

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Testes não invasivos fecais no rastreio do cancro colorretal

Artigo de Revisão Bibliográfica

BRUNO MANUEL MARQUES LIMA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

2016

Dissertação elaborada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Título: Testes não invasivos fecais no rastreio do cancro colorretal

Autor: Bruno Manuel Marques Lima ^a

Orientadora: Dra. Ana Filipa Martins Ferreira Castro ^b

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto
Centro Hospitalar do Porto, CHP

^a – Aluno do 6.º ano profissionalizante do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; número de aluno: 201002408

Endereço eletrónico: bmmlima@sapo.pt

^b – Assistente Hospitalar de Oncologia Médica do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António

Professora Assistente no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço eletrónico: anafmferreira@yahoo.com

ABSTRACT

Colorectal cancer is a global disease, with more than 1.2 million new cases diagnosed annually, accounting for about 700,000 deaths, making it the third most common cancer and fourth leading cause of cancer-related deaths in the world. Screening has been shown to reduce incidence and mortality and is recommended worldwide. However, a large proportion of the population is not screened.

In Portugal, the directives from national health system recommends the transition from the opportunistic screening in place to a population-based screening for colon and rectal cancer, to the asymptomatic population between the ages of 50 and 74 years old.

Several tests can be used for screening, in particular imaging (such as radiographic) and fecal tests. Colonoscopy remains the gold standard for the diagnosis of malignant and premalignant lesions. Its therapeutic potential provides it an even greater importance in fighting this disease. However, it is an invasive technique that requires specialized personnel, with a long learning curve, subject to the technical quality of the performer, to the materials used and to the intestinal preparation, not being totally free from complications.

A non-invasive test that detects early cancer and precursor lesions could increase acceptance and participation of screening. The fecal occult blood test has been shown, in recent years, to have an impact in reducing mortality, despite its limitations. New diagnostic tests applied in cancer screening, such as fecal immunochemical tests and stool DNA tests have shown promising results in the detection of cancer at an early stage and premalignant lesions.

This literature review aims to bring together the most recent and relevant information about the non-invasive fecal tests and seek to open debate about their role in the screening of colorectal cancer, particularly in Portugal.

RESUMO

O Cancro Colorretal é uma patologia com impacto global, com mais de 1,2 milhões de novos casos diagnosticados anualmente, sendo responsável por cerca de 700 mil mortes, o que faz dele o terceiro tipo de cancro mais comum e a quarta causa de morte por cancro, no mundo. O rastreio tem mostrado reduzir a incidência e mortalidade e está recomendado a nível mundial. Contudo, uma grande proporção da população não é rastreada.

Em Portugal, a Direção Geral de Saúde recomenda a transição do rastreio oportunístico do cancro do cólon e do reto para rastreios de base populacional, à população assintomática, entre os 50 e os 74 anos.

Há vários tipos de testes que podem ser utilizados no rastreio, nomeadamente imagiológicos, radiológicos e fecais. A colonoscopia mantêm-se como o *gold-standard* no diagnóstico de lesões malignas e pré-malignas. A sua vertente terapêutica atribui-lhe uma importância ainda maior no combate a esta patologia. Contudo, é uma técnica invasiva, que necessita de pessoal especializado, com uma curva de aprendizagem longa, estando sujeita à qualidade técnica do executor, do material utilizado e da preparação intestinal prévia, não estando também isenta de complicações.

Um teste não invasivo que detete precocemente cancro e lesões precursoras poderia aumentar a aceitação e participação do rastreio. A pesquisa de sangue oculto nas fezes, apesar das suas limitações, mostrou reduzir a mortalidade. Novos testes de diagnóstico, aplicados no rastreio de cancro, tais como os testes imunoquímicos fecais e os testes de ADN fecal têm mostrado resultados bastante promissores na deteção de cancro em fases precoces e lesões pré-malignas.

A presente revisão bibliográfica tem como objetivo reunir a informação mais recente e pertinente acerca dos testes não invasivos fecais e procurar abrir o debate acerca do seu papel no rastreio do cancro colorretal, nomeadamente em Portugal.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Ana Castro, pela sua orientação durante o curso e no decorrer deste trabalho.

Aos meus pais, que sempre acreditaram em mim e a quem devo a pessoa que hoje sou.

Aos meus irmãos e família, pelas recordações da nossa infância e pelo apoio e força que me dão, mesmo com a distância.

À Patrícia, minha esposa, melhor amiga e companheira, que em todos os momentos esteve presente, me apoiou e mostrou fé em mim, mesmo quando eu não a tinha.

Ao Simão, o nosso príncipe, de quem abdiquei tempo para abraçar este projeto, mas cujo esforço e sacrifício são compensados pelo seu sorriso e felicidade. É por ele que quero sempre ser melhor...

*Isto não é o fim.
Não é sequer o princípio do fim.
Mas é, talvez, o fim do princípio.*

Winston Churchill (1874-1965)

ÍNDICE

Lista de abreviaturas	1
Métodos.....	2
Introdução.....	3
Epidemiologia.....	4
Fatores de risco.....	6
Idade, raça e género	6
Fatores genéticos.....	6
Agentes ambientais	7
Fatores protetores.....	8
Prognóstico.....	9
Etiopatogenia	10
Rastreio	12
Os testes de rastreio	13
Testes endoscópicos e radiológicos	14
Sigmoidoscopia.....	14
Colonoscopia	15
Enema de Bário duplamente contrastado	16
Colonografia tomográfica computadorizada	16
Testes não invasivos fecais.....	17
Pesquisa de sangue oculto nas fezes <i>guaiac-based</i>	17
Testes imunoquímicos fecais	19
Testes de ADN fecal	21
Discussão.....	23
Bibliografia.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS – *American Cancer Society*

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AINEs – Anti-inflamatório não esteroide

AMPc – Adenosina 3',5'- monofosfato cíclico

CCR – Cancro colorretal

CEA – Antígeno carcinoembrionário

cm – centímetro

COX – Ciclooxigenase ou *prostaglandin-endoperoxide synthase*

CTC – Colonografia tomográfica computadorizada

DGS – Direção-Geral de Saúde

DII – Doença Inflamatória Intestinal

EGFR – *Epidermal growth factor receptor*

EUA – Estados Unidos da América

gPSOF – Pesquisa de sangue oculto nas fezes *guaiac-based*

GST – Gene supressor tumoral

GTP – Guanosina trifosfato

INC – Instabilidade cromossómica

ISM – Instabilidade de microssatélites

mm – milímetro

MMR – *Mismatch repair*

OCDE – Organização de Cooperação e Desenvolvimento Económico

PAF – Polipose adenomatosa familiar

PSOF – Pesquisa de sangue oculto nas fezes

QALY – anos de vida ganhos ajustados à qualidade

SNS – Serviço Nacional de Saúde

TAF – Testes de ADN fecal

TGF- β – *Transforming growth factor beta*

TIF – Testes imunoquímicos fecais

USPSTF – *United States Preventive Services Task Force*

MÉTODOS

Para a presente revisão bibliográfica foi efetuada uma pesquisa, utilizando as bases de dados *MEDLINE/Pubmed*, *ScienceDirect* e *UpToDate*, sem restrição pelo tipo ou ano de publicação, mas sendo dada preferência a estudos com maior relevância científica, mais recentes, com mais citações e provenientes de fontes com maior fator de impacto (ex.: *New England Journal of Medicine*, *European Journal of Cancer*, *Lancet*, *British Medical Journal*, *American Journal of Gastroenterology*, *American Journal of Clinical Oncology*, entre outros). Também foram utilizadas *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network* e da *European Society for Medical Oncology*, bem como compêndios técnicos, com vista a complementar dados dos estudos.

As palavras-chave utilizadas na pesquisa bibliográfica foram:

colorectal cancer; screening; faecal occult blood test; faecal immunochemical test; stool DNA test.

INTRODUÇÃO

O cancro engloba um grupo de doenças, caracterizadas por um crescimento e disseminação descontrolados de células anormais¹. Os tumores com extensão distal ≤ 15 cm da margem anal, medidos pela sigmoidoscopia rígida, são classificados como neoplasias do reto. Os tumores mais proximais são considerados como sendo do cólon². Contudo, é frequente associarem-se os cancros do cólon e do reto como cancro colorretal (CCR), dado partilharem muitas características em comum¹. O diagnóstico é efetuado pela anamnese, exame físico e pelos exames auxiliares de diagnóstico, nomeadamente endoscópicos com biópsia^{2,3}.

Os sintomas dos cancros do cólon e do reto podem incluir hemorragia retal, alteração dos hábitos intestinais ou das características das fezes, sensação de evacuação incompleta, diminuição do apetite, perda ponderal ou dor abdominal. A fadiga é frequentemente o primeiro sintoma apresentado, pela perda crónica de sangue de forma oculta, nas fezes. Contudo, na maioria dos casos, os estadios iniciais do cancro colorretal são praticamente assintomáticos⁴. Ao contrário da duração dos sintomas, o número destes está inversamente relacionado com a sobrevivência³. Daí a importância do rastreio para deteção do cancro em fases mais precoces⁴.

O rastreio tem como objetivo a deteção de patologias pré-malignas numa população saudável, bem como neoplasias malignas em fases precoces, que podem ser tratadas com clara intenção curativa³. A identificação de lesões precursoras associada à sobrevivência elevada, nos casos de doença precoce, faz do CCR um candidato ideal para o rastreio⁵.

A União Europeia recomendou, aos seus estados-membro, através do *Advisory Committee on Cancer Prevention* que, se fossem implementados programas de rastreio do CCR, estes deveriam utilizar a pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) e, no caso de resultado positivo, deveria ser realizada colonoscopia. O intervalo de rastreio deveria ser de 1-2 anos e dirigido à população com 50-74 anos de idade⁶.

Na presente revisão bibliográfica procurou-se reunir os dados mais recentes, referentes aos métodos não invasivos fecais, no rastreio do cancro colorretal, e efetuar uma descrição acerca das suas características, vantagens e limitações, tendo em vista o panorama atual em Portugal.

