

REVISTA PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA



SOCIEDADE PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA

ANO II - VOL.2 - Nº 2

MAIO/AGOSTO 2005

REVISTA PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA

Nº2 . MAIO/AGOSTO 2005

Editorial / Editorial	5
<i>João Ramos de Deus</i>	
Artigos Originais / Original Articles	
A Instabilidade de Microssatélites no Carcinoma Colorrectal Esporádico	6
Microssatellite Instability in Sporadic Colorectal Cancer	
<i>E. Barbosa, J. Pinto de Sousa, L. Cirnes, R. Seruca, M. Cardoso de Oliveira</i>	
Características Clínico-Patológicas e Sobrevida do Carcinoma Colorrectal em Doentes Jovens	16
Clinicopathological Characteristics and Survival in Colorectal Cancer	
<i>J. Pinto de Sousa, S. Domingues, E. Barbosa, M. Cardoso de Oliveira</i>	
Estado da Arte / State of Art	
Abordagem Terapêutica do Polipo Maligno	24
Therapeutic Management of the Malignant Polyp	
<i>João Ramos de Deus</i>	
Casos Clínico / Clinical Case	
Heterotopia Gástrica do Recto	34
Gastric Heterotopic Mucosa	
<i>C. Brandão, M. Dinis Ribeiro, H. Lomba Viana, R. Henrique, N. Mesquita, N. Fernandes, R. Silva, L. Moreira Dias</i>	
Observatório da Internet / Internet Observatory	38
Normas de Publicação / Instructions to the Authors	41
Notícias / News	44

FICHA TÉCNICA: Revista Médica Quadrimestral, excluída de registo no ICS de acordo com a alínea a) do art. 12º do D.R. nº 8/99 de Junho de 1999.
Nºs avulsos: € 10,00. Assinatura anual: € 35,00 **Propriedade:** Sociedade Portuguesa de Coloproctologia - Av. da República, 34, 1º - 1050-193 Lisboa -
Tel.: 21 7986581/2 - Fax: 21 7986595 **Edição e Publicidade:** Heartbrain - Consultores em Comunicação, Lda - R. Diogo de Silves, 4B - 1400-107 Lisboa -
Tel.: 21 3020706 - Fax: 21 3020707 - e-mail: heartbrain.lda@mail.telepac.pt **Impressão:** Grafema - Rua Quinta dos Medronheiros, lote C1, Lazarim - 2825-049
Monte da Caparica - Tels.: 21 2944400/01 - Fax: 21 2944399 - e-mail: graf@grafema.pt

REVISTA PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA

CORPO EDITORIAL

DIRECTOR

António Carlos Saraiva

EDITOR

Miguel Mascarenhas Saraiva

EDITORES ADJUNTOS

Alexandre Duarte

António Banhudo

João Ramos de Deus

Pedro Correia da Silva



CONSELHO CIENTÍFICO

Adriano Paim
Albano Rosa
Alexandre Duarte
Alfredo Martins Barata
Amílcar Mascarenhas Saraiva
Anabela Rocha
Antonino Camacho
António Donato
António Banhudo
António Carlos Saraiva
António Manuel Araújo Teixeira
António Cruz Pinho
Carlos Gonçalves Pereira
Carlos Nobre Leitão
César Gomes
Diniz Freitas
Fausto Pontes
Fernando Tavarela Veloso
Francisco Castro Sousa
Henrique Bicha Castelo
Hermano Gouveia
Jaime Ramos
João Castel-Branco Silveira
João José Fazenda Gíria

João José Pires Leitão
João Manuel Pimentel
João Ramos de Deus
João Ricardo Teixeira
Jorge Santos Bessa
José Alexandre Sarmento
José Borges de Almeida
José Cotter
José Eduardo Mendonça Santos
José Guilherme Tralhão
José Manuel Romãozinho
José Paulo Monteiro de Andrade
José Pedro Azevedo
Júlio Leite
Luís d'Orey Manoel
Manuel Liberato
Manuel Martins Alves
Manuela Ferreira
Miguel Coelho Santos
Miguel Mascarenhas Saraiva
Pedro Correia da Silva
Reinaldo Noronha
Rodrigo Costa e Silva

SOCIEDADE PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA

ÓRGÃOS SOCIAIS

Presidente

António Carlos Saraiva

Presidente Eleito

Antonino Gomes Camacho

Vice-Presidente

Júlio Leite

Secretário Geral

Miguel Mascarenhas Saraiva

Secretário Geral Adjunto

João Ramos de Deus

Tesoureiro

José Eduardo Mendonça Santos

Vogais

Alexandre Duarte
Alfredo Martins Barata
Anabela Rocha
António Banhudo
Irene Martins
João Carvalho
João José Pires Leitão
João Ricardo Teixeira
José Guilherme Tralhão
Manuela Ferreira
Pedro Correia Silva

Secretariado

Ana Azevedo
Rua Sá da Bandeira, 784 - 1º Dt.
4000-432 Porto
Tel: 22 339 0730
Fax: 22 339 0732



EDITORIAL

JOÃO RAMOS DE DEUS

A Sociedade Portuguesa de Coloproctologia nasceu e desenvolveu-se alicerçada numa estreita cooperação entre cirurgiões gerais e gastroenterologistas com vocação para a Coloproctologia.

O principal marco científico da Sociedade continua a ser o Congresso Nacional, realizado anualmente.

Na anterior Direcção, presidida pelo Prof. José Manuel Romãozinho, foi dado início à publicação da Revista Portuguesa de Coloproctologia.

Dos objectivos que precederam a sua criação estão entre outros, o desenvolvimento científico da nossa sociedade e dos seus associados, e complementarmente a sua divulgação e implementação entre a comunidade médica.

Atravessamos um momento de grandes transformações na sociedade médica, em resultado da transferência parcial de cuidados médicos do sector público para o sector privado. Estes factos, não devem afastar os médicos de um componente da sua actividade, de extrema importância, que é a actividade científica e a sua divulgação.

Esta revista pode e deve constituir um dos elementos de ligação entre a Coloproctologia e a comunidade médica através da divulgação da sua actividade científica, pelo que se torna de extrema importância que a mesma tenha sucesso e se consolide.

Fazemos votos para que a tão profícua colaboração entre gastroenterologistas e cirurgiões se continue a expressar num aumento do número de artigos submetidos para publicação, pois só assim poderemos atingir os objectivos inicialmente propostos.

Artigo Original
*Original Article*E. BARBOSA¹J. PINTO DE SOUSA²L. CIRNES³R. SERUCA⁴M. CARDOSO DE OLIVEIRA⁵

1 Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral do Serviço de Cirurgia B do H.S. João, Assistente Convidada da Faculdade de Medicina do Porto

2 Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral do Serviço de Cirurgia B do H.S. João, Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina do Porto e Investigador do IPATIMUP

3 Técnico Superior de Saúde, Investigador do IPATIMUP

4 Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina do Porto e Investigadora do IPATIMUP

5 Director do Serviço Cirurgia B do H.S. João, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina do Porto e Investigador do IPATIMUP

Correspondência:

Dra. Elisabete Barbosa
Serviço de Cirurgia B do Hospital de S. João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4202-451 Porto

A INSTABILIDADE DE MICROSSATÉLITES NO CARCINOMA COLORRECTAL ESPORÁDICO

Resumo

Introdução - As características clínico-patológicas do CCR esporádico com IMS são distintas das do CCR esporádico que resultam de instabilidade cromossómica bem como dos HNPCC. O sexo feminino é o mais afectado, tem origem em pólipos serreados, tem uma frequência elevada de mutação do BRAF, a infiltração linfocítica peri e intra-tumoral é abundante bem como a produção de mucina. São tumores pouco diferenciados e têm uma baixa frequência de metástases ganglionares. Não há consenso relativamente ao valor prognóstico do *status* MSI-H, embora em muitos estudos seja apontada uma melhor sobrevida, independentemente das características patológicas e do estadio do tumor.

Objectivo - O nosso trabalho teve como objectivos identificar a frequência de CCR esporádico com IMS e definir o seu perfil clínico-patológico.

Métodos - Entre 1990 e 2002, avaliamos a IMS em 185 doentes com CCR esporádico. A análise da instabilidade foi feita por PCR. Foi utilizado o marcador BAT-26. Dos 185 doentes com CCR esporádico cerca de 10% apresentavam IMS. Foram analisados os seguintes parâmetros clínico-patológicos: idade, sexo, localização, oclusão intestinal, forma macroscópica, tamanho, grau de diferenciação, produção de mucina, padrão de crescimento, desmoplasia, infiltrado linfocítico, metastização ganglionar, permeação linfática, invasão venosa, invasão peri-neural, ploidia, classificação de Dukes e expressão da proteína p53.

Resultados - Dez por cento dos carcinomas estudados apresentavam instabilidade dos microssatélites. Dos parâmetros clínico-patológicos analisados encontramos diferenças com significado estatístico na metastização ganglionar ($p=0,04$), na permeação linfática ($p=0,04$) e no tamanho do tumor ($p=0,01$).

Conclusões - Apesar de se tratar de uma série limitada, os resultados encontrados apoiam o conceito de que os CCR esporádicos com IMS têm menor agressividade biológica quando comparados com as formas esporádicas com instabilidade cromossómica.

Abstract

Background - The clinico-pathological profile of sporadic Colorectal Cancer (CCR) with Microsatellite Instability (MSI) seems to be distinct from that of those with chromosome instability and from that of HNPCC. CCR with MSI, affects mainly female patients, arise from serrated polyps, have a high frequency of

BRAF mutations, more abundant peri and intratumoral lymphocytic infiltrate, and more production of mucin. These tumours are poorly differentiated and have a low rate of lymph node metastases, but the prognostic value of MSI-H status is still controversial.

Aim - Our study aimed to identify the frequency of MSI in sporadic CCR and to define its clinical and pathological pattern.

Methods - MSI was evaluated in 185 patients with sporadic CCR submitted to surgery between 1990 and 2002. MSI was analysed by PCR. BAT-26 was used to evaluate MSI. The following clinical and pathological parameters were evaluated: age, gender, tumour location, bowel obstruction, macroscopic appearance, tumour size, differentiation degree, mucin production, growth pattern, desmoplastic reaction, lymphocytic infiltrate, nodal status, lymphatic invasion, venous invasion, perineural invasion, ploidy, Dukes classification and p53 mutations.

Results - MSI was present in 10% of CCR cases. Significant differences were observed in nodal status ($p=0.04$), in lymphatic invasion ($p=0.04$) and in tumour size ($p=0.01$)

Conclusions - Although based on a small series, our results support the concept suggesting that sporadic CCR with MSI have a less aggressive biological behaviour compared to the forms with chromosome instability.

Introdução

O cancro colorrectal (CCR) é a neoplasia gastrointestinal mais frequente e a segunda causa de morte, por cancro, no mundo ocidental. (1-4). Oitenta e cinco a 90% dos CCR são esporádicos e cerca de 10 a 15% são hereditários: *Hereditary Non-Polyposis-Colorectal Cancer* (HNPCC) e *Adenomatous Polyposis Coli* (APC) (5-7).

Os CCR esporádicos originam-se devido à acumulação de alterações genéticas e epigenéticas (8). Pelo menos duas formas de instabilidade genómica têm sido descritas nos CCR esporádicos: a instabilidade cromossómica caracterizada pela perda ou ganho de cromossomas (aneuploidia) e pelos rearranjos cromossómicos (9-11) e a instabilidade de microssatélites (IMS) caracterizada pela alta frequência de instabilidade (12-15). A IMS resulta da inativação dos genes de reparação do DNA (MMR) por fenómenos epigenéticos que vão promover a metilação da região promotora dos genes (16-18). Estas formas de cancerização dão origem a tumores com características clínicas, patológicas e prognósticas distintas (19).

Aproximadamente 15% dos CCR esporádicos apresentam IMS. Estes tumores localizam-se preferencialmente no cólon direito, são diplóides, pouco diferenciados, apresentam infiltrado linfocítico abundante, são mucinosos

e têm baixa frequência de metástases. Originam-se em pólipos serreados com frequência alta de metilação do DNA e de mutação do BRAF (20-23). A influência da IMS no prognóstico dos CCR esporádicos é controversa (13, 24-29). O aumento da resposta imunológica, documentada pela infiltração linfocítica intra-tumoral, a baixa incidência de mutações do gene p53 e a pouca tendência para a metastização são apontadas, em muitos estudos, como responsáveis pelo prognóstico favorável destes tumores (13, 24-29). Noutros, porém, não se conseguiu demonstrar uma melhor sobrevida (30-33). À luz dos conhecimentos actuais a IMS ainda não pode ser considerada como factor de prognóstico independente.

Muitos trabalhos sugerem que a QT adjuvante com 5-FU não aumenta a taxa de sobrevida em doentes com tumores com IMS (19, 34). Os CCR-IMS evidenciam alguma resistência aos agentes citostáticos mais comuns (35). Uma potencial aplicação do estudo da IMS é a de seleccionar agentes citostáticos apropriados.

Este trabalho teve como objectivos a identificação a frequência de CCR esporádico com IMS e também a definição do seu perfil clínico-patológico.

Material e Métodos

Neste estudo foram seleccionados 185 doentes com CCR esporádicos submetidos a cirurgia de ressecção entre 1990 e 2002, nos antigos Serviços de Cirurgia 3 e 4 e no actual Serviço de Cirurgia B do Hospital de S. João, no Porto, resultante da fusão daqueles dois antigos Serviços. A avaliação patológica e o estudo da ploidia foram realizados no Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de S. João, no Porto. A avaliação das mutações da p53 e da instabilidade de microssatélites foi estudada no IPATIMUP. Os parâmetros estudados foram os seguintes: idade, sexo, oclusão intestinal, localização, tamanho, forma macroscópica, grau de diferenciação, padrão de crescimento, desmoplasia, infiltrado linfocítico, metastização ganglionar, permeação linfática, invasão venosa, classificação de Dukes, ploidia, e mutações do gene p53. A idade e o tamanho dos tumores foram avaliados como variáveis contínuas.

Extracção do ADN

O ADN de 185 carcinomas do cólon e do recto foi extraído dos blocos de parafina. As lesões foram identificadas em cortes de 4 µm de espessura, coradas previamente pelo método de H&E. A extracção foi realizada a partir da macrodissecção das áreas correspondentes à neoplasia

de 2 cortes de 20 µm de espessura segundo o protocolo da Invitek (www.invitek-shop.de).

Análise dos Marcadores de Microssatélites

Neste estudo foi utilizado o marcador BAT-26, uma sequência repetitiva de 26 adeninas localizadas no intrão 5 do hMSH2. Procedeu-se à reacção de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) num volume de 25 µL de uma mistura contendo 10 mM Tris-HCl; pH 8.0; 50 mM KCl; 1,5 mM MgCl₂; 100 µM de cada trifosfato de desoxinucleotídeo com excepção de trifosfato de desoxicitidina (dCTP); 10 µM dCTP; 1 µCi [α -³²P]dCTP; 0,4 µM de *primer*; 0,75 U de polimerase de Taq ADN; e 30-50 ng de ADN genómico. Foram realizados 35 ciclos a 94°C durante um 30 segundos, a 55°C durante um minuto e a 72°C durante 1,30 minutos com uma etapa inicial de desnaturação a 95°C durante 5 minutos e uma extensão final de 10 minutos a 72°C. Utilizou-se o sistema PCR *Perkin-Elmer 9600 Gene Amp* (Perkin-Elmer, Norwalk, CT). Os produtos de reacção da PCR foram diluídos 1:1 com um *loading buffer* (98% de formamida, 0,1% de xileno cyanol, 0,1% azul bromofenol, e 10 mM de ácido etilenediamine tetraacético, pH 8,0) e posteriormente desnaturados a 95°C durante 10 minutos. Quatro µL desta solução foram submetidos a electroforese em gel desnaturante de policrilamida a 6% durante 1,30 horas a uma temperatura de 45°C a 60 Watts. Após a electroforese, o gel foi fixado em ácido acético a 10%, e exposto com películas auto-radiograficas entre

12 a 24 horas. Os casos foram considerados com IMS positiva (fenotipo RER+) quando eram detectados novos alelos. Os casos positivos foram confirmados através de novo PCR.

