

O câncer colorretal (CCR) é o quarto tumor mais frequente e a segunda causa de morte por câncer nos EUA. Estima-se para o ano de 2016 mais de 140 mil novos casos de câncer de cólon e reto nos EUA com aproximadamente 50 mil mortes, correspondendo a aproximadamente 9% das causas de morte por câncer. No Brasil, segundo os dados do INCA, estima-se mais de 34 mil novos casos de CCR para 2016. Apesar dos elevados números a incidência e a mortalidade nos pacientes acima de 50 anos vem diminuindo desde a década de 90 devido aos programas de rastreamento e melhora da assistência oncológica clínica e cirúrgica.

Entretanto, o diagnóstico de CCR nos pacientes abaixo de 50 anos tem aumentado por fatores ainda não esclarecidos. Segundo a OMS, estima-se que nos pacientes abaixo de 34 anos a incidência deve aumentar em até 125% até 2030.

O câncer colorretal é uma doença heterogênea no que se refere ao desenvolvimento e ao comportamento biológico e causada pela interação entre fatores genéticos herdados ou não e ambientais. A doença pode se apresentar de forma esporádica, herdada ou familiar.

Forma esporádica: a apresentação esporádica, sem história familiar, corresponde a aproximadamente 70% dos casos. A idade acima de 50 anos é o fator de risco mais importante além da dieta e de outros fatores ambientais.

Herdada: uma pequena proporção dos casos se deve às formas herdadas, relacionadas à mutações germinativas específicas, divididas pela presença ou não de polipose associada.

- **O CCR com polipose** inclui a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) em 1% dos casos, a Polipose associada ao gene MYH em menos de 1% e as síndromes de poliposes hamartomatosas como Peutz-Jeghers e a Polipose Juvenil.
- **As formas não relacionadas à polipose** correspondem a 2 a 5% dos casos e se referem ao HNPCC e a Síndrome de Lynch. Todas estas condições apresentam um risco muito significativo de transformação maligna e na maioria das vezes a mutação genética pode ser identificada.

Familiar: Aproximadamente 20 a 25% dos casos se relacionam a um componente hereditário não tão bem estabelecido como as formas descritas acima e são denominados “câncer colorretal familiar”. As alterações genéticas são até o momento menos conhecidas que as das formas herdadas e o risco de desenvolvimento de câncer em um indivíduo deste grupo é 1,7 vezes maior que o da população geral quando existe um parente de primeiro com CCR.

A carcinogênese pode ser entendida como um desequilíbrio entre o desenvolvimento de mutações e os mecanismos de controle do ciclo celular. As vias mais estabelecidas para o câncer colorretal são a via

supressora ou instabilidade cromossômica (CIN), a via de instabilidade de microssatélites (MSI) e a via do fenótipo metilador da ilhas CPG (CIMP). A **figura 1** demonstra de forma esquemática a sobreposição das vias de carcinogênese colorretal.