EPIDEMIOLOGIA

O CCR é um grave problema de saúde a nível mundial, com uma incidência global anual de cerca de um milhão de casos^{7,8}. Na verdade, é o terceiro tipo de cancro mais comum e a quarta causa de morte por cancro, no mundo⁹. No homem, é o terceiro cancro mais comum (10% do total), sendo o segundo na mulher (9,2% do total), contabilizando cerca de 700'000 mortes anualmente^{7,8,10,11}.

Nos Estados Unidos é atualmente a segunda causa de morte por cancro⁹, tendo sido diagnosticados cerca de 132'700 novos casos em 2015, resultando na morte de aproximadamente 50 mil pessoas, o que correspondeu a 8,4% de todas as mortes por cancro^{4,10-12}.

Mais de metade (55%) dos casos ocorre nas regiões desenvolvidas, nomeadamente na Europa e Oceania. A Austrália e Nova Zelândia apresentam as maiores taxas de incidência com 44,8 e 32,2 novos casos/ano por cada 100'000 homens e mulheres, respetivamente. No extremo oposto, surge a África Ocidental com 4,5 e 3,8 casos por cada 100'000 habitantes no homem e mulher, respetivamente^{8,10}. Desde 2008, esta diferença tem vindo a reduzir-se com o aumento da incidência nos países em vias de desenvolvimento¹³, de 5,9 para 11,7 novos casos por cada 100'000 habitantes¹⁰.

A incidência do CCR varia também com a localização do tumor. Bouvier e Launoy (2015) verificaram que a incidência na França tem aumentado para tumores do cólon direito e esquerdo, mas manteve-se relativamente estável para tumores do sigmoide em homens, tendo diminuído nas mulheres. Os tumores localizados no reto apresentaram também uma diminuição de novos casos¹⁴.

Alguns estudos fazem referência a uma ligeira diminuição da incidência do CCR, que atribuem à deteção precoce^{4,15-17}. Na União Europeia (EU-28), a incidência do CCR é de 345 casos por cada 100'000 habitantes, resultando ainda em mais de 150 mil mortes anualmente^{8,10}.

Os dados mais recentes mostram que, em Portugal, tem havido um aumento da incidência de tumores malignos nos últimos anos, com exceção do cancro do estômago, que tem vindo a diminuir lentamente^{18,19}. Ocorreu também um aumento da incidência de cirurgias a carcinomas *in situ*¹⁸ e da produção hospitalar relacionada com tumores malignos do cólon¹⁹. Contudo, desde 2010, tem-se verificado uma diminuição das taxas de cobertura geográfica e de adesão aos programas-piloto de rastreio do CCR, desenvolvidos a nível regional¹⁹.

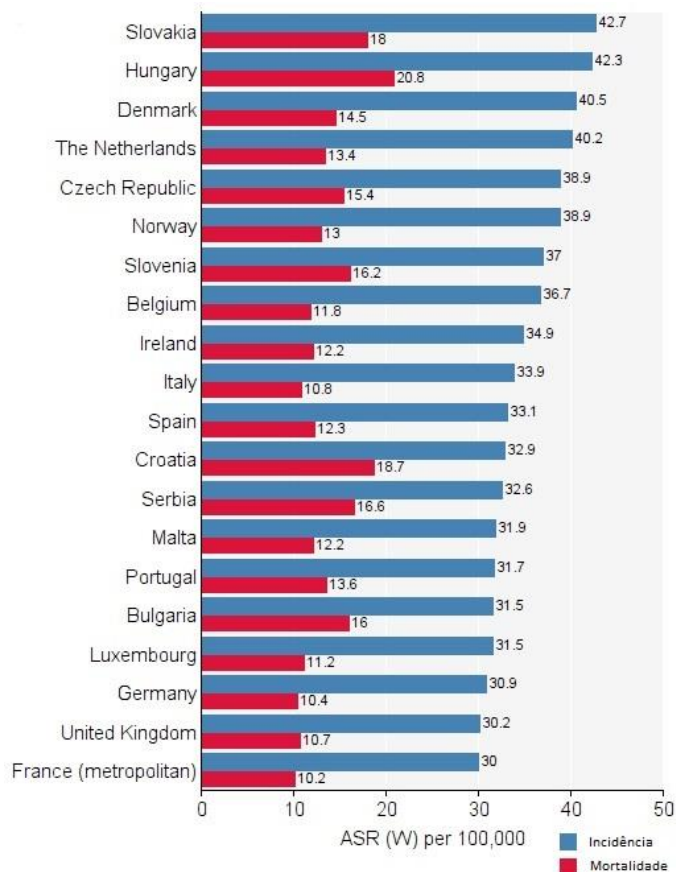


Gráfico 1 – As 20 maiores taxas de Incidência e Mortalidade do CCR padronizadas por idade, na Europa. Adaptado de Ferlay *et al.* (2013)¹⁰

Em Portugal, surgem todos os anos mais de 7'000 novos casos de CCR, o que corresponde a 14,5% de todos os novos casos de cancro^{10,20,21}. Entre 1990 e 2011, verificou-se uma diminuição de 6% na mortalidade por cancro, resultados muito aquém dos obtidos por outros países da OCDE, nomeadamente a Suíça (28%), o Luxemburgo (27%) e a República Checa (25%). No que se refere ao CCR, observou-se um aumento da sobrevivência aos cinco anos, entre os períodos de 2001-2006 e 2006-2011, para perto dos 60%⁸. Tem-se verificado um aumento ligeiro da incidência do CCR, nomeadamente ao nível do cólon no sexo masculino, nos últimos 15 anos. Ultrapassou, inclusive, a incidência do cancro do pulmão no homem e do cancro do estômago, em ambos os sexos^{20,21}.

Apesar da taxa de mortalidade padronizada ter diminuído entre 0,5% e 1% nos últimos anos, o número total de óbitos relativos a tumores malignos do cólon, da junção retossigmoideia e reto manteve-se estável¹⁹. Estima-se que em 2025 os novos casos de CCR excedam os 9'100, resultando na morte de mais de cinco mil pessoas¹⁰.

FATORES DE RISCO

O CCR apresenta uma etiologia multifatorial, com envolvimento de fatores genéticos, exposição a agentes ambientais (incluindo dieta) e ligação a patologias inflamatórias do trato digestivo^{4,22}.

Idade, raça e género

O CCR é mais comum no homem do que na mulher, sendo também mais prevalente na população negra, seguida dos caucasianos e nativos americanos^{11,23}. Atinge mais frequentemente as faixas etárias acima dos 50 anos, nomeadamente dos 65-74 anos, sendo que a idade média no momento do diagnóstico é de 68 anos^{11,13}. De referir que, de todos os casos de cancro do cólon e do reto, cerca de 20% ocorrem em grupos etários com idades inferiores a 55 anos^{1,11}. A taxa de mortalidade aumenta também com a idade, sendo mais alta nos 75-84 anos de idade, com 26,6% das mortes por CCR^{11,13}.

Fatores genéticos

Apesar de haver ainda muito por entender, os conhecimentos atuais indicam que os fatores genéticos têm uma grande correlação com o CCR²². Estudos epidemiológicos mostraram que os descendentes de indivíduos que desenvolveram cancro, nomeadamente em idades mais jovens, têm maior risco de desenvolver cancro²⁴.

Estima-se que 20% dos casos de CCR tenham história familiar de cancro do cólon e/ou do reto na família. Algumas síndromes genéticas estão associadas a maior risco de desenvolver CCR, tais como as Síndromes de Lynch e de Gardner e a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF)^{4,24,25}.

A Síndrome de Lynch, a forma hereditária de cancro mais comum²⁴, é caracterizada por mutações em genes de *mismatch repair* (MMR), resultando em instabilidade de microssatélites (ISM), com um risco de cerca de 40% de desenvolver CCR ao longo da vida^{22,26,27}, e está envolvida em cerca de 3% dos casos de CCR²⁵. Apesar de a alta frequência de ISM ser característica da Síndrome de Lynch, alterações semelhantes podem ser encontradas em cerca de 15% dos CCR esporádicos e em lesões pré-malignas²³. Recentemente, a *National Comprehensive Cancer Network* emitiu a recomendação de que todos os doentes com CCR com menos de 70 anos sejam testados para o Síndrome de Lynch, responsável por 1 em cada 35 CCR²⁸.

A PAF é a síndrome de polipose adenomatosa mais comum, sendo herdada de forma autossómica dominante e apresentando uma penetrância de 80-100%^{24,29}. Tal como a Síndrome de Gardner, está quase sempre associada a CCR, sendo ambas a causa de 1% de todos os casos²⁵.

Apesar da forte relação destas síndromes com cancro, verifica-se que a maioria dos casos de CCR é esporádica^{25,27}.

Agentes ambientais

As diferenças inter-regionais nas incidências do CCR e entre populações com hábitos e estilos de vida diferentes, mas a morar na mesma área geográfica, sugerem fortemente que o ambiente desempenha um papel preponderante no desenvolvimento da doença^{13,23}. Vários estudos concluíram que há evidência estatisticamente significativa da influência de certos fatores no desenvolvimento de CCR²². O aumento no número de novos casos nos últimos anos está fortemente ligado às alterações no estilo de vida e exposição a carcinogéneos. O abandono gradual da dieta mediterrânica, o aumento da ingestão calórica, o aumento da prevalência da obesidade e do sedentarismo, bem como o consumo de tabaco são fatores importantes que aumentam a incidência de CCR^{13,17,30}. Os fatores dietéticos são atualmente alvo de intensa investigação e, com frequência, alvo de notícia na imprensa. A dieta com alto teor de carnes vermelhas e gorduras animais, pobre em fibras e fruta, e o consumo de álcool são fatores que aumentam o risco de desenvolver CCR^{17,31,32}. Verifica-se também que as taxas de CCR são maiores nas populações cujo aporte lipídico é elevado e menores naquelas cujo consumo é reduzido^{13,22}. O aumento da ingestão de lípidos estimula a síntese de colesterol e ácidos biliares pelo fígado, aumentando a quantidade destes no cólon. A flora bacteriana converte estes compostos em ácidos biliares secundários, metabolitos de colesterol e outros compostos metabólicos potencialmente tóxicos²³.

