

**MESTRADO INTEGRADO**  
MEDICINA

# **Inovação e Desafios no Rastreio do Cancro Colorretal:**

Um Olhar sobre o Presente e o Futuro

Ana Rita de Santos Frazão

**M**

**2025**



*Página intencionalmente deixada em branco*

**Inovação e Desafios no Rastreio do Cancro Colorretal:**

**Um olhar sobre o presente e o futuro**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

**Autor: Ana Rita de Santos Frazão, estudante**

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto  
Endereço eletrónico: frazao.anarita@gmail.com

**Orientador: Dr. Sérgio Agostinho Xavier Azevedo, orientador**

Assistente Hospitalar no Serviço de Oncologia Médica da ULSSA  
Docente de mobilidade externa de Oncologia do Mestrado Integrado em Medicina no  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

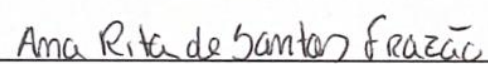
**Coorientador: Professor Doutor António Manuel Ferreira Araújo**

Diretor do Serviço de Oncologia Médica da ULSSA  
Professor Catedrático Convidado do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências  
Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto  
Group Leader do Oncology Research Group na Unit for Multidisciplinary Research in  
Biomedicine

Porto, junho de 2025

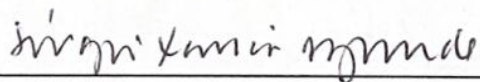
*Página intencionalmente deixada em branco*

Porto, junho de 2025



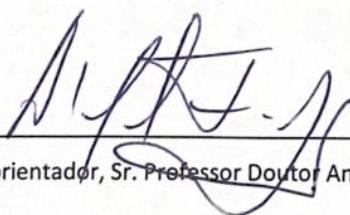
A handwritten signature in dark ink, reading "Ana Rita de Santos Frazão", positioned above a horizontal line.

A autora, Ana Rita Frazão



A handwritten signature in dark ink, reading "Sérgio Xavier Azevedo", positioned above a horizontal line.

O orientador, Sr. Dr. Sérgio Xavier Azevedo



A handwritten signature in dark ink, reading "António Araújo", positioned above a horizontal line.

O coorientador, Sr. Professor Doutor António Araújo

## **Dedicatória**

Este trabalho representa o fim de uma longa jornada, e marca o começo de um sonho.

Dedico o culminar deste percurso à minha família, pelo amor, preocupação, carinho e apoio inabaláveis. Todas as palavras de força, confiança e incentivo foram necessárias para conseguir enfrentar momentos de maior insegurança e cansaço. São o meu exemplo. Obrigada por me inspirarem a entregar o melhor de mim e por me mostrarem que o equilíbrio, esforço e dedicação são a chave para o sucesso.

Ao meu namorado, pelas palavras e gestos meigos de todos os dias, um apoio incondicional e seguro, que me transmite tranquilidade e equilíbrio. Não podia estar mais grata por atravessar a meta final ao teu lado. És a minha melhor companhia, a minha força.

Aos meus amigos, pela partilha genuína de todos os altos e baixos, que tornaram a nossa experiência académica tão única e especial. Na vossa companhia encontro leveza, entreaajuda, diversão e uma compilação de memórias que moldaram a pessoa que hoje sou.

## **Agradecimentos**

Tenho a agradecer às duas pessoas que tornaram possível a concretização da presente tese de dissertação.

Dirijo as primeiras palavras de sentidos agradecimentos ao meu orientador, Sr. Dr. Sérgio Azevedo, a quem tive o privilégio de ter como docente. O empenho, preocupação e vocação com que leciona as aulas, marcaram-me de forma tão positiva, que tive a certeza de que seria o Professor que mais gostaria de ter como orientador da minha tese. De forma confiante afirmo, que o carinho e entusiasmo pela especialidade de Oncologia Médica devo ao Sr. Dr. Sérgio. Despertou em mim um gosto que me ajuda a encontrar um possível caminho enquanto futura médica. Desde o dia 1, agradeço a amizade, confiança, tranquilidade, enorme dedicação, rigor e disponibilidade. Grata por todas as palavras de encorajamento, paciência, preocupação e constante partilha de conhecimentos. Para o meu futuro levarei o exemplo de profissionalismo, humanidade e busca pela sabedoria do meu orientador.

Agradeço de igual modo ao meu coorientador, Sr. Prof. Doutor António Araújo pela prontidão com que aceitou integrar o projeto. É uma enorme honra partilhar este percurso marcante com o Diretor do curso de Medicina do ICBAS. O voto de confiança no meu trabalho é uma fonte de motivação e grande responsabilidade.

## Lista de abreviaturas

**2D** Duas Dimensões

**3D** Três Dimensões

**ACeS** Agrupamentos de Centros de Saúde

**ACS** American Cancer Society

**ADT** Androgen Deprivation Therapy

**AMPK** AMP-Activated Protein Kinase

**APC** Adenomatous Polyposis Coli

**ARS** Administração Regional de Saúde

**ASCO** American Society of Clinical Oncology

**BMP3** Bone Morphogenetic Protein 3

**BRAF** Proto-oncogene B-Raf

**CCR** Cancro Colorretal

**cfDNA** Cell-Free DNA

**CIN** Chromosomal Instability

**CO2** Dióxido de Carbono

**CpG** 5'-C-Phosphate-G-3'

**CTC** Computed Tomography Colonography

**CTCs** Células Tumorais Circulantes

**ctDNA** DNA Tumoral Circulante

**CU** Colite Ulcerosa

**DC** Doença de Crohn

**DII** Doença Inflamatória Intestinal

**DM** Diabetes Mellitus

**DNA** Ácido Desoxirribonucleico

**E** Especificidade

**EDA** Endoscopia Digestiva Alta

**EGFR** Epidermal Growth Factor Receptor

**EMQN** European Molecular Genetics Quality Network

**EOCRC** Early Onset Colorectal Cancer

**ESMO** European Society for Medical Oncology

**FDA** Food and Drug Administration

**FIT** Teste Imuno-histoquímico Fecal

**FQ** Fibrose Quística

**GDP/GTP** Guanosina Difosfato/Trifosfato

**GFK** Growth from Knowledge

**gFOBT** Guaiac Fecal Ocult Blood Test

**GnRH** Hormona Libertadora de Gonadotropina

**HNPCC** Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer

Homolog 4

**IA** Inteligência Artificial

**IARC** International Agency for Research on Cancer

**iFOBT** Fecal Immunochemical Test

**IGF-1** Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 1

**IGF-1–PI3K–AKT–mTOR** Phosphoinositide 3 kinase/Akt/Mammalian Target of Rapamycin Pathway

**IMC** Índice de Massa Corporal

**ISO** International Organization for Standardization

**KPI** Key Performance Indicators

**KRAS** Kirsten Rat Sarcoma oncogene

**MEN IIB** Neoplasia Endócrina Múltipla IIB

**miRNA/miR** MicroRNA

**MLH** MutL Homolog

**MMR** Mismatch Repair

**MSH** MutS Homolog

**MSI** Microsatellite Instability

**Mt-sDNA** Teste DNA multi-alvo nas fezes

**MYC** MYC Proto-Oncogene

**MYH** MutY Human Homologue

**NCCN** National Comprehensive Cancer Network

**NDRG4** N-Myc Downstream-Regulated Gene 4

**NGS** Next-Generation Sequencing

**NPs** Nanopartículas

**OMS** Organização Mundial de Saúde

**PAF** Polipose Adenomatosa Familiar

**PCR** Polymerase Chain Reaction

**PET** Tomografia por Emissão de Positrões

**PIK3CA** Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha

**PMS2** Postmeiotic Segregation Increased 1 Homolog 2

**PNPCDO** Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas

**PSOF** Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes

**PTEN** Phosphatase and Tensin Homolog

**QALYs** Quality-Adjusted Life Years

**QDs** Quantum Dots

**RMN** Ressonância Magnética Nuclear

**RR** Risco relativo

**RT** Radioterapia

**S** Sensibilidade

**SBSEC** Streptococcus bovis/Streptococcus equinus complex

**SCNA** High Frequency of DNA Somatic Copy Number Alterations

**SMAD4** Mothers Against Decapentaplegic

**SNS** Serviço Nacional de Saúde

**TC** Tomografia Computorizada

**TNM** Tumor-Nodes-Metastasis.

**TP53** Tumour Protein p53

**ULS** Unidades Locais de Saúde

**USMSTF** US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer

**USPSTF** United States Preventive Services Task Force

## Resumo

**Introdução:** O cancro colorretal (CCR) é a terceira neoplasia com maior incidência e a segunda principal causa de morte por cancro. A deteção precoce por rastreio reduz a mortalidade e aumenta substancialmente a taxa de sobrevivência. Os métodos de rastreio com implementação a maior escala incluem a pesquisa de sangue oculto nas fezes pelo método imuno-histoquímico e a colonoscopia. Com o intuito de colmatar limitações no presente programa de rastreio, surgem novos métodos. Este novo paradigma, perspectiva oferecer opções não invasivas, reprodutíveis, custo-efetivas e com fácil integração no programa corrente.

**Objetivos:** Revisão narrativa da literatura sobre o conhecimento mais atualizado relativo à problemática do CCR, com ênfase nos métodos de rastreio emergentes, elaborando o impacto, limitações e desafios à sua implementação futura na prática clínica.

**Metodologia:** Pesquisa bibliográfica através da base de dados PubMed/Medline, recorrendo às palavras-chave referidas, dando-se prioridade a artigos publicados entre 2019 e 2024 em língua inglesa.

**Desenvolvimento:** Apesar do benefício bem estabelecido das estratégias de prevenção sobre o prognóstico do CCR, o impacto da doença tem progredido sem precedentes. Os dados epidemiológicos revelam o aumento da incidência na faixa etária mais jovem (menos de 50 anos) e o aumento da mortalidade em países em desenvolvimento. Para otimizar a qualidade da prevenção é essencial conhecer os fatores de risco, as vias de carcinogénese, bem como os sinais e sintomas frequentemente relacionados com a doença. O tratamento com intuito curativo é reservado sobretudo para doentes com diagnóstico de doença em estadio inicial (I-III, AJCC, 9ª edição). A doença em estadio avançado/metastática é tratada na generalidade dos casos com intuito paliativo.

Relativamente ao programa de rastreio atual, a baixa adesão constitui uma das principais limitações. Neste sentido, a necessidade de novas opções visa a implementação de métodos não invasivos que alcancem a melhor sensibilidade, especificidade e consequente reprodutibilidade e custo-efetividade. O potencial dos métodos emergentes com contributo de novos biomarcadores, da nanotecnologia e inteligência artificial, é promissor. Contudo, os desafios à sua implementação global são vários, a destacar a sobrecarga financeira, a necessidade de evidência robusta de larga escala e as desigualdades no acesso aos cuidados de saúde.

**Conclusão:** Os métodos de prevenção emergentes representam o futuro da abordagem dos indivíduos com risco de CCR. A implementação de novas opções de rastreio tem como objetivo aumentar a taxa de adesão, diminuir o impacto global da doença e melhorar a qualidade dos cuidados de saúde prestados ao doente. Investigação futura deverá centrar-se na validação dos novos métodos, em estudos prospetivos randomizados, análises de custo-eficácia e estratégias de sensibilização populacional.

**Palavras-chave:** Cancro Colorretal, Prevenção, Rastreio, Mortalidade, Custo-eficácia

## **Abstract**

**Introduction:** Colorectal cancer (CRC) is the third most diagnosed malignancy and the second leading cause of cancer-related deaths globally. Early detection through effective screening significantly improves survival rates and reduces mortality. The most widely implemented screening methods include immunochemical faecal occult blood testing, alongside colonoscopy. To address the limitations of the current screening program, new approaches are emerging. This new paradigm aims to provide non-invasive, reproducible and cost-effective alternatives that can easily be incorporated into existing programmes.

**Objectives:** Narrative review of the literature on the up-to-date knowledge concerning CCR, with an emphasis on emerging screening methods, outlining their impact, limitations, and challenges to their future implementation in clinical practice.

**Methodology:** A bibliographic search was made through the PubMed/Medline database, using the mentioned keywords, with preference given to articles published between 2019 and 2024 in English.

**Main Text:** Despite the well-established benefits of preventive strategies on CRC prognosis, the disease's impact has been increasing at an unprecedented rate. Epidemiological trends highlight a rising incidence in younger age groups (under 50 years) and an increase in mortality in developing countries. To optimize the quality of prevention, a thorough understanding of risk factors, pathways of carcinogenesis, and the signs and symptoms most associated with the disease are essential. Treatment with curative intent is mainly reserved for patients diagnosed with early-stage disease (I-III, AJCC, 9th edition). Advanced/metastatic disease is usually treated palliatively.

Regarding the current screening program, low adherence remains one of its primary limitations. Consequently, the need for new options aims to implement non-invasive methods that achieve optimal sensitivity, specificity, reproducibility, and cost-effectiveness. The potential of emerging methods, with contributions from new biomarkers, nanotechnology and artificial intelligence, is promising. However, several challenges hinder their global implementation, including financial burden, the need for more robust large-scale evidence, and inequalities in healthcare access.

**Conclusion:** Emerging screening methods represent the future direction in the management of patients at risk of CRC. These methods are expected to overcome the limitations of current approaches, enhance patient adherence, and ultimately reduce the overall impact of the disease

and improve the quality of patient care. Future research should focus on large-scale prospective randomised validation studies, cost-effectiveness analyses, and community educational strategies.

**Keywords:** Colorectal Cancer, Prevention, Screening, Mortality, Cost-effectiveness

## Índice

|         |                                                                 |    |
|---------|-----------------------------------------------------------------|----|
| 1.      | Introdução .....                                                | 1  |
| 2.      | Objetivos.....                                                  | 1  |
| 3.      | Metodologia .....                                               | 2  |
| 4.      | Epidemiologia .....                                             | 2  |
| 5.      | Fatores de risco .....                                          | 4  |
| 5.1.    | Fatores de risco modificáveis para CCR .....                    | 4  |
| 5.2.    | Fatores de risco não modificáveis.....                          | 5  |
| 6.      | Pilares da carcinogénese no Cancro Colorretal.....              | 8  |
| 7.      | Apresentação Clínica .....                                      | 11 |
| 8.      | Tratamento .....                                                | 12 |
| 9.      | Níveis de prevenção de Cancro Colorretal .....                  | 13 |
| 10.     | Opções de rastreio .....                                        | 15 |
| 10.1.   | Testes de rastreio convencionais.....                           | 15 |
| 10.1.1. | Pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF).....                 | 15 |
| 10.1.2. | Colonoscopia .....                                              | 16 |
| 10.1.3. | Retossigmoidoscopia Flexível.....                               | 17 |
| 10.1.4. | Colonografia por TC.....                                        | 17 |
| 11.     | Diretrizes de rastreio .....                                    | 18 |
| 12.     | Limitações à implementação de um programa de rastreio .....     | 18 |
| 12.1.   | Realidade portuguesa .....                                      | 20 |
| 13.     | Métodos de rastreio emergentes .....                            | 21 |
| 13.1.   | Teste DNA multi-alvo nas fezes .....                            | 21 |
| 13.2.   | Biópsia líquida .....                                           | 21 |
| 13.3.   | Nanomedicina .....                                              | 23 |
| 13.4.   | Inteligência artificial.....                                    | 24 |
| 14.     | Limitações transversais aos métodos de rastreio emergentes..... | 24 |
| 15.     | Custo-eficácia .....                                            | 25 |

|     |                                         |    |
|-----|-----------------------------------------|----|
| 16. | Qualidade no Programa de Rastreio ..... | 27 |
| 17. | Propostas futuras .....                 | 27 |
| 18. | Conclusão .....                         | 28 |
|     | Apêndice.....                           | 29 |
|     | Bibliografia .....                      | 31 |

## **Lista de tabelas**

**Tabela I** - Opções de Rastreio de Cancro Colorretal ..... 29

**Tabela II**- Diretrizes de Rastreio de Cancro Colorretal para Grupos de alto risco ..... 30

## **1. Introdução**

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o cancro é a segunda principal causa de morte a nível global e perspetiva-se que, a partir de 2030, as mortes por cancro ultrapassarão as mortes por doença cardiovascular.<sup>1</sup> O cancro colorretal (CCR) é a neoplasia mais comum do trato gastrointestinal, a terceira mais incidente a nível mundial e corresponde a cerca de 10% de todos os casos de cancro.<sup>2</sup> O impacto global da doença está a aumentar, refletindo o envelhecimento da população, o aumento da prevalência de fatores de risco modificáveis e o aumento da capacidade diagnóstica. O estadio da doença ao diagnóstico é o principal fator prognóstico do CCR. A implementação de programas de rastreio para diagnóstico precoce da doença tem um impacto positivo. O bom desempenho no rastreio de CCR é suportado pela sua evolução carcinogénica, elevada taxa de incidência e mortalidade da doença, e existência de testes acessíveis e eficazes.<sup>3</sup>

O impacto crescente do rastreio a nível global, ainda que transversalmente aceite e comprovada a sua eficácia, motiva um constante investimento na área, existindo limitações e desafios a assinalar. De facto, apesar de as taxas de rastreio para CCR serem das mais elevadas face a outras neoplasias rastreáveis, cerca de 30% dos adultos elegíveis não realizam qualquer tipo de vigilância.<sup>4</sup> A evidência científica mais recente estuda a implementação de testes menos invasivos, com maior sensibilidade e especificidade, acessíveis e custo-efetivos, com o objetivo final de propor um programa com a máxima eficácia e cobertura populacional.<sup>5</sup>

## **2. Objetivos**

Revisão narrativa da literatura tendo por base o conhecimento científico mais atual relativo à problemática do CCR com principal ênfase na prevenção secundária.