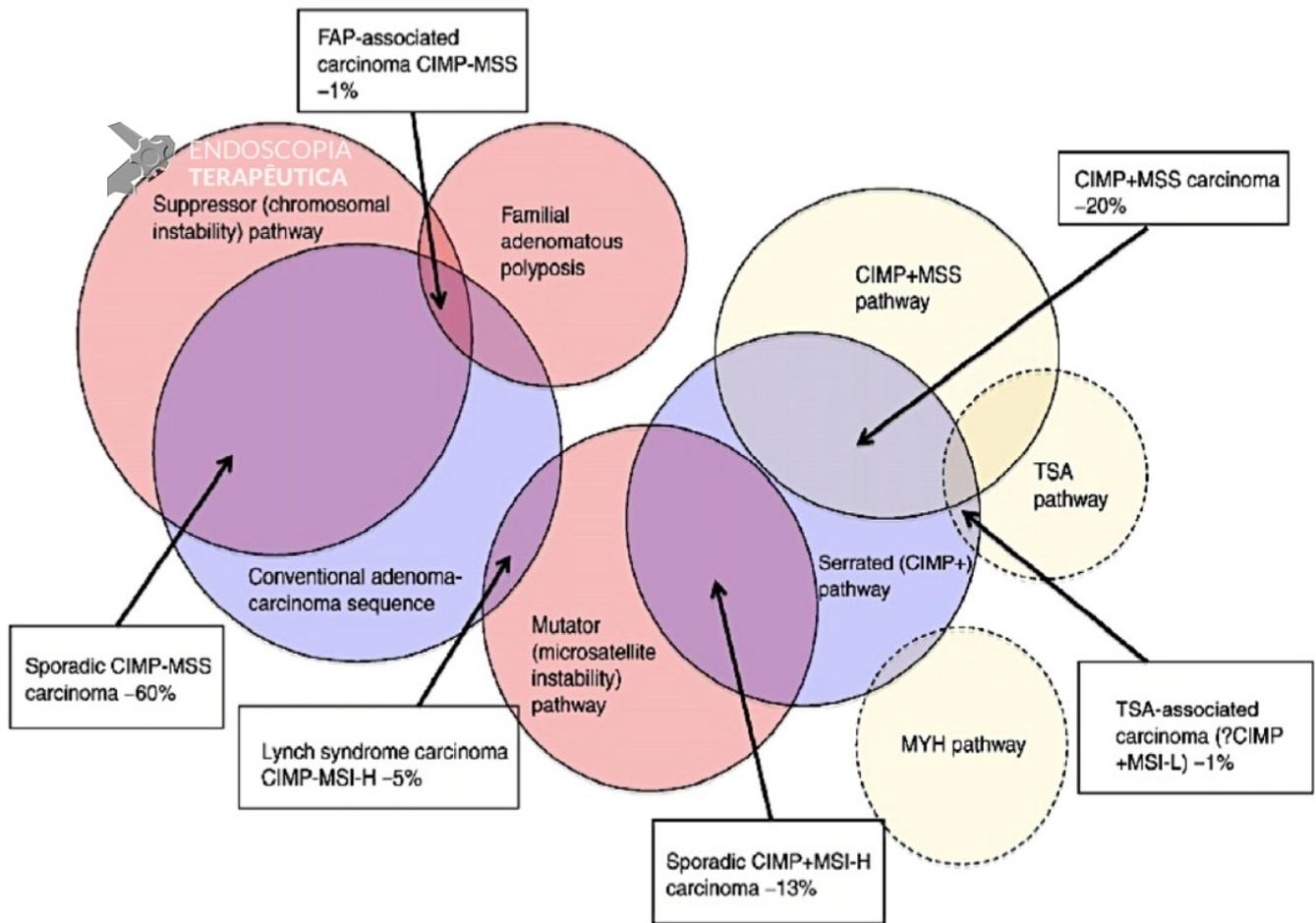


Figura 1. Representação esquemática e interação entre as diferentes vias de carcinogênese colorretal.

Referência: *Snover DC. Human Pathology 2011;42:1-10.*

1. CIN – Via Supressora ou Instabilidade Cromossômica.

A via denominada supressora contempla a via adenoma-carcinoma descrita em 1990 por Fearon e Vogelstein e se caracteriza por um acúmulo gradual de mutações que levam a ativação de oncogenes (KRAS) e inativação de genes supressores de tumor (DCC, APC, SMAD4 e TP53). CIN se refere a alterações das estruturas cromossômicas com ganhos e perdas parciais ou totais que resultam em variabilidade do cariótipo, aneuploidia e perda da heterozigose (LOH). Trata-se da via mais bem estudada de carcinogênese colorretal e se relaciona à PAF e aos tumores esporádicos, correspondendo a aproximadamente 70% dos casos de CCR. As lesões precursoras da via supressora (CIN) são os adenomas. Os tumores são mais frequentemente encontrados no cólon distal e são sensíveis ao 5-FU, droga chave no tratamento sistêmico, quando indicado antes ou depois do tratamento cirúrgico. A **figura 2** ilustra de uma forma simplificada os passos principais do desenvolvimento do carcinoma colorretal de acordo com a via CIN.

