

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

ANDRÉ ARAÚJO DE MEDEIROS SILVA

**ESTUDO DA APRESENTAÇÃO CLÍNICA, DO ESTADIO PATOLÓGICO E
DOS RESULTADOS ONCOLÓGICOS DO CÂNCER COLORRETAL NO
ADULTO JOVEM**

BRASÍLIA – DF

2023

ANDRÉ ARAÚJO DE MEDEIROS SILVA

**ESTUDO DA APRESENTAÇÃO CLÍNICA, DO ESTADIO PATOLÓGICO E
DOS RESULTADOS ONCOLÓGICOS DO CÂNCER COLORRETAL NO
ADULTO JOVEM**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas da Faculdade de
Medicina da Universidade de Brasília
como requisito parcial à obtenção do
grau de Mestre.

Área de concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. João Batista de
Sousa

BRASÍLIA – DF

2023

Autorizo a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de ensino, estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

AS586e	Araújo de Medeiros Silva, André Estudo da apresentação clínica, do estágio patológico e dos resultados oncológicos do câncer colorretal no adulto jovem / André Araújo de Medeiros Silva; orientador João Batista de Sousa. -- Brasília, 2023. 74 p. Dissertação(Mestrado em Ciências Médicas) -- Universidade de Brasília, 2023. 1. Câncer colorretal. 2. Câncer no adulto jovem. 3. Adultos abaixo dos 50 anos. 4. Tratamento oncológico. 5. Resultados oncológicos. I. de Sousa, João Batista, orient. II. Título.
--------	---

DEDICATÓRIA

À minha esposa Raquel Beviláqua Matias da Paz Medeiros Silva, pela compreensão, apoio, suporte e cumplicidade em todas as etapas deste projeto, sem sua presença e amor nada disso seria possível.

Aos meus filhos, Felipe Beviláqua Paz de Medeiros Silva e Catarina Beviláqua Paz de Medeiros Silva, força motriz e fonte de amor incondicional.

Aos meus pais, João Bosco Medeiros de Albuquerque Silva e Gracinete Araújo de Medeiros Silva, responsáveis por moldarem meu caráter e viverem sua vida em função dos filhos.

Às minhas irmãs, *in memoriam* Luciana Araújo de Medeiros Silva e Larissa Araújo de Medeiros Silva, sempre incentivadoras e parceiras.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial ao meu orientador, Professor Doutor João Batista de Sousa, por todo apoio, paciência, ensinamentos e por ter acreditado em mim para elaboração deste projeto. A amizade forjada durante esta jornada foi primordial para meu crescimento acadêmico.

Ao Professor Doutor Eduardo Freitas da Silva pela dedicação na realização da análise estatística.

Aos acadêmicos do programa de iniciação científica da Universidade de Brasília, orientados pelo Professor Doutor João Batista de Sousa, pelo auxílio na coleta de dados.

Ao Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário de Brasília por ter permitido ceder o espaço e dados para elaboração do trabalho.

Ao Programa de Pós-graduação da Universidade de Brasília pelo privilégio de fazer parte do programa de pós-graduação promovendo evolução em minha formação acadêmica.

EPÍGRAFE

E o futuro é uma astronave
que tentamos pilotar
Não tem tempo, nem piedade
Nem tem hora de chegar
Sem pedir licença, muda a nossa
vida
E depois convida a rir ou chorar

Toquinho - Aquarela

RESUMO

Introdução: O câncer colorretal é a segunda neoplasia maligna mais frequente e mortal no mundo. Nas últimas décadas a incidência de câncer colorretal tem aumentado progressivamente nos pacientes jovens. Análises anteriores mostraram que o câncer colorretal nesta faixa etária tem pior prognóstico devido a características de estágios mais avançados e maior agressividade no momento do diagnóstico. No entanto, essas observações não são uniformes no mundo.

Objetivo: Avaliar o efeito da idade na apresentação clínica, no estadiamento patológico e nos resultados oncológicos do câncer colorretal. **Métodos:** Foram observados 434 participantes com adenocarcinoma colorretal. A amostra foi categorizada em dois grupos de acordo com a idade. O grupo jovem (idade < 50 anos) foi composto por 78 pacientes, e o grupo de adultos não jovens (idade ≥ 50 anos) por 356 pacientes. Variáveis clínicas (sangramento, alteração de hábito intestinal, perda de peso e dor abdominal), intervalo de tempo entre início dos sintomas e o diagnóstico (ITSD), estágio patológico, mortalidade operatória e sobrevida global e livre de doença foram comparados entre os grupos.

Resultados: Não houve diferença entre os grupos < 50 anos e ≥ 50 anos quanto à apresentação clínica, com taxas semelhantes de perda ponderal (48,33% vs. 47,04%, $p = 0,8550$), de alteração do hábito intestinal (43,33% vs 50,17%, $p = 0,3350$), de sangramento (61,67% vs. 51,92%, $p = 0,1684$) e de dor abdominal (53,33% vs 50,52%, $p = 0,6920$). Não foi evidenciado diferença no ITSD entre os grupos, apresentando razão de prevalência (RP) não ajustada de 0,92 (0,69; 1,23, $p = 0,5857$) e ajustada (índice de massa corpórea e idade) de 0,92 (0,69; 1,23, $p = 0,5871$). O seguimento médio em meses foi de $35,59 \pm 16,27$. A idade foi fator independente para maior tempo de internação hospitalar em indivíduos ≥ 50 anos [RP = 0,11 (IC 95%: 0,01; 0,21), $p = 0,0336$]. Indivíduos < 50 anos apresentaram mais tipo histológico indiferenciado em comparação com ≥ 50 anos [RP= 2,38 (IC 95%: 1,18; 4,78; $p = 0,0147$)]. Não houve outras diferenças na apresentação cirúrgica e no estadiamento patológico. A aplicação de análise multivariada não mostrou influência da idade sobre a sobrevida global ($p = 0,0801$; HR = 2,26; IC 95% 0,91; 5,63) e livre de doença ($p = 0,6347$; HR = 1,14; IC 95% 0,67; 1,95). **Conclusão:** A idade < 50 anos não influenciou na

apresentação clínica, no estadió patológico nem na sobrevida global e livre de doença. Indivíduos jovens apresentaram maior frequência de tumores indiferenciados.

Descritores: câncer, câncer colorretal, câncer no adulto jovem, adultos abaixo dos 50 anos, tratamento oncológico, resultados oncológicos.

ABSTRACT

Background: Colorectal cancer is the second most common and deadly malignancy in the world. In recent decades, the incidence of colorectal cancer has progressively increased among young patients. Previous analyzes have shown that colorectal cancer in this age group has a worse prognosis due to characteristics of more advanced stages and greater aggressiveness at the time of diagnosis. However, these observations are not uniform on different world regions. **Objective:** To evaluate the effect of age on clinical presentation, pathological stage and oncological outcomes of colorectal cancer. **Methods:** 434 participants with colorectal adenocarcinoma were observed. The sample was categorized into two groups according to age. The young group (age < 50 years) consisted of 78 patients, and the older group (age \geq 50 years) consisted of 356 patients. Clinical variables (bleeding, change in bowel habits, weight loss and abdominal pain), time interval between onset of symptoms and diagnosis (TISD), pathological stage, operative mortality and overall and disease-free survival were compared between the groups. **Results:** There was no difference between the groups < 50 years and > 50 years regarding clinical presentation, with similar rates of weight loss (48.33% vs 47.04%, $p = 0.8550$), change in bowel habits (43.33% vs 50.17%, $p = 0.3350$), bleeding (61.67% vs 51.92%, $p = 0.1684$) and abdominal pain (53.33% vs 50.52 %, $p = 0.6920$). There was no evidence of difference in TISD between the groups, with an crude prevalence ratio (PR) of 0.92 (0.69; 1.23, $p = 0,5857$) and adjusted (body mass index and age) of 0.92 (0.69; 1.23, $p = 0,5871$). The mean follow-up in months was 35.59 ± 16.27 . Age was an independent factor for longer hospital stays in patients \geq 50 years old [PR = 0.11 (95% CI: 0.01; 0.21), $p = 0.0336$]. Individuals < 50 years old had more undifferentiated tumors compared to \geq 50 years old [PR= 2.38 (95% CI: 1.18; 4.78; $p = 0.0147$)]. There were no other differences in surgical and pathological stage. The application of multivariate analysis showed no influence of age on overall survival ($p = 0.0801$; HR = 2.26; 95% CI 0.91; 5.63) and disease-free survival ($p = 0.6347$; HR = 1.14; 95% CI 0.67; 1.95). **Conclusion:** Age < 50 years did not influence clinical presentation, pathological stage or overall disease-free survival. Young individuals had a higher frequency of undifferentiated tumors.

Descriptors: cancer, colorectal cancer, cancer in young adults, adults under 50 years of age, oncological treatment, oncological results.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Prevalência do câncer no mundo em 5 anos, excluindo tumores de pele não melanoma – fonte: <i>World Health Organization</i>	20
Figura 2:	Incidência e mortalidade do CCR, segundo regiões, taxas estimadas e padronizadas por idade (mundo) por 100.000 – fonte: <i>World Health Organization</i>	21
Figura 3:	Incidência e mortalidade do câncer de cólon, segundo regiões, taxas estimadas e padronizadas por idade (mundo) por 100.000 – fonte: <i>World Health Organization</i>	22
Figura 4:	Incidência e mortalidade do câncer de reto, segundo regiões, taxas estimadas e padronizadas por idade (mundo) por 100.000 – fonte: <i>World Health Organization</i>	23
Figura 5:	Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2020, segundo unidade da federação (neoplasia maligna do cólon e reto) – fonte INCA.....	24
Figura 6:	Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo unidade da federação (neoplasia maligna do cólon e reto) – fonte INCA.....	24
Figura 7:	Curva de incidência ao longo de décadas de câncer colorretal em indivíduos < 50 anos nos Estados Unidos da América – fonte: <i>World Health Organization</i>	29
Figura 8:	Curva de incidência ao longo de décadas de câncer colorretal em indivíduos \geq 50 anos nos Estados Unidos da América – fonte: <i>World Health Organization</i>	29
Figura 9:	Aplicação de critérios de inclusão e exclusão.....	40
Figura 10:	Distribuição percentual dos grupos etários < 50 anos e \geq 50 anos.....	41
Figura 11:	Distribuição por sexo nas diferentes faixas etárias.....	41
Figura 12:	Distribuição por sexo nos grupos etários < 50 anos, \geq 50 anos e total.....	42
Figura 13:	Distribuição dos indivíduos nos grupos etários em dois momentos.....	42

Figura 14:	Gráfico de análise Kaplan-Meier para sobrevida global.....	52
Figura 15:	Gráfico de análise Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Dados clínicos e demográficos para os dois grupos de pacientes (< 50 anos e \geq 50 anos)43
Tabela 2:	Idade do indivíduo mais jovem e mais velho e número de indivíduos por grupos etários de 5 anos com distribuição por sexo.....44
Tabela 3:	Localização do tumor colorretal nos dois grupos de pacientes (< 50 anos e \geq 50 anos).....44
Tabela 4:	Classificação da ASA não agrupado para os dois grupos de pacientes (< 50 anos e \geq 50 anos).....44
Tabela 5:	Frequência de sinais, sintomas e intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico (ITSD) para os dois grupos de pacientes (< 50 anos e \geq 50 anos).....45
Tabela 6:	Razões de prevalências bruta e ajustada conforme modelo de regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de 95% de confiança, para idade e desfechos de apresentação clínica.....46
Tabela 7:	Resultados perioperatórios quanto a via de acesso cirúrgico, ocorrência de conversão, reoperação, internação em unidade de terapia intensiva (UTI), mortalidade operatória e a média de tempo de internação hospitalar entre os dois grupos (< 50 anos e \geq 50 anos).....47
Tabela 8:	Razões de prevalências bruta e ajustada conforme modelo de regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança, para idade e desfechos clínicos e cirúrgicos.....47
Tabela 9:	Ocorrência de recidiva / metástase, estágio T, estágio N, invasão angiolinfática, invasão perineural, estadiamento, tipo histológico e quantidade de linfonodos isolados nos dois grupos de pacientes (< 50 anos e \geq 50 anos).....48
Tabela 10:	Estadiamento patológico não agrupado para os dois grupos (< 50 anos e \geq 50 anos).....49

Tabela 11:	Razões de prevalências bruta e ajustada conforme modelo de regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança, para idade e desfechos de estadiamento patológico.....	49
Tabela 12:	Ajuste do modelo de regressão de Cox para sobrevida global, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas.....	51
Tabela 13:	Ajuste do modelo de regressão de Cox para sobrevida livre de doença, por variáveis demográficas e clínicas selecionada.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
APC	Adenomatosis polyposis coli
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
CEA	Antígeno carcinoembrionário
CCR	Câncer colorretal
CPG	Dinucleotídeo Citosina-Guanina
DC	Doença de Crohn
DCC	<i>Deletes in colorectal carcinoma</i>
DII	Doença inflamatória intestinal
DM	Diabetes Melito
DNA	Ácido desoxirribonucleico
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
hMLH1	<i>Humam mutL homologue 1</i>
hMLH2	<i>Humam mutL homologue 2</i>
hMSH6	<i>Humam mutS homologue 6</i>
hPMS2	<i>Humam post meiotic segregation increased 2</i>
HR	Razões de risco
IC	Intervalo de confiança
IDH	índice de desenvolvimento humano
IMC	Índice de massa corpórea
ITSD	Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e sinais e o diagnóstico
KRAS	Oncogene homólogo do vírus Sarcoma de rato Kristen
MPA	Mudança percentual anual
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
RCU	Retocolite Ulcerativa

RP	Razão de prevalência
RR	Risco relativo
SMAD4	<i>SMAD family member 4</i>
TP 53	<i>Tumor protein 53</i>
UICC	<i>Internatinal Union Against Cancer</i>
UTI	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. OBJETIVOS	31
2.1. Objetivo Geral	31
2.2. Objetivos Específicos	31
3. PACIENTES E MÉTODO	32
3.1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	32
3.2. População estudada	32
3.3. Critérios de inclusão	33
3.4. Critérios de exclusão	33
3.5. Variáveis coletadas	33
3.6. Sintomas e sinais clínicos	34
3.7. Avaliação clínica e estadiamento clínico	34
3.8. Estágio clínico e patológico	35
3.9. Resultados oncológicos	35
3.10. Apresentação clínica	36
3.11. Estadiamento patológico	37
3.12. Localização dos tumores no intestino grosso	37
3.13. Tratamento cirúrgico	37
3.14. Análise estatística	38
4. RESULTADOS	40
4.1. Dados demográficos	40
4.2. Apresentação de sinais e sintomas	45
4.3. Perioperatório e pós-operatório	46
4.4. Estadiamento patológico	48
4.5. Sobrevida global	50
4.6. Sobrevida livre de doença	53
5. DISCUSSÃO	56

6. CONCLUSÃO	61
7. REFERÊNCIAS	62
8. ANEXOS	71
Anexo A: Estadiamento TNM (tumor/linfonodo/metástase)	71
Anexo B: Classificação do tumor primário	72
Anexo C: Classificação dos linfonodos regionais	72
Anexo D: Classificação de metástases a distância	72
Anexo E: Classificação de <i>American Society Anesthesiologists (ASA)</i>	73
Anexo F: Parecer cossubstanciado do CEP	74

1. INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é definido como a neoplasia maligna que acomete as regiões do cólon e reto. Existe uma grande variedade histológica como linfomas, tumores mesenquimais, hamartomas, sarcomas, neoplasias neuroendócrinas, sarcomas, melanoma, sendo o adenocarcinoma a forma mais comum, representando aproximadamente 95% dos casos (1–4) .

Diversos estudos foram realizados no intuito de traçar uma avaliação histórica da doença. Investigações arqueológicas identificaram a presença de câncer de reto em uma múmia egípcia, datada do período Ptolomaico (5,6), tratando-se da primeira evidência da doença em nossa espécie. Em 1885, Aldred Warthin iniciou seu estudo em uma família acometida por múltiplas neoplasias malignas, incluindo cólon. Tal caso foi identificado como a primeira descrição de uma síndrome hereditária familiar de câncer colorretal. A análise retrospectiva dessa família demonstrou que as características condiziam com a condição hereditária Síndrome de Lynch, descrita por Henry Lynch em 1967 (7–9).

Desde estes primeiros relatos, o conhecimento sobre a doença vem progrediu ao longo dos anos, desde o entendimento etiogenético até as suas bases moleculares.