Os principais objetivos são:

- a. Contextualizar epidemiologicamente o CCR no mundo e em Portugal;
- b. Apresentar os pilares da carcinogénese e fatores de risco do CCR, que orientam as diretrizes para rastreio;
- c. Sintetizar as manifestações clínicas da doença e opções de tratamento disponíveis;
- d. Explorar os pressupostos do rastreio e discutir os vários níveis de prevenção;
- e. Descrever os métodos de rastreio convencionais, as diretrizes atuais e limitações associadas;
- f. Apresentar métodos de rastreio emergentes refletindo sobre as suas limitações;

- g. Explorar as perspetivas futuras no desenvolvimento de novas estratégias de rastreio e desafios à sua implementação na prática clínica.

### 3. Metodologia

Efetuu-se uma pesquisa bibliográfica, entre setembro de 2024 e maio de 2025, através da base de dados *PubMed/Medline*, recorrendo às palavras-chave Cancro Colorretal, Prevenção, Rastreio, Mortalidade e Custo-eficácia. Os artigos obtidos foram sujeitos a uma pré-seleção, tendo em conta os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos referentes à temática (com base no título), publicados nos últimos 10 anos, em língua inglesa, com acesso ao documento completo. Foram também incorporados outros artigos considerados pertinentes para o tema, incluindo artigos cuja data de publicação é anterior ao intervalo temporal estabelecido. De forma a seguir o estado de arte relativo à abordagem terapêutica recomendada do CCR, teve-se como referência as recomendações da *European Society for Medical Oncology* (ESMO). Por fim, no sentido de obter informação sobre os ensaios clínicos em curso relativamente a novos métodos de rastreio dirigidos ao cancro colorretal, consultou-se também a plataforma *ClinicalTrials.gov* da *U.S. National Library of Medicine*.

### 4. Epidemiologia

A **incidência** de CCR aumenta a partir dos 55 anos, contudo, verifica-se uma tendência crescente no diagnóstico da doença em adultos jovens (< 50 anos). As taxas de incidência registam variações geográficas, com valores mais elevados em países desenvolvidos. A maior disponibilidade financeira assegura uma maior cobertura populacional por programas de rastreio organizados. A este facto acresce o estilo de vida sedentário e dieta rica alimentos processados, característica desta população. Não obstante, verifica-se uma tendência crescente na *ocidentalização* do estilo de vida em países de médio e baixo rendimento, o que explica o aumento progressivo das suas taxas de incidência e mortalidade por CCR.

Prevê-se que o número de novos casos aumente de 1,9 milhões em 2020 para 3,2 milhões em 2040.<sup>6</sup> Quanto à localização da neoplasia, os tumores do cólon sigmoide e reto são os mais frequentes.<sup>7</sup>

Em Portugal, surgem 19 novos casos de CCR por dia, com uma incidência de 67 novos casos por 100 000 habitantes. É o segundo país europeu com maior rácio bruto de novos casos, a seguir à

Hungria.<sup>8</sup> Segundo o Registo Oncológico Nacional de 2020, excluindo tumores específicos de cada sexo, o cancro do cólon foi o segundo tipo mais incidente, a seguir ao cancro do pulmão, sobretudo nos distritos de Portalegre, Beja e Coimbra. Já o cancro do reto foi o sexto cancro mais incidente, sendo mais comum no distrito de Coimbra, na Região Autónoma da Madeira e no distrito de Portalegre.<sup>9</sup>

O **prognóstico** de CCR está relacionado com o estadio ao diagnóstico. Se doença local, a taxa de sobrevivência aos 5 anos é de 91% para cancro do cólon e 90% para cancro do reto. Na doença locorregional, esta reduz para os 73% e 74% e, na doença metastizada, é de apenas 13% e 18%, para cancro do cólon e cancro do reto, respetivamente.<sup>10</sup> Indivíduos do sexo feminino apresentam, em geral, um melhor prognóstico, independentemente do estadio da doença. Quando diagnosticado em idade jovem, habitualmente, o CCR apresenta-se num estadio mais avançado, logo associado a pior prognóstico. Contudo, a sobrevivência a longo prazo tende a ser superior após tratamento, porque apresentam maior reserva funcional e tolerância para terapêuticas mais agressivas.<sup>11</sup>

A taxa de **sobrevivência** também sofre variações geográficas. Na Europa Ocidental, a taxa de sobrevivência a 5 anos aumentou cerca de 10% de 1995 a 2014, comparativamente a países da América Central e do Sul, que no mesmo intervalo verificaram um aumento de apenas de 1%.<sup>12</sup>

As estatísticas globais indicam que uma em cada 10 mortes por cancro, são devidas a CCR.<sup>13</sup> Em 2020 o número estimado de mortes por CCR atingiu os 935.000 e metade deste valor ocorreu em indivíduos com idade compreendida entre os 50 e 74 anos.<sup>14</sup> As taxas de **mortalidade** padronizadas por idade apresentam uma tendência similar aos padrões observados para a incidência, são mais elevadas em homens e estão a aumentar na faixa etária jovem, em cerca de 1% por ano desde 2000.<sup>15,16</sup> Em contrapartida, as tendências recentes evidenciam uma diminuição anual de 1,8% nas taxas de mortalidade para homens e mulheres com 55 anos ou mais, de 2012 a 2021.<sup>15</sup> A taxa de mortalidade é mais elevada em países com baixo poder económico, refletindo o acesso limitado aos cuidados de saúde, que *per se* são precários, o atraso no estudo diagnóstico e as restrições nas opções terapêuticas. A combinação destes fatores, por consequência, implica um pior prognóstico.<sup>13</sup> Nos próximos anos, o aumento demográfico da população conduzirá a um aumento do número absoluto de mortes por CCR. Atendendo às atuais taxas de mortalidade por idade, em 2040 estão previstas 1,6 milhões de mortes por CCR. Prevê-se que o menor aumento aconteça na Europa, contudo, é onde já existem valores mais elevados. No continente africano, estima-se quase o dobro do número de mortes, e o maior impacto da doença será no continente asiático, com um valor de quase 900 000 mortes por CCR em 2040.<sup>14</sup>

## 5. Fatores de risco

A suscetibilidade genética confere um risco mais elevado de CCR, contudo, cerca de 80% dos casos são esporádicos. A identificação do perfil de risco individual para CCR permite definir com maior precisão a população-alvo e otimizar a qualidade do rastreio.<sup>17</sup>

### 5.1. Fatores de risco modificáveis para CCR

O consumo excessivo e diário de **carne processada** (carcinogénico tipo 1) e/ou **carne vermelha** (carcinogénico tipo 2A), associado a uma **dieta pobre em fibras** aumenta o risco de CCR, sobretudo tumores do cólon descendente.<sup>18</sup> A confeção a altas temperaturas (grelhados e fritos) também parece contribuir para o risco. No processo de carbonização existe a produção de hidrocarbonetos poliaromáticos e outros agentes carcinogénicos.<sup>19</sup>

O **excesso de peso** e **obesidade** acarretam pior prognóstico e maior taxa de mortalidade, sobretudo quando ocorre entre o início da idade adulta e meia-idade.<sup>20</sup> Por cada aumento de 5 unidades do IMC, o risco de CCR aumenta 5%. O seu impacto no risco de CCR pode ser maior do que o atualmente descrito, pelo viés da perda ponderal involuntária pré-diagnóstica dos indivíduos com a doença.<sup>21</sup>

Existe relação entre o **consumo de tabaco** e o risco de CCR. Uma meta análise de *Botteri E. et al*, verificou um risco relativo (RR) para CCR de 1,14 para fumadores ativos e de 1,17 para ex-fumadores, comparativamente a não fumadores. O risco é dose e duração dependente, reduzindo após 25 anos de cessação. As vias de carcinogénese mais relacionadas com o tabagismo são a instabilidade de microssatélites, o fenótipo de metilação do CpG e a mutação *BRAF*. O tabagismo passivo também constitui um potencial carcinogénico.<sup>22</sup>

O **consumo de álcool** superior a 30 g/dia está associado a risco aumentado de CCR.<sup>23,24</sup> O álcool *per se* é um carcinogénico e provoca défice de folato.<sup>24</sup> O alcoolismo crónico associa-se a hospitalizações mais longas, uma recuperação lenta, custos de cuidados de saúde mais elevados e maior mortalidade.<sup>25</sup>

A **terapêutica de privação de androgénios** (ADT) a longo prazo para cancro da próstata aumenta o risco de CCR, sobretudo após orquidectomia, seguido de terapêutica com agonistas da

hormona libertadora de gonadotropina (GnRH), por pelo menos 2 anos. O risco depende da dose e duração do tratamento.<sup>26,27</sup> Os mecanismos subjacentes não são claros, mas a resistência à insulina foi sugerida como um possível contributo.<sup>27</sup> Estas estimativas de risco não justificam alteração das medidas de rastreio.<sup>28</sup>

## 5.2. Fatores de risco não modificáveis

A **idade** é um fator de risco *major* para CCR esporádico, com 80% dos casos diagnosticados após 55 os anos. A idade média para diagnóstico em países desenvolvidos é 70 anos.<sup>29</sup>

### Cancro Colorretal de início precoce

É importante salientar que a incidência de doença em indivíduos numa faixa etária mais jovem (< 50 anos) – *Early Onset Colorectal Cancer* (EOCRC), conta com um aumento anual de 1 a 2%.<sup>2</sup> O aumento mais acentuado verifica-se na faixa etária dos 20 aos 29 anos, contudo, a incidência de EOCRC é mais elevada em adultos com idades compreendidas entre os 45 a 49 anos.<sup>30</sup> Atualmente, o EOCRC representa a principal causa de morte relacionada com cancro em homens com idade inferior a 50 anos e a segunda principal causa entre mulheres com menos de 50 anos.<sup>31,32</sup>

A etiologia mantém-se multifatorial, contribuem fatores genéticos, exposição ambiental e a adoção mais precoce e intensa a um estilo de vida sedentário, com consumo excessivo de carnes processadas, tabaco, álcool e excesso de peso. Cerca de um terço dos indivíduos com menos de 50 anos têm história familiar de CCR ou vulnerabilidade genética, verificando-se uma associação a síndromes hereditárias em cerca de 30% dos casos de EOCRC.<sup>33</sup>

Relativamente à raça, estudos determinam um risco 33% mais elevado de CCR em **afroamericanos**, comparativamente a americanos caucasianos, e maior taxa de mortalidade. Para esta diferença, contribuem variações comportamentais e socioculturais de estilo de vida, o estatuto socioeconómico, o acesso aos cuidados de saúde e a variabilidade biológica.<sup>34</sup>

Os **homens** apresentam um risco 1,5 vezes superior e uma taxa de mortalidade 25% mais elevada. No sexo feminino, especialmente no pós-menopausa, a incidência de neoplasias proximais é mais elevada.<sup>35,36</sup> Atualmente, as diretrizes de rastreio não recomendam estratificação com base na raça ou sexo do indivíduo. Contudo, certas entidades defendem que a sigmoidoscopia é um teste de rastreio inadequado para mulheres.<sup>36</sup>

A **Síndrome de Lynch** (CCR hereditário sem polipose [HNPCC]) e a **Polipose Adenomatosa Familiar** (PAF) são os síndromes hereditários de CCR mais comuns. Contudo, representam apenas 5% dos casos de CCR.<sup>28</sup>

A Síndrome de Lynch é responsável por 1 a 3 % de todos os casos CCR e associa-se a instabilidade de microssatélites. É uma doença autossômica dominante, frequentemente com diagnóstico em idade precoce (40 a 45 anos). Nesta patologia, a sequência adenoma-carcinoma é rápida (1,5 a 3 anos), comumente associada a tumores do cólon direito e a melhor prognóstico. Pode acompanhar-se de neoplasias extra-cólicas, nomeadamente o carcinoma do endométrio, estômago, ovário, pâncreas, intestino delgado, vias biliares e trato urinário.<sup>37</sup>

A PAF e as suas variantes (Síndrome de *Gardner*, Síndrome de *Turcot* e PAF Atenuada) são responsáveis por cerca de 1% de todos os casos de CCR. Clinicamente, os indivíduos com PAF típica desenvolvem centenas a milhares de pólipos depois da puberdade, com risco de 90% de CCR aos 50 anos, na ausência de tratamento.<sup>37</sup> A PAF atenuada também acarreta risco acrescido de CCR, contudo, está associada a menos de 100 adenomas e a uma idade média de diagnóstico de CCR superior (54 anos).<sup>37</sup> A PAF é uma doença autossômica dominante, e resulta da mutação no gene *APC* localizado no cromossoma 5. O local das mutações relaciona-se com a gravidade (mutações nas extremidades 3' e 5' resultam em formas atenuadas e no centro do gene em formas mais graves).<sup>38</sup> Existe uma variante do gene *APC* que ocorre em cerca de 6 a 8% da população judaica Ashkenazi, com um risco de CCR de 1,5 a 2 vezes superior, sem polipose associada. As manifestações extra-intestinais incluem os osteomas, tumores desmóides, quistos epidermóides e neoplasias cerebrais. O rastreio é feito através da pesquisa da mutação *APC* nos familiares diretos.<sup>37</sup>

A **Polipose associada ao *MUTYH*** (MAP) é uma síndrome autossômica recessiva rara causada por mutações bi-alélicas no gene de excisão de bases *MUTYH*. A apresentação clínica é variável, geralmente ocorre em indivíduos jovens sem pólipos, existindo um fenótipo com polipose associada (geralmente menos de 500 adenomas). Esta condição parece ser responsável por uma fração substancial de casos de CCR familiar, que ocorrem na ausência de uma síndrome familiar herdada de forma dominante. Além disso, como um número significativo de portadores bi-alélicos apresenta cancro sem polipose associada, torna-se um fenótipo difícil de identificar.<sup>28,37</sup>