Análise do Gene p53

O ADN dos doentes estudados previamente para IMS, foram estudados para o gene p53. No p53 foi estudada a região compreendida entre o exão 5 a 8, região *hot-spot* de mutações no carcinoma colorrectal. Os diferentes produtos de PCR correspondente a cada exão foram submetidos a uma electroforese em gel de MDE não desnaturante. A electroforese foi realizada a 8°C durante a noite a uma voltagem de 150 V. A coloração do gel foi efectuada pelo método de Nitrato de Prata. Cada caso foi comparado com um controle normal. Nos casos que apresentaram bandas de SSCP aberrantes, foi efectuada um segundo PCR e feita a sequenciação directa dos produtos correspondentes.

Análise Estatística

Na análise estatística dos resultados foi utilizado o programa SPSS 12.0 para Windows. Os resultados são expressos em média, mediana, desvio padrão e proporções. As médias foram comparadas pelo teste T de Student. A variância foi comparada pelo método ANOVA. As proporções foram comparadas pelo teste do qui-quadrado.

Quadro I - Características clínicas dos carcinomas colorrectais de acordo com a instabilidade de microssatélites.

Parâmetros	Instabilidade de microssatélites		Valor de p
	Negativa n (%)	Positiva n (%)	
Idade	63,8±12,2	60,8±18,0	p=0,35
Sexo (n=183)			P=0,35
Masculino	85 (91,4)	8 (8,6)	
Feminino	80 (88,9)	10 (11,1)	
Oclusão intestinal (n=167)			p=0,64
Ausente	123 (89,9)	14 (10,1)	
Presente	27 (90,0)	3 (10,0)	
Localização tumoral (n=170)			p=0,18
Cólon proximal	31 (81,6)	7 (18,4)	
Cólon distal	76 (92,7)	6 (7,3)	
Recto	45 (90,0)	5 (10,0)	
Tamanho (cm)	49,6±21,7	64,8±22,8	p=0,01

do ou pelo teste exacto de Fisher, sempre que aplicável. Foram considerados significativos os valores de p inferiores a 0,05.

Resultados

Neste estudo, foram analisados 185 casos de carcinoma colorrectal submetidos a cirurgia de ressecção. A análise por PCR identificou 18 (10%) tumores com IMS, em 165 (89%) a pesquisa de IMS foi negativa. Foram excluídos 2 (1%) casos classificados com material insuficiente.

Não se registaram diferenças com significado estatístico na comparação dos dois grupos relativamente à idade, sexo, oclusão intestinal e localização tumoral. O tamanho médio dos carcinomas desta série foi de $51,2 \pm 21,7$ cm. A média do tamanho dos carcinomas sem instabilidade ($49,6 \pm 21,7$ cm) foi significativamente inferior quando comparada à da dos carcinomas com instabilidade de microssatélites ($64,8 \pm 22,8$ cm) ($p=0,01$) (Quadro I).

A distribuição dos casos segundo a IMS e a permeação linfática mostrou diferenças com significado estatístico ($p=0,04$). A permeação linfática esteve ausente em 23 tumores dos quais 18 (78,3%) não tinham IMS e 5 (21,7%) tinham IMS. Nos 101 tumores em que havia permeação linfática 94 (93,1%) tinha IMS negativa e 7 (6,9%) tinham IMS (Quadro II).

A distribuição dos casos segundo a IMS e a metastização ganglionar evidenciou diferenças com significado estatístico ($p=0,04$). Em relação à metastização ganglionar foram estudados 154 doentes. Dos 71 tumores sem metástases ganglionares, 61 (85,9%) não tinham IMS e 10 (14,1%) tinham IMS. A metastização ganglionar estava presente em 83 doentes, dos quais 79 (95,2%) tinham IMS negativa e 4 (4,8%) tinham IMS (Quadro II). Em relação à classificação de Dukes, invasão venosa, grau de diferenciação e à macroscopia as diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas (Quadro II).

As diferenças encontradas relativamente ao padrão de crescimento, desmoplasia e infiltrado linfocítico não tiveram significado estatístico (Quadro III).

Pesquisou-se a mutação do gene p53 em 106 doentes. Dos 81 casos em que não foi identificada mutação, 73 (90,1%) tinham IMS negativa e 8 (9,9%) tinham IMS. Nos tumores com mutação da p53, 24 (96,0%) não tinham IMS e 1 (4,0%) tinha IMS. O maior número de tumores com IMS não apresentava mutação da p53. As diferenças encontradas não tinham significado estatístico (Quadro III).

Relativamente à ploidia foram avaliados 111 doentes. Trinta e sete tumores eram diplóides, dos quais 32 (86,5%) não tinham IMS e 5 (13,5%) tinham IMS. Dos tumores aneu-

plóides 61 (96,8%) não tinham IMS e 2 (3,2%) tinham IMS. Onze casos foram considerados quasidiplóides. A percentagem de casos com instabilidade de microssatélites nos carcinomas diplóides foi inferior à observada nos outros carcinomas. A comparação dos casos de carcinomas diplóides com os aneuplóides mostrou uma tendência no sentido de maior percentagem relativa de IMS nos carcinomas diplóides ($p=0,08$) (Quadro III).

Discussão

A incidência de IMS observada nos 185 doentes com CCR esporádico foi de 10% o que se situa dentro da percentagem de 10-15% apontadas noutras séries (13, 14, 24, 28, 36-38).

A hipermetilação tem sido apontada como uma via de tumorigénese. A hipermetilação da região promotora de muitos genes tumorais está associada à sua não transcrição (39-43). O hMLH1 está hipermetilado na maioria dos CCR esporádicos com IMS, o que se traduz na perda da expressão deste gene. A hipermetilação do DNA é um epifenómeno que se relaciona com a idade pelo que, os CCR esporádicos com IMS aparecem em idades mais avançadas ao contrário do que acontece com o HNPCC (44-47). A média de idades dos doentes da nossa série foi de $60 \pm 18,0$ anos.

Nos CCR com IMS o sexo feminino é, na maioria dos estudos, o mais afectado (18, 48). Neste estudo, a percentagem de mulheres afectadas foi superior à dos homens ainda que a diferença não fosse significativa.

Na nossa série, verificamos que o tamanho dos carcinomas com IMS foi significativamente superior ao dos casos sem IMS. Tanto quanto é do nosso conhecimento, ainda não há explicação convincente que justifique esta observação. É provável que esteja relacionado com o facto dos tumores do cólon proximal serem de maiores dimensões que os do cólon distal.

A localização preferencial no cólon proximal, ainda que se desconheça qual o fenómeno que justifica esta tendência, é típica do HNPCC e dos CCR com IMS (14, 26, 49-51). No nosso estudo encontramos um maior número de tumores localizados no cólon proximal em oposição aos tumores com instabilidade cromossómica que se localizaram em maior número no cólon distal. Também relativamente à localização, ainda que os resultados apontem na mesma direcção dos estudos publicados, as diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas. É provável que o reduzido número de casos analisados possa contribuir para a ausência de significado estatístico.

Os CCR-IMS têm habitualmente um estadio de Dukes

Quadro II - Características patológicas dos carcinomas colorrectais de acordo com a instabilidade de microssatélites.

Parâmetros	Instabilidade de microssatélites		Valor de p
	Negativa n (%)	Positiva n (%)	
Classificação de Dukes (n=172)			
A	16 (94,1)	1 (5,9)	p=0,32
B	45 (83,3)	9 (16,7)	
C	56 (93,3)	4 (6,7)	
D	37 (90,2)	4 (9,8)	
Permeação linfática (n=124)			
Ausente	18 (78,3)	5 (21,7)	p=0,04
Presente	94 (93,1)	7 (6,9)	
Metastização ganglionar (n=154)			
Ausente	61 (85,9)	10 (14,1)	p=0,04
Presente	79 (95,2)	4 (4,8)	
Invasão venosa (n=137)			
Ausente	80 (90,9)	8 (9,1)	p=0,52
Presente	44 (89,8)	5 (10,2)	
Grau de diferenciação (n=141)			
Bem diferenciado	9 (81,8)	2 (18,2)	p=0,64
Moderadamente diferenciado	113 (91,1)	11 (8,9)	
Pouco diferenciado	4 (80,0)	1 (20,0)	
Mucinosos	1 (100,0)	0 (0,0)	
Macroscopia (n=151)			
Polipóide	6 (100,0)	0 (0,0)	p=0,26
Vegetante	20 (90,9)	2 (9,1)	
Úlcero-vegetante	56 (93,3)	4 (6,7)	
Ulcerado	26 (78,8)	7 (21,2)	
Úlcero-infiltrativos	27 (93,1)	2 (6,9)	
Infiltrativo	1 (100,0)	0 (0,0)	

mais favorável (9,47) e uma taxa de sobrevida mais elevada (52), apesar de se associarem a outros factores de mau prognóstico.

Enquanto que a maior percentagem de carcinomas estáveis foram estadiados em Dukes C, a maior percentagem de tumores com IMS foram catalogados no estadio B. A metastização ganglionar nestes tumores é baixa assim como a invasão dos vasos linfáticos, o que pode contribuir para explicar o melhor prognóstico atribuído a estes tumores. Os tumores esporádicos sem IMS apresentaram uma percentagem mais elevada de invasão dos vasos linfáticos e de metástases ganglionares. Pelo contrário, os tumores com IMS maioritariamente não apresentavam metástases ganglionares ou imagens de permeação linfática. Na nossa série, as diferenças encon-

tradas tiveram significado estatístico.

Os CCR com IMS são frequentemente pouco diferenciados ou produtores de mucinas (12, 50, 53). A produção de mucina é comum ao HNPCC e ao CCR com IMS, embora a percentagem do componente mucinoso seja superior no CCR com IMS (44, 54-56). A lesão precursora vai determinar o fenótipo mucinoso do tumor. O CCR esporádico sem IMS origina-se em adenomas com uma produção abundante de mucina, mas à medida que o epitélio se torna displásico a produção de mucina diminui. O CCR com IMS também vai reproduzir a sua histogénese. A lesão inicial destes tumores são pólipos serreados que se caracterizam por ter uma produção de mucina abundante tanto intestinal como gástrica.

No nosso estudo, os tumores eram, na sua maioria, mode-

Quadro III - Características patológicas dos carcinomas colorrectais de acordo com a instabilidade de microssatélites e com a mutação do p53 e aploidia.

Parâmetros	Instabilidade de microssatélites		Valor de p
	Negativa n (%)	Positiva n (%)	
Padrão de crescimento (n=109)			p=0,9
Expansivo	12 (92,3)	1 (7,7)	
Infiltrativo	82 (88,2)	11 (11,8)	
Não classificável	3 (100,0)	0 (0,0)	
Desmoplasia (n=144)			p=0,17
Ausente-mínima	92 (94,5)	3 (5,5)	
Moderada-abundante	78 (87,6)	11 (12,4)	
Infiltrado linfocítico (n=150)			p= 0,09
Ausente-mínimo	83 (93,3)	6 (6,7)	
Moderado-abundante	52 (85,2)	9 (14,8)	
P53 (n=106)			p=0,36
Ausente	73 (90,1)	8 (9,9)	
Presente	24 (96,0)	1 (4,0)	
Ploidia (n=111)			p=0,08
Diplóide	32 (86,5)	5 (13,5)	
Aneuplóide	61 (96,8)	2 (3,2)	
Quasidiplóide	9 (81,8)	2 (18,2)	

radamente diferenciados. Nos CCR com IMS, um era pouco diferenciado e não observamos nenhum caso de produção de mucina intra ou extra citoplasmática. O reduzido número de casos é muito provavelmente um dos factores que podem explicar a ausência de significado estatístico na distribuição dos casos da nossa série de acordo com o grau de diferenciação.

A característica morfológica mais importante da IMS, quer no CCR com IMS, quer no HNPCC, é o infiltrado linfocítico. Este inclui a reacção linfocítica peritumoral tipo *Crohn's-like* que consiste na agregação de linfócitos, maioritariamente linfócitos B, em folículos linfóides, e na presença de linfócitos intra-epiteliais, maioritariamente constituída por linfócitos T citotóxicos, *tumour infiltrating lymphocytes* - TILs (57, 58). Este facto, que parece estar relacionado com um aumento da resposta imunológica do hospedeiro poderá contribuir para o melhor prognóstico destes tumores. Na nossa série, a maioria dos tumores sem IMS apresentava infiltrado linfocítico ausente ou mínimo enquanto nos CCR com IMS a maioria apresentava um infiltrado linfocítico moderado a acentuado, mas as diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas.

A maioria dos tumores com IMS são do tipo infiltrativo

com uma resposta desmoplásica acentuada (59). A análise destes parâmetros é concordante com os resultados encontrados na literatura embora não sejam estatisticamente significativos, provavelmente devido ao reduzido número de casos.

O fenótipo de IMS associa-se, como já referido, a uma baixa frequência de metástases ganglionares e de metástases a distância. A invasão venosa esteve ausente na maioria dos CCR com IMS o que é concordante com os resultados publicados. Contudo, não se observaram diferenças significativas na distribuição dos casos com ou sem IMS, de acordo com a invasão venosa.

As mutações da p53 são encontradas em aproximadamente metade dos CCR. A mutação da p53 parece aumentar a semi-vida da proteína e associar-se a um aumento da sua expressão no núcleo. Quer a mutação, quer o aumento da expressão, ocorrem com maior frequência no cólon distal, nos tumores aneuplóides, nos tumores não mucinosos e nos tumores sem IMS. Não há associações consistentes com outras características clínico-patológicas como o sexo, idade, estadió ou grau de diferenciação. A IMS tem uma correlação negativa com as mutações do gene da p53 (14, 24, 60), ainda que haja estudos que apontam para a inexistência de diferenças nas

mutações da p53 nos tumores com ou sem IMS (38). Na nossa série, apenas 23,6% dos tumores apresentaram mutações da p53 o que representa uma percentagem inferior à encontrada na literatura (61). A percentagem relativa de casos com IMS não foi significativamente diferente nos carcinomas com ou sem mutação da p53. Os CCR com IMS são na sua grande maioria diplóides (12, 14, 47, 51). Isto sugere que os erros de replicação ocorrem mais precocemente, no desenvolvimento tumoral, do que outras alterações genéticas como a amplificação e a perda de heterozigotia, que são típicas dos tumores aneuplóides (62, 63). No nosso estudo a maioria dos tumores sem IMS eram aneuplóides e a maioria dos CCR com IMS eram diplóides de acordo com os resultados publicados nos estudos referidos. Apesar de não ser estatisticamente significativo, no nosso estudo observou-se uma tendência para maior percentagem relativa de casos de IMS nos carcinomas diplóides.

Os resultados encontrados, embora baseados na análise de uma série limitada, parecem apoiar o conceito de que os CCR esporádicos com IMS têm menor agressividade biológica quando comparados com as formas esporádicas com instabilidade cromossómica. Dada a importância da IMS na caracterização clínico-patológica do CCR esporádico, na definição do prognóstico e na selecção da terapêutica adjuvante, é necessário que mais estudos sejam conduzidos de forma a clarificar os aspectos ainda envoltos em controvérsia. Os estudos a realizar deverão contribuir para o esclarecimento, nomeadamente, do valor da IMS no prognóstico e na definição da sensibilidade à quimioterapia.

