



Análise da frequência da colonoscopia no follow-up pós-operatório do câncer colorretal

Eduardo Fernandes Portes¹; José Diniz Pinto Bravo Filho¹; Pedro Henrique Santos Fialho¹; Caio Miranda Oliveira¹; Débora Simas Portes¹; Rafael Angelo Pinto de Souza¹; Paulo Vitor Perminio Carvalho¹; Marcelo Betim Paes Leme¹

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.

jdinizbravo@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3955-3449>

<https://orcid.org/0000-0003-1114-2656>

<https://orcid.org/0000-0003-2560-273X>

<https://orcid.org/0000-0003-3495-389X>

<https://orcid.org/0000-0002-0757-5646>

<https://orcid.org/0000-0002-8445-0345>

<https://orcid.org/0000-0001-6492-0269>

<https://orcid.org/0000-0002-7458-7567>

Resumo: O câncer colorretal é o terceiro câncer mais diagnosticado do mundo e seus protocolos de acompanhamento pós-operatório (ou “follow-up”) diferem entre as principais sociedades e grupos de especialistas, variando em um gradiente entre o acompanhamento pós-operatório padrão e o intensivo, que se caracteriza por uma alta frequência das avaliações. Nesse contexto, o objetivo desse estudo é avaliar se existem, na literatura médica atual, evidências que corroborem qual frequência de acompanhamento por meio de colonoscopia é a mais eficaz para casos de pós-operatório do câncer colorretal. Para tanto, foi feita uma seleção de artigos nas bases de dados do National Center for Biotechnology Information (NCBI) e do PubMed com a inclusão de estudos que abordavam a relação do câncer colorretal com o *follow-up* pós-operatório e principalmente com a frequência do exame de colonoscopia no *follow-up* pós-operatório. Concluímos que os estudos indicam um provável benefício da adoção de uma maior frequência do exame de colonoscopia, que acarretam detecção precoce de recidivas e aumento das taxas de sobrevida. Porém, apesar dos resultados serem qualitativamente positivos, não foi possível afirmar com certeza se é válida a adoção de uma menor ou maior frequência de follow-up visto que os resultados em números foram pequenos, sendo assim, são necessárias mais pesquisas futuramente a fim de elucidar o tema.

Palavras-chave: Colorectal, Cancer. Follow-up. Colonoscopy. Surveillance. Curative Surgery.



INTRODUÇÃO

O câncer colorretal considerado raro em 1950, com o passar das décadas, torna-se predominante nos países ocidentais e atualmente é responsável por 10% do total de mortes relacionadas ao câncer. As razões que explicam esse aumento na incidência do adenocarcinoma colorretal são a maior expectativa de vida da população, os maus hábitos alimentares, o tabagismo, a baixa prática de atividades físicas e a obesidade. (KUIPERS et al., 2015)

Nesse contexto, a microbiota intestinal também tem papel de grande relevância. As situações de disbiose podem induzir a carcinogênese do cólon por um mecanismo crônico de inflamação. Entre as bactérias envolvidas nesse processo se destacam: *Fusobacterium* spp, *Bacterioides fragilis* e a *Escherichia coli* enteropatogênica. Por fim, o câncer colorretal é causado por mutações que têm como base os oncogenes, os genes supressores de tumor e os genes relacionados com o mecanismo de reparo do DNA. (MÁRMOL et al., 2017)

Em números totais, excluindo os cânceres de pele, o câncer colorretal é o terceiro câncer mais diagnosticado. Nos homens, ele é o terceiro câncer mais comum e nas mulheres é o segundo. Em 2018, houve notificação de 1,8 milhões de novos casos, e a tendência é que esse número aumente para os anos seguintes. A cirurgia de ressecção total do tumor continua sendo a melhor opção de tratamento de pacientes não metastáticos, porém, a estratégia de acompanhamento mais adequada depois de realizada a cirurgia ainda permanece incerta. (ZHAO et al., 2019)

Dois terços dos pacientes diagnosticados com câncer colorretal apresentam tumores nos estágios II e III, e a maioria deles realizam cirurgia de caráter curativo tornando-se elegíveis para o protocolo de acompanhamento subsequente. Na maioria dos países, os pacientes são submetidos aos protocolos de acompanhamento pós-operatório para detectar recidivas do câncer. No entanto, a questão de qual intervalo de acompanhamento é mais apropriado ainda gera dúvidas e debates, assim, vários países usam estratégias variadas. (WILLE-JØRGENSEN et al., 2018)

