

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

**LUCIANA PAGANINI PIAZZOLLA**

**INFLUÊNCIA DA IDADE NA APRESENTAÇÃO CLÍNICA, NO  
ESTADIAMENTO PATOLÓGICO, NO TRATAMENTO E NOS  
RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE PACIENTES COM CÂNCER  
COLORRETAL ESPORÁDICO**

**BRASÍLIA-DF**

**2015**

**LUCIANA PAGANINI PIAZZOLLA**

**INFLUÊNCIA DA IDADE NA APRESENTAÇÃO CLÍNICA, NO  
ESTADIAMENTO PATOLÓGICO, NO TRATAMENTO E NOS  
RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE PACIENTES COM CÂNCER  
COLORRETAL ESPORÁDICO**

Tese 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 Doutor.

Área de concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. João Batista de Sousa

**BRASÍLIA – DF  
2015**

## TERMO DE APROVAÇÃO

LUCIANA PAGANINI PIAZZOLLA

INFLUÊNCIA DA IDADE NA APRESENTAÇÃO CLÍNICA, NO ESTADIAMENTO PATOLÓGICO, NO TRATAMENTO E NOS RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL ESPORÁDICO

Tese 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 Doutor.

TESE APROVADA EM: 06/03/2015

Orientador: \_\_\_\_\_  
Professor Doutor João Batista de Sousa (FM-UnB)

Examinadores: \_\_\_\_\_  
Professora Doutora Fátima Mrué (FM-UFG)

\_\_\_\_\_  
Professora Doutora Maria Alice de Vilhena Toledo (FM-UnB)

\_\_\_\_\_  
Doutora Andréa Pedrosa Ribeiro Alves Oliveira (FM-UnB)

\_\_\_\_\_  
Professora Doutora Celeste Aída Nogueira Silveira (FM-UnB)

Suplente: \_\_\_\_\_  
Professor Doutor Clayton Franco Moraes (FM-UnB)

## DEDICATÓRIA

A meu esposo Alexandre Borges de Araujo com admiração e carinho pelo apoio, paciência, compreensão nesse longo caminho de elaboração deste trabalho.

Aos meus filhos, Heitor e Lívia, que desde pequenos acompanham minha vida acadêmica e são a minha alegria.

Aos meus pais, Dilza Paganini Piazzolla e *in memoriam* Vincenzo Piazzolla, que sempre me ensinaram que o aprendizado e a ciência são caminhos que enobrecem o ser humano.

## **AGRADECIMENTOS**

Meu agradecimento especial ao Prof. Dr. João Batista de Sousa, meu orientador, que, com sabedoria, firmeza e competência permitiu a descoberta e desenvolvimento de minhas habilidades. Incansável, persistente, generoso, sempre me desafiou, conseguindo o meu melhor. Mesmo com as adversidades, enfrentou ao meu lado, sendo não somente o orientador, mas um amigo presente em todos os momentos.

À equipe do Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário de Brasília, principalmente, ao Professor Doutor Paulo Gonçalves de Oliveira, ao Professor Romulo Medeiros de Almeida e ao médico Antônio Carlos Nóbrega dos Santos, pelo apoio no desenvolvimento deste trabalho.

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

Ao Programa de Pós Graduação da Universidade de Brasília (UnB) pela oportunidade e o privilégio de fazer parte da pós graduação, transformando minha formação acadêmica.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

À Universidade de Brasília que me acolheu.

À Coordenadoria de Aperfeiçoamento do Ensino Superior (CAPES) pela bolsa de estudos fornecida durante meu doutorado.

À Adriano Paganini Piazzolla e Patricia Paganini Piazzolla, meus irmãos, que sempre me apoiaram com minha família, para o desenvolvimento de minha tese.

## EPÍGRAFE

“Daqui a alguns anos você estará mais arrependido pelas coisas que não fez do que pelas que fez, então solte suas amarras, afaste-se do porto seguro, agarre o vento em suas velas, explore, sonhe e descubra.”

*Mark Twain*

## RESUMO

**Introdução:** O câncer colorretal (CCR) é a terceira neoplasia maligna mais frequente e a segunda causa de morte por câncer, no mundo ocidental. A mediana de idade na época do diagnóstico do CCR é 70 anos. O aumento da expectativa de vida e o envelhecimento populacional fazem do câncer colorretal um grande problema de saúde para idosos. Como a expectativa de vida aumenta, pesquisas relacionadas ao comportamento do CCR em idosos são necessárias. Embora a idade apenas, não seja contraindicação de terapia adjuvante, pacientes idosos recebem menos neoadjuvância, menos tratamento cirúrgico e menos quimioterapia adjuvante. As explicações para esses fatos são que, no tempo do diagnóstico, essa população exibe menor *performance status*, doença mais avançada e especialmente, mais comorbidades. **Objetivos:** Avaliar a influência da idade na apresentação clínica, no estadiamento patológico, na terapêutica e nos resultados oncológicos em pacientes diagnosticados com câncer colorretal esporádico fora de programa de rastreamento. **Métodos:** Os prontuários de 216 pacientes, com adenocarcinoma de câncer colorretal, tratados no Hospital Universitário de Brasília, no Serviço de Cirurgia Colorretal, entre janeiro de 2006 a dezembro de 2012, foram revisados. Os pacientes foram categorizados em dois grupos: 50 a 64 anos e  $\geq 65$  anos. Características clínicas e demográficas, estadiamento patológico, tratamento cirúrgico, neoadjuvância ou adjuvância, mortalidade operatória e resultados oncológicos foram comparados entre os dois grupos. **Resultados:** O grupo idoso foi composto por 116 pacientes com média de idade de  $71,13 \pm 4,72$  anos, e o grupo não idoso (controle) por 100 pacientes com média de  $56,97 \pm 4,55$  anos. O grupo idoso e não idoso apresentaram taxas semelhantes de sangramento intestinal, (72 vs. 67%,  $p=0,439$ ), mudanças no hábito intestinal (72 vs. 68%,  $p=0,538$ ), e perda de peso (55 vs. 53%,  $p=0,698$ ). Dor abdominal foi menos frequente no grupo idoso (53 vs. 68%,  $p=0,003$ ). Na análise multivariada, a idade não influenciou o tempo de aparecimento dos sintomas até o diagnóstico, também não interferiu nos estágios patológicos T3/T4 e estágios finais III e IV. O tratamento cirúrgico foi similar entre os dois grupos, e o tumor primário foi ressecado em mais de 95% dos casos. A mortalidade operatória foi 11 (9,5%) vs. 6 (6%) ( $p=0,087$ ). O grupo não idoso recebeu mais

terapia adjuvante que o grupo idoso. (45% vs. 23,3%,  $p=0,002$ ). Na análise multivariada, a idade não foi um fator de risco significativo para óbito, durante seguimento ( $p=0,147$ ), mas o risco de recorrência foi 2 vezes maior para os pacientes  $\geq 65$  anos. A sobrevida livre de doença foi maior no grupo de não idoso. ( $p=0,035$ ). **Conclusão:** Pacientes idosos apresentam menor frequência de dor abdominal, mas o intervalo de tempo do início dos sintomas até o diagnóstico e o estadiamento patológico foram semelhantes nos dois grupos. A idade influenciou o tratamento do CCR, com idosos recebendo menos terapia adjuvante e com piores resultados oncológicos, apresentando maior taxa de recorrência e menor tempo de sobrevida livre de doença.

**Descritores:** câncer colorretal, envelhecimento, idoso, apresentação clínica, estadiamento patológico, tratamento oncológico, resultados oncológicos.

## ABSTRACT

**Background:** Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer and the second leading cause of cancer death in the Western world. The median age at diagnosis of colorectal cancer is 70 years. Increasing life expectancies and population-wide aging mean that CRC is a major health issue in the elderly. As life expectancy increases, research into the clinical presentation and staging of colorectal cancer in older adults is warranted. Although age alone is no contraindication to adjuvant treatment, elderly patients receive less neoadjuvant therapy, less surgical treatment, and less supportive care. **Objectives:** To evaluate the clinical presentation and pathological staging, therapy and oncologic outcomes in unscreened adults diagnosed with sporadic colorectal cancer after symptom onset. **Methods:** The medical records of 216 patients with adenocarcinoma colorectal cancer treated at Hospital Universitário de Brasília, Department of Colorectal Surgery, between January 2006 and December 2012, were reviewed. Patients were divided into age into two groups: 50-64 years and  $\geq 65$  years. Clinical and demographic characteristics, pathological staging surgical and neoadjuvant or adjuvant therapy, operative mortality, and oncologic outcomes were compared between two groups. **Results:** The older group comprised 116 patients with a mean age of  $71,13 \pm 4,72$  years, and the younger group, 100 patients with a mean age of  $56,97 \pm 4,55$ . Older and adults had similar rates of lower gastrointestinal bleeding (72 vs. 67%,  $p=0,439$ ), changes in bowel habit (72 vs. 68%,  $p=0,538$ ), and weight loss (55 vs. 53%,  $p=0,698$ ). Abdominal pain was less common in the older group (53 vs. 68%,  $p=0,003$ ). On multivariate analysis, age did not influence the time elapsed since symptom onset, pathological stage T3/T4, or final pathological stage III/IV. The rate of surgery was similar between groups, and the primary tumor was resected in  $> 95\%$  of cases. The operative mortality rate was 11 (9,5) vs. 6 (6) ( $p=0,087$ ). Adults patients were more likely to receive adjuvant chemotherapy (45% vs. 23,3%,  $p=0,002$ ). On multivariate analysis, age was not a significant risk factor for death during follow-up ( $p=0,147$ ), but the risk of recurrence was twofold higher in the older group. Cancer-free survival was longer in the adult group ( $p=0,035$ ). **Conclusion:** Older patients reported a lower frequency of abdominal pain, but time from symptom onset to diagnosis and pathological staging were similar to those of younger patients.

Our findings suggest that age influences treatment of colorectal cancer, as older patients received less adjuvant chemotherapy regardless of performance status and, consequently, had inferior oncologic outcomes, with a higher recurrence rate and shorter cancer-free survival.