**Antecedentes pessoais de CCR** esporádico ou **pólipos adenomatosos** também constituem fatores de risco. O risco de recidiva nos primeiros 5 anos após recessão cirúrgica de tumor primário é cerca de 1,5 a 3%. O risco de progressão para CCR, num doente com pólipos, depende do tipo histológico, tamanho e número (mais de 3 adenomas, se mais de 10 então risco muito elevado e excluir síndromes hereditários). Pólipos adenomatosos superiores a 1 cm, pólipos

vilosos/tubulovilosos ou pólipos com displasia de alto grau têm risco aumentado, que varia entre 3,5 a 6,5.<sup>39</sup>

O CCR **familiar**, não associado a síndromes, corresponde a 10 a 15% dos CCR. Na presença de um familiar de 1º grau afetado, o risco de CCR duplica relativamente ao risco na população geral. Este aumento, é ainda mais acentuado quando mais de dois parentes de 1º grau afetados; ou um parente de 1º grau e um ou mais parentes de 1º ou 2º grau afetados; ou se um parente de 1º grau afetado com idade inferior a 50 anos.<sup>40</sup>

No âmbito das **doenças inflamatórias intestinais** (DII), o risco global de CCR associado a **Colite Ulcerosa** (CU) é de 1,4%. Este depende da extensão, duração e atividade da doença. O risco de CCR é 10 a 20 vezes superior ao da população geral ao fim de 10 anos se pancolite e ao fim de 20 anos se colite esquerda. Doentes com CU e colangite esclerosante primária (CEP) constituem um subgrupo de maior risco. As estenoses devem sempre motivar exclusão de malignidade. A instituição atempada de terapêutica anti-inflamatória ao diagnóstico reduz o risco de displasia e cancro associado a colite, e este, por sua vez, é frequentemente diagnosticado em estadios mais precoces, comparativamente ao CCR num indivíduo sem CU. Doentes com proctite não têm risco aumentado de CCR.<sup>41,42</sup>

Apesar da evidência científica ser mais escassa, estudos indicaram que o risco de CCR num doente com **Doença de Crohn** (DC) é equivalente ao da CU de igual extensão e duração. A maioria das recomendações sugere rastreio quando pelo menos um terço da mucosa está afetada. Doentes com DC sem atingimento do cólon não têm risco aumentado de CCR.<sup>43,44</sup>

A **diabetes mellitus** (DM) e a **insulinorresistência** influenciam a incidência, quimiorresistência e prognóstico do CCR. Diabéticos têm um RR de 1,38 para cancro de cólon e 1,20 para cancro do reto.<sup>45</sup> Os níveis elevados de IGF-1, secundários à hiperinsulinemia compensatória, desencadeiam uma cascata de eventos com potencial carcinogénico. Esta envolve a desregulação da via IGF-1–PI3K–AKT–mTOR e AMPK, culminando na proliferação celular, angiogénese tumoral e inibição da apoptose.<sup>46</sup> O fenótipo endomorfo está associado a inflamação tecidual e condiciona o sistema imune, fatores que acarretam pior prognóstico e maior risco de mortalidade específica por cancro.<sup>47</sup>

Indivíduos submetidos a **radiação abdominopélvica**, sobretudo em idade pediátrica, apresentam um risco três vezes superior de CCR subsequente. Aos 40 anos de idade estes indivíduos têm um risco de CCR semelhante ao da população geral com 50 anos.<sup>48</sup>

O risco de CCR em adultos com **fibrose quística** (FQ) é 5 a 10 vezes superior ao da população geral. Além disso, pensa-se que os pólipos se desenvolvem mais precocemente e sofram uma evolução mais rápida para carcinoma. O risco aumenta 20 vezes quando submetidos a transplante de órgão sólido, aspeto relacionado com a terapêutica imunossupressora a instituir.<sup>49</sup>

Indivíduos com **acromegalia** têm uma maior incidência de adenomas e CCR, especialmente se doença não controlada. A fisiopatologia desta associação envolve mecanismos semelhantes aos descritos na DM2, nomeadamente, níveis elevados de hormona de crescimento e IGF-1. O grupo de consenso de acromegalia recomenda colonoscopia para rastreio de CCR na altura do diagnóstico.<sup>50</sup>

O risco de CCR em indivíduos submetidos a **transplante renal** é semelhante ao da população geral ou apenas ligeiramente elevado.<sup>51</sup> No entanto, evidência recente verificou que neste grupo, o CCR surge em idade mais precoce e têm maior risco de adenomas colorretais. O rastreio de CCR se TR deverá incluir indivíduos com idade inferior a 50 anos.<sup>52</sup>

## 6. Pilares da carcinogénese no Cancro Colorretal

O CCR corresponde ao evento tardio de um processo sequencial cumulativo de alterações genéticas e moleculares com proliferação aberrante de células, com início em lesões precursoras não invasoras, os pólipos adenomatosos e os pólipos serrados.

Do ponto de vista histopatológico, os adenomas são os precursores mais comuns de CCR, estando presentes em cerca de 70% dos casos. Contudo, menos de 5% dos adenomas vão progredir para neoplasia.<sup>53</sup> A transformação neoplásica ocorre ao longo de 10 a 20 anos e segue um padrão de evolução conhecido, também designado por sequência adenoma-carcinoma. O intervalo de tempo entre a deteção de uma adenoma com displasia de baixo grau e carcinoma corresponde ao período-chave para rastreio.<sup>54</sup>

As alterações genéticas predominantes no CCR ocorrem sobretudo em três genes driver, o oncogene *KRAS* e dois genes supressores tumorais, o *APC* e *TP53*. As mutações destes genes, maioritariamente pontuais e esporádicas, estão envolvidas na desregulação de vias de sinalização

essenciais para a carcinogénese. Além da promoção da atividade proliferativa e migratória das células, modificam a sua interação com o microambiente tumoral. Estas alterações surgem em fases distintas do processo carcinogénico e a sua identificação tem impacto na decisão terapêutica.<sup>37</sup> A mutação no gene *APC* é um evento precoce e resulta na formação de um pequeno adenoma. Posteriormente, mutações nos genes *KRAS* e *BRAF* promovem a expansão epitelial levando à formação de um adenoma de maiores dimensões. Por fim, as alterações do *TP53*, *PIK3CA* e *SMAD4* são responsáveis pela invasão do tumor.<sup>55</sup>

A mutação do gene ***APC*** foi inicialmente descrita em doentes PAF. Contudo, está presente em cerca de 80% dos CCR esporádicos. É um gene supressor tumoral e são necessárias mutações em ambos os alelos para que ocorra a formação de um pólipó, e acumulação sucessiva de outras mutações para evolução maligna.<sup>54</sup>

O ***KRAS*** é uma molécula sinalizadora da via EGFR, cuja mutação num alelo perturba o ciclo celular, sendo por isso, um proto-oncogene. A mutação do gene *KRAS* impede a hidrólise do GTP em GDP e a proteína G fica permanentemente ativa, levando à divisão celular descontrolada. Além disso, mutações ativadoras do *KRAS* desencadeiam vias de sinalização *downstream* do EGFR, independentemente do seu estado de ativação, constituindo um dos mecanismos de resistência a terapêuticas anti-EGFR.<sup>54</sup>

O ***TP53*** codifica a proteína supressora tumoral p53, responsável pelo início da apoptose de células com danos genéticos irreparáveis, essencial para a manutenção da estabilidade genética e celular. A mutação do *TP53* ocorre em 75% dos casos de CCR. A perda de função desta proteína gera mecanismos de evasão aos *checkpoints* do ciclo celular e a inibição da apoptose, culminando num estado proliferativo descontrolado.<sup>54</sup>

A mutação no gene ***BRAF*** associada à via de sinalização EGFR, também se enquadra na patogénese e progressão do CCR. Doentes com mutação do *BRAF* têm pior prognóstico, com tumores comumente localizados no cólon direito, localmente muito avançados e padrão de metastização ganglionar e peritoneal frequente.<sup>54</sup>

Mutação do gene ***MYH*** (cromossoma 1p) associa-se tanto a CCR esporádico como a PAF atenuada e respeita um padrão autossómico recessivo. A deleção do ***PTEN*** está envolvida em síndromes polipósicos hamartomatosos, como Polipose Juvenil, Síndrome de Peutz-Jeghers, Síndrome de Cowden, Síndrome Hamartoma-PTEN e MEN IIB.<sup>54</sup>

Com base nas alterações genéticas supracitadas, é possível delinear três vias de carcinogénese do CCR.

Na **via convencional/perda de heterozigotia/instabilidade cromossómica** estão implicadas deleções cromossómicas e aneuploidias. Representa cerca de 84% dos casos de CCR esporádico.

Estas alterações são frequentemente detetadas como *high frequency of DNA somatic copy number alterations* (SCNA).<sup>56</sup> Esta via está associada a mutações no gene *APC* e *TP53*.<sup>57</sup>

A **via da instabilidade de microssatélites** (MSI) é responsável por cerca de 13-16% dos casos de CCR. Um sistema de reparação de incompatibilidade de DNA (MMR) deficiente leva à persistência de erros de DNA nos microssatélites. Os microssatélites constituem regiões do genoma em que segmentos de pares de base estão repetidos várias vezes, sendo por isso, muito suscetíveis a erro de replicação, que podem então ser incorporados no genoma como mutações. A MSI é a assinatura molecular resultante da perda de função das proteínas envolvidas no MMR, por mutação ou silenciamento dos respetivos genes (*MLH1*, *MSH2/6* ou *PMS2*). Assim, estas neoplasias apresentam tipicamente um genoma hipermutado, com acumulação de mutações nos microssatélites. Além de representar a assinatura biológica da Síndrome de Lynch, é possível encontrar níveis elevados de MSI em cerca de 15% dos casos de CCR esporádico.<sup>54</sup>

A partir das vias de carcinogénese acima mencionadas, é possível estabelecer concordâncias fenotípicas e prognósticas. Tumores com perda de heterozigotia, comumente têm origem no cólon distal, apresentam aneuploidias e estão associados a pior prognóstico. Em contrapartida, tumores com instabilidade de microssatélites localizam-se, mais frequentemente, no cólon direito, apresentam diploidias e melhor prognóstico.<sup>37</sup>

A **via da metilação do CpG** está associada à hipermetilação extensa do DNA em regiões CpG, com ativação de regiões promotoras resultando, em última instância, na ativação ou inativação anormal de genes. Os pólipos serrados apresentam tipicamente alterações da metilação, pelo que, esta via é também conhecida por via serrada. Do ponto de vista fisiopatológico, as alterações resultam da exposição prolongada a inflamação, que provoca displasia celular. Esta evolui ao longo do tempo para displasia de alto grau, culminando em transformação neoplásica.<sup>54</sup>

Durante décadas, a classificação do CCR era clínica, e assentava em características morfológicas e histopatológicas, incluindo a localização, grau de diferenciação e estadio da doença. Contudo, identificam-se tumores pertencentes ao mesmo subtipo patológico com diferenças acentuadas a nível molecular, na resposta ao tratamento e prognóstico. As classificações tradicionais passam a ser insuficientes face à heterogeneidade fenotípica da doença.<sup>58</sup>

Atualmente, análises genómicas de larga escala demonstram uma superioridade em categorizações moleculares. No âmbito do CCR, a classificação proposta pelo Consenso de Subtipos Moleculares em 2014, tem elevada relevância prognóstica e pouco viés, contudo, a aplicabilidade clínica é limitada.<sup>59</sup> A escolha terapêutica é determinada pelo estudo molecular (*KRAS*, *BRAF*, MSI), e não pelo subtipo molecular de acordo com esta nomenclatura.<sup>58</sup>

## 7. Apresentação Clínica

O CCR pode ser assintomático sobretudo em estadio inicial, com diagnóstico acidental em 12 a 32% dos casos, o que sublinha a relevância do rastreio.<sup>60</sup> A proporção de doentes com sinais e sintomas aumenta com a progressão da doença. Geralmente, são pouco específicos e comuns a patologias benignas. Este fator contribui para o atraso no diagnóstico, que se relaciona de forma linear com o prognóstico.<sup>61</sup> Um estudo de *Sud A. et al*, verificou que um atraso de 2 meses no diagnóstico de CCR, durante a pandemia COVID-19, resultou na diminuição de 6,4 a 10,7% da taxa de sobrevivência.<sup>62</sup>

As manifestações clínicas da doença decorrem do crescimento tumoral com invasão do lúmen ou estruturas adjacentes. Estas incluem hemorragia digestiva, anemia, alteração dos hábitos intestinais, quadros clínicos de oclusão, perfuração intestinal e perda ponderal involuntária. Uma metanálise constatou que os sintomas mais prevalentes de CCR de início precoce, na altura do diagnóstico, foram hematoquécias (45%), dor abdominal (40%) e alteração no trânsito intestinal (27%).<sup>63</sup>

Cerca de 15% a 30% dos doentes apresentam metástases ao diagnóstico.<sup>64</sup> Efetivamente, os sinais e sintomas do órgão envolvido podem representar a primeira manifestação de CCR.<sup>29,65</sup> Manifestações como dor abdominal no hipocôndrio direito, distensão abdominal, saciedade precoce, elevação dos parâmetros de lesão e função hepática, geralmente indiciam doença avançada.<sup>66</sup>

A compreensão do padrão de metastização é crucial para a decisão terapêutica e definição prognóstica. A invasão ganglionar regional é a mais comum, e precede o surgimento de metástases à distância e carcinomatose. O risco aumenta com o tamanho do tumor, grau histológico (pouco diferenciado), invasão linfovascular e profundidade da invasão. O estadio T (profundidade de invasão na parede) do sistema TNM é o principal preditor de invasão ganglionar. Por sua vez, o número de gânglios envolvidos relaciona-se com a presença de doença à distância e inversamente com a sobrevivência (mais de 4 gânglios afetados, prediz mau prognóstico).<sup>37</sup>

O local mais comum de metástases à distância é o fígado, com disseminação hematogénea via sistema venoso portal. A disseminação para outros locais como gânglios extra-regionais, peritoneu, pulmão, raramente ocorre na ausência de envolvimento hepático prévio. A drenagem venosa do reto inferior para as veias ilíacas internas e, destas, para a veia cava inferior, representa uma exceção, com possibilidade de envolvimento pulmonar sem metástases hepáticas.<sup>37</sup>

Outra forma de apresentação de CCR consiste na metastização peritoneal, por sementeira/ extensão direta da neoplasia, associada a pior prognóstico e manifestações como ascite, distensão e dor abdominal.<sup>66</sup>

Existem ainda apresentações atípicas de CCR. A invasão local, mais comumente em tumores do cego e sigmoide, pode levar à perfuração intestinal e consequente formação de fístulas entre órgãos adjacentes, nomeadamente a bexiga.<sup>66</sup> Adicionalmente, indivíduos com endocardite ou bacteriemia por *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus* (SBSEC) apresentam um risco 3,73 vezes superior de CCR oculto. De facto, o isolamento deste microrganismo em contexto de infeção invasiva deve motivar a realização de uma colonoscopia.<sup>37,67</sup>

## 8. Tratamento

A abordagem terapêutica do doente oncológico é delineada em consulta de grupo multidisciplinar. Na tomada de decisão são consideradas as características da doença (sintomas associados, estadio TNM, localização do tumor, tipo histológico, biomarcadores prognósticos e preditivos de resposta, intuito do tratamento (curativo ou paliativo) assim como características do doente (*performance status*, idade, comorbilidades e reserva funcional, suporte social, expectativas e vontades). Sempre que possível e aplicável, deve ser considerada a inclusão em ensaio clínico.<sup>68</sup>

No cancro do cólon localizado, a resseção cirúrgica com intuito curativo é recomendada nos estadios I, não tratados curativamente por via endoscópica, II e III; esta inclui resseção cirúrgica alargada até colectomia parcial (R0) e linfadenectomia de pelo menos 12 gânglios regionais. A quimioterapia adjuvante é baseada em Fluoropirimidina (com ou sem Oxaliplatina) e está indicada em doentes com estadio II (risco intermédio, sem instabilidade microssatélites, e risco elevado) e estadio III.<sup>69</sup>

O tratamento do cancro do reto não metastizado tem em consideração sintomas locais, a sua localização em relação à margem do ânus, o estadio TNM, a invasão da fáscia mesorretal, a invasão vascular extramural bem como a invasão de gânglios linfáticos laterais. As opções terapêuticas incluem a quimioterapia e a radioterapia neoadjuvantes, a excisão total do mesorreto e a quimioterapia adjuvante.<sup>70</sup>

A abordagem do doente com CCR metastizado depende de diferentes fatores, nomeadamente, a sintomatologia do tumor primário (perfuração, obstrução, hemorragia), o padrão de metastização e o estudo de biomarcadores moleculares (mutações *RAS*, *BRAF*, instabilidade de microssatélites e amplificação/sobreexpressão *HER2*). A definição da ressecabilidade do tumor primário e das metástases é fundamental. As opções de tratamento sistémico incluem a quimioterapia

(Fluoropirimidinas, Irinotecano, Oxaliplatina, Trifluridina-tipiracilo), os antiangiogénicos (Bevacizumab, Fruquintinib), os anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab) e a imunoterapia (Pembrolizumab, por exemplo). As terapêuticas locais, para além da cirurgia, também podem ser utilizadas em casos de doença oligometastática – a ablação, a quimioembolização e a radioterapia estereotáxica, por exemplo.<sup>64</sup>

O tratamento do CCR, quer em contexto precoce quer em contexto avançado, contribui para o aumento da sobrevivência dos doentes. Ainda assim, cerca de 50% dos doentes tratados com intuito curativo vão apresentar recorrência da sua doença nos primeiros cinco anos de seguimento, e os doentes metastizados apresentam uma sobrevivência global mediana que ronda os 30 meses.<sup>64</sup> Desta forma, o investimento na prevenção é aquele que parece ter maior impacto na redução da mortalidade dos doentes com esta neoplasia.