O câncer colorretal, mesmo quando tratado com intenção curativa, pode apresentar taxas de recidiva na ordem de 12% para estágio II e de 33% para estágio III, ambos em até 5 anos após a cirurgia. Sabe-se ainda da possibilidade de



desenvolvimento de novos tumores, tumores metacrônicos, que ocorrem em 3% dos casos operados. (GODHI et al., 2017)

Ao se realizar, no acompanhamento pós-operatório, exames de colonoscopia em maior frequência, pode-se supor teoricamente uma maior eficácia na detecção precoce das recidivas ou de tumores metacrônicos, o que poderia ter impacto na sobrevida desses pacientes. Isso, entretanto não é um consenso e existem dúvidas se um acompanhamento com menores intervalos de tempo asseguraria melhores resultados.

Dessa forma, como a colonoscopia é um método invasivo, com alto custo, com desconforto para o paciente e que implica em estratégias difíceis de serem implementadas nos serviços públicos de saúde e também por existir dúvida em se determinar o melhor intervalo dos exames no período pós-operatório, é pertinente a busca dessa evidencia na literatura médica.

A maioria das recidivas, após a cirurgia curativa do câncer colorretal, se desenvolvem nos dois primeiros anos, sendo que 90% delas ocorrem em até 5 anos. É relevante ressaltar que 40% dos pacientes com estágio II e III vão desenvolver recidivas. Portanto, o acompanhamento representa uma importante forma de cuidado do paciente operado de câncer colorretal, por ser capaz de detectar precocemente recidivas curáveis. Entretanto os protocolos de acompanhamento pós-operatório não têm bem definida as diretrizes sobre o tipo e a frequência dos exames que devem ser realizados. (GODHI et al., 2017)

Os protocolos de acompanhamento pós-operatório diferem entre as principais sociedades e grupos de especialistas, variando entre o acompanhamento pós-operatório padrão e o intensivo.

O objetivo deste estudo é avaliar na literatura se existem evidências para escolha do intervalo de exames de colonoscopia no acompanhamento de pacientes submetidos à cirurgia curativa do câncer colorretal.

METODOLOGIA

Para realizar a análise da literatura foi feita uma revisão baseada em publicações que abordassem especificamente o tema estudado: frequência da colonoscopia no acompanhamento pós-operatório de pacientes operados de câncer



colorretal. Os artigos utilizados foram selecionados com base nos bancos de dados do National Center for Biotechnology Information (NCBI) e, principalmente, do PubMed. Foram utilizados os termos de indexação ou descritores: “colorectal cancer”, “colonoscopy”, “follow-up”, “surveillance” e “curative surgery”. Os critérios de inclusão foram artigos que possuíam os termos de indexação ou descritores buscados e que mostravam alguma relação com o câncer colorretal, com o follow-up pós-operatório e principalmente com a frequência do exame de colonoscopia no follow-up pós-operatório. Os critérios de exclusão foram artigos que não conseguiram entrar no critério de inclusão ou que mostraram um baixo ou até inexistente uso e discussão do exame de colonoscopia e da sua frequência no follow-up pós-operatório do câncer colorretal. Os dados obtidos foram analisados para a revisão da literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A escolha do protocolo pós-operatório de pacientes com câncer colorretal ainda é indefinido (GODHI et al., 2017), variando entre o protocolo padrão e o protocolo intensivo, e mesmo assim ainda podem sofrer alterações específicas, pois não foi definido qual é o melhor para o paciente. E como o ponto principal deste estudo é a frequência da colonoscopia no follow-up pós-operatório do câncer colorretal, ela só está presente no protocolo intensivo e no protocolo padrão só realizada se houver alguma anormalidade na história e no exame físico ou nas investigações sanguíneas (SCHOEMAKER et al., 1998). Além disso, poucos estudos se referiram à frequência da colonoscopia especificamente.