**Keywords:** colorectal cancer, aging, older people, clinical presentation, pathological staging, oncologic treatment, oncologic outcomes.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Incidência e Mortalidade do CCR segundo regiões. Taxas estimadas padronizadas por idade (mundo) por 100.000.....23
- Figura 2:** Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença para os dois grupos estudados.....71
- Figura 3:** Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global para os dois grupos estudados.....71

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Dados demográficos e características epidemiológicas para os dois grupos ( $\geq 65$ anos) e (50-64 anos).....	54
<b>Tabela 2:</b> Frequência de sintomas e intervalo de tempo entre o início de sintomas e o diagnóstico (ITSD) para os dois grupos ( $\geq 65$ anos) e (50-64 anos).....	55
<b>Tabela 3:</b> Prevalência (%) e razões de prevalência bruta e ajustadas do intervalo de tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico (ITSD), por variáveis demográficas e clínicas selecionadas.....	56
<b>Tabela 4:</b> Localização do tumor primário no cólon ou no reto para os dois grupos ( $\geq 65$ anos) e (50-64 anos).....	57
<b>Tabela 5:</b> Frequência de sinais e sintomas em pacientes com câncer de cólon direito para os dois grupos ( $\geq 65$ anos) e (50-64 anos).....	58
<b>Tabela 6:</b> Frequência de sinais e sintomas em pacientes com câncer de cólon esquerdo para os dois grupos ( $\geq 65$ anos) e (50-64 anos).....	58
<b>Tabela 7:</b> Frequência de sinais e sintomas em pacientes com câncer de reto para os dois grupos ( $\geq 65$ anos) e (50-64 anos).....	59
<b>Tabela 8:</b> Classificação da ASA, via de acesso para tratamento cirúrgico, mortalidade operatória e uso de quimioterapia adjuvante para os dois grupos idoso ( $\geq 65$ anos) e não idoso (50-64 anos) .....	60
<b>Tabela 9:</b> Estágio patológico (TNM) para os dois grupos de pacientes idosos ( $\geq 65$ anos) e jovens (50-64 anos) .....	61
<b>Tabela 10:</b> Prevalência (%) e razões de prevalência bruta e ajustadas ao estágio pT3/ pT4, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas.....	62
<b>Tabela 11:</b> Prevalência (%) e razões de prevalência bruta e ajustadas ao estágio pN1/pN2, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas.....	63
<b>Tabela 12:</b> Prevalência (%) e razões de prevalência bruta e ajustadas à ocorrência de metástase (pM), por variáveis demográficas e clínicas selecionadas.....	64
<b>Tabela 13:</b> Prevalência (%) e razões de prevalência bruta e ajustadas do estágio final pIII/pIV, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas.....	65
<b>Tabela 14:</b> Número de linfonodos recuperados nas peças cirúrgicas, número de linfonodos com metástases e razão linfonodal para os dois grupos idoso ( $\geq 65$ anos) e não idoso (50-64 anos).....	66

<b>Tabela 15:</b> Grau de diferenciação, componente mucinoso, invasão linfática, vascular e perineural de pacientes com câncer colorretal para os dois grupos idoso ( ≥ 65 anos) e não idoso (50-64 anos).....	66
<b>Tabela 16:</b> Tempo de seguimento e resultados oncológicos para os dois grupos idoso ( ≥65 anos) e não idoso (50-64 anos).....	67
<b>Tabela 17:</b> Prevalência (%) e razões de prevalência bruta e ajustadas da ocorrência de óbito durante o seguimento, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas (regressão de Poisson).....	68
<b>Tabela 18:</b> Prevalência (%) e razões de prevalência bruta e ajustadas da ocorrência de recidiva, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas (regressão de Poisson).....	69
<b>Tabela 19:</b> Razão de risco bruta e ajustadas da sobrevida livre de doença durante o seguimento, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas (regressão de Cox).....	70

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	Adenomatous polyposis coli
ASA	American Society of Anesthesiologists
CA 19-9	Cancer Antigen 19-9
CA 125	Cancer Antigen 125
CCR	Câncer Colorretal
CEA	Antígeno Carciembrionário
CIN	Instabilidade cromossomal
CK1	Caseína quinase 1
CpG	Cytosine-phosphate-Guanine
CTNNB1	Gene catenina (proteína associada a caderina), beta 1
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DII	Doença Intestinal Inflamatória
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ERCC1	Excisão reparação cross-complementação grupo 1
EUA	Estados Unidos da América
FNT- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
GH	Hormônio de crescimento
GSK3beta	Glicogênio sintase quinase 3 beta
HNPCC	Hereditary Non-Poliposis Colon Cancer
HRAS	Harvey rat sarcoma viral oncogene
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGF-I	Fator de crescimento semelhante à insulina-I
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corpórea
INCA	Instituto Nacional do Câncer
iNOS	Enzimas de síntese de óxido nítrico
ITSD	Intervalo de tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico
Kg	Kilograma
kg/m <sup>2</sup>	Kilograma por metro ao quadrado

KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LRP 5 e 6	Receptores de lipoproteína de baixa densidade de proteína 5 e 6
MAPK/ERK	Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular Signal-regulated Kinase
MLH1	human mutL homolog 1
MSH2	human mutS homolog 2
MUTYH (MAP)	mutY homolog associated poliposis
MYH	mutY homologue
mg	Miligrama
nmol/L	Nanomol por litro
NRAS	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PAF	Polipose adenomatosa familiar
pmol/ml	Picomol por litro
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RNA	Ácido ribonucleico
SAS	Statistical Analysis System
TGFBR2	Transforming Growth Factor, Beta Receptor II
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor Beta
TNM	Tumor Linfonodo Metástase
TP53	Tumor protein 53
UICC	International Union Against Cancer
UnB	Universidade de Brasília
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
VEGF	Fator de crescimento derivado do endotélio
Wnt	Wingless-type
$\mu$ g/l	Micrograma por litro

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>22</b>
2.1 SITUAÇÃO ATUAL NO BRASIL.....	23
2.2 FATORES DE RISCO .....	24
2.2.1 Idade.....	24
2.2.2 Sexo, História Familiar e Etnia .....	25
2.2.3 Doença Intestinal Inflamatória .....	26
2.2.4 Pólipos adenomatosos .....	26
2.2.5 Dieta e ingestão de vitaminas.....	27
2.2.6 Atividade Física, Obesidade e Sarcopenia.....	29
2.2.7 Tabagismo e Consumo do álcool .....	31
2.3 DIAGNÓSTICO.....	33
2.3.1 Diagnóstico Clínico e Apresentação de sintomas .....	33
2.3.2 Complicações .....	34
2.4 RASTREAMENTO .....	34
2.5 MARCADORES TUMORAIS .....	37
2.6 CARCINOGENESE .....	37
2.7 SUSCETIBILIDADE GENÉTICA AO CCR .....	41
2.7.1 CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DO CÂNCER COLORRETAL .....	43
2.8 ESTADIAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL .....	43
2.9 TRATAMENTO .....	44
2.9.1 Tratamento do câncer de cólon .....	44
2.9.2 Tratamento do câncer do reto .....	45
2.10 RESULTADOS ONCOLÓGICOS E PROGNÓSTICO .....	47
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>49</b>
3.1 OBJETIVO GERAL.....	49
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	49
<b>4 MÉTODO .....</b>	<b>50</b>
4.1 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	50
4.2 INFORMAÇÕES COLETADAS .....	50
4.3 LOCALIZAÇÃO DO TUMOR .....	51
4.4 ESTADIAMENTO TNM.....	51

4.5 AVALIAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICA .....	51
4.6 TRATAMENTO CIRÚRGICO E CLÍNICO .....	52
4.7 RESULTADOS ONCOLÓGICOS .....	52
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	52
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>54</b>
5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E EPIDEMIOLÓGICOS .....	54
5.2 APRESENTAÇÃO DE SINAIS E SINTOMAS .....	55
5.3 LOCALIZAÇÃO TUMORAL .....	57
5.4 CLASSIFICAÇÃO DE ASA, TRATAMENTO CIRÚRGICO E CLÍNICO .....	59
5.5 ESTADIAMENTO PATOLÓGICO.....	60
5.6 DADOS ANATOMAPATOLÓGICOS .....	65
5.7 TEMPO DE SEGUIMENTO E RESULTADOS ONCOLÓGICOS.....	67
5.8 CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA (KAPLAN MEIER).....	71
5.9 SÍNTESE DE RESULTADOS .....	72
5.9.2 Apresentação clínica .....	72
5.9.3 Localização tumoral no intestino .....	72
5.9.4 Estágios patológicos e dados anatomopatológicos.....	72
5.9.5 Tratamento .....	72
5.9.6 Resultados oncológicos.....	73
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>74</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>85</b>
<b>8 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>86</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>103</b>
Apêndice A Estadiamento TNM (tumor/linfonodo/metástase).....	103
Apêndice B Classificação do tumor primário .....	103
Apêndice C Classificação dos linfonodos regionais .....	104
Apêndice D Classificação de metástases a distância .....	104
Apêndice E Classificação de <i>American Society Anesthesiologists</i> .....	104

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) com mais de 1,2 milhões de novos casos diagnosticados anualmente, é o terceiro câncer mais comum nos homens e o segundo nas mulheres, no mundo. Mais de 40% dos pacientes com CCR têm mais de 75 anos de idade no momento do diagnóstico, sendo as médias de idades de 70 anos para homens e 73 anos para mulheres. (1)

A população idosa dobrou nos últimos 40 anos e espera-se dobrar novamente nos próximos 25 anos, principalmente aqueles acima de 80 anos. Isso reflete em aumento da incidência do CCR. (2) Muitos países desenvolvidos, preocupados com essa questão, implementaram serviços de rastreamento para CCR, resultando em crescente diminuição da prevalência dessa doença, o que não acontece em países em desenvolvimento, como o Brasil.

No Brasil, a estimativa de novos casos para 2014, segundo o INCA, é de 32.600, sendo 15.070 em homens e 17.530 em mulheres. (3) O Sistema de Informações de Mortalidade, criado pelo DATASUS, registrou 14.016 mortes em 2011, sendo 6.818 homens e 7.198 mulheres. (4)

Nos últimos anos, dados da análise de ensaios clínicos randomizados ou coortes observacionais de pacientes idosos vêm sendo selecionados comparando-os com pacientes mais jovens, quanto à apresentação clínica, estadiamento, diagnóstico, tratamento e resultados oncológicos. (1,2,5-8) No entanto, essas análises têm limitações, pois alguns estudos são populacionais, etnicamente divergentes ou mostram idosos selecionados e não representativos com suas comorbidades.

No Brasil, além da população idosa ser mais jovem que a população de países desenvolvidos e portanto não ser representada pela literatura internacional, são escassos os dados de estudos brasileiros comparando jovens e idosos.

A queda da fecundidade brasileira, nos últimos 74 anos, impactou a faixa etária, reduzindo a fração populacional jovem e ampliando o contingente de idosos, configurando-se assim, o processo de envelhecimento populacional brasileiro. (9) Em 1950, o Brasil ocupava o 45º lugar em termos de índice de idosos, isso mudou para 16º em 2000, num ranking entre os 51 países com pelo menos 30 milhões de

habitantes. Desde 1960, a expectativa ao nascer aumentou 25 anos, chegando a 73,4 anos em 2010. (10) Além disso, em 2050, estima-se que o percentual de pessoas acima de 60 anos corresponderá a cerca de 30% da população do país. (11) As mudanças demográficas têm significativa relevância no aumento de doenças crônicas em detrimento das doenças infecto-parasitárias. (12) Dados do Censo demográfico do IBGE de 2010, revelaram que em 1991, 4,8 % da população brasileira era idosa, passando para 5,9%, em 2000 e alcançando 7,4%, em 2010. (13)

Apenas 0,1% de todos os CCR são diagnosticados em pacientes com menos de 20 anos de idade, e 1% em pessoas com idade entre 20 e 34 anos. Embora os pacientes mais jovens tendam a apresentar doença, em estágio avançado, não é claro, quando considerado estágio a estágio, se o prognóstico difere de pacientes idosos. (14)

A escolha terapêutica e sua aplicabilidade em idosos permanece abaixo do ideal e, por vezes, inapropriada, embora as recomendações internacionais sugiram que os princípios de tratamento de CCR sejam aplicadas da mesma forma que em pacientes mais jovens. (1)

A idade é fator de risco bem estabelecido. Aproximadamente 90% das pessoas afetadas estão acima de 50 anos de idade, e a incidência continua a aumentar até os 75 anos. Outros fatores de risco relacionados com o de desenvolvimento do CCR incluem: história pessoal de pólipos colorretais, história pessoal de doença inflamatória intestinal, história familiar de CCR, obesidade, sedentarismo, tabagismo, uso excessivo de álcool, dieta pobre em fibras e alto consumo de carne vermelha processada. (15)

A relação entre todos esses fatores é complexa e interfere direta ou indiretamente no CCR e em outras comorbidades comuns em idosos. Além disso, mudanças comportamentais nos últimos anos, bem como a ocidentalização da alimentação, têm sido apontadas como impactantes no aumento de CCR, em países com incidência previamente baixa, como os asiáticos. (14) Embora os fatores não modificáveis, tais como idade, sexo, história familiar de câncer colorretal, doença intestinal inflamatória ou presença de pólipos adenomatosos sejam extremamente importantes, cerca de 70 a 80% dos casos de câncer colorretal são multifatoriais, considerando fatores ambientais, sociais e estilo de vida. (16)

