biochem* 2003;253:247-254.
89. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proceeding of the National Academy of Sciences* 73:3685-3689, 1976.
90. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proceeding of the National Academy of Sciences* 75:4538-4542, 1978.
91. Murata A, Morishige F, Yamaguchi H. Prolongation of survival times of terminal cancer patients by administration of large doses of ascorbate. *Inter J Vitamin and Nutrit Res* 1982;23(Supp):101-113.
92. Li Y, Schellhorn HE New Developments and novel Therapeutic perspectives for Vitamin C - A critical review. *J Nutr* 2007;137: 2171-84.
93. Nishikimi M, Koshizaka T, Ozawa T, Yagi K. Occurrence in humans and guinea pigs of the gene related to their missing enzyme L-gulonogamma-lactone oxidase. *Arch Biochem Biophys* 1988;267:842-6.
94. Nishikimi M, Fukuyama R, Minoshima S, Shimizu N, Yagi K. Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulono-gamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. *J Biol Chem*. 1994;269:13685-88.
95. Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, Schutt AJ, O'Connell MJ, et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *New Engl J Med* 1979; 301:687-690.
96. Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, Rubin J, O'Connell MJ, and Ames MM. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *New Engl J Med* 1985;312:137-14.
97. Assouline S, Miller WH. High-dose vitamin C therapy: renewed hope or false promise? *CMAJ* 2006;174: 956-957.
98. Chen Q, Espey MG, Krishna MC, Mitchell JB, Corpe CP, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: Action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:13604-9.
99. Price JM, Biava CG, Oser BL, Vogin EE, Steinfeld J, Ley HL. Bladder tumors in rats fed cyclohexylamine or high doses of a mixture of cyclamate and saccharin. *Science* 1970;167:1131-32.
100. Oser BL, Carson S, Cox GE, Vogin EE, Sternberg SS. Chronic toxicity study of cyclamate: saccharin (10:1) in rats. *Toxicology* 1975;4:315-30.
101. Bopp BA, Sonders RC, Kesterson JW. Toxicological aspects of cyclamate and cyclohexamine. *Crit Rev Toxicol* 1986;16: 213-306.
102. Beresford SAA, Johnson KC, Ritenbaugh C, Lasser NL, Snetselaar LG, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer - The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006;295:643-54.
103. Prentice R, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, et al. Low-Fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006;295:629-42.
104. Prentice RL, Thomson CA, Caan B, Hubbell FA, Anderson GL, Beresford SAA, et al. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. *JNCI J Natl Cancer* 2007;99:1534-43.

105. Neves FJ, Koifman R J, Mattos IE Mortalidade por câncer de cólon e reto e consumo alimentar em capitais brasileiras selecionadas. Rev bras epidemiol 2006;9:112-120.
106. U.S. Department of Health and Human Services: The Surgeon General's Report on Nutrition and Health, DHHS (PHS) Publ. No. 88-50210. Washington, DC: Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, 1988.
107. National Research Council, Committee on Diet and Health, Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences. Diet and Health: Implications for reducing chronic disease risk. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
108. Hursting SD, Thornquist M and Henderson MM. Types of dietary fat and the incidence of cancer at five sites. Prev Med 1990;19:242-53.
109. Howe GR, Tomio HT, Gregory H, et al. Dietary factors and risk of breast cancer: Combined analysis of 12 case-control studies. J Natl Cancer Inst 1990;82:561-69.
110. 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;323:1664-72.
111. Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al.: Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer. JAMA 1992;268:2037-44.
112. Bruce WR, Giacca A, Medline A. Possible mechanism relating diet and risk o colon câncer. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2000;9:1271-79.
113. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH. Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome - Association of insulin resistance syndrome and colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2002;11:385-91.
114. Krichevsky D, Webe MM, Buck CL, Klurfeld DM. Calories, fat and cancer. Lipids 1986;21:272-74.
115. McKeown-Eyssen G. Epidemiology of colorectal câncer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? Cancer Epidemiol Biomark Prev 1994;3:687-95.
116. Giovannucci E. Insulin and colon câncer. Cancer Cause Control 1995;6:164-79.
117. Rose DP, Boyar AP, Wynder EL: International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. Cancer 1986, 58:2363-71.
118. Reddy BS: Dietary fat and its relationship to large bowel cancer. Cancer Res 1981,41:3700-5.
119. Stoneham M, Goldacre M, Seagroatt V, Gill L. Olive oil, diet and colorectal cancer: an ecological study and a hypothesis. J Epidemiol Community Health 2000;54:756-60.
120. Adamson RH, Thorgeirsson UP. Carcinogens in foods: heterocyclic amines and cancer and heart diseases. Adv Exp Med Biol 1995;369:211-20.
121. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. JAMA 2005;293:172-82.
122. Masayo K, Kenji W, Koji T, Shinkan T, Hideaki T, Yoshiyuki W, et al. Diet and colorectal cancer mortality: Results from the Japan Collaborative Cohort study. Nutr Cancer 2004;50: 23-32.
123. Thun MJ, Namboodiri MM, and Heath CW. Aspirin use and reduced risk of fatal colon câncer. New Engl J Med 1991;325:1593-96.
124. Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. Gastroenterology 1991;101:635-39.

Endereço para correspondência:

JÚLIO CÉSAR M SANTOS JR
Av Min Urbano Marcondes, 110
12515-230 Guaratinguetá, SP
E-mail: instmed@provale.com.br