

Tumor Sincrônico de Cólon e Estômago: relato de caso e revisão de literatura

Colon and Stomach Synchronous Cancer: a case report and literature review

Mendonça SB¹, Barbosa FP², Morais, RA de³.

Instituição: Fundação Benedito Pereira Nunes - Oncocentro (UNACOM) – Hospital Escola Álvaro Alvim.

Resumo

O câncer colorretal (CCR) teve sua incidência aumentada nos últimos anos. Tanto homens quanto mulheres podem ser igualmente afetados.^{1,2} No Brasil, a incidência estimada de CCR para o ano de 2008 é de 12.490 casos em homens e, de 14.500 em mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 13 casos novos a cada 100 mil homens e 15 para cada 100 mil mulheres.³ Estima-se a frequência de tumores sincrônicos, no trato gastrointestinal, em torno de 5,3% dos casos. Sendo os locais mais frequentes o cólon direito e o cólon sigmóide, podendo aparecer também com o estômago, mama e outras localizações.^{4,5,6} A seguir, apresentamos um Relato de Caso de um paciente com tumor sincrônico do cólon direito e estômago. Após apresentação do caso clínico, discutimos à luz de uma revisão bibliográfica sistematizada, alguns aspectos clínicos, da biologia molecular, oncogenéticos, diagnósticos e terapêuticos relacionados com as entidades neoplásicas mencionadas, chegando, por fim, as devidas conclusões. Este trabalho visa alertar a comunidade médica oncológica, e outros especialistas que lidam com doenças oncológicas, sobre os principais aspectos descritos acerca destas possíveis entidades oncológicas.

Unitermos

Tumores sincrônicos. câncer colorretal.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) incidence has increased in recent years. Both men and women can be equally affected.^{1,2} In Brazil, the estimated incidence of CRC for the year 2008 is of 12.490 cases in men and 14.500 in women. These values correspond to an estimated risk of 13 new cases per 100 thousand men and 15 per 100 thousand women.³ The frequency of synchronous tumors in the gastrointestinal tract is estimated around 5.3% of cases. Although the most frequent sites are the right colon and sigmoid colon, it can also appear in the stomach, breast and other locations.^{4,5,6} Below, we present a case report of a patient with synchronous tumors in the right colon and stomach and further discuss it in the light of a systematic review of the literature on clinical, molecular and cancer genetics aspects, as well as the diagnosis and therapeutics process. This paper aims to alert the medical oncology community and other specialists, on the main aspects described about these potential oncology entities.

Key Words

Synchronous tumors. colorectal cancer.

RELATO DE CASO

Z.S.G., 75 anos, branco, casado, agricultor (aposentado), católico, natural de Campos dos Goytacazes/RJ, encaminhado ao serviço de emergência médica, em 19/06/2009. Relatou, junto com seus familiares, que a partir de Janeiro do mesmo ano, começou apresentando alterações do apetite, cansaço e desânimo progressivos. Dor abdominal, em flanco direito e fossa ilíaca direita, tipo

pontadas (“fisgadas”), irradiada para o dorso homolateral, evoluindo em intensidade e frequência, no decurso temporal. Passou a apresentar náuseas, vômitos biliosos frequentes, perda de peso (> 10Kg em três meses) e alterações dos hábitos intestinais: diarreias com sangue, inicialmente, seguida de parada de eliminação de gases e fezes há dois dias. A dor abdominal melhorava pouco com o uso de analgésicos, regularmente. Até então, não havia procurado assistência médica. O paciente mencionou hábito etílico (1 pinga / dia) e tabagismo (1 maço / dia) regulares, durante mais de 20 anos, até o início dos sintomas relatados. História patológica progressiva: sem informações significativas. Negou co-morbidades importantes, internações hospitalares prévias ou alergias a medicamentos/

¹ Sandro Bichara Mendonça - Médico do Oncocentro, UNACOM/HEAA/ Campos dos Goytacazes/RJ, Mestre em Educação em Ciências e Saúde, NUTES/CCS/UFRJ.

² Frederico Paes Barbosa - Médico Diretor Clínico do Oncocentro (UNACOM), HEAA/Campos dos Goytacazes/RJ.