O câncer colorretal é uma das neoplasias malignas com maior incidência em todo o mundo, em torno de 19,5 casos / 100.000 habitantes em 2020, além de ser a 2ª neoplasia maligna mais mortal, abaixo apenas do câncer de pulmão (10).

Em 2020, foram identificados 1.931.590 novos casos de CCR tornando-o o terceiro câncer mais diagnosticado na população mundial (10). Sua mortalidade neste mesmo ano, foi de 935.173 indivíduos, com taxa de 11,0 / 100.000 habitantes para homens e 7,2 / 100.000 habitantes para mulheres, representando uma em cada dez mortes associada a câncer (10).

Hoje, apresenta-se como o segundo tumor mais prevalente, atrás apenas do câncer de mama, excluindo os tumores de pele não melanomas (figura 1), mantendo esta proporção quando analisamos homens e mulheres

separadamente, correspondendo a 12,8% e 10,5% dos casos respectivamente (10).

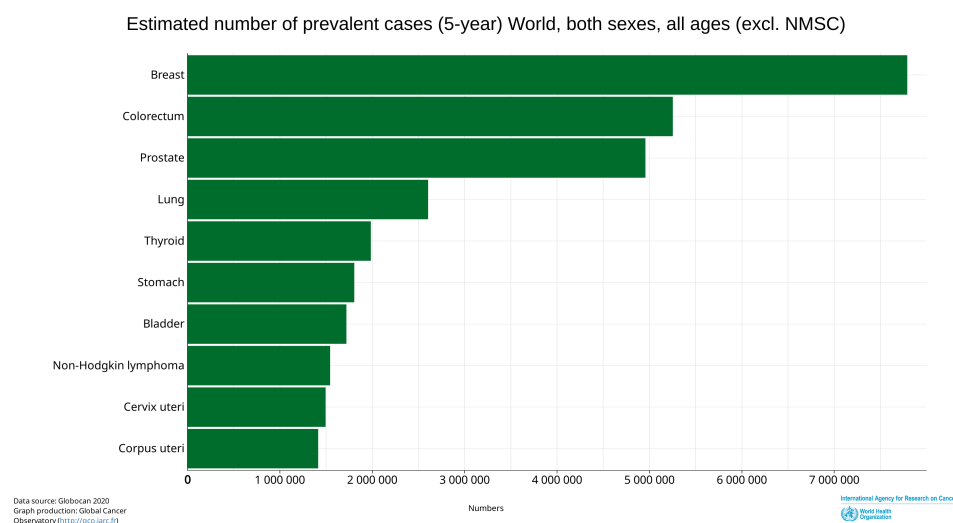


Figura 1: Prevalência do câncer no mundo em 5 anos, excluindo tumores de pele não melanoma – fonte: *World Health Organization*

A incidência do CCR é relevante em todo o mundo apesar da sua distribuição não uniforme. Os países desenvolvidos detêm mais de 63% de todos os casos. Nesses países, o risco de desenvolvimento da doença chega a 9 a 10 vezes maior em comparação aos países com menor incidência (11,12). Estados Unidos, Austrália, Nova Zelândia e Europa Ocidental apresentam incidência acima de 40 casos por 100.000 habitantes, já em partes da Ásia e África essa incidência é menor do que 5 casos por 100.000 habitantes (11,12).

A maioria dos novos casos de CCR ocorreram na Ásia (51,8%) e em sequência Europa (27%) e América do Norte (9,7%). Contudo, ao analisar o risco cumulativo (probabilidade de uma pessoa apresentar determinado evento), a Oceania se torna a primeira (8,32%), e em seguida Europa (7,96%) e América do Norte (6,07%) (10,12). Em contrapartida, regiões menos desenvolvidas, mesmo com uma incidência menor, apresentam uma maior taxa de mortalidade. Os dados relacionados à distribuição mundial da doença encontram-se representados nas figuras 2, 3 e 4, que tiveram como fonte o banco de dados da *International Agency for Research on Cancer / World Health Organization*.

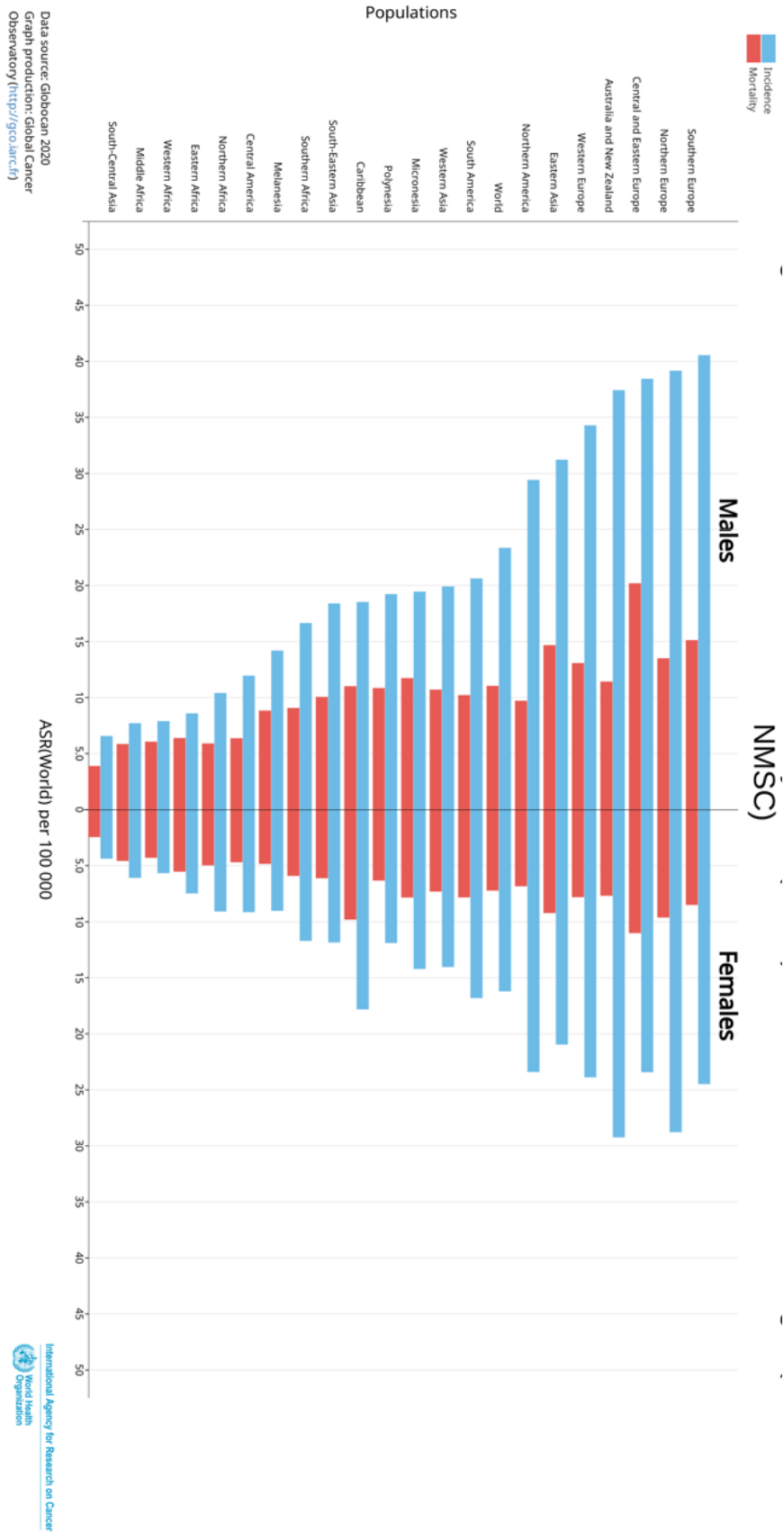


Figura 2: Incidência e Mortalidade do CCR, segundo regiões, Taxas estimadas e padronizadas por idade (mundo) por 100.000 – fonte: *World Health Organization*

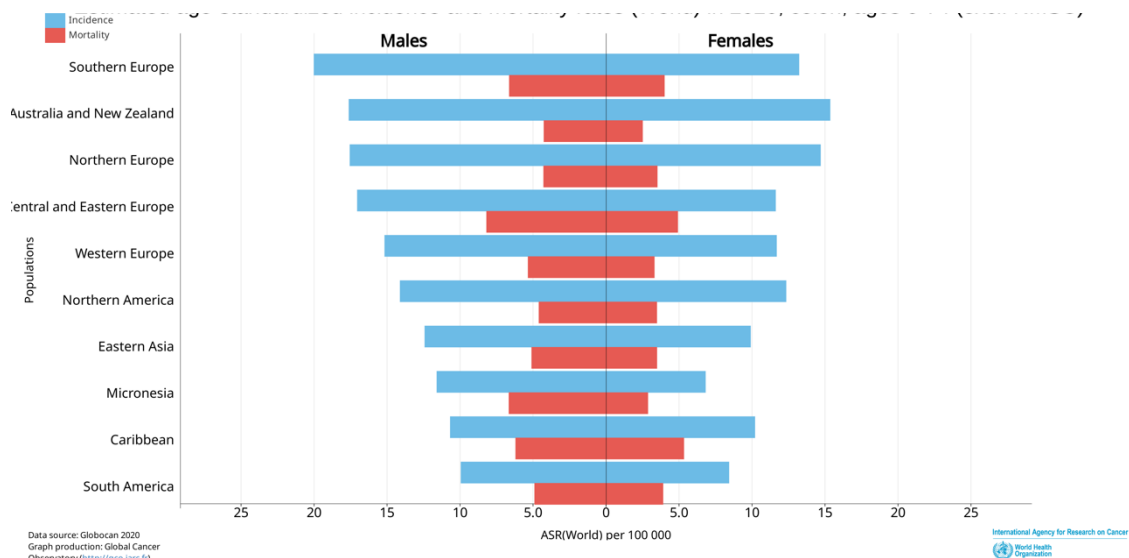


Figura 3: Incidência e Mortalidade do câncer de cólon, segundo regiões, Taxas estimadas e padronizadas por idade (mundo) por 100.000 – fonte: *World Health Organization*

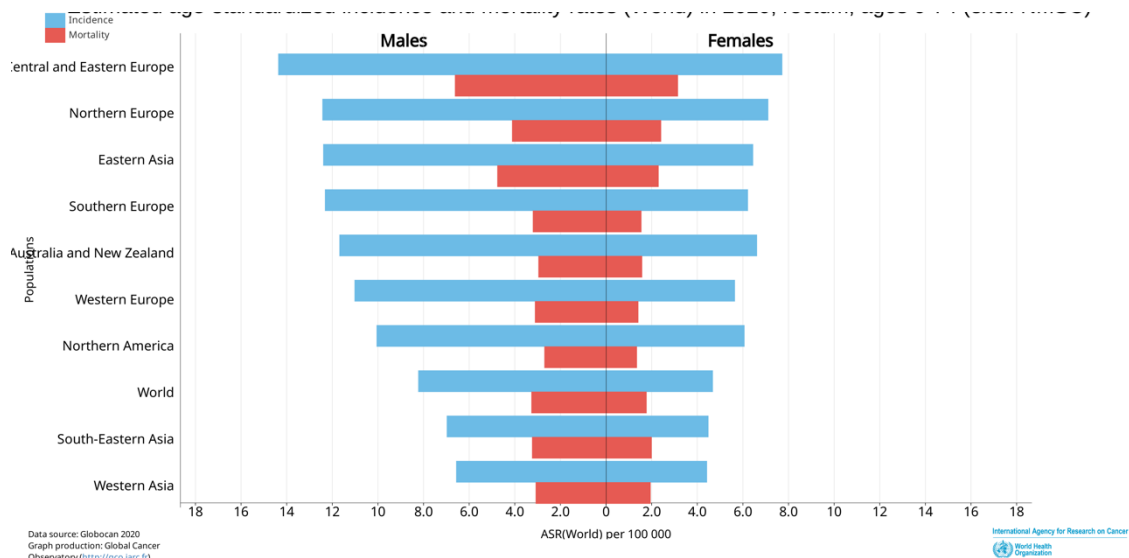


Figura 4: Incidência e Mortalidade do câncer de reto, segundo regiões, Taxas estimadas e padronizadas por idade (mundo) por 100.000 – fonte: *World Health Organization*

Os crescentes esforços no entendimento, prevenção e tratamento do CCR se devem por esta neoplasia figurar entre a primeira e segunda causa de morte antes dos 70 anos na maioria dos países (12). Isso tem sido atribuído a fatores relacionados ao desenvolvimento socioeconômico, com aumento na

expectativa de vida, da população, de fatores de risco para desenvolvimento do CCR e na redução da mortalidade por outras doenças, também associado a melhorias de tratamento e prevenção (10). Neste panorama, o CCR pode ser relacionado ao desenvolvimento socioeconômico, pois alguns dos seus fatores de risco como aumento na ingestão de alimentos de origem animal, redução na atividade física e obesidade aumentam em regiões com maior índice de desenvolvimento humano (IDH) (10,12).

Países desenvolvidos tem vivenciado uma estabilização e por vezes redução na incidência do câncer colorretal (12). Este panorama é atribuído à implementação de estratégias de rastreamento, que permitem o tratamento precoce, identificação de lesões pré-malignas e mudanças no estilo de vida da população levando a uma redução progressiva em sua taxa de mortalidade desde a década de 90 (10,12,13).

Em consonância com o panorama mundial, no Brasil, o CCR representa a neoplasia maligna de terceira maior incidência, com previsão de 45.630 novos casos ao ano para cada triênio 2023-2025, sendo 21.970 em homens e 23.660 em mulheres, representando um risco de 20,79 e 21,41 casos por 100.000 habitantes respectivamente (3).

As maiores taxas de incidência do CCR, tanto para homens quanto para mulheres, estão na região sudeste do país (Figura 5 e 6). A estimativa é de ser o terceiro tumor, com exceção dos tumores de pele não-melanoma, mais prevalente nas regiões centro-oeste (16,21 / 100.000) e região sudeste (18,17 / 100.000), quarto na região sul (16,72 / 100.00), quinto na região nordeste (12,07 / 100.000) e sexto na região norte (8,04 / 100.000). As regiões sul e sudeste tem vivenciado uma crescente elevação em suas taxas (4,12,14).

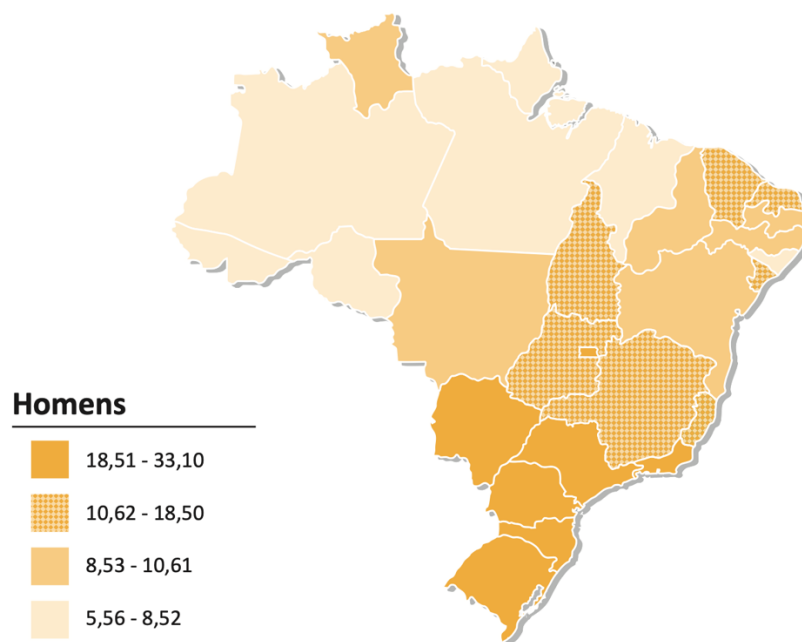


Figura 5: Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna do cólon e reto). – fonte: INCA

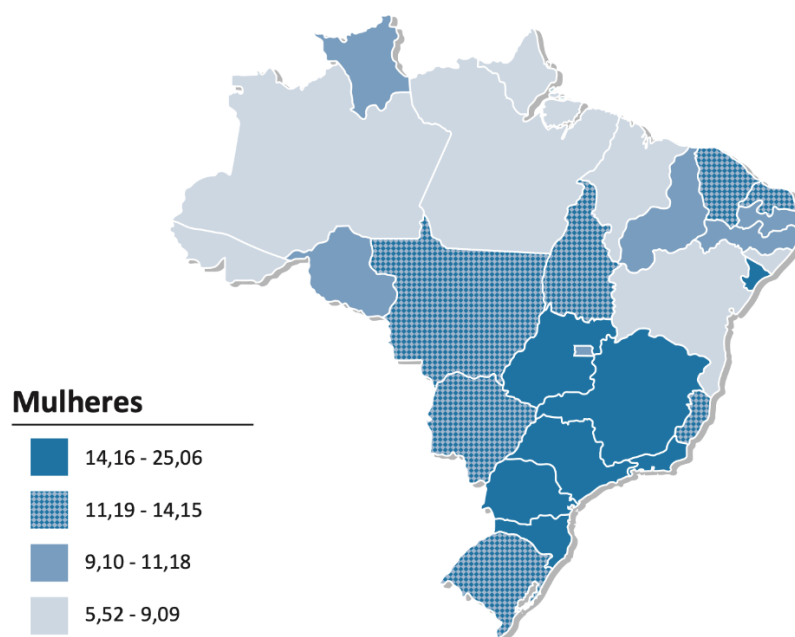


Figura 6: Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna do cólon e reto). – fonte: INCA

Em 2020, ocorreram 9.889 óbitos entre os homens e (9,55 / 100.000 homens) e 10.356 óbitos entre as mulheres (9,57 / 100.000 mulheres) (3).