A doença inicia-se com um pólipó adenomatoso benigno, o qual se desenvolve em adenoma avançado com displasia de alto grau, progredindo então para câncer invasivo. A sequência adenoma-carcinoma é ativada por mutações do gene APC, mutação do oncogene Kras e mutações que inativam o gene supressor de tumor TP 53. Em 15% dos CCR, há outras vias moleculares, como instabilidade microssatélite. (15)

O sistema de estadiamento TNM, proposto pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) e International Union Against Cancer (UICC), é representado pela análise anatomopatológica da extensão anatômica do tumor. Tal análise segue as características do tumor primário (T), linfonodos envolvidos ou não (N) e presença ou ausência de metástases (M). Sua classificação categoriza o estágio patológico final em estágios 0, I, II, III e IV. (apêndice A)

Os cânceres invasivos podem se confinar na parede intestinal, caracterizando os estágios I e II, os quais são altamente curáveis. Quando invadem os linfonodos regionais, torna-se estágio III e quando, metastatizam em locais distantes são classificados com estágio IV. Os estágios I e II são tratados com excisão cirúrgica, enquanto o III, com excisão cirúrgica e complementação com quimioterapia adjuvante. O estágio IV é, na maioria dos casos, incurável. (17)

A apresentação clínica é inespecífica, principalmente na doença inicial, onde, muitas vezes, o paciente é diagnosticado no rastreamento. Muitos pacientes são diagnosticados com doença avançada que se manifesta com quadros de abdome agudo seja por obstrução ou perfuração. Os sintomas mais comuns são: mudança do hábito intestinal, dor abdominal, perda de peso sem causa aparente e sangramento intestinal. Os sintomas de dor abdominal intermitente, náuseas ou vômitos, normalmente, são secundários à hemorragia, obstrução ou perfuração, nos casos de CCR. Há indícios de que a apresentação clínica no idoso seja mais insidiosa, o que, juntamente com outras comorbidades, pode confundir-se e sobrepor-se. (18)

Os relatos dos achados de apresentação clínica do CCR no idoso são, às vezes, conflitantes. Há estudos que a anemia é o achado sintomatológico mais frequente. (19) Em outro estudo epidemiológico recente, foi demonstrado que, usualmente, a população idosa tem pequenas diferenças na apresentação de sintomas, sendo sangramento intestinal mais comum em pacientes abaixo de 65 anos. (20)

O rastreamento eficaz do CCR visa detectar tumores em fase precoce, com altas chances de cura, estágios I e II. Nos últimos anos, em muitos países desenvolvidos, há discussões a respeito do excesso de diagnóstico e tratamento, porém, no Brasil, não há programas de rastreamento concretos, o que dificulta tanto o diagnóstico de jovens que tendem a não procurar o atendimento médico, quanto de idosos que procuram atendimento, mas apresentam queixas vagas e pouca chance de concluírem pesquisas diagnósticas. As diretrizes atuais recomendam rastreamento do câncer colorretal por colonoscopia, teste de sangue oculto nas fezes ou sigmoidoscopia com teste de sangue oculto nas fezes, a partir de 50 anos. No Brasil, não existem dados sobre a cobertura de tais exames diagnósticos. Nos EUA, em 2007, mais de 95% dos médicos de cuidados primários aplicavam a triagem recomendando a colonoscopia. (21)

O tratamento do CCR para estágios I, II de cólon e I de reto é a ressecção cirúrgica com margens livres e linfadenectomia ampla. Além disso, a neoadjuvância (radioterapia e quimioterapia) antes do procedimento cirúrgico, está indicada para tumores localizados abaixo da reflexão peritoneal (reto extraperitoneal) quando T3 ou T4 ou N positivo ou suspeito. Quimioterapia adjuvante está indicada em estágios III e IV do CCR. As opções terapêuticas para estágios II e III são controversas e dependem de outros fatores para melhor escolha da quimioterapia adjuvante, tais como pouca diferenciação tumoral, infiltração vascular, linfática ou perineural, após análise anatomopatológica, perfuração, obstrução e tumores que invadem diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfuram peritônio visceral. (22)

Quanto ao prognóstico, o estadiamento apresenta grande impacto. O câncer colorretal apresenta bom prognóstico, se a doença for diagnosticada em estágios iniciais. A sobrevida média global em cinco anos encontra-se em torno de 55%, nos países desenvolvidos e 40%, nos países em desenvolvimento. (23) Em pacientes com estágio I e II, a sobrevida é maior que 75%, sendo que, em estágio III, isso se reduz para 30 a 60%. A taxa de sobrevida nos casos de diagnóstico precoce em 5 anos é mais de 90%, em contrapartida de 10% nos casos avançados. (24) Contudo, em alguns estudos houve diferenças entre as taxas de sobrevida de pacientes mais velhos e mais jovens com CCR. Analisando os resultados destes estudos é possível verificar que ocorrem menos procedimentos diagnósticos para estadiamento e tratamento em idosos, quando comparados a jovens. Como consequência, a idade do paciente pode ter impacto sobre o tempo do intervalo entre o início dos sintomas

até o diagnóstico de tumor colorretal, com um período mais longo em idosos. Em alguns estudos os autores sugerem que os pacientes mais velhos com CCR são mais propensos a apresentar a doença em fase avançada (estágios III e IV) do que os mais jovens. Com o avanço da idade, há também uma crescente proporção dos pacientes que se submetem à cirurgia de emergência e uma proporção cada vez menor de pacientes que recebem cirurgia curativa. (18)

O aumento progressivo da morbidade e mortalidade pós operatória, em pacientes com CCR, ocorre com o avanço da idade e é comprovado por vários estudos. (18,20) Como resultado, alguns indicadores de qualidade durante o processo de diagnóstico e cuidados globais de CCR são indicados para se obterem melhores resultados nos idosos. (25)

A literatura científica mostra o comportamento do câncer colorretal em idosos, comparando-se com jovens, porém poucos estudos demonstram o comportamento do câncer colorretal em idosos brasileiros. Estudar a influência da idade na apresentação clínica, estadiamento, tratamento e resultados oncológicos é um primeiro passo para entender as diferenças do comportamento do câncer colorretal em idosos, criando novos desafios para a promoção de saúde, num contexto tão importante como o câncer colorretal, no Brasil.

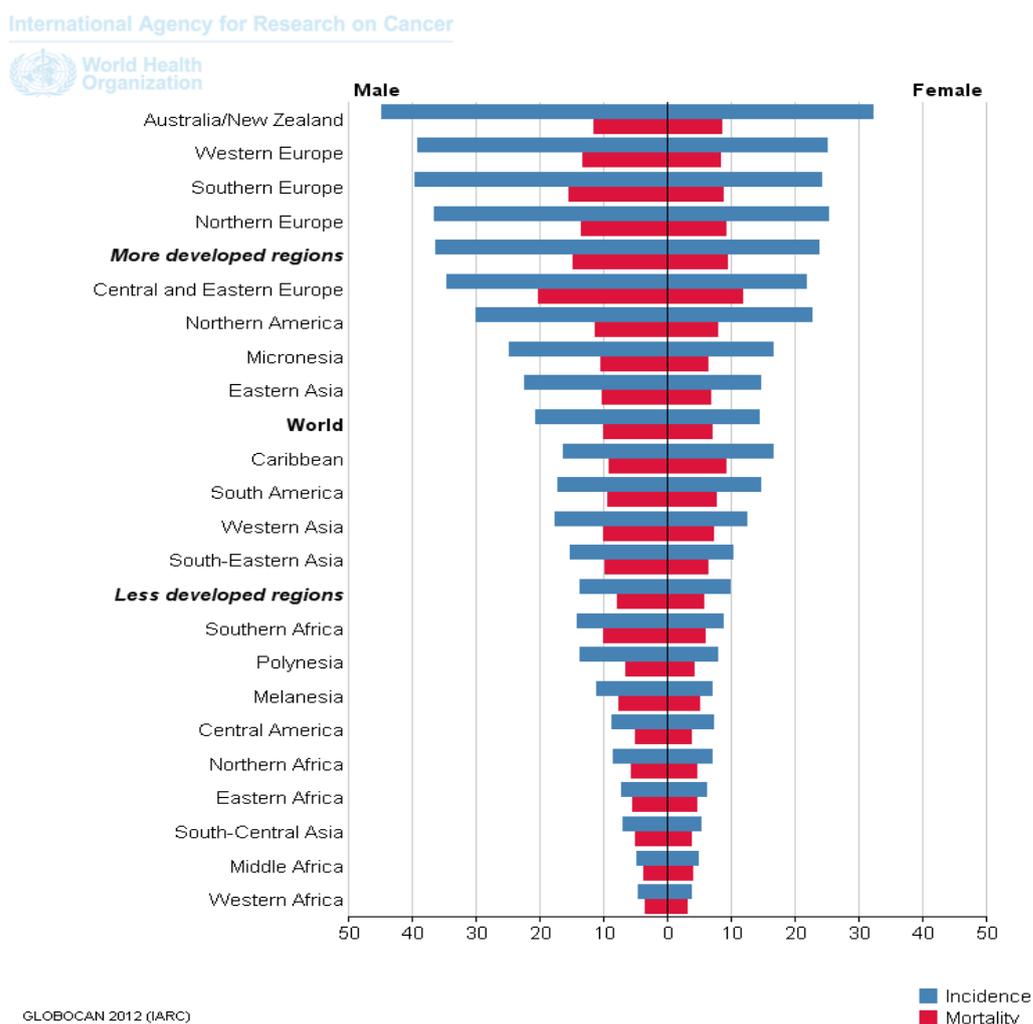
## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

A incidência do câncer de cólon e do reto aumenta com a idade, sendo o segundo câncer maligno mais comum, nas mulheres, trazendo consigo grande morbidade e mortalidade. (26)

Mundialmente, é o terceiro câncer mais comum no homem, sendo 10% dos casos, e o segundo na mulher, com 9,2 % dos casos. No ano de 2012, houve 746 mil casos novos. (27) Quase 55% dos casos ocorrem em regiões desenvolvidas, apresentando taxas mais altas na Austrália e Nova Zelândia, com 44,8 casos em homens e 32,2 casos em mulheres por 100.000. A taxa mais baixa é no Oeste Africano, com 4,5 casos em homens e 3,8 casos nas mulheres a cada 100.000. Quanto à mortalidade, a estimativa mais alta em ambos os sexos ocorre nos países da Europa Central e Oriental. (28) (figura 1)

Tem-se observado uma mudança no padrão da incidência do câncer de cólon

e reto. Em países onde o risco era considerado baixo, como o Japão e outras nações asiáticas, existe uma tendência de aumento para a incidência dessa neoplasia, desde os anos 90. (29) Por outro lado, em países sabidamente com alto risco, a incidência apresenta estabilidade ou até mesmo um declínio em suas taxas, nos últimos anos, como no caso de países da Europa Ocidental, do Norte Europeu, da América do Norte e Austrália. (30)



**Figura 1:** Incidência e Mortalidade do CCR, segundo regiões. Taxas estimadas padronizadas por idade (mundo) por 100.000