## 9. Níveis de prevenção de Cancro Colorretal

A **prevenção primária** integra medidas de aprendizagem e consciencialização com especial ênfase na evicção de fatores de risco associados a CCR. Um estudo coorte de larga escala concluiu que a combinação de atividade física, peso normal, ausência de hábitos tabágicos e alcoólicos, se associa a menor incidência de CCR na população europeia, e que 16% dos novos casos de CCR são atribuíveis à não adesão destas medidas de estilo de vida.<sup>71</sup> A adoção de um estilo de vida saudável melhora a saúde global e reserva funcional do indivíduo, condicionando melhor prognóstico e sobrevivência. Para isso, é necessário proporcionar o acesso à informação, através de campanhas educacionais de saúde pública. Atualmente, a Liga Portuguesa Contra o Cancro (LPCC) disponibiliza uma aplicação com o intuito de melhorar o conhecimento da população geral relativamente ao CCR.<sup>72</sup>

Além de mudanças de estilo de vida, o conceito de quimioprevenção tem sido alvo de estudo. Esta é orientada para indivíduos saudáveis de alto risco, com lesões pré-malignas ou risco de recidiva de cancro primário. Ensaios clínicos confirmam a eficácia dos anti-inflamatórios não esteróides na redução de risco de progressão de adenomas colorretais. Contudo, os efeitos a laterais associados à toma prolongada justificam investigação de compostos com menor toxicidade e perfil de segurança mais bem definido.<sup>73</sup> Outros fatores protetores incluem a toma de ácido acetilsalicílico, adoção de dieta mediterrânea rica em fibras e outros compostos como curcuma, resveratrol e quercetina.<sup>28</sup>

Na **prevenção secundária**, o rastreio oncológico consiste na aplicação sistemática e periódica de um teste numa população de risco, aparentemente saudável e assintomática ou a grupos de risco selecionados, para diagnóstico precoce de uma doença. O principal objetivo é a redução da morbimortalidade e custos excessivos inerentes ao tratamento. A redução da taxa de mortalidade constitui o principal indicador de eficácia do rastreio. Quando identificadas alterações com significado clínico, os indivíduos são, posteriormente, referenciados a um médico especialista para concluir a marcha diagnóstica e respetiva abordagem terapêutica.<sup>74</sup> Para a sua implementação é necessário assegurar várias premissas:

1. A doença representa um problema de saúde com impacto global;
2. A história da doença deve ser bem conhecida;
3. Deve existir uma fase assintomática ou latente precoce, longa e reconhecível;
4. Devem existir testes com razoável capacidade de rastrear e diagnosticar a doença numa fase precoce;
5. Os testes devem ser seguros e aceites pela população;
6. O seguimento e/ou tratamento devem ser garantidos aos utentes com resultados positivos para a doença;
7. Devem estar disponíveis instalações para o diagnóstico e tratamento;
8. Deve existir vantagem terapêutica com o diagnóstico pré-clínico/fase assintomática;
9. Os potenciais participantes devem receber informação adequada sobre os prós e contras do rastreio;
10. Devem ser tomadas medidas para assegurar igualdade no acesso ao rastreio;
11. A aplicação do teste deve ser custo-efetiva.<sup>75</sup>

De facto, o CCR tem uma elevada taxa de incidência e mortalidade a nível global; o tratamento na fase pré-sintomática tem impacto prognóstico e altera o curso natural da doença; os testes de rastreio são reprodutíveis, aceites e bem tolerados e têm elevada acuidade e custo-efetividade. O rastreio de CCR destaca-se, porque além da identificação de lesões malignas em estadios iniciais, permite a deteção de lesões pré-malignas, os adenomas. A sua excisão interrompe atempadamente a evolução para carcinoma, garantindo uma proteção a longo prazo.<sup>76</sup>

O impacto epidemiológico do rastreio a nível global é positivo. Os Estados Unidos da América (EUA) registam uma redução de 20% na incidência e 32% na mortalidade de CCR com a implementação de FIT anual.<sup>77</sup> Portugal registou uma redução de 16% na taxa de mortalidade.<sup>78</sup>

Existem dois tipos principais de rastreio, o de base populacional organizado, no qual indivíduos pertencentes a uma população-alvo são convocados e submetidos a rastreio. E o rastreio individual ou oportunístico, proposto pelo médico ao paciente no decorrer da avaliação clínica, quando o risco-benefício justifica a sua realização.<sup>79</sup>

Destaque ainda para a **prevenção terciária**, que se dedica à gestão e acompanhamento do doente com CCR. Os principais objetivos incluem minimizar o impacto da doença estabelecida e grau de incapacidade, maximizando a qualidade de vida. É fundamental assegurar uma gestão adequada das sequelas do tratamento cirúrgico, sistémico e da radioterapia; conhecer o espectro de toxicidades do tratamento sistémico para assegurar uma relação dose-intensidade adequada; garantir uma avaliação antes do início, durante e após tratamento; reportar atempadamente os sintomas de novo ou agravamento de sintomas prévios; averiguar possíveis diagnósticos diferenciais perante suspeita de progressão de doença ou evento imunomediado; vigiar a resposta ao tratamento, risco de recorrência ou complicações da imunossupressão. Esta gestão eficaz e multidisciplinar dos sintomas, aliada ao correto suporte nutricional, psicológico e social aumenta a sobrevivência dos doentes.<sup>80</sup>

## **10. Opções de rastreio**

O teste de rastreio ideal deve ser pouco invasivo, ter elevada sensibilidade e especificidade, ser seguro, estar prontamente disponível, ser conveniente, reprodutível, não dependente do observador e pouco dispendioso.<sup>81</sup> No entanto, transpondo para a prática, o método com maior custo-benefício, é aquele que melhor se adapta às preferências do doente garantindo, desta forma, que é bem aceite e realizado de forma correta.<sup>82</sup> Um estudo verificou uma adesão de 68% quando é oferecida e discutida em conjunto com o doente a escolha do método de rastreio, de 67% quando oferecida PSOF, diminuindo para 38% quando proposta apenas colonoscopia.<sup>83</sup>

Para o rastreio do CCR, existem várias estratégias aprovadas, que diferem na sensibilidade, especificidade, efetividade, conveniência, segurança, acessibilidade e custos. Com a exceção da colonoscopia, que permite o diagnóstico e a terapêutica, as restantes opções de rastreio são testes de duas etapas, e implicam a realização de uma colonoscopia, se resultado positivo.<sup>82</sup>

### **10.1. Testes de rastreio convencionais**

#### **10.1.1. Pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF)**

A compreensão da fisiopatologia da doença constitui a base para o desenvolvimento dos testes de rastreio. Pólipos de maiores dimensões são irrigados por vasos sanguíneos frágeis e facilmente danificáveis aquando da passagem de fezes, o que leva a perdas microscópicas de sangue.<sup>84</sup> A PSOF surge a partir deste pressuposto, e pode ser realizada pelo Método imuno-histoquímico (FIT), ou

pelo Método Guaiaco (gPSOF). Estes testes são não invasivos e passíveis de serem realizados no domicílio.<sup>84</sup>

O **gPSOF** foi dos primeiros testes aprovados para rastreio. A resina de guaiaco, impregnada no papel, deteta a atividade de pseudoperoxidase do heme, adquirindo a cor azul. A reação acontece se exposto a qualquer peroxidase nas fezes, logo não é específico para a hemoglobina humana. Os resultados podem ser enviesados pela dieta (consumo de carnes vermelhas, frutas e vegetais ricos em vitamina C) e certos fármacos (anti-inflamatórios não esteroides). A sensibilidade deste teste para CCR varia entre 50% a 75% e a especificidade ronda os 96% a 98%. A sensibilidade para adenomas avançados é menor, varia entre 0,06 e 0,17, mas a especificidade foi semelhante.<sup>85,86</sup>

O **FIT** é o teste de primeira linha para rastreio de CCR a nível global. Este teste utiliza anticorpos específicos para a globina humana, com melhor desempenho na deteção de lesões de maiores dimensões, que por sua vez têm maior significado clínico.<sup>87</sup> A taxa de adesão é superior, pois requer a colheita de uma amostra de fezes única, ao passo das três necessárias para a gPSOF e não implica restrições dietéticas ou medicamentosas.<sup>88</sup> O FIT tem uma maior acuidade diagnóstica que a gPSOF. A sensibilidade do FIT para a deteção de CCR e adenomas avançados é, respetivamente, de 74% e 23%, apresentando uma especificidade de 94% e 96%, respetivamente.<sup>86</sup> A baixa sensibilidade para a deteção de adenomas condiciona falsos negativos, logo, o seu uso isolado tem potencial limitado.<sup>89</sup>

Na PSOF a recolha da amostra depende da cooperação e boa vontade do doente. A colheita de fezes é pouco prática em pacientes idosos, considerada inconveniente e desagradável para doentes mais jovens, o que afeta a taxa de adesão, desempenho e implementação a larga escala. Um estudo de *Lecky D. et al* revelou algumas barreiras para a colheita da amostra fecal, a destacar o constrangimento e privacidade, medo do resultado, preocupação com a higiene e contaminação e a falta de informação.<sup>90</sup>

### **10.1.2. Colonoscopia**

A colonoscopia é o *gold standard* para rastreio e diagnóstico de CCR. É o exame com maior sensibilidade (93 a 94%) e especificidade (99,8%), permitindo o estudo do cólon e reto, em toda a sua extensão.<sup>91</sup> Permite identificar a localização exata do tumor, remover pólipos pequenos, realizar biópsias para análise anatomopatológica, detetar neoplasias síncronas, controlar complicações como hemorragia e estenoses. Confere proteção a longo prazo com impacto na incidência e mortalidade por CCR. A polipectomia reduz o risco de mortalidade de CCR em 53%.<sup>92</sup>

Contudo, é um exame invasivo, dispendioso e complexo. Implica a cooperação do doente para a correta preparação intestinal, considerado por muitos, desagradável. Em casos particulares requer de sedação, por vezes mal tolerada, sobretudo por doentes idosos e vulneráveis, além de impor logísticas como acompanhamento. A necessidade de profissionais e equipamentos especializados em meio hospitalar também constitui uma limitação.<sup>81</sup> É recomendado o rastreio primário com PSOF, limitando a colonoscopia a indivíduos de risco elevado, com o objetivo de reduzir o número de procedimentos invasivos desnecessários, a sobrecarga financeira e de recursos médicos.<sup>86</sup> O risco de complicações maior, como perfuração e hemorragia, é cerca de 0,2-0,3%.<sup>93</sup>

#### **10.1.3. Retossigmoidoscopia Flexível**

A retossigmoidoscopia flexível é um exame minimamente invasivo que permite a exploração do reto e cólon sigmoide através de um sigmoidoscópio flexível. Esta técnica imagiológica é útil quando a colonoscopia é contraindicada ou pouco tolerada. Retossigmoidoscopia a cada 5 anos juntamente com PSOF, representa uma estratégia viável de rastreio. Está associada a uma diminuição de 60% na mortalidade para CCR distal, principalmente pela identificação de indivíduos de alto risco com adenomas. Porque não identifica lesões proximais, geralmente, é conjugado com enema de bário, que facilita a visualização do cólon direito e transversal.<sup>94</sup>

#### **10.1.4. Colonografia por TC**

A colonografia por TC é um exame de imagem não invasivo, no qual CO<sub>2</sub> é insuflado e são obtidas imagens em 2D e 3D, com alta resolução, do cólon e reto. Apresenta uma sensibilidade de 89% e uma especificidade de 94% para a deteção de adenomas com mais de 10mm.<sup>86</sup> É um exame menos invasivo que a colonoscopia convencional e não requer sedação. Pode ser útil para visualizar o cólon proximal na presença de obstrução ou em casos em que não é possível completar a colonoscopia. Contudo, este método contempla limitações na deteção de pólipos pequenos (< 10mm) ou planos, expõe o doente a radiação ionizante, requer preparação intestinal e, se detetada lesão suspeita, é necessário realizar uma colonoscopia para confirmação diagnóstica.<sup>85</sup>

## 11. Diretrizes de rastreio

Atualmente, a *American Cancer Society (ACS)* e a *United States Preventive Services Taskforce (USPSTF)* recomendam o rastreio para CCR na população assintomática com médio risco a partir dos 45 anos. A idade para terminar o rastreio não é linear. Se boa qualidade de vida e esperança média de vida superior a 10 anos, o rastreio pode acontecer até aos 75 anos. Para idades compreendidas entre os 76 e 85 anos, a continuação do rastreio depende das preferências do indivíduo, estado geral de saúde e esperança média de vida. Acima dos 85 anos de idade não existe benefício para manter o rastreio.<sup>86</sup>

As recomendações internacionais apresentam várias opções para rastreio de CCR, as quais se apresentam na **Tabela I**. Dos testes fecais, o FIT anual é a modalidade de rastreio mais utilizada. Relativamente aos testes com visualização do cólon e reto, o *gold standard* é a colonoscopia total, a realizar de 10 em 10 anos. A colonografia por TC e a sigmoidoscopia são repetidas num menor intervalo, de apenas 5 anos. O teste de DNA fecal com FIT obedece a uma periodicidade de a cada 3 anos.<sup>82</sup>

Em Portugal, o Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas (PNPCDO) preconiza a realização de teste primário com FIT, na população assintomática entre os 50 e 74 anos de idade. Se FIT negativo, respeitar uma periodicidade de 2 em 2 anos. Se FIT positivo é recomendada a realização de uma colonoscopia total, num máximo de 8 semanas. Outra opção de rastreio é a colonoscopia a cada 10 anos.<sup>95</sup>

Não são incluídos no rastreio de base populacional, devendo ser submetidos a colonoscopia total com idade de início e periodicidades adaptadas ao risco, os utentes que apresentam sinais ou sintomas sugestivos de patologia do cólon ou do reto; antecedentes pessoais de adenoma(s) ou de CCR; doença inflamatória intestinal; familiares de primeiro grau com história de adenoma(s) ou de CRR; síndromes hereditárias do cólon e reto ou antecedentes de radiação abdominopélvica.<sup>82</sup> A **Tabela II** apresenta as diretrizes de rastreio para grupos de alto risco.