Diversos fatores de risco estão associados ao desenvolvimento do CCR são passíveis de modificação e prevenção. Nesse âmbito, destacam-se os pólipos adenomatosos, doença inflamatória intestinal, história familiar de CCR e fatores socioambientais.

Os pólipos adenomatosos são lesões benignas com potencial precursor para o desenvolvimento do CCR. O tamanho do pólipo está associado ao risco de degeneração maligna. Lesões menores do que 5 mm não tem relevância quanto à presença de câncer, enquanto as lesões de 6 – 9 mm apresentam uma prevalência muito baixa (15–18) e pólipos com tamanho maior ou igual a 20 mm tem um risco até seis vezes maior para a presença de câncer em comparação com aqueles entre 10 e 19 mm (16). Estudo conduzido pela *English National Bowel Cancer* evidenciou que 10% dos casos de câncer colorretal foram identificados como alterações focais em pólipos (19). A incidência de câncer nos pólipos é em torno de 2,2% a 5,9% nos menores ou igual a 20 mm e 0,5% a 0,9% naqueles entre 10 a 19 mm (17).

Pólipos portadores de focos malignos apresentam alterações cromossômicas tanto nesta região quanto nos segmentos benignos. Isso mostra que tais alterações desempenham papel preponderante na progressão do adenoma para carcinoma (20). Algumas características são reconhecidas como precursoras para malignidade sendo elas: lesões ≥ 10 mm, alto grau de displasia e morfologia vilosa ou túbulo-vilosa (21).

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) apresenta duas formas de apresentação, a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU) (11). Indivíduos portadores de DDI têm de 2 a 6 vezes maior risco de desenvolver câncer colorretal em comparação ao restante da população, principalmente em idade mais precoce (7,7 anos mais novos). Nestes casos, o CCR responsável por 10 – 15% das mortes (22).

O tempo de exposição à doença configura um importante fator de risco, sendo o risco cumulativo de 2% com 10 anos de doença, 8% com 20 anos e 18% com 30 anos (23). A presença de pancolite em portadores de RCU aumenta a prevalência de CCR quando comparado a aqueles com doença segmentar, sendo de 5,4% e 3,7% respectivamente (14).

História familiar positiva para a presença de neoplasia maligna no cólon e reto também está associada a maior risco para desenvolvimento da doença. Em torno de 20% dos portadores de CCR apresentam história familiar positiva para CCR. Indivíduos com familiares de primeiro grau portadores de CCR apresentam risco 1,71 vezes maior para o desenvolvimento da doença em comparação com os demais indivíduos (23).

Durante décadas, os mecanismos genéticos responsáveis pela formação do CCR tem sido cada vez mais estudados. O entendimento de suas vias tem auxiliado nas diferentes formas de manejo e definição de formas de tratamento da doença. Três vias patogênicas são identificadas no mecanismo de desenvolvimento do CCR: instabilidade cromossômica, instabilidade microssatélite e fenótipo metilados das ilhas Dinucleotídeo Citosina-Guanina (CPG) (24).

A via de instabilidade cromossômica está relacionada à desregulação de oncogenes e genes supressores (APC, KRAS, DCC/SMAD4 e TP53). A via de instabilidade microssatélite ocorre principalmente pela inativação de genes de reparo de pareamento de bases de DNA (hMLH1, hMSH2, hMSH6 e hPMS2). A via de fenótipo metilados das ilhas CPG se refere a hipermetilação de vários locais das ilhas CPG (24). Cada uma das vias apresenta maior expressão em diferentes formas do câncer colorretal (Polipose Adenomatosa Familiar, Síndrome de Lynch e câncer colorretal esporádico) e interseções entre elas (25,26).

A influência socioambiental é amplamente conhecida, especialmente por análises de populações migrantes. A migração de populações provenientes de regiões de baixo risco para o desenvolvimento de CCR para regiões de alto risco apresentam elevação progressiva em suas taxas com o passar do tempo (23). Alguns fatores identificados que parecem ser potencialmente responsáveis por este fenômeno são características nutricionais, atividade física, obesidade, tabagismo e consumo de álcool.

O tipo de dieta de uma determinada população é de grande influência em diferentes aspectos do CCR. O consumo de carnes vermelhas, gordura animal e fontes de energia provenientes de animais estão associadas com maior incidência de CCR e mortalidade (27). Publicação da *World Cancer Research Fund Network* aponta que a ingestão de 50g de carne processada por dia é um

fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de CCR (28). Em relação a carne vermelha observa-se risco aumentado com o consumo de 100g ao dia. O mecanismo envolvido parece estar relacionado à formação de produtos carcinogênicos e mutagênicos em tais alimentos (ferro heme, aminas heterocíclicas e compostos N-nitrosos), com efeito deletério no sistema de renovação de células epiteliais do órgão (27,29).

Em contrapartida, uma dieta rica em grãos não processados, rica em fibras e produtos derivados do leite tem potencial fator protetor para o desenvolvimento da doença. A ingestão de 90g de grão não processados ao dia mostrou uma redução de risco de 17% a 20% (28,30). Uma ingestão de 10g de fibra ao dia apresenta também forte fator protetor, promovendo uma redução de 10% no risco de desenvolvimento de CCR (30,31).

O consumo de cálcio e vitamina D também apresenta relação com o desenvolvimento da doença. A ingestão de 300 mg de cálcio ao dia e de 100 UI de vitamina D levam a uma redução no risco de 6% e 4% (32).

Fatores que reforçam a importância da dieta na etiopatogenia é a observação de que a mudança do padrão alimentar das populações migrantes para dietas de características ocidentais está associada a alterações nas taxas de incidências quando comparado àqueles que permaneceram em suas regiões. Outro fator que corrobora esta observação é o aumento na incidência em países que passaram a apresentar uma ocidentalização alimentar (27,29).

O tabagismo configura um importante fator para o desenvolvimento de diversos cânceres, dentre eles o CCR (33,34). Há uma relação de aumento de risco no que se refere à carga tabágica e ao tempo de exposição. Indivíduos com consumo de mais de 20 cigarros ao dia ou mais de 30 anos de tabagismo, apresentam um aumento no risco de CCR de 46% e 34% respectivamente (33). O sexo apresenta influência quando associado ao tabagismo. Homens tabagistas ou ex-tabagistas tem risco de 38% e 23% maior quando comparados a homens não tabagistas, para mulheres esse risco é 18% maior (33). Quanto à localização, o tabagismo está associado a um maior risco para o desenvolvimento de câncer de reto em comparação ao cólon (33).

Ex-tabagistas apresentam melhor sobrevida relacionada ao CCR quando comparados a fumantes. Naqueles casos, há um incremento significativo com tempo de interrupção maior ou igual a 10 anos (34). Quando comparados a

indivíduos que nunca fumaram, os ex-tabagistas apresentam risco de mortalidade de 10% a 12% maior (34).

A ingestão de álcool, à semelhança do tabagismo, está associada a fator de risco para o desenvolvimento de diversos tipos de câncer (35,36). Metanálise conduzida por Moskal e col. evidenciou aumento no risco relativo de desenvolvimento de CCR associado a consumo maior ou igual a 100g de álcool por dia (RR = 1.14; 95% IC = 1.09, 1.20) (37). Cho e col. identificaram um modesto aumento de risco com ingestas de 30g por dia de álcool (0,9% para mulheres e 5.0% para homens) (38); outra metanálise mais recente de Ferdiko e col. mostram aumento significativo da incidência de CCR com consumo de quantidades menores de álcool (12,5g/dia), com risco 21% maior quando comparados àqueles que não ingerem álcool (35).

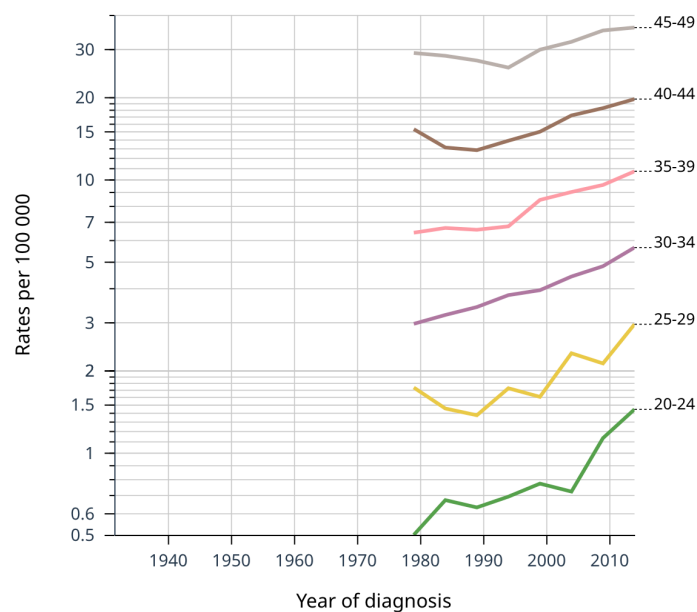
Indivíduos obesos também estão sob maior risco, sendo um fator mais preponderante em homens (39,40). Revisão de Bardou e col. relata um RR de 1,37 a 1,95 para o desenvolvimento de CCR para homens e de 1,15 para mulheres (41).

A idade configura um fator de risco preponderante para o desenvolvimento do CCR. A partir dos 40 anos esse risco começa a se elevar progressivamente, apresentando uma ascensão significativa acima dos 50 anos. Mais de 90% dos casos de CCR são de indivíduos acima dos 50 anos (11).

A ocorrência de câncer colorretal na população abaixo dos 50 anos é definida pela *National Cancer Institute* (NCI) como câncer colorretal precoce. Nas últimas décadas, países desenvolvidos tem apresentando elevação significativa neste grupo (figura 7), já representando um dos 10 cânceres mais comuns em indivíduos com idade entre 20 e 49 anos, com incidência de 5,6 casos por 100.000 pessoas (3,11). Já em indivíduos com idade superior a 50 anos, observa-se uma redução progressiva na incidência (figura 8).

Period, age-specific rate per 100 000, incidence, males, age [20-49]

USA*
Colorectum



* Subnational data

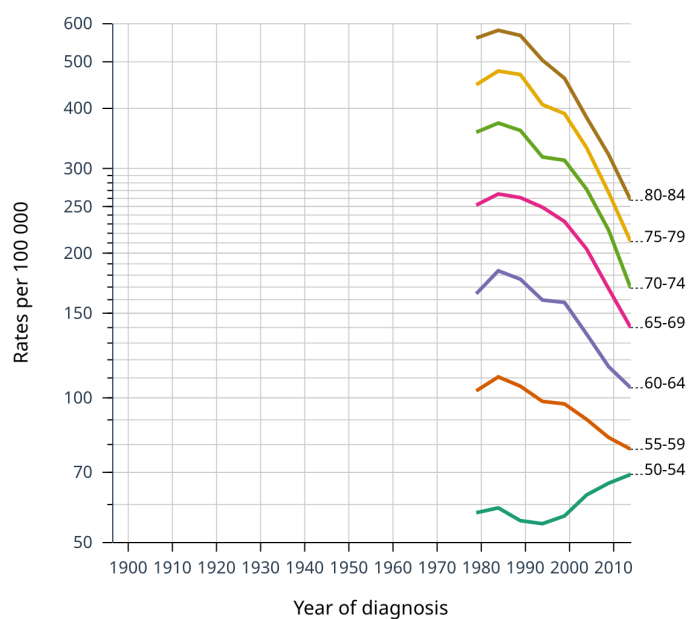
Cancer Over time | IARC - All Rights Reserved 2023 - Data version: 1.0



Figura 7: Curva de incidência ao longo de décadas de câncer colorretal em indivíduos < 50 anos nos Estados Unidos da América – fonte: *World Health Organization*

Period, age-specific rate per 100 000, incidence, males, age [50-84]

USA*
Colorectum



* Subnational data

Cancer Over time | IARC - All Rights Reserved 2023 - Data version: 1.0



Figura 8: Curva de incidência ao longo de décadas de câncer colorretal em indivíduos \geq 50 anos nos Estados Unidos da América – fonte: *World Health Organization*

As estratégias de rastreamento são fundamentais pois permitem o tratamento precoce e identificação de lesões pré-malignas. Isso tem levado à uma redução progressiva em sua taxa de mortalidade desde a década de 90 nos indivíduos com idade acima de 50 anos (13).

Em contraste, estudos populacionais têm mostrado aumento na incidência da doença na população abaixo dos 50 anos, que até recentemente, estavam fora dos protocolos de rastreamento (13). Dados da *American Cancer Society* para o triênio 2020 – 2022 mostram que a média de idade dos pacientes com CCR é de 66 anos, menor que no triênio anterior, de 72 anos. Isso é atribuído à elevação na incidência de CCR em adultos jovens e à redução naqueles acima de 50 anos (42). No mundo, o CCR em adultos jovens é o segundo mais frequente em homens, com incidência de 97.564 casos e o quarto em mulheres, com 88.357 casos (10). Fatores determinantes para o aumento da incidência nesta faixa etária ainda não estão bem estabelecidos, porém acredita-se que as mudanças nos hábitos alimentares nessa população, com aumento na ingestão de alimentos ultraprocessados, carne vermelha, baixo consumo de frutas, obesidade e sedentarismo têm sido relevantes para essa mudança (12,43,44).

A apresentação clínica nos indivíduos abaixo de 50 anos parece diferir daqueles acima dos 50 anos. Há tendência a apresentarem estádios mais avançados de doença, com maior proporção em estádios III e IV, maior tempo de sintomas até o diagnóstico, maior prevalência de tumores de características mucinosas, maior frequência de padrão de menor diferenciação celular e maiores fatores de risco adversos (células em anel de sinete, invasão venosa e perineural) (44,45). Quando excluídos pacientes com síndrome de Lynch, evidencia-se predileção para segmentos mais distais como região retossigmóide (46).

No Brasil, há escassez de estudos populacionais abordando as eventuais mudanças nas características da doença em relação aos diferentes grupos etários e sua comparação histórica. Assim, nós assumimos que o câncer colorretal nos indivíduos jovens é uma doença diferente em relação a sua apresentação clínica, características patológicas e resultados oncológicos nos adultos jovens.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Estudar as características epidemiológicas, clínicas, anatomopatológicas e os resultados oncológicos em indivíduos portadores de adenocarcinoma colorretal com idade entre 18 e 49 anos.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Comparar a apresentação clínica em indivíduos portadores de adenocarcinoma colorretal com idade entre 18 e 49 anos e indivíduos com adenocarcinoma colorretal com idade superior a 49 anos.

2.2.2. Comparar as características anatomopatológicas em indivíduos portadores de adenocarcinoma colorretal com idade entre 18 e 49 anos e indivíduos com adenocarcinoma colorretal com idade superior a 49 anos.

2.2.3. Comparar a sobrevida global em indivíduos portadores de adenocarcinoma colorretal com idade entre 18 e 49 anos e indivíduos com adenocarcinoma colorretal com idade superior a 49 anos.

2.2.4. Comparar o tempo livre de doença em indivíduos portadores de adenocarcinoma colorretal com idade entre 18 e 49 anos e indivíduos com adenocarcinoma colorretal com idade superior a 49 anos.

3. PACIENTES E MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal comparativo realizado no Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário de Brasília, sendo incluídos os indivíduos operados consecutivamente no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2020.

Aqueles com idade de 18 a 49 anos de idades constituíram o grupo denominado CCR nos adultos jovens. Já os indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos de idade (adultos não jovens) formaram o grupo controle.

