



# A problemática dos cancros de intervalo

Cátia Lírio,\* José Varandas\*

## RESUMO

**Enquadramento:** O cancro colorretal (CCR) é o terceiro cancro mais comum e a quarta principal causa de morte por cancro em todo o mundo. Os cancros de intervalo, isto é, aqueles que ocorrem após um exame de rastreio negativo antes do próximo exame agendado, representam 2,8-4,9% de todos os CCR esporádicos.

**Descrição do caso:** Mulher de 70 anos, com antecedentes pessoais de hipertensão, dislipidemia, angina estável e hiperuricemia. Sem antecedentes familiares oncológicos, cumpria o programa de rastreio do CCR para população de médio risco, tendo sido diagnosticado carcinoma do reto (estadio III) dois anos depois de uma colonoscopia sem achados patológicos.

**Comentário:** Os cancros de intervalo são um indicador importante da qualidade e da eficácia dos programas de rastreio do CCR. A etiologia é multifatorial havendo, no entanto, quatro teorias que têm sido propostas para explicar os cancros de intervalo: lesões não detetadas, polipectomia incompleta, erros de diagnóstico da biópsia e novos pólipos com progressão rápida. Assim, apesar de contribuir substancialmente para a diminuição da mortalidade por CCR, é importante reconhecer que o rastreio não impede a ocorrência de cancros de intervalo.

**Palavras-chave:** Cancro colorretal; Cancro de intervalo

## INTRODUÇÃO

A taxa de incidência dos tumores malignos do cólon e do reto tem vindo a apresentar uma tendência ligeiramente crescente. Em Portugal, o cancro colorretal (CCR) é a segunda causa de morte por cancro. Em 2012 ocorreram 2.612 óbitos por cancro do cólon (14,9/10<sup>5</sup> habitantes) e 883 por cancro do reto (5,2/10<sup>5</sup> habitantes).<sup>1</sup> A maioria dos casos são formas esporádicas, embora exista uma pequena percentagem relacionada com síndromas hereditárias, como a polipose adenomatosa familiar e o CCR hereditário não polipoide.

Como o tempo de permanência do CCR é de vários anos e um diagnóstico em fase precoce está associado a um bom prognóstico e à redução da taxa de mortalidade, o programa de rastreio do CCR foi implementado em muitos países.<sup>2</sup> Assim, a deteção precoce é uma das estratégias de prevenção secundária mais adequadas, uma vez que a identificação e a ressecção de lesões pré-malignas evita a progressão para CCR. Neste sentido, tanto a pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) como a colonoscopia se mostraram eficazes, sendo a

PSOF o método de rastreio mais utilizado em Portugal. No entanto, nos Estados Unidos, a colonoscopia é o exame de rastreio preferido,<sup>3-5</sup> uma vez que permite uma taxa superior de deteção de lesões neoplásicas em comparação com outros exames de rastreio disponíveis e a possibilidade de remoção de pólipos pré-malignos no momento da deteção.

Recentemente, num ensaio clínico randomizado que incluiu adultos assintomáticos com idades compreendidas entre os 50 e os 69 anos, foi comparada, como rastreio do CCR, uma única colonoscopia total com a PSOF bienal.<sup>5</sup> No que diz respeito à taxa de deteção do CCR, foram obtidos resultados semelhantes tanto com a PSOF como com a colonoscopia total (com 95% de intervalo de confiança).<sup>5</sup> No entanto, a colonoscopia foi mais eficaz na deteção de adenomas avançados no cólon proximal (1,9% vs 0,9%) e ainda de adenomas em estadio menos avançado (a maioria de baixo risco, com evolução imprevisível), qualquer que fosse a sua localização (4,2% vs 0,4%).<sup>5</sup>

Consideram-se cancros de intervalo os tumores diagnosticados clinicamente após um exame de rastreio com resultado negativo e antes do próximo exame de rastreio agendado ou depois de uma colonosco-

\*USF Camélias, ACeS Gaia



pia com achados de lesões e antes da próxima colonoscopia de vigilância agendada.<sup>2,6</sup>

A frequência real dos CCR de intervalo depende da definição usada do intervalo entre o exame de rastreio negativo e o diagnóstico de CCR que, na maioria dos estudos, variou entre os seis meses e os sete anos. Nesses estudos, a prevalência dos CCR diagnosticados após uma colonoscopia sem achados patológicos variou entre 2,6% e 9%. Num revisão sistemática e meta-análise recentes, a prevalência do CCR de intervalo foi de 3,7% (IC95%: 2,8-4,9%).<sup>7</sup>

### DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Mulher de 70 anos, caucasiana, freira. Como antecedentes pessoais, a doente apresentava hipertensão arterial, dislipidemia, angina estável e hiperuricemia, medicada e controlada. Não tinha antecedentes familiares relevantes (Figura 1).