³ Rodrigo Aires de Morais - Médico Patologista do HEAA/Campos dos Goytacazes/RJ.

alimentos. História familiar negativa para doenças oncológicas. Ao exame físico, identificou-se um paciente com fácies de dor, posição antálgica em decúbito lateral direito, respondendo com certo esforço às solicitações verbais. Emagrecido, desnutrido, fadigado, desidratado (+ + +/4+), hipocorado (+ + +/4+), sudoréico, anictérico, dispnéico, referindo dor e desconforto importantes no epigástrico e flanco/fossa ilíaca direita. Ausculta cardiorrespiratória dentro dos padrões normais. PA = 100 x 60 mmHg, FC = 90 bpm, FR = 28 irpm, TAX = 36,8°C. À inspeção, observou-se um abdômen plano, sem sinais de cirurgias prévias, ou circulações colaterais, com cicatriz umbilical centrada. O peristaltismo estava aumentado, à ausculta abdominal. À percussão, macicez em epigástrico e FID. À apalpação, o epigástrico estava bastante doloroso (EVA 10). Musculatura abdominal apresentando defesa, difusamente; massa palpável volumosa (+/- 10 cm diâmetro), sólida e móvel em epigástrico. E outra massa, também bastante dolorosa (EVA 8), aderida, aspecto sólido em flanco direito/fossa ilíaca direita. O exame proctológico, revelou à inspeção e à apalpação, esfíncter anal e toque retal normais, sem presença de sangue. Membros superiores e inferiores com sinais importantes de consumpção, sem outras alterações importantes. Pulsos pediosos diminuídos. Exame neurológico sem alterações. HD: abdômen agudo obstrutivo.

Após solicitação de alguns exames complementares rotineiros, o paciente foi submetido à laparotomia de emergência, sendo identificado um volumoso tumor de ceco, gânglios satélites aumentados de tamanho, ausência de implantes peritoneais ou hepáticos. Encontrado, simultaneamente, alterações morfológicas estomacais exuberantes, fortemente sugestivas de tumor gástrico. O ato cirúrgico descrito foi: hemicolecomia direita e gastrectomia subtotal. Ao inventário da cavidade abdominal, não foi observada lesão precursora de cólon associada e nem infiltrações macroscópicas do omento ou hepáticas. A evolução pós operatória transcorreu sem anormalidades.

Estudos anátomo-patológicos das peças cirúrgicas revelaram como laudos:

A) Produto de gastrectomia subtotal

A.1) *Macroscopia*

Produto de gastrectomia subtotal previamente aberto, medindo 13 cm na grande curvatura e 7,5 cm na pequena curvatura. Presença de **volumosa tumoração** medindo 6,0 x 4,5 cm, pardo-acastanhado tipo Borrmann IV, distando 4,5 cm do limite distal e 1,0 cm do limite cirúrgico proximal. A lesão compromete até a serosa.

A.2) *Microscopia*

Ao exame microscópico evidenciado **Adenocarcinoma gástrico pouco diferenciado**, medindo 6,0 x 4,5 cm,

infiltrando até a gordura, com 1,2 cm de espessura; com lesão associada de carcinoma intramucoso, *presença de extensa infiltração angioliinfática e perineural*. O segmento não neoplásico exibe gastrite crônica atrófica de corpo e antro, com extensa metaplasia intestinal e focos de displasia; limite cirúrgico distal livre de neoplasia; limite cirúrgico proximal comprometido por focos de neoplasia intra-epitelial de baixo grau; da gordura da pequena curvatura e grande curvatura foram isolados 03 linfonodos, respectivamente, todos livres de neoplasia; **Estádio: pT3N0M0**.

B) Segmento de Cólon

B.1) *Macroscopia*

Segmento colônico medindo 19 cm de comprimento com abaulamento em região cecal. **Lesão úlcero-vegetante**, ocupando toda região do ceco e válvula íleo-cecal, de caráter circunferencial, com 3 cm de espessura, infiltrando até a gordura. A lesão dista 9 cm dos limites proximal e distal. O restante da mucosa colônica é acastanhada e pregueada, sem lesões evidentes. Isolados 28 linfonodos.

B.2) *Microscopia*

Adenocarcinoma pouco diferenciado ulcerado, de padrões intestinais e sólido, acometendo o ceco e válvula íleo-cecal, infiltrando até a gordura. *Presença de invasão angioliinfática*, de abscessos intra-tumorais, de necrose e degeneração mixóide em áreas do tumor. Segmento ileal medindo 9,0 cm de comprimento, com diâmetro de 4 cm, parcialmente infiltrado pela lesão cecal em sua porção distal. Limites, proximal e distal, livres de neoplasia.