3.1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

O protocolo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (Apêndice – CAAE: 64202422.7.0000.5558).

3.2. População estudada

Foram estudados os pacientes com o diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma com localização no cólon ou no reto, ou seja, CCR, tratados no Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário de Brasília no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2020.

Os pacientes foram inicialmente identificados em uma base de dados preenchida prospectivamente e mantida no Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário de Brasília. Em seguida, os prontuários médicos foram revisados para complementação das informações de interesse.

A coleta dos dados foi finalizada em setembro de 2022, época na qual os dados de resultados oncológicos foram atualizados.

3.3. Critérios de inclusão

- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Adenocarcinoma de cólon ou reto;

3.4. Critérios de exclusão

- Pacientes com tumores sincrônicos
- Paciente onde não foi possível a definição do estadiamento T
- Pacientes portadores de tumores em porção central do cólon transversos
- Pacientes submetidos a ressecção local do tumor
- Pacientes com tumores in situ

3.5. Variáveis coletadas

- Idade na data do diagnóstico;
- Sexo;
- Sintomas e sinais clínicos que levaram ao diagnóstico;
- Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e sinais e o diagnóstico (ITSD);
- Índice de massa corpórea (IMC) na época do diagnóstico;
- História pregressa ou atual de tabagismo;
- Consumo de álcool;
- Classificação da *American Society of Anesthesiologists* (ASA) (Anexo E);
- Localização dos tumores no intestino grosso;
- Níveis séricos de antígeno carcinoembrionário (CEA);
- Acesso laparotômico ou laparoscópico;
- Ocorrência de conversão nas cirurgias laparoscópicas;
- Necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI);

- Tempo de permanência hospitalar, expresso em dias;
- Mortalidade operatória;
- Tempo de seguimento pós-operatório;
- Taxas de recidivas / metástases durante o seguimento;
- Sobrevida livre de doença;
- Sobrevida global.

3.6. Sintomas e sinais clínicos:

- Sangramento intestinal;
- Alteração de hábitos intestinais;
- Dor abdominal e;
- Perda de peso.

O ITSD, em meses, foi definido como sendo o tempo desde o início de sintomas referido pelo paciente até o momento do diagnóstico histopatológico.

3.7. Avaliação clínica e estadiamento clínico

Todos os indivíduos foram avaliados do ponto de vista clínico no pré-operatório para estadiamento clínico no Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário de Brasília. Esta avaliação clínica incluiu:

- Exame proctológico;
- Colonoscopia com biópsia;
- Dosagem sérica do antígeno carcinoembrionário (CEA);
- Tomografia computadorizada de abdome;
- Tomografia computadorizada de tórax;
- Ressonância magnética da pelve para os pacientes com lesão retal;

3.8. Estágio clínico e patológico

O estadiamento foi realizado de acordo com a classificação TNM proposta pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e pela *International Union Against Cancer* (UICC) (Anexos A, B e C).

Foram revisados os laudos anatomopatológicos e a classificação final foi feita de acordo com a 7ª edição da AJCC: estágios patológicos T (pT1, pT2, pT3 e pT4); estágios patológicos pN0, pN1 e pN2) e o estágio patológico final em pI, pII, pIII e pIV.

Foram também coletados dados contidos nas análises anatomopatológicas das peças cirúrgicas, sendo elas: grau de diferenciação, invasão angiolinfática, invasão perineural, presença de componente mucinoso, número de linfonodos examinados, número de linfonodos com metástase, razão linfonodal.

3.9. Resultados oncológicos

Os resultados oncológicos estudados foram:

1) **Recidiva** – recidiva tumoral confirmada por biópsia ou por exame de imagem na pelve ou na linha de anastomose ou na cavidade abdominal. O tempo de seguimento foi considerado como sendo, o tempo desde a data da operação até a data do diagnóstico da recidiva locoregional para os pacientes que apresentaram recidiva, e como o período desde a data da operação até a data do último seguimento ou a data do óbito para os pacientes sem recidiva.

2) **Sobrevida livre de doença** – período de tempo ocorrido após o tratamento em que não foi diagnosticada nenhum tipo de recidiva. O tempo de seguimento foi considerado como sendo, o período de tempo

ocorrido desde a operação até a data do diagnóstico da recidiva para os pacientes que apresentaram recidiva, e como o período desde a data da operação até a data do último seguimento ou a data do óbito para os pacientes que não tiveram recidiva.

3) **Sobrevida global** – período de tempo após o tratamento e o último seguimento ou até o óbito. O tempo de seguimento foi considerado como sendo, o período de tempo ocorrido desde a data operação até a data do último seguimento ou a data do óbito.

Foram comparadas as seguintes variáveis entre os dois grupos:

- Tempo de seguimento após tratamento
- Taxas de recidivas loco regional e à distância.
- Sobrevida livre de câncer (foram considerados apenas os pacientes em estágios I, II e III)
- Sobrevida global

3.10. Apresentação clínica

O estudo da apresentação clínica foi realizado de forma comparativa entre os indivíduos adultos jovens e os indivíduos com idade igual ou acima de 50 anos.

Foram comparadas as variáveis:

- A frequência de sintomas de sintomas / sinais
- A duração dos sintomas ou sinais, isto é, - intervalo de tempo desde o início dos primeiros sintomas ou sinais até o diagnóstico de câncer colorretal.

3.11. Estadiamento patológico

Foram comparados os estágios patológicos entre os dois grupos:

- Estadio patológico T - pT1, pT2, pT3 e pT4.
- Estadio patológico N – pN0, pN1 e pN2.
- Estadio patológico FINAL – pI, pII, pIII e pIV.

3.12. Localização dos tumores no intestino grosso

Os tumores foram considerados localizados no cólon direito quando estavam situados proximalmente à flexura esquerda do cólon, isto é, no ceco, no cólon ascendente, na flexura direita do cólon ou no cólon transverso. No cólon esquerdo quando situados a partir da flexura esquerda do cólon, ou seja, na própria flexura esquerda, no cólon descendente, no cólon sigmoide ou na transição retossigmoidiana. E, por fim no reto intra ou extra-peritoneal.

3.13. Tratamento cirúrgico

Procedimentos cirúrgicos realizados:

As operações foram realizadas seguindo os preceitos oncológicos, por acesso laparoscópico ou laparotômico, com a ligadura dos vasos principais na origem para remoção do mesocólon. Para os tumores do cólon direito: colectomia à direita ou colectomia à direita ampliada. No caso de tumores localizados no cólon esquerdo: colectomia esquerda ou retossigmoidectomia, no caso de localização na transição retossigmoidiana ou no caso do reto intraperitoneal. Para os tumores do reto distal, o procedimento foi a excisão total do mesorreto por ressecção anterior seguida de anastomose colorretal e ileostomia de proteção ou a amputação abdominoperineal do reto, nos casos de invasão do estojo esfíncteriano.

3.14. Análise Estatística

A população de estudo foi categorizada, de acordo com a idade na época do diagnóstico, em dois grupos: < 50 anos vs. ≥ 50 anos. As variáveis nominais foram comparadas empregando o teste de Qui-quadrado ou exato de Fisher. Foram expressas em frequência e porcentagem e comparadas. Para as variáveis quantitativas foram expressas em média e desvio padrão e comparadas pelo teste t de *Student* ou Mann-Whitney.

Modelos de regressão de Poisson com variância robusta (log-linear) foram empregados e razões de prevalências com intervalo de 95 % foram calculadas para se analisar a intensidade da associação entre a idade e os desfechos de ocorrência clínica, de ocorrência clínico-cirúrgico e de ocorrência de estadiamento patológico, controlando-se os efeitos das covariáveis sexo, IMC, Tabagismo, etilismo, Diabetes Melito (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e ASA. Inicialmente, modelos de regressão de Poisson com variância robusta simples foram ajustados para cada covariável. E aquelas em que o valor de p foi menor que 0,25 foram incluídos na análise de regressão Poisson com variância robusta múltipla. Procedeu-se posteriormente, ajustes dessas variáveis por processo de retirada/inclusão de variáveis. Permaneceram no modelo final apenas aquelas covariáveis com $p < 0,05$. Posteriormente, incluiu-se a variável independente de interesse, idade, para verificar o grau de associação entre ela e os desfechos após o ajuste de possíveis confundidores. Usou-se a regressão de Poisson porque ela fornece uma melhor estimativa das razões de prevalência, que por sua vez representam de forma mais significativas as medidas de efeito para estudos transversais.

Modelos de regressão linear foram empregados para se verificar a correlação entre a idade com o tempo de internação controlando-se os efeitos das covariáveis DM e HAS. Os resultados foram expressos por coeficiente de correlação parcial de Pearson com seus respectivos intervalos de 95 % de confiança.

Modelos de regressão de Cox foram empregados e razões de risco com intervalo de 95 % foram calculadas para se analisar a intensidade da associação

entre a idade e o tempo de sobrevida e de sobrevida livre de doença, ajustadas por um conjunto de covariáveis demográficas e clínicas. Inicialmente, modelos de regressão de Cox simples foram ajustados para cada covariável. E aquelas em que o valor de p foi menor que 0,251 foram incluídos na análise de regressão de Cox múltipla. Procedeu-se posteriormente, ajustes dessas variáveis por processo de retirada/inclusão de variáveis. Permaneceram no modelo final apenas aquelas covariáveis com $p < 0,05$. Posteriormente, incluiu-se a variável independente de interesse, idade, para verificar o grau de associação entre ela e o tempo até a ocorrência de morte ou de recidiva após o ajuste de possíveis confundidores. No final foram calculadas as razões de riscos (HR) e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança

Curvas de sobrevida global e livre de doenças para pacientes com idade menor que 50 e maior ou igual a 50 anos foram construídas e comparadas empregando-se o teste de log rank.

As análises foram realizadas empregando-se SAS 9.4. O nível de significância foi fixado em 0,05.

4. RESULTADOS

4.1. Dados demográficos

No período de janeiro de 2010 a dezembro de 2020, no hospital Universitário de Brasília (HUB) foram tratados 467 pacientes consecutivos, submetidos a ressecção cirúrgica de sítio primário de câncer de cólon ou reto.

Foram excluídos 33 indivíduos (7,1%) conforme ilustrado na figura 9.

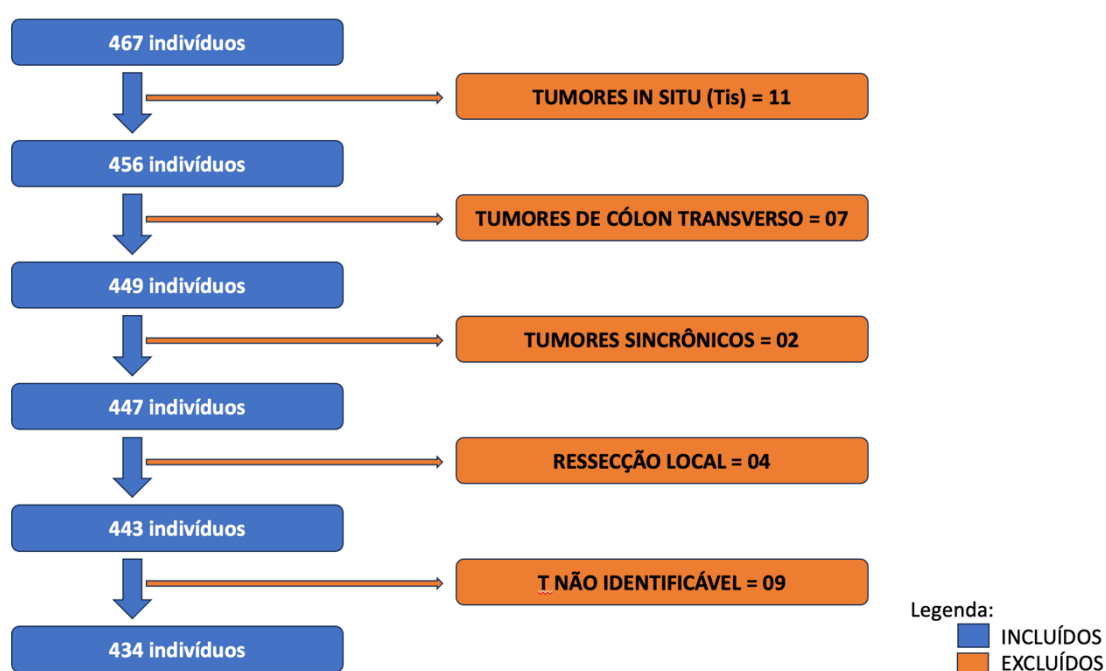


Figura 9: Aplicação de critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos 434 indivíduos no estudo, 78 (17,97%) com idade abaixo de 50 anos (grupo adulto jovem) e 356 (82,03%) com idade igual ou acima de 50 anos. As variáveis demográficas e clínicas são apresentadas na tabela 1 e a distribuição dos tumores no intestino grosso na tabela 2.

Após a dicotomização etária obtivemos a composição dos seguintes grupos: grupo < 50 anos com 78 pacientes e o grupo \geq 50 anos com 356

pacientes (figura 10). O Gráfico idade x sexo mostra a distribuição da população por décadas e a dicotomização de sexo (figura 11 e 12).

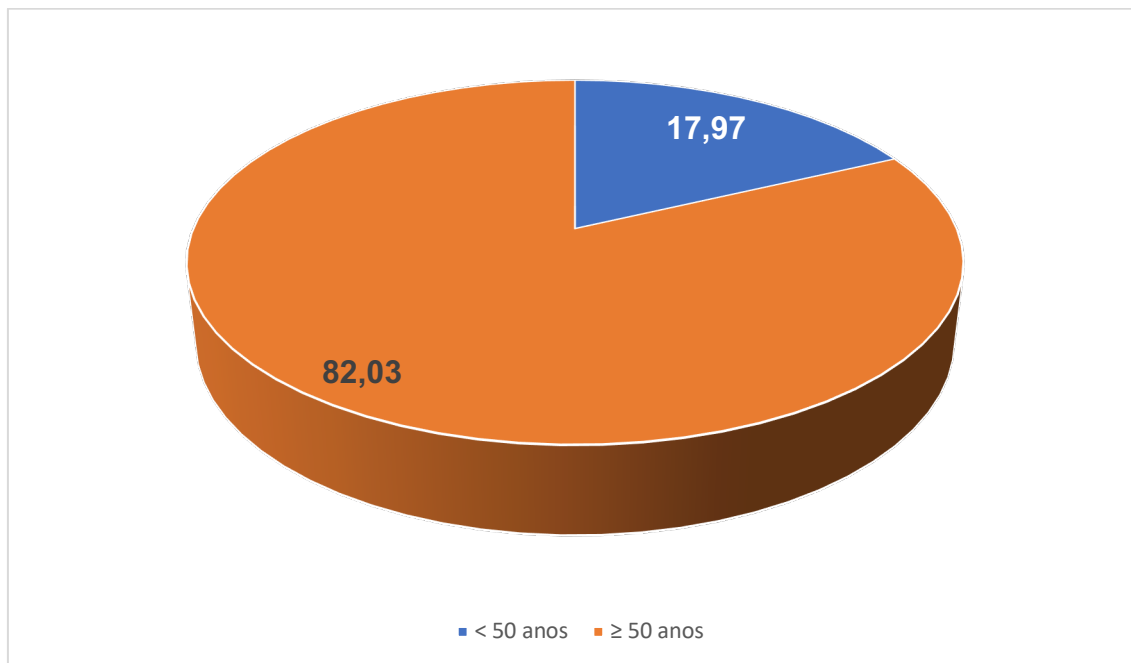


Figura 10: Gráfico de distribuição percentual dos grupos etários < 50 anos e ≥ 50 anos.