Em outubro recorreu à consulta por quadro de diarreia alternada com obstipação e dor abdominal em cólica nos quadrantes inferiores. Negava perdas sanguíneas e perda de peso. Ao exame objetivo apresentava bom estado geral, estava corada e hidratada, o abdômen apresentava ruídos hidroaéreos de intensidade normal, estava timpanizado à percussão, era mole e depressível mas difusamente doloroso à palpação, sem defesa e sem massas palpáveis. O toque retal não foi realizado. Inserida no programa de rastreio do CCR para população de médio risco tinha realizado colonoscopia dois anos antes, que diagnosticou hemorroidas in-

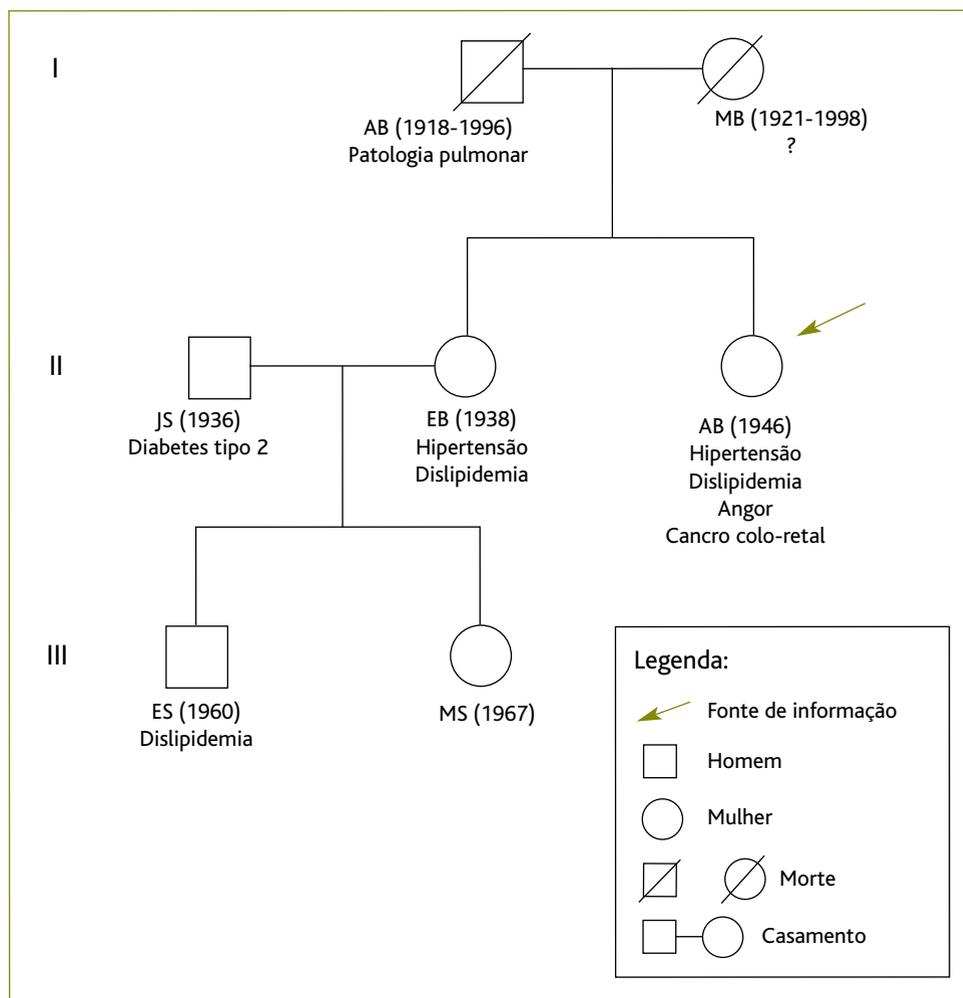


Figura 1. Genograma.

ternas, não havendo referência à qualidade de preparação da colonoscopia nem à visualização do cego. Foi medicada com cloridrato de mebeverina 200mg.