## 12. Limitações à implementação de um programa de rastreio

O CCR é uma doença com elevada heterogeneidade fenotípica e está em constante transformação. Em paralelo, o mundo contemporâneo atravessa uma aceleração sem precedentes, potenciada pela globalização. Um cenário que abrange uma multiplicidade de grupos de risco, com necessidade de abordagens personalizadas, discrepâncias socioeconómicas e um acesso irrestrito a informação, por vezes de fontes pouco credíveis. A combinação destes fatores constitui um

desafio para a uniformização e implementação de um programa de rastreio oncológico ideal.<sup>96</sup> Outras problemáticas intrínsecas ao teste de rastreio incluem o sobrediagnóstico, os falsos negativos, os falsos positivos e potenciais efeitos secundários da aplicação do próprio teste.<sup>97</sup>

Relativamente à logística do programa, uma estratégia de duas fases exige um bom protocolo de convocatória à consulta e pressupõe um sistema de *active call-recall* que dê continuidade ao processo de rastreio. Esta cascata de eventos implica uma boa organização das infraestruturas de saúde, disponibilidade de recursos humanos, materiais e tecnológicos, com custos inerentes. Países com menor poder económico são desafiados em praticamente todas as etapas do processo. Têm, por isso, uma maior dificuldade em garantir uma boa cobertura populacional.<sup>82</sup> A revisão recente das diretrizes americanas, que recomenda o início do rastreio em idade mais precoce, aumentará o número de colonoscopias. Este aumento da procura exige a alocação de recursos adicionais de forma a garantir as infraestruturas necessárias. Vários países tardam até conseguir antecipar a idade recomendada para o início do rastreio, pela sobrecarga financeira que isso impõe, como é o caso de Portugal.<sup>98</sup> De facto, a estratégia a implementar deve ser cuidadosamente ponderada face ao cenário populacional em questão, devendo ser compatível com os recursos financeiros, materiais e humanos disponíveis.<sup>99</sup>

O acesso limitado aos cuidados de saúde é mais um aspeto que perpetua a desproporcionalidade significativa na taxa de incidência de doença em estadios avançados e taxa de mortalidade por CCR. A baixa motivação pública aliada à falta de sensibilização relativa à eficácia do rastreio constituem outra limitação a considerar. Um estudo de *Ylitalo KR. et al* verificou que os obstáculos mais comuns à não devolução dos kits de FIT foram o esquecimento e a falta de motivação.<sup>100</sup> Já as principais barreiras para rastreio por colonoscopia são o medo e custo financeiro.<sup>101</sup> Relativamente à taxa de adesão, esta é mais baixa entre os 40 e os 59 anos.<sup>102</sup> É com o avançar da idade que a doença oncológica surge como preocupação, indivíduos mais jovens, imersos na rotina e responsabilidades do dia a dia, tendem a desvalorizar queixas e procurar tardiamente ajuda médica, estando menos recetivos a rastreio. A adesão ao rastreio é mais elevada se história familiar de CCR.<sup>103</sup>

Os resultados destes estudos reforçaram a necessidade e pertinência do investimento em testes não invasivos, custo-efetivos, assim como em medidas de educação e sensibilização da população, de modo a potenciar a participação nos rastreios.

### 12.1. Realidade portuguesa

Segundo o último relatório da Administração Regional de Saúde (ARS) do Norte para monitorização do programa de rastreio de CCR, atualmente, este abrange todos os Agrupamentos de Centros de Saúde/Unidades Locais de Saúde (ACES/ULS) da Região Norte, tendo sido obtida colaboração dos serviços de Gastroenterologia de 14 unidades hospitalares para a realização de colonoscopias. O aumento da cobertura, a diferentes níveis operacionais, proporciona uma resposta organizada e de qualidade para os casos positivos.<sup>104</sup>

Em 2021, a cobertura populacional anual atingiu os 69%, mais do dobro do atingido em 2019 e 2020 e o número de colonoscopias realizadas também duplicou. A taxa de adesão foi de 46%, um aumento positivo face aos 32,1% verificados em 2019. Verificou-se ainda uma redução da mediana dos tempos de espera para obter resultados da anatomia patológica e, comparativamente a 2020, o número de casos com qualidade insuficiente diminuiu ligeiramente. O programa está organizado em períodos bienais, de dois ciclos, um para o grupo dos 50-60 anos e outro para o grupo dos 61-74 anos, garantido que os ACES estão sempre em programa.<sup>104</sup>

No último trimestre de 2021, foi concebido um novo modelo de fluxo de dados digital, para otimização dos problemas de *Big Data*. O objetivo é obter um relatório de monitorização que preserve a integridade e a celeridade da análise de dados referentes ao rastreio de CCR, face a um elevado volume. A inclusão dos resultados das polipectomias deu início ao processo de integração e análise de dados pelo *software* de *Business Intelligence* de Monitorização e Avaliação, para otimização de processos e identificação de pontos de melhoria.<sup>104</sup>

Um estudo de opinião pública da *GfK/Metris* com cerca de 1000 inquiridos revelou uma taxa de rastreio de 70%, 48% dos quais realizaram rastreio de CCR. Dos que realizaram rastreio, 72% refere ter realizado por recomendação médica e 21% por iniciativa própria. Numa escala de 0-10, à facilidade no acesso ao rastreio é atribuída uma média de 6,6 e a importância do rastreio de CCR atinge uma média de 9,3 em 10. Ainda, as principais barreiras apontadas pelos inquiridos à adesão do rastreio de CCR são o medo e desconforto da colonoscopia, a desinformação sobre a importância do rastreio e o tempo de espera nos serviços públicos. Importa ainda sublinhar que 89% dos inquiridos afirmaram que estariam mais dispostos a participar caso existisse a possibilidade de um teste não invasivo baseado em análise de sangue.<sup>105</sup>

Os resultados deste estudo reforçam a necessidade e pertinência do investimento em testes não invasivos, custo-efetivos, assim como em medidas de educação e sensibilização da população, de modo a potenciar a participação nos rastreios.

### 13. Métodos de rastreio emergentes

#### 13.1. Teste DNA multi-alvo nas fezes

O teste de DNA multi-alvo (MT-sDNA) identifica hemoglobina e DNA tumoral nas fezes, através de técnicas de sequenciação de nova geração (NGS). Em outubro de 2024, o teste *Cologuard Plus*<sup>®</sup> foi aprovado pela FDA. Este combina FIT com ensaios moleculares quantitativos para mutações *KRAS* e metilação aberrante de *NDRG4* e *BMP3*.<sup>106</sup>

A aprovação deste teste teve por base os resultados de um estudo que beneficiou da participação de 20176 participantes, dos quais 98 com CCR, 2144 com adenomas avançados, 6973 com adenomas não avançados e 10961 sem lesões detetadas na colonoscopia. Comparativamente ao FIT, o teste de nova geração obteve uma sensibilidade superior para CCR e para adenomas pré-malignos avançados, mas uma especificidade inferior para neoplasia avançada.<sup>107</sup>

É uma opção não invasiva, passível de ser realizada no domicílio, sem necessidade de preparação intestinal ou restrições dietéticas. Contudo, a colheita de uma amostra fecal não é apelativa, tem um custo mais elevado do que o FIT e uma menor sensibilidade para adenomas avançados do que a colonoscopia. Permanecem dúvidas quanto à gestão dos falsos positivos, exigindo uma colonoscopia subsequente se resultado positivo.<sup>108</sup>

#### 13.2. Biópsia líquida

A biópsia líquida permite obter, em tempo real, de forma não invasiva, informação sobre a dinâmica do tumor, assumindo relevância crescente no âmbito da deteção precoce, diagnóstico, predição e avaliação da resposta à terapêutica.<sup>109</sup> Na Medicina de Precisão, as características biomoleculares individuais, determinantes de risco ou resposta ao tratamento, permitem a seleção de intervenções com maior benefício em cada subgrupo, garantido uma melhoria na sobrevivência e qualidade de cuidados dos doentes.

O DNA livre (cfDNA), DNA tumoral circulante (ctDNA) e células tumorais circulantes (CTCs) destacam-se como principais biomarcadores.

O cfDNA corresponde a fragmentos de DNA libertados para a corrente sanguínea que derivam de fenómenos de destruição celular. O elevado *turnover* celular característico das células cancerígenas torna a fagocitose menos eficaz.<sup>110</sup> Em indivíduos saudáveis a concentração de cfDNA é baixa. Uma concentração elevada de cfDNA não é um marcador específico de malignidade, pode

surgir em contexto de doenças inflamatórias, trauma, exercício físico intenso, cirurgia e até gravidez.<sup>111</sup>

O ctDNA corresponde a uma fração do cfDNA. É um biomarcador que provém especificamente das células tumorais e reflete o perfil genético do tumor. A sua concentração em circulação relaciona-se com a carga tumoral, o que pode representar um desafio em fases iniciais da doença, além disso, tem uma semi-vida curta.<sup>111</sup>

As CTCs são células tumorais que se destacam passivamente do tumor primário e/ou locais de metastização. Apesar de menos abundantes que o ctDNA, disponibilizam informação complementar desde morfologia, expressão proteica e potencial de metastização. A quantificação e caracterização fenotípica das CTCs pode contribuir para o diagnóstico precoce e estratificação de risco, ainda que, a sua utilidade se encontre atualmente mais bem estabelecida na abordagem da doença metastática.<sup>112</sup>

Para enfrentar a heterogeneidade temporal da doença, seria necessário realizar biópsias de tecido periódicas, o que não é viável na prática clínica.<sup>110</sup> A conveniência de um rastreio por colheita não invasiva de sangue permite ultrapassar esta limitação e, paralelamente, elevar de forma exponencial a taxa de adesão. É fácil de executar e pode ser integrada na colheita de análises de rotina.<sup>109</sup>

Avanços recentes em técnicas de diagnóstico molecular, especialmente NGS, abrem caminho para a aplicabilidade clínica da biópsia líquida na deteção precoce de doença.<sup>111</sup> Em junho de 2024, a FDA aprovou a primeira biópsia líquida para rastreio de CCR, recomendado para indivíduos de risco intermédio. O teste *Shield*® identifica cfDNA em circulação com uma sensibilidade de 83% para CCR e 13,2% para adenomas avançados. A especificidade para neoplasia avançada foi de 90%.<sup>113</sup>

No entanto, a implementação deste teste de rastreio a larga escala ainda enfrenta vários desafios, nomeadamente a baixa concentração de material para análise, a dificuldade na padronização e validação analítica e a baixa sensibilidade para lesões pré-malignas. Além disso, comparativamente à PCR, a NGS é mais dispendiosa (\$895)<sup>114</sup> e a elevada quantidade de dados para análise constitui outro obstáculo. A análise conjunta de ctDNA, CTCs e exossomas pode maximizar a informação extraída a partir de uma única amostra de sangue. No entanto, variações nos métodos de colheita, armazenamento e processamento do sangue podem comprometer a estabilidade do DNA e das células. Para colmatar a vulnerabilidade da amostra, é necessária uma separação rápida do plasma e a utilização tubos de colheita específicos com estabilizadores. A *European Molecular Genetics Quality Network* (EMQN) salienta que múltiplos fatores pré-analíticos e analíticos influenciam os resultados, desde o volume da amostra, a técnica de quantificação utilizada e a escolha da plataforma de genotipagem, gerando numa taxa global de erro de 6,09%. Tal justifica a

necessidade de uma melhor normalização dos processos de avaliação da biópsia líquida.<sup>115,116</sup> As diretrizes mais atualizadas da USPSTF e da ACS ainda não incluem a biópsia líquida como opção de rastreamento de CCR.<sup>113,117</sup>

### 13.3. Nanomedicina

A nanomedicina é uma área em constante evolução, que aplica princípios da nanobiotecnologia à prevenção, diagnóstico, tratamento e monitorização da doença.<sup>118</sup>

A manipulação de matéria à escala nanométrica representa uma ferramenta promissora no âmbito da Medicina de Precisão. Esta tecnologia começou por ser aplicada no tratamento da doença oncológica. A utilização de nanopartículas (NPs) em sistemas de transporte de fármacos permite a administração dirigida de agentes citotóxicos a alvos moleculares específicos, na superfície de células neoplásicas. Desta forma, ultrapassa limitações presentes em terapêuticas convencionais, como baixa solubilidade, biodistribuição pouco seletiva e biodisponibilidade restrita.<sup>119–121</sup> Na prática clínica atual, já existem nanopartículas lipídicas conjugadas com agentes de quimioterapia na abordagem do cancro do pâncreas, como o Irinotecano Lipossómico e o Nab-paclitaxel.<sup>122</sup>

No âmbito do diagnóstico precoce de CCR, as NPs permitem não só uma deteção sensível e específica de biomarcadores tumorais extracelulares e em circulação (CTCs, ctDNA, miRNA, como otimizam o potencial diagnóstico de exames de imagem. Por exemplo, biossensores baseados em NPs de ouro fluorescentes têm sido utilizados para detetar microRNAs associados a CCR, como o miR-92a-3p extraído de exossomas, com alta sensibilidade e especificidade.<sup>123</sup> Na imagiologia, a nanotecnologia pode ser utilizada para otimizar a eficácia de agentes de contraste, elevando o potencial diagnóstico de exames de imagem como PET, RM e TC.<sup>121</sup> Por exemplo, os *quantum dots* são NPs semicondutoras com propriedades óticas que se destacam pelo brilho intenso, resistência à foto degradação e capacidade de emitir fluorescência estável, em vários comprimentos de onda.<sup>124,125</sup> Um estudo comprovou a viabilidade de um agente de contraste à base de QD conjugados com marcadores de superfície específicos para o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR2), enquanto técnica de imagem minimamente invasiva para a deteção in vivo de adenomas com sobre-expressão de VEGFR2. Os resultados mostraram que a intensidade média de fluorescência região do tumor foi cerca de três vezes superior à do tecido saudável adjacente.<sup>126</sup>

As NPs apresentam algumas limitações, essencialmente relacionadas com a sua biocompatibilidade e limiar de toxicidade. Os *quantum dots* são lentamente metabolizados, podendo acumular-se nos tecidos, não são biodegradáveis e necessitam de revestimento para

aumentar a solubilidade e bioestabilidade. Já as nanopartículas de ouro, podem causar stress oxidativo e requerem revestimento por polímeros orgânicos.<sup>127</sup>

A conjugação do potencial diagnóstico e terapêutico das NPs, à semelhança da biópsia líquida, respeitam princípios da Medicina de Precisão e requerem evidência científica mais robusta até integrarem as diretrizes de rastreio.<sup>118</sup>

#### **13.4. Inteligência artificial**

Em paralelo, a inteligência artificial (IA) surge como ferramenta revolucionária no âmbito do rastreio. Os algoritmos de inteligência artificial têm a capacidade de processar e interpretar um elevado volume de dados com maior precisão e rapidez. A combinação de dados genómicos e transcriptómicos numa única base de dados simplifica a identificação de biomarcadores específicos de CCR.<sup>128</sup>