Schoemaker et al. (1998) definem em seu trabalho que o padrão consiste basicamente em hemograma, teste de função hepática, dosagem do antígeno carcinoembriogênico (CEA) e pesquisa de sangue oculto nas fezes, a cada 3 meses durante 2 anos e posteriormente a cada 6 meses até os 5 anos. Nesse modelo de protocolo, a realização de colonoscopia e tomografia computadorizada ocorre somente se houver alguma anormalidade na história e no exame físico ou nas investigações sanguíneas. Já o protocolo de acompanhamento pós-operatório intensivo, associa ao acompanhamento padrão exames de tomografia computadorizada do abdome, raio-x de tórax e colonoscopia anualmente. Esses autores avaliaram 325 pacientes randomizados entre protocolo padrão e protocolo intensivo. Dentre os exames que foram adicionados ao protocolo intensivo:



colonoscopia detectou 8 tumores e entre esses apenas 1 era ressecável. Dessa forma, os autores concluíram que o acompanhamento padrão era tão eficaz quanto o intensivo e que a colonoscopia deveria ser realizada somente 5 anos após a cirurgia.

Rosati et al. (2016) apresentam em seus estudos os resultados do GILDA trial (Gruppo Italiano Lavoro per la Diagnosi Antecipata) que foi o primeiro estudo clínico randomizado multi-institucional com poder suficiente para detectar algum benefício de sobrevida entre o follow-up pós-operatório menos intensivo e o follow-up pós-operatório mais intensivo do câncer colorretal. O GILDA trial foi realizado entre 1998 e 2006 com 1242 pacientes em 41 centros de 3 países diferentes (1199 pacientes na Itália, 41 pacientes na Espanha e 2 pacientes nos Estados Unidos). Os pacientes foram divididos entre o follow-up pós-operatório menos intensivo (613 pacientes) e o follow-up pós-operatório mais intensivo (615 pacientes), diferentes principalmente na frequência da colonoscopia, que foi realizada no primeiro e no terceiro ano após a cirurgia no follow-up pós-operatório menos intensivo e realizada anualmente nos 5 anos após a cirurgia no follow-up pós-operatório mais intensivo. No final do GILDA trial foi concluído que o follow-up pós-operatório mais intensivo foi capaz de diagnosticar recidivas de câncer colorretal com 5.9 meses antecedência, mas não foi capaz de oferecer algum benefício na sobrevida.

Pita-Fernandez et al. (2015) realizaram uma revisão sistemática e uma metanálise, elegendo 8 estudos de acompanhamento pós-operatório de câncer colorretal por colonoscopia, 4 estudos comparando a frequência da colonoscopia e 4 estudos comparando a realização ou não de colonoscopia regular. Os resultados demonstraram que o acompanhamento pós-operatório com colonoscopia, assim como uma maior frequência de colonoscopia está associada a um aumento das taxas de sobrevida.

Wang et al. (2009) realizaram um estudo clínico randomizado no Hospital Escola da Universidade de Sun Yat-sen com 326 pacientes submetidos à cirurgia curativa de câncer colorretal. Esses pacientes foram divididos em 2 grupos com estratégias diferentes de colonoscopia no acompanhamento pós-operatório. O primeiro grupo com 165 pacientes foi submetido ao programa intensivo de colonoscopias, com exames realizados em intervalos de 3 meses durante 1 ano, em intervalos de 6 meses durante 2 anos e posteriormente com intervalos de 1 ano. O



segundo grupo com 161 pacientes foi submetido à colonoscopias de rotina, realizadas com 6 meses, 30 meses e 60 meses. O resultado foi que a taxa de sobrevivência de 5 anos do grupo de colonoscopia intensiva foi de 77% e a do grupo de colonoscopia rotineira foi de 73%; a detecção de recidivas pós-operatórias aconteceu em ambos os grupos, o grupo de colonoscopia intensiva apresentou recidiva em 13 pacientes (8,1%) e o grupo de colonoscopia de rotina apresentou recidiva em 18 pacientes (11,4%). Dentre as recidivas detectadas, o grupo de colonoscopia intensiva apresentou maior número de formas assintomáticas, supostamente mais pacientes operados com caráter curativo e maior expectativa de sobrevida.

Apesar da indefinição entre a escolha dos protocolos (GODHI et al., 2017), os estudos de Rosati et al., Pita-Fernandez et al. e de Wang et al. foram bem divididos entre o rumo dos protocolos dos pacientes estudados e as diferentes frequências de colonoscopia.