Seis meses depois recorreu novamente à consulta por recorrência das queixas álgicas abdominais, associadas a retorragias, falsas vontades e tenesmo. O exame objetivo estava sobreponível ao da consulta anterior. Foi solicitada colonoscopia, que diagnosticou “aos 8cm da margem anal neoplasia vegetante ulcerada, circunferencial e estenosante, não sendo possível transpor o colonoscópio”. A biópsia diagnosticou adenocarcinoma bem diferenciado.

Foi orientada, com urgência, para a consulta de cirurgia geral. Realizou tomografia computadorizada abdomino-pélvica e ressonância magnética nuclear

QUADRO I. Recomendação de rastreio do CCR para a população de risco médio.

Organização	Exame de rastreio e intervalo	Idade do doente
Portugal <sup>8</sup>	- PSOF a cada 2 anos	Dos 50 aos 74 anos
<i>U. S. Preventive Services Task Force</i> <sup>9</sup>	- PSOF anual <u>ou</u> - Colonoscopia a cada 10 anos <u>ou</u> - Sigmoidoscopia flexível a cada 5 anos com PSOF a cada 3 anos	Início aos 50 anos Individualizar após os 75 anos
<i>American College of Gastroenterology</i> <sup>10</sup>	- Colonoscopia a cada 10 anos (preferido) <u>ou</u> - PSOF anual (se doente recusa colonoscopia) Em alternativa, para prevenção: - Sigmoidoscopia flexível a cada 5 a 10 anos <u>ou</u> - Colonografia com tomografia computadorizada a cada 5 anos Em alternativa, para deteção: - PSOF anualmente <u>ou</u> - Teste de ADN nas fezes a cada 3 anos	Início aos 50 anos ou aos 45 anos na população de raça negra

pélvica para estadiamento da neoplasia, tendo sido diagnosticado um carcinoma do reto cT3 N1 M0 (estadio III). Iniciou radioterapia e quimioterapia neoadjuvante com bons resultados, foi submetida a ressecção anterior do reto seguida de quimioterapia adjuvante. Após o tratamento apresentou queixas ocasionais de incontinência fecal ligeira, que melhoraram progressivamente com exercícios de fortalecimento do pavimento pélvico.

Atualmente não apresenta queixas de relevo e é seguida em programa de seguimento na consulta de cirurgia geral e de oncologia médica.

### COMENTÁRIO

As doenças oncológicas são responsáveis por uma elevada morbi-mortalidade, pelo que o investimento na realização de rastreios de base populacional deve continuar a constituir uma prioridade.

Apesar das taxas de incidência e de mortalidade por CCR terem diminuído nos últimos anos, devido à deteção e tratamento precoces, o CCR é ainda muito prevalente, sendo o terceiro cancro mais comum e a quarta principal causa de morte por cancro em todo o mundo.<sup>2</sup>

As recomendações para o rastreio do CCR variam de acordo com as várias organizações. No Quadro 1 apresentam-se as recomendações portuguesas para o rastreio do CCR, as recomendações da *U. S. Preventive Services Task Force* e do *American College of Gastroenterology* para adultos assintomáticos de risco médio.

A PSOF e a colonoscopia são os exames de rastreio mais utilizados. Um intervalo de rastreio de 10 anos, após uma colonoscopia sem achados patológicos, foi adotado com base na estimativa do tempo que leva para os pólipos adenomatosos se transformarem em carcinoma.<sup>3</sup>

Embora a colonoscopia seja considerada o exame de rastreio mais preciso, não é um exame perfeito,<sup>9</sup> pelo que uma pequena percentagem de pessoas pode desenvolver CCR após uma colonoscopia negativa para lesões malignas, denominados cancros de intervalo.