## 2.1 Situação atual no Brasil

No Brasil, a estimativa para 2014 é de surgimento de 15.070 casos novos de

câncer colorretal em homens e 17.530 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 15,44 casos novos a cada 100 mil homens e 17,24 a cada 100 mil mulheres. Desconsiderando os tumores de pele não melanoma, o câncer de cólon e reto em homens é o segundo mais frequente na região Sudeste (22,67/100 mil) e terceiro nas regiões Sul (20,43/100 mil) e Centro-Oeste (12,22/100 mil). Na região Norte (4,48/100 mil), ocupa a quarta posição e, na região Nordeste, a quinta (6,19/100 mil). Para as mulheres, é o segundo mais frequente nas regiões Sudeste (24,56/100 mil) e Sul (21,85/100 mil). Nas regiões Centro-Oeste (14,82/100 mil) e Nordeste (7,81/100 mil), é o terceiro mais frequente, sendo o quarto na região Norte (5,30/100 mil). Os últimos dados de taxa de mortalidade disponíveis, segundo o Instituto de Câncer Brasileiro (INCA), de 2004 a 2011, são de 5,26 a 5,34 casos por 100 mil mulheres, nesse período, enquanto os homens variaram de 5,48 até 6,29 casos. (31)

## **2.2 Fatores de Risco**

### **2.2.1 Idade**

A mortalidade por CCR aumenta exponencialmente com a idade, em ambos os sexos. O aumento do risco é igual para áreas de alto e baixo risco (países desenvolvidos e menos desenvolvidos). (15)

A sequência de adenoma-carcinoma é um conceito importante que descreve a transição do epitélio normal para displasia e após acúmulos de alterações genéticas clonais selecionadas, em carcinoma. (32) Os adenomas são classificados histologicamente conforme a participação do componente tubular e viloso, e também conforme o seu grau de displasia. A displasia de alto grau é usada como um marcador de potencial maligno. (33)

Com a progressão da faixa etária, há maior prevalência de adenomas. Considerando que 40% da população ocidental terá adenomas, apenas 3% deles, progredirão para malignidade. (32)

O risco de adenomas com displasia de alto grau é 80% mais alto em idosos do que em pessoas mais jovens. Geralmente, o aparecimento de CCR antes dos 40

anos de idade, é consequência de uma das síndromes genéticas de alta penetrância. (34)

O risco de CCR aumenta substancialmente após os 50 anos de idade, sendo que 90% de todos os casos são diagnosticados após essa idade. Apenas 5% dos cânceres colorretais ocorrem em pessoas com predisposição genética e história de pólipos adenomatosos familiar e hereditária. (35)

Dados de estudos têm claramente provado que a taxa de incidência de CCR é mais de 50 vezes maior em pessoas com idades entre 60 a 79 anos do que em menores de 40 anos. (36) Entretanto, o CCR continua surgindo em pessoas abaixo de 40 anos. (37,38)

### **2.2.2 Sexo, História Familiar e Etnia**

No mundo, as taxas de incidência para câncer de cólon são similares em ambos os sexos, com discreto predomínio no sexo masculino para câncer de reto. No Brasil, a estimativa de novos casos, segundo o INCA, é de 15.070 em homens e 17.530 em mulheres. (23)

Nos EUA, a estimativa para 2014 é de surgimento de 65.000 casos novos para mulheres e 71.830 casos para homens, e maior taxa de mortalidade para homens. (39)

lida et al (2014) analisaram 1059 pacientes com CCR e notaram diferenças no sexo. Há aumento do número de concomitantes adenomas, em homens e localização proximal de CCR, nas mulheres, sugerindo que a carcinogênese apresenta diferenças com o sexo, sendo a instabilidade cromossomal mais frequente no sexo masculino e a instabilidade microssatélites no feminino. (40)

Pacientes com história familiar de CCR têm mais chances de desenvolverem câncer. Uma forte história familiar caracterizada por pacientes que apresentam familiares de primeiro grau com surgimento de CCR antes dos 55 anos, ou ainda, pacientes com dois familiares de primeiro grau com CCR ou um familiar de primeiro grau e um de segundo grau com CCR, sendo estes de um mesmo lado familiar, em quaisquer idade, representa 3 a 6 vezes mais chances de apresentação de CCR, quando comparados à população geral. (41)

As diferenças étnicas e raciais no câncer colorretal, bem como estudos sobre migrantes, sugerem que fatores ambientais desempenham um papel importante na

etiologia da doença. Populações que vivem em uma mesma comunidade, cujos estilos de vida sejam diferentes, experimentam diversas taxas de câncer colorretal. Grupos de imigrantes perdem rapidamente o risco de CCR associado à sua comunidade de origem e adquirem padrões da nova comunidade. Em Israel, os homens nascidos na Europa ou nos Estados Unidos estão em maior risco de câncer de cólon do que aqueles nascidos na África ou na Ásia. A incidência de CCR em imigrantes japoneses que migraram para os Estados Unidos mudou, aproximando-se ou até mesmo superando a de brancos na mesma população, sendo três ou quatro vezes maior do que entre os japoneses, no Japão. (16)

### **2.2.3 Doença Intestinal Inflamatória**

Doença Intestinal Inflamatória (DII) é o termo usado para designar a retocolite ulcerativa e a doença de Crohn. Na retocolite ulcerativa há inflamação de toda ou de parte da mucosa do intestino grosso. Já a doença de Crohn pode atingir da boca até o ânus, podendo ocorrer inflamação em qualquer parte do tubo gastrointestinal. (42)

A apresentação clínica da DII compreende dor abdominal, hematoquezia, diarreia e sintomas sistêmicos. São episódicas, tendo incidência com um pico dos 15 aos 30 anos de idade, e o outros dos 50 a 80 anos de idade. Pacientes com DII apresentam 6 vezes mais chances de desenvolver CCR do que a população geral. Além disso, há chance maior de CCR sincrônicos. (42)

Isso ocorre, pois, além de alterações genéticas, a inflamação inicia uma cascata num epitélio anormal com zona proliferativa, progredindo para displasia e carcinomas. Tal fato leva à recomendação de vigilância com realização de colonoscopias com biópsias a partir de 8 a 10 anos do diagnóstico, com periodicidade anual ou bianual, dependendo da extensão da lesão do cólon. (43)

### **2.2.4 Pólipos adenomatosos**

A maioria do CCR surge de adenomas que progridem tornando-se displásicos com o passar do tempo e, eventualmente, para o câncer. A transformação de adenoma para carcinoma, em média, leva pelo menos 10 anos. (44)

Os pólipos adenomatosos são protrusões que podem ser pedunculadas ou sésseis. Histologicamente são agrupados em adenomas tubulares (70% de sua

arquitetura por glândulas tubulares), adenomas vilosos (apresentam 50% de projeções vilosas) e adenomas túbulo-vilosos (apresentação mista de glândulas tubulares e projeções vilosas). Cada tipo é subdividido em displasia de baixo grau, displasia de alto grau e carcinoma *in situ*. O risco de CRC aumenta com o tamanho do adenoma, número e tipo de histologia, sendo adenomas vilosos ou maiores que 1 cm, mais propensos em transformação maligna do que adenomas tubulares. (45)

## 2.2.5 Dieta e ingestão de vitaminas

Os hábitos ocidentais, como ingestão de carne vermelha e processada, grãos refinados, alimentos ricos em açúcar, baixa ingestão de frutas e vegetais refletem maior relação com câncer colorretal, em estudos epidemiológicos. (46) O elevado consumo de carne vermelha, principalmente em altas temperaturas, tem forte relação com o câncer colorretal pela formação de aminas heterocíclicas e hidrocarbonos aromáticos policíclicos, ambos carcinogênicos. (47- 49)

Pessoas geneticamente predispostas, fumantes e que ingerem carne bem passada, podem ter um risco relativo de 8,8 vezes para CCR. (49, 50)

Chan et al (2011) mostraram em uma metanálise que o aumento no consumo de 100 g de carne processada por dia eleva o risco de CCR em 25% para o câncer de cólon e 31% para o do reto. Uma das explicações seria a digestão da carne vermelha em heme, que é degradada em ferro pela enzima heme oxigenase 1. O ferro induz a mutações genéticas e expressão de várias citocinas, aumentando a citotoxicidade e estímulo da resposta inflamatória. (34)

A dieta tradicional mediterrânea, com alto consumo de vegetais e frutas, azeite, baixa quantidade de carne vermelha processada e doces, está associada a baixo risco de CCR. (51) A flora bacteriana auxilia a degradação de sais biliares em potenciais componentes carcinógenos, tais como compostos com N nitroso. (16) A ingestão de frutas, vegetais e fibras pode acelerar o trânsito intestinal, diminuindo esse risco. (52)

O consumo de carboidratos, na forma de açúcares, tem aumentado o aporte calórico em 74 kcal/dia, nos últimos quarenta anos. Isso resulta no aumento de peso, obesidade e resistência à insulina, o que se relaciona com aumento do risco de CCR pelo estímulo da carcinogênese por meio da síntese do fator de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I). (53)

Em contrapartida, o alto consumo de fibras, como ocorre em países africanos, pode ser uma das hipóteses para explicar a menor incidência de CCR, quando comparados a países ocidentais. O consumo de frutas, vegetais e grãos diminui o tempo de trânsito intestinal, produzindo menos acetato, propionato e butirato, indutores de apoptose, além de diminuir IL-6 e FNT- $\alpha$ , cicloxygenase 2 e indução do gene de síntese de óxido nítrico. Em indivíduos que ingerem fibras pode ocorrer a diminuição em 40% da incidência de CCR. (54)

A ingesta de cálcio e vitamina D trazem resultados promissores no contexto CCR. O papel da vitamina D na prevenção do CCR vem ganhando grande interesse, nos últimos anos. Em recente metanálise os níveis mais elevados de 25 hidroxivitamina D (>75 nmol/L) foram associados com mortalidade significativamente reduzida, em doentes com CCR. (27)

Jenab et al (2010) notaram que a concentração de 25 hidroxivitamina D abaixo de 50 nmol/l está associada com aumento de risco de desenvolvimento de CCR, enquanto a dieta rica em cálcio (acima de 1000 mg) é protetora. Os resultados desse estudo com pacientes europeus mostraram inversa associação entre risco de CCR e dosagem de 25 hidroxivitamina D. Não existe clara evidência de qual nível sanguíneo de vitamina D é protetor, se acima de 50 ou acima de 75 nmol/l (dose normal 50-75 nmol/l). A vitamina D mantém o metabolismo ósseo e homeostase do cálcio, modula o crescimento celular e apoptose, além de reduzir a angiogênese. Indivíduos que ingeriram alto consumo de cálcio total (até 700mg), apresentaram 35% menor incidência de CCR, no *Nurse Health Study*. O cálcio diminui a proliferação da mucosa colônica, o que protege o epitélio do efeito tóxico da ação dos ácidos biliares secundários e ácidos graxos ionizados. (55)

O papel dos antioxidantes alimentares na prevenção da CCR é menos certo e conflitante. Há sugestão que RRR-gama-tocoferol (a forma primário de vitamina E) ou outras formas "não-alfa-tocoferol" de vitamina E (por exemplo, os tocotrienóis) podem ser eficazes. (56)

A aspirina é um antioxidante e seu consumo está relacionado a menor risco de CCR, baseado no fato de fatores de risco como tabagismo, dieta alta em consumo de ácidos graxos poliinsaturados e ingestão de álcool serem considerados estressores pró-oxidantes, apresentando conexões com estresse oxidativo, microbioma intestinal, ciclooxigenase-2 e genotoxicidade. (56)

A deficiência nutricional de elementos como metionina, vitamina 6, folato,

vitamina B12 pode proporcionar a metilação aberrante do DNA, comum no CCR. (57-60) Baseado nessa constatação, foram conduzidos estudos da ingestão e suplementação desses elementos. Uma revisão sistemática sobre folato mostrou inversa correlação de uso do folato e câncer colorretal. Há um aparente efeito protetor em 15% com alto consumo de folato. Dados de estudos sugerem que a manutenção de níveis fisiológicos de ácido fólico são protetores, mas há controvérsias no aumento do risco de neoplasias, com alta suplementação de ácido fólico, especialmente em idosos. (61) A vitamina B6 também guarda relação protetora, com redução em 49% de CCR com concentração sérica de 100 pmol/ml. (54)