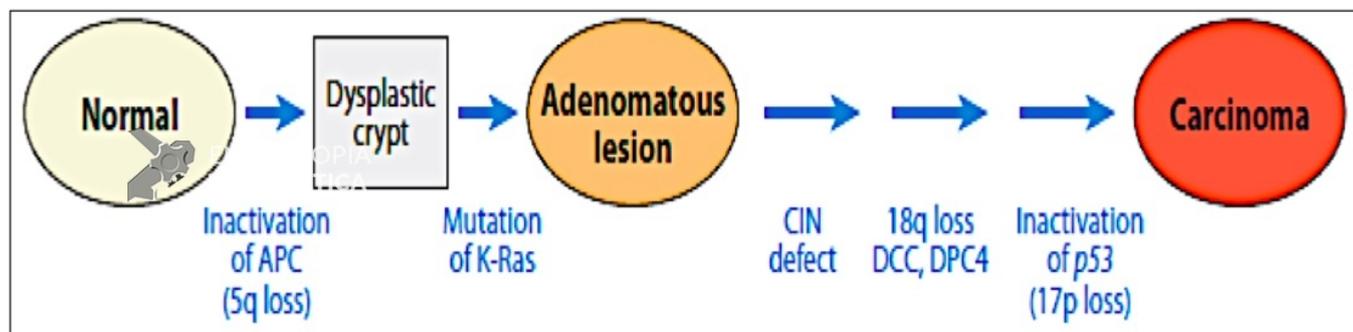


Figura 2. Via adenoma carcinoma (CIN).

Referência: Fearon ER. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis* 2011; 6:479-507.

2. MSI - Instabilidade de Microssatélites.

A segunda via de carcinogênese colorretal é denominada Instabilidade de Microssatélites ou MSI. Descrita inicialmente em 1993, envolve o acúmulo de erros durante a replicação do DNA devido a presença de mutações herdadas ou adquiridas em genes responsáveis pelo seu reparo (MMR). Estes erros se acumulam predominantemente em fragmentos de DNA com padrão de repetições de 1 a 5 nucleotídeos denominados Microssatélites. Os cinco genes que têm particular interesse por sua relação com o câncer hereditário não polipóide (HNPCC/Síndrome de Lynch) e suas respectivas frequências de mutação são: MLH1 (49%), MSH2 (38%), MSH6 (9%), PSM2 (2%) e PMS1 (0,3%). Os tumores colorretais podem ser

divididos em MSI alto se dois ou mais genes MMR estiverem mutados, MSI baixo se apenas uma mutação for encontrada ou MSS (estáveis). MSI é encontrado na Síndrome de Lynch (MSI alto) e em aproximadamente 15% dos CCR esporádicos.

Pelo menos dois mecanismos resultam num defeito das proteínas de reparo (MMR). Uma mutação germinativa de um gene MMR (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2) resultando no funcionamento inadequado da proteína de reparo como acontece no HNPCC/Síndrome de Lynch ou um silenciamento do gene MMR por hipermetilação, usualmente MLH1, mais frequentemente observado no câncer esporádico (evento epigenético).

A lesão precursora da via MSI também é o adenoma e velocidade de transformação para o cancer invasivo é mais rápida quando comparada à via CIN e estimada em aproximadamente 5 anos. Os tumores esporádicos relacionados à Instabilidade de Microsatélites são mais frequentemente encontrados em mulheres, localizados no cólon proximal, com padrão mucinoso pouco diferenciado e acentuada infiltração linfocítica. Apesar da resistência ao 5-FU, os tumores MSI altos têm melhor prognóstico, menor probabilidade de metástases à distância e maior sobrevida quando comparados aos tumores MSI estáveis.

3. CIMP – Fenótipo Metilador das Ilhas CPGs.

Historicamente os pólipos do cólon eram classificados em adenomas neoplásicos e pólipos hiperplásicos não neoplásicos. Em 1990, Longacre e Fenoglio-Preiser descreveram o primeiro caso de “serrated adenoma”. Em 1996, Torlakovic e Snover publicaram uma série de casos de polipose hiperplásica sugerindo que os até então benignos pólipos hiperplásicos poderiam se transformar. Outras estudos vieram até que na edição de 2010 a OMS publicou a nova classificação das lesões serrilhadas que foram divididas em pólipos hiperplásicos (PH, 75%), com seus subtipos microvesicular (PHMV), pobre em mucina (PHPM) e células calciformes (PHCC), pólipo ou adenoma sessil serrilhado (ASS, 15-25%) com ou sem displasia e pólipo ou adenoma serrilhado tradicional (AST, 1%) com ou sem displasia.