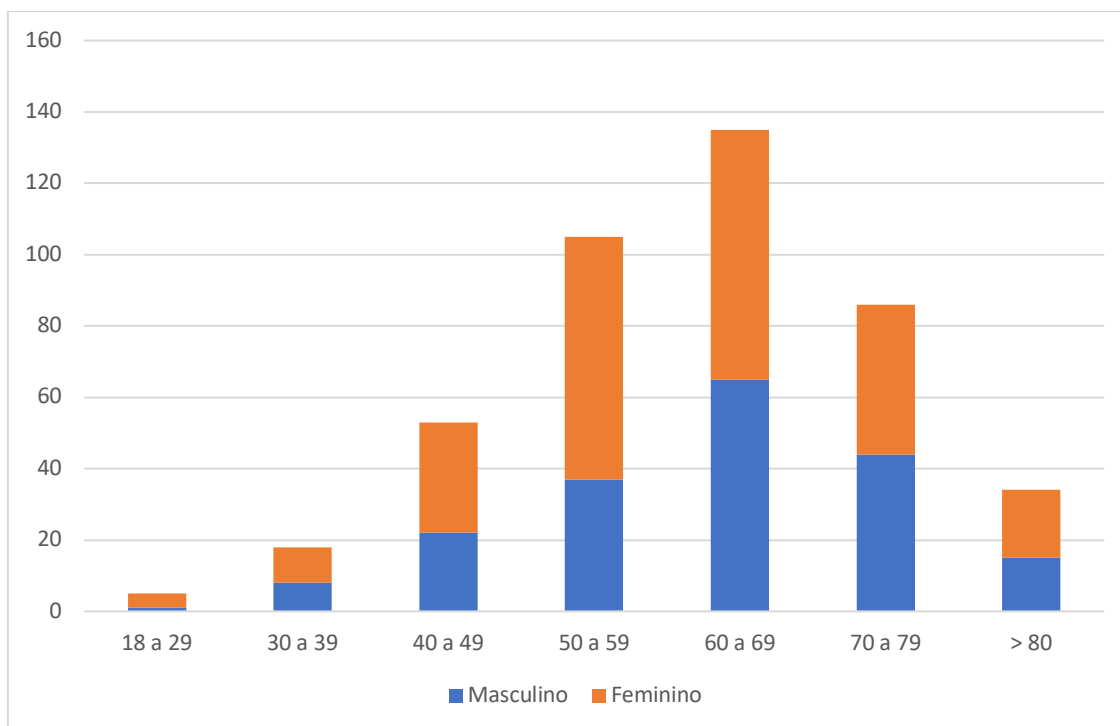
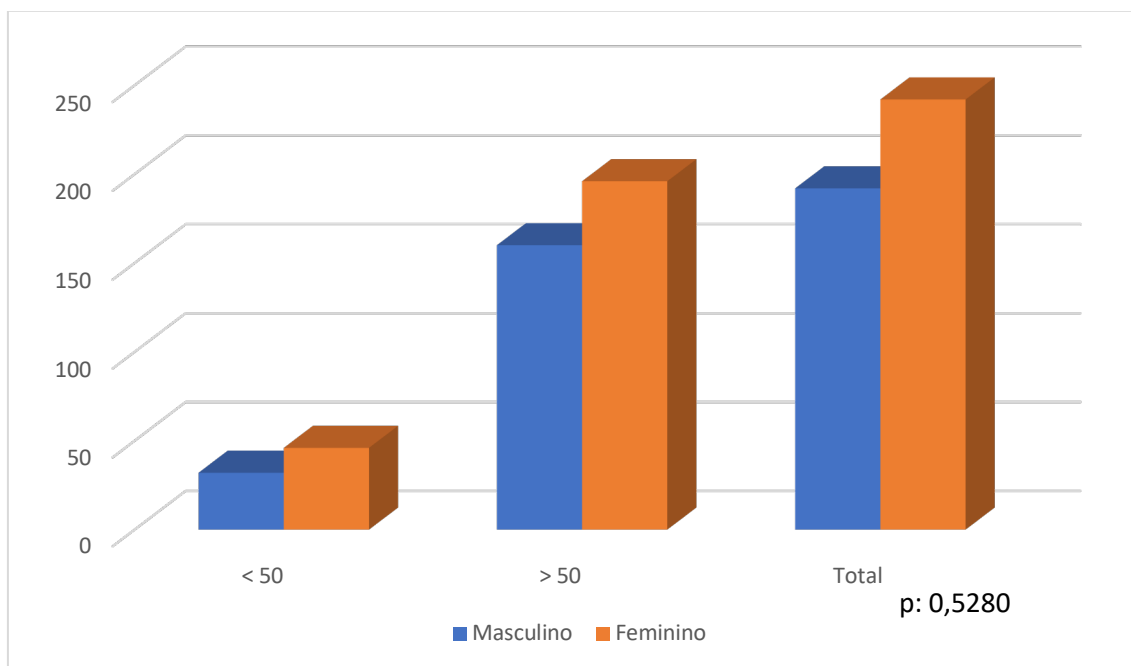


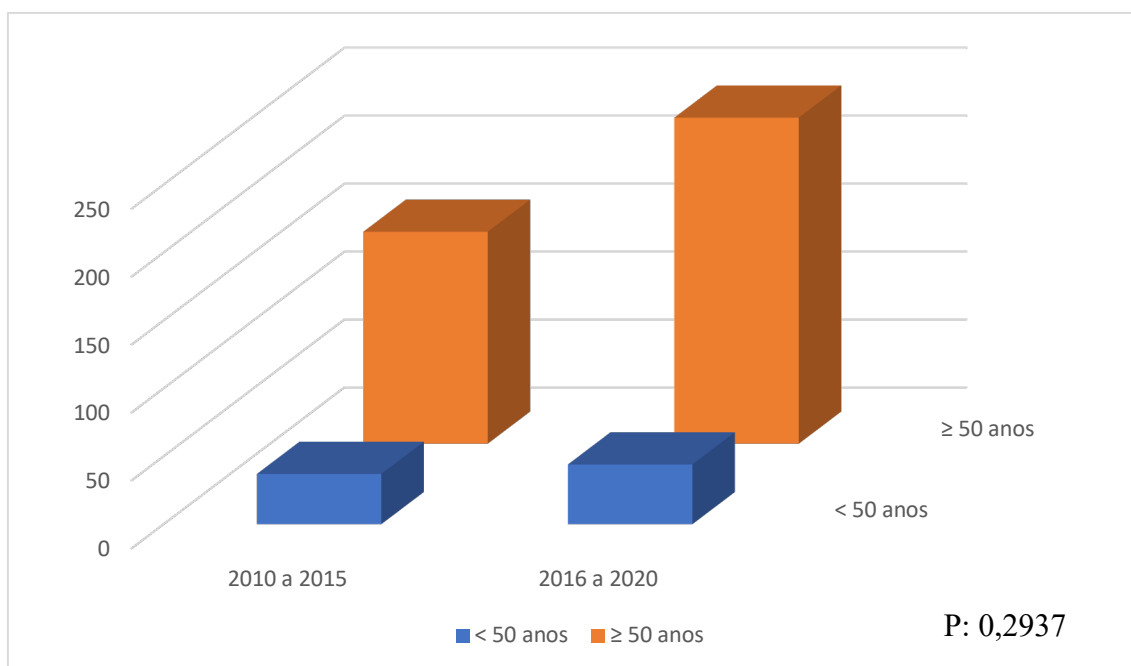
Figura 11: Gráfico por sexo em relação a divisões etárias.



* valores expressos em número absoluto
p-valor calculado pelo teste de qui-quadrado

Figura 12: Gráfico por sexo em relação a grupos etários < 50 anos, ≥ 50 anos e total.

A avaliação etária comparando os momentos históricos de 2010 a 2015 e 2016 a 2020 não mostrou diferença estatística (figura 13).



* valores expressos em frequência (%)
p-valor calculado pelo teste de qui-quadrado

Figura 13: Distribuição dos indivíduos quanto aos grupos etários em dois momentos.

A distribuição do sexo foi semelhante entre os grupos (grupo < 50: feminino 58,97%, masculino 41,03%, grupo \geq 50: feminino 55,06%, masculino 44,94%). Para análise da estratificação de risco cirúrgico pelo ASA foram agrupados o ASA I e II e o ASA III e IV. Os pacientes do grupo < 50 tiveram uma estratificação de risco menos grave quando comparado ao grupo \geq 50 anos (ASA I e II: 80,77% vs 67,89%, ASA III e IV: 19,23% vs 32,11%, p: 0,0243). Observou-se maior frequência de tabagismo no grupo \geq 50 anos (12,50 vs 36,75, p < 0,001). Os pacientes do grupo \geq 50 anos apresentaram também frequência maior de HAS (11,11% vs 51,51%, p < 0,001) e de DM (2,78% vs 22,89%, p < 0,001).

Não houve diferença estatística entre os grupos quanto a localização do tumor e o Índice de Massa Corpórea. Os dados representados encontram-se expostos na tabela 1,2, 3 e 4.

Tabela 1: Dados Clínicos e Demográficos para os dois grupos (< 50 anos e \geq 50 anos)

Variáveis*	Total (%)	< 50 anos (%)	\geq 50 anos (%)	p-valor#
n	434	78 (17,97)	356 (82,03)	
Idade	60,88 \pm 12,49	41.78 \pm 6.30	65.08 \pm 9.15	0,0000
Sexo				0,5280
Feminino	242 (55,76)	46 (58,97)	196 (55,06)	
Masculino	192 (44,24)	32 (41,03)	160 (44,94)	
ASA agrupado				0,0243
I e II	304 (70,20)	63 (80,77)	241 (67,89)	
III e IV	129 (29,8)	15 (19,23)	114 (32,11)	
Tabagismo				< 0,0001
Não	273 (67,57)	63 (87,50)	210 (63,25)	
Sim	131 (32,43)	9 (12,50)	122 (36,75)	
DM				< 0,0001
Não	326 (80,69)	70 (97,22)	256 (77,11)	
Sim	78 (19,31)	2 (2,78)	76 (22,89)	
HAS				< 0,0001
Não	225 (55,69)	64 (88,89)	161 (48,49)	
Sim	179 (46,31)	8 (11,11)	171 (51,51)	
IMC	25,20 \pm 4,77	25,24 \pm 5,60	25,19 \pm 4,58	0,9412

* valores expressos em frequência (%) ou média \pm desvio padrão

p-valor calculado pelo teste de Qui-quadrado ou t de Student

Tabela 2: Idade do indivíduo mais jovem e mais velho e número de indivíduos por grupos etários de 5 anos com distribuição por sexo.

Idade	Mediana	n	Feminino	Masculino
Idade mínima = 23 anos				
Idade máxima = 88 anos				
20 - 24	1	1 (0,24)	1 (0,42)	0 (0)
25 - 29	27	4 (0,93)	3 (1,24)	1 (0,52)
30 - 34	33	5 (1,16)	3 (1,24)	2 (1,04)
35 - 39	36	13 (3,00)	7 (2,90)	6 (3,12)
40 - 44	42	21 (4,84)	12 (4,96)	9 (4,68)
45 - 49	47	34 (7,83)	20 (8,26)	14 (7,30)
50 - 54	53	53 (12,21)	25 (10,33)	28 (14,59)
55 - 59	57	51 (11,75)	29 (11,98)	22 (11,47)
60 - 64	62	71 (16,36)	37 (15,29)	34 (17,70)
65 - 69	66	63 (14,51)	44 (18,18)	19 (9,90)
70 - 74	72	67 (15,43)	34 (14,05)	33 (17,18)
75 - 79	77	19 (4,37)	11 (4,54)	8 (4,16)
80 - 84	82,5	24 (5,53)	14 (5,78)	10 (5,20)
> 85	86	8 (1,84)	2 (0,83)	6 (3,12)
Total	62	434	242	192

* valores expressos em frequência (%)

Tabela 3: Localização do Tumor no cólon ou no reto para os dois grupos (< 50 anos e ≥ 50 anos)

Variável	Total (%)	< 50 anos (%)	≥ 50 anos (%)	p-valor#
Localização				0,8412
Direito	92 (21,34)	15 (19,48)	77 (21,75)	
Esquerdo	177 (41,07)	31 (40,26)	146 (41,24)	
Reto	162 (37,59)	31 (40,26)	131 (37,01)	
Total	431	77	354	

* valores expressos em frequência (%) ou média ± desvio padrão

p-valor calculado pelo teste de Qui-quadrado ou t de Student

Tabela 4: Classificação da ASA não agrupado para os dois grupos (< 50 anos e ≥ 50 anos)

Variáveis*	Total (%)	< 50 anos (%)	≥ 50 anos (%)	p-valor#
ASA				0,0243
I	63 (14,55)	26 (34,67)	37 (10,33)	
II	241 (55,66)	35 (46,67)	206 (57,54)	
III	122 (28,18)	14 (18,66)	108 (30,17)	
IV	7 (1,61)	0 (0)	7 (1,96)	
Total	433	75	358	

* valores expressos em frequência (%) ou média ± desvio padrão

p-valor calculado pelo teste de Qui-quadrado ou t de Student

4.2. Apresentação de sinais e sintomas

O tempo médio do início dos sintomas até o diagnóstico em meses foi de $9,69 \pm 5,51$. Os pacientes < 50 anos e ≥ 50 anos não tiveram diferença quanto a apresentação de sintomas, com taxas semelhantes de perda ponderal (48,33% vs 47,04%, $p = 0,8550$), de alteração do hábito intestinal (43,33% vs 50,17%, $p = 0,3350$), de sangramento (61,67% vs 51,92%, $p = 0,1684$) e de dor abdominal (53,33% vs 50,52%, $p = 0,6920$). Também não houve diferença estatística no ITSD.

Tanto na análise não ajustada quanto na ajustada, a prevalência de ocorrência dos desfechos de apresentação clínica não diferiu significativamente entre os grupos etários. Os dados representados encontram-se expostos nas tabelas 5 e 6.

Tabela 5 Frequência de sinais, sintomas e intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico (ITSD) para os dois grupos de pacientes (< 50 anos e ≥ 50 anos)

Variáveis*	Total (%)	< 50 anos (%)	≥ 50 anos (%)	p-valor#
Perda Ponderal				0,8550
Não	183 (52,74)	31 (51,67)	152 (52,96)	
Sim	164 (47,26)	29 (48,33)	135 (47,04)	
Alteração de Hábito Intestinal				0,3350
Não	177 (51,00)	34 (56,67)	143 (49,83)	
Sim	170 (49,00)	26 (43,33)	144 (50,17)	
Sangramento				0,1684
Não	161 (46,40)	23 (38,33)	138 (48,08)	
Sim	186 (53,60)	37 (61,67)	149 (51,92)	
Dor Abdominal				0,6920
Não	170 (49,00)	28 (46,67)	142 (49,48)	
Sim	177 (51,00)	32 (53,33)	145 (50,52)	
ITSD				0,5102
< 6 meses	247 (56,91)	47 (60,26)	200 (56,18)	
≥ 6 meses	187 (43,09)	31 (39,74)	156 (43,82)	

* valores expressos em frequência (%) ou média \pm desvio padrão

p-valor calculado pelo teste de Qui-quadrado ou Mann-Whitney

Tabela 6: Razões de prevalências bruta e ajustada conforme modelo de regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de 95% de confiança, para idade e desfechos de apresentação clínica.

Desfechos		Razão de Prevalência – RP (IC 95 %)			
Idade	Apresentação Clínica	Bruta	P-valor	Ajustada*	P-valor
	Sangramento (Sim x Não)	1,18 (0,94; 1,48)	0,1563	1,17 (0,93; 1,47) ¹	0,1739
	Dor Abdominal (Sim x Não)	1,05 (0,81; 1,36)	0,7251	0,95 (0,73; 1,24) ²	0,7110
< 50 anos x ≥ 50 anos	Alteração de Hábito Intestinal (Sim x Não)	0,86 (0,63; 1,17)	0,3336	0,92 (0,66; 1,27) ³	0,5941
	Perda de Peso (Sim x Não)	1,02 (0,76; 1,36)	0,8912	1,06 (0,79; 1,41) ⁴	0,3819
	ITSD (≥ 6 meses x < 6 meses)	0,92 (0,69; 1,23)	0,5857	0,92 (0,69; 1,23) ⁵	0,5871

(1 e 5) Ajustado por IMC e idade; (2) Ajustado por sexo, DM e idade; (3) Ajustado por tabagismo e idade; (4) Ajustado por tabagismo, etilismo, IMC e idade

4.3. Perioperatório e pósoperatório

Não foi observado diferença entre os grupos em relação a via de abordagem cirúrgica (laparotômica: 39,74% vs 33,99%, laparoscópica: 60,26% vs 66,01%, $p = 0,3346$), no índice de converção (9,68% vs 17,65%, $p = 0,2810$), na taxa de reoperação (7,69% vs 13,03%, $p = 0,1902$) e na mortalidade operatória (2,56% vs 8,15%, $p = 0,0830$).

Na análise não ajustada a prevalência de ocorrência de internação em UTI foi significativamente menor no grupo < 50 anos [RP = 0,46; Intervalo de 95 % de confiança (IC), 0,25 – 0,84]. Ao se realizar análise ajustada pelos confundidores IMC, HAS e ASA, a razão de prevalência deixou de ser significativa, indicando que a prevalência de internação na UTI não difere significativamente entre os grupos etários [RP= 0,61 (IC 95%: 0,33 – 1,13)].