### **2.2.6 Atividade Física, Obesidade e Sarcopenia**

Huxley et al ( 2009) confirmaram que indivíduos que praticam altos níveis de atividade física apresentam menos de 20% de chances de CCR, quando comparados a sedentários. Para manter o benefício, preconiza-se 60 minutos de atividade física moderada ou 30 minutos de alta intensidade, diariamente. (62)

Uma das explicações para esses achados é que a atividade física diminui a concentração de leptina, promove a produção de IL-6 e diminuição da expressão do iNOS e FNT- $\alpha$ , no plasma e na mucosa colônica, aumentando a imunidade e a lipólise no tecido adiposo. (54) Além disso, ocorre redução da pressão arterial e da resistência à insulina, aumentando o suporte de oxigênio para a demanda metabólica. Atua, também, contribuindo para a perda de peso e diminuição da obesidade. (63)

A obesidade aumenta a resistência à insulina e circulação de estrógenos, o que, diretamente, aumenta a chance de CCR. Os dados de uma metanálise demonstraram que indivíduos com IMC acima ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup> possuem 20% a mais de risco de desenvolvimento do CCR quando comparados com pacientes de peso normal. (64) A obesidade pode aumentar em 50% o risco de CCR em homens, e 25% em pacientes sobrepeso. (65)

O fator de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-1), um pró-carcinogênico, é um dos mediadores bioquímicos mais importantes entre a obesidade e CCR, e, em menor grau, a leptina. (66) Pelo estímulo da síntese do IGF-I, pacientes com altas concentrações de insulina ou resistência à insulina aumentam a proliferação de

células epiteliais normais, o que pode explicar a presença de mais adenomas colorretais, quando comparados a pessoas sem hiperinsulinemia. (67)

A gordura visceral é importante risco de CCR, muito mais do que o IMC isoladamente. O resultado de estudo multicêntrico apontou que o ganho de peso, ao longo dos 20 a 50 anos, é importante risco para câncer de cólon, mas não para de reto. Esse fato guarda relação com a explicação de a ingestão de fibras e grãos ser protetora ao CCR, já que a ingestão desses alimentos apresenta relação inversamente proporcional à mudança de peso e diabetes. (64,65) Nesse caso, o impacto da dieta pode relacionar-se, em parte à glicemia, o que gera hiperinsulinemia, dislipidemia, baixo grau de inflamação crônica e síndrome metabólica. O diabetes melitus e a resistência à insulina podem atuar sinergicamente, provocando o câncer colorretal. (68)

Quanto à desnutrição, não há dados conclusivos quando relacionados ao CCR. Aproximadamente 40% dos pacientes com câncer colorretal são desnutridos e esse número pode chegar a 65% em câncer metastático. (69)

A controvérsia pode ser explicada pela avaliação do peso por IMC e não por depleção de massa magra por tomografia computadorizada, o que, por sua vez, onera a avaliação. A sarcopenia, depleção de massa magra, pode ocorrer em obesos, o que poderia gerar a confusão na interpretação do IMC e CCR. Especialmente no CCR, com até 62% dos pacientes sarcopênicos com  $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ . (27) Sarcopenia é definida como absoluta diminuição de dois desvios padrões abaixo da média de adultos jovens saudáveis da massa muscular, além da associação da idade, doenças crônicas como insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crônica e câncer. O diagnóstico da sarcopenia parece alvo importante para a avaliação nutricional, já que impacta em diminuição da sobrevida, menor *status* funcional e toxicidade de tratamento, além de ser muito frequente em idosos, principal população de risco do CCR. (69)

Além dessa questão, o corte utilizado no IMC para categorizar o estado nutricional do indivíduo segue a Organização Mundial da Saúde (OMS), que não considera a composição corporal e a distribuição de gordura com a idade, considerando desnutridos indivíduos com IMC abaixo de  $18,5 \text{ kg/m}^2$ . Já os escores da Organização Panamericana de Saúde (OPAS) classificam desnutrição abaixo de  $23 \text{ kg/m}^2$ , pois tais fatores são considerados na avaliação. No câncer

gastrointestinal, a importância da detecção precoce dos desnutridos e seu tratamento, evita complicações. (70)

### **2.2.7 Tabagismo e Consumo do álcool**

O tabagismo é importante fator de risco para o CCR, principalmente o câncer retal, quando comparado ao de cólon. Há importante aumento do risco de mortalidade, em homens, por câncer de reto e mulheres, por câncer de cólon proximal. As taxas de mortalidade são maiores e a idade do aparecimento do CCR mais precoces em fumantes do que em ex-fumantes. (34,71-73) Há estimativa de 12% de mortes por CCR em decorrência do tabagismo. (74)

Além de acumularem comorbidades, influenciando a mortalidade por outras causas, os fumantes têm maior risco de desenvolvimento de pólipos adenomatosos que os não fumantes. (75,76)

O tempo de tabagismo influencia o risco de CCR. Ex-fumantes que cessaram o vício, em menos de 10 anos, apresentam aumento de mortalidade geral. A associação do tabaco e CCR tem relação com o tempo de exposição acumulativa. (76,77)

Alguns trabalhos trazem resultados conflitantes em relação ao tabagismo e CCR. Huxlet et al (2009) notaram que o risco de CCR aumenta de acordo com o tempo de seguimento dos pacientes estudados. Pesquisas sobre tabagismo e CCR com mais de 25 anos de seguimento apresentam risco de 20%, enquanto aquelas com seguimento menor que 10 anos apresentam 10% de risco. (78)

Além do risco de CCR, o tabagismo impacta a sobrevida pós ressecção do tumor. No fumante, há aumento de 10% da mortalidade pós operatória, quando comparados a não fumantes e justificando a cessação do tabaco, pelo menos nos 30 dias após a cirurgia. (76)

O tabagismo pode induzir vários tipos de danos ao DNA, incluindo rupturas dos filamentos, ligações cruzadas, além de recombinação, que são reparados através de diferentes vias de reparo de DNA. Hou et al (2014) relataram associação de interação significativa para genotipagem de polimorfismos ERCC1 no CCR, em fumantes. (79)

Os principais carcinogênicos encontrados no tabaco são: aminas heterocíclicas e aromáticas, nitrosaminas e hidrocarbonos policíclicos aromáticos.

Essas substâncias utilizam o citocromo P 450, formando DNA aberrantes e mutações genéticas. Nitrosaminas ativam receptores acetilcolinérgicos nicotínicos e beta adrenoreceptores que aumentam a concentração de radicais livres que disparam a ativação inflamatória. (54)

Além da influência do tabagismo no tratamento cirúrgico, o tratamento clínico também pode ser afetado. Estudos *in vitro* sugerem que a nicotina induz a proliferação e supressão da apoptose, o que poderia justificar menor resposta à quimioterapia e tempo menor de progressão tumoral. (76)

Assim como o tabagismo, o consumo do álcool também é considerado importante fator de risco. Uma média de 2 a 4 doses por dia aumenta em 23% o risco em ter CCR. Wong et al. (2014) analisaram 8 estudos de coorte multicêntrico e mostraram que o consumo de 2 a 2,5 doses diárias aumenta em 1,6 vezes a chance de CCR. Indivíduos categorizados como alcoolistas que bebem altas doses de etanol, em metanálise com 9594 pacientes, apresentaram risco de 60% a mais de CCR, quando comparados àqueles que não bebem ou bebem pouco. (78)

O consumo excessivo de álcool é fator de risco conhecido para o desenvolvimento e progressão de vários tipos de cânceres, incluindo CCR. Quando o álcool é consumido, é metabolizado pela álcool desidrogenase e pelo citocromo P 450, que catalisam a oxidação do álcool em acetaldeído, o primeiro e primário metabólito do etanol. O acetaldeído tem ação direta na carcinogênese, sendo responsável por dano cromossomal. (54)

Álcool desidrogenases são um grupo bem definido de enzimas envolvidas na desintoxicação geral do álcool e estão associadas a vários cânceres humanos, incluindo o CCR. O metabolismo de álcool aumenta a geração de ROS (espécies reativas de oxigênio), resultando em estresse oxidativo, e o seu acúmulo aumenta a angiogênese tumoral. O álcool promove a progressão do tumor, induzindo à expressão do gene da transição epitelial-mesenquimal, através do aumento do fator de crescimento epidérmico e da ativação das metaloproteinases de matriz. O álcool induz a alterações epigenéticas que são comumente encontrados em CCR, incluindo metilação do DNA de genes supressores de tumor e desacetilação das histonas. (80) O etanol aumenta a penetração de moléculas carcinogênicas na mucosa, além de produção de prostaglandinas, radicais livres de oxigênio e peroxidação lipídica. (48,75) Comumente, o uso excessivo de álcool acompanha a baixa ingestão de vitaminas do complexo B e ácido fólico. Pessoas com baixa ingestão de ácido

fólico e alta ingestão de álcool apresentam maior frequência de promoção de metilação dos genes envolvidos na carcinogênese do câncer colorretal, em comparação com pessoas com alta ingestão de ácido fólico e baixa ingestão de álcool. Muitos desses genes têm papéis fundamentais em muitos caminhos celulares, incluindo o reparo do DNA e controle do ciclo celular. (81)

Além de o consumo do álcool, em grandes quantidades, provocar a carcinogênese, ocorre prejuízo na absorção de vitaminas do complexo B, aumentando a vulnerabilidade do estresse oxidativo. O álcool bloqueia a enzima citocromo P450 E1, necessária para a síntese de vitamina A. Baixas concentrações de vitamina A interferem na expressão do ativador de proteína 1-a, o qual controla a diferenciação e proliferação celular. (54)

## **2.3 Diagnóstico**

### **2.3.1 Diagnóstico Clínico e Apresentação de sintomas**

O CCR pode ser suspeitado por sinais e sintomas ou diagnosticados no rastreamento. O diagnóstico clínico baseado nos sintomas é extremamente frustrante. A apresentação clínica é inespecífica, principalmente no início do quadro, e, muitas vezes, o paciente é diagnosticado, em quadro de abdome agudo obstrutivo ou perfurativo. Os sintomas mais comuns são: mudança do hábito intestinal, desconforto abdominal geral, perda de peso sem causa aparente, sangramento intestinal e cansaço constante. Os sintomas do CCR, tais como dor abdominal intermitente, náuseas ou vômitos, normalmente são secundários à hemorragia, obstrução ou perfuração. A presença de tumor palpável abdominal é mais frequente no câncer de cólon direito. A perda de sangue oculto crônico com anemia por deficiência de ferro ocorre com frequência. Tenesmo e até mesmo sintomas urinários ou dor perineal podem estar presentes em tumores de reto localmente avançados. (82)

### 2.3.2 Complicações

As complicações do CCR manifestam-se normamente com quadros agudos abdominais. A obstrução intestinal manifesta-se como doença abdominal aguda, quando existe competência da válvula íleocecal. Se a válvula ileocecal é incompetente, a doença é mais insidiosa, com o aumento da constipação e distensão abdominal notada ao longo de muitos dias. (82)

O quadro clínico de perfuração aguda pode ser idêntico ao de apendicite ou diverticulite, com dor, febre e tumor palpável. (82) A oclusão ou sub-oclusão do lúmen digestivo resulta em variados graus de anorexia, regurgitação ou vômito, alterações do paladar, saciedade precoce, dor abdominal, crescimento excessivo de bactérias do intestino delgado e, possivelmente, distúrbios de absorção intestinal. (69)

Na presença de obstrução, pode haver perfuração do tumor, ou da parede intestinal proximal. A perfuração crônica com formação de fístula na bexiga de câncer de cólon sigmóide é semelhante ao quadro decorrente de diverticulite. Piúria maciça pode ocorrer, além de infecções urinárias recorrentes. A presença contínua de cistite, com vários organismos entéricos na cultura, apesar do tratamento repetido, exige estudos de diagnóstico. (82)