A chamada via alternativa de carcinogênese colorretal ou **via serrilhada**, responsável por aproximadamente 20 a 30% dos casos de CCR, foi descrita há pouco mais de 15 anos e é caracterizada pela hipermetilação das chamadas ilhas CpG (regiões do genoma ricas em CpG ou Citosina – Fosfato – Guanina) nas regiões promotoras de genes supressores de tumor (CIMP) com consequente silenciamento dos genes envolvidos e mutação do oncogene BRAF. CIMP pode ser expresso em alto, baixo ou ausente. O fenótipo de CIMP alto pode ser encontrado em até 25% dos PH, 65% dos ASS e menos de 1% dos adenomas. Assim, a via serrilhada é também conhecida como via CIMP. O tempo de progressão das lesões serrilhadas para o cancer invasivo é controverso e parece ser de aproximadamente 15 anos, podendo se tornar significativamente mais rápido quando a lesão exibe displasia e fenômenos de metilação. As lesões serrilhadas possuem uma íntima relação com o câncer de intervalo. Os tumores desta via se encontram mais frequentemente no cólon proximal e em geral apresentam um prognóstico ruim com exceção dos MSI altos. As características moleculares dos pólipos e do CCR e as outras variações moleculares da via serrilhada são descritas respectivamente na **tabela 1** e na **figura 3** abaixo.

Tabela 1. Características moleculares dos pólipos e do câncer colorretal.

Referência: *Rex et al. Am J Gastroenterol 2012; 107:1315-1329.*

	CIMP alto	Metilação MLH1	MSI	Mutação BRAF	Mutação KRAS
Adenoma	+	-	-	-	++
CIN CCR	+/-	-	-	+/-	++
Lynch CCR	-	-	+++	-	++
PH	+	-	-	+	+
ASS	+++	-	-	+++	-
ASS com displasia	+++	++	++	+++	-
CCR CIMP alto	+++	+++	+++	+++	-
AST	++	-	-	+	+