Bibliografia

1. Gatta G, Faivre J, Capocaccia R, Ponz de Leon M. Survival of colorectal cancer patients in Europe during the period 1978-1989. *Eur J Cancer* 1998;34:2176-83.
2. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry and estimates of national incidence for 1900. *Eur J Cancer* 1997;33:1075-107.
3. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
4. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
5. Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999;36:801-18.
6. Lynch HT, Lynch J. Lynch syndrome: genetics, natural history, genetic counseling, and prevention. *J Clin Oncol* 2000;18:195-315.
7. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-32.
8. Baylin SB, Herman JG. DNA hypermethylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics. *Trends Genet* 2000;16:168-74.
9. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* 2002;89:845-60.
10. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
11. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-32.
12. Lothe RA, Peltomäki P, Mäkelä G, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Pylkkanen L, et al. Genomic instability in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables and family history. *Cancer Res* 1993;53:5849-52.
13. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342:69-77.
14. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993;363:558-61.
15. Lengauer C, Issa JP. The role of epigenetics in cancer. DNA Methylation, Imprinting and the Epigenetics of Cancer an American Association for Cancer Research Special Conference. Las Croabas, Puerto Rico, 12-16 1997 December. *Mol Med Today* 1998;4:102-3.
16. Shibata D, Peinado MA, Ionov Y, Malkhosyan S, Perucho M. Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation. *Nat Genet* 1994;6:273-81.
17. Taipale J, Beachy PA. The Hedgehog and Wnt signalling pathways in cancer. *Nature* 2001;411:349-54.

18. Muc R, Naidoo R. Mini-symposium: molecular markers in pathology. Microsatellite instability in diagnostic pathology. *Cur Diag Pathol* 2002; 8:318-27.
19. de la Chapelle A. Microsatellite instability. *N Engl J Med* 2003; 349:209-10.
20. Young J, Simms LA, Biden KG, Wynter C, Whitehall V, Karamatic R, et al. Features of colorectal cancers with high-level microsatellite instability occurring in familial and sporadic settings: parallel pathways of tumorigenesis. *Am J Pathol* 2001; 159:2107-16.
21. Jass JR, Walsh MD, Barker M, Simms LA, Young J, Leggett BA. Distinction between familial and sporadic forms of colorectal cancer showing DNA microsatellite instability. *Eur J Cancer* 2002; 38:858-66.
22. Chan TL, Zhao W, Leung SY, Yuen ST. BRAF and KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas. *Cancer Res* 2003; 63:4878-81.
24. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993; 260:816-9.
25. Peltomäki P, Lothe RA, Aaltonen LA, Pylkkanen L, Nystrom-Lahti M, Seruca R, et al. Microsatellite instability is associated with tumors that characterize the hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome. *Cancer Res* 1993; 53:5853-5.
26. Lothe RA, Peltomäki P, Meluig GC. Genomic instability in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables and family history. *Cancer* 1993; 53:5849-52.
27. Wright CM, Dent OF, Barker M, Newland RC, Chapuis PH, Bokey EL, et al. Prognostic significance of extensive microsatellite instability in sporadic clinicopathological stage C colorectal cancer. *Br J Surg* 2000; 87:1197-202.
28. Jeong SY, Shin KH, Shin JH, Ku JL, Shin YK, Park SY, et al. Microsatellite instability and mutations in DNA mismatch repair genes in sporadic colorectal cancers. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1069-77.
29. Lim SB, Jeong SY, Lee MR, Ku JL, Shin YK, Kim WH, et al. Prognostic significance of microsatellite instability in sporadic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19:533-7.
30. Feeley KM, Fullard JF, Heneghan MA, Smith T, Maher M, Murphy RP, et al. Microsatellite instability in sporadic colorectal carcinoma is not an indicator of prognosis. *J Pathol* 1999; 188:14-7.
31. Salahshor S, Kressner U, Fischer H, Lindmark G, Glimelius B, Pahlman L, et al. Microsatellite instability in sporadic colorectal cancer is not an independent prognostic factor. *Br J Cancer* 1999; 81:190-3.
32. Curran B, Lenehan K, Mulcahy H, Tighe O, Bennett MA, Kay EW, et al. Replication error phenotype, clinicopathological variables, and patient outcome in Dukes' B stage II (T3, N0, M0) colorectal cancer. *Gut* 2000; 46:200-4.
33. Wang C, van Rijnsoever M, Grieu F, Bydder S, Elsaleh H, Joseph D, et al. Prognostic significance of microsatellite instability and Ki-ras mutation type in stage II colorectal cancer. *Oncology* 2003; 64:259-65.
34. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:247-57.
35. Carethers JM, Smith EJ, Behling CA, Nguyen L, Tajima A, Doctolero RT, et al. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004; 126:394-401.
36. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58:5248-57.
37. Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R, Tanaka K, Muraoka M, Onda A, Okumura Y, et al. Molecular nature of colon tumors in hereditary nonpolyposis colon cancer, familial polyposis, and sporadic colon cancer. *Gastroenterology* 1996; 111:307-17.
38. Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin JP, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993; 260:812-6.
39. Ahuja N, Mohan AL, Li Q, Stolker JM, Herman JG, Hamilton SR, et al. Association between CpG island methylation and microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1997; 57:3370-4.

40. Wheeler JM, Beck NE, Kim HC, Tomlinson IP, Mortensen NJ, Bodmer WF. Mechanisms of inactivation of mismatch repair genes in human colorectal cancer cell lines: the predominant role of hMLH1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:10296-301.
41. Herman JG, Merlo A, Mao L, Lapidus RG, Issa JP, Davidson NE, et al. Inactivation of the CDKN2/p16/MTS1 gene is frequently associated with aberrant DNA methylation in all common human cancers. *Cancer Res* 1995; 55:4525-30.
42. Herman JG, Umar A, Polyak K, Graff JR, Ahuja N, Issa JP, et al. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:6870-5.
43. Veigl ML, Kasturi L, Olechnowicz J, Ma AH, Lutterbaugh JD, Periyasamy S, et al. Biallelic inactivation of hMLH1 by epigenetic gene silencing, a novel mechanism causing human MSI cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:8698-702.
44. Ward R, Meagher A, Tomlinson I, O'Connor T, Norrie M, Wu R, et al. Microsatellite instability and the clinicopathological features of sporadic colorectal cancer. *Gut* 2001; 48:821-9.
45. Jass JR. Sporadic versus hereditary forms of colorectal cancer with the DNA microsatellite instability phenotype: to 'lump' or 'split'? *Fam Cancer* 2004; 3:83.
46. Kakar S, Burgart LJ, Thibodeau SN, Rabe KG, Petersen GM, Goldberg RM, et al. Frequency of loss of hMLH1 expression in colorectal carcinoma increases with advancing age. *Cancer* 2003; 97:1421-7.
47. Thibodeau SN, French AJ, Cunningham JM, Tester D, Burgart LJ, Roche PC, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. *Cancer Res* 1998; 58:1713-8.
48. Malkhosyan SR, Yamamoto H, Piao Z, Perucho M. Late onset and high incidence of colon cancer of the mutator phenotype with hypermethylated hMLH1 gene in women. *Gastroenterology* 2000; 119:598.
49. Samowitz WS, Slattery ML. Regional reproducibility of microsatellite instability in sporadic colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 26:106-14.
50. Muta H, Noguchi M, Perucho M, Ushio K, Sugihara K, Ochiai A, et al. Clinical implications of microsatellite instability in colorectal cancers. *Cancer* 1996; 77:265-70.
51. Bocker T, Schlegel J, Kullmann F, Stumm G, Zirngibl H, Epplen JT, et al. Genomic instability in colorectal carcinomas: comparison of different evaluation methods and their biological significance. *J Pathol* 1996; 179:15-9.
52. Sankila R, Aaltonen LA, Jarvinen HJ, Mecklin JP. Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 1996; 110:682-7.
53. Risio M, Reato G, di Celle PF, Fizzotti M, Rossini FP, Foa R. Microsatellite instability is associated with the histological features of the tumor in nonfamilial colorectal cancer. *Cancer Res* 1996; 56:5470-4.
54. Greenson JK, Bonner JD, Ben-Yzhak O, Cohen HI, Miselevich I, Resnick MB, et al. Phenotype of microsatellite unstable colorectal carcinomas: Well-differentiated and focally mucinous tumors and the absence of dirty necrosis correlate with microsatellite instability. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:563-70.
55. Kim WH, Lee HW, Park SH, Kim YI, Chi JG. Microsatellite instability in young patients with colorectal cancer. *Pathol Int* 1998; 48:586-94.
56. Jass JR, Do KA, Simms LA, Iino H, Wynter C, Pillay SP, et al. Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. *Gut* 1998; 42:673-9.
57. Graham DM, Appelman HD. Crohn's-like lymphoid reaction and colorectal carcinoma: a potential histologic prognosticator. *Mod Pathol* 1990; 3:332-5.
58. Krishna M, Burgart LJ, French AJ. Histopathologic features associated with microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1996; 110:A546.
59. Jass JR. HNPCC and sporadic MSI-H colorectal cancer: a review of the morphological similarities and differences. *Fam Cancer* 2004; 3:93-100.
60. Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. *Am J Pathol* 1994; 145:148-56.
61. Iacopetta B. TP53 mutation in colorectal cancer. *Hum Mutat* 2003; 21:271-6.
62. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87:159-70.

63. Meling GI, Lothe RA, Borresen AL, Graue C, Hauge S, Clausen OP, et al. The TP53 tumour suppressor gene in

colorectal carcinomas. II. Relation to DNA ploidy pattern and clinicopathological variables. Br J Cancer 1993;67:93-8.

Artigo Original

Original Article

J. PINTO DE SOUSA¹

S. DOMINGUES²

E. BARBOSA³

M. CARDOSO DE OLIVEIRA⁴

1 Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral do Serviço de Cirurgia B do H. S. João, Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina do Porto

2 Interna do Internato Complementar de Cirurgia Geral do Serviço de Cirurgia B do H. S. João, Assistente Convidada da Faculdade de Medicina do Porto

3 Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral do Serviço de Cirurgia B do H. S. João, Assistente Convidada da Faculdade de Medicina do Porto

4 Director do Serviço de Cirurgia B do H. S. João, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina do Porto

Correspondência:

Prof. Doutor J Pinto de Sousa
Serviço de Cirurgia B do Hospital de S. João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4202-451 Porto
e-mail: japs@med.up.pt

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS E SOBREVIDA DO CARCINOMA COLORRECTAL EM DOENTES JOVENS

Resumo

Introdução - De acordo com alguns estudos, o prognóstico do carcinoma colorrectal esporádico é pior em doentes jovens comparativamente ao dos carcinomas em doentes mais idosos. No entanto, outros trabalhos não corroboram aquela ideia, pelo que permanece controverso o comportamento biológico do carcinoma colorrectal esporádico em doentes jovens.

Objectivo - O presente estudo pretendeu contribuir para o esclarecimento do comportamento clínico-patológico do carcinoma colorrectal nos doentes jovens.

Métodos - O estudo é relativo a 963 doentes submetidos a cirurgia de ressecção por carcinoma colorrectal entre 1983 e 2002. Os casos foram classificados em três grupos de acordo com a idade dos doentes: <40 anos (n=37), 40-75 anos (n=722) e > 75 anos (n=204). Foram analisados e comparados nos três grupos vários parâmetros clínico-patológicos e a sobrevida cumulativa.

Resultados - Trinta e sete doentes (3,8%) apresentavam idade inferior a 40 anos. A percentagem de doentes operados em oclusão intestinal foi inferior nos doentes com menos de 40 anos (8,3%) (p=0,04). A percentagem de carcinomas localizados no cólon esquerdo foi mais reduzida nos doentes com menos de 40 anos (22,9%) (p=0,003). O maior número de gânglios estudados foi registado nos doentes com menos de 40 anos de idade (p=0,02). A sobrevida cumulativa dos doentes com menos de 40 anos foi superior à dos doentes mais idosos (p<0,001).

Conclusões - Apesar de se tratar de uma série limitada, a análise dos dados deste estudo não parece fornecer evidência que suporte a noção reportada noutros trabalhos que sugerem um prognóstico mais sombrio nos doentes jovens com carcinoma colorrectal.

Abstract

Background - According to several studies sporadic colorectal cancer in young patients is associated with a dismal prognosis, but since some other works do not reproduce those results the issue remains controversial.

Aim - This study aims to clarify the clinicopathological behaviour of colorectal cancer in young patients.

Methods - This study analysed 963 patients with colorectal cancer submitted to surgical resection between 1983 and 2002. Cases were catalogued into three groups according to the age of the patients: < 40 years (n=37), between 40 and

75 years ($n=722$) and older than 75 years ($n=204$). Several clinical and pathological parameters as well as cumulative survival were evaluated and compared between the groups.

Results - Thirty seven patients (3.8%) were treated under 40 years. The percentage of patients presenting with bowel obstruction was lower in patients younger than 40 (8.3%) ($p=0.04$). The percentage of carcinoma located in the left colon (22.9%) was lower in patients younger than 40 ($p=0.003$). The higher number of evaluated lymph nodes was recorded in the youngest group of patients ($p=0.02$). Cumulative survival was higher in patients younger than 40 compared to that of older patients ($p<0.001$).

Conclusions - Although based on a small series, the data from our study does not support the reported more adverse outcome of colorectal cancer in young patients.

Introdução

O cancro colorrectal esporádico é uma das neoplasias malignas mais frequentes no mundo e constitui uma importante causa de morte nos países ocidentais (1-3). Esta doença atinge predominantemente os doentes idosos e, como é do conhecimento geral, o risco de desenvolver cancro colorrectal sobe rapidamente a partir dos 50 anos. A percentagem de cancro colorrectal em doentes jovens têm sido descrita entre os 1% e os 8% (4-7), mas segundo alguns dados epidemiológicos disponíveis, a percentagem de carcinomas colorrectais tem aumentado cerca de 17% entre os doentes com idades compreendidas entre os 20 e os 40 anos (6, 8).

Contribuindo para adensar a importância do cancro colorrectal esporádico nos doentes jovens acresce a controversia relativa ao comportamento biológico e à agressividade destes tumores. A percepção intuitiva do médico e dos doentes, alicerçada em alguns estudos institucionais ou de revisão sistemática, aponta no sentido da maior agressividade biológica do cancro colorrectal esporádico em doentes mais jovens (2, 5, 9-12), mas vários outros trabalhos têm indicado que estes tumores nos jovens tem um comportamento idêntico, ou até mais favorável, comparativamente ao dos doentes mais idosos (7, 13, 14).

O objectivo deste estudo consiste na avaliação do comportamento biológico do carcinoma colorrectal esporádico nos doentes jovens, através da análise das diversas características clínico-patológicas que condicionam a agressividade destes tumores.

Material e Métodos

O presente estudo retrospectivo é relativo a 963 doentes submetidos a cirurgia de ressecção por carcinoma

colorrectal, entre 1983 e 2002, nos antigos Serviços de Cirurgia 3 e 4, bem como no actual Serviço de Cirurgia B do Hospital de S. João, resultante da fusão daqueles dois antigos Serviços.

Os doentes foram classificados em três grupos de acordo com a idade: grupo 1 - idade inferior a 40 anos, grupo 2 - idade compreendida entre os 40 e os 75 anos e grupo 3 - idade superior a 75 anos. Os doentes jovens que foram incluídos no estudo não apresentavam história familiar de carcinoma colorrectal.

Os seguintes parâmetros clínico-patológicos foram avaliados e comparados entre os três grupos estabelecidos: sexo dos doentes, oclusão intestinal, localização do tumor, classificação modificada de Dukes, metastização ganglionar, número de gânglios estudados e nº de gânglios invadidos, permeação linfática, invasão venosa, grau de diferenciação, infiltrado linfocítico e também a sobrevida cumulativa.

A oclusão intestinal foi considerada como ausente ou presente. Em relação com a localização do tumor foram considerados os seguintes grupos: grupo 1 - cólon direito (cego, cólon ascendente, ângulo hepático e cólon transversal), grupo 2 - ângulo esplénico, cólon descendente, cólon sigmóide e junção rectosigmoideia) e grupo 3 - recto (recto superior, recto médio e recto inferior). Foram excluídos os casos de carcinoma do canal anal.

Em relação com a classificação modificada de Dukes foram considerados dois grupos de doentes: grupo 1 - Dukes A e B, grupo 2 - Dukes C e D. Os números de gânglios estudados e de gânglios invadidos foram analisados como variáveis contínuas. A metastização ganglionar, a permeação linfática e a invasão venosa foram classificadas em ausente ou presente. Relativamente ao grau de diferenciação, os casos foram classificados em dois grupos: grupo 1 - bem e moderadamente diferenciados, grupo 2 - pouco diferenciados e mucinosos. De acordo com o infiltrado linfóide, os casos foram classificados em dois grupos: grupo 1 - ausente/mínimo e grupo 2 - moderado/abundante.