De facto, a aprendizagem e adaptabilidade, do algoritmo são contínuas, conseguindo estabelecer padrões de doença mais subtis e em estadios mais precoces. Outra aplicação da IA é a análise de resultados de exames imagiológicos, nomeadamente colonoscopias, com redução do viés do observador, oferecendo maior fiabilidade diagnóstica. Esta tecnologia potencia também, uma estratégia de rastreio personalizada incluindo, na análise de dados, o risco individual do doente, perfil genético e características histopatológicas. Desta forma, otimiza o valor preditivo do diagnóstico, resposta à terapêutica e prognóstico. O *feedback* rápido, em tempo real, constitui outra mais-valia, acelerando a tomada de decisões clínicas. O que permite, por conseguinte, otimizar a qualidade dos cuidados de saúde e resultados a longo prazo.<sup>120</sup>

No entanto, para garantir a sua implementação eficaz e segura, é essencial mitigar os desafios associados à qualidade dos dados, transparência dos modelos, integração hospitalar e conformidade regulamentar. O desempenho do algoritmo de IA depende da qualidade e representatividade dos dados utilizados para a sua programação. Bases de dados enviesadas ou pouco abrangentes comprometem a equidade do rastreio. A implementação da IA nos sistemas de saúde exige alterações na infraestrutura hospitalar, formação dos profissionais e adaptação dos fluxos de trabalho.<sup>129</sup>

#### **14. Limitações transversais aos métodos de rastreio emergentes**

Um dos principais obstáculos à implementação a larga escala de um novo método de rastreio é a escassez de evidência científica robusta que comprove a sua eficácia e segurança.<sup>130</sup> A

heterogeneidade tumoral, a necessidade de mitigar a taxa de falsos positivos e negativos e aumentar a sensibilidade para lesões pré-malignas constituem outras limitações a enfrentar.<sup>91</sup>

A aprovação clínica requer acreditação por entidades reguladoras com estabelecimento de perfis de segurança, o que torna este processo longo e complexo. Opções que envolvam a IA e biomarcadores moleculares, podem levantar questões éticas relacionadas com a proteção de dados e responsabilidade médica intrínsecas à colheita e análise de dados genéticos.<sup>131</sup>

A preservação da integridade da amostra biológica também é um desafio. Condições como a técnica de colheita de fezes e as medidas de refrigeração, quer no domicílio quer no transporte, são passos limitantes para o sucesso do teste de rastreio. Garantir o mínimo de perdas e prevenir a contaminação cruzada da amostra de sangue é essencial. Para isso, é importante realizar uma revisão minuciosa dos protocolos, desde o momento de colheita da amostra, transporte e análise, assim como a transmissão adequada da informação ao doente.<sup>91</sup>

Idealmente, o novo teste deve integrar-se de forma fácil e prática nos protocolos clínicos existentes, sem causar perturbações significativas nos fluxos de trabalho clínico. A necessidade de investimento significativo no âmbito da investigação, organização das unidades de saúde e formação especializada dos profissionais, constituem outros obstáculos a considerar. É importante ponderar os custos associados à implementação do novo método de rastreio. Esta disponibilidade financeira não está ao alcance de todos os sistemas de saúde, sobretudo nos países em desenvolvimento.<sup>132,133</sup>

A possível resistência à adoção de novas tecnologias, poderá constituir um obstáculo adicional à sua utilização generalizada. Uma boa relação médico-doente é essencial para que a mudança seja bem aceite.<sup>91</sup>

## **15. Custo-eficácia**

A análise de custo-efetividade é fundamental para promover um acesso equitativo ao rastreio, e auxiliar na definição do método, periodicidade e duração. Esta análise pondera o custo e o número de anos de vida ganhos.<sup>134</sup>

Vários estudos comprovaram que os programas de rastreio tradicionais são custo-efetivos comparativamente ao não rastreio.<sup>134</sup> A heterogeneidade dos sistemas de saúde e a realidade demográfica e socioeconómica de cada país, são fatores que condicionam a custo-eficácia das estratégias de rastreio. Uma análise de custo-eficácia americana referiu que a realização de colonoscopia a cada 10 anos é uma estratégia mais custo-efetiva do que o FIT anual. Apesar dos custos iniciais mais elevados, torna-se rentável a longo prazo, pela capacidade de deteção e

remoção de pólipos pré-malignos.<sup>135</sup> No entanto, em Portugal, o FIT bianual teve um rácio custo-eficácia incremental (ICER) de 2694€ por QALY (*Quality-Adjusted Life Years*), enquanto a colonoscopia teve um ICER de 103,633€ por QALY. Logo, o FIT bianual é mais custo-efetivo. A adoção desta estratégia permitiu um maior número de indivíduos rastreados e uma utilização mais sustentável dos recursos disponíveis.<sup>136</sup>

Para os novos testes de rastreio subsistem dúvidas se a acuidade diagnóstica e resultados a longo prazo justificam o custo associado. Um estudo de *Ladabaum U. et al*, comparou a custo-eficácia de novos métodos de rastreio, a colonografia por TC, o teste DNA multi-alvo nas fezes (*Cologuard*), e a biópsia líquida (*mSEPT9*). Esta análise verificou que, apesar de constituírem uma alternativa apelativa e viável para indivíduos não candidatos ou que rejeitem o rastreio convencional, atualmente, são opções menos custo-efetivas.<sup>137</sup> Um estudo de *Lima P. et al* concluiu que a biópsia líquida necessita de maior sensibilidade para adenomas avançados (superior a 40%) e redução de custos (inferior a \$125) para ser custo-efetiva.<sup>138</sup>

*Areia M. et al*, avaliou o impacto da integração de ferramentas de deteção assistida por IA na colonoscopia em indivíduos de risco médio. Comparativamente à colonoscopia convencional, mostrou tratar-se de uma intervenção custo-efetiva. Verificou-se uma redução de 4,8% na incidência e 3,6% na mortalidade por CCR, e a uma diminuição do custo médio por indivíduo rastreado em cerca de \$57. Assim, representa uma estratégia com aparentes benefícios clínicos, aumentando a eficácia da deteção de lesões pré-malignas, sem representar uma sobrecarga económica nos sistemas de saúde.<sup>139</sup>

Não obstante, os métodos de rastreio convencionais mantêm-se como as opções mais custo-efetivas. As abordagens emergentes requerem estudos adicionais para determinar a sua viabilidade na implementação a larga escala. Estes estudos devem incluir variáveis adicionais, nomeadamente limiares de custo-efetividade, paridade do poder de compra, inflação e preferência individual.<sup>134</sup> É prioritário desenvolver avaliações económicas em países de baixo e médio rendimento, onde o impacto da doença é cada vez mais elevado.<sup>140</sup>

## 16. Qualidade no Programa de Rastreio

A avaliação periódica da qualidade do rastreio é fundamental. A gestão da qualidade beneficia da aplicação de normas internacionais como a ISO 9001 e a ISO 7101, assim como da definição e monitorização sistemática de *Key Performance Indicators* (KPIs).<sup>141</sup> No contexto do rastreio de CCR, a implementação de protocolos de garantia da qualidade tem como objetivo:

1. A promoção do acesso, melhoria da qualidade dos cuidados de saúde, satisfação global dos utentes e obtenção de Ganhos em Saúde;
2. A gestão criteriosa e utilização eficiente dos recursos disponíveis na procura da sustentabilidade económico-financeira do SNS.<sup>142</sup>

## 17. Propostas futuras

Face às múltiplas opções de rastreio discutidas, são necessários ensaios clínicos adicionais que elaborem uma análise comparativa entre as novas modalidades e as técnicas de rastreio tradicionais, para orientação de recomendações futuras com base em evidência mais robusta. É fundamental avaliar a reprodutibilidade, eficácia, segurança, custo-efetividade e fácil integração no programa corrente. Explorar a preferência do doente a diferentes opções de rastreio pode ajudar a identificar os métodos mais adequados para diversas populações e assim aumentar as taxas de adesão.<sup>143–145</sup>

Em países com programa de rastreio implementado, mas baixas taxas de adesão, é pertinente adotar medidas específicas, como a redefinição da população-alvo, o investimento em políticas de sensibilização e educação da população, e melhoria do protocolo de convocatória e vigilância dos doentes a longo prazo.<sup>133</sup>

Na consulta, a partilha de informação deve ser clara, acessível e baseada na evidência, garantindo o consentimento informado e a participação ativa do doente na toma de decisões.<sup>81</sup> O teste escolhido deve enquadrar-se no perfil de risco e expectativas do doente. A boa relação médico-doente contribui para que os cuidados de saúde constituam a principal fonte de informação acerca da doença.<sup>146</sup>

Relativamente às tecnologias emergentes, a investigação futura deverá incidir em medidas que apostem na otimização da sua acuidade diagnóstica.

No teste de DNA multi-alvo fecal, uma das estratégias passará por aumentar o número de biomarcadores analisados, incluindo padrões de metilação específicos, para melhorar a precisão diagnóstica; desenvolver métodos mais eficazes de preservação de amostras fecais que minimizem

a degradação do material genético; integrar algoritmos de IA para otimizar a análise dos padrões genéticos e melhorar a capacidade preditiva dos testes.<sup>91</sup>

Na biópsia líquida, o desenvolvimento de painéis de biomarcadores com maior sensibilidade e especificidade permitirá diminuir a taxa de falsos positivos e negativos; a implementação de tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS) com maior profundidade analítica possibilitará a detecção de mutações precoces associadas a CCR, idealmente, utilizando uma análise multiplex para a detecção simultânea de vários biomarcadores.<sup>109,145</sup>

No âmbito da nanotecnologia, o desafio passará por aumentar a biocompatibilidade e precisão das nanopartículas, assegurando um perfil de segurança adequado para aplicação *in vivo*.<sup>118</sup>

Relativamente à IA, os objetivos incluem a melhoria da análise preditiva do algoritmo para o rastreio de CCR, com o desenvolvimento de algoritmos de *deep learning* para análise automatizada de colonoscopias, com aumento da taxa de detecção de pólipos e redução da variabilidade do observador; a análise de resultados de testes fecais e biópsias líquidas, melhorando a correlação entre biomarcadores e risco de carcinogénese; a criação de plataformas de suporte à decisão clínica que estratifiquem o risco individual e personalizem a periodicidade de rastreio com base no perfil genético e histórico pessoal do indivíduo; a validação clínica dos algoritmos reduzindo o viés e assegurando fiabilidade das decisões automatizadas.<sup>91,143</sup>

## 18. Conclusão

A eficácia do rastreio do CCR está demonstrada, mas o seu impacto na redução da mortalidade pode ser otimizado com o surgimento de novos métodos. Os métodos emergentes são estratégias menos invasivas e com elevada acuidade diagnóstica. No entanto, a sua implementação de forma generalizada ainda não é uma realidade, com exceção dos EUA, por exemplo com o teste de DNA multi-alvo nas fezes. É fundamental a sua validação com estudos prospetivos randomizados e análises de custo-eficácia. Em paralelo, é determinante o investimento na sensibilização e educação populacional.

A colaboração multidisciplinar entre Ciência, Engenharia e Medicina de Precisão é a chave para enfrentar a complexidade que a integração destas novas tecnologias na prática clínica impõe, e assim reduzir o impacto global do CCR.

## Apêndice

### Tabelas

**Tabela I** - Opções de Rastreio de Cancro Colorretal

Apresentam-se as opções de rastreio de Cancro Colorretal que integram as diretrizes atuais, a sua periodicidade, vantagens e desvantagens.<sup>82,147</sup>

| Exame de Rastreio                                                      | Periodicidade  | Vantagens                                                                                                                                                                                                              | Desvantagens                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>FIT</b> (Teste Imuno-histoquímico Fecal)                            | Anual          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não invasivo;</li> <li>- Realizado no domicílio;</li> <li>- Colheita de 1 amostra;</li> <li>- Sem restrições dietéticas, medicamentosas;</li> <li>- ↓ custo;</li> </ul>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ Falsos positivos;</li> <li>- ↓ S<sup>1</sup> para adenomas avançados;</li> <li>- Colheita de fezes;</li> </ul>                                                                                                                       |
| <b>gPSOF</b> (Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes pelo Método Guaiaco) | Anual          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não invasivo;</li> <li>- Realizado no domicílio;</li> <li>- ↓ custo;</li> </ul>                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ S que o FIT;</li> <li>- Requer 3 amostras</li> <li>- Restrições dietéticas e medicamentosas;</li> <li>- Colheita de fezes;</li> </ul>                                                                                                |
| <b>Mt-sDNA</b> (Teste DNA multi-alvo nas fezes)                        | A cada 3 anos  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não invasivo;</li> <li>- Realizado no domicílio;</li> <li>- Sem restrições dietéticas ou medicamentosas;</li> <li>- ↑ S para detetar adenomas avançados que o FIT;</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ S para adenomas avançados que colonoscopia;</li> <li>- Maior custo que FIT;</li> </ul>                                                                                                                                               |
| <b>Colonoscopia</b>                                                    | A cada 10 anos | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Gold standard</i> (↑ S e E<sup>2</sup>);</li> <li>- Diagnóstico e terapêutico;</li> <li>- Identifica lesões pré-malignas;</li> <li>- Proteção a longo prazo;</li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exame invasivo;</li> <li>- Exige preparação intestinal (+/- anestesia);</li> <li>- Risco de complicações;</li> <li>- Exige profissionais e equipamentos especializados;</li> <li>- Depende do operador;</li> <li>- ↑ custo;</li> </ul> |
| <b>Retosigmoidoscopia Flexível</b>                                     | A cada 5 anos  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Menos invasivo que colonoscopia;</li> <li>- Baixo risco de complicações;</li> </ul>                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Requer preparação intestinal;</li> <li>- Não examina o cólon proximal;</li> <li>- Conjugação com enema de bário;</li> </ul>                                                                                                            |
| <b>Colonografia por TC</b>                                             | A cada 5 anos  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não invasivo;</li> <li>- Não requer sedação;</li> <li>- S e E semelhante à colonoscopia;</li> </ul>                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Requer preparação intestinal;</li> <li>- ↓ S para pólipos &lt;10mm ou planos;</li> <li>- Exposição a radiação ionizante.</li> </ul>                                                                                                    |

<sup>1</sup> S - Sensibilidade

<sup>2</sup> E - Especificidade

**Tabela II- Diretrizes de Rastreio de Cancro Colorretal para Grupos de alto risco**

Apresentam-se as diretrizes de Rastreio de Cancro Colorretal para grupos de alto risco propostas pela USMSTF.<sup>37,82,148</sup>

| Grupo de Risco                                       | Início do Rastreio                                                           | Método de Rastreio                                                    | Periodicidade                                                                         |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Síndrome de Lynch</b>                             | Aos 25 anos ou 5 anos antes da idade do familiar mais novo afetado           | Colonoscopia total                                                    | A cada 1-2 anos                                                                       |
| <b>Polipose Adenomatosa Familiar</b>                 | Desde os 10 a 12 anos                                                        | Retossigmoidoscopia flexível (PSOF <sup>3</sup> em anos intercalares) | Anual<br>EDA <sup>4</sup> a cada 1 a 3 anos após detecção de adenomas                 |
| <b>Doença Inflamatória Intestinal</b>                | Ao diagnóstico; 8 anos após, se pancolite; 15 anos após, se colite esquerda; | Colonoscopia total com múltiplas biópsias;                            | A cada 1 a 2 anos                                                                     |
| <b>Antecedente pessoal de adenomas de alto risco</b> | 3 anos após remoção de adenoma avançado <sup>5</sup>                         | Colonoscopia total                                                    | Sem novos adenomas: a cada 5 anos; Se adenomas: a cada 3 anos; Anual se > 5 adenomas; |
| <b>Antecedente pessoal de CCR<sup>6</sup></b>        | 1 ano após cirurgia                                                          | Colonoscopia total                                                    | A cada 3 a 5 anos                                                                     |
| <b>História Familiar<sup>7</sup> de CCR</b>          | Aos 40 anos ou 10 anos antes da idade do familiar mais novo afetado          | Colonoscopia total<br>Considerar PSOF nos anos intercalares           | A cada 5 anos                                                                         |
| <b>Exposição a radiação abdominopélvica</b>          | 5 anos após RT <sup>8</sup> ou aos 35 anos de idade                          | Colonoscopia total                                                    | A cada 3 a 5 anos                                                                     |
| <b>Fibrose Quística</b>                              | 40 anos ou 30 anos se transplante de órgão                                   | Colonoscopia                                                          | A cada 5 anos                                                                         |