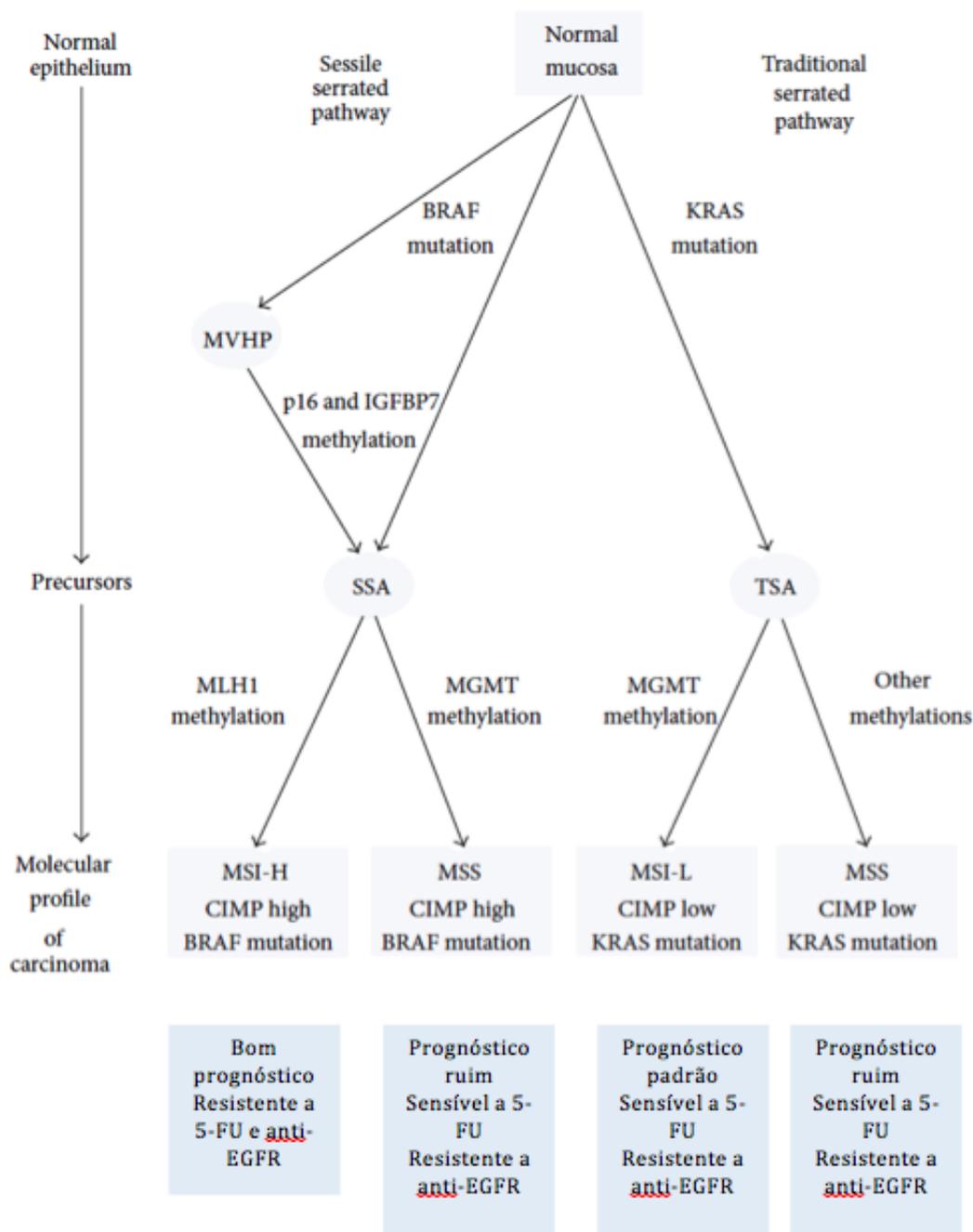


Figura 3: Via de carcinogênese serrilhada.

Referência: Szylberg L et al. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015:573814.

Implicações clínicas e considerações finais

- O CCR é uma doença comum e heterogênea envolvendo diversos aspectos moleculares e manifestações clinicopatológicas.
- A colonoscopia associada à polipectomia se relaciona à uma redução significativa da incidência e da mortalidade do CCR. O aperfeiçoamento no diagnóstico endoscópico, o melhor tratamento e o adequado seguimento dos pacientes portadores de lesões precursoras do CCR deve ser o objetivo do endoscopista nos programas de rastreamento.
- Recomenda-se a ressecção de todos os adenomas e pólipos serrilhados proximais ao sigmoide além daqueles maiores que 5 mm no cólon distal e no reto.
- Os avanços na biologia molecular e na classificação genética do CCR são essenciais para o tratamento sistêmico mais personalizado e efetivo dos pacientes com doença metastática.

Referências Bibliográficas

- IJspeert JEG, Medema JP, Dekker E. Colorectal Neoplasia Pathways: State of the Art. *Gastrointest Endoscopy Clin N AM*. 2015; 25: 169-182.
- Kanthan R, Senger JL, Kanthan SC. Molecular Events in Primary and Metastatic Colorectal Carcinoma: A Review. *Patholog Res Int*. 2012; 2012:597497.
- Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Human Pathology* 2011;42:1-10.
- Bettington M, Walker N, Clouston A, Brown I, Leggett B, Whitehall V. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology* 2013; 62: 67-386.
- [Rex DK](#), [Ahnen DJ](#), [Baron JA](#), [Batts KP](#), [Burke CA](#), [Burt RW](#), [Goldblum JR](#), [Guillem JG](#), [Kahi CJ](#), [Kalady ME](#), [O'Brien MJ](#), [Odze RD](#), [Ogino S](#), [Parry S](#), [Snover DC](#), [Torlakovic EE](#), [Wise PE](#), [Young J](#), [Church J](#). Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1315-1329.
- Szyllberg L, Janiczek M, Popiel A, Marszalek A. Serrated polyps and Their Alternative Pathway to the Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015:573814.
- Raskov H, Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J. Colorectal carcinogenesis-update and perspectives. *World J Gastroenterol*. 2014; 48: 18151-18164.