### 2.4 Rastreamento

A história natural do CCR propicia condições ideais à sua detecção precoce. A pesquisa de sangue oculto nas fezes e métodos endoscópicos são considerados meios de detecção precoce, pois são capazes de diagnosticar e remover pólipos adenomatosos colorretais, bem como tumores em estágios bem iniciais. A pesquisa de sangue oculto e a colonoscopia reduziram a mortalidade do câncer colorretal em 33% e 53% respectivamente, nos últimos anos. (66,83)

Mesmo em países com maiores recursos financeiros, a relação custo-benefício de investimentos para estratégias apropriadas de prevenção e detecção precoce do câncer de cólon e reto tem impossibilitado a implantação de rastreamento populacional. As estratégias de rastreamento não têm o objetivo de diagnosticar mais pólipos ou lesões planas, mas sim diminuir a incidência e a

mortalidade por essa neoplasia. (84)

No início da década de 80, foram utilizadas pesquisa de sangue oculto e endoscopia. Do ano 2000 até 2003, a colonoscopia foi introduzida, ocupando 95% da indicação de rastreamento pelos médicos de atenção primária. Nos Estados Unidos, estimou-se redução de 550 mil casos, nos últimos trinta anos da era do rastreamento, principalmente em estágios avançados. (21)

Há vários métodos utilizados para rastreamento e diagnóstico: pesquisa de sangue oculto nas fezes, sigmoidoscopia flexível, colonoscopia, colonografia por tomografia computadorizada e enema de bário (opaco) com duplo contraste. (85)

A pesquisa de sangue oculto nas fezes é simples, acessível e não invasiva. O teste revela presença de hemoglobina humana nas fezes, indicando sangramento do trato gastrointestinal. Tem 81,8% de sensibilidade e 64,3% de especificidade. É inespecífico para CCR, mas sua repetição aumenta sua sensibilidade em 90%. O teste de imunohistoquímica fecal consegue selecionar a hemoglobina humana, o que diminuiu os falsos positivos. (86)

A sigmoidoscopia possibilita o exame da mucosa do reto e do cólon mais distal, enquanto à colonoscopia é possível visualizar toda a mucosa do intestino grosso. Ambas apresentam semelhante sensibilidade e especificidade para reconhecimento de pólipos e CCR, em 92 a 97%, respectivamente. Os dois métodos endoscópicos são invasivos. A colonoscopia é realizada com sedação, acarretando baixos índices de perfuração e sangramento. Os índices de perfuração são de 1 em 10 mil exames para uma sigmoidoscopia flexível e 1 em 1.000 para uma colonoscopia diagnóstica. (87)

Recentemente, a colonoscopia virtual ou colonografia por tomografia computadorizada tem sido realizada, com a obtenção de imagens, em 3 dimensões, do intestino e imagens de tomografia computadorizada. (86) Os resultados de vários estudos apontam grandes controvérsias na eficácia da colonoscopia virtual em detectar pólipos, com sensibilidades variando entre 60% e 90% para pólipos com dimensões iguais ou maiores que 10 mm. O procedimento é realizado com preparo intestinal e sem sedação. Depende da qualidade do aparelho utilizado e da experiência do examinador. Taxas de detecção semelhantes para neoplasias avançadas foram identificadas pela colonoscopia e colonografia por tomografia computadorizada. A colonoscopia virtual é indicada para pacientes que realizaram colonoscopia incompleta, que apresentam contraindicação de sedação, como por

exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica grave ou usuários de anticoagulantes. (87)

O enema opaco com duplo contraste é um exame de imagem por raios X que utiliza infusão retal de sulfato de bário e ar para avaliar a mucosa do cólon e reto. É seguro, acessível e não necessita de sedação. Ao considerar apenas câncer localizado, a sensibilidade varia de 58% a 94%. Quando usado para avaliar indivíduos com um pesquisa de sangue oculto positivo, a maioria dos relatos aponta sensibilidade de 75% e 80% com uma taxa de perfuração de cerca de 1 em 25 mil exames. O sulfato de bário causa constipação e dor abdominal, além do enema opaco expor o paciente a pequenas doses de radiação. (87)

Pesquisas de DNA fecal para detecção de mutações sugestivas de CCR estão sendo utilizadas, mas são onerosas e não indicadas para rastreamento. Os marcadores tumorais podem ser úteis no estadiamento pré-operatório e pós-operatório, mas apresentam baixo valor preditivo para o diagnóstico em pacientes assintomáticos. Sua baixa sensibilidade e especificidade tornam os marcadores impróprios para pesquisa em pacientes assintomáticos. (82)

Segundo o United States Preventive Services Task Force (USPSTF), o início do rastreamento deve ser aos 50 anos de idade, com término aos 75 anos, por meio da utilização de pesquisa de sangue oculto, sigmoidoscopia, colonoscopia e duplo contraste de enema de bário. Não há nenhuma rotina para rastreamento em idosos de 76 a 85 anos e desaconselha-se o rastreamento acima de 86 anos de idade. Os intervalos devem ser anuais para pesquisa de sangue oculto; para sigmoidoscopia, de 5 em 5 anos, incluindo pesquisa de sangue oculto a cada 3 anos; finalmente, para colonoscopia, intervalo a cada dez anos. (83)

Há críticas nessas indicações, pois as diretrizes vigentes consideram a idade cronológica como importante indicação no rastreamento, e não a funcionalidade. Sugere-se o rastreamento para indivíduos com expectativa de vida de até 10 anos. (88,89) A observação de um estudo multicêntrico, com mais de 390 mil pacientes, mostrou que pacientes pouco saudáveis, de 50 a 75 anos, recebiam mais rastreamento que os assintomáticos e saudáveis, acima de 75 anos. A individualização e melhor qualidade de avaliação para indicação de rastreamento poderia ser um caminho mais adequado para idosos entre 75 e 86 anos. (90)

Os diagnósticos oncológicos atuais enfatizam a necessidade de reconhecimento precoce da neoplasia em estágio inicial ou assintomática. Quando

realizados tardiamente, acarretam sintomas agudos, tais como perfuração intestinal ou obstrução. Reconhecer e remover pólipos intestinais constitui-se importante estratégia de prevenção, visto que se estima que 50% das pessoas terão pólipos, com chance de CCR em 6%. (86)

## 2.5 Marcadores tumorais

O marcador sanguíneo mais utilizado para câncer colorretal é o antígeno carcinoembriogênico (CEA). É uma glicoproteína produzida por intestino grosso. Sua concentração aumenta quando produzida por tumores de vísceras ocas, tendo 36% de especificidade e 87% de sensibilidade. Sua concentração alta foi definida acima de 5 µg/l. Análises multivariadas sugerem que o CEA é um preditor independente de metástase hepática, mas não utilizado para rastreamento. Normalmente, o aumento da concentração tem relação com avançados tumores. (86)

Alguns marcadores menos utilizados são CA 19-9 (relacionados com cânceres do tubo gastrointestinal) e CA 125 (relacionados com câncer de ovário, pulmão, cólon, pâncreas, fígado e hematológico). Alguns estudos correlacionam nível de CEA com sobrevida global e recorrência, sendo preditor de aumento da mortalidade. (85)

## 2.6 Carcinogênese

A patologia molecular do CCR é heterogêna e clinicamente importante. A interconexão entre patogênese molecular, prognóstico e resposta ao tratamento vem sendo esclarecida, nas últimas décadas. O CCR desenvolve-se, normalmente, em 10 anos e provém de adenomas displásicos, como lesões precursoras malignas, ou seja, uma sequência de adenomas transformando-se em carcinoma. Em mais de 70% dos adenomas, ocorrem mutações do gene APC. Essa sequência é promovida pela ativação de mutações do oncogene KRAS e mutações que inativam o gene supressor do tumor, o TP53. Tais mutações são frequentemente acompanhadas de instabilidade cromossômica. (81)

A mais comum instabilidade genômica é a cromossomal (CIN), comum em 75 a 80% dos casos de câncer colorretal. A CIN é um eficiente mecanismo de mudanças no número e estruturas de cromossomos em genes, tais como APC,

KRAS e TP53. No CCR, há mutações que inativam os genes que mantêm a estabilidade cromossomal, durante a replicação. Entretanto, mais de 15% de cânceres CCR esporádicos desenvolvem caminhos moleculares diferentes. (17)

Em um subgrupo de pacientes com CCR, ocorre a inativação de genes responsáveis pelo reparo da incompatibilidade de base por base do DNA. Essa inativação pode ser hereditária ou adquirida por meio de metilação, que silencia o gene que codifica a proteína de reparo de erros do DNA. (91)

A perda da função de reparo é facilmente reconhecida pela instabilidade de microssatélites. Em tal instabilidade, há incapacidade de reparação dos elementos de sequência de DNA, alterado pelo tamanho dos mononucleotídeos ou dinucleotídeos (microssatélites), que estão espalhados por todo o genoma. A instabilidade de microssatélites (sequência de 2 a 3 nucleotídeos, repetidas em tandem no DNA) é caracterizada por acúmulo acelerado de mutações em nucleotídeo e alterações no comprimento destas sequências repetitivas simples. São detectadas por análise imunohistoquímica, que identifica a perda de uma das proteínas de reparo-incompatibilidade. Nos casos de CCR, esse tipo de alteração na falha de reparo do DNA é mais comum em cânceres de cólon proximais, em mulheres ou idosos. (92)

Uma rota de alternativa para o CCR são pessoas que apresentam duas linhas germinativas de alelos MYH (mutY homologue). Em pessoas que carregam dois alelos MYH inativos, um fenótipo de polipose se desenvolve, com o risco de câncer colorretal de quase 100%, aos 60 anos de idade. (93)

Um outro mecanismo de inativação genética em pacientes com CCR é a metilação aberrante do DNA, que silencia alguns genes. No genoma normal, a metilação de citosina ocorre em áreas de sequências repetitivas de DNA fora de éxons; isto é, em grande parte excluída das "ilhas CpG" nas regiões promotoras de cerca de metade de todos os genes. (94) No genoma do CCR, há depleção global da metilação da citosina, mas aquisição considerável de metilação aberrante dentro de das "ilhas CpG" (regiões do DNA maior do que 200 pares de bases, contendo aproximadamente 50% de bases C e G e com uma presença esperada de aproximadamente 60% de dinucleotídeos CpG). Esta aberrante metilação associada pode induzir o silenciamento epigenético do gene de expressão. As alterações geram metilação das "ilhas CpG" na região promotora de um dos genes de reparo

do DNA, o MLH1, ocasionando a sua inativação. Essa mudança não é herdada e ocorre na maioria dos CCR esporádicos. (17,95)

Além das alterações genéticas, as vias de transdução de sinal, que são sequências ordenadas de reações bioquímicas intracelulares envolvendo proteínas e outras moléculas, também apresentam relação com a oncogênese.