A sobrevida cumulativa foi calculada desde a intervenção cirúrgica até à morte ou até à data da última observação. Na análise estatística dos resultados foi utilizado o programa de computador SPSS versão 12 para Windows. Os resultados são expressos em média, desvio padrão, mediana e percentagem.

As diferenças das variáveis contínuas de distribuição não gaussiana foram comparadas pelo método não paramétrico de Kruskal-Wallis. A distribuição dos casos nas variáveis categoriais foi comparada pelo teste do qui-quadrado. A sobrevida cumulativa foi calculada através do método do produto limite de Kaplan-Meier e as diferenças entre as curvas foram comparadas pelo teste *log rank*. Foram considerados significativos os valores de p inferiores a 0,05.

Resultados

A idade média dos doentes desta série era de 65,3 anos, o desvio padrão de 12,9 anos e a mediana de 67 anos. Trinta e sete doentes (3,8%) apresentavam idade inferior a 40 anos, 722 doentes (75%) idades compreendidas entre os 40 e os 75 anos e 204 doentes (21,2%) idade superior a 75 anos.

Não se observaram diferenças com significado estatístico na distribuição dos casos de acordo com o sexo dos doentes nos três grupos (Quadro I). A distribuição dos casos nos três grupos segundo a oclusão intestinal registou diferenças significativas ($p=0,04$). A percentagem de doentes com menos de 40 anos de idade operados em

oclusão intestinal (8,3%) foi significativamente inferior à observada nos doentes dos outros dois grupos (18,5% e 24,3%, respectivamente) (Quadro I).

A distribuição dos carcinomas segundo a localização do tumor nos três grupos está apontada no Quadro I e evidenciou diferenças com significado estatístico ($p=0,003$). A percentagem de carcinomas localizados no cólon direito foi mais elevada nos doentes com menos de 40 anos (31,4%) comparativamente à registada nos doentes com idades compreendidas entre os 40 e os 75 anos (20,3%) e à dos doentes com mais de 75 anos (27,3%). Também se observou que a percentagem de carcinomas localizados no recto foi mais elevada nos doentes com menos de 40 anos (45,7%) comparativamente à registada nos doentes

Quadro I - Resumo das características clínico-patológicas nos três grupos de doentes com carcinoma colorrectal.

Parâmetros	Grupos			Valor de p
	< 40 anos n (%)	40-75 anos n (%)	> 75 anos n (%)	
Sexo (n=963)				ns *
Masculino	21 (56,8)	400 (55,4)	102 (50,0)	
Feminino	16 (43,2)	322 (44,6)	102 (50,0)	
Oclusão intestinal (n=937)				0,04
Ausente	33 (91,7)	570 (81,5)	153 (75,7)	
Presente	3 (8,3)	129 (18,5)	49 (24,3)	
Localização (n=949)				0,003
Cólon proximal	11 (31,4)	145 (20,3)	54 (27,3)	
Cólon distal	8 (22,9)	341 (47,6)	98 (49,5)	
Recto	16 (45,7)	230 (32,1)	46 (23,2)	
Classificação de Dukes (n=910)				ns *
A+B	16 (45,7)	361 (52,9)	91 (47,4)	
C+D	19 (54,3)	322 (47,1)	101 (52,6)	
Metastização ganglionar (n=878)				ns *
Ausente	16 (48,5)	352 (53,1)	86 (47,3)	
Presente	17 (51,5)	311 (46,9)	96 (52,7)	
Grau de diferenciação (n=808)				ns *
Bem + mod diferenciados	21 (75,0)	519 (85,4)	146 (85,9)	
Pouco dif + mucinosos	7 (25,0)	89 (14,6)	24 (14,1)	
Permeação linfática (n=719)				ns *
Ausente	6 (23,1)	116 (21,2)	29 (19,7)	
Presente	20 (76,9)	430 (78,8)	118 (80,3)	
Invasão venosa (n=770)				ns *
Ausente	18 (62,1)	341 (58,3)	85 (54,5)	
Presente	11 (37,9)	244 (41,7)	71 (45,5)	
Infiltrado linfóide (n=750)				ns *
Ausente-mínimo	13 (43,3)	320 (57,1)	89 (55,6)	
Moderado-abundante	17 (56,7)	240 (42,9)	71 (44,6)	

* não significativo ($\geq 0,05$)

com idades compreendidas entre os 40 e os 75 anos (32,1%) e à dos doentes com mais de 75 anos (23,2%). A percentagem de carcinomas localizados no cólon distal foi inferior nos doentes com menos de 40 anos (20,3%) comparativamente à dos outros dois grupos de doentes (47,6% e 49,5%, respectivamente).

Não se registaram diferenças com significado estatístico na comparação da distribuição dos casos nos três grupos de acordo com a classificação de Dukes e com a presença de metastização ganglionar.

A comparação do número de gânglios estudados nos três grupos de doentes considerados revelou diferenças com significado estatístico ($p=0,02$). O maior número de gânglios estudados foi registado nos doentes com menos de 40 anos de idade: média - 19,7 gânglios e mediana 12 gânglios (Figura 1).

A média e a mediana de gânglios invadidos nos doentes com menos de 40 anos (3,5 vs. 1,0, respectivamente) foram superiores às registadas nos doentes compreendidas entre 40 e 75 anos (1,9 vs. 0,0, respectivamente) e às observadas nos doentes com mais de 75 anos (1,8 vs. 0,0, respectivamente), mas as diferenças registadas não foram significativas do ponto de vista estatístico.

Não se observaram diferenças com significado estatístico na distribuição dos casos nos três grupos de acordo com a permeação linfática, com a invasão venosa, com o infiltrado linfóide e com o grau de diferenciação (Quadro I). Em relação com o grau de diferenciação, nesta série não se observaram carcinomas mucinosos no grupo de doentes com menos de 40 anos de idade.

A média de "follow-up" foi de 34 meses, com limites entre os 1 e os 183 meses. A sobrevida cumulativa aos 60 meses

dos doentes com idade inferior a 40 anos foi de 87,5%, a dos doentes com idades compreendidas entre os 40 e os 75 anos foi de 75,9% e a dos doentes com mais de 75 anos foi de 60,2%. As diferenças observadas na comparação das curvas de sobrevida cumulativa entre os três grupos foram estatisticamente significativas ($p<0,001$) (Figura 2), sendo observados os valores mais elevados no grupo de doentes com menos de 40 anos.

Discussão

As razões para a discrepância observada nos diversos estudos relativamente ao comportamento biológico do carcinoma colorrectal nos doentes jovens são de vária ordem. A natureza dos estudos realizados pode ser de base institucional ou de base nacional. Ao contrário do observado em alguns estudos institucionais, aqueles de base nacional parecem favorecer a ideia de que estes tumores têm sobrevidas semelhantes à registada nos doentes mais idosos (15). A própria definição de doentes jovens não é uniforme nos vários estudos publicados. Alguns autores definem como jovens os doentes que têm idade inferior a 30 anos (4), outros os com idade inferior a 35 anos (16), outros ainda os que têm idade inferior a 45 anos (14), muito embora a maior parte aponte os 40 anos como a idade limite (2, 5, 7, 17, 18).

Na série estudada, apenas 3,8% dos doentes tinham menos de 40 anos de idade. Este valor encontra-se dentro dos limites encontrados na maior parte da literatura (2, 14, 17, 19, 20), mas é menos elevado que alguns números extremamente elevados publicados nalguns artigos (2, 18). No nosso estudo, a percentagem de doentes com idade inferior a 40 anos foi calculada em relação aos doentes submetidos a cirurgia de ressecção, mas a forma de calcular a percentagem de doentes jovens na literatura nos estudos institucionais também varia, podendo

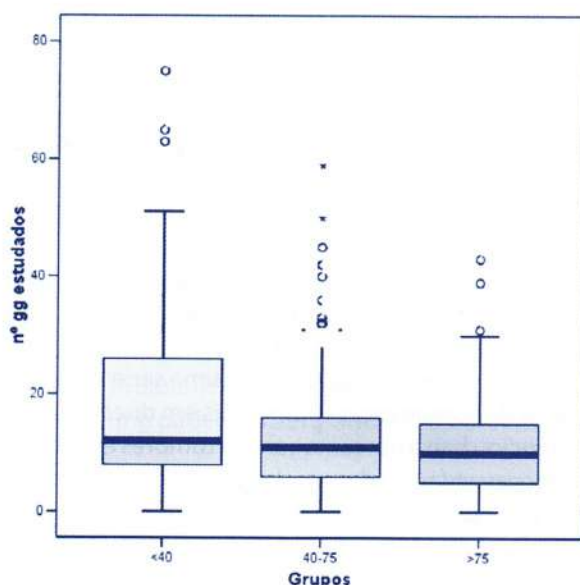


Fig. 1 - A comparação do número de gânglios estudados nos três grupos de doentes evidenciou diferenças com significado estatístico ($p=0,02$). O número mais elevado de gânglios analisados foi observado nos doentes jovens.

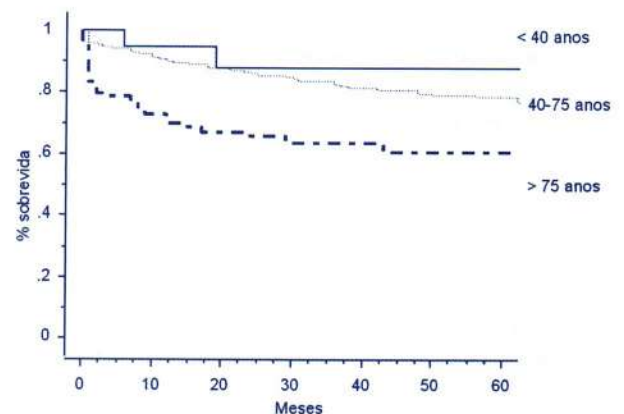


Fig. 2 - A sobrevida cumulativa dos doentes com carcinoma colorrectal evidenciou diferenças com significado estatístico de acordo com a idade dos doentes ($p<0,001$). A curva de sobrevida dos doentes com menos de 40 anos foi superior à dos doentes classificados nos outros dois grupos.

ser calculada sobre todos os doentes, sobre os doentes submetidos a cirurgia, ou apenas sobre os casos de cirurgia de ressecção.

Na nossa série nenhum destes doentes com idade inferior a 40 anos apresentava história familiar de carcinoma colorrectal ou noutras localizações sugestivas de integrarem o espectro de neoplasias do síndrome de Lynch. Alguns estudos não referem diferenças na frequência de Instabilidade de Microsatélites entre os doentes jovens e os doentes mais idosos (21) e outros mostram que a Instabilidade de Microsatélites não se associa de modo significativo com a história familiar de carcinoma colorrectal (22). De acordo com alguns dados disponíveis (17), muitos doentes com Instabilidade de Microsatélites não apresentam história familiar de cancro e por isso, na nossa opinião, todos os doentes jovens deveriam ser submetidos à pesquisa de Instabilidade de Microsatélites antes de serem considerados portadores de um carcinoma colorrectal esporádico. Deste modo, não só é possível a correcta identificação dos probandos e das suas famílias, dos portadores de mutações de novo, como também são definidos de forma adequada os verdadeiros carcinomas colorrectais esporádicos de aparecimento precoce.

No nosso estudo observou-se uma percentagem relativa de carcinomas do cólon direito e do recto em doentes jovens comparativamente à percentagem observada nos doentes mais idosos. Alguns estudos têm mostrado valores mais elevados de carcinomas localizado no cólon direito (2, 5, 12), mas outros trabalhos apontam maior frequência de casos localizados no recto (4), ou no recto e no sigmóide (2, 13), e alguns não revelam diferenças significativas quanto à localização tumoral (14). É possível que o pequeno número de doentes jovens em cada série institucional e a eventual "contaminação" das séries com doentes com síndrome de Lynch possam ajudar a explicar a discrepância dos valores relativos às diferenças na localização dos carcinomas.

Nesta série, a percentagem de doentes jovens operados em oclusão intestinal (8,3%) foi menor comparativamente à observada nos outros dois grupos etários. Estes valores, que estão próximos dos dados publicados noutros trabalhos (9), poderão estar directamente relacionados com a menor frequência com que estes carcinomas se localizam no cólon esquerdo, localização onde a forma macroscópica mais comumente encontradas são as estenosantes.

Na nossa série, não se registaram diferenças com significado estatístico na distribuição dos casos nos três grupos de acordo com o grau de diferenciação tumoral. Vinte e cinco por cento dos tumores nos doentes jovens eram pouco diferenciados, mas nenhum dos carcinomas dos doentes com menos de 40 anos de idade era mucinoso. Estes dados estão parcialmente de acordo com os apontados nalguns estudos, que apontam uma maior per-

tagem de carcinomas pouco diferenciados neste grupo etário (5, 6, 12, 13, 17, 19, 20, 23) mas, ao contrário de alguns trabalhos (4, 17, 23, 24) e de variadas séries revistas por O'Connell e colaboradores (2), no nosso estudo não foram observados carcinomas mucinosos.

No nosso trabalho, a percentagem de tumores classificados em estadios C e D de Dukes não foi significativamente superior nos doentes com idades inferiores a 40 anos, coincidindo com os dados de alguns estudos (25). No entanto, a elevada frequência de doentes jovens com carcinomas diagnosticados em fases avançadas é consistente com dados publicados em vários trabalhos (4, 10, 26, 27) e tem sido indicado como mais um dos factores com influência no mau prognóstico dos doentes. Esta explicação só parcialmente poderá ser entendida como válida, uma vez que nas mesmas séries de doentes surgem, em simultâneo, factores de bom e de mau prognóstico (17) e porque, também nos estudos que mostram sobrevida semelhante nos diferentes grupos etários, se registam maiores percentagens de estadios C e D de Dukes nos doentes jovens (2, 7, 15).

A sobrevida cumulativa dos doentes com menos de 40 anos foi superior à registada nos outros grupos etários. Estão dados estão em concordância com os trabalhos que apontam no sentido da sobrevida dos doentes jovens ser semelhante ou até superior à dos mais idosos (7, 13, 14, 19, 20, 28). De acordo com esses trabalhos, apesar de os doentes jovens apresentarem mais frequentemente tumores diagnosticados em estadios mais avançados, a sobrevida cumulativa era superior (2, 15, 24, 29, 30). As razões subjacentes não são ainda completamente conhecidas. Uma das possíveis explicações poderia ser a localização preferencial no cólon direito, facto apenas parcialmente verificado na nossa série. Outro aspecto importante prende-se com a eventual maior agressividade do tratamento cirúrgico, bem como com a eventual melhor resposta dos jovens à quimioterapia. Os dados do nosso estudo evidenciam que o número de gânglios estudados foi mais elevado nos doentes jovens. Independentemente do valor curativo da linfadenectomia mais alargada e de eventuais diferenças no número de gânglios procurados pelos patologistas, o maior número de gânglios analisados poderá traduzir uma maior acuidade no estadiamento dos doentes.

Em resumo, apesar de se tratar de uma série reduzida, a análise dos carcinomas colomectais em doentes jovens evidenciou baixa percentagem de tumores em oclusão, menor percentagem de casos localizados no cólon esquerdo, maior número de gânglios estudados e melhor sobrevida cumulativa. Mais estudos englobando séries maiores, de preferência com base nacional, poderão corroborar os dados da nossa trabalho, os quais parecem não suportar a noção de que o carcinoma colorrectal esporádico é biologicamente mais agressivo nos doentes jovens.