Apesar do mecanismo ainda não estar bem descrito, há autores que defendem que a inflamação associada à obesidade pode apresentar um papel importante na carcinogénese colorretal. Liu *et al.* (2012)³³ investigaram se a via *Wnt*, uma cascata de sinalização intracelular com envolvimento na carcinogénese colorretal, estaria ativada pela elevação do TNF- α , uma citocina inflamatória elevada na obesidade. O estudo mostrou que, não só havia uma expressão aumentada de TNF- α na mucosa do cólon em ratos submetidos a dieta hipercalórica, mas também que um importante inibidor da sinalização *Wnt* se apresentava fosforilado em quantidades superiores e que um importante sinalizador da sinalização *Wnt* canónica, a β -catenina, estava aumentada nas células da mucosa do cólon³³.

Os doentes com doença inflamatória intestinal (DII), como a colite ulcerosa e a doença de Crohn, apresentam um risco aumentado de desenvolver adenocarcinoma colorretal^{22,27}. O risco aumenta com a duração da DII e com o aumento do envolvimento do cólon²², especialmente na colite ulcerosa²⁷. A patogénese molecular dos cancros associados a colite partilha muitas características com o CCR esporádico, mas há diferenças no que diz respeito ao *timing* e frequência de algumas alterações na sequência displasia-carcinoma. Estudos em animais sugerem que a iniciação e progressão para neoplasia pode ser exacerbada ou acelerada por um dano inflamatório³⁴. Alguns autores defendem mesmo que a inflamação crónica, como a causada por uma desregulação da flora intestinal, contribui para aproximadamente 20% de todos os casos de CCR³⁵.

FATORES PROTETORES

O consumo de fibras na dieta e o risco de CCR foram alvo de estudo numa revisão sistemática com meta-análise, na qual os autores verificaram uma consistência nos resultados dos estudos caso-controlo analisados: há uma associação inversa entre o consumo de fibras, nomeadamente integrais, e o risco de desenvolver CCR³⁶. Atualmente, os investigadores sugerem que o papel protetor das fibras passa pelo aumento do volume de fezes, diluição e promoção da eliminação dos agentes carcinogénicos, minimizando a duração e o contacto com a mucosa do cólon, e redução da concentração de ácidos biliares secundários nas fezes²³.

Também os folatos, abundantes nos vegetais e frutas, foram objeto de estudos epidemiológicos, nos quais verificaram uma incidência menor de CCR em populações que apresentavam uma dieta rica em folatos. Dietas pobres nestes, frequentemente associadas a consumo excessivo de álcool, apresentavam um risco aumentado de adenomas e carcinomas³⁷.

A atividade potencialmente quimioprotetora do cálcio foi sugerida inicialmente, por estudos epidemiológicos, que reportavam uma relação inversa entre CCR e o consumo de cálcio e vitamina D. O cálcio atua no ciclo celular, AMPc, calmodulina, tirosina cinase, e-caderinas, entre outras. Os metabolitos da Vitamina D apresentam um papel importante em vários processos celulares, nomeadamente na proliferação, diferenciação e apoptose, além do seu papel na homeostasia mineral. A suplementação dietética com estes compostos, em roedores alimentados com dietas ocidentais, reduziu significativamente a incidência de tumores e alterou a expressão de vários genes relacionados com a tumorigénese²³.

As COX são responsáveis pela produção de prostaglandinas e outros eicosanoides. Enquanto a COX-1 se apresenta como a forma constitutiva da enzima, a COX-2 pode ser induzida por citocinas, mitogénios e fatores de crescimento^{37,38}. Alguns estudos caso-controlo e coorte mostraram uma redução de 40-50% na mortalidade relacionada com o CCR em pessoas que tomavam aspirina e outros AINEs^{23,38}. A expressão de COX-2 está francamente aumentada em 85-95% dos CCR e em modelos experimentais de CCR. Especula-se que os AINEs possam reduzir a formação de tumores do cólon pela inibição da proliferação mediada por prostaglandinas e pela promoção da apoptose. Demonstrou-se que a sobre-expressão de COX-2 diminuía a apoptose, enquanto a sua inibição levava a aumentos na morte celular programada^{23,37}. Em setembro de 2015, a *United States Preventive Task Force* (USPSTF) recomendou a toma diária de aspirina em baixa dose aos indivíduos com alto risco de doença cardiovascular, com base nos seus benefícios, incluindo na prevenção do CCR⁴.

PROGNÓSTICO

O estadiamento do cancro no momento do diagnóstico determina as opções de tratamento e tem uma forte influência na sobrevivência^{11,23}. Quanto mais precoce o diagnóstico, melhor a sobrevivência, que aos 5 anos se situa nos 65% em doentes com CCR nos EUA, incluindo todos os estadios⁴. Cerca de 39,5% dos CCR são diagnosticados em estadios localizados, mas 20% apresentam já invasão à distância no momento do diagnóstico. A sobrevivência relaciona-se inversamente com o estadiamento: 90-95% no estadiamento I e cerca de 10-13% no estadiamento IV^{4,11,22}.

Além do estadiamento TNM, outros fatores influenciam negativamente o prognóstico, tais como perfuração ou obstrução de víscera no momento do diagnóstico/tratamento, padrão de crescimento ulcerativo e níveis pré-operatórios de CEA elevados²². Contribuem também alterações do p53, perda de heterozigotia do 18q e amplificação do EGFR^{22,26}.

ETIOPATOGENIA

Todas as células sofrem alterações genéticas à medida que se dividem, quer ao nível dos nucleótidos quer dos cromossomas. As células normais são programadas para reparação ou apoptose perante estas alterações, sendo estes os mecanismos protetores contra o cancro³⁹.

As células neoplásicas evoluem de forma a tolerar a complexidade genómica, adquirindo mutações em determinados genes que lhes permitem ganhar vantagens sobre as células normais^{39,40}. Mutações nos genes *ras* e *BRAF* permitem às células mutadas a capacidade de crescer em concentrações de glucose inferiores^{41,42}. Por outro lado, mutações nos genes que regulam o ciclo celular (e a morte celular), como o *MYC*, *BCL2* e *CDKN2A*, permitem a progressão do ciclo celular sem qualquer estímulo e a evasão à apoptose^{39,40,42}.

Todos os cancros têm componentes genéticos que podem ser transmitidos ou adquiridos em graus variados. As pessoas com história familiar de CCR nascem com um genoma alterado e o ambiente pode contribuir com eventos genotóxicos adicionais. No caso de cancros esporádicos, o ambiente contribui para a ocorrência de múltiplas mutações somáticas²³.

O CCR, tal como os outros tumores, é caracterizado por alterações fenotípicas resultado de alterações qualitativas e quantitativas na expressão genética^{23,25}. Estas alterações podem ocorrer em proto-oncogenes, na perda de atividade de genes supressores tumorais (*GST*) e em genes envolvidos na reparação de ADN (*mismatch repair* – *MMR*)^{27,43}. Ainda que centenas de mutações possam ser encontradas nas células neoplásicas, a maior parte destas são consideradas inofensivas ou sem vantagem seletiva, estimando-se em cerca de 15 as que são funcionalmente importantes para a carcinogénese do CCR^{44,45}. Estas mutações afetam várias funções celulares, entre as quais se destacam a diferenciação, adesão, proliferação, migração, reparação de ADN e morte celular^{39,46}.

As mutações com importância funcional e/ou seletiva podem resultar de instabilidade cromossómica (*INC*), caracterizada por aneuploidias ou ganho/perda de cromossomas, ou de instabilidade de microssatélites, com presença de mutações de inserção ou deleção nas sequências repetitivas de ADN^{39,46}. Cerca de 85% dos CCR apresentam *INC*²³, com ganhos, perdas cromossómicas ou perda de heterozigotia^{47,48}. Por outro lado, cerca de 15% dos CCR esporádicos demonstram *ISM* associadas a alterações em genes de *MMR*, nomeadamente o *hMSH2* e o *hMLH1*^{23,27}.

Mutações no gene APC que levem à sua inativação podem, por seu lado, levar à ativação da via de sinalização *Wnt*, um mecanismo comum de iniciação da sequência de progressão póliponeoplasia^{23,27,49}. Subsequentes a mutações do APC ou outros genes da via *Wnt*, podem ocorrer mutações nos genes *ras* ou *p53*^{39,49} ou noutras vias de sinalização, como a do TGF- β ^{27,44}.

Os *ras* são proto-oncogenes que codificam uma proteína que atua como uma GTPase, importante em várias vias de sinalização celular, nomeadamente de proliferação e supressão da apoptose^{23,27,39,50}. Entre 30% a 50% dos CCR esporádicos apresentam um gene *ras* mutado^{23,27,51}, nomeadamente o *K-ras*^{23,27}. Há assim a possibilidade de uma percentagem significativa de tumores responder a terapêuticas dirigidas a recetores celulares específicos, como a terapia anti-EGFR⁵¹. O gene *p53*, localizado no cromossoma 17p, é um GST cujas alterações parecem ser um fenómeno tardio na carcinogénese colorretal, permitindo às células do tumor em crescimento a evasão à apoptose e interrupção do ciclo celular¹³. As mutações no recetor tipo II do TGF- β ocorrem em cerca de 30% dos casos de CCR^{44,52}. Foram também identificadas mutações em neoplasias do cólon noutros elementos da via de sinalização do TGF β , como o SMAD2, SMAD4, RUNX3 e TSP1^{44,52,53}.

O estudo da história natural da doença mostrou que 70-80% dos CCR têm origem em adenomas tubulares^{27,54,55}, que correspondem a 80-86% dos adenomas²⁹, e 20-25% dos CCR têm origem em adenomas serrados sésseis^{27,54,55}, que perfazem 3-16% do total de adenomas²⁹. A excisão endoscópica destas lesões interrompe a progressão para cancro, sendo que os adenomas serrados sésseis progridem muito rapidamente, seguindo uma via de carcinogénese diferente: dão origem a cancros com características moleculares específicas e estão na origem de parte dos CCR diagnosticados nos intervalos de tempo de indivíduos submetidos a rastreio^{27,54-56}. As principais características que se correlacionam com o potencial maligno de um pólip adenomatoso são o seu tamanho, o teu tipo histológico e o grau de displasia⁵⁶. Nos pólipos adenomatosos é encontrada displasia em grau moderado em 70-86% dos casos, displasia severa ou carcinoma *in situ* em 5-10% dos casos e carcinoma invasor em 5-7% dos casos²⁹.