A ativação da via de sinalização Wnt é considerada o início do evento em câncer colorretal. A sinalização Wnt ocorre quando a beta-catenina, uma oncoproteína produzida pelo gene CTNNB1, estimula o fator promotor de célula T/linfócito, gerando outros fatores envolvidos na transcrição de genes de ativação celular. Além disso, ela é responsável, juntamente com as caderinas, delta-cateninas e alfa-cateninas, pela aderência celular. A proteína beta-catenina é importante para inibir o contato de outras células, quando a camada epitelial está completa. Mutações no gene CTNNB1 são uma das causas de CCR. (96)

A mutação mais frequente em CCR inativa o gene que codifica a proteína de APC. Na ausência de APC funcional, a qual regula a beta-catenina, a sinalização Wnt é inadequada e constitutivamente ativada. Mutações da APC dão origem à polipose adenomatosa familiar, uma síndrome de predisposição hereditária, na qual mais de 100 pólipos adenomatosos podem desenvolver; em portadores do gene mutante, o risco de câncer colorretal com a idade de 40 anos é de quase 100%. As mutações somáticas e deleções que inativam ambas as cópias do APC estão presentes em 80% dos casos de CCR. Essas mutações resultam na inativação da proteína APC, levando à inapropriada e permanente ativação da via de transdução do sinal Wnt, reduzindo a degradação da beta catenina, o que faz com que as células se propaguem, gerando pólipos adenomatosos. (17)

Quando a proteína beta-catenina não está associada a E-caderina ou a alfa-catenina, ela pode interagir com outras proteínas. Um exemplo disso é sua integração ao processo de degradação do citoplasma, composto por proteína APC, axina, GSK3beta e CK1. Esse complexo controla a proteólise da beta-catenina e também pode inibir a sua migração para o núcleo celular, controlando sua atividade. Quando as proteínas Wnt se ligam à proteína G transmembrana e aos receptores LRP 5 e 6, há uma cascata de reações que fazem com que a beta-catenina fique disponível para migrar ao núcleo celular, refletindo na ativação de genes envolvidos na proliferação e invasão celular, pela beta-catenina. (17)

A inativação da via de p53 por mutação do gene TP53 é um outro passo da chave genética no CCR. O gene TP 53 codifica a proteína p53 que possui ligação intrínseca com a oncogênese. Tal proteína é ligante ao DNA, sendo capaz de ativar a expressão de genes que inibem o crescimento ou invasão celular, funcionando como uma proteína supressora do tumor. Na maior parte dos tumores, os dois alelos do gene TP53 são inativos, geralmente através de uma combinação de uma mutação que inativa a atividade transcricional de p53 e uma deleção 17p cromossômica. Normalmente é encontrada em baixos níveis, eleva-se quando há progressão para a fase de transformação para a malignidade. Em 51 a 74 % dos CCR, a inativação do gene TP53 coincide com a transição de grandes adenomas invasivos. (95,97)

A inativação mutacional de sinalização da proteína TGF- $\beta$  relaciona-se com a evolução para o CCR. Em cerca de um terço dos cânceres colorretais, mutações somáticas inativam o gene TGFBR2. Mutações que inativam a via de TGF- $\beta$  coincidem com a transição de adenoma de displasia de alto grau ou carcinoma. (98)

Além da via de transdução de sinal Wnt, beta-catenina e proteína APC, a via de transdução de sinal MAPK/ERK responde aos estímulos da ligação de fatores de crescimento aos receptores da célula, que, por sua vez, desencadeiam a atividade tirosina quinase no domínio citoplasmático do receptor, havendo uma cascata de ligações, culminando na ativação da proteína RAS. (95,99)

As proteínas RAS auxiliam na difusão de sinais recebidos na superfície celular e são sempre necessárias para o início da proliferação ou diferenciação celular por meio da alteração da expressão gênica. As formas mutantes da RAS são resistentes a sua inativação por enzimas, o que as mantém sempre ativas, tendo relação em 37% dos cânceres de colorretal. (95)

Uma vez ativada, a proteína RAS ativa a proteína RAF que, indiretamente, desempenha importante papel na expressão gênica do ciclo da divisão celular, apoptose, diferenciação e migração celular. A mutação do gene que codifica a proteína RAF, o BRAF, ocorre em 13% dos CCR e são detectáveis em pequenos pólipos. As mutações em genes RAS são mais comuns em pólipos hiperplásicos, adenomas serrados e cânceres do cólon proximal. (99,100)

Os genes KRAS, NRAS e HRAS são ativados por mutações de ponto (alteração de par de bases do DNA ou um pequeno número de pares de bases

adjacentes), e não só estão ligados a câncer de cólon, como de pâncreas e pulmão. (95,97)

Alguns marcadores genômicos são úteis para o prognóstico. Por exemplo, as mutações germinativas nos genes supressores de tumores, como o APC, MLH1 e MSH2 indicam um alto risco de câncer colorretal e orientam a frequência de vigilância, bem como a recomendação para a cirurgia profilática. Outros marcadores somáticos têm valor prognóstico modesto ou não confirmado, não sendo utilizados atualmente para atendimento direto. Os cânceres colorretais esporádicos com deficiência de incompatibilidade-reparo geralmente têm um prognóstico favorável. Já os tumores do cólon, que estão associados com a perda de p27 (um regulador pró-apoptótico do ciclo celular) ou a perda de heterozigosidade no cromossomo 18q, têm pobre sobrevivência no estágio II e III. (41)

## **2.7 Suscetibilidade Genética ao CCR**

O CCR segue três padrões: esporádico, hereditário e familiar. O CCR esporádico atinge pacientes que não apresentam história familiar. É o padrão mais comum, e de modo geral corresponde a 70% dos casos. Habitualmente, ocorre em pacientes acima de 50 anos de idade, sendo a dieta e fatores ambientais importantes na etiologia. As alterações genéticas são pelo menos duas: instabilidade cromossomal e microsatélites. (101)

O câncer colorretal hereditário ocorre em menos de 10% dos pacientes e é subdividido, de acordo com a presença ou não de polipose. As doenças caracterizadas por pólipos colônicos são: polipose adenomatosa familiar (PAF), polipose associada MUTYH (MAP) e síndromes polipoides hamartomatosas (Peutz-Jeghers, polipose juvenil). (3)

Cerca de 1% dos casos de CCR decorrem de PAF e é causada por uma mutação no gene APC e também no gene MUTHY. Há múltiplos adenomas colônicos numa idade precoce e em pacientes com histórico familiar de pólipos adenomatosos ou adenocarcinomatosos colorretais. Normalmente, ocorre mutação na célula da linha germinativa do gene APC. Posteriormente, mutações em outros genes, como o KRAS ou TP53 nas células que possuem o APC mutado estariam mais favoráveis ao desenvolvimento de câncer. (95)

As doenças com ausência de polipose são chamadas de HNPCC (Hereditary Non-Poliposis Colon Cancer). Essa condição relaciona-se com alto risco de CCR. Em muitos casos, a mutação genética pode ser identificada. (102) O HNPCC é uma doença autossômica dominante, que afeta diversas gerações numa idade precoce (cerca de 45 anos). (95)

Os pacientes com esta doença são identificados conforme os critérios de Amsterdam.

Os critérios de Amsterdam I auxiliam na triagem de pacientes de risco, são eles: pelo menos três parentes com CCR histologicamente diagnosticado, serem de primeiro grau; pelo menos duas gerações sucessivas serem afetadas; pelo menos um dos parentes ter recebido o diagnóstico de CCR antes dos 50 anos e PAF ter sido excluída. (103)

Os critérios de Amsterdam II são menos restritivos e envolvem: pelo menos três parentes com câncer associado a HNPCC (CCR, endometrial, estômago, ovário, uretra ou pélvis renal, cérebro, intestino delgado, trato hepatobiliar ou de pele (tumor sebáceo)); pelo menos os três parentes serem de primeiro grau; pelo menos duas gerações sucessivas serem afetadas; pelo menos um dos parentes ter recebido o diagnóstico de câncer relacionado ao HNPCC, antes dos 50 anos ou PAF ter sido excluída e os tumores serem avaliados sempre que possível. (104) Além do excesso de CCR sincrônico e metacrônico (tumores encontrados no seguimento de pacientes já submetidos à ressecção cirúrgica, excluindo-se a possibilidade de lesão não diagnosticada à época do diagnóstico, quando seria sincrônica ou de recidiva do tumor operado), há maior ocorrência de outros cânceres, tais como: ovário, estômago, intestino delgado, pâncreas, hepatobiliar, cérebro e trato uroepitelial. (95)

Em cerca de 10 a 30% dos casos, o CCR apresenta um padrão familiar. (105) Há história familiar de CCR, porém sem relatos de síndromes hereditárias. Pacientes com familiares acometidos apresentam chance aumentada de apresentarem CCR, mas não tão alta como nas síndromes hereditárias. Ter um familiar de primeiro grau com CCR aumenta o risco em 1,7, quando comparado à população geral. Esse risco aumenta se dois familiares de primeiro grau apresentarem CCR ou se a idade desse familiar for menor que 55 anos. (105)

### **2.7.1 Classificação histológica do Câncer Colorretal**

O tipo mais comum de câncer de intestino grosso em 90 a 95% dos casos é o adenocarcinoma. Em 17% dos casos, há adenocarcinoma mucinoso ou colóide, que contém mucina extracelular. Em 2 a 4% dos carcinomas mucinosos há a célula em anel de sinete, que contém mucina intracelular. Outras raras variantes de tumores epiteliais incluem carcinomas de células escamosas, carcinomas adenoescamosos ou adenoacantomas e carcinomas indiferenciados. (82)

O grau de diferenciação do tumor varia conforme a identificação das glândulas, morfologia nuclear e mitoses. São categorizadas em grau I, II e III. O grau I é caracterizado por grande diferenciação das glândulas, com túbulos bem formados e ao menos polimorfismo e mitoses. O grau III é menos diferenciado, com ocasionais estruturas glandulares, pleomorfismo celular e alta incidência de mitoses. O grau II é intermediário entre I e III. (106)

### **2.8 Estadiamento do Câncer Colorretal**

Para estadiamento, a classificação TNM, tumor-linfonodo-metástase, é a mais indicada. Foi proposta em 1940 e é elaborado pela AJCC (American Joint Committee) pela UICC (International Union Against Cancer). Sua atualização ocorre a cada 6 a 8 anos, de acordo com sugestões ou questões relevantes ao tema. Ela é composta por uma classificação clínica pré-operatória e patológica pós-operatória. Elas são diferenciadas por dois prefixos: cTNM (classificação clínica) e pTNM (classificação patológica). (107)

Segundo a AJCC e UICC, a definição TNM é a abreviatura de tumor (T), linfonodo (N) e metástase (M). O “T” de tumor acompanha um número ou letra que descreve o tumor primário, particularmente o seu tamanho. (apêndice B) O “N” representa os linfonodos regionais, e acompanha classificação que descreve a disseminação para os gânglios linfáticos. (apêndice C) O “M” indica presença ou ausência de metástases. (apêndice C)

O estadiamento segue a classificação TNM da seguinte forma: estágio 0, I, IIa, IIb, IIIa e IIIb e IV. (apêndice A)

A partir da classificação do estadiamento, pode-se proceder com a terapêutica mais adequada, para cada categoria.