Nota: a semelhança histológica como tumor gástrico torna provável a hipótese da lesão cecal tratar-se de lesão metastática do tumor gástrico.

Linfonodos (28) *sem evidência de doença*.

Conclusão: Adenocarcinoma pouco diferenciado de ceco, com extensão direta para o íleo terminal. **Estádio pT3N0M0**.

Devido ao sincronismo das lesões tumorais colônica direita e gástrica, histologias semelhantes, ausência de lesões precursoras e de metástases linfonodais colônicas, foi levantada a hipótese de metástase colônica do tumor gástrico, prevista pela literatura.⁸

Solicitou-se estudo imuno-histoquímico para melhor caracterização das entidades oncológicas.

Foram realizadas investigações com as Citoqueratinas 7 (CK7) e 20 (CK20), tanto no tumor gástrico, quanto no colônico. A **lesão gástrica** exibiu positividade difusa e

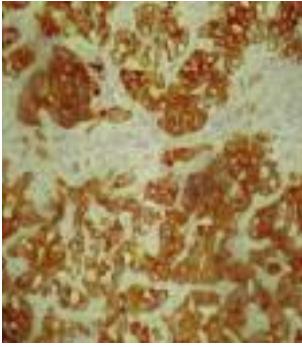


Figura 1 . Lesão gástrica.
Positividade difusa para CK 7.

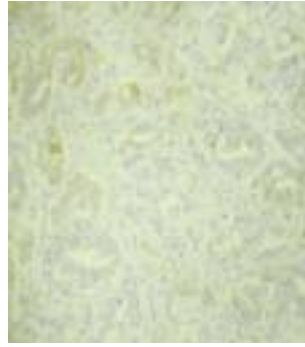


Figura 1.1 . Lesão gástrica.
Positividade leve para CK 20.

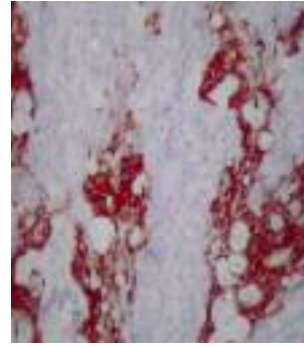


Figura 2 . Lesão cólon direito.
Positividade difusa para CK 20.



Figura 2.1 . Lesão cólon direito.
Positividade leve para CK 7.

intensa para o CK7 em cerca de 90% das células e positividade leve para o CK20 em cerca de 20 % das células. Já a **lesão tumoral colônica**, houve padrão intenso de marcação para o CK20 em cerca de 20% das células e negatividade para o CK7.

A divergência do padrão de marcação imuno-histoquímica, e seu perfil de positividade em cada um dos tumores, possibilitou a classificação das lesões gástrica e colônica como primárias e sincrônicas.

Conclusão: o perfil imuno-histoquímico corrobora a origem sincrônica do adenocarcinoma gástrico e do cólon.

Após acolhimento e consulta clínica adequadas, no Oncocentro, UNACOM do Hospital Escola Álvaro Alvim, Campos dos Goytacazes/RJ, foi proposto ao paciente tratamento radioquimioterápico adjuvante (INT 0116), após reestadiamento global, todos os devidos esclarecimentos e orientações prévias.

O doente não tolerou bem todo o tratamento. Apresentou intercorrências clínicas importantes, principalmente repetidas toxicidades hematológicas G III/GIV, e decorrentes da radioterapia, com importante queda do seu *performance status*.

Foi, então, consensualmente, suspenso o tratamento radioquimioterápico. Mantido o doente em controle clínico regular. O paciente encontra-se, até o presente momento, em bom estado geral, sem evidências de progressão de doença oncológica.

DISCUSSÕES & CONCLUSÃO

Embora raros, a possibilidade de tumores sincrônicos no trato gastrointestinal é descrito por alguns autores.⁴ Há pesquisas em curso, objetivando melhor esclarecer os fatores possivelmente predisponentes para os tumores sincrônicos. As bases moleculares e genéticas relacionadas com a etiologia destes tumores ainda não estão bem estabelecidas.