A idade em anos apresentou uma correlação positiva e significativa com o tempo de internação após o ajuste das covariáveis DM e HAS ($p = 0,0336$). Para os demais desfechos clínicos-cirúrgicos a prevalência não diferiu significativamente entre os grupos etários. Os dados representados encontram-se expostos nas tabelas 7 e 8

Tabela 7: Resultados perioperatórios quanto a via de acesso cirúrgico, ocorrência de conversão, reoperação, internação em unidade de terapia intensiva (UTI), mortalidade operatória e a média de tempo de internação hospitalar entre os dois grupos (< 50 anos e ≥ 50 anos).

Variáveis*	Total (%)	< 50 anos (%)	≥ 50 anos (%)	p-valor#
Via				0,3346
Aberta	152 (35,02)	31 (39,74)	121 (33,99)	
Videolaparoscopia	282 (64,98)	47 (60,26)	235 (66,01)	
Conversão				0,2810
Não	126 (84,00)	28 (90,32)	98 (82,35)	
Sim	24 (16,00)	3 (9,68)	21 (17,65)	
Reoperação				0,1902
Não	379 (87,93)	72 (92,31)	307 (86,97)	
Sim	52 (12,07)	6 (7,69)	46 (13,03)	
UTI				0,0054
Não	318 (73,27)	67 (85,90)	251 (70,51)	
Sim	116 (26,73)	11 (14,10)	105 (29,49)	
Mortalidade Operatória				0,0830
Não	403 (92,85)	76 (97,44)	327 (91,85)	
Sim	31 (7,15)	2 (2,56)	29 (8,15)	
Tempo de Internação Hospitalar	9,18 ± 8,88	7,88 ± 5,98	9,46 ± 9,36	0,1898

* valores expressos em frequência (%) ou média ± desvio padrão

p-valor calculado pelo teste de Qui-quadrado, Exato de Fisher ou Mann-Whitney

Tabela 8: Razões de prevalências bruta e ajustada conforme modelo de regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança, para idade e desfechos clínicos e cirúrgicos

Idade	Desfechos Cirúrgicos	Razão de Prevalência – RP (IC 95 %)			
		Bruta	p-valor	Ajustada*	p-valor
< 50 anos x ≥ 50 anos	Via (Aberta x Vídeo)	1,21 (0,89; 1,66)	0,2241	1,09 (0,80; 1,48) ¹	0,5958
	Conversão (Sim x Não)	0,53 (0,17; 1,65)	0,2732	0,60 (0,19; 1,90) ²	0,3852
	Reoperação (Sim x Não)	0,42 (0,16; 1,14)	0,0888	0,42 (0,16; 1,14) ³	0,0884
	UTI (Sim x Não)	0,46 (0,25; 0,84)	0,0113	0,61 (0,33; 1,13) ⁴	0,1165
	Mortalidade operatória (Sim x Não)	0,20 (0,03; 1,45)	0,1107	0,28 (0,04; 2,02) ⁵	0,2049
	Tempo de Internação [#]	0,09 (-0,01; 0,19)	0,0650	0,11 (0,01; 0,21) ⁶	0,0336

(1) Ajustado por tabagismo, ASA e idade; (2) Ajustado por sexo, DM, IMC e idade; (3) Ajustado por IMC e idade; (4) Ajustado por HAS, ASA e idade; (5) Ajustado por HAS e idade (6) Ajustado por DM, HAS e idade

foram usados na análise não ajustada o coeficiente de correlação de Pearson e na ajustada o coeficiente de correlação parcial de Pearson

4.4. Estadiamento Patológico

Não houve evidência de associação significativa das diferentes análises patológicas e a idade (tabela 8).

Na análise bruta a prevalência de ocorrência de tipo histológico indiferenciado não diferiu entre os grupos etários ($p = 0,0674$). Por outro lado, na análise ajustada pela covariável localização, a razão de prevalência passou a ser significativa, indicando que a prevalência de tipo histológico indiferenciado significativamente maior em pacientes com menos de 50 anos do que naqueles com 50 anos ou mais [RP= 2,38 (IC 95%: 1,18; 4,78; $p = 0,0147$)]. Para os demais desfechos a prevalência não diferiu significativamente entre os grupos etários. Os dados representados encontram-se expostos na Tabela 9, 10 e 11.

Tabela 9: Ocorrência de recidiva / metástase, estágio T, estágio N, invasão angiolímfática, invasão perineural, estadiamento, tipo histológico e quantidade de linfonodos isolados nos dois grupos de pacientes (< 50 anos e \geq 50 anos)

Variáveis*	Total (%)	< 50 anos (%)	\geq 50 anos (%)	p-valor#
Recidiva / Metástase				0,3046
Não	294 (67,74)	49 (62,82)	245 (68,82)	
Sim	140 (32,26)	29 (37,18)	111 (31,18)	
Estadio T				0,6441
T1 + T2	98 (25,72)	19 (27,94)	79 (25,24)	
T3 + T4	283 (74,28)	49 (72,06)	234 (74,76)	
Estágio N				0,5363
N0	194 (51,97)	32 (47,76)	162 (51,92)	
N1 + N2	185 (48,03)	35 (52,24)	150 (48,08)	
Invasão angiolímfática				0,9285
Não	188 (59,12)	34 (59,65)	154 (59,00)	
Sim	130 (40,88)	23 (40,35)	107 (41,00)	
Invasão perineural				0,3799
Não	203 (64,04)	33 (58,93)	170 (65,13)	
Sim	114 (35,96)	23 (41,07)	91 (34,87)	
Estadiamento				0,3595
I + II	172 (42,05)	28 (37,33)	144 (43,11)	
III + IV	237 (57,95)	47 (62,67)	190 (56,89)	
Tipo histológico				0,0797
Diferenciado	304 (90,75)	50 (84,75)	254 (92,03)	
Indiferenciado	31 (9,25)	9 (15,25)	22 (7,97)	
Linfonodos isolados				0,2350
< 12	75 (19,63)	10 (14,49)	65 (20,77)	
\geq 12	307 (80,37)	59 (85,51)	248 (79,23)	

* valores expressos em frequência (%) ou média \pm desvio padrão

p-valor calculado pelo teste de Qui-quadrado ou Mann-Whitney

Resultados oncológicos

Tabela 10: Estadiamento patológico não agrupado para os dois grupos (< 50 anos e ≥ 50 anos)

Estadiamento	Total (%)	< 50 anos (%)	≥ 50 anos (%)	p-valor [#]
Estadio T				0,6441
1	9 (2,36)	1 (1,48)	8 (2,56)	
2	89 (23,36)	18 (26,47)	71 (22,68)	
3	230 (60,36)	38 (55,88)	192 (61,34)	
4	53 (13,92)	11 (16,17)	42 (13,42)	
Estágio N				0,5363
0	194 (51,19)	32 (47,76)	162 (51,92)	
1	120 (31,66)	20 (29,85)	100 (32,05)	
2	65 (17,15)	15 (22,39)	50 (16,03)	
Estadiamento				0,3595
I	65 (15,74)	10 (13,33)	55 (16,33)	
II	110 (26,63)	18 (24)	92 (27,30)	
III	165 (39,96)	35 (46,67)	130 (38,57)	
IV	73 (17,67)	12 (16)	60 (17,80)	

* valores expressos em frequência (%)

Tabela 11: Razões de prevalências bruta e ajustada conforme modelo de regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança, para idade e desfechos de estadiamento patológico

Idade	Desfechos Estadiamento Patológico	Razão de Prevalência – RP (IC 95 %)			
		Bruta	p-valor	Ajustada*	p-valor
	Metástase (Sim x Não)	1,19 (0,85; 1,66)	0,3154	1,18 (0,85; 1,66) ³	0,3144
	Estágio T (T3+T4 x T1+T2)	0,92 (0,78; 1,10)	0,3816	0,93 (0,78; 1,11) ¹	0,4343
	Estágio N (N1+N2 x N0)	1,00 (0,75; 1,33)	0,9900	0,99 (0,75; 1,32) ²	0,9750
	Estadiamento (III+IV x I+II)	0,98 (0,88; 1,10)	0,7749	0,99 (0,89; 1,10) ⁴	0,8960
< 50 anos X ≥ 50 anos	Tipo histológico (indiferenciado x diferenciado)	1,95 (0,95; 4,01)	0,0674	2,38 (1,18; 4,78) ⁵	0,0147
	Invasão angiofilática (Sim x Não)	0,96 (0,67; 1,37)	0,8057	1,02 (0,71; 1,47) ⁶	0,9231
	Invasão perineural (Sim x Não)	1,13 (0,79; 1,63)	0,4975	1,13 (0,78; 1,62) ⁷	0,5184

(1,4) Ajustado por etilismo e idade; (2,3,7) Ajustado por IMC e idade; (5) Ajustado por localização e idade; (6) Ajustado por tabagismo e idade

4.5. Sobrevida global

O tempo médio de acompanhamento dos pacientes em meses foi de $35,59 \pm 16,27$. Para a avaliação de sobrevida global foi realizada análise bivariada com as covariáveis demográficas e clínicas (localização, sexo, IMC, ASA, tabagismo, etilismo, tempo de sintomas, CEA pré-operatório, via de acesso, grau de diferenciação, invasão angio linfática, invasão perineural, estágio, linfonodos isolados). Apenas as covariáveis localização, tempo de sintomas, ASA, etilismo, CEA pré-operatório, via de acesso, grau de diferenciação, invasão perineural e estágio apresentaram um p valor $< 0,25$ e foram incluídas no modelo multivariado.

Após análise ajustada evidenciou-se que as covariáveis ASA, etilismo e invasão perineural apresentaram uma associação significativa ($p < 0,05$) com a sobrevida global.

Na análise multivariada a variável independente de interesse idade não se mostrou significativa ($p = 0,0801$; HR = 2,26; IC 95% 0,91; 5,63) após o ajuste dos possíveis confundidores (tabela 12).

Tabela 12: Ajuste do modelo de regressão de Cox para sobrevida global, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas

Razão de Risco (IC 95 %)				
	Bruta	p-valor	Ajustada^b	p-valor
Localização		0,2152		-
Esquerdo	1,39 (0,65; 2,99)	0,3977	-	-
Direito	1	-	-	-
Reto	1,87 (0,89; 3,95)	0,0986	-	-
Sexo		0,3750		-
Feminino	1	-	-	-
Masculino	1,25 (0,76; 2,05)	0,3750	-	-
ITSD		0,1959		-
< 6	1	-	-	-
≥ 6	1,50 (0,81; 2,75)	0,1959	-	-
ASA		0,0095		0,0124
1 e 2	1	-	1	-
3 e 4	1,97 (1,18; 3,28)	0,0095	2,85 (1,25; 6,47)	0,0124
IMC	0,98 (0,92; 1,04)	0,4847	-	-
Tabagismo		0,6872		-
Não	1	-	-	-
Sim	1,12 (0,65; 1,93)	0,6872	-	-
Etilismo		0,0680		0,0480
Não	1	-	1	-
Sim	1,95 (0,95; 3,98)	0,0680	2,78 (1,02; 8,32)	0,0480
CEA Pré-operatório		0,0215		-
< 5	1	-	-	-
≥ 5	2,13 (1,12; 4,06)	0,0215	-	-
Via de acesso		0,0265		-
Vídeo	1	-	-	-
Aberta	2,00 (1,08; 3,67)	0,0265	-	-
Grau de Diferenciação		0,0301		-
Diferenciado	1	-	-	-
Indiferenciado	2,49 (1,09; 5,67)	0,0301	-	-
Invasão Perineural		0,0104		0,0008
Não	1	-	1	-
Sim	2,36 (1,22; 4,56)	0,0104	4,96 (1,95; 12,60)	0,0008
Invasão Angiolinfática		0,2674		-
Não	1	-	-	-
Sim	1,45 (0,75; 2,78)	0,2674	-	-
Estágio		0,0043		-
I e II	1	-	-	-
III e IV	2,48 (1,33; 4,63)	0,0043	-	-
Linfonodos Isolados		0,9138		-
< 12	1	-	-	-
≥ 12	1,04 (0,48; 2,25)	0,9138	-	-
Idade		0,2987		0,0801
< 50 anos	1,60 (0,66; 3,85)	0,2987	2,26 (0,91; 5,63)	0,0801
≥ 50 anos	1	-	1	-

^b Ajustada por ASA, perineural, etilismo e idade.

O gráfico de análise Kaplan-Meier não mostrou diferença estatística ($p: 0,2921$). Em ambos os grupos se observa estabilização na sobrevida após 25-50 meses (figura 14).

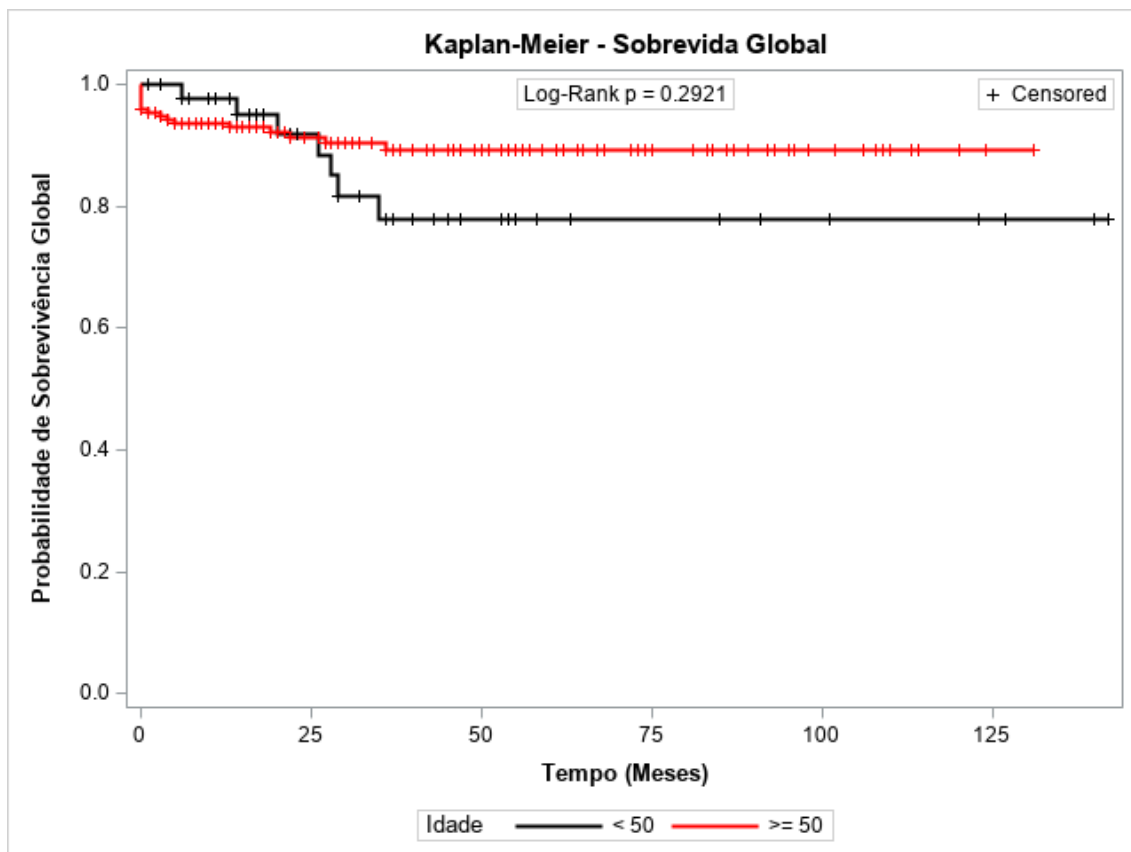


Figura 14: gráfico de análise Kaplan-Meier para sobrevida global.

4.6. Sobrevida livre de doença

Para a avaliação de sobrevida livre de doença foi realizada análise bivariada com as covariáveis demográficas e clínicas (localização, sexo, IMC ASA, tabagismo, etilismo, tempo de sintomas, CEA pré-operatório, via de acesso, grau de diferenciação, invasão angio linfática, invasão perineural, estágio, linfonodos isolados). Apenas as covariáveis, ASA, etilismo, CEA pré-operatório, via de acesso, invasão perineural, invasão angio linfática e estágio apresentaram um p valor < 0,25 e foram incluídas no modelo multivariado.

Após análises ajustadas as covariáveis CEA pré-operatório, invasão perineural e estágio apresentaram uma associação significativa ($p < 0,05$) com o tempo até a ocorrência da recidiva.