A presença de linfonodos metastáticos norteia o estadiamento, pois conduz a terapias complementares, como a adjuvância com quimioterapia. Porém, sua avaliação correta depende da ressecção cirúrgica e recuperação para análise anatomopatológica criteriosa. (108)

Há grande variabilidade no número mínimo de linfonodos para avaliação do estadiamento. A literatura mostra estudos variando de 6 até 40 linfonodos necessários para estadiamento com segurança. (109-111) A obtenção dos linfonodos depende do exame anatomopatológico após a cirurgia, que é baseado na visualização e pesquisa tátil dos linfonodos de permeio ao tecido adiposo do mesocólon. (106,112)

O American Joint Committee on Cancer, American Society of Clinical Oncology e College of American Pathologists definiram como 12 linfonodos, o número mínimo a ser dissecados em peças cirúrgicas de pacientes com CCR. (110,113)

## **2.9 Tratamento**

O tratamento de pacientes com câncer colorretal inicia-se por avaliação de equipe multidisciplinar. A equipe multidisciplinar deve incluir cirurgião colorretal, oncologista, radioterapeuta, radiologista e patologista. Dependendo da extensão do tumor, um cirurgião hepático ou torácico é necessário. (15)

### **2.9.1 Tratamento do câncer de cólon**

Os pacientes com câncer de cólon são tratados inicialmente por ressecção cirúrgica. Na cirurgia de câncer de cólon, o tumor e os vasos linfáticos correspondentes são removidos. A extensão da cirurgia é predeterminada pela localização do tumor e sua vascularização. (114)

A terapia cirúrgica para o estágio I é por hemicolectomia, com margens livres, linfadenectomia ampla, sem indicação de adjuvância. O tratamento adjuvante caracteriza-se por quimioterapia, posteriormente ao tratamento cirúrgico. (15)

O estágio II de câncer de cólon é por hemicolectomia, linfadenectomia ampla e está associado com melhor sobrevida livre de doença e sobrevida global. Assim, o benefício de quimioterapia adjuvante parece ser reduzido e, portanto, é geralmente

recomendado apenas para pacientes com alto risco de recidiva (tumores T4, tumores perfurados, obstrução intestinal no momento da cirurgia, e <12 linfonodos). (115,116)

Pacientes com câncer de cólon estágio III têm um risco de recorrência que varia entre 15% e 50%. Sendo a quimioterapia adjuvante indicada para todos os pacientes após a hemicolectomia. (15,117,118)

Geralmente, a ressecção cirúrgica de metástases deve ser oferecida aos pacientes com metástases hepáticas ou pulmonares ressecáveis. (120) O tratamento cirúrgico pode ainda ser indicado com intenção curativa para casos selecionados de doentes com metástase hepática ou pulmonar ressecável, ou com finalidade paliativa, sempre na dependência das condições do doente e da reserva funcional do órgão acometido. Aos pacientes com metástases irressecáveis deve ser oferecida quimioterapia paliativa. (119,121)

Os dados para justificar o tratamento neoadjuvante em câncer de cólon localmente avançado são escassos.

## **2.9.2 Tratamento do câncer do reto**

O procedimento cirúrgico padrão para o tratamento de câncer retal é a excisão total do mesorreto, isto é, a remoção do reto juntamente com o mesorreto e sua fáscia. A ressecção deve ser estendida lateralmente, se o tumor se espalha para além da fáscia. (82)

A cirurgia aberta costumava ser a única opção disponível, no entanto, a ressecção laparoscópica tem sido desenvolvida como uma alternativa. Vários autores demonstraram que a ressecção laparoscópica do câncer colorretal alcança os mesmos resultados, a longo prazo, como a cirurgia aberta, e está associada a um número reduzido de pacientes que necessitam de transfusões de sangue, ao retorno rápido da função intestinal e à redução do tempo de internação hospitalar. (122,123)

Desde a introdução da excisão total do mesorreto, a taxa de recorrência local após a cirurgia de câncer retal diminuiu substancialmente. Autores têm mostrado que a taxa de recidiva local para a excisão total do mesorreto com a terapia neoadjuvante foi reduzida após a radioterapia neoadjuvante (5% vs 11% no total, 9% vs 19% fase III), o que mostra um papel complementar para a terapia neoadjuvante.

(124) A questão é avaliar quem deve ser submetido à neoadjuvância. Os pacientes com doença em estágio I devem realizar apenas o tratamento cirúrgico, já que a taxa de recorrência local é baixa, cerca de 3%, e os benefícios do tratamento neoadjuvante muito pequenos (número necessário para tratar para evitar uma recorrência local é 38). (124)

De maneira geral, o tratamento do câncer do reto intraperitoneal é semelhante ao tratamento do câncer de cólon. Para tratamento do câncer do reto extraperitoneal T3, T4 e N suspeito, a neoadjuvância é geralmente, indicada, contudo, não sendo indicada para T1 e T2. (125)

A radioterapia de alta dose, combinada com quimioterapia, é a opção preferida para neoadjuvância. (82)

Os principais quimioterápicos utilizados são: 5-fluorouracil (5-FU), capecitabina e oxaliplatina. Regimes contendo fluorouracil reduzem a taxa de recorrência em 17% e aumentam a sobrevida global em 13-15%. (117) Alternativamente, a capecitabina, um pró-fármaco oral de fluorouracil, pode ser usado com eficácia. (126) Para melhorar a sobrevida livre de doença e sobrevida global, vários grandes estudos prospectivos investigaram a adição de oxaliplatina com fluorouracil e capecitabina. A adição de oxaliplatina aumentou a sobrevida em 5 anos absoluta livre de doença de 6,2 a 7,5% e a sobrevida global de 2,7 a 4,2%, em pacientes com estágio III de câncer de cólon. (127)

Grandes avanços têm sido alcançados no tratamento quimioterapêutico do câncer colorretal, incluindo o desenvolvimento de substâncias que inibem o efeito do fator de crescimento endotelial vascular (bevacizumab e aflibercept) e anticorpos monoclonais, que inibem o receptor do fator de crescimento epidérmico (cetuximab e panitumumab) e cinase inibição (regorafenib). Cetuximab e panitumumab devem ser usados apenas para pacientes sem mutações no gene de RAS (do tipo selvagem) e são geralmente utilizados como parte de uma terapia de combinação. Alguns pacientes com metástases hepáticas beneficiam-se de suas ressecções após a quimioterapia, com sobrevida global em 5 anos, de 30%. (119)

A escolha e a intensidade da quimioterapia dependem de vários fatores, incluindo a idade do paciente, comorbidades e extensão da doença. (128)

## 2.10 Resultados oncológicos e prognóstico

Resultados clínicos, tais como sobrevida global, sobrevida livre de progressão e tempo para progressão são os mais usados em Oncologia, ao menos nas fases avançadas de desenvolvimento clínico de uma nova droga ou combinação. Esses desfechos fornecem informações não só a respeito da ocorrência de eventos como morte e progressão de doença, mas também do momento em que esses eventos acontecem. (129)

A sobrevida livre de doença é definida como período de tempo após o tratamento em que nenhum tipo de recidiva foi diagnosticado. (35)

A sobrevida global é definida como período de tempo após o tratamento e o último seguimento ou óbito. (35) Normalmente é calculada em 5 anos, o que dificulta a análise de ensaios clínicos terapêuticos. A mortalidade pode ocorrer após um tempo relativamente longo para a maioria dos pacientes, e diferenças estatisticamente significativas na sobrevida global requerem um grande número de pacientes e vários anos para detectar respostas de maneira confiável. Além disso, há muitos novos agentes e os pacientes designados para o braço de controle dos ensaios clínicos para avaliar progressão da doença são autorizados a trocar de braço, utilizando o agente de investigação ou recebem o agente de investigação fora do estudo. Essa estratégia dilui efeitos de um agente na sobrevida global, já que os pacientes em ambos os braços receberão o novo agente em algum ponto. Além disso, para a adição de um novo agente, um prolongamento da sobrevida global pode ser mais difícil de ser detectado atualmente, quando comparado ao passado, devido aos efeitos benéficos de muitas outras terapias antineoplásicas já disponíveis para câncer. Por todos esses motivos, têm-se estudado alternativas substitutas válidas para a sobrevida de vida global em 5 anos. (131)

No CCR, a sobrevida livre de doença é um desfecho substituto validado na definição de quimioterapia de primeira linha e, como tal, e pode ser mais firmemente recomendado como um parâmetro relevante para ser usado em ensaios clínicos. (132,133)

De qualquer forma, estender a sobrevivência continua a ser o objetivo principal do tratamento do câncer avançado, e a melhor maneira de alcançar este objetivo pode ser o uso sequencial de tratamentos com superioridade demonstrada

em termos de tempo para progressão da doença como o principal indicador da terapêutica.

O prognóstico dos pacientes com câncer colorretal melhorou durante as últimas décadas, em muitos países. Em países desenvolvidos, como Austrália, Canadá, EUA e vários países europeus, a sobrevivência relativa em 5 anos alcançou quase 65%, mas manteve-se inferior a 50% em países menos desenvolvidos. Essa variação é complexa, pois a apresentação do estágio, tratamento e características epidemiológicas são muito diversas. (16)

A sobrevivência relativa diminui com a idade, e em jovens, é um pouco maior para as mulheres do que para os homens. O estágio no momento do diagnóstico é o fator prognóstico mais importante. Nos EUA, de 2001 a 2007, a sobrevivência relativa dos pacientes diagnosticados com câncer colorretal foi de 90,1% para pacientes com estágio localizado, 69,2% para os pacientes com disseminação regional e 11,7% para os pacientes com metástases à distância. (15)

A razão de linfonodos metastáticos (número de linfonodos metastáticos dividido número de linfonodos examinados) tem se mostrado importante fator prognóstico para pacientes com câncer de cólon. (134) Por ser composta por dois fatores prognósticos, número de linfonodos metastáticos e número de linfonodos examinados, ela pode se elevar por aumento do primeiro quanto ou a redução do último, tendo portanto um maior poder prognóstico. (135,136) Apesar de estudos prévios também demonstrarem seu valor prognóstico em pacientes com adenocarcinoma do reto extraperitoneal tratados com rádio-quimioterapia neoadjuvante ainda é necessário estabelecer o seu real poder prognóstico nos diversos resultados oncológicos. (137,138)

Um grande desafio é entender a influência das multimorbidades em indivíduos acima de 65 anos com CCR. O processo pelo qual as condições crônicas interferem na sobrevida ou desfecho oncológico como um todo, reflete-se na redução da sobrevida, não diretamente pelo CCR, mas pelas comorbidades, o que poderia superestimar os resultados de sobrevida pelo CCR. Um estudo mostrou que idosos sem doença crônica apresentaram sobrevida de 78,3% em estágio I, 68% em estágio II e 50% em estágio III. Já em pacientes com mais de 3 condições crônicas, a sobrevida cai para 49,6%. (139)

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Estudar a influência da idade na apresentação clínica, no estadiamento patológico, no tratamento e nos resultados oncológicos em pacientes diagnosticados com câncer colorretal esporádico fora de programa de rastreamento.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Estudar características epidemiológicas e clínicas de pacientes com câncer colorretal esporádico acima de 50 anos de idade;
- Comparar pacientes com idade  $\geq 65$  anos e de 50-64 anos, na presença de câncer colorretal esporádico, segundo:
  - a) sinais e sintomas;
  - b) o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de câncer;
  - c) o estadiamento patológico;
  - d) o tratamento clínico e cirúrgico;
  - e) mortalidade, recidiva, sobrevida livre de doença e global;

## 4 MÉTODO

Os registros de 309 pacientes consecutivos, com o diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma, em sítio primário no cólon ou no reto, tratados no Hospital Universitário de Brasília (HUB) de janeiro de 2006 a dezembro de 2012, foram revisados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB)(CEP-FM/UnB nº 009/2012).

Para a redação do trabalho, foram utilizadas as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT.

### 4.1 Critérios de Exclusão

Noventa e três pacientes (30,1%) foram excluídos, por serem operados de urgência, por serem assintomáticos e diagnosticados em programas de rastreamento ou por terem tumores sincrônicos.

### 4.2 Informações coletadas

Para os 216 pacientes remanescentes, as seguintes informações foram obtidas dos registros médicos: variáveis epidemiológicas, dados demográficos, fatores de risco para câncer colorretal (história pessoal de câncer prévio, história familiar de câncer colorretal, tabagismo, consumo de álcool e Índice de Massa Corporal), e os sintomas clínicos: sangramento intestinal, mudança de hábito intestinal, dor abdominal e perda ponderal.

O intervalo de tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico (ITSD) foi definido como sendo o tempo, em meses, desde a manifestação clínica referida pelo paciente até o diagnóstico patológico. Também foi obtido nos prontuários.

Foram coletados os dados referentes aos níveis sanguíneos de antígeno carcinoembrionário (CEA) na época do diagnóstico, a classificação do estado físico dos pacientes segundo a *American Society Anesthesiologists* (ASA), a localização