São várias as teorias que têm sido propostas para explicar a origem dos CCR de intervalo: lesões não detetadas (*missed cancers*), polipectomia incompleta de um pólipó displásico detetado previamente, novos pólipos com progressão rápida e erros de diagnóstico da biópsia na identificação de lesões neoplásicas.<sup>2-4,7,11-13</sup> Alguns autores afirmam que 50 a 75% dos CCR de intervalo serão provavelmente o resultado de lesões não detetadas ou polipectomias incompletas e menos de 30% o resultado de lesões que progridem rapidamente.<sup>2,4,7,14</sup>

Relativamente à localização dos CCR de intervalo, a maioria dos estudos concluiu que são mais frequentes no cólon proximal.<sup>2,6-7,11,14-15</sup> Além disso, lesões localizadas na parte de trás das pregas do cólon ou na proximidade do bordo anal também são mais prováveis de não serem detetadas.<sup>3</sup>

Deste modo, apesar de a colonoscopia ser altamente sensível e específica para a deteção de CCR, há lesões



que podem passar despercebidas. As lesões não detetadas (*missed cancers*) podem estar relacionadas com a má preparação intestinal, visualização incompleta do cólon, tempo de duração do exame ou com as características dos pólipos, como: o tamanho, a morfologia e a sua localização. Alguns estudos referem que uma percentagem significativa de pólipos com  $\geq 10\text{mm}$  se perdeu durante a colonoscopia.<sup>3-4,12,16</sup>

As lesões não-polipoides e as lesões sésseis serrilhadas, geralmente pequenas e planas, mais difíceis de detetar e ressecar, estão associadas a um comportamento biológico mais agressivo pelo que também têm sido sugeridas como precursoras dos CCR de intervalo.<sup>11-13</sup> Além disso, as lesões sésseis serrilhadas estão localizadas principalmente no cólon proximal, localização frequente dos CCR de intervalo, como referido anteriormente.<sup>3-4,6,12,14,15</sup>

Alguns autores referem ser necessário o desenvolvimento de técnicas de exame e de novas tecnologias com o objetivo de melhorar o diagnóstico de lesões planas e deprimidas, que passam mais facilmente despercebidas, bem como diminuir os índices de não-deteção de lesões polipoides de pequenas dimensões. Assumindo que a colonoscopia estará sempre dependente do operador, devem ser feitos esforços, no que diz respeito ao desempenho técnico, para reduzir a variação entre os médicos que realizam as endoscopias.<sup>13</sup>

Para evitar colonoscopias de má qualidade têm sido propostos critérios de qualidade da colonoscopia e indicadores que refletem a prática e experiência dos médicos que realizam colonoscopias. Os parâmetros propostos incluem: qualidade da preparação intestinal, visualização completa do cólon, taxa de intubação do cego (deve ser superior a 90%), tempo de duração do exame (deve ser superior a 6 min) e taxa de deteção de adenomas (deve ser superior a 15-25%).<sup>3-4,7,11-14</sup>

A adoção de relatórios padronizados com descrição adequada da preparação intestinal, bem como a referência à visualização do cólon até ao cego, poderá permitir que a taxa de lesões não detetadas diminua e que, de forma mais eficiente, se adapte os intervalos de seguimento dos doentes de acordo com as recomendações.

No que diz respeito à eficácia da polipectomia e o seu papel potencial na etiologia dos CCR de intervalo, alguns autores afirmam que uma grande proporção des-

tes se desenvolveu no mesmo local anatómico da polipectomia anterior.<sup>13,15</sup> Assim, a colaboração com um bom patologista é importante na avaliação das margens da polipectomia e, deste modo, na deteção de pólipos incompletamente ressecados.<sup>4</sup>

Não existe nenhum marcador ou característica que distinga um tumor de novo de rápido crescimento, uma lesão não detetada ou uma lesão pré-maligna que não foi ressecada adequadamente. Por isso, outra explicação adicional para o desenvolvimento e apresentação de novos CCR pode estar relacionada com fatores biológicos. Deste modo, as características biológicas de lesões precursoras de progressão rápida podem ter um papel coadjuvante no CCR de intervalo, embora de menor importância.<sup>13</sup> Há duas vias que têm sido propostas para explicar os CCR de intervalo: a *microsatellite instability* e o *CpG island methylator phenotype*, explicadas pelo aumento da sua prevalência nestes tumores.<sup>3-4,11-12,15</sup>

Apesar das suas limitações, a colonoscopia continuará a ser um exame importante na luta contra o CCR. Assim, a prática da colonoscopia de alta qualidade é extremamente importante para o sucesso do programa de rastreio do CCR.

As recomendações, baseadas na evidência, dos intervalos de realização dos exames de rastreio do CCR são uma forma de promover cuidados médicos necessários e justificados com a menor intervenção possível. Neste contexto, a prevenção quaternária, uma das bases do conhecimento médico, tenta prevenir a intervenção médica excessiva e, conseqüentemente, o fenómeno de *disease mongering* e tenta capacitar o utente para tomadas de decisão autónomas e informadas.