Na análise multivariada a variável independente de interesse idade não se mostrou significativa ($p = 0,6347$; HR = 1,14; IC 95% 0,67; 1,95) após o ajuste dos possíveis confundidores (tabela 13).

Tabela 13: Ajuste do modelo de regressão de Cox para sobrevida livre de doença, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas

	Razão de Risco (IC 95 %)			
	Bruta	p-valor	Ajustada ^b	p-valor
Localização		0,9129		-
Esquerdo	1	-	-	-
Direito	1,09 (0,70; 1,70)	0,7153	-	-
Reto	1,07 (0,73; 1,56)	0,1255	-	-
Sexo		0,9958		-
Feminino	1	-	-	-
Masculino	1,00 (0,72; 1,40)	0,9958	-	-
ITSD		0,3453		-
< 6	1,19 (0,82; 1,73)	0,3453	-	-
≥ 6	1	-	-	-
ASA		0,0016		-
1 e 2	1	-	-	-
3 e 4	1,76 (1,24; 2,50)	0,0016	-	-
IMC	1,00 (0,99; 1,01)	0,8823	-	-
Tabagismo		0,6042		-
Não	1	-	-	-
Sim	1,10 (0,77; 1,57)	0,6042	-	-
Etilismo		0,0525		-
Não	1	-	-	-
Sim	1,64 (0,99; 2,70)	0,0525	-	-
CEA Pré-operatório		< 0,0001		0,0055
< 5	1	-	1	-
≥ 5	2,43 (1,67; 3,54)	< 0,0001	1,88 (1,20; 2,93)	0,0055
Via		0,0078		-
Vídeo	1	-	-	-
Aberta	1,67 (1,14; 2,44)	0,0078	-	-
Grau de Diferenciação		0,5556		-
Diferenciado	1	-	-	-
Indiferenciado	1,22 (0,63; 2,34)	0,5556	-	-
Invasão Perineural		0,0003		0,0136
Não	1	-	1	-
Sim	2,11 (1,41; 3,15)	0,0003	1,75 (1,12; 2,74)	0,0136
Invasão Angiolinfática		0,0052		-
Não	1	-	-	-
Sim	1,77 (1,18; 2,63)	0,0052	-	-
Estágio		< 0,0001		< 0,0001
I e II	1	-	-	1
III e IV	5,43 (3,38; 8,75)	< 0,0001	3,91 (2,13; 7,18)	< 0,0001
Linfonodos Isolados		0,8437		-
< 12	1	-	-	-
≥ 12	1,05 (0,65; 1,69)	0,8437	-	-
Idade		0,6326		0,6347
< 50 anos	1,14 (0,67; 1,94)	0,6326	1,14 (0,67; 1,95)	0,6347
≥ 50 anos	1	-	1	-

^b Ajustada por CEA pré, perineural, estágio e idade.

O gráfico de análise Kaplan-Meier não mostrou diferença estatística ($p: 0,6223$). O grupo < 50 anos apresentou estabilização pouco após 25 meses e o grupo ≥ 50 anos pouco após 50 meses (figura 14).

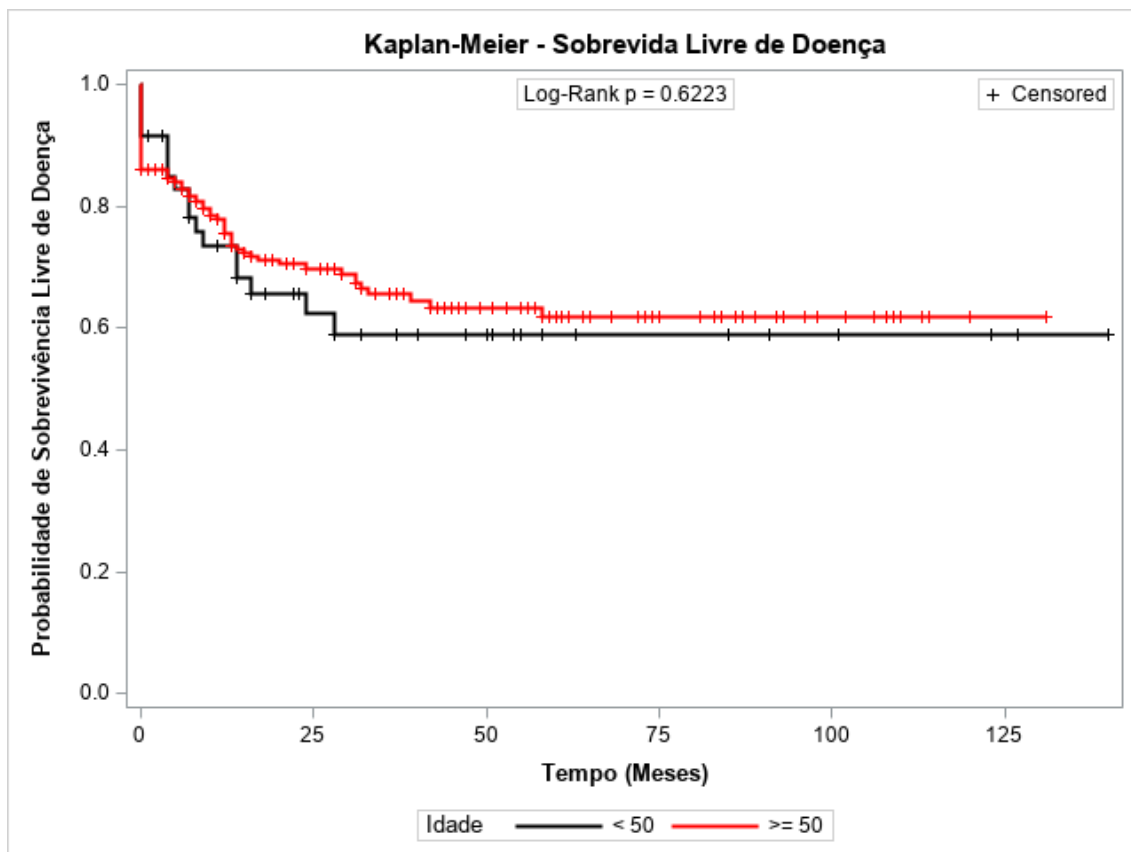


Figura 14: gráfico de análise Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo foi delineado para verificar se o câncer colorretal no adulto jovem é uma entidade clínica diferente dos adultos não jovens quanto à apresentação clínica, ao tempo de aparecimento de sintomas até diagnóstico, ao estadiamento patológico e sobrevida global e livre de doença.

Os pacientes foram divididos em dois grupos etários tendo a idade de 50 anos como ponto de corte entre os dois grupos. Não houve pacientes com idade inferior a 18 anos.

Foram avaliados 434 pacientes, 78 apresentavam idade abaixo de 50 anos (17,97%) e 356 com idade acima ou igual a 50 anos (82,03%). Esta proporção mostra mudança na distribuição etária quando comparado a casuística prévia publicada pelo serviço durante o período de 2006 a 2010 onde a proporção de < 50 anos e \geq 50 anos foi de 31% e 69% respectivamente (46).

Ao separarmos em dois períodos históricos, 2010 a 2015 vs. 2016 a 2020, e realizarmos essa mesma distribuição etária, não houve mudança na proporção etária, ocorrendo aumento na predominância de pacientes com idade superior a 50 anos, porém sem significância estatística. Este fato diverge das observações atuais onde, devido as estratégias de rastreamento e intensificação dos fatores de risco, tem se observado um aumento progressivo na representatividade de pacientes abaixo de 50 anos na incidência de CCR.

No Brasil, Lui RN e col. evidenciaram mudança percentual anual (MPA) do CCR, com elevação progressiva de +12,55% para < 50 anos e +6,98% para \geq 50 anos (47). Nos Estados Unidos da América, Koh B e col. evidenciaram elevação no MPA de +1,72 (+1,23 a +2,21, $p < .001$) para indivíduos < 50 anos (48). Esta divergência no nosso estudo pode estar associada a falhas na estratégia e implantação de métodos de rastreio endoscópico para CCR, já que a colonoscopia com ressecção de adenomas tem potencial de redução de 30% na incidência de câncer colorretal em 10 anos (49) e a adoção de protocolo de qualidade aumenta as taxas de detecção de adenomas (50). Outro fator que pode estar associado a não elevação dos números na faixa etária inferior a 50

anos e a evidência de menor prevalência de tabagismo neste grupo (12,50% vs. 36,75%, $p < 0,001$). No Brasil, deste 1989, a prevalência caiu de 34,8% para 12,6% em 10 anos, sendo observado taxa média de redução anual de 3,99% entre 2006 e 2019, sendo esta redução associada a implementação progressiva de políticas antitabagismo (51,52).

Ambos os grupos etários apresentaram discreta maior proporção de pacientes do sexo feminino, porém sem significância estatística. Em estimativa do Instituto Nacional do Câncer, está previsto 20.520 casos para homens e 20.470 para mulheres. Estudos que avaliaram a influência do sexo em pacientes com câncer colorretal precoce também mostraram a mesma discreta predominância para o sexo feminino (53,54).

Não foi observado diferença entre os grupos quanto ao IMC e à localização tumoral entre os grupos, com médias dentro dos parâmetros de normalidade.

No grupo < 50 anos houve a mesma proporção de tumores localizados à esquerda e reto, seguidos pelos localizados a direita, sendo este último bem menos frequente. Esta distribuição é semelhante a outros estudos que avaliaram a localização nessa população (13,55–58).

O IMC foi escolhido como forma de mensuração nutricional por sua facilidade, principalmente por se tratar de um estudo retrospectivo. Estudo prévio mostrou que, em pacientes obesos, cada quilograma adquirido anualmente, dos 20 aos 50 anos, aumentou em 60% a chance do desenvolvimento do câncer de cólon, neste estudo foram avaliadas 200.000 pessoas por um período de 11,2 anos (59).

A obesidade está associada a diversos fatores também identificados como de risco para o desenvolvimento de CCR, sendo eles a hiperinsulinemia, hiperglicemia, síndrome metabólica, dislipidemia, estresse oxidativo e produção de fatores pró inflamatórios (60).

A estratificação de risco da ASA foi menor no grupo < 50 anos, apresentando significância estatística ($p = 0,0243$). Não houve diferença quanto

aos sinais e sintomas entre os grupos. Estudo prévio havia mostrado uma maior frequência de dor abdominal no grupo < 50 anos (46), porém deixando de ter diferença no presente estudo. O relato da frequência de sintomas é extremamente variável na literatura com taxas de dor abdominal variando de 11.6% a 63%, sangramento de 7.2% a 53% e alteração de hábito intestinal de 2.1% a 54% (13,61–63). As altas frequências de sintomas observados em nossa casuística provavelmente se devem ao diagnóstico em estágios mais avançados da doença. O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico não diferiu entre os grupos etários sendo observado predominância de menos de 6 meses no ITSD em ambos os grupos.

O tratamento cirúrgico prioritário para o câncer colorretal é o minimamente invasivo, independente da faixa etária, por se tratar de método sem inferioridade quanto a qualidade e desfechos oncológicos. Apresenta recuperação pós-operatória mais precoce e menor resposta inflamatória associada ao trauma cirúrgico, sendo procedimento seguro e mantendo os benefícios tanto para pacientes idosos quanto obesos (64–68). A cirurgia laparoscópica depende de aprimoramento técnico e capacitação o que reflete em aumento inicial do tempo operatório, porém este apresenta redução significativa com o tempo.

No presente estudo a cirurgia minimamente invasiva foi o método de primeira escolha, deixando-se a cirurgia por via aberta para os casos de impossibilidade técnica e aqueles em que a condição clínica do paciente não permitia a confecção de pneumoperitônio. A avaliação da via de acesso para a realização da ressecção cirúrgica não mostrou diferença quando ao resultado oncológico entre os dois grupos etários, corroborando o benefício do método, independente da idade do paciente. Contudo, ainda se observa grande frequência de cirurgias abertas em ambos os grupos, provavelmente devido ao avançar da doença no momento do diagnóstico.

Alguns dados relacionados ao peri e pós-operatório não atingiram significância estatística, porém evidenciaram diferenças importantes entre os grupos. Foi observado quase o dobro de conversões cirúrgicas no grupo > 50 anos em comparação ao grupo < 50 anos, 13,03% vs 6,69%, respectivamente.

A taxa de conversão cirúrgica da via laparoscópica para laparotômica também foi quase o dobro no grupo > 50 anos (17,65% vs 9,68%). Já a taxa de mortalidade operatória foi três vezes mais elevada na população > 50 anos (8,15% vs 2,56%). Estas diferenças entre os grupos poderiam apresentar relevância estatística em caso de maior amostra.

Observou-se diferença estatística em relação a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva, com menor ocorrência no grupo < 50 anos, contudo, após análise ajustada este desfecho não mais apresentou significância estatística, demonstrado que tal necessidade não está condicionada à idade e sim a associação com comorbidades. Mita e col. avaliaram os resultados cirúrgicos em 396 pacientes com idade superior a 80 anos, submetidos a cirurgia oncológica radical, não observando diferença na morbimortalidade pós-operatória nessa população. Ao analisar os desfechos desses paciente obtiveram resultados semelhantes de sobrevida naqueles submetidos a cirurgia curativa (58).

Em relação ao estadiamento patológico, não houve diferença quanto à distribuição dos estadios nos dois grupos, havendo predominância de estadios mais avançados de doença. Tal fato pode estar associado ao diagnóstico mais tardio da doença. Os pacientes jovens tiveram 62,67% dos tumores com estágio III + IV, já os não jovens esse valor foi de 56,89%. No entanto, quando da análise ajustada, foi evidenciado diferença estatisticamente significante na prevalência de tumores com tipo histológico indiferenciado podendo denotar perfil de maior agressividade da doença neste grupo. Também foram semelhantes nos dois grupos o grau de penetração de parede (T3+4), comprometimento linfonodal (N1+2) e invasão angiolinfática, que também configuram perfil de maior gravidade.

Em relação à sobrevida global e a sobrevida livre de doença não foi observado diferença com relevância estatística fazendo com que a idade, neste estudo, não se mostrasse fator de pior prognóstico para o CCR. Após análise multivariada, alguns fatores sabidamente associados a pior prognóstico e maior agressividade foram evidenciados como variáveis de significância estatística independentes.

Para a sobrevida global, aqueles pacientes com classificação de ASA mais elevado, etilismo, invasão perineural, apresentaram menor sobrevida global. Para a sobrevida livre de doença, aqueles pacientes com CEA pré-operatório mais elevado, invasão perineural e estadio de doença mais avançado, apresentaram uma menor sobrevida global. Em divergência com estudo prévio, o IMC não se mostrou como uma variável independente de pior prognóstico (46).

Reconhecemos que o presente estudo apresenta limitações ao fato de ser retrospectivo e unicêntrico trazendo viés inerentes ao modelo.

6. CONCLUSÃO

Considerando as condições em que este estudo foi realizado e com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que pacientes jovens apresentam maior frequência de tumores indiferenciados. Não houve diferença entre o grupo com idade inferior a 50 anos e o com idade igual ou superior a 50 anos quanto a apresentação clínica e o estadiamento patológico. A idade abaixo dos 50 anos não influenciou a sobrevida global e sobrevida livre de doença.