Bibliografia

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8-29.
2. O'Connell JB, Maggard MA, Livingston EH, Yo CK. Colorectal cancer in the young. *Am J Surg* 2004; 187:343-8.
3. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10-30.
4. Kam MH, Eu KW, Barben CP, Seow-Choen F. Colorectal cancer in the young: a 12-year review of patients 30 years or less. *Colorectal Dis* 2004; 6:191-4.
5. Lin JT, Wang WS, Yen CC, Liu JH, Yang MH, Chao TC, et al. Outcome of colorectal carcinoma in patients under 40 years of age. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:900-5.
6. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY. Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. *Am Surg* 2003; 69:866-72.
7. Turkiewicz D, Miller B, Schache D, Cohen J, Theile D. Young patients with colorectal cancer: how do they fare? *ANZ J Surg* 2001; 71:707-10.
8. Ross HM, Mahmoud N, Fry RD. The current management of rectal cancer. *Curr Probl Surg* 2005; 42:71-131.
9. Zorluoglu A, Yilmazlar T, Ozguc H, Bagcivan E, Guner O. Colorectal cancers under 45 years of age. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:118-20.
10. El-Hennawy MM, Moussa ME, El-Saeidy MK, Shawky AM, Bessa SS, Badour NM. Rectal carcinoma in Egyptian patients less than 40 years of age. *Int Surg* 2003; 88:137-44.
11. Lundy J, Welch JP, Berman M. Colorectal cancer in patients under 40 years of age. *J Surg Oncol* 1983; 24:11-4.
12. Marble K, Banerjee S, Greenwald L. Colorectal carcinoma in young patients. *J Surg Oncol* 1992; 51:179-82.
13. Frizis H, Papadopoulos A, Akritidis G, Frizis HR, Hatzitheoharis G. Are there any differences in colorectal cancer between young and elderly patients? *Tech Coloproctol* 2004; 8 Suppl 1:s147-8.
14. Demetriades H, Kanellos I, Vasiliadis K, Angelopoulos S, Vergos O, Kanellos D, et al. Age-associated prognosis following curative resection for colorectal cancer. *Tech Coloproctol* 2004; 8 Suppl 1:s144-6.
15. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY. Do young colon cancer patients have worse outcomes? *World J Surg* 2004; 28:558-62.
16. Naidoo R, Tarin M, Chetty R. A comparative microsatellite analysis of colorectal cancer in patients <35 years and >50 years of age. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3266-75.
17. Liang JT, Huang KC, Cheng AL, Jeng YM, Wu MS, Wang SM. Clinicopathological and molecular biological features of colorectal cancer in patients less than 40 years of age. *Br J Surg* 2003; 90:205-14.
18. Alici S, Aykan NF, Sakar B, Bulutlar G, Kaytan E, Topuz E. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *Tohoku J Exp Med* 2003; 199:85-93.
19. Adloff M, Arnaud JP, Schloegel M, Thibaud D, Bergamaschi R. Colorectal cancer in patients under 40 years of age. *Dis Colon Rectum* 1986; 29:322-5.
20. Heys SD, O'Hanrahan TJ, Brittenden J, Eremin O. Colorectal cancer in young patients: a review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20:225-31.
21. Yao J, Eu KW, Seow-Choen F, Vijayan V, Cheah PY. Microsatellite instability and aneuploidy rate in young colorectal-cancer patients do not differ significantly from those in older patients. *Int J Cancer* 1999; 80:667-70.
22. Lothe RA, Peltomaki P, Meling GI, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Pylkkanen L, et al. Genomic instability in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables and family history. *Cancer Res* 1993; 53:5849-52.
23. Chiang JM, Chen MC, Changchien CR, Chen JS, Tang R, Wang JY, et al. Favorable influence of age on tumor characteristics of sporadic colorectal adenocarcinoma: patients 30 years of age or younger may be a distinct patient group. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:904-10.
24. Parramore JB, Wei JP, Yeh KA. Colorectal cancer in patients under forty: presentation and outcome. *Am Surg* 1998; 64:563-7; discussion 7-8.
25. Chung YF, Eu KW, Machin D, Ho JM, Nyam DC, Leong AF, et al. Young age is not a poor prognostic marker in colorectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85:1255-9.
26. Minardi AJ, Jr., Sittig KM, Zibari GB, McDonald JC. Colorectal cancer in the young patient. *Am Surg* 1998; 64:849-53.

27. Chantada GL, Perelli VB, Lombardi MG, Amaral D, Cascallar D, Scopinaro M, et al. Colorectal carcinoma in children, adolescents, and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27:39-41.

28. Barillari P, Ramacciato G, Valabrega S, Gozzo P, Indinimeo M, De Angelis R, et al. Colorectal cancer in young patients. *Int Surg* 1989; 74:240-3.

29. Galloway DJ, Burns HJ, Bear H, Jarrett F, Boyle P, George WD. Colorectal cancer in young adults. *Clin Oncol* 1984; 10:205-11.

30. Mitry E, Benhamiche AM, Jouve JL, Clinard F, Finn-Faivre C, Faivre J. Colorectal adenocarcinoma in patients under 45 years of age: comparison with older patients in a well-defined French population. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:380-7.



SOCIEDADE PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA

Estado da Arte
State of Art

JOÃO RAMOS DE DEUS*

* Consultor de Gastreenterologia.
Assistente Graduado de
Gastreenterologia do Hospital
Fernando Fonseca, Amadora.

Correspondência:
Dr. João Ramos de Deus
Serviço de Gastreenterologia
do Hospital Fernando Fonseca,
Amadora.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA DO POLIPO MALIGNO

Resumo

A designação de polipo maligno significa a presença de um adenoma com um foco de carcinoma que invade a submucosa (carcinoma invasivo). Este termo é habitualmente utilizado quando um polipo que foi ressecado por via endoscópica, se vem a comprovar, após exame histológico, conter carcinoma invasivo.

A incidência de polipos malignos, removidos endoscopicamente, é em média de 4,7% (0,2-9,4%).

O risco de malignidade está associado à dimensão, localização e configuração histológica.

A abordagem terapêutica dum polipo maligno varia entre uma atitude conservadora, considerando a polipectomia tratamento adequado e suficiente e uma atitude cirúrgica de ressecção complementar, no caso contrário.

A ressecção cirúrgica deverá tomar em conta os riscos potenciais de carcinoma residual e / ou metastático da lesão excisada em comparação com o risco potencial, em termos de morbilidade e mortalidade, do próprio acto cirúrgico. A ressecção endoscópica de um polipo maligno pediculado, constitui habitualmente tratamento curativo, desde que esteja assegurada a sua excisão completa, com uma margem livre de ressecção, e que o carcinoma não seja pouco diferenciado ou indiferenciado (grau III) e não exista invasão linfática ou vascular. O risco de doença metastática nesta situação é de 0,3%.

Um polipo maligno sessil ressecado endoscopicamente possui maior risco de metastização (1,5%), mesmo com critérios histológicos favoráveis. A ressecção cirúrgica complementar deverá ser contemplada, em doentes cujo risco cirúrgico seja inferior ao risco de metastização.

Cada caso deverá ser considerado individualmente, devendo a abordagem terapêutica ser devidamente ponderada pelos médicos intervenientes (gastreenterologista, anatomopatologista, cirurgião), em função dos riscos e benefício de uma eventual ressecção cirúrgica complementar, após discussão com o doente e/ou seus familiares.

Abstract

Malignant polyp is an adenoma in which carcinoma has invaded the submucosa (invasive carcinoma). It is a term used commonly when a polyp removed by colonoscopy, shows invasive carcinoma by pathologic examination.

The incidence of malignant polyps, removed by colonoscopy, is found to be between 0,2% and 9,4% (median: 4,7%).

Malignant change of an adenomatous polyp is associated with size, site and histological configuration.

The therapeutic management of the malignant polyp stays between a conservative approach, if polipectomy alone is considered adequate and sufficient therapy and a complementary surgical resection, on the opposite.

The surgical approach must be adopted after comparing the potential risks of residual and/or metastatic carcinoma and the risks and disadvantages of colorectal resection.

Colonoscopic resection of a pedunculated malignant polyp is usually considered curative, since complete resection has been assured, with a free margin, the carcinoma is not poorly differentiated or undifferentiated (grade III) and venous or lymphatic invasion is not present. Metastatic risk in this situation is 0,3%.

A malignant sessil polyp, removed by colonoscopy, has a greater metastatic risk (1,5%), even with favourable histological criteria. A subsequent surgical resection should be adopted, in patients where the surgical risk is less than the risk of metastatic disease.

Final decision should be adopted in each case individually, requiring a team approach that involves the gastroenterologist, the pathologist and the surgeon, considering the risks and benefits of a surgical resection, discussed with the patient and his family.

1. Introdução

A designação de polipo maligno significa a presença de um adenoma colorectal (mais raramente um hamartoma juvenil ou de Peutz-Jeghers) com um foco de carcinoma que invade por contiguidade, através da *muscularis mucosae*, a submucosa (carcinoma invasivo). Esta designação não é aplicada a um adenoma contendo carcinoma *in situ* ou intramucoso, dado que neste caso as células cancerosas estão confinadas à mucosa, não existindo potencial metastático devido à ausência de vasos sanguíneos e linfáticos a este nível. Mais raramente podem existir polipos constituídos apenas por carcinoma. Estes designam-se por carcinoma polipóide e são considerados uma variante de polipo maligno, representando provavelmente um adenoma prévio, totalmente substituído por carcinoma.

Actualmente a designação de polipo maligno é habitualmente utilizada quando um polipo ressecado por via endoscópica, após exame anatomopatológico, se verifica conter carcinoma invasivo.

A distinção entre carcinoma intra mucoso e carcinoma invasivo é de capital importância em termos de abordagem terapêutica e evolução prognóstica, sendo crucial que o polipo esteja correctamente orientado para exame histológico e que exista estreita comunicação entre o gastroenterologista, o cirurgião e o anatomopatologista.

A incidência de carcinoma invasivo em adenomas colorectais varia conforme as séries analisadas. Em estudos de autópsia a taxa de malignidade varia

entre 1,1% e 3,6% e em estudos endoscópicos, em indivíduos submetidos a rastreio, varia entre 0,6% e 1,7%(1).

Nas séries mais significativas de adenomas removidos endoscopicamente, a incidência de carcinoma invasivo oscila entre 0,2% e 9,4%, com uma incidência média de 4,7% (2,3).

As séries cirúrgicas reportando habitualmente polipos de maiores dimensões e com maior incidência de adenomas com componente viloso, registam uma taxa de malignidade consideravelmente superior (1).

2. Aspectos Endoscópicos

Embora a presença de carcinoma invasivo num polipo possa na maioria dos casos ser apenas revelada após exame histológico, existem sinais endoscópicos que podem fazer suspeitar da sua existência, nomeadamente por irregularidade da superfície ou do contorno, ulceração, consistência firme ao toque ou à mobilização com a ansa de polipectomia, pedículo alargado ou aderência da base da lesão aos planos mais profundos, particularmente suspeita no caso de não ocorrer elevação da lesão com injeção submucosa de soro fisiológico ("*non-lifting sign*") (4). Se existir suspeita endoscópica de malignidade, deverá haver a preocupação acrescida de remoção completa da lesão. No caso de polipo pediculado, a ressecção deverá ser efectuada mais próxima da parede colorectal, do que da cabeça do polipo, como é a prática habitual. No caso de polipo sessil, deverá ser utilizada injeção prévia de soro fisiológico na submucosa subjacente, no sentido de elevar o polipo, permitindo não só excisão mais segura como maior probabilidade de excisão com margem livre de tumor. No caso de ressecção fragmentada, deverá haver o cuidado adicional de recolher todos os fragmentos para análise histológica (4).

Quando uma lesão polipoide supostamente maligna, não seja considerada passível de remoção endoscópica com segurança, será preferível não correr o risco de eventuais complicações e efectuar biópsia da mesma, preferencialmente por ressecção parcial. Quando exista suspeita de eventual lesão maligna, a sua localização deverá ser referenciada, por marcação com injeção de "tinta-da-china" ("*tatuagem*"), para futura referência cirúrgica ou endoscópica posterior (4).

Se endoscopicamente não houve suspeita prévia de malignidade, só revelada posteriormente por exame histológico, deverá o local da lesão ser reavaliado dentro de 2 a 3 semanas, após polipectomia, evitando o seu difícil reconhecimento posterior após cicatização.

trização, de modo a ser efectuada a necessária marcação e futura referência.

Os polipos do recto, constituem um caso particular, sobretudo se pela sua dimensão (>20mm) ou aspecto endoscópico, coloquem a maior possibilidade de malignidade, dado que nestes casos a alternativa cirúrgica ("excisão local") poderá permitir melhor avaliação histológica, pela maior possibilidade de ressecção completa e em bloco da totalidade da lesão. Nestes casos, dado o fácil acesso para estudo ultrassonográfico da lesão, a ressecção endoscópica só deverá ser tentada, após esse mesmo estudo não demonstrar suspeita de invasão carcinomatosa da submucosa.

3. Factores de Risco de Carcinoma Invasivo

Desde os trabalhos pioneiros de Morson, que se associa a dimensão do polipo, a sua estrutura vilosa e o alto grau de atipia celular ao maior risco de malignidade num adenoma colorectal(5). Numa grande série, recentemente publicada, compreendendo polipos removidos por via endoscópica e cirúrgica, foi analisada a importância relativa dos vários factores de risco(1).

A transformação maligna de um adenoma está principalmente associada à sua dimensão, à sua configuração histológica e à sua localização.

Dimensão: os adenomas ≤ 5 mm não apresentam habitualmente transformação maligna (1,6). O seu potencial maligno aumenta progressivamente com a dimensão, atingindo valores da ordem dos 78,9% em adenomas > 42 mm(1).

Configuração histológica: A estrutura vilosa confere um progressivo risco de transformação maligna (29,8%), ao contrário, nos adenomas tubulares esse risco é francamente menor (3,9%) (1,6).

Localização: Os adenomas localizados no cólon direito (6,4%) apresentam menor risco de transformação maligna em comparação com aqueles localizados no cólon esquerdo (8%) e no recto (23%)(1).

4. Abordagem Terapêutica

A remoção endoscópica completa da grande maioria dos polipos coloreticais, mesmo com carcinoma intramucoso, constitui terapêutica curativa.

O dilema terapêutico surge quando se verifica que o polipo ressecado contém carcinoma invasivo. Duas questões essenciais se colocam:

1- será a polipectomia endoscópica, tratamento

adequado suficiente ou o doente necessitará de cirurgia oncológica complementar?

2 - se a polipectomia endoscópica não foi considerada suficiente, quais as características do polipo que permitem avaliar o risco de doença residual e recidiva local ou de metastização ganglionar, em comparação com o risco de ressecção cirúrgica complementar?

4.1 Polipectomia Suficiente

Se esta questão era considerada controversa há alguns anos, com base na discordância entre séries de pólipos excisados por via endoscópica e cirúrgica, particularmente na 1ª década após a introdução da polipectomia endoscópica, em 1972, actualmente já não o deverá ser(4). Existe desde então literatura endoscópica e histológica credível, reforçando o facto da polipectomia endoscópica de um adenoma com carcinoma invasivo, constituir um tratamento adequado e suficiente, pelo baixo risco de recidiva local ou de metastização ganglionar em comparação com o risco de mortalidade por cirurgia colorectal complementar, desde que estejam assegurados determinados princípios sintetizados nas linhas de conduta publicadas em 1993 pelo *American College of Gastroenterology*(7), revistas em 2000(8):

1. O polipo for considerado totalmente excisado pelo endoscopista e submetido na totalidade para exame anatomopatológico;
2. No laboratório de Anatomia Patológica for possível determinar com segurança, após correcta fixação e corte do polipo, a extensão da invasão, o grau de diferenciação e a excisão completa do carcinoma;
3. O carcinoma não for considerado pouco diferenciado;
4. Não existir invasão vascular ou linfática;
5. A margem de excisão não estiver atingida pelo carcinoma. A invasão do pedículo, no caso de polipos pediculados, não é isoladamente um factor prognóstico desfavorável, desde que a margem de ressecção não esteja envolvida pelo carcinoma.

4.2 Risco de Recidiva Local ou de Metastização Ganglionar

A probabilidade de falência terapêutica por via endoscópica e a consequente necessidade de terapêutica cirúrgica complementar, devido ao risco acrescido de recidiva local e/ou de metastização ganglionar, dependem do grau de diferenciação

à margem de ressecção, da presença de invasão vascular ou linfática e da profundidade de invasão(9).