Segundo os critérios de Warren e Gates, tumores sincrônicos são aqueles que não podem ser considerados metástases, invasão ou recorrência do primeiro, tendo como intervalo entre o diagnóstico do segundo primário tumor menos que seis meses.⁹

Dos tumores primários do trato gastrointestinal, cerca de 27% são classificados como sincrônicos, e 73% como metacrônicos. Tumores metacrônicos são aqueles onde os dois tumores primários são detectados depois de um ano.¹⁰

Das neoplasias do sistema digestório, o mais comum de apresentar tumor sincrônico é a neoplasia de estômago, em torno de 2,8% a 6% e geralmente a localização é inespecífica.¹⁰

As manifestações clínicas mais comuns do tumor de estômago costumam ser: epigastralgias, náuseas e vômitos, perda de peso, fadiga, anorexia e alterações dos hábitos intestinais. A presença de um linfonodo supraclavicular esquerdo de consistência endurecida, aderido e indolor à apalpação, neste doente, especificamente, pode representar um dado a mais relevante, no exame físico, favorecedor da hipótese diagnóstica de neoplasia gástrica.¹¹

O diagnóstico de neoplasia gástrica, habitualmente é feito mediante Endoscopia Digestiva Alta, seguida de biópsia e histopatológico. A Seriografia de Esôfago, Estômago e Duodeno (SEED) pode ser útil.¹¹

A maioria dos tumores de estômago são adenocarcinomas, localizados principalmente, em ordem decrescente no antro, corpo, região pilórica e fundo gástricos. São considerados fatores prognósticos histopatológicos: o grau de diferenciação e infiltração tumoral, o número de linfonodos acometidos e a invasão de órgãos adjacentes. Lesões mais circunscritas têm maiores chances de melhores prognósticos.^{5,11}

Com relação aos fatores de risco para neoplasias gástricas, destacam-se: os nitratos presentes nos alimentos, ou originados endogenamente, os quais são reduzidos a

nitritos e formam as nitrosaminas, nitrosamidas e nitrosureas, os quais possuem propriedades cancerígenas; a infecção, não tratada, pela bactéria *H. pylori* é considerada responsável pela maioria dos tumores gástricos, principalmente os do tipo intestinal. A interação hospedeiro-bactéria, gera um processo inflamatório crônico e polimorfismos no gene que codifica a interleucina 1 (IL-1), além de acloridria. No processo inflamatório, também é observado maior produção da enzima ciclo-oxigenase 2 (COX2), que favorece a invasão vascular pelo tumor. Também a inativação do gene que codifica a E-caderina, uma molécula supressora de invasão tissular, permite ou aumentam as chances das células tumorais invadirem tecidos periféricos normais, acarretando as metástases.¹²

Acredita-se que a hipermetilação do gene da E-caderina seja um dos eventos iniciais na gênese do tumor gástrico e que esse processo esteja intimamente relacionado com a infecção pelo *H. pylori*, embora os mecanismos fisiopatológicos ainda não estejam bem esclarecidos.¹³

Por outro lado, cepas bacterianas do *H. pylori* positivas para CagA são mais virulentas e patogênicas, logo aumentam as chances de neoplasia gástrica. No adenocarcinoma gástrico, a seqüência de eventos costuma ser: gastrite crônica, atrofia epitelial, metaplasia intestinal, displasia e carcinoma, precoce, invasivo ou metastático.

A superexpressão da Ciclina D1 está relacionada com piores prognósticos nos cânceres gástricos, o que poderia ser utilizado como um marcador para o diagnóstico precoce do câncer gástrico.

Mutações do gene TP53, também podem ocorrer nos casos de neoplasias gástricas.

Dentre os genes que codificam os receptores de fatores de crescimento, a expressão do ERBB-2 costuma estar elevada no adenocarcinoma gástrico.

Resumidamente, a integridade do genoma humano requer o funcionamento adequado de vários processos de reparação, recombinação e replicação celular. O reparo de bases mal pareadas do DNA (*DNA mismatch repair*) é um processo crucial para a fisiologia celular. Este mecanismo, quando defeituoso, por alguma razão endógena ou exógena, influencia no desenvolvimento de doenças neoplásicas.¹²

O estadiamento tumoral, que contribui fortemente para o prognóstico do doente, também pode ser realizado tanto pela Ultrassonografia Endoscópica, a qual permite uma avaliação mais acurada da profundidade da lesão. Assim como do possível acometimento linfonodal locorregional, previamente a abordagem cirúrgica.¹¹

Outros exames que podem ser úteis no estadiamento do tumor de estômago são a tomografia helicoidal torácica, abdominal e pélvica, contrastadas.¹¹