Tem-se verificado nas últimas décadas que, além das mutações em genes essenciais, também alterações epigenéticas em componentes da cromatina de regiões promotoras de GST e de proto-oncogenes têm um papel importante na patogénese do CCR²⁵. A metilação do ADN corresponde à adição enzimática de um grupo metil à posição 5' de uma citosina por uma ADN-metiltransferase em sequências citosina-guanina específicas, conhecidas como CpGs⁵⁷. As células do genoma humano normal contêm cerca de 70% a 80% de CpGs metiladas nas regiões não promotoras dos

genes, mas as ilhas CpGs que rodeiam as regiões promotoras habitualmente não estão metiladas^{58,59}. A hipometilação global nas regiões não promotoras e a hipermetilação de regiões promotoras, nomeadamente de GST e de genes de reparação de ADN, são observadas com frequência em células neoplásicas^{58,60}. O estudo do epigenoma mostrou que virtualmente todos os CCR têm genes anormalmente metilados²⁵.

RASTREIO

Apesar de a maior parte dos cancros apresentar um melhor prognóstico quando detetados numa fase mais precoce, esta informação não é suficiente para justificar um rastreio populacional a uma população assintomática⁶¹. Este deve obedecer a um conjunto de princípios, estabelecidos em 1968 pela Organização Mundial de Saúde, que ainda hoje se mantêm válidos⁶². Também o *Council Recommendation on Cancer Screening* de 2 de dezembro de 2003 recomendou a introdução de novos testes de rastreio nos cuidados de saúde de rotina, mas apenas após avaliação da sua eficácia, em ensaios clínicos randomizados, e do seu custo-eficácia^{63,64}.

O rastreio não tem como objetivo o diagnóstico de cancro, já que os exames de rastreio não são exames de diagnóstico⁶¹. O rastreio tem como meta a diminuição do impacto da doença na população, identificando lesões pré-malignas ou detetando o cancro precocemente, com vista a estabelecer o tratamento rapidamente e a evitar complicações decorrentes de fases avançadas do mesmo⁶⁴.

É de consenso geral que, dado o impacto negativo do CCR na qualidade de vida das pessoas e a sua taxa de mortalidade, é essencial desenvolver estratégias de prevenção primária e secundária. É importante chamar a atenção e educar a população geral para a adoção de estilos de vida saudáveis e modificação dos fatores de risco, particularmente nos países desenvolvidos^{64,65}. Quanto à prevenção secundária, a deteção e redução de lesões adenomatosas pré-malignas e o diagnóstico precoce de cancro em estadios potencialmente curáveis são objetivos vitais^{22,65}. A alta incidência, a longa fase pré-clínica, as lesões precursoras identificáveis e tratáveis, o alto custo dos tratamentos e a mortalidade associados ao CCR fazem desta doença um alvo consensual para rastreios de base populacional^{4,7}.

Vários países europeus e norte-americanos têm implementado estratégias, com vista a beneficiar a população geral e a reduzir drasticamente os pesados custos económicos e sociais dos cuidados

de saúde oncológicos⁶⁵. Nos EUA, a *American Cancer Society* (ACS), a *US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer* e a *American College of Radiology* desenvolveram um conjunto de *guidelines*. Estas recomendam que o rastreio de CCR e de pólipos adenomatosos se inicie aos 50 anos de idade em homens e mulheres assintomáticos⁶⁶.

Em 2015, 24 países da EU-28 tinham estabelecidos, ou em fase de preparação, programas de rastreios nacionais ou oportunistas do CCR: a Finlândia, a França, a Eslovénia e o Reino Unido tinham implementado os seus programas completamente, a Noruega, Suécia e Portugal estavam na fase-piloto^{67,68}. Em Portugal, foram tomadas algumas iniciativas a nível local e regional, com benefícios para a população-alvo, mas com dificuldades de manutenção e sem avaliação central pelas autoridades competentes⁶⁵.

A Direção Geral de Saúde (DGS) considera o Programa Nacional para as Doenças Oncológicas uma prioridade, mas admite que os programas de rastreio têm evoluído de forma mais lenta que o desejável, com uma dinâmica regional, o que cria desigualdades no acesso^{19,69}. Assim, assumiu como estratégias gerais a implementar para o rastreio do cancro (da mama, do colo do útero e colorretal) a melhoria da rede de referenciação em Oncologia, aumentar a taxa de cobertura dos rastreios (desincentivando os oportunistas e substituindo-os por rastreios de base populacional) e a criação de plataformas universais e compatíveis que diminuam o tempo de disponibilização dos dados^{18,69}.

A DGS refere o CCR como uma prioridade indesmentível, considerando incipientes os rastreios no terreno e recomendando ainda a generalização do seu programa de rastreio¹⁹. Assim, foi emitido o Despacho n.º 4771-A/2016, pelo Ministério da Saúde, que refere que, até 31 de dezembro de 2016, todas as administrações regionais de saúde devem efetivamente implementar rastreios de base populacional do cancro do cólon e do reto (e outros), sendo que deve haver cobertura regional total até ao final do ano de 2017⁷⁰.

OS TESTES DE RASTREIO

A precisão ou validade de um teste de rastreio, isto é, a sua capacidade de distinguir entre pessoas doentes e não doentes, é medida pela sua sensibilidade e especificidade. A sensibilidade refere-se à habilidade do teste de corretamente identificar pessoas com doença entre a população rastreada, a especificidade corresponde à habilidade do teste de corretamente identificar pessoas sem doença na população rastreada⁶¹.

Mesmo um teste 100% válido, preciso e seguro pode não ser adequado para o rastreio, ele tem de ter utilidade clínica⁷¹. É necessário que detete uma doença tratável, que seja preferível ao teste utilizado atualmente ou que possa alterar o tipo de tratamento. Mas é também fundamental que seja sustentável pelo sistema nacional de saúde (ou seguro privado), isto é, que tenha um bom custo-eficácia⁷².

A ACS divide as opções de rastreio do CCR em testes que detetem pólipos adenomatosos e cancro (sigmoidoscopia, colonoscopia, enema de bário e colonografia tomográfica computadorizada) e testes que primariamente detetem cancro [pesquisa de sangue oculto nas fezes *guaiac-based* (gPSOF), testes imunoquímicos fecais (TIF) e testes de ADN fecal (TAF)]^{22,66}. Os primeiros permitem o diagnóstico de pólipos e cancros precoces por imagiologia endoscópica ou radiológica. Contudo, apresentam grandes limitações, como a necessidade de preparação dietética e cólica, o tempo dedicado ao exame e o facto de serem relativamente invasivos. Além disso, os exames endoscópicos requerem consentimento informado, podem necessitar de sedação e têm alguns riscos, nomeadamente perfuração e hemorragia²⁸.

Testes Endoscópicos e Radiológicos

Sigmoidoscopia

Gilbertsen promoveu o uso do proctoscópio rígido para detetar e remover adenomas pré-malignos e cancros em fase precoce em pessoas assintomáticas. Apesar de a análise de mais de 20'000 doentes da sua clínica não ter sido um estudo controlado, apresentou uma redução da mortalidade associada aos cancros do reto e do sigmoide em quase 100%⁷³, o que chamou a atenção sobre os meios endoscópicos para o rastreio do CCR⁷⁴.

Durante muito tempo foi a base do rastreio endoscópico do CCR, com sensibilidades na ordem dos 7% na sigmoidoscopia rígida e 10-15% na flexível, no diagnóstico de pólipos²⁹. O desenvolvimento da sigmoidoscopia flexível permitiu o estudo mais pormenorizado, até ao cólon descendente, estimando-se que detete 60-83% dos cancros e pólipos identificados pela colonoscopia⁷⁴. Em vários estudos retrospectivos caso-controlo foi demonstrada uma redução da mortalidade em neoplasias reto-sigmóideas em 60-75%²⁹. São já vários os ensaios clínicos randomizados⁷⁵⁻⁷⁷ nos quais a sigmoidoscopia flexível apresentou uma redução significativa da incidência do CCR, quer no cólon proximal quer no cólon distal. Contudo, apesar da redução da

mortalidade por cancro no cólon distal ter reduzido em cerca de 50%, não se verificou qualquer redução no cólon proximal⁷⁷.

Comparativamente com a colonoscopia, a sigmoidoscopia flexível é mais segura, melhor tolerada e de menor duração. Além disso, a sedação não é necessária e com frequência a preparação intestinal pode ser executada por enemas autoadministrados⁷⁸. Contudo, 3% a 5% dos doentes com neoplasia do cólon distal apresentam lesões no cólon proximal, pelo que é necessária uma colonoscopia total para proceder ao estadiamento⁷⁹.

Colonoscopia

A colonoscopia permite o exame completo do reto ao cego, sendo atualmente o método de rastreio do CCR preferido pela generalidade das associações de gastroenterologistas e especialistas em Saúde Pública⁷⁴. É também o método preferido para deteção de adenomas, dada a sua alta capacidade diagnóstica bem com as suas capacidades terapêuticas^{29,74}. Considerada o exame *gold standard* no rastreio do CCR⁸⁰, é também utilizada para verificar a eficácia dos outros métodos de rastreio e para estadiamento no caso de neoplasia colorretal, sendo por isso considerada o procedimento de rastreio mais completo do CCR²⁸.

Apesar dos efeitos reais na mortalidade e incidência serem desconhecidos, por não haver ensaios clínicos randomizados a mostrarem diretamente essa redução⁸⁰, alguns estudos coorte e caso-controlo demonstram um impacto significativo da colonoscopia e polipectomia no CCR^{28,74}. No Canadá, foi verificada uma correlação inversa entre a taxa de colonoscopias e a morte por CCR, na qual um aumento de 1% na taxa de colonoscopias reduzia o risco de morte em cerca de 3%⁸¹. Além disso, assume-se que a redução em 15-33% da mortalidade associada ao CCR pela gPSOF se deve, em parte, à realização quase universal da colonoscopia após um teste positivo⁷⁴.

Apesar de ser um ótimo instrumento de rastreio apresenta limitações. Em cerca de 10% dos casos é considerada incompleta, por insucesso na intubação do cego. Além disso, podem não ser observadas neoplasias localizadas nas flexuras ou atrás de pregas do cólon²⁹. Numa revisão sistemática verificou-se que pólipos superiores a 10 mm raramente escapam ao diagnóstico (2%) pela colonoscopia, mas que pólipos entre 1-4 mm e 5-10 não são detetados em 13% e 26% dos casos, respetivamente⁸².

Corley *et al.* (2014)⁸³ referem que o índice de deteção de adenomas na colonoscopia é inversamente proporcional ao risco, num dado intervalo, de desenvolvimento de CCR, de CCR em

estádios avançados e de morte por CCR. Inversamente, a falha em detetar os adenomas durante a colonoscopia aumentaria o risco subsequente de cancro. Nesse estudo, os índices de deteção de adenomas variavam significativamente entre gastroenterologistas, de 7.4% a 52.5%⁸³. Assim, apesar de ser o exame de eleição no rastreio⁷⁴, depende da qualidade da preparação, mas também da qualidade técnica do executor e do material utilizado⁸³.

De referir também que, considerando apenas os custos diretos, a colonoscopia apresenta um custo superior à gPSOF, TIF e sigmoidoscopia²⁹.

Enema de Bário duplamente contrastado

O enema de bário é um exame radiológico que permite a avaliação de todo o cólon⁸⁴. A sua capacidade de deteção de adenomas, além da preparação intestinal adequada, depende também do tamanho dos mesmos. Os índices de deteção variam entre 32% para pólipos menores que 6 mm e 48% para pólipos maiores que 10 mm²⁹. Tem vindo a ser largamente substituído pela colonografia tomográfica computadorizada (CTC).

Colonografia tomográfica computadorizada

Também conhecida como “colonoscopia virtual”, a CTC permite imagens bi e tridimensionais do cólon e reto, insuflados com ar ou CO₂^{29,74}. É uma técnica promissora, com as vantagens de ser não invasiva e de não requerer sedação²⁸.

As suas taxas de deteção dependem da prevalência de pólipos na população amostrada, da experiência do radiologista e de aspetos técnicos, como a preparação intestinal, do *software* e do uso de aparelhos *single* ou *multi-row*²⁹. Com o uso de agentes de contraste, como o bário, e preparação intestinal adequada, para diminuir os artefactos fecais, têm-se obtido capacidades diagnósticas semelhantes à colonoscopia⁷⁴. Em estudos que envolviam população puramente assintomática, a colonografia TC apresentou sensibilidades de 86%, para pólipos entre 5 e 9 mm, e de 92% para pólipos com 10 mm ou mais²⁹. Além disso, os resultados de estudos recentes mostram que pode ser custo-efetiva quando comparada com a colonoscopia^{85,86}.

Dos aspetos que levam alguns autores a defender a sua implementação como método de rastreio destacam-se o facto de ser menos invasiva e potencialmente aumentar a adesão ao rastreio, comparativamente com a colonoscopia⁷⁴.

Têm sido levantadas algumas preocupações relativamente à exposição a radiações iónicas em populações assintomáticas^{29,74}, sendo colocada a hipótese de colonografia por ressonância magnética como método de rastreio, mas os resultados foram modestos⁷⁴. Além do referido, a taxa de deteção incidental de alterações extracólicas pode ser de até 70%, o que leva a estudos adicionais, elevando os custos e causando maior ansiedade^{29,87}.

Apesar de se apresentar como promissora, é uma técnica com limitações importantes, pelo que a sua recomendação para o rastreio do CCR ainda não é unânime²⁸.

Testes não invasivos fecais

Pesquisa de sangue oculto nas fezes *guaiac-based*

A resina de guaiaco impregnada em papel deteta a atividade de pseudoperoxidase do heme ao adquirir a tonalidade azul⁸⁸, sendo este o princípio da pesquisa de sangue oculto nas fezes clássica (gPSOF).

Em 1967, Greigor⁸⁹ verificou que a maior parte de um conjunto de doentes com cancro do cólon apresentava um resultado positivo na gPSOF, especialmente se efetuada em 3 colheitas de fezes. No Minnesota, Gilbertsen *et al.* (1980)⁷³ verificaram, com o recurso à gPSOF no rastreio do CCR, não só uma redução da mortalidade do CCR em 33%, mas também a diminuição da incidência do mesmo em 21%, nos participantes sujeitos a rastreio anual com gPSOF, após 13 anos de *follow-up*⁹⁰. Os vários ensaios clínicos randomizados que estabeleceram a eficácia da gPSOF no rastreio do CCR⁹⁰⁻⁹³ foram analisados e os resultados publicados na compilação de revisões *Cochrane*⁹⁴. Essa revisão sistemática mostrou uma redução de 16% da mortalidade por CCR devida ao rastreio, apesar de não se ter comprovado uma redução na incidência.

Dado que se baseia numa reação de peroxidase, pode apresentar falsos positivos se o indivíduo ingeriu peroxidases vegetais ou carne vermelha mal passada, e falsos negativos se ingeriu altas doses de antioxidantes, como a vitamina C^{29,89,95}. Hemorragias do trato gastrointestinal alto podem também apresentar-se como resultado positivo, sem que daí se detete qualquer neoplasia^{29,74}. Estima-se que cerca de 1% a 3% das pessoas assintomáticas, com mais de 40 anos de idade, quando submetidas a gPSOF, apresentarão um resultado positivo, sendo que à colonoscopia menos de metade dessas terão neoplasia colorretal²⁹.

Os pólipos <1 cm geralmente não sangram e os adenomas significativos, isto é, com >1 cm ou com carcinoma *in situ*, são causa de hemorragia franca em menos de 10% dos casos, pelo que podem revelar também resultados falsamente negativos^{28,29}. De facto, menos de 40% dos doentes com adenomas conhecidos apresentam gPSOF positiva, sendo que este valor aumenta em doentes com pólipos maiores e mais distais^{29,74}. Apesar do predomínio de adenomas entre as lesões detetadas, estima-se que 75% dos adenomas não sejam detetados pela gPSOF, nomeadamente aqueles de menor tamanho e menos distais²⁹.

O rastreio com a gPSOF levou a uma comprovada diminuição da mortalidade por CCR, mas os estudos apresentados mostram valores preditivos positivos dos testes sem estimativas reais da sensibilidade, especificidade e da razão da probabilidade (positiva ou negativa)⁹⁵. Isto deve-se ao facto da maior parte dos estudos apresentar resultados após uma gPSOF positiva, não tendo em conta os falsos negativos em doentes, nos quais foi detetado cancro posteriormente. Na Alemanha, Brenner *et al.* (2014)⁹⁵ verificaram uma má performance diagnóstica da gPSOF na identificação não só de adenomas, mas também de CCR.

Na França, Hamza *et al.* (2014)⁹⁶ verificaram uma diminuição da mortalidade associada ao CCR na população submetida a rastreio com gPSOF, sendo que esta diminuição era mais notória nos subgrupos cuja participação e adesão ao rastreio era superior. Também neste estudo não se verificaram diferenças na incidência de CCR no grupo rastreado, comparativamente com o grupo controlo⁹⁶. No mesmo país, Denis *et al.* (2015)⁹⁷ analisaram o programa de rastreio nacional do CCR e verificaram que a adesão ao rastreio diminuía de ano para ano (de cerca de 50% para 31%), sendo que parte desta variação estava associada ao método de análise, o que pode comprometer a eficácia a longo prazo do rastreio.

Os resultados a longo prazo de um programa de rastreio confirmaram que a gPSOF é um teste eficaz, nomeadamente pela sua redução da mortalidade. Contudo, não parece apresentar até à data alteração significativa da incidência do CCR⁹⁸. Nos últimos anos o seu uso tem vindo a ser reduzido, mas permanece ainda o único método não invasivo com eficácia provada em ensaios clínicos randomizados⁹⁰⁻⁹³.

Estima-se que a gPSOF tenha um custo de 5'700 a 17'800 dólares por cada ano de vida ganho ajustado à qualidade (QALY). Considera-se que um rácio de custo-eficácia inferior a 25'000 dólares por ano de vida ganho é um bom valor⁹⁹.

Testes mais avançados de gPSOF foram desenvolvidos, como o Hemocult® II e Hemocult® II Sensa, sendo que este último mostrou sensibilidades de cerca de 80% na deteção de carcinoma e de cerca de 69% de pólipos ≥ 1 cm⁸⁸.

Testes imunoquímicos fecais

O teste de PSOF tradicional apresenta grandes limitações, nomeadamente com altas taxas de falsos positivos e falsos negativos. Para contrariar este problema, foram desenvolvidos testes imunoquímicos de pesquisa de sangue oculto (TIF), que detetam apenas a globina humana nas fezes^{29,74}. Dado que a globina perdida no tubo digestivo proximal ao cólon é degradada, os TIF são específicos de perdas sanguíneas do cólon¹⁰⁰. Têm alta especificidade para a globina humana e não requerem restrições dietéticas, além de que podem ser quantitativos^{29,74}. Assim, apresentam menores taxas de falsos positivos e sensibilidades semelhantes ou superiores na deteção de pólipos, quando comparados com a gPSOF⁷⁴.

Os TIF apresentam também maior sensibilidade na deteção de cancros invasores, neoplasias em fases precoces e adenomas avançados, com alta especificidade, ainda que ligeiramente menor que a PSOF tradicional¹⁰¹⁻¹⁰³. Brenner *et al.* (2013)¹⁰⁴ compararam três TIF quantitativos com o teste de gPSOF, utilizado no programa de rastreio nacional: com perda ligeira de especificidade, obtiveram-se valores de sensibilidade bem superiores ao teste padronizado. Também numa meta-análise efetuada por Lee *et al.*¹⁰⁵, na qual compararam diversas marcas comerciais de TIF, estes apresentaram sensibilidades de cerca de 79% e especificidades de 94% no diagnóstico de CCR, em pessoas assintomáticas. Vários estudos mostraram também que, diminuindo o *cutoff* de positividade, havia um aumento da sensibilidade¹⁰⁵⁻¹⁰⁹, com taxas de deteção do TIF superiores às da gPSOF em cerca do dobro para CCR e até 4 vezes para adenomas avançados^{107,108}. Apesar da melhoria nas taxas de deteção com o diminuir do limiar de positividade, o incremento da sensibilidade ocorreu à custa de perda de especificidade¹⁰⁵.

Apesar dos resultados satisfatórios, no que se refere à taxa de deteção, surgiu a dúvida se os TIF poderiam influenciar a incidência do CCR. Em Itália, Ventura *et al.* (2013)⁹⁸ verificaram que a realização de um TIF, a cada 2 anos, levou a uma diminuição não só da mortalidade associada ao CCR em cerca de 41%, mas também da incidência do CCR em cerca de 22%, nos participantes que seguiram o programa de rastreio, numa média de 11 anos.

Em Espanha, compararam o rastreio por TIF, a cada 2 anos, com o rastreio com colonoscopia única, num intervalo de 10 anos. Os investigadores verificaram que a colonoscopia apresentava melhores resultados na deteção de lesões, nomeadamente de adenomas. Contudo, o TIF apresentou uma melhor aceitação e adesão dos participantes ao estudo¹¹⁰. A maior aceitação e participação é um aspeto muito importante na eficácia de um rastreio^{107,108,111}. Assim, apesar da menor capacidade de deteção relativamente ao atual *gold standard*, os TIF podem contrabalançar com maior adesão ao rastreio.

A *US Preventive Services Task Force* emitiu recentemente recomendações relacionadas com o rastreio do CCR, nas quais três opções incluem testes anuais de PSOF: TIF isolado ou associado a sigmoidoscopia flexível a cada 10 anos e gPSOF de alta sensibilidade isolada¹². Com base nos dados de estudos efetuados, não é de surpreender que a DGS recomende para a PSOF os testes imunoquímicos anualmente e que, perante um resultado positivo, se deva realizar uma colonoscopia total¹¹².

Em estudos recentes (na Bélgica¹¹³ e na China¹¹⁴) foram avaliados o custo-eficácia e o impacto do rastreio de base populacional do CCR, com o recurso ao TIF. Os resultados preliminares mostraram que, apesar dos possíveis efeitos adversos do rastreio e dos custos extras para o sistema de saúde, o rastreio com o TIF apresenta uma boa relação custo-eficácia^{113,114}, com uma estimativa de 4'484€/QALY¹¹³.

Apesar de se apresentarem como métodos mais sensíveis para o rastreio do CCR, os TIF apresentam ainda algumas limitações, não sendo ainda considerados adequados para rastreio de adenomas, sendo o seu uso recomendado primariamente para rastreio de CCR²⁹. Além disso, há atualmente no mercado diversas marcas comerciais de TIF, que utilizam diferentes métodos de colheita e análise e com apresentação variada dos seus resultados: de forma qualitativa e/ou quantitativa. Também diferem noutros aspetos, tais como a quantidade de fezes a colher, o método de recolha, os tampões utilizados, o tempo de estabilidade da hemoglobina e os diferentes tipos de análise das amostras, o que dificulta a comparação dos diferentes testes, mesmo em revisões sistemáticas, podendo também levar a diferentes interpretações clínicas¹¹⁵.

Testes de ADN fecal

Baseados nos conhecimentos atuais das alterações genéticas na carcinogénese do cólon foram desenvolvidos métodos não invasivos de deteção de ADN humano mutado nas fezes²⁹. Estes testes baseiam-se no princípio de que as neoplasias colorretais vão libertando continuamente milhões de células da sua superfície para as fezes. O ADN isolado dessas células seria testado para a presença de determinadas mutações e alterações epigenéticas específicas, adquiridas durante o processo de carcinogénese^{68,116,117}.

Apesar de inicialmente apresentarem resultados modestos, foram desenvolvidos testes mais avançados com resultados promissores^{116,118}. Estima-se que estes testes possam apresentar sensibilidades superiores em 3 a 4 vezes às da PSOF clássica na deteção de cancros invasores e adenomas com displasia de alto grau²⁹.

O Cologuard® (*Exact Sciences Corp., Wisconsin, EUA*) é um TAF que permite testar uma amostra aleatória de fezes para identificar 11 biomarcadores associados a CCR e a lesões pré-malignas: 9 para ADN alterado, 1 para o gene de referência β -actina e 1 para hemoglobina. Engloba métodos avançados de deteção de mutações em células intestinais, constantemente libertadas (ao contrário das hemorragias intermitentes dos tumores), podendo diminuir a necessidade de realização de testes mais invasivos, como a colonoscopia ou sigmoidoscopia. Além disso, não necessita de restrições alimentares e farmacológicas, sendo necessária apenas uma amostra^{116,117}. Foi o primeiro TAF a ser aprovado pela *U.S. Food and Drug Administration* como teste de rastreio, em 2014¹¹⁹. Está atualmente coberto pela Medicare a cada 3 anos e está incluído nas *guidelines* da ACS como teste de rastreio recomendado¹².

Isto deveu-se em grande parte ao trabalho de Imperiale *et al.* (2014)¹¹⁶, que compararam a eficácia na deteção de lesões de um TIF com os do Cologuard®. Após colonoscopia, verificou-se que o teste de ADN apresentou sensibilidades de 92.3% e 69% na deteção de CCR e displasia de alto grau, respetivamente, bem superiores ao TIF (74% e 46%, respetivamente). Por outro lado, nesse estudo o TIF utilizado apresentou uma especificidade superior ao TAF (96% vs 90%) e muitos participantes (689) foram excluídos por problemas com o teste de ADN, por oposição ao TIF (apenas 34)¹¹⁶. Também objeto de crítica foi o facto de os autores terem utilizado um *cutoff* do TIF superior ao do TAF (Cologuard®), que também possui um biomarcador para hemoglobina. Isto fez com que os participantes referenciados para colonoscopia fossem mais do dobro que no TIF, elevando obviamente os custos⁶⁸.

Nos EUA, com comparticipação da Medicare o Cologuard® custa 509 dólares, sendo menos dispendioso que a colonoscopia, mas bem mais que o TIF e gPSOF. Estima-se que, quando realizado a cada 3 anos, tenha um custo-eficácia de 11'313 dólares por QALY, sendo cerca do dobro desse valor quando realizado anualmente¹²⁰.

DISCUSSÃO

O CCR é um problema *major* de Saúde Pública e pode ser diagnosticado em fases mais precoces por vários testes com eficácia comprovada em ensaios clínicos randomizados, pelo que reúne as condições necessárias para ser alvo de um rastreio populacional.

A deteção precoce do CCR através de rastreios eficazes é essencial para a redução da sua mortalidade e para os custos associados, diretos e indiretos. A análise custo-eficácia do rastreio do CCR mostra que este apresenta uma relação custo-eficácia inferior ao não rastreio^{99,121}, sendo este um aspeto essencial à avaliação das estratégias de rastreio.

A escolha dos métodos de rastreio depende de vários fatores, nomeadamente dos recursos humanos e materiais disponíveis, das circunstâncias especiais de cada país ou região e mesmo da programação de cada rastreio. O valor de um teste no rastreio do CCR passa não só pela sensibilidade e especificidade do mesmo, mas também pelas características e desempenho de testes alternativos, intervalos de teste, complicações, custos, aceitação e adesão dos doentes.

Nos Estados Unidos são várias as *guidelines* para o rastreio do CCR, como as da *American College of Physicians*, da *American College of Gastroenterology*, as *Joint Guidelines* (da *American Cancer Society*, da *US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer* e do *American College of Radiology*) e as *guidelines* da USPSTF. No que se refere aos exames não invasivos fecais, estas associações apresentam recomendações semelhantes: todas recomendam a gPSOF ou TIF anualmente para o rastreio do cancro do cólon e do reto. Apesar de a FDA ter aprovado o Cologuard® primariamente como um teste de rastreio de cancro colorretal, apenas o *American College of Gastroenterology* recomenda este TAF, em intervalos de 3 anos. As restantes associações não recomendam qualquer intervalo de rastreio, na medida em que não há dados suficientes disponíveis sobre estes intervalos e taxas de participação esperadas²⁸. Não está recomendado nas novas *guidelines* da USPSTF devido, em parte, ao alto número de falsos positivos e possíveis complicações relacionadas com exames mais invasivos, como a colonoscopia^{12,122}.

O Serviço Nacional de Saúde (SNS) português apresenta capacidades limitadas para a realização de colonoscopias, especialmente em determinadas regiões. Assim, o recurso a um exame sensível e específico na deteção de lesões, malignas e pré-malignas, cuja adesão ao rastreio seja elevada e que apresente uma boa relação custo-eficácia pode revelar-se bastante valioso. Um teste não invasivo, com uma elevada sensibilidade para cancro em estadios curáveis, constituiria uma opção

aos exames invasivos, ainda que mais sensíveis. Adicionalmente, permitiria uma maior adesão aos programas de rastreio, podendo este ser verdadeiramente um rastreio de base populacional, permitindo otimizar a realização das colonoscopias, de acordo com as capacidades do SNS.

Há autores que defendem que as duas principais características de um teste de rastreio, hoje em dia, são a sua capacidade de detetar a doença e o seu custo. A gPSOF é ainda o único teste não invasivo fecal com eficácia comprovada na redução da mortalidade associada ao CCR, tendo sido desenvolvidos novos testes de elevada sensibilidade já após estes estudos. Contudo, ainda apresenta várias limitações e desvantagens, além de não ter sido comprovada a redução da incidência do CCR com a sua utilização. Os novos estudos sobre a aplicação de TIF em programas de rastreio populacional apresentaram bons argumentos, que permitem colocar a hipótese de que estes poderão diminuir quer a mortalidade quer a incidência associadas ao CCR. Os TIF são, atualmente, os testes não invasivos fecais recomendados pela DGS no rastreio do CCR em Portugal¹¹². Os TAF (ex: Cologuard®) apresentaram sensibilidades superiores aos vários testes de PSOF (gPSOF e TIF) mas, à semelhança de todos os testes de rastreio em amostras de fezes, mantêm uma baixa capacidade de deteção de adenomas. Além de que não apresentam resultados convincentes na deteção de adenomas, não apresentaram evidências suficientes, que suportem a sua implementação como método de rastreio, quer nos intervalos de aplicação quer nos custos com a mesma. A sua menor especificidade e valor preditivo positivo poderão levar também ao aumento da despesa, com a realização de mais exames auxiliares de diagnóstico desnecessários, por vezes invasivos, e não isentos de riscos, além de que podem gerar alguma angústia, desnecessária ao doente.

Com a iminente implementação do rastreio do CCR de base populacional em Portugal, seria importante a realização de um estudo do rastreio, que considerasse não só os custos diretos e indiretos, avaliando a utilização de um teste TIF, mas procurando também perceber o seu impacto na incidência e mortalidade associadas ao cancro colorretal, a curto e médio prazo. Isto seria de todo o interesse, tendo em vista a otimização dos recursos existentes, nomeadamente no que se refere à disponibilidade regional de exames invasivos, como a colonoscopia.

BIBLIOGRAFIA

1. American Cancer Society (2014): Cancer Facts & Figures 2014. Atlanta: American Cancer Society.
[Consultado em 30 de setembro de 2015]
Disponível em: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf>
2. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A *et al.* (2013): Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* Oct; 24 Suppl 6: 81-88.
3. Labianca R, Nordinger B, Beretta GD *et al.* (2013): Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* Oct; 24 Suppl 6: 64-72.
4. American Cancer Society (2016): Cancer Facts & Figures 2016. American Cancer Society.
[Consultado em 10 de maio de 2016]
Disponível em: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>
5. Labianca R, Nordinger B, Beretta GD *et al.* (2013): Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol.* May; 21 Suppl 5: 70-77.
6. European Union (2000): Recommendations on cancer screening in the European Union. Advisory Committee on Cancer Prevention. *Eur J Cancer.* Aug; 36(12): 1473-1478.
7. Winawer S, Classen M, Lambert R *et al.* (2007): Colorectal cancer screening – WGO Practice Guidelines.
8. OECD (2013): Health at a Glance 2013 - OECD Indicators. OECD Publishing.
9. Global Burden of Disease Cancer Collaboration (2015): The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol*;1(4): 505-527.
10. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R *et al.* (2013): GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
[Consultado em 20 de setembro de 2015]
Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>

11. Howlader N, Noone AM, Krapcho M *et al.* (2015): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. April. Bethesda.
12. Berger BM, Parton MA, Levin B (2016): USPSTF Colorectal Cancer Screening Guidelines: an extended look at multi-year interval testing. *Am J Manag Care*; 22(2):e77-e81.
13. Libutti SK, Saltz LB, Willet CG (2011): Cancer of the Colon. In: De Vita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA *et al.*: *Cancer, Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 1084-1126.
14. Bouvier AM, Launoy G (2015): Epidemiology of colon cancer. *Rev Prat*, Jun; 65(6): 767-773.
15. Coughlin SS, Costanza ME, Fernandez ME *et al.* (2006): CDC-funded intervention research aimed at promoting colorectal cancer screening in communities. *Cancer* 107 (Suppl 5): 1196-1204.
16. Cheng L, Eng C, Nieman L *et al.* (2011): Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol* 34: 573-580.
17. Byers TE (2011): Trends in cancer mortality. In: DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA *et al.*: *Cancer, Principles & Practice of Oncology* 9th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins: 261-266.
18. PORTUGAL. Direção Geral da Saúde (2013): Doenças oncológicas em números - 2013. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Direção Geral da Saúde. Ministério da Saúde. Portugal.
19. PORTUGAL. Direção Geral da Saúde (2016): Doenças oncológicas em números - 2015. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Direção Geral da Saúde. Ministério da Saúde. Portugal.
20. RORCentro (2014): Registo Oncológico Nacional 2008. Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil – EPE. ROR-Centro.

21. RORENO (2015): Registo Oncológico Regional do Norte 2010. Instituto Português de Oncologia do Porto, ed. Porto.
22. Dragovich T, Tsikitis VL, Schulman P *et al.* (2016): Colon Cancer. Medscape, *updated* Jan 27, 2016.
[Consultado em 24 de setembro de 2015]
Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/277496-overview#showall>
23. Bresalier RS (2010): Colorectal cancer. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ: Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease 9th ed. Canada: Saunders Elsevier: 2191-2238.
24. Kucherlapati R (2011): Biology of Personalized Cancer Medicine. In: DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA *et al.*: Cancer, Principles & Practice of Oncology 9th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins: 141-148.
25. Bardham K, Liu K (2013): Epigenetics and colorectal cancer pathogenesis. *Cancers*, Jun 5; 5(2), 676-713.
26. Markowitz SD, Bertagnolli MM (2009): Molecular Basis of Colorectal Cancer. *N Engl J Med*; 361: 2449-2460.
27. Shivdasani RA (2011): Molecular Biology of Colorectal Cancer. In: De Vita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA *et al.*: Cancer, Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 1074-1083.
28. Provenzale D, Jasperson K, Ahnen DJ *et al.* (2015). Colorectal Cancer Screening – NCCN Guidelines, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*; 13: 959-968.
29. Itzkowitz SH, Potack J (2010): Colonic Polyps and Polyposis Syndromes. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ : Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease 9th ed. Canada: Saunders Elsevier: 2155-2188.
30. Parkin DM, Boyd L, Walker LC (2011): The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer*; 105: S77-81.

31. Oostindjer M, Alexander J, Amdam GV *et al.* (2014): The role of red and processed meat in colorectal cancer development: a perspective. *Meat Science*; 97(4): 583-596.
32. Ekmekcioglu C, Wallne P, Kundi M *et al.* (2016): Red meat, diseases and healthy alternatives: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* Apr 29: 0.
33. Liu Z, Brooks RS, Ciappio ED *et al.* (2012): Diet-induced obesity elevates colonic TNF- α in mice and is accompanied by an activation of Wnt signaling: a mechanism for obesity-associated colorectal cancer. *Nutr Biochem.* October; 23(10): 1207–1213.
34. Itzkowitz SH, Yio X (2004): Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 287: G7-G17.
35. Terzic J, Grivennikov S, Karin E *et al.* (2010): Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology*, 138: 2101–2114.
36. Aune D, Chan DS, Lau R *et al.* (2011): Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*; 343: d6617.
37. Jänne PA, Mayer RJ (2000): Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med*; 342: 1960-1968.
38. Baron JA, Cole BF, Sandler RS *et al.* (2003): A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med*; 348: 891-899.
39. Gordon DJ, Barbie DA, D'Andrea AD *et al.* (2011): Mechanisms of genomic instability. In: DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA *et al.*: *Cancer, Principles & Practice of Oncology* 9th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins: 23-40.
40. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE *et al.* (2013): Cancer Genome Landscapes. *Science.* March 29; 339(6127): 1546–1558.
41. Yun J, Rago C, Cheong I *et al.* (2009): Glucose deprivation contributes to the development of *K-ras* pathway mutations in tumor cells. *Science.* Sep 18; 325(5947): 1555-1559.

42. Heiden MG, Vogelstein B (2011): Cancer Metabolism. In: DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA *et al.*: Cancer, Principles & Practice of Oncology 9th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins: 91-100.
43. Grady WM, Carethers JM (2008): Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*; 135:1079-1099.
44. Sjoblom T, Jones S, Wood LD *et al.* (2006): The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science*, 314: 268–274.
45. van Engeland M, Derks S, Smits KM *et al.* (2011): Colorectal cancer epigenetics: Complex simplicity. *J. Clin. Oncol*, 29, 1382–1391.
46. Jass JR (2007): Molecular heterogeneity of colorectal cancer: Implications for cancer control. *Surg. Oncol*. 16, S7–S9.
47. Hermsen M, Postma C, Baak J *et al.* (2002): Colorectal adenoma to carcinoma progression follows multiple pathways of chromosomal instability. *Gastroenterology*, 123, 1109–1119.
48. Martin ES, Tonon G, Sinha R *et al.* (2007): Common and distinct genomic events in sporadic colorectal cancer and diverse cancer types. *Cancer Res*, 67, 10736–10743.
49. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE *et al.* (1988): Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*, 319, 525–532.
50. Samowitz WS, Albertsen H, Herrick J *et al.* (2005): Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology*, 129, 837–845.
51. Wilson PM, Labonte MJ, Lenz HJ (2010): Molecular markers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer J.*, May-Jun, 16 (3): 262-272.
52. Wood LD, Parsons DW, Jones S *et al.* (2007): The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*, 318, 1108–1113.

53. Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A (2001): TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat. Genet.*, 29, 117–129.
54. Ahnen D (2011): The Adenoma-Carcinoma Sequence Revisited: Has the era of genetic tailoring finally arrived? *Am J Gastroenterol*; 106: 190-198.
55. Rex D, Ahnen D, Baron J (2012): Serrated lesions of the colorectum: Review and recommendation from an expert panel. *Am J Gastroenterol*; 107: 1315-1329.
56. Strum WB (2016): Colorectal Adenomas. *N Engl J Med* 2016; 374: 1065-1075.
57. Turek-Plewa J, Jagodzinski PP (2005): The role of mammalian DNA methyltransferases in the regulation of gene expression. *Cell Mol Biol Lett*, 10: 631–647.
58. Esteller M, Herman JG (2002): Cancer as an epigenetic disease: DNA methylation and chromatin alterations in human tumours. *J. Pathol*, 196, 1–7.
59. Suzuki MM, Bird A (2008): DNA methylation landscapes: provocative insights from epigenomics. *Nat Rev Genet*, 9: 465–476.
60. Wu C, Bekaii-Saab T (2012): CpG Island Methylation, Microsatellite Instability, and BRAF Mutations and Their Clinical Application in the Treatment of Colon Cancer. *Chemother. Res. Pract.*, 359041.
61. Mandel JS, Smith R (2011): Principles of cancer screening. In: DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA *et al.*: *Cancer, Principles & Practice of Oncology* 9th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins: 582-586.
62. Wilson JMG, Jungner G (1968): Principles and practice of screening for disease. WHO Chronicle Geneva: World Health Organization; Public Health Papers; 22(11): 473.
63. Maroni R (2003): Council Recommendation on Cancer Screening. Official Journal of the European Union, 2 Dec, L 327/34-37.

64. von Karsa L, Patnick J, Segnan N *et al.* (2013): European *guidelines* for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. 1st ed. Executive summary. *Endoscopy*; 45: 51-59.
65. Cotter J (2013): Colorectal Cancer: Portugal and the World. *Acta Med Port Sep-Oct*; 26(5): 485-486.
66. Levin B, Lieberman DA, McFarland B *et al.* (2008): Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*; 58:130-60.
67. de Wijkerslooth TR, Bossuyt PM, Dekker E *et al.* (2011): Strategies in screening for colon carcinoma. *Neth J Med. Mar*; 69(3): 112-119.
68. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L *et al.* (2015): Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut. Oct*; 64(10): 1637-1649.
69. PORTUGAL. Direção Geral da Saúde (2012): Programa Nacional para as Doenças Oncológicas – Orientações Pragmáticas. Direção Geral da Saúde. Ministério da Saúde. Portugal.
70. PORTUGAL. Ministério da Saúde (2016): Despacho n.º 4771-A/2016 – Diário da República n.º 68/2016, 1.º suplemento, série II de 2016-04-07.
71. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH *et al.* (1991): *Clinical epidemiology - a basic science for clinical medicine*. London: Little, Brown: 51-68.
72. Greenhalgh T (1997): How to read a paper: Papers that report diagnostic or screening tests. *BMJ*; 315: 540.
73. Gilbertsen VA (1980): Colon cancer screening: the Minnesota experience. *Gastrointest Endosc*; 26 (2): 31S.

74. Church TR, Mandel JS (2011): Screening for Gastrointestinal Cancers. In: DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA *et al.*: Cancer, Principles & Practice of Oncology 9th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins: 596-602.
75. Hoff G, Grotmol T, Skovlund E *et al.* (2009): Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*; 338: b1846.
76. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L *et al.* (2011): Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: Follow-up findings of the Italian randomized controlled trial-SCORE. *Journal of the National Cancer Institute*; 103(17): 1310–1322.
77. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL *et al.* (2012): Colorectal-Cancer Incidence and Mortality with Screening Flexible Sigmoidoscopy. *N Engl J Med.* June 21; 366(25): 2345–2357.
78. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I *et al.* (2010): Onceonly flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*; 375: 1624-1633.
79. Cappell MS (2005): The pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of colon cancer and adenomatous polyps. *Med Clin North Am*; 89: 1-42.
80. Holme Ø, Bretthauer M, FretheimA, Odgaard-Jensen J *et al.* (2013): Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 9.
81. Rabeneck L, Paszat LF, Saskin R *et al.* (2010): Association between colonoscopy rates and colorectal cancer mortality. *Am J Gastroenterol*; 105: 1627–1632.
82. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J *et al.* (2006): Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol*; Feb, 101(2): 343-350.
83. Corley DA, Jensen CD, Marks AR *et al.* (2014): Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death. *N Engl J Med*; 370:1298-1306.

84. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG *et al.* (2000): A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med*; 342: 1766-1772.
85. Kriza C, Emmert M, Wahlster P *et al.* (2013): An international review of the main cost-effectiveness drivers of virtual colonography versus conventional colonoscopy for colorectal cancer screening: is the tide changing due to adherence? *Eur J Radiol*; 82: e629–636.
86. Pyenson B, Pickhardt PJ, Sawhney TG *et al.* (2015): Medicare cost of colorectal cancer screening: CT colonography vs. optical colonoscopy. *Abdom Imaging*, Oct; 40(8): 2966-2976.
87. Halligan S, Dadswell E, Wooldrage K *et al.* (2015): Computed tomographic colonography compared with colonoscopy or barium enema for diagnosis of colorectal cancer in older symptomatic patients: two multicentre randomised trials with economic evaluation (the SIGGAR trials). *Health Technol Assess*. Jul; 19(54): 1-134.
88. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ *et al.* (1996): A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. Jan 18; 334(3):155-159.
89. Greigor TH (1967): Diagnosis of large bowel cancer in the asymptomatic patient. *JAMA*; 201: 943.
90. Mandel JS, Bond JH, Church TR *et al.* (1993): Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*; 328:1365–1371.
91. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH *et al.* (1996): Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*; 348(9040): 1472–1477.
92. Kronborg O, Fenger C, Olsen J *et al.* (1996): Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*; 348: 1467–1471.

93. Lindholm E, Brevinge H, Haglund E (2008): Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *The British Journal of Surgery*; 95(8): 1029–1036.
94. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L *et al* (2007): Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1.
95. Brenner H, Hoffmeister M, Birkner B *et al.* (2014): Diagnostic performance of guaiac-based fecal occult blood test in routine screening: state-wide analysis from Bavaria, Germany. *Am J Gastroenterol*; 109: 427.
96. Hamza S, Cottet V, Touillon N *et al.* (2014): Long-term effect of faecal occult blood screening on incidence and mortality from colorectal cancer. *Dig Liver Dis.* Dec; 46(12): 1121-1125.
97. Denis B, Gendre I, Perrin P (2015): Participation in four rounds of a French colorectal cancer screening programme with guaiac faecal occult blood test: a population-based open cohort study. *J Med Screen*, Vol. 22(2): 76–82.
98. Ventura L, Mantellini P, Grazzini G *et al.* (2013): The impact of immunochemical faecal occult blood testing on colorectal cancer incidence. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2013.
99. Pignone M, Saha S, Hoerger T, *et al.* (2002): Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*; 137: 96-104.
100. Young GP, Cole S (2007): New stool screening tests for colorectal cancer. *Digestion*; 76: 26–33.
101. Oort FA, Droste JSTS, van Heukelem HA *et al.* (2009): Colonoscopy-controlled Intra-individual Comparisons to Screen Relevant Neoplasia: Faecal Immunochemical Test vs. Guaiac-based Faecal Occult Blood Test. *Aliment Pharmacol Ther*; 31(3): 432-439.

102. Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M *et al.* (2009): Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels, *Br. J. Cancer* 100: 1103–1110.
103. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A *et al.* (2011): A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate - a prospective, controlled, feasibility study. *Int. J. Cancer* 128: 2415–2424.
104. Brenner H, Tao S (2013): Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer*; 49: 3049-3054.
105. Lee JK, Liles EG, Bent S *et al.* (2014): Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* Feb 4; 160(3): 171.
106. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N *et al.* (2007): Comparison of a guaiac based and animmunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut*; 56: 210–214.
107. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ *et al.* (2008): Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology*; 135: 82–90.
108. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M *et al.* (2010): Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut*; 59: 62–68.
109. Faivre J, Dancourt V, Denis B *et al.* (2012): Comparison between a guaiac and three immunochemical faecal occult blood tests in screening for colorectal cancer. *European Journal of Cancer*; 48: 2969–2976.
110. Quintero E, Castells A, Bujanda L *et al.* (2012): Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*; 366: 697-706.

111. Jensen CD, Corley DA, Quinn VP *et al.* (2016): Fecal immunochemical test program performance over 4 rounds of annual screening - a retrospective cohort study. *Ann Intern Med*;164: 456-463.
112. PORTUGAL. Direção Geral da Saúde (2014): Rastreio oportunístico do cancro do cólon e do reto. Norma n.º 003/2014 de 31/03/2014, atualizada a 06/11/2014. Direção Geral da Saúde. Ministério da Saúde. Portugal.
113. Pil L, Fobelets M, Putman K *et al.* (2016): Cost-effectiveness and budget impact analysis of a population-based screening program for colorectal cancer. *Eur J Intern Med.* 2016 May 2.
114. Cai SR, Zhu HH, Huang QYQ *et al.* (2016): Cost-effectiveness between double and single fecal immunochemical test(s) in a mass colorectal cancer screening. *Biomed Res Int.* 2016: 6830713.
115. Fraser CG, Allison JE, Halloran SP *et al.* (2012): A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. *J Natl Cancer Inst.* Jun 6; 104(11): 810-814.
116. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH *et al.* (2014): Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*; 370:1287–1297.
117. Sweetser S, Ahlquist DA (2016): Multi-target stool DNA test: is the future here? *Curr Gastroenterol Rep*; 18: 30.
118. Ahlquist DA, Zou H, Domanico M *et al.* (2012): Next-generation stool DNA test accurately detects colorectal cancer and large adenomas. *Gastroenterology*; 142: 248–256; e225–246.
119. ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. Food and Drug Administration (2014): FDA approves first non-invasive DNA screening test for colorectal cancer. FDA News Release. U.S. Food and Drug Administration. August 11, 2014.

[Consultado em 28 de dezembro de 2015]

Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm409021.htm>

120. Berger BM, Schroy PC, Dinh TA (2015): Screening for colorectal cancer using a multitarget stool DNA test: modeling the effect of the interest interval on clinical effectiveness. *Clin Colorectal Cancer*, Dec 18.
121. Sekiguchi M, Igarashi A, Matsuda T *et al.* (2016): Optimal use of colonoscopy and fecal immunochemical test for population-based colorectal cancer screening: a cost-effectiveness analysis using Japanese data. *Jpn J Clin Oncol*. Feb; 46(2): 116-125
122. USPSTF (2015): Draft Recommendation Statement: Colorectal Cancer Screening. U.S. Preventive Services Task Force. October 2015.
[Consultado em 26 de abril de 2016]
Disponível em:
<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement38/colorectal-cancer-screening2>