Grau de diferenciação: As lesões pouco diferenciadas ou indiferenciadas (grau III) compreendem 5 a 10% dos casos e estão claramente associadas a uma maior incidência de evolução adversa. As lesões com um padrão predominante de células em "anel de sinete", devem ser consideradas de grau III(9).

A ocorrência de carcinoma pouco diferenciado é relativamente rara em polipos malignos, mais frequentemente (15%), é detectada em peças de ressecção cirúrgica que comportam habitualmente lesões de maior dimensão. Contudo a sua presença em polipos malignos é um factor independente de claro mau prognóstico, compreendendo um risco de metástases ganglionares de 50%(10).

Margem de ressecção: A margem de ressecção mínima livre de carcinoma varia entre 1 e 2 mm conforme as séries, admitindo a maioria 2 mm como margem mínima(9).

Morson realçou contudo a evolução favorável de casos com carcinoma atingindo a margem de ressecção, desde que o endoscopista considerasse como completa a remoção de todo o tecido patológico, presumivelmente pelo facto da termocoagulação diatérmica ter causado suficiente necrose tecidual, erradicadora das células residuais malignas na margem do tumor(5).

Invasão linfática: A detecção de invasão linfática é mais subjectiva e sujeita a variação interobservador. Por este motivo os grupos de St. Marks e da Cleveland Clinic não a utilizam isoladamente, como

critério para ressecção complementar (9). No estudo de Cooper et al (11) contudo a sua presença, na ausência de outros critérios desfavoráveis (grau III, margem de ressecção envolvida), esteve associada, só por si, a uma evolução adversa. Este autor recomenda quando existam dúvidas, o estudo complementar e a revisão por outro anatomopatologista. A invasão linfática é também um fenómeno raro, mas de mau prognóstico quando é detectado. Embora não existam casos suficientes registados, que possam servir de base a análise estatística, considera-se que a sua ocorrência confere um risco de metastização ganglionar de 25%(10).

Invasão vascular: A sua presença representa o mesmo significado que a invasão linfática.

Profundidade de invasão: Vários investigadores têm usado métodos de avaliação de risco, baseados na profundidade de invasão do carcinoma. Estes métodos foram baseados principalmente em estudos compreendendo lesões ressecadas por via cirúrgica, pelo que a sua aplicação na avaliação de pólipos ressecados endoscopicamente, apenas poderá ser deduzida.

Um dos sistemas de classificação de previsão do risco de adenoma com carcinoma invasivo, baseado na profundidade de invasão vertical foi criado por Haggitt et al (12)(Figura1).

Nível 1 - carcinoma invadindo a submucosa, mas limitado à cabeça do polipo.

Nível 2 - carcinoma invadindo até ao nível do colo (junção cabeça/pedículo) do polipo.

Nível 3 - carcinoma invadindo qualquer porção do pedículo.

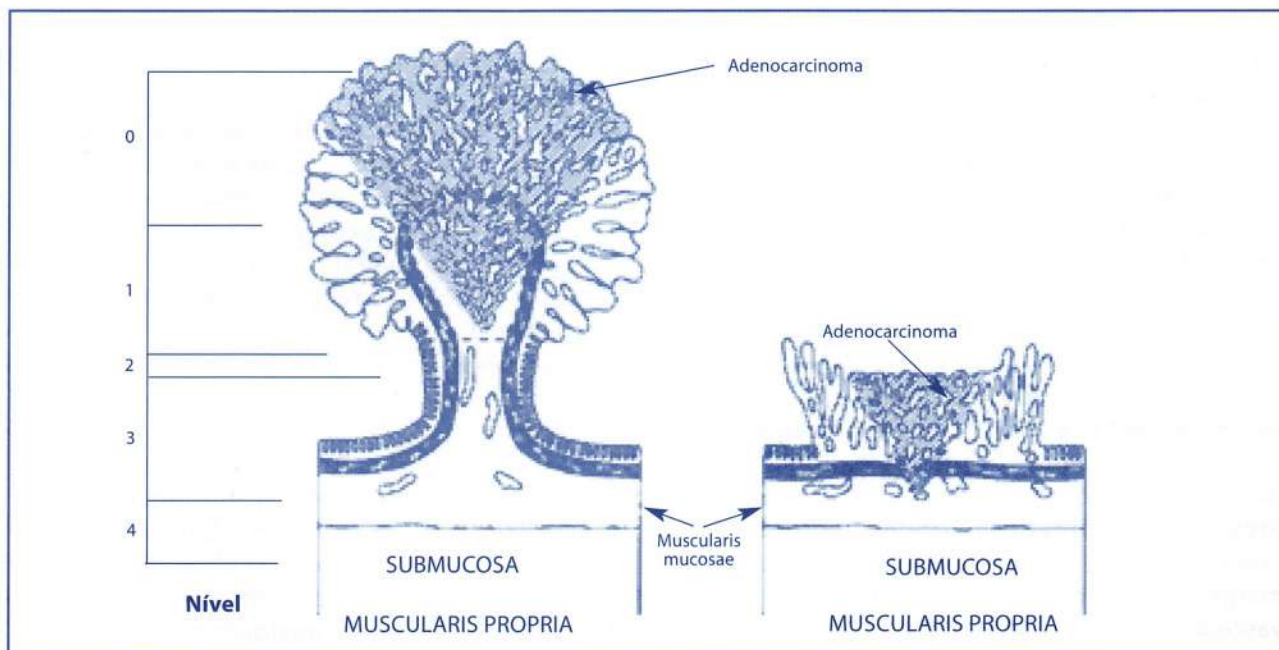


Fig.1- Diagrama dos níveis de invasão vertical num polipo maligno. Adaptado de Haggitt et al¹²

Nível 4 - carcinoma invadindo a submucosa da parede colorectal, mas não atingindo a muscularis propria. De acordo com estes critérios um carcinoma invasivo presente num adenoma pediculado pode ser classificado desde o nível 1 a 4, mas um carcinoma invasivo presente num adenoma sessil é por definição uma lesão de nível 4.

Vários estudos demonstraram que o nível 4 de invasão está correlacionado com evolução adversa e consequente necessidade de ressecção cirúrgica complementar, e que nos níveis 1 a 3 se associados à presença de carcinoma bem ou moderadamente diferenciado (grau I e II respectivamente), sem invasão venosa ou linfática, a polipectomia endoscópica constitui uma terapêutica adequada e suficiente (13,14,15).

No Japão, Kikuchi et al (16) estudaram outro sistema de classificação de previsão de risco, com base na invasão vertical do carcinoma ao nível da submucosa em pólipos sesséis, de acordo com os seguintes critérios.

Sm 1= invasão da submucosa mais superficial até 200 a 300 µm da *muscularis mucosae*.

Sm2= invasão intermédia.

Sm3= invasão da submucosa mais profunda, mais próxima da *muscularis propria*.

Sistema semelhante foi apresentado por Nascimbeni et al (17) da Mayo Clinic, utilizando contudo limites diferentes.

Sm1= 1/3 superior (mais superficial)

Sm2= 1/3 médio

Sm3= 1/3 inferior (mais profundo)

Em ambos os estudos o nível Sm3 foi considerado critério de risco de evolução claramente desfavorável. Estes sistemas de classificação de risco baseados na profundidade de invasão da submucosa em três níveis, aplicam-se essencialmente a lesões ressecadas cirurgicamente, pelo que a sua aplicação a lesões ressecadas endoscopicamente carece de estudos prospectivos, dirigidos a este último tipo de abordagem terapêutica.

Com base nos pressupostos descritos, considera-se **polipo maligno de alto risco de evolução adversa** (recidiva local; metastização ganglionar e/ou à distância) as lesões comportando **critérios histológicos desfavoráveis**: carcinoma pouco diferenciado ou indiferenciado (grau III), presença de margem de ressecção envolvida, presença de invasão vascular ou linfática e presença de carcinoma envolvendo a submucosa da parede colorectal (nível 4 da classificação de Haggitt).

4.3 Factores de Decisão Terapêutica

A frequência de polipos malignos é relativamente rara. Nem todos os doentes portadores de carcinoma invasivo, submetidos a polipectomia endoscópica, são subsequentemente submetidos a ressecção cirúrgica complementar ou existe conhecimento completo da sua evolução, pelo que as conclusões publicadas na literatura são baseadas em números relativamente escassos, por vezes enfiados pela análise conjunta de lesões ressecadas por via endoscópica e cirúrgica.

Um dos factores de risco mais importantes a considerar na discussão da abordagem terapêutica dum polipo maligno, é o seu potencial de metastização ganglionar. A análise da incidência, nas várias séries publicadas, apresenta valores algo díspares, tendendo a ser superior nas séries cirúrgicas, que compreendem polipos de maior dimensão, com maior incidência de lesões vilosas e com predomínio de lesões rectais, sobretudo na era pré-colonoscópica. O consenso aponta contudo para que aproximadamente 10% dos polipos malignos ressecados endoscopicamente apresentem metastização ganglionar, no momento da sua ressecção (18).

A incidência de metástases ganglionares em adenomas com carcinoma invasivo varia de 8,5 a 17%, conforme os dados publicados na literatura (10,19). Numa das maiores séries publicadas sobre este tema, Nivatvongs et al (13) analisaram essa incidência em relação com a profundidade de invasão do carcinoma, com base na classificação de Haggitt, em peças de ressecção, com ou sem polipectomia prévia. A incidência média de metástases ganglionares em 151 polipos coloreticais analisados foi de 9%, quase idêntica à referida geralmente na literatura (8,5%) (13,18), embora inferior à registada por Coverlizza et al (16,1%) (10). Cooper et al (11) demonstraram num estudo baseado em 140 polipos ressecados endoscopicamente, com ou sem ressecção complementar subsequente, num período de avaliação temporal mínimo de 5 anos, que a evolução adversa, definida como ocorrência de carcinoma residual e/ou recorrente com ou sem metastização ganglionar, estava directamente correlacionada com a presença de parâmetros histológicos desfavoráveis, definidos como carcinoma localizado a menos de 1 mm da margem da ressecção, carcinoma pouco diferenciado e/ou invasão linfática. A falência da terapêutica endoscópica ocorreu em 19,7% dos casos com parâmetros histológicos desfavoráveis, ao contrário da inexistência de evolução adversa em qualquer dos polipos que apresentavam ausência dos referidos parâmetros histológicos desfavoráveis.

O Quadro I resume o resultado da análise de 21 séries, compreendendo pólipos com carcinoma invasivo, ressecados por via endoscópica. O risco médio de evolução adversa com critérios histológicos favoráveis é < 1% em média, variando de acordo com a morfologia do polipo, 0,3% no caso de lesão pediculada e 1,5% no caso de lesão sessil (37,38) (Quadro II).

Para além da avaliação de risco com base na histologia é crucial que exista concordância entre o anatomopatologista e o endoscopista na confirmação de ressecção completa da lesão.

Os polipos malignos com critérios endoscópicos e histológicos favoráveis deverão preferencialmente

ser apenas tratados por polipectomia, com um risco mínimo de falência terapêutica. Em contraste, os pólipos malignos com critérios histológicos desfavoráveis ou em que persistam dúvidas sobre a sua ressecção completa, após análise histológica, ou que não permitam o exame histológico completo do polipo (ex: ressecção fragmentada, ...) comportam um risco de falência terapêutica de 10 a 20% (2), sendo considerados **polipos de alto risco de evolução adversa** (Quadro III).

Neste grupo de doentes há que considerar a ressecção cirúrgica complementar, efectuando previamente uma análise do seu risco, em termos de morbilidade e mortalidade associadas.

Quadro I - Polipos malignos colorectais ressecados endoscopicamente: frequência de carcinoma em ressecção cirúrgica ou em seguimento.

Carcinoma em ressecção cirúrgica ou seguimento			
Estudo	N.º polipos	N.º Total	N.º com CF
Chanterreau et al ²⁰	59	3	0
Christie et al ²¹	70	3	0
Cooper ²²	56	9	0
Cranley et al ²³	40	10	0
Coverlizza et al ¹⁰	50	5	0
Cunningham et al ²⁴	36	2	0
Fried et al ²⁵	22	0	0
Geraghty et al ²⁶	21	1	0
Hackelsberger et al ²⁷	87	8	1*
Kodaira et al ²⁸	7	2	1*
Kyzer et al ¹⁴	42	4	0
Langer et al ²⁹	23	6	1**
Morson et al ⁵	60	3	0
Netzer et al ³⁰	31	14	0
Nivatvongs et al ³¹	23	2	0
Richards et al ³²	80	10	3*
Rossini et al ³³	31	0	0
Shatney et al ³⁴	28	1	0
Speroni et al ³⁵	30	2	0
Volk et al ³	47	10	0
Wolff et al ³⁶	46	8	2*
	889	103 (11%)	8 (0,9%)

CF - Critérios favoráveis: excisão completa+margem ressecção livre+carcinoma grau I/II + ausência invasão linfática.

* Margem ressecção não avaliada.

** Grau de carcinoma e margem de ressecção não avaliados

Quadro II - Evolução adversa (carcinoma residual ou metastização ganglionar) em polipos malignos com critérios favoráveis.

Polipos Pediculados	0,3%
Polipos Sesseis	1,5%

Quadro III - Factores risco de evolução adversa em doentes com polipos malignos.

Evolução	Favorável (baixo risco)	Desfavorável (alto risco)
Grau de diferenciação carcinoma	bom ou moderado	indiferenciado
Invasão vascular ou linfática	ausente	presente
Margem de polipectomia	livre ou >2mm	atingida
Invasão da submucosa parede colorectal	ausente	presente
Ressecção (totalidade)	completa	incompleta ou fragmentada

4.4 Factores a Favor de Ressecção Cirúrgica

Os argumentos a favor da ressecção, baseiam-se no potencial risco de evolução adversa, com base na análise histológica ou impossibilidade de assegurar a ressecção completa da lesão, e na potencial "cura", obtida por uma atitude cirúrgica complementar, que constitui a melhor arma terapêutica para eliminar esse risco. Contudo, devido à mortalidade perioperatória média de 2% (0,2-10%) para colectomia electiva(19), particularmente em doentes idosos e com comorbilidade significativa, o risco cirúrgico deverá ser ponderado em função de cada caso individualmente.

O estado da restante mucosa colorectal é também um factor relevante de decisão, pela possibilidade de lesões síncronas. A presença de múltiplos adenomas no mesmo segmento do cólon, ou a associação com história familiar marcada de cancro colorectal, poderão também ser factores a favor de potencial ressecção cirúrgica.

4.5 Factores Contra Ressecção Cirúrgica

A ressecção cirúrgica comporta um risco não negligenciável em termos de morbilidade e mortalidade, particularmente em doentes idosos ou com comorbilidade associada. A morbilidade imediata está essencialmente associada a complicações cardio-respiratórias, deiscência anastomótica e necessidade de colostomia. A morbilidade a prazo comporta o risco de diarreia, após ressecção cólica extensa, particularmente em idosos, agravada por vezes pela existência de compromisso esfinteriano. As lesões localizadas ao recto, sobretudo distal, comportam ainda morbilidade acrescida pelo tipo de cirurgia radical

necessária (ressecção abdomino-perineal).

A mortalidade média de ressecção colorectal electiva é de 2%, variando entre 0,2% a 10% em função da idade e comorbilidade do paciente. Se abaixo dos 50 anos a mortalidade é quase nula, acima dos 70 anos atinge valores da ordem dos 4,4%, conforme referido por Greenburg(19,39).

Embora se possa afirmar que a mortalidade cirúrgica em doentes idosos tenha vindo a diminuir nos últimos 30 anos, existem vários estudos que apontam valores entre os 7,1% e 9%, para doentes com idade superior a 75 anos(19,40,41).

A possibilidade de cura após ressecção cirúrgica em doentes com metastização ganglionar (Dukes C) só é possível de obter em 30-60% dos casos, dependendo do número de gânglios atingidos. Se já existir metastização à distância, a probabilidade de ressecção curativa é claramente inferior.