A abordagem cirúrgica, além de representar uma das formas de tratamento do tumor, também contribui para o seu estadiamento clínico, pois permite visualizar a extensão local macroscópica do tumor pelo cirurgião.¹¹ Tem havido debates controversos sobre a extensão da ressecção linfonodal nas abordagens cirúrgicas de tumores de estômago e a correlação com a sobrevida livre de doença. Cirurgiões japoneses têm privilegiado a dissecação linfonodal D2. Entretanto, estudos clínicos randomizados não têm demonstrado benefícios de sobrevida global quando realizadas linfadenectomias D2 sobre a D1. Vale ressaltar, neste momento, que costuma ser maior a morbimortalidade das linfadenectomias D2 com relação às D1.¹¹

Para tumores de estômago estadio inicial T3-4 ou N+M0, tem sido proposto tratamento quimioterápico neoadjuvante, por 03 ciclos, seguido de abordagem cirúrgica curativa e quimioterapia adjuvante por 03 ciclos adicionais. Não tem sido observada diferença na morbidade cirúrgica para os doentes que recebem quimioterapia neoadjuvante. Porém, tem sido observado maior incidência de cirurgia conservadora, considerada, inclusive, curativa e aumento significativo da sobrevida livre de progressão.¹⁴⁻¹⁶

As metástases do tumor de estômago, geralmente costumam ocorrer para fígado e vias biliares, omento, esôfago, pâncreas, linfonodos peri-gástricos ou distantes (como mencionado, logo acima: supra-clavicular esquerdo). Metástases pulmonares e ósseas podem ocorrer em fases mais avançadas.¹¹

Os marcadores tumorais CEA, CA 19-9 e CA 72-4, podem ser úteis para controle da resposta ao tratamento quimioterápico de doenças oncológicas gástricas metastáticas.¹¹

O câncer colorretal (CCR) é uma doença que atinge indistintamente tanto homens quanto mulheres.^{2,12} Os tumores sincrônicos colorretais ocorrem numa estimativa de 3 a 5 % dos tumores de cólon, apresentando o mesmo prognóstico do tumor maligno solitário.⁴

Juntos, os cânceres de cólon esquerdo e reto são os mais prevalentes do trato gastrintestinal, também responsáveis pelos maiores índices de mortalidade.¹¹

Os principais fatores de risco para o CCR são: idade acima de 50 anos, história familiar de câncer de cólon e reto, história pessoal pregressa de câncer de ovário, endométrio ou mama; dieta com alto teor de gordura, carne e baixo teor de cálcio; obesidade e sedentarismo.

Também são considerados fatores de risco: doenças inflamatórias do cólon, como Retocolite Ulcerativa Crônica e Doença de Cronh; algumas condições hereditárias, tais como: Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) e Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose (CCHNP).^{2,5,6}

²² Estudos recentes sugerem que o tabagismo de longa data estaria relacionado com o CCR.²²

Como prevenção é indicada uma dieta saudável e a prática de exercícios físicos.²

Pessoas com mais de 50 anos devem se submeter, anualmente, ao exame de pesquisa de sangue oculto nas fezes.^{2,24} Indivíduos com exame positivo devem realizar investigação endoscópica.^{2,23,25}

Os indivíduos com histórico pessoal ou familiar de câncer de cólon e reto, portadores de doença inflamatória do cólon (retocolite ulcerativa e Doença de Chron) e de algumas condições hereditárias (FAP e HNPCC), devem procurar orientações médicas mais precocemente.^{2, 22}

Indivíduos com mais de 50 anos, anemia de origem indeterminada e perda de peso devem realizar endoscopia gastrointestinal superior e inferior.^{2,25} Outros sintomas que podem ocorrer, nos casos de CCR, são: dor abdominal, massa abdominal, melena, constipação, diarreia, náuseas, vômitos, fraqueza e tenesmo.²

O cólon tem aproximadamente 7 cm de diâmetro e 1,5 metro de comprimento. Ele é dividido em quatro partes principais: o cólon ascendente (direito), o transversal (o cólon transverso), o cólon descendente (esquerdo) que, então, se curva em um segmento em forma de "S" (o cólon sigmóide) antes de se unir ao reto. O reto mede aproximadamente 15 cm, e pode ser subdividido em três regiões: reto alto, entre 10 e 15 cm do ânus; reto médio, entre 5 e 10 cm do ânus e reto baixo, entre 0 e 5 cm do ânus. Por fim, o ânus.^{20,25}