Nos estudos revisados, as diferentes frequências de exames de colonoscopia no acompanhamento pós-operatório de pacientes com câncer colorretal e suas consequências foram o ponto principal. Pita-Fernandez et al. e Wang et al. verificaram um aumento nas taxas de sobrevida entre os pacientes submetidos a exames de colonoscopia mais frequentes. Porém, no estudo de Pita-Fernandez et al. não foi informado especificamente os reais valores de aumento nas taxas de sobrevida desses pacientes e no estudo de Wang et al., o aumento nas taxas de sobrevida foi de apenas 4%. Entretanto no estudo de Rosati et al., o GILDA trial, não verificaram algum benefício na sobrevida com uma maior frequência do exame de colonoscopia no follow-up pós-operatório, apresentando apenas benefício na detecção de recidivas que foram detectadas com 5.9 meses de antecedência se comparadas a uma menor frequência do exame de colonoscopia. Isto foi verificado também no estudo de Wang et al., que apresentou uma pequena melhora nas taxas de detecção de recidiva, que corresponderam em apenas 3,3% dos pacientes que foram submetidos a exames de colonoscopia mais frequentes.

Os resultados dos estudos de Rosati et al., Pita-Fernandez et al. e de Wang et al. foram positivos em alguns aspectos. Entretanto Rosati et al., concluem apenas benefício na detecção de recidivas; Pita-Fernandez et al. afirmam que o acompanhamento pós-operatório com colonoscopia, assim como uma maior



frequência de colonoscopias está associado a um aumento das taxas de sobrevida; e Wang et al. expressam pequenos resultados de melhora na sobrevida dos pacientes e de detecção nas taxas de recidiva.

CONCLUSÕES

A análise dos artigos evidencia que as taxas de sobrevida aumentaram ligeiramente em pacientes que adotaram exames de colonoscopia com maior frequência, além da melhora nas detecções de recidivas. Entretanto, permanece indefinida a melhor frequência para se realizar colonoscopia no follow-up pós-operatório do câncer colorretal, já que os resultados numéricos que corroborariam para a distinção quantitativa dentre as possibilidades de acompanhamento são pequenos. Não obstante, outro fator importante que não foi encontrado na análise deste estudo é a diferença entre os custos do exame de acompanhamento, que deve ser levado em conta para medir a relação custo e benefício.

Dessa forma, concluímos que a adoção de uma maior frequência do exame de colonoscopia follow-up pós-operatório do câncer colorretal é potencialmente benéfica, porém são necessários mais estudos específicos para elucidar melhor os principais pontos de interesse, visto que são poucos os estudos disponíveis na literatura que objetivaram avaliar e comparar as frequências da colonoscopia no follow-up pós-operatório do câncer colorretal e suas possíveis vantagens e desvantagens.

REFERÊNCIAS

GODHI, S. et al. Colorectal cancer: Postoperative follow-up and surveillance. **The Indian journal of surgery**, v. 79, n. 3, p. 234–237, 2017.

KUIPERS, E. J. et al. Colorectal cancer. **Nature reviews. Disease primers**, v. 1, n. 1, p. 15065, 2015.

MÁRMOL, I. et al. Colorectal carcinoma: A general overview and future perspectives in colorectal cancer. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 1, p. 197, 2017.

OSTERMAN, E.; GLIMELIUS, B. Recurrence risk after up-to-date colon cancer staging, surgery, and pathology: Analysis of the entire Swedish population: Analysis of the entire Swedish population. **Diseases of the colon and rectum**, v. 61, n. 9, p. 1016–1025, 2018.



PITA-FERNÁNDEZ, S. et al. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis. **Annals of oncology**, v. 26, n. 4, p. 644–656, 2015.

ROSATI, G. et al. A randomized trial of intensive versus minimal surveillance of patients with resected Dukes B2-C colorectal carcinoma. **Annals of oncology**, v. 27, n. 2, p. 274–280, 2016.

SCHOEMAKER, D. et al. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. **Gastroenterology**, v. 114, n. 1, p. 7–14, 1998.

WANG, T. et al. The role of postoperative colonoscopic surveillance after radical surgery for colorectal cancer: a prospective, randomized clinical study. **Gastrointestinal endoscopy**, v. 69, n. 3 Pt 2, p. 609–615, 2009.

WILLE-JØRGENSEN, P. et al. Effect of more vs less frequent follow-up testing on overall and colorectal cancer-specific mortality in patients with stage II or III colorectal cancer: The COLOFOL randomized clinical trial. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 319, n. 20, p. 2095–2103, 2018.

ZHAO, Y. et al. Intensive follow-up strategies after radical surgery for nonmetastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **PloS one**, v. 14, n. 7, p. e0220533, 2019.