Tendo em conta a possibilidade de ocorrência de CCR de intervalo é necessário informar os utentes de que o rastreio e/ou a vigilância do CCR não vai impedir todos os CCR, devendo-se incluir este risco no consentimento informado. Neste sentido, compete ao médico de família fazer a gestão das expectativas do utente, que devem ser exploradas e discutidas, para que os cuidados prestados sejam melhor aceites pelo utente e vão ao encontro das suas expectativas. Deste modo, a necessidade de capacitação dos utentes afigura-se ser fundamental, particularmente no conhecimento acerca dos objetivos, limitações, benefícios e riscos do rastreio do CCR.



Os cânceros de intervalo são um indicador importante da qualidade e da eficácia do rastreio e vigilância do CCR. Assim, embora os CCR de intervalo sejam inevitáveis num programa de rastreio populacional, o seu número deve ser o mais pequeno possível, uma vez que uma proporção elevada diminui a eficácia do rastreio.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Portugal: doenças oncológicas em números – 2014. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2014.
2. Garcia M, Domènech X, Vidal C, Torné E, Milà N, Binefa G, et al. Interval cancers in a population-based screening program for colorectal cancer in Catalonia, Spain. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:ID672410.
3. Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE, Bernstein CN. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA.* 2006;295(20):2366-73.
4. Patel SG, Ahnen DJ. Prevention of interval colorectal cancers: what every clinician needs to know. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(1):7-15.
5. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás Á, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2012;366(8):697-706.
6. Domènech X, Garcia M, Benito L, Binefa G, Vidal C, Milà N, et al. Cânceres de intervalo y sensibilidad de los programas poblacionales de cribado de cáncer colorrectal [Interval cancers and episode sensitivity in population-based screening programmes for colorectal cancer: a systematic review]. *Gac Sanit.* 2015;29(6):464-71. Spanish
7. Singh S, Singh PP, Murad MH, Singh H, Samadder NJ. Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(9):1375-89.
8. Despacho n.º 8.254/2017, de 21 de setembro. Diário da República. Série I(183).
9. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;149(9):627-37.
10. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):739-50.
11. Cisyk AL, Singh H, McManus KJ. Establishing a biological profile for interval colorectal cancers. *Dig Dis Sci.* 2014;59(10):2390-402.
12. Adler J, Robertson DJ. Interval colorectal cancer after colonoscopy: exploring explanations and solutions. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(12):1657-64.
13. le Clercq CM, Sanduleanu S. Interval colorectal cancers: what and why. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16(3):375.
14. Benedict M, Galvao Neto A, Zhang X. Interval colorectal carcinoma: an unsolved debate. *World J Gastroenterol.* 2015;21(45):12735-41.
15. Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TM, Pappas L, Boucher K, Provenzale D, et al. Characteristics of missed or interval colorectal cancer and patient survival: a population-based study. *Gastroenterology.* 2014;146(4):950-60.
16. Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P, et al. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy.* 2008;40(4):284-90.

#### CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

#### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Cátia Lírio

E-mail: catialirio9@gmail.com

Recebido em 28-09-2016

Aceite para publicação em 18-12-2017

## ABSTRACT

### THE PROBLEM OF INTERVAL CANCERS

**Introduction:** Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer and the fourth leading cause of cancer death worldwide. Interval cancers, i.e. cancers occurring between two consecutive scheduled screening tests, account for 2.8-4.9% of all sporadic CRC.

**Case report:** 70-year-old woman, with a personal medical history of hypertension, dyslipidemia, stable angina and hyperuricemia. With no family history of cancer, the patient was enrolled in the CRC screening program for average risk patients, and was diagnosed with a rectal carcinoma (stage III), two years after a colonoscopy with no pathological findings.

**Review:** Interval cancers are an important indicator of the quality and effectiveness of CRC screening programs. The etiology is multifactorial; however, four causes have been proposed: non-detected lesions, incomplete polypectomy, biopsy diagnostic errors, and new polyps with rapid progression. Although the screening substantially reduces the mortality due to CRC, it is important to recognize that it does not prevent the occurrence of interval cancers.

**Keywords:** Colorectal cancer; Interval cancer