A maioria dos cânceres de intestino grosso origina-se de células da camada interna da parede do cólon e do reto, da mucosa intestinal.²⁰

O diagnóstico da doença é feito através de biópsia endoscópica (retossigmoidoscopia ou colonoscopia) e estudo histopatológico.^{2,25} O adenocarcinoma também costuma ser o tipo histológico mais comum.⁵

O CCR geralmente apresenta três padrões distintos: esporádico, hereditário e familiar. A forma esporádica, sem nenhuma predisposição hereditária, representa cerca de 70% dos casos, sendo comum em pessoas com mais de 50 anos. Nestes casos, os danos genéticos normalmente resultam da interação com o meio ambiente ou pelos efeitos da idade. Fatores presentes na dieta e no ambiente de trabalho, no estilo de vida, como nicotina

e radiações favorecem a carcinogênese. Enquanto fibras, vitaminas e minerais provenientes de dietas bem balanceadas tendem a evitar o dano celular, favorecem a reparação de alterações genéticas e evitam o surgimento do câncer. O CCR costuma ter como etiologia genética múltiplas mutações somáticas, deleções e hipermetilações.¹⁷

A família de oncogenes RAS (K-RAS, H-RAS e N-RAS) tem destaque nos casos de CCR. As proteínas codificadas por esses oncogenes situam-se na membrana celular e, estão envolvidas com a transdução de sinais a partir dos receptores tirosina-quinase, dentre eles o *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR).

Mais de 50% dos casos de CCR esporádico apresentam mutações no gene K-RAS. Alterações neste gene estão associadas com aumento da expressão do DNA metiltransferase, da ciclina D1 e da gastrina, todas proteínas importantes na tumorigênese do cólon.¹⁸

Outras mutações genéticas envolvidas com a etiologia do CCR esporádico são o c-Myc, o c-ERBB2, APC (polipose adenomatosa do cólon), TP53 (supressor tumoral), genes DCC (gen que codifica proteínas relacionadas com a interação intercelular e célula-matriz), MCC (supressor tumoral), genes relacionados com o reparo do DNA e instabilidade de microssatélite (as células apresentam fenótipo de erro de replicação: RER+, localização proximal e melhores prognósticos).¹⁹

O gene da ciclooxigenase 2 (COX2), apresenta nível de expressão aumentada em 43% dos adenomas e 86% dos carcinomas de cólon, possivelmente influenciando na regulação da angiogênese e da apoptose celular.^{12,26}

Talvez haja alguma correlação entre a etiologia dos tumores sincrônicos colorretais, envolvendo o cólon e o estômago, como no caso descrito, considerando-se que em ambos há expressão alterada de determinadas proteínas carcinogênicas, tais como: a ciclina D1 e do c-ERBB2, como observado nesta revisão de literatura.

O estadiamento da doença representa a determinação da extensão do tumor. Baseia-se em fatores como o tamanho do tumor, se o câncer se disseminou para outros órgãos/estruturas distantes, ou seja, metastatizou para linfonodos locorregionais, fígado, pulmões, outros.²⁷ Esse processo tem importância destacada no prognóstico do doente e na definição de sua melhor abordagem terapêutica, sendo realizado mediante realização de exames complementares específicos.

A mensuração do antígeno-carcinoembrionário (CEA) tem valor prognóstico, ou seja, para controle da eficácia terapêutica e identificação precoce de possível recidiva da doença. Elevações sucessivas do CEA sem, contudo,

identificação de doença pelos métodos convencionais, não deve ser considerado critério para instituição de terapêutica específica. Nestes casos específicos, o uso do PET-CT pode ser útil na identificação da doença metastática. Deve-se, ainda, investigar a função hepática ou renal, bem como a possibilidade de outras doenças neoplásicas produtoras de CEA, como por exemplo: carcinomas medulares da tireóide.¹⁵

Outros fatores, no momento do diagnóstico do CCR, que influenciam diretamente na decisão terapêutica e no prognóstico do doente são: a sua idade cronológica, a presença, ou não, de co-morbidades e o seu *performance status* (estado clínico geral).^{11, 27}

Nos casos de tumores colônicos, faz-se necessário investigar todo o cólon, antes ou após o ato terapêutico determinado.^{11,15}

A decisão terapêutica destinada aos doentes portadores de CCR, depende da análise cuidadosa dos fatores previamente descritos.^{11, 27}