4.6 Papel do Clínico

Em termos médios na prática, individualmente um doente com um polipo maligno com critérios desfavoráveis tem 10% de possibilidade de falência terapêutica se não for submetido a cirurgia e 2% de probabilidade de morte perioperatória.

Dada a relativa raridade em que estes polipos são detectados, é pouco provável que esta questão possa obter resposta através de um ensaio prospectivo randomizado multicêntrico.

Analizando a outra vertente do problema, a estimativa de risco de carcinoma residual ou metastização ganglionar em pólipos malignos pediculados ressecados endoscopicamente com critérios favoráveis é de 0,3% e no caso de pólipos sesséis de 1,5%(37,38).

Os doentes de qualquer idade, com critérios favoráveis de ressecção, que foram submetidos a ressecção endoscópica de polipos malignos pediculados, não devem ser submetidos a ressecção cirúrgica complementar, bem como de um modo geral, os doentes com idade superior a 50 anos, com polipos malignos sesséis, que apresentem critérios favoráveis de ressecção. Nos doentes saudáveis, abaixo dos 50 anos de idade, com polipos malignos sesséis com critérios favoráveis, o risco de doença residual ou de metastização ganglionar é semelhante ou ligeiramente superior ao risco de mortalidade cirúrgica, pelo que neste caso deverá ser adoptada uma atitude cirúrgica complementar (38).

Nos outros casos com critérios de ressecção desfavoráveis, a terapêutica cirúrgica complementar deverá ser contemplada, após discussão individual de cada caso, configurando os riscos e incertezas da abordagem deste problema, devidamente explicados ao doente ou seus familiares.

Apenas uma correcta discussão das alternativas envolvendo o gastroenterologista, cirurgião, anatomopatologista e o doente ou seu representante, tomando em consideração os riscos e o benefício da cirurgia complementar poderão dar origem a uma decisão terapêutica apropriada.

4.7 Polipos Sésseis

Os polipos malignos sesséis são frequentemente analisados separadamente dos pediculados. O seu potencial maior risco, estará relacionado com o facto das células cancerosas que invadem a muscularis mucosae e subsequentemente a submucosa, estarem em contiguidade com a submucosa da parede colorectal, não existindo uma zona "tampão" como ocorre nos polipos pediculados.

Nos primeiros anos após o aparecimento da polipectomia endoscópica, a opinião prevalente favorecia uma ressecção cirúrgica complementar nestes casos (42).

Esta opinião estaria baseada no facto deste tipo de polipos apresentarem maior percentagem de critérios histológicos desfavoráveis. Contudo, estudos mais recentes (29,33,43), referem que desde que esses critérios desfavoráveis não estejam presentes (histológicos; ressecção fragmentada ou incompleta), o risco de evolução adversa não é significativamente superior ao dos polipos pediculados. O seu risco é relativo pior prognóstico está essencialmente ligado à maior dificuldade de excisão completa e "em bloco", que permita obter critérios de segurança por simples polipectomia.

A maioria dos autores considera actualmente que não existe base sólida, para os diferenciar desde que os critérios de ressecção favoráveis estejam presentes (11,44,45).

4.8 Vigilância Pós Polipectomia

Após remoção endoscópica de um polipo maligno com critérios favoráveis, a colonoscopia de seguimento deverá ser efectuada dentro de 3 a 6 meses, para avaliação do local de ressecção, com o objectivo de assegurar a sua remoção completa. Se existe carcinoma residual o doente deverá ser referenciado a cirurgia, se tiver condições para tal. Se não houver carcinoma residual, deverá ser efectuada colonoscopia um ano depois, se este exame for negativo a mesma deverá ser repetida após 3 anos.

5. Conclusões

A abordagem terapêutica de um polipo maligno excisado endoscopicamente, divide-se entre duas atitudes que exigem uma discussão sensata entre os vários médicos intervenientes, gastroenterologista, cirurgião, anatomopatologista, e o doente e/ou seus familiares:

- Polipectomia endoscópica, como tratamento adequado e suficiente;
- Cirurgia de ressecção complementar, potencialmente curativa, no caso da polipectomia não ter sido considerada tratamento suficiente, após avaliação do risco cirúrgico em confronto com o potencial risco de carcinoma residual ou metastático.

Os seguintes princípios são baseados na literatura disponível e devem ser utilizados na análise de decisão terapêutica.

1. A ressecção endoscópica de polipos malignos pediculados constitui habitualmente tratamento curativo, desde que satisfeitos os seguintes critérios histológicos:
 - Excisão completa do polipo, com uma margem livre de ressecção de pelo menos 2 mm.
 - O carcinoma invasivo não é pouco diferenciado ou indiferenciado (grau III);
 - Não há evidência de invasão linfática ou vascular.
 - O risco de doença metastática nesta situação é de aproximadamente 0,3%.
2. Os polipos sesséis malignos, ressecados endoscopicamente, têm maior risco de metastização, mesmo com critérios histológicos favoráveis. O risco é de aproximadamente 1,5% e a ressecção cirúrgica complementar deverá ser contemplada, no caso de

doentes cujo risco cirúrgico seja inferior ao risco de metastização.

3. O risco de metastização de um polipo maligno com critérios histológicos desfavoráveis é de cerca de 10% em média, elevando-se para cerca de 25% em caso de invasão linfática e de 50% no caso de carcinoma invasivo pouco diferenciado ou indiferenciado (grau III).
4. A mortalidade perioperatória média de 2%, varia com a idade e a comorbilidade do doente, de 0,2% em doentes com idade inferior a 50 anos até 10% em doentes com idade superior a 75 anos. Nos doentes com metástases ganglionares, a probabilidade de cura varia de 30% a 60%.
5. A colonoscopia de controlo deve ser feita 3 meses e 1 ano após ressecção endoscópica de polipos malignos, no caso da mesma ter sido considerada tratamento suficiente.

Bibliografia

1. Nusko G, Mansmann U, Altendorf-Hofmann A, et al. Risk of invasive carcinoma in colorectal adenomas assessed by size and site. *Int J Colorect Dis* 1997; 12: 267 - 71.
2. Volk EE, Goldblum JR, Pettras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995; 109: 1801 - 7.
3. Haboubi NY, Scott NA. Clinicopathological management of the patient with a malignant colorectal adenoma. *Colorectal disease* 2000; 2: 2 - 7.
4. Williams CB, Saunders BP, Talbot IC. Endoscopic management of polypoid early colon cancer. *World J Surg* 2000; 24: 1047 - 51.
5. Morson B C, Whiteway J E, Jones E A et al. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984; 25: 437 - 44.
6. Gschwantler M, Kriwanek S, Langner E, et al. High-grade dysplasia and invasive carcinoma in colorectal adenomas: a multivariate analysis of the impact of the adenoma and patient characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 183 - 88.
7. Bond J H, for the practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. *Ann Int Med* 1993; 119: 836 - 43.
8. Bond JH, for the practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterology* 2000; 95: 3053 - 63.
9. Cooper HS, Deppisch LM, Kahn E et al. Pathology of the malignant polyp. *Human Pathology* 1998; 29: 15 - 26.
10. Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, et al. Colorectal adenomas containing invasive carcinoma: pathologic assessment of lymph node metastatic potential. *Cancer* 1989; 64: 1937 - 47.
11. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlation. *Gastroenterology* 1995; 108: 1657 - 65.
12. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89: 328 - 36.
13. Nivatvongs S, Rojanasakul A, Reiman H M et al. The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 323 - 8.
14. Kyzer S, Begin LR, Gordon PH, et al. The care of patients with colorectal polyps that contain invasive adenocarcinoma: endoscopic polypectomy or colectomy. *Cancer* 1992; 70: 2044 - 50.
15. Pollard CW, Nivatvongs S, Rojanasakul A, et al. The fate of patients following polypectomy alone for polyps containing invasive carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 933 - 7.
16. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. Management of early invasive colorectal cancer: risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1286 - 95.
17. Nascimbeni R, Burgart L S, Nivatvongs S, et al. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 200 - 6.
18. Keighley MRB, Williams NS. Polypoid disease. In Keighley M R B, Williams N S, eds. *Surgery of anus, rectum and colon*. 2nd edition. London: W. Saunders; 1999; p. 908 - 61.
19. Cranley JP. Proper management of the patient with a malignant colorectal polyp. *Gastr Clin N A* 1993; 3: 661-71.

20. Chanterreau MJ, Faivre J, Botron MC. Epidemiology, management and prognosis of malignant large bowel polyps within a defined population. *Gut* 1992; 33: 259 - 63.
21. Christie JP. Malignant colon polyps - cure by colonoscopy or colectomy? *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 543 - 7.
22. Cooper HS. Surgical pathology of endoscopically removed malignant polyps of colon and rectum. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 613 - 23.
23. Cranley JP, Petras RE, Carey WD et al. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? *Gastroenterology* 1986; 91: 419 - 26.
24. Cunningham KN, Mills LR, Schuman BM et al. Longterm prognosis of well-differentiated adenocarcinoma in endoscopically removed colorectal adenomas. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2034 - 7.
25. Fried G M, Hreno A, Dugnid W P et al. Rational management of malignant colon polyps based on longterm follow-up. *Surgery* 1984; 96: 815 - 21.
26. Geraghty J M, Williams C B, Talbot I C. Malignant colorectal polyps: venous invasion and successful treatment by endoscopic polypectomy. *Gut* 1991; 32: 774 - 8.
27. Hackelsberger A, Fruhmorgen P, Weiler H, et al. Endoscopic polypectomy and management of colorectal adenomas with invasive carcinoma. *Endoscopy* 1995; 27: 153 - 8.
28. Kodaira S, Ono S, Purri P. Endoscopic polypectomy of the large bowel: management of cancer-bearing polyps. *Int Surg* 1981; 66: 311 - 4.
29. Langer JC, Cohen Z, Taylor BR, et al. Management of patients with polyps containing malignancy removed by colonoscopic polypectomy. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 6 - 9.
30. Netzer P, Forster C, Biral R, et al. Risk factor assessment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. *Gut* 1998; 43: 669 - 74.
31. Nivatvongs S, Goldberg S. Management of patients who have polyps containing invasive carcinoma removed via colonoscope. *Dis Colon rectum* 1978; 21: 8 - 11.
32. Richards W, Webb W A, Morris S J. Patient management after endoscopic removal of the cancerous colon adenoma. *Ann Surg* 1987; 205: 665 - 72.
33. Rossini RP, Ferrari A, Coverlizza S. Colonoscopic polypectomy in diagnosis and management of cancerous adenomas: an individual and multicentric experience. *Endoscopy* 1982; 14: 124 - 7.
34. Shatney CH, Lober PH, Gilbertsen VA et al. The treatment of pedunculated adenomatous colorectal polyps with focal cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 845 - 50.
35. Speroni AH, Meiss RP, Calzona P, et al. Early colorectal cancer - follow-up after endoscopic polypectomy. *Endoscopy* 1988; 20: 18 - 20.
36. Wolff W I, Shinya H. Definitive treatment of malignant polyps of the colon. *Ann Surg* 1975; 182: 516 - 24.
37. O'Brien MJ, Winawer SJ, Waye JD. Colorectal polyps. In: Winawer S eds. *Management of gastrointestinal diseases*. 1 st edition. New Work: Gower Inc; 1992.
38. Winawer SJ, O'Brien MJ. Management of malignant polyps. In: Waye J D, Rex DK, Williams CB, eds. *Colonoscopy: Principles and practice*, 1 st edition. Oxford: Blackwell publishing; 2003. p. 448 - 58.
39. Greenburg AG, Saik RP, Coyle JJ et al. Mortality and gastrointestinal surgery in the aged. *Arch Surg* 1981; 116: 788 - 91.
40. Bokey EL, Chapuis PH, Fung C et al. Postoperative morbidity and mortality following resection of the colon and rectum for cancer. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 480 - 7.
41. Colorectal Cancer Collaborative Group. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. *Lancet* 2000; 356: 968 - 74.
42. Collachio TA, Forde KA, Scantlebury VP. Endoscopic polypectomy - Inadequate treatment for invasive colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1981; 194: 704 - 7.
43. Muto T, Sawada T, Sugihara K. Treatment of carcinoma in adenomas. *World J Surg* 1991; 15: 35 - 40.
44. Ephrinpreis M N, Kinzie J L, Jaszewskir et al. Management of the malignant polyp. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 1: 837 - 50.
45. Waye JD, Haggitt RC. When is colonoscopic resection of an adenomatous polyp containing a "malignancy" sufficient? *Am J Gastroenterology* 1990; 85: 1564 - 8.

Caso Clínico
Clinical Case

C. BRANDÃO¹
M. DINIS RIBEIRO¹
H. LOMBA VIANA¹
R. HENRIQUE²
N. MESQUITA¹
N. FERNANDES¹
R. SILVA¹
L. MOREIRA DIAS¹

¹ Serviço de Gastreenterologia, Instituto Português de Oncologia do Porto
² Serviço de Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia do Porto

Correspondência:

Catarina Brandão
Instituto Português de Oncologia do Porto
Serviço de Gastreenterologia
Rua Dr. António Bernardino de Almeida
4200-072 Porto
Telefone: 00351916190884
Fax: 003515225084001
e-mail: fermelo@clix.pt

HETEROTOPIA GÁSTRICA DO RECTO

Resumo

A heterotopia gástrica do recto é um achado raro, não havendo actualmente uma abordagem terapêutica consensual. Apresenta-se o caso clínico de uma doente de 35 anos, com rectorragias com um ano de evolução, que apresentava no recto uma lesão polipoide sésil, com cerca de 25 mm de diâmetro, removida após cromoendoscopia com índigo carmim. O estudo histopatológico mostrou epitélio tipo gástrico com algumas glândulas de Lieberkhun, compatível com heterotopia gástrica do recto. Após a ressecção endoscópica da mucosa a doente manteve-se assintomática durante o período de seguimento de 1 ano.

Abstract

Gastric heterotopic mucosa in the rectum is a rare finding without a stablished therapeutic approach.

We present a case report of a 35 years old female patient with painless rectal bleeding for the last 12 months. The colonoscopy revealed a 25mm sessile polypoid lesion in the rectum that was removed after cromoendoscopy with indigo carmine. The histopathological evaluation showed mainly gastric type epithelium and some Lieberkhun glands, suggestive of gastric heterotopia in the rectum. After endoscopic mucosal resection the symptoms disappeared and the patient has remained asymptomatic for 12 months.

Introdução

A heterotopia gástrica do recto é um achado raro, cuja abordagem terapêutica não é consensual.

Apresenta-se o caso clínico de uma doente de 35 anos, com rectorragias, submetida a colonoscopia, que mostrou uma lesão polipoide sésil no recto. Esta foi removida endoscopicamente tendo a sua avaliação histopatológica revelado a presença de heterotopia gástrica.

Caso Clínico

Doente de 35 anos, sexo feminino, com episódios de rectorragias intermitentes, de pequena quantidade, com 12 meses de evolução. Não apresentava dor abdominal, alterações do trânsito intestinal, emagrecimento ou anorexia associadas. O exame proctológico não apresentava alterações. Tratava-



Fig. 1 - Lesão polipóide séssil com cerca de 25mm de diâmetro, aos 8 cm da margem anal.

se de uma doente sem antecedentes patológicos pessoais ou familiares relevantes e sem medicação crónica.

Foi submetida a estudo analítico (hemograma com contagem de plaquetas, ionograma, glicemia, função renal e tempo de protrombina) que não revelou alterações.

A colonoscopia revelou, no recto, aos 8 cm da margem anal, uma lesão polipóide séssil com cerca de 25mm de diâmetro (Figura 1). A cromoendoscopia com indigo carmin a 0,4% permitiu uma maior definição dos limites da lesão (Figura 2), sendo posteriormente efectuada ressecção endoscópica da mucosa, que decorreu sem complicações.

A avaliação histopatológica mostrou epitélio tipo gástrico com algumas glândulas de Lieberkhun, características do intestino, compatível com heterotopia gástrica no recto (Figuras 3 e 4).