<sup>3</sup> **PSOF** – Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes

<sup>4</sup> **EDA** - Endoscopia Digestiva Alta

<sup>5</sup> **Adenomas de alto risco** - Adenoma  $\geq 10$  mm, >3 adenomas, displasia de alto grau, tipo histológico vilosos/tubulovilosos ou séssil/serreado

<sup>6</sup> **CCR** – Cancro Colorretal

<sup>7</sup> **História Familiar CCR** - Um familiar em 1º grau com diagnóstico de CCR antes dos 60 anos; dois familiares em 1º ou 2º grau do mesmo lado da família, com CCR diagnosticado em qualquer idade

<sup>8</sup> **RT**- Radioterapia

## Bibliografia

1. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. J Epidemiol Glob Health [Internet] 2019 [cited 2025 Jan 2];9(4):217–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31854162/>
2. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin 2024;74(1):12–49.
3. Gupta S. Screening for Colorectal Cancer. Hematol Oncol Clin North Am [Internet] 2022 [cited 2025 May 25];36(3):393–414. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35501176/>
4. Richardson LC, King JB, Thomas CC, Richards TB, Dowling NF, King SC. Adults Who Have Never Been Screened for Colorectal Cancer, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2012 and 2020. Prev Chronic Dis [Internet] 2022 [cited 2025 Jun 2];19:E21. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9044898/>
5. Shaikat A, Levin TR. Current and future colorectal cancer screening strategies. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2022 19:8 [Internet] 2022 [cited 2024 Dec 29];19(8):521–31. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41575-022-00612-y>
6. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. Transl Oncol [Internet] 2021 [cited 2025 May 5];14(10):101174. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8273208/>
7. Duan B, Zhao Y, Bai J, et al. Colorectal Cancer: An Overview. Gastrointestinal Cancers [Internet] 2022 [cited 2025 Jun 7];1–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586003/>
8. Santiago LM, Paiva JM. Carcinoma colorretal nos cuidados de saúde primários em Portugal: indicadores de rastreio e frequência. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar [Internet] 2021;37(3):205–12. Available from: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/12790>
9. Bento MJ, Leite P, Rita S, et al. Registo Oncológico Nacional de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2020 Coordenador do Registo Oncológico Nacional.
10. Colorectal Cancer Survival Rates and Colorectal Cancer Prognosis [Internet]. American Cancer Society. 2019 [cited 2025 May 11]; Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
11. Jiang Y, Yuan H, Li Z, et al. Global pattern and trends of colorectal cancer survival: a systematic review of population-based registration data [Internet]. Cancer Biol Med. 2022

- [cited 2025 Jun 7];19(2):175–86. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8832952/>
12. Klimeck L, Heisser T, Hoffmeister M, Brenner H. Colorectal cancer: A health and economic problem. 2023 [cited 2024 Dec 28];66:101839. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37852707/>
  13. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet] 2021 [cited 2025 May 11];71(3):209–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
  14. Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. 2023 [cited 2025 May 11];72(2):338–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36604116/>
  15. ACS releases colorectal cancer estimates for 2024 | Colorectal Cancer Alliance [Internet]. [cited 2025 Jun 5]; Available from: <https://colorectalcancer.org/article/acs-releases-colorectal-cancer-estimates-2024>
  16. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* [Internet] 2024 [cited 2025 Jun 5];74(1):12–49. Available from: <https://colorectalcancer.org/article/acs-releases-colorectal-cancer-estimates-2024>
  17. Alberto Vaccaro C, Pavicic WH, Avellaneda N, et al. Colorectal Cancer: From Risk Factors to Oncogenesis. *Medicina* 2023, Vol 59, Page 1646 [Internet] 2023 [cited 2025 May 25];59(9):1646. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/9/1646/htm>
  18. Chan DSM, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: Meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* [Internet] 2011 [cited 2025 May 11];6(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21674008/>
  19. MacLennan R, Macrae F, Bain C, et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* [Internet] 1995 [cited 2025 May 11];87(23):1760–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7473832/>
  20. Aeschbacher P, Garoufalia Z, Dourado J, et al. Obesity and overweight are associated with worse survival in early-onset colorectal cancer. *Surgery* [Internet] 2024 [cited 2025 Feb 18];176(2):295–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38772779/>
  21. Mandic M, Li H, Safizadeh F, Niedermaier T, Hoffmeister M, Brenner H. Is the association of overweight and obesity with colorectal cancer underestimated? An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Eur J Epidemiol* [Internet] 2023 [cited 2025 Feb 18];38(2):135. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9905196/>

22. Botteri E, Borroni E, Sloan EK, et al. Smoking and Colorectal Cancer Risk, Overall and by Molecular Subtypes: A Meta-Analysis. 2020 [cited 2025 Feb 24];115(12):1940–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32773458/>
23. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: An overall and dose-Response meta-analysis of published studies. 2011 [cited 2025 May 11];22(9):1958–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21307158/>
24. Harnack L, Jacobs DR, Nicodemus K, Lazovich DA, Anderson K, Folsom AR. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. 2002 [cited 2025 May 11];43(2):152–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12588695/>
25. Stewart BW., Weiderpass Elisabete, Wild CP. Alcohol consumption: A leading risk factor for cancer. In: World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention. International Agency for Research on Cancer; 2020. p. 69–75.
26. Gillessen S, Templeton A, Marra G, Kuo YF, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Natl Cancer Inst [Internet] 2010 [cited 2025 May 11];102(23):1760–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21068432/>
27. Lin JH, Giovannucci E. Sex hormones and colorectal cancer: What have we learned so far? J Natl Cancer Inst [Internet] 2010 [cited 2025 May 11];102(23):1746–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21068431/>
28. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer - UpToDate [Internet]. [cited 2025 May 11];Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-colorectal-cancer>
29. Xu W, He Y, Wang Y, et al. Risk factors and risk prediction models for colorectal cancer metastasis and recurrence: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. BMC Med [Internet] 2020 [cited 2025 Jan 20];18(1):172. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-020-01618-6>
30. Char SK, Chan JA, Ng K. Rising incidence of early-onset colorectal cancer: impact of anatomy and histology. JNCI: Journal of the National Cancer Institute [Internet] 2025 [cited 2025 Jun 4];Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djaf094>
31. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. JAMA Netw Open [Internet] 2021 [cited 2025 Jun 4];4(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33825840/>

32. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* [Internet] 2024 [cited 2025 Jun 4];74(1):12–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38230766/>
33. Ullah F, Pillai AB, Omar N, Dima D, Harichand S. Early-Onset Colorectal Cancer: Current Insights. *Cancers* 2023, Vol 15, Page 3202 [Internet] 2023 [cited 2025 Jun 2];15(12):3202. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/12/3202/htm>
34. Carethers JM. Racial and ethnic disparities in colorectal cancer incidence and mortality. *Adv Cancer Res* [Internet] 2021 [cited 2025 Feb 24];151:197–229. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34148614/>
35. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* [Internet] 2023 [cited 2025 Feb 24];73(3):233–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36856579/>
36. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* [Internet] 2005 [cited 2025 Feb 24];352(20):2061–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15901859/>
37. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. Lower Gastrointestinal Cancers. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20th Edition (Volume I II). p. 572–8.
38. Nieuwenhuis MH, Vasen HFA. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet] 2007 [cited 2025 Jun 2];61(2):153–61. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842806001314>
39. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* [Internet] 1992 [cited 2025 Feb 24];326(10):658–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1736104/>
40. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology* [Internet] 2010 [cited 2025 Feb 24];138(3):877–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19932107/>
41. Hao B, Wen H, Sun Y, et al. Correlation of ulcerative colitis and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol* [Internet] 2021 [cited 2025 May 11];12(6):2814. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8748039/>
42. Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterology* [Internet] 2022 [cited 2025 May 11];162(3):715–730.e3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508521037070>

43. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in Crohn's disease: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet] 2020 [cited 2025 May 25];5(5):475–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468125320300054>
44. Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterology* [Internet] 2022 [cited 2025 May 25];162(3):715-730.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34757143/>
45. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol* [Internet] 2011 [cited 2025 Feb 25];106(11):1911–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21912438/>
46. Cheng HC, Chang TK, Su WC, Tsai HL, Wang JY. Narrative review of the influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on colorectal cancer risk and oncological outcomes. *Transl Oncol* 2021;14(7):101089.
47. Dehal AN, Newton CC, Jacobs EJ, Patel A V., Gapstur SM, Campbell PT. Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* [Internet] 2012 [cited 2025 Feb 25];30(1):53–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22124092/>
48. Heymer EJ, Jóźwiak K, Kremer LC, et al. Cumulative Absolute Risk of Subsequent Colorectal Cancer After Abdominopelvic Radiotherapy Among Childhood Cancer Survivors: A PanCareSurFup Study. *J Clin Oncol* [Internet] 2024 [cited 2025 Jan 22];42(3):336–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37972325/>
49. Scott P, Anderson K, Singhanian M, Cormier R. Cystic Fibrosis, CFTR, and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet] 2020 [cited 2025 Jan 22];21(8):2891. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7215855/>
50. Kasuki L, Maia B, Gadelha MR. Acromegaly and Colorectal Neoplasm: An Update. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet] 2022 [cited 2025 Feb 25];13:924952. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
51. Massicotte-Azarniouch D, Noel JA, Knoll GA. Epidemiology of Cancer in Kidney Transplant Recipients. *Semin Nephrol* [Internet] 2024 [cited 2025 May 11];44(1):151494. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0270929524000111>
52. Privitera F, Gioco R, Civit AI, et al. Colorectal Cancer after Kidney Transplantation: A Screening Colonoscopy Case-Control Study. *Biomedicines* [Internet] 2021 [cited 2025 Apr 23];9(8):937. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8394220/>

53. Saitoh Y, Waxman I, West AB, et al. Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a North American population. *Gastroenterology* [Internet] 2001 [cited 2024 Oct 27];120(7):1657–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11375947/>
54. Molecular genetics of colorectal cancer [Internet]. UpToDate. [cited 2025 Jun 2];Available from: <https://www.uptodate.com/contents/molecular-genetics-of-colorectal-cancer>
55. Rejali L, Seifollahi Asl R, Sanjabi F, et al. Principles of Molecular Utility for CMS Classification in Colorectal Cancer Management. *Cancers (Basel)*. 2023;15(10).
56. Muzny DM, Bainbridge MN, Chang K, et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* [Internet] 2012 [cited 2024 Oct 20];487(7407):330. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3401966/>
57. Currais P, Rosa I, Claro I. Colorectal cancer carcinogenesis: From bench to bedside. *World J Gastrointest Oncol* [Internet] 2022 [cited 2024 Oct 20];14(3):654. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8919024/>
58. Dang Q, Zuo L, Hu X, et al. Molecular subtypes of colorectal cancer in the era of precision oncotherapy: Current inspirations and future challenges. *Cancer Med*. 2024;13(14).
59. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer. Available from: [http://www.nature.com/authors/editorial\\_policies/license.html#terms](http://www.nature.com/authors/editorial_policies/license.html#terms)
60. Biswas M, Ades AE, Hamilton W. Symptom lead times in lung and colorectal cancers: what are the benefits of symptom-based approaches to early diagnosis? *British Journal of Cancer* 2015 112:2 [Internet] 2014 [cited 2025 Jan 20];112(2):271–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/bjc2014597>
61. Neal RD, Tharmanathan P, France B, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br J Cancer* [Internet] 2015 [cited 2025 Jan 20];112 Suppl 1(Suppl 1):S92–107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25734382/>
62. Sud A, Torr B, Jones ME, et al. Effect of delays in the 2-week-wait cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic on cancer survival in the UK: a modelling study. *Lancet Oncol* [Internet] 2020 [cited 2025 Jan 20];21(8):1035–44. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204520303922/fulltext>
63. Demb J, Kolb JM, Dounel J, et al. Red Flag Signs and Symptoms for Patients With Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open* [Internet] 2024 [cited 2025 Feb 18];7(5):E2413157. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38787555/>

64. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology* [Internet] 2023 [cited 2025 Jun 3];34(1):10–32. Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showFullText?pii=S0923753422041928>
65. Liu LL, Sun JD, Xiang ZL. Survival nomograms for colorectal carcinoma patients with lung metastasis and lung-only metastasis, based on the SEER database and a single-center external validation cohort. *BMC Gastroenterol* [Internet] 2022 [cited 2025 Jan 20];22(1):1–17. Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-022-02547-9>
66. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer [Internet]. UpToDate. [cited 2025 Jun 3]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer>
67. Ouranos K, Gardikioti A, Bakaloudi DR, Mylona EK, Shehadeh F, Mylonakis E. Association of the *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus* Complex With Colorectal Neoplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* [Internet] 2023 [cited 2025 Jun 2];10(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38023558/>
68. Taberna M, Gil Moncayo F, Jané-Salas E, et al. The Multidisciplinary Team (MDT) Approach and Quality of Care. *Front Oncol* [Internet] 2020 [cited 2025 Jun 6];10:461303. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
69. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* [Internet] 2020 [cited 2025 Jun 3];31(10):1291–305. Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showFullText?pii=S0923753420399324>
70. Hofheinz R, Fokas E, Benhaim L, et al. Localised rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* [Internet] 2025 [cited 2025 Jun 3];0(0). Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showFullText?pii=S0923753425007318>
71. Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: A large European cohort study. *BMC Med* [Internet] 2014 [cited 2025 Feb 28];12(1):1–15. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12916-014-0168-4>
72. App sobre Cancro Colorretal - Educação Inclusiva [Internet]. Liga Portuguesa Contra o Cancro. [cited 2025 Feb 28]; Available from: <https://www.ligacontracancro.pt/educacaoinclusiva-colorretal/>

73. Maniewska J, Jeżewska D. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Colorectal Cancer Chemoprevention. *Cancers* 2021, Vol 13, Page 594 [Internet] 2021 [cited 2025 Feb 28];13(4):594. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/4/594/htm>
74. Dobrow MJ, Hagens V, Chafe R, Sullivan T, Rabeneck L. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. *CMAJ* [Internet] 2018 [cited 2025 Jun 3];190(14):E422–9. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5893317/>
75. Principles of Screening | Early Detection Policy | Cancer Council [Internet]. [cited 2025 May 25]; Available from: <https://www.cancer.org.au/about-us/policy-and-advocacy/early-detection/principles-of-screening>
76. Cross AJ, Robbins EC, Saunders BP, Duffy SW, Wooldrage K. Higher Adenoma Detection Rates at Screening Associated With Lower Long-Term Colorectal Cancer Incidence and Mortality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2022;20(2):e148–67.
77. Li N, Lu B, Luo C, et al. Incidence, mortality, survival, risk factor and screening of colorectal cancer: A comparison among China, Europe, and northern America. *Cancer Lett* 2021;522:255–68.
78. Direção Geral da Saúde. Nota de Imprensa 02/2018 - Rastreio de Cancro Colo-rectal. 2018. Available from: <https://www.dgs.pt/em-destaque/rastreio-do-cancro-colo-rectal-pdf.aspx>.
79. Direção Geral de Saúde. Rastreio Oportunístico do Cancro do Cólon e Reto. 2014.
80. Małkosza KM, Muc-Wierzoń M, Dzięgielewska-Gęsiak S. Nutrition and Selected Lifestyle Elements as a Tertiary Prevention in Colorectal Cancer Patients. *Nutrients* 2024, Vol 16, Page 3129 [Internet] 2024 [cited 2025 Feb 28];16(18):3129. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/16/18/3129/htm>
81. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging* [Internet] 2016 [cited 2025 Apr 16];11:967–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486317/>
82. Colorectal Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging [Internet]. 2020. Available from: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/),
83. Inadomi JM, Vijan S, Janz NK, et al. Adherence to colorectal cancer screening: a randomized clinical trial of competing strategies. *Arch Intern Med* [Internet] 2012 [cited 2025 Apr 23];172(7):575–82. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC3360917>
84. Colorectal Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging [Internet]. 2024. Available from: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/),
85. Maida M, Dahiya DS, Shah YR, et al. Screening and Surveillance of Colorectal Cancer: A Review of the Literature. *Cancers (Basel)* 2024;16(15).

86. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2021;325(19):1965–77.
87. Zorzi M, Urso EDL. Impact of colorectal cancer screening on incidence, mortality and surgery rates: Evidences from programs based on the fecal immunochemical test in Italy. *Digestive and Liver Disease* 2023;55(3):336–41.
88. Kupper BEC, Junior SA, Nakagawa WT, et al. Comparison between an immunochemical fecal occult blood test and a Guaiac based fecal occult blood test in detection of adenomas and colorectal cancer. *Applied Cancer Research* 2018;38(1).
89. Chiu HM, Lee YC, Tu CH, et al. Association between early stage colon neoplasms and false-negative results from the fecal immunochemical test. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet] 2013 [cited 2025 Jun 3];11(7):832-838.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23376002/>
90. Lecky DM, Hawking MKD, McNulty CAM. Patients' perspectives on providing a stool sample to their GP: A qualitative study. *British Journal of General Practice* [Internet] 2014 [cited 2025 Jun 3];64(628):e684–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25348992/>
91. Beniwal SS, Lamo P, Kaushik A, Lorenzo-Villegas DL, Liu Y, MohanaSundaram AS. Current Status and Emerging Trends in Colorectal Cancer Screening and Diagnostics. *Biosensors (Basel)*. 2023;13(10).
92. Das TS, Rauch J, Shaukat A. Colorectal cancer screening—what does the recent NordICC trial mean for the U.S. population? *Transl Gastroenterol Hepatol* [Internet] 2023 [cited 2025 Mar 2];8:40. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10643301/>
93. Overview of colonoscopy in adults [Internet]. UpToDate. [cited 2025 Jun 3];Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-colonoscopy-in-adults>
94. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging* 2016;11:967–76.
95. Programa de Rastreio do Cancro do Cólon e Reto [Internet]. ARS | Norte. [cited 2025 Mar 1];Available from: <https://www.arsnorte.min-saude.pt/ratreios/cancro-do-colon-e-recto/>
96. Unanue-Arza S, Solís-Ibinagaitia M, Díaz-Seoane M, et al. Inequalities and risk factors related to non-participation in colorectal cancer screening programmes: A systematic review. *Eur J Public Health* [Internet] 2021 [cited 2025 Jun 3];31(2):346–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33313657/>

97. Heleno B, Thomsen MF, Rodrigues DS, Jørgensen KJ, Brodersen J. Quantification of harms in cancer screening trials: Literature review. *BMJ (Online)* [Internet] 2013 [cited 2025 Jun 3];347(7927). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24041703/>
98. Mao JJ, Pillai GG, Andrade CJ, et al. Integrative oncology: Addressing the global challenges of cancer prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2022;72(2):144–64.
99. Kovačević IN, Vujović A, Stanišić M, et al. Roadmap to improve the organized cancer screening programs – The case of colorectal cancer screening in Montenegro. *J Cancer Policy* [Internet] 2024 [cited 2025 Jun 3];39:100464. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213538323000814>
100. Ylitalo KR, Camp BG, Renée Umstattd Meyer M, et al. Barriers and Facilitators of Colorectal Cancer Screening in a Federally Qualified Health Center (FQHC). *J Am Board Fam Med* [Internet] 2019 [cited 2025 Apr 17];32(2):180–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30850454/>
101. Fear of colonoscopy: Leading barriers in global colorectal cancer screening - *ecancer* [Internet]. [cited 2025 Apr 17]; Available from: <https://ecancer.org/en/news/24778-fear-of-colonoscopy-leading-barriers-in-global-colorectal-cancer-screening>
102. Ylitalo KR, Camp BG, Renée Umstattd Meyer M, et al. Barriers and facilitators of colorectal cancer screening in a federally qualified health center (FQHC). *Journal of the American Board of Family Medicine* 2019;32(2):180–90.
103. Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genet Med* [Internet] 2015 [cited 2025 Apr 17];17(9):702. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4955831/>
104. Monitorização do Programa de Rastreio do Cancro do Cólon e Reto. 2021.
105. Roche | Detecção precoce do cancro: Estudo à população [Internet]. [cited 2025 Mar 1]; Available from: <https://www.corporate.roche.pt/atualidade/detecao-precoce-do-cancro-estudo-a-populacao>
106. Allan S. Brett M. FDA Approves New Options for Colorectal Cancer Screening. *NEJM Journal Watch* [Internet] 2024 [cited 2025 Apr 16];2024. Available from: <https://www.jwatch.org/NA58018/2024/10/10/fda-approves-new-options-colorectal-cancer-screening>
107. Imperiale TF, Porter K, Zella J, et al. Next-Generation Multitarget Stool DNA Test for Colorectal Cancer Screening. *New England Journal of Medicine* [Internet] 2024 [cited 2025 Apr 16];390(11):984–93. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2310336>

108. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, Bean SI, Blasi PR. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2021;325(19):1978–97.
109. Vacante M, Ciuni R, Basile F, Biondi A. The Liquid Biopsy in the Management of Colorectal Cancer: An Overview. *Biomedicines* [Internet] 2020 [cited 2025 Apr 18];8(9):308. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7555636/>
110. Marrugo-Ramírez J, Mir M, Samitier J. Blood-Based Cancer Biomarkers in Liquid Biopsy: A Promising Non-Invasive Alternative to Tissue Biopsy. *International Journal of Molecular Sciences* 2018, Vol 19, Page 2877 [Internet] 2018 [cited 2025 Apr 19];19(10):2877. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/10/2877/htm>
111. Circulating Tumor DNA (ctDNA) vs. Cell-free DNA (cfDNA) - CD Genomics [Internet]. [cited 2025 Apr 18];Available from: <https://www.cd-genomics.com/resource-ctdna-vs-cfdna.html>
112. Fici P. Cell-free DNA in the liquid biopsy context: Role and differences between ctDNA and CTC marker in cancer management. *Methods in Molecular Biology* 2019;1909:47–73.
113. Allan S. Brett M. FDA Approves New Options for Colorectal Cancer Screening. *NEJM Journal Watch* [Internet] 2024 [cited 2025 Feb 5];2024. Available from: <https://www.jwatch.org/na58018/2024/10/10/fda-approves-new-options-colorectal-cancer-screening>
114. Tranaltes K De, Brown SR. Guardant Health Shield Screening for Colon Cancer. *Am Fam Physician* [Internet] 2023 [cited 2025 Apr 18];107(6):655–6. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2023/0600/diagnostic-tests-guardant-health-shield-colon-cancer.html>
115. Beije N, Martens JWM, Sleijfer S. Incorporating liquid biopsies into treatment decision-making: obstacles and possibilities. *Drug Discov Today* [Internet] 2019 [cited 2025 Mar 6];24(9):1715–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31170504/>
116. Vivancos A, Aranda E, Benavides M, et al. Comparison of the Clinical Sensitivity of the Idylla Platform and the OncoBEAM RAS CRC Assay for KRAS Mutation Detection in Liquid Biopsy Samples. *Sci Rep* [Internet] 2019 [cited 2025 Mar 6];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31222012/>
117. Colorectal Cancer Screening: Where Does the Shield Liquid Biopsy Fit In? [Internet]. Available from: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2024/shield-blood-test-colorectal-cancer-screening>
118. Soares S, Sousa J, Pais A, Vitorino C. Nanomedicine: Principles, properties, and regulatory issues. *Front Chem* 2018;6(AUG):360.

119. Al-Joufi FA, Setia A, Salem-Bekhit MM, et al. Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer with an Emphasis on Recent Advances in Biomarkers, as Well as Nanotechnology-Based Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Nanomaterials* 2022, Vol 12, Page 169 [Internet] 2022 [cited 2025 Apr 22];12(1):169. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-4991/12/1/169/htm>
120. Beniwal SS, Lamo P, Kaushik A, Lorenzo-Villegas DL, Liu Y, MohanaSundaram AS. Current Status and Emerging Trends in Colorectal Cancer Screening and Diagnostics. *Biosensors (Basel)* [Internet] 2023 [cited 2025 Mar 10];13(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37887119/>
121. Brar B, Ranjan K, Palria A, et al. Nanotechnology in Colorectal Cancer for Precision Diagnosis and Therapy. *Frontiers in Nanotechnology*. 2021;3.
122. Ghosh D, Dutta G, Chatterjee A, Sugumaran A, Chakrabarti G, Manickam S. Solid lipid nanoparticle-based drug delivery for pancreatic cancer. *Recent Advances in Nanocarriers for Pancreatic Cancer Therapy* [Internet] 2024 [cited 2025 Jun 29];267–95. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978044319142800005X>
123. Sun Z, Li J, Tong Y, et al. Ratiometric Fluorescence Detection of Colorectal Cancer-Associated Exosomal miR-92a-3p with DSN-Assisted Signal Amplification by a MWCNTs@Au NCs Nanoplatfrom. *Biosensors* 2022, Vol 12, Page 533 [Internet] 2022 [cited 2025 Apr 22];12(7):533. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6374/12/7/533/htm>
124. Nanotechnology to Improve Early Detection and Treatment of Colorectal Cancer [Internet]. National Institutes of Health (NIH). [cited 2025 Jan 10];Available from: <https://www.nih.gov/research-training/nanotechnology-improve-early-detection-treatment-colorectal-cancer>
125. Yang R, Chen L, Wang Y, et al. Tumor microenvironment responsive metal nanoparticles in cancer immunotherapy. *Front Immunol* [Internet] 2023 [cited 2025 Apr 21];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37575228/>
126. Carbary-Ganz JL, Welge WA, Barton JK, Utzinger U. In vivo molecular imaging of colorectal cancer using quantum dots targeted to vascular endothelial growth factor receptor 2 and optical coherence tomography/laser-induced fluorescence dual-modality imaging. *J Biomed Opt* [Internet] 2015 [cited 2025 Apr 22];20(9):096015. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4963467/>
127. Younis NK, Roumieh R, Bassil EP, Ghoubaira JA, Kobeissy F, Eid AH. Nanoparticles: Attractive tools to treat colorectal cancer. *Semin Cancer Biol* 2022;86:1–13.
128. Bresalier RS, Senore C, Young GP, et al. An efficient strategy for evaluating new non-invasive screening tests for colorectal cancer: The guiding principles. *Gut* 2023;72(10):1904–18.

129. Viscaino M, Bustos JT, Muñoz P, Cheein CA, Cheein FA. Artificial intelligence for the early detection of colorectal cancer: A comprehensive review of its advantages and misconceptions. *World J Gastroenterol* [Internet] 2021 [cited 2025 Jun 3];27(38):6399. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8517786/>
130. Sacristán JA. Clinical research and medical care: Towards effective and complete integration. *BMC Med Res Methodol* [Internet] 2015 [cited 2025 Jun 3];15(1):1–7. Available from: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-15-4>
131. Gerke S, Minssen T, Cohen G. Ethical and legal challenges of artificial intelligence-driven healthcare. *Artificial Intelligence in Healthcare* [Internet] 2020 [cited 2025 Jun 3];295–336. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128184387000125?via%3Dihub>
132. Lowery JT, Weber TK, Ahnen DJ, III PCS, Levell CL, Smith RA. An action plan to address the rising burden of colorectal cancer in younger adults. *Colorectal Cancer* [Internet] 2020 [cited 2025 Jun 3];9(3). Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.2217/crc-2020-0004>
133. Khan SZ, Lengyel CG. Challenges in the management of colorectal cancer in low- and middle-income countries. *Cancer Treat Res Commun* [Internet] 2023 [cited 2025 Jun 3];35:100705. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468294223000266?via%3Dihub>
134. Khalili F, Najafi B, Mansourghanaei F, et al. Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening: A systematic review. *Risk Manag Healthc Policy* [Internet] 2020 [cited 2025 Apr 22];13:1499–512. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=drmh20>
135. Peterse EFP, Meester RGS, De Jonge L, et al. Comparing the Cost-Effectiveness of Innovative Colorectal Cancer Screening Tests. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [Internet] 2020 [cited 2025 Apr 23];113(2):154. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7850547/>
136. Areia M, Fuccio L, Hassan C, Dekker E, Dias-Pereira A, Dinis-Ribeiro M. Cost-utility analysis of colonoscopy or faecal immunochemical test for population-based organised colorectal cancer screening. *United European Gastroenterol J* [Internet] 2019 [cited 2025 Apr 23];7(1):105–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788122/>
137. Ladabaum U, Mannalithara A, Weng Y, et al. Comparative Effectiveness and Cost-Effectiveness of Colorectal Cancer Screening With Blood-Based Biomarkers (Liquid Biopsy) vs Fecal Tests or Colonoscopy. *Gastroenterology* 2024;167(2):378–91.

138. Nascimento de Lima P, van den Puttelaar R, Knudsen AB, et al. Characteristics of a cost-effective blood test for colorectal cancer screening. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet] 2024 [cited 2025 Mar 7];116(10):1612–20. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djae124>
139. Areia M, Mori Y, Correale L, et al. Cost-effectiveness of artificial intelligence for screening colonoscopy: a modelling study. *Lancet Digit Health* [Internet] 2022 [cited 2025 Apr 23];4(6):e436–44. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2589750022000425>
140. Ramos MC, Passone JA de L, Lopes AC de F, Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro Júnior U, de Soárez PC. Economic evaluations of colorectal cancer screening: A systematic review and quality assessment. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet] 2023 [cited 2025 Mar 7];78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37099816/>
141. Union PO of the E. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. 2010 [cited 2025 May 18]; Available from: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/e1ef52d8-8786-4ac4-9f91-4da2261ee535>
142. Contrato Programa 2024-2026 ULS-Medio-Ave, EPE. 2024;
143. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, Schoen RE. Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology* [Internet] 2020 [cited 2025 Apr 16];158(2):418–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31394083/>
144. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* [Internet] 2018 [cited 2025 Apr 16];68(4):250–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29846947/>
145. Issa IA, NouredDine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol* [Internet] 2017 [cited 2025 Apr 16];23(28):5086–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28811705/>
146. Wangmar J, Wengström Y, Jervaeus A, Hultcrantz R, Fritzell K. Decision-making about participation in colorectal cancer screening in Sweden: Autonomous, value-dependent but uninformed? *Patient Educ Couns* [Internet] 2021 [cited 2025 Jun 3];104(4):919–26. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738399120304808>
147. Shaikat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. 2021 [cited 2025 Jun 5];116(3):458–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657038/>

148. About Colorectal Cancer | Cystic Fibrosis Foundation [Internet]. [cited 2025 Jun 5];Available from: <https://www.cff.org/managing-cf/about-colorectal-cancer>

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**