Nos casos de câncer de cólon, nos estadios iniciais (0 e I), a ressecção cirúrgica oncológica exclusiva tem intenção curativa.^{15,27}

Para os casos com estadio II, recomenda-se a ressecção cirúrgica oncológica, com retirada apropriada dos linfonodos, seguida de discussão quanto à quimioterapia adjuvante, conforme a estratificação de risco. Pacientes sem fatores de risco e com instabilidade de microsátélites de alta frequência (MSI-H), têm baixo risco de recorrência e, para os quais, não tem sido recomendada quimioterapia adjuvante. Já para os doentes portadores de fatores de risco, como tumores primários perfurados ou obstruídos, com células em anel de sinete, aneuplóides, pobremente diferenciados, com invasão linfocelular ou perineural, ou com deleção do cromossomo 18q, bem como casos com menos de 12 linfonodos regionais analisados no espécime cirúrgico ou CEA elevado pré-cirúrgico, devem ser considerados para quimioterapia adjuvante.¹⁵

Para os doentes portadores de tumor de cólon estágio III, recomenda-se ressecção cirúrgica oncológica, com retirada em bloco de linfonodos até a origem do vaso que nutre o tumor, seguida de quimioterapia adjuvante. O esquema mFOLFOX6 tem sido considerado o padrão ouro. Outras opções quimioterápicas aceitáveis são FOLFOX 4 e FLOX.^{15,27}

Por fim, para os doentes portadores de tumor de cólon estágio IV, vários fatores influenciam na decisão terapêutica. A ressecabilidade de metástases isoladas é fator associado a ganhos significativos em sobrevida global e deve ser considerada. Outros fatores que devem

influenciar a escolha do tratamento do paciente são: o *performance status*, a idade cronológica, a presença de co-morbidades e, mais recentemente, o estado do gene K-RAS no tumor. Doentes portadores de K-RAS selvagem, são suscetíveis a tratamentos quimioterápicos com drogas contra receptores de fatores de crescimento epidérmico, como cetuximabe e panitumumabe.^{15,27}

Nos casos de câncer de reto, tumores de baixo risco (T1-2N0), lesões bem ou moderadamente diferenciadas, sem invasão angiovascular ou perineural, sem componente mucinoso e ausência de budding, nos casos de lesões tumorais de reto baixo sugere-se ressecção cirúrgica local transanal. O tratamento adjuvante deve ser individualizado. Alguns grupos indicam radioquimioterapia adjuvante, porém, não é consenso. Nos casos de lesões tumorais de reto médio e alto, a ressecção cirúrgica anterior baixa total do mesorreto, buscando-se margens cirúrgicas proximal de 5 cm e distal de 2 cm é suficiente.

Já para as lesões tumorais retais mais avançadas (T3N0 ou T1-4N1-2; estadios II e III), sugere-se radioquimioterapia neoadjuvante, seguida de ressecção cirúrgica e quimioterapia adjuvante.

Para os tumores retais com metástases sistêmicas, considerar quimioterapia paliativa conforme *performance status* e tolerabilidade do doente. Para os casos de recidiva local pós-tratamento inicial, para os doentes que não receberam radioterapia em dose máxima previamente, considerar nova abordagem cirúrgica associada à radioterapia intra-operatória, ou quimioterapia neoadjuvante e nova abordagem cirúrgica, conforme *performance status* e evolução clínica do doente.¹⁵

CONCLUSÃO

Concluimos que a existência de tumores sincrônicos, no trato gastrointestinal, embora raros na literatura médica, devem sempre ser lembrados nos momentos dos diagnósticos diferenciais das doenças oncológicas. Seus prognósticos e abordagens terapêuticas mais eficientes dependem dos estudos precisos multiprofissionais das diferentes variáveis descritas neste estudo, que podem ser identificados pelos diferentes exames complementares necessários não somente ao diagnóstico histopatológico, e oncogenético, como também para o estadiamento da doença e determinação do *performance status* do doente.