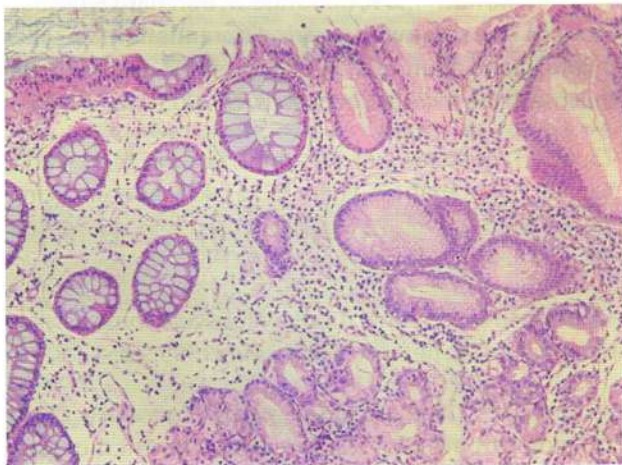


Fig. 3 - Epitélio tipo gástrico com algumas glândulas de Lieberkhun, características do intestino (à direita, em baixo) (H&E, ampliação original 20x).



Fig. 2 - Cromoscopia com indigo carmin permitindo uma maior definição dos limites da lesão.

Num período de *follow-up* de 1 ano, a doente manteve-se assintomática, sem novos episódios de rectorragias.

Discussão

A denominação "heterotopia", palavra originária do Grego, significa "outra localização", referindo-se à identificação de tecidos normais, em locais inadequados.

A heterotopia gástrica resulta de uma deslocação do tecido embrionário, podendo ser encontrada em toda a extensão do tracto gastrointestinal. A heterotopia gástrica tem uma frequência de 0,1-10%, é mais frequente no esófago cervical (1,2), raramente atinge o intestino grosso, sendo ainda mais rara a sua apresentação no recto (3).

A heterotopia gástrica também está descrita em outros órgãos, nomeadamente na epiglote (4) e na vesícula biliar

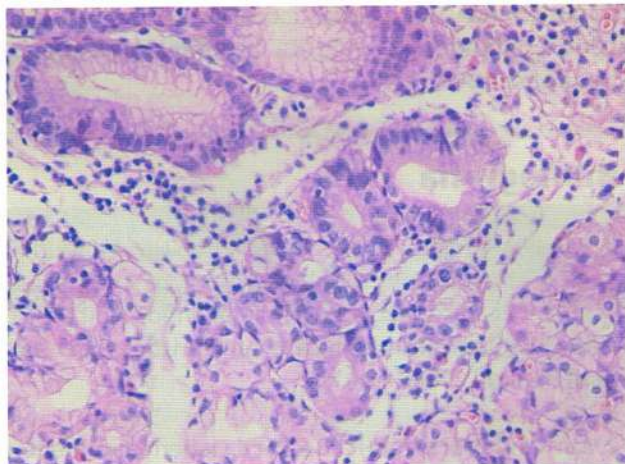


Fig. 4 - Glândulas fúndicas (metade superior) com algumas glândulas de Lieberkhun coexistentes (metade inferior) (H&E, ampliação original 100x).

(5), constituindo também achados de extrema raridade. Estão ainda descritas na literatura outras formas raras de heterotopia no recto, nomeadamente de tecido glandular salivar (6).

A forma de apresentação clínica mais frequente é a rectorragia, sendo a dor abdominal, o tenesmo e a diarreia achados significativamente menos frequentes (7). O diagnóstico é efectuado nos diferentes grupos etários, variando entre o 1º dia de vida (8) e os 51 anos (9) nos diferentes estudos publicados.

O aparecimento de complicações dependentes da heterotopia não é frequente estando, no entanto, já descrita a existência de fístula recto-vesical (10).

O potencial maligno da mucosa gástrica heterotópica foi inicialmente descrito em animais (11), havendo casos clínicos publicados de adenomas que surgem em heterotopia gástrica do recto (12) e de adenocarcinoma, que surge no contexto de heterotopia gástrica do esófago cervical (13). Foi também já descrita num doente idoso a associação de heterotopia gástrica e adenoma tubuloviloso do cólon, que foi tratado com polipectomia (14).

O tratamento desta patologia está dependente, predominantemente, da sintomatologia de base e da idade do doente. A utilização de antagonistas H2 (15) e de mesalazina pode ser considerada como um tratamento inicial, em crianças ou no contexto de heterotopia multifocal, numa tentativa de protelar uma maior invasividade terapêutica. No entanto, os resultados da terapêutica médica são, habitualmente, pouco satisfatórios sendo a ressecção cirúrgica ou endoscópica a abordagem preferencial.

Neste caso, não é possível assegurar a relação existente entre as rectorragias e a presença de heterotopia, uma vez que a lesão polipoide rectal não apresentava estigmas de hemorragia activa ou recente. No entanto, após a ressecção endoscópica de mucosa, a doente permaneceu assintomática durante o primeiro ano de seguimento. A ressecção endoscópica de mucosa parece assim ter, para além do valor diagnóstico, importância crescente como abordagem terapêutica no contexto de heterotopia gástrica no recto.

Bibliografia

1. Akbayir N, Alkim C, Erdem L, Sokmen HM, Sungun A, Basak T, Turgut S, Mungan Z. J Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus (inlet patch): endoscopic prevalence, histological and clinical characteristics. *Gastroenterol Hepatol* 2004;19:891-6.
2. von Rahden BH, Stein HJ, Becker K, Liebermann-Meffert D, Siewert JR. Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literature-review and proposal of a clinicopathologic classification. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:543-51.
3. De Angelis P, Trecca A, Francalanci P, Torroni F, Federici di Abriola G, Papadatou B, Cioffeta G. C., Dall'Oglio L. Heterotopic Gastric Mucosa of the Rectum. *Endoscopy* 2004;36:927.
4. Picard EJ, Picard JJ, Jorissen J, Jardon M. Heterotopic gastric mucosa in the epiglottis and rectum. *Am J Dig Dis* 1978;23:217-21.
5. Vallera DU, Dawson PJ, Path FR. Gastric heterotopia in the gallbladder. Case report and review of literature. *Pathol Res Pract* 1992;188:49-52.
6. Downs-Kelly E, Hoschar AP, Prayson RA. Salivary gland heterotopia in the rectum. *Ann Diagn Pathol* 2003;7:124-6.
7. Devereux CE, Devereux RG. Heterotopic gastric mucosa of the rectum with a review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:41-5.
8. Rich RH, Dehner LP, Hapke M, Leonard AS. Gastropancreatic heterotopia of the rectosigmoid colon. *Fall-darstellungen* 1978;24:76-80.
9. Wolff M. Heterotopic gastric epithelium in the rectum: a report of three new cases with a review of 87 cases of gastric heterotopia in the alimentary canal. *Am J Clin Pathol* 1971;55:604-16.
10. Kalani BP, Vaezzadeh K, Sieber WK. Gastric heterotopia in rectum complicated by rectovesical fistula. *Dig Dis Sci* 1983;28:378-80.
11. Panigrani D, Johnson NA, Wosu NJ. Adenocarcinoma arising from gastric heterotopia in the jejunal mucosa of a beagle dog. *Vet Pathol* 1994;31:278-80.
12. Vieth M, Kushima R, de Jonge JP, Borchard F, Oellig F, Stolte M. Adenoma with gastric differentiation (so-called pyloric gland adenoma) in a heterotopic gastric corpus mucosa in the rectum. *Virchows Arch* 2005;446:542-45.
13. Abe T, Hosokawa M, Kusumi T, Kusano M, Hokari K, Kagaya H, Watanabe A, Fujita M, Sasaki S. Adenocarcinoma arising from ectopic gastric mucosa in the cervical esophagus. *Am J Clin Oncol* 2004;27:644-5.
14. Cappell MS. Colonic tubulovillous adenoma associated with gastric heterotopia. *N J Med* 1995;92:512-5.
15. Murray FE, Lombard M, Dervan P, Fitzgerald RJ, Crowe J. Bleeding from multifocal heterotopic gastric mucosa in the colon controlled by an H2 antagonist. *Gut*. 1988;29:848-51.



OBSERVATÓRIO DA INTERNET

A Revista Portuguesa de Coloproctologia publica Artigos Originais, Artigos de Revisão, Estados da Arte, Casos Clínicos e Instantâneos Imagiológicos sobre todos os temas médicos e cirúrgicos da Coloproctologia. Nesta nova secção da Revista Portuguesa de Coloproctologia, pretendemos destacar alguns portais da Internet que poderão trazer informações úteis aos nossos leitores.



europcan society of coloproctology

O "site" em destaque neste número é o da "European Society of Coloproctology" (Sociedade Europeia de Coloproctologia) - www.escp.eu.com.

A "European Society of Coloproctology" (Sociedade Europeia de Coloproctologia) foi formada recentemente por fusão da "European Association of Coloproctology" e do "European Council of Coloproctology" e tem como objectivo desenvolver e promover a nível europeu os conhecimentos científicos e clínicos na área da Coloproctologia. A sua Presidência será anual, rodando entre três grandes regiões europeias; este, centro e oeste.

O "site" dedica largo espaço ao Primeiro Congresso Anual desta nova Sociedade Europeia, que se realizará em Lisboa entre 14 e 16 de Setembro de 2006 (antecedido de um curso prático pré-congresso dedicado à cirurgia do cancro do cólon). É possível também consultar os estatutos da Sociedade e outra informação de interesse.



ERRATA

Neste número procede-se à republicação integral do artigo "Abordagem Terapêutica do Polipo Maligno", um "Estado da Arte" da autoria do Dr. João Ramos de Deus, porque foi originalmente publicado (no Vol. 1 - Nº2 - Maio/Agosto de 2004) com alguns erros vários de texto e de legendagem de uma figura.



NORMAS DE PUBLICAÇÃO

A Revista Portuguesa de Coloproctologia publica Artigos Originais, Artigos de Revisão, Estados da Arte, Casos Clínicos e Instantâneos Imagiológicos sobre todos os temas médicos e cirúrgicos da Coloproctologia. Os manuscritos submetidos para publicação devem ser preparados de acordo com os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals - fifth edition 1997" elaborados pelo "International Committee of Medical Journal Editors". Os artigos aceites para publicação passarão a ser propriedade da Sociedade Portuguesa de Coloproctologia, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização do Corpo Editorial da Revista. A aceitação dos originais enviados para publicação será feita após apreciação por membros do Conselho Científico cujos pareceres serão sempre comunicados aos autores; estes disporão de um período de seis semanas para efectuar as eventuais modificações propostas.

Os manuscritos recebidos que não estejam de acordo com as normas definidas serão devolvidos aos autores sem serem apreciados pelo Conselho Científico.

Normas Gerais

Os originais, em Português ou Inglês, devem ser enviados, acompanhados da declaração de originalidade e da cedência dos direitos de propriedade, em suporte electrónico (disquete ou CD) e acompanhados de 3 cópias impressas para: Revista Portuguesa de Coloproctologia - R. Diogo de Silves, 4B - 1400-107 Lisboa.

Devem ser preparados, segundo a seguinte ordem, iniciando-se cada item numa página separada: 1. Página do título 2. Resumo 3. Introdução 4. Material e Métodos 5. Resultados 6. Discussão 7. Bibliografia 8. Legendas 9. Figuras 10. Quadros.

Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito. A numeração das referências bibliográficas, tabelas e quadros deve ser feita pela ordem de aparecimento no texto.

1. Página do Título

Deve conter:

1. Título - Deve ser conciso, não conter abreviaturas e não ultrapassar os 120 caracteres. Poderá englobar um subtítulo com um máximo de 45 caracteres.

2. Autores - A identificação dos autores deve ser feita com a(s) inicial(is) do(s) primeiro(s) nome(s) e com o apelido.

Deverá ser feita a identificação completa do serviço, departamento ou instituição onde o trabalho foi realizado.

3. Patrocínios - Deverão ser referidas todas as entidades que patrocinaram o trabalho.

4. Correspondência - Referir o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor a quem deve ser enviada a correspondência.

2. Resumo

Os resumos são redigidos em Português e Inglês, não devendo ultrapassar as 200 palavras no caso de trabalhos originais e as 120 se se tratar de caso clínico. Devem ser organizados segundo os seguintes itens: Introdução, Objectivos, Material e Métodos, Resultados e Conclusões. Não devem conter abreviações, referências ou notas em rodapé.

3. Texto

Não deve ultrapassar as 12 páginas nos artigos originais e as 6 páginas nos casos clínicos. Deve incluir referência a aprovação da Comissão de Ética da Instituição e aos métodos estatísticos utilizados. Todos os fármacos devem ser referidos pelo seu nome genérico, sendo eventuais referências a nomes comerciais, acompanhadas do nome, cidade e país do fabricante, feitas em rodapé.

As abreviaturas, que são desaconselhadas, devem ser especificadas na sua primeira utilização. Os parâmetros utilizados devem ser expressos em Unidades Internacionais, com indicação dos valores normais. A identificação das figuras deverá ser feita em numeração árabe, e a dos quadros em numeração romana.

4. Bibliografia

Deve ser referenciada em numeração árabe, por ordem de aparecimento no texto.

Nos artigos originais ou de revisão não há limite pré-estabelecido de referências.

Nos casos clínicos não devem ultrapassar as 15. As referências de comunicações pessoais e de dados não publicados serão feitas directamente no texto, não sendo numeradas. Deverão ser feitas utilizando as abreviaturas do Index Medicus.

Revistas: relação de todos os autores se não ultrapassar os seis ou dos seis primeiros seguido de et al, título do artigo e identificação da revista (nome, ano, volume e páginas). Exemplo: Johnson CD, Ahlquist DA. Computed

tomography colonography (virtual colonoscopy): a new method for colorectal screening. Gut 1997; 112: 24-8.

Livros: Nome(s) do(s) autor(es), título, cidade e nome da editora, ano de publicação e página. Exemplo: Sherlock S. Diseases of the liver and biliary system. 9th edition. London: Blackwell Scientific Publications; 1989. p. 145.

Artigos em livro: Nome(s) e iniciais do(s) autor(es) do artigo (ou capítulo); título ou número do artigo ou capítulo, nomes e iniciais dos editores, título do livro, cidade e nome da casa editora, número de edição, ano de publicação, primeira e última páginas do artigo. Exemplo: Hotz J, Goebell H. Epidemiology and pathogenesis of gastric carcinoma. In: Hotz J, Meyer H-J, Schmoll H-J, eds. Gastric carcinoma. Classification, diagnosis and therapy. 1st edition. New York: Springer-Verlag; 1989. p. 3-15.

5. Legendas

Devem ser dactilografadas a dois espaços em folhas separadas e numeradas em sequência. As legendas devem ser numeradas em algarismos árabes pela sequência da citação no texto, e fornecerem a informação suficiente para permitir a interpretação da figura sem necessidade de consulta do texto.

6. Figuras

Todas as figuras e fotografias devem ser enviadas em triplicado. A sua identificação será feita através do número

e do título da figura e das iniciais do primeiro autor escritos num autocolante colocado no verso, que deverá ainda conter sinalização clara da sua parte superior. As letras e símbolos que apareçam nas figuras não poderão ser manuscritas (utilizar de preferência símbolos/letras decalcadas), devendo ser legíveis após eventual diminuição das dimensões da figura. O número máximo de figuras e quadros será de 8 para os artigos originais e de 5 para os casos clínicos. As fotografias a cores devem ser enviadas impressas em papel; em alternativa, poderão ser enviadas em suporte electrónico, desde que digitalizadas em alta definição.

7. Quadros

Devem ser enviados em folhas separadas, dactilografados a 2 espaços, identificados com o número de aparecimento no texto (algarismos romanos) e com um título informativo na parte superior. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas (abreviaturas, significado estatístico, etc).

8. Revisão

As provas tipográficas serão revistas pelos autores. Será claramente especificado o prazo para devolução das provas revistas. O não cumprimento do prazo implica a aceitação pelos autores da revisão das provas efectuada pelos serviços da Revista.

..