7. REFERÊNCIAS

1. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Nov 5;1.
2. Pandurangan A kumar, Divya T, Kumar K, Dineshababu V, Velavan B, Sudhandiran G. Colorectal carcinogenesis: Insights into the cell death and signal transduction pathways: A review. Vol. 10, *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. Baishideng Publishing Group Co; 2018. p. 244–59.
3. Santos M de O, Lima FC da S de, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM de, Cancela M de C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2023 Feb 6;69(1).
4. Pucci MD, Dasenbrock A, Tanzawa CK, Santos MB dos. Perfil Clínico-Epidemiológico do Câncer Colorretal na Região Oeste do Paraná, Brasil, 2016-2018. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2023 Jan 24;69(1).
5. David AR, Zimmerman MR. Cancer: An old disease, a new disease or something in between? Vol. 10, *Nature Reviews Cancer*. 2010. p. 728–33.
6. Rehemtulla A. Dinosaurs and ancient civilizations: Reflections on the treatment of cancer. *Neoplasia*. 2010;12(12):957–68.
7. Schlussek AT, Gagliano RA, Seto-Donlon S, Eggerding F, Donlon T, Berenberg J, et al. The evolution of colorectal cancer genetics-Part 1: From discovery to practice. Vol. 5, *Journal of Gastrointestinal Oncology*. Pioneer Bioscience Publishing; 2014. p. 326–35.
8. Wolf AI, Buchanan AH, Farkas LM. Historical review of Lynch syndrome. *Journal of Coloproctology*. 2013 Jun;33(02):095–110.
9. Schlussek AT, Gagliano RA, Seto-Donlon S, Eggerding F, Donlon T, Berenberg J, et al. The evolution of colorectal cancer genetics-Part 2:

- Clinical implications and applications. Vol. 5, *Journal of Gastrointestinal Oncology*. Pioneer Bioscience Publishing; 2014. p. 336–44.
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
 11. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009;22(4):191–7.
 12. WORLD HEALTH ORGANIZATION: REGIONAL OFFICE FOR EUROPE. WORLD CANCER REPORT : cancer research for cancer development. IARC; 2020.
 13. Done JZ, Fang SH. Young-Onset Colorectal Cancer: A Review. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(8):856–66.
 14. Oliveira MM De, Latorre MDRDDO, Tanaka LF, Rossi BM, Curado MP. Disparities in colorectal cancer mortality across Brazilian States. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2018 Jan 1;21.
 15. Mitchem JB, Hall JF. Adenomatous Polyposis Syndromes: Diagnosis and Management. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016 Dec 1;29(4):321–9.
 16. Bhandari P. Polyp cancers: Size matters! Vol. 51, *Endoscopy*. Georg Thieme Verlag; 2019. p. 407–8.
 17. Vleugels JLA, Hazewinkel Y, Dijkgraaf MGW, Koens L, Fockens P, Dekker E. Optical diagnosis expanded to small polyps: Post-hoc analysis of diagnostic performance in a prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2019;51(3):244–52.
 18. Turner KO, Genta RM, Sonnenberg A. Lesions of all types exist in colon polyps of all sizes. *American Journal of Gastroenterology*. 2018 Feb 1;113(2):303–6.

19. Richards CH, Ventham NT, Mansouri D, Wilson M, Ramsay G, MacKay CD, et al. An evidence-based treatment algorithm for colorectal polyp cancers: Results from the Scottish Screen-detected Polyp Cancer Study (SSPoCS). *Gut*. 2018 Feb 1;67(2):299–306.
20. Carvalho B, Sillars-Hardebol AH, Postma C, Mongera S, Droste JTS, Obulkasim A, et al. Colorectal adenoma to carcinoma progression is accompanied by changes in gene expression associated with ageing, chromosomal instability, and fatty acid metabolism. *Cellular Oncology*. 2012 Feb;35(1):53–63.
21. Kiedrowski M, Mroz A, Kaminski MF, Kraszewska E, Orłowska J, Regula J. Predictive factors of proximal advanced neoplasia in the large bowel. *Archives of Medical Science*. 2014;10(3):484–9.
22. Keller DS, Windsor A, Cohen R, Chand M. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence. Vol. 23, *Techniques in Coloproctology*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2019. p. 3–13.
23. Weigl K, Hsu L, Knebel P, Hoffmeister M, Timofeeva M, Farrington S, et al. Head-to-Head Comparison of Family History of Colorectal Cancer and a Genetic Risk Score for Colorectal Cancer Risk Stratification. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019 Dec 1;10(12):e00106.
24. Pancione M, Remo A, Colantuoni V. Genetic and epigenetic events generate multiple pathways in colorectal cancer progression. *Patholog Res Int*. 2012;2012.
25. Parreiras FC, Santiago GMZ, Costa AM da, Lacerda Filho A. Genetic aspects of colorectal cancer and its impact on disease management. *Revista Médica de Minas Gerais*. 2013;23(2).
26. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol*. 2011 Jan;42(1):1–10.

27. Masdor NA, Mohammed Nawi A, Hod R, Wong Z, Makpol S, Chin SF. The Link between Food Environment and Colorectal Cancer: A Systematic Review. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
28. Aicr, WCRF. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer.
29. Bastide NM, Chenni F, Audebert M, Santarelli RL, Taché S, Naud N, et al. A central role for heme iron in colon carcinogenesis associated with red meat intake. *Cancer Res*. 2015 Mar 1;75(5):870–9.
30. Oh H, Kim H, Lee DH, Lee A, Giovannucci EL, Kang SS, et al. Different dietary fibre sources and risks of colorectal cancer and adenoma: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *British Journal of Nutrition*. 2019 Sep 28;122(6):605–15.
31. Aune D, Chan DSM, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Vol. 343, *BMJ (Online)*. 2011. p. 1082.
32. Lopez-Caleya JF, Ortega-Valín L, Fernández-Villa T, Delgado-Rodríguez M, Martín-Sánchez V, Molina AJ. The role of calcium and vitamin D dietary intake on risk of colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of case–control studies. Vol. 33, *Cancer Causes and Control*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 167–82.
33. Tsoi KKF, Pau CYY, Wu WKK, Chan FKL, Griffiths S, Sung JY. Cigarette Smoking and the Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(6).
34. Ordóñez-Mena JM, Walter V, Schöttker B, Jenab M, O’Doherty MG, Kee F, et al. Impact of prediagnostic smoking and smoking cessation on colorectal cancer prognosis: A meta-analysis of individual patient data from cohorts within the CHANCES consortium. *Annals of Oncology*. 2018 Feb 1;29(2):472–83.

35. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: An overall and dose-Response meta-analysis of published studies. Vol. 22, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2011. p. 1958–72.
36. Jung YS, Jung H, Yun KE, Ryu S, Chang Y, Park D II, et al. Associations between amount of smoking and alcohol intake and risk of colorectal neoplasm. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2016 Apr 1;31(4):788–94.
37. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, et al. Alcohol Intake and Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 8 Cohort Studies Background: Epidemiologic studies have generally reported [Internet]. 2004. Available from: www.annals.org
38. Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: A dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer*. 2007 Feb 1;120(3):664–71.
39. Campbell PT, Jacobs ET, Ulrich CM, Figueiredo JC, Poynter JN, McLaughlin JR, et al. Case-control study of overweight, obesity, and colorectal cancer risk, overall and by tumor microsatellite instability status. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Mar;102(6):391–400.
40. Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorectal cancer: Epidemiology, mechanisms and candidate genes. Vol. 17, *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2006. p. 145–56.
41. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*. 2013 Jun;62(6):933–47.
42. Colorectal Cancer Screening Test Use* (%), Adults 50 Years and Older by State, 2018.
43. Martin FL, Morais CLM, Sakita JY, Uyemura SA, Kannen V. Age-Related and Gender-Related Increases in Colorectal Cancer Mortality Rates in

- Brazil Between 1979 and 2015: Projections for Continuing Rises in Disease. *J Gastrointest Cancer*. 2021 Mar 1;52(1):280–8.
44. Akimoto N, Ugai T, Zhong R, Hamada T, Fujiyoshi K, Giannakis M, et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer — a call to action. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Apr 1;18(4):230–43.
 45. De Campos FGCM, Figueiredo MN, Monteiro M, Nahas SC, Cecconello I. Incidência de câncer colorretal em pacientes jovens. Vol. 44, *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*. Colegio Brasileiro de Cirurgioes; 2017. p. 208–15.
 46. De Sousa JB, Souza CS, Fernandes MB, De Castro Durães L, De Almeida RM, Dos Santos ACN, et al. Do young patients have different clinical presentation of colorectal cancer causing delay in diagnosis? *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(4):519–27.
 47. Lui RN, Tsoi KKF, Ho JMW, Lo CM, Chan FCH, Kyaw MH, et al. Global increasing incidence of young-onset colorectal cancer across 5 continents: A joinpoint regression analysis of 1,922,167 cases. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2019;28(8):1275–82.
 48. Koh B, Tan DJH, Ng CH, Fu CE, Lim WH, Zeng RW, et al. Patterns in Cancer Incidence Among People Younger Than 50 Years in the US, 2010 to 2019. *JAMA Netw Open*. 2023 Aug 1;6(8):e2328171.
 49. Pinsky PF, Schoen RE. Contribution of Surveillance Colonoscopy to Colorectal Cancer Prevention. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020 Dec 1;18(13):2937-2944.e1.
 50. Seo JY, Jin EH, Bae JH, Lim JH, Chung GE, Lee C, et al. Multidirectional Colonoscopy Quality Improvement Increases Adenoma Detection Rate: Results of the Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center Colonoscopy Quality Upgrade Project (Gangnam-CUP). *Dig Dis Sci*. 2020 Jun 1;65(6):1806–15.

51. Tam J, Jaffri MA, Mok Y, Jeon J, Szklo AS, Souza MC, et al. Patterns of Birth Cohort–Specific Smoking Histories in Brazil. *Am J Prev Med.* 2023 Apr 1;64(4):S63–71.
52. Maia EG, Stopa SR, De Oliveira Santos R, Claro RM. Trends in Prevalence of Cigarette Smoking in Brazil: 2006-2019. *Am J Public Health.* 2021 Apr 1;111(4):730–8.
53. Petrick JL, Barber LE, Warren Andersen S, Florio AA, Palmer JR, Rosenberg L. Racial Disparities and Sex Differences in Early- and Late-Onset Colorectal Cancer Incidence, 2001–2018. *Front Oncol.* 2021 Sep 9;11.
54. Fritz CDL, Otegbeye EE, Zong X, Demb J, Nickel KB, Olsen MA, et al. Red-flag signs and symptoms for earlier diagnosis of early-onset colorectal cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2023 Aug 8;
55. Kirzin S, Marisa L, Guimbaud R, Lien De Reynies A, Le Legrain M, Laurent-Puig P, et al. Sporadic Early-Onset Colorectal Cancer Is a Specific Sub-Type of Cancer: A Morphological, Molecular and Genetics Study. 2014; Available from: www.plosone.org
56. Dong B, Chen Y, Lyu G. Prognostic nomograms for predicting overall survival and cancer-specific survival of patients with very early-onset colorectal cancer: A population-based analysis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2022;22(5):803–17.
57. Chang VC, Cotterchio M, De P, Tinmouth J. Risk factors for early-onset colorectal cancer: a population-based case–control study in Ontario, Canada. *Cancer Causes and Control.* 2021 Oct 1;32(10):1063–83.
58. Da Fonseca LMI, Da Luz MMP, Lacerda-Filho A, Cabral MMDA, Da Silva RG. Colorectal carcinoma in different age groups: A histopathological analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2012 Feb;27(2):249–55.

59. Aleksandrova K, Pischon T, Buijsse B, May AM, Peeters PH, Bueno-De-Mesquita HB, et al. Adult weight change and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Cancer*. 2013 Nov;49(16):3526–36.
60. Choe EK, Kim D, Kim HJ, Park KJ. Association of visceral obesity and early colorectal neoplasia. *World J Gastroenterol*. 2013;19(45):8349–56.
61. Skalitzky MK, Zhou PP, Goffredo P, Guyton K, Sherman SK, Gribovskaja-Rupp I, et al. Characteristics and symptomatology of colorectal cancer in the young. *Surgery*. 2023 May 1;173(5):1137–43.
62. Sanford SD, Zhao F, Salsman JM, Chang VT, Wagner LI, Fisch MJ. Symptom burden among young adults with breast or colorectal cancer. *Cancer*. 2014 Aug 1;120(15):2255–63.
63. Reddy S, Mouchli A, Bierle L, Gerrard M, Walsh C, Mir A, et al. Assessing Presenting Symptoms, Co-Morbidities, and Risk Factors for Mortality in Underserved Patients With Non-Hereditary Early-Onset Colorectal Cancer. *Cureus*. 2021 Jul 2;
64. Biondi A, Grosso G, Mistretta A, Marventano S, Toscano C, Drago F, et al. Laparoscopic vs. open approach for colorectal cancer: Evolution over time of minimal invasive surgery. *BMC Surg*. 2013;13(SUPPL.2).
65. Hinoi T, Kawaguchi Y, Hattori M, Okajima M, Ohdan H, Yamamoto S, et al. Laparoscopic Versus Open Surgery for Colorectal Cancer in Elderly Patients: A Multicenter Matched Case–Control Study. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jun 1;22(6):2040–50.
66. Martínez-Martínez AB, Arbonés-Mainar JM. Colorectal cancer: immune response in laparoscopic versus open colorectal surgery. *Cirugia y Cirujanos (English Edition)*. 2022 May 1;90(3):295–302.
67. Bell S, Kong JC, Carne PWG, Chin M, Simpson P, Farmer C, et al. Oncological safety of laparoscopic versus open colorectal cancer surgery

- in obesity: a systematic review and meta-analysis. Vol. 89, ANZ Journal of Surgery. Blackwell Publishing; 2019. p. 1549–55.
68. Morneau M, Boulanger J, Charlebois P, Latulippe JF, Lougnarath R, Thibault C, et al. Laparoscopic versus open surgery for the treatment of colorectal cancer: A literature review and recommendations from the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Canadian Journal of Surgery. 2013;56(5):297–310.

8. Anexos

Anexo A: Estadiamento TNM (tumor/linfonodo/metástase)

(7^a Edição do Manual de Estadiamento da AJCC- *American Joint Committee on Cancer*)

- Estágio 0 TisN0M0
- Estágio I T1 ou T2 N0M0
- Estágio IIa T3N0M0
- Estágio IIb T4N0M0
- Estágio IIIa T1 ou T2N1M0
- Estágio IIIb T3 ou T4 N1M0
- Estágio IIIc qualquer T N2M0
- Estágio IV qualquer T e N M1

Foram incluídos neste estudo, os estágios segundo tal agrupamento:

- Estágio I: T1N0M0 ou T2N0M0;
- Estágio II: IIA: T3N0M0; IIB: T4N0M0;
- Estágio III: IIIA: T1-2N1M0; IIIB: T3-4N1M0; IIIC: T4N2M0;
- Estágio IV: T N M1 ou seja, qualquer T, qualquer N e M1.

Anexo B: Classificação do tumor primário

- TX o tumor primário não pode ser avaliado
- T0 sem evidência de tumor primário
- Tis carcinoma *in situ* (intraepitelial ou invasão da lâmina própria)
- T1 tumor invade a submucosa
- T2 tumor invade a muscular própria
- T3 tumor invade a muscular própria e subserosa
- T4 tumor invade outros órgãos ou estruturas e/ou perfura peritônio visceral

Anexo C: Classificação dos linfonodos regionais

- NX linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 sem evidência de metástases em linfonodos regionais
- N1 metástases em 1-3 linfonodos regionais
- N2 metástases em 4 ou mais linfonodos regionais

Anexo D: Classificação de metástases a distância

- MX metástases não podem ser avaliadas
- M0 sem evidência de metástases
- M1 metástases a distância

Anexo E: Classificação de *American Society Anesthesiologists (ASA)*

- ASA I: sem alterações fisiológicas ou orgânicas, paciente saudável.
- ASA II: alteração sistêmica leve ou moderada relacionada sem incapacidade funcional.
- ASA III: alteração sistêmica grave relacionada com incapacidade funcional.
- ASA IV: alteração sistêmica grave que coloca em risco a vida do paciente
- ASA V: paciente moribundo que não é esperado que sobreviva sem a operação
- ASA VI: paciente com morte cerebral declarada, cujos órgãos estão sendo removidos com propósito de doação.

Anexo F:

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ANÁLISE CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA E TEMPORAL DE CÂNCER COLORRETAL EM ADULTOS JÓVENS

Pesquisador: ANDRE ARAUJO DE MEDEIROS SILVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64202422.7.0000.5558

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE DE BRASILIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.730.037

Apresentação do Projeto:

Trata-se de apresentação de projeto intitulado "Análise clínica, epidemiológica e temporal de câncer colorretal em adultos jovens".

O pesquisador principal contextualiza o estudo referindo que o câncer colorretal é uma das neoplasias malignas com maior incidência em todo o mundo, incluindo o Brasil. Nas últimas décadas os dados epidemiológicos registram um aumento na taxa de incidência do câncer colorretal em adultos jovens (com menos de 50 anos de idade) e parece haver um perfil desfavorável quanto à agressividade e diferenciação do tumor nessa faixa etária. Nesse grupo também se observa uma maior incidência de tumores em estágios mais avançados no momento do diagnóstico, o que pode refletir acesso tardio ao diagnóstico.

É um estudo retrospectivo analítico no qual serão avaliados os dados dos prontuários de indivíduos adultos submetidos à ressecção cirúrgica do câncer colorretal, entre janeiro de 2006 e julho de 2022, realizadas no Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário Brasília.

A hipótese do estudo é de que adultos jovens (< 50 anos) apresentam pior desfecho oncológico em comparação aos não jovens.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo principal do trabalho é estudar as características epidemiológicas, clínicas, anatomopatológicas e os desfechos oncológicos em indivíduos com adenocarcinoma colorretal

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br