Conflito de interesses: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Duarte-Franco, E., Franco, EL. Epidemiologia e fatores de risco em câncer colorretal. In: ROSSI, BM; *et al.* Câncer de cólon, reto e ânus. 1ª. Ed. São Paulo: Lemar e Tecmed Editora, 2004. p.3 – 21.
2. Câncer Colorretal. Aspectos clínicos gerais. INCA. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=325 [capturado em 24 de outubro de 2009]
3. Câncer Colorretal. Estimativas Epidemiológicas. INCA. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5 [capturado em 24 de outubro de 2009]
4. Malheiros, A.P.R., Teixeira, M.G., Habr-gama, A., Alcântara, P.S.M. Resultado do Tratamento Cirúrgico do Câncer Colorretal em Doentes de Idade até 65 Anos e de 65 Anos ou Mais. Rev bras Coloproct. 2005; Abril/Junho.
5. Farhoud, S; *et al.* Variáveis clínicas e macroscópicas que influenciam o prognóstico do carcinoma colorretal. Arq. Gastroenterol., Jul 2002, vol.39, no.3, p.163-172.
6. Fante, R., *et al.* Frequency and clinical features of multiple tumors of the large bowel in the general population and in patients with hereditary colorectal carcinoma. Cancer, 1996. vol. 77, no10, pp. 2013-2021
7. Cutait, R., Cotti, G., Silva, R.V., Garicochea, B., Cruz, G.M.G., Aoki, R. Diagnóstico Clínico de HNPCC: Caracterização de Famílias "Amsterdam" Positivas. Rev bras Coloproct, 2005;25(1): 6-11.
8. Oncel, M., *et al.* A patient with metachronous gastric, colonic, and thyroid cancers. Int Surg. 2003; 88(1): 1-5.
9. Tamura, M., Shinagawa, M., Funaki, Y. Synchronous triple early cancers occurring in the stomach, colon and gallbladder. Asian J Surg. 2003; 26(1): 46-48.
10. Kumagai, Y., *et al.* Multiple primary cancers associated with esophageal carcinoma. Surg Today. 2001; 31(10): 872-876.
11. Skeel, R. T. Handbook of cancer chemotherapy. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA. 2007. p. 263-269.
12. Ferreira, C.G., Rocha, J.C. Oncologia molecular. São Paulo: Editora Atheneu, 2004. p. 155-164.
13. Wijnhoven, B.P.L., Tilanus, H.W., Dinjens, W.N.M. Molecular biology of Barrett's adenocarcinoma. Annals of surgery 213(3):322-37, 2001.
14. Jansen, E.P.M. *et al.* Optimal locoregional treatment in gastric cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 1592-1593.
15. Buzaid, A.C. *et al.* Manual prático de Oncologia Clínica do Hospital Sírio Libanês. 7th ed. São Paulo: Dendrix Edição e Design Ltda, 2009. p. 106-115
16. David Cunningham, M.D., *et al.* Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. N Engl J Med. 2006 Jul 6; 355(1): 76-7
17. Fearon, E.R., Vogelstein, B.A. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 61: 759-67, 1990.
18. Houlston, R.S. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer. Mol Pathol 54:206-14, 2001.
19. Calvert, P. M. Frucht, H. The genetics of colorectal cancer. Ann Inter Med 137:603-12, 2002.
20. Gomez, D., Dalal, Z., Raw, E., *et al.* Anatomical distribution of colorectal cancer over a 10 year period in a district general hospital: is there a true "rightward shift"? Postgrad Med J 2004; 80(949):667-9.
21. Patel, K., Hoffman, N.E. The anatomical distribution of colorectal polyps at colonoscopy. J Clin Gastroenterol 2001; 33(3):222-5.
22. Kune, G.A., Kune, S., Watson, L.F. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. Cancer Res 1988; 48(15):4399-404.
23. Dove-edwin, I., Sasieni, P., Adams, J., Thomas, H.J.W. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. BMJ 2005; 331:1047-49.
24. Towler, B.P., Irwig, L., Glasziou, P., *et al.* Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. Cochrane Database Syst Rev 2000; 1(CD001216).
25. Faivre, J. State of the art in colorectal cancer screening. Gut 2000; 47(Suppl 3):A38.
26. Benamouzig, R. Do aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk of colorectal cancer? Gastroenterol Clin Biol 1998; 22(3 Suppl):S22-7.
27. Projeto Diretrizes. Diagnóstico, estadiamento e tratamento cirúrgico e multidisciplinar do câncer colorretal.
28. Ferreira, F.O., Nakagawa, W.T. Seguimento de pacientes tratados de câncer colorretal. In: ROSSI, BM; *et al.* Câncer de cólon, reto e ânus. 1ª. ed. São Paulo: Lemar e Tecmed Editora, 2004. p. 553 – 571.
29. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp [capturado em 24 de Outubro de 2009]

Submetido em 25/10/2009.

Aprovado para publicação em 05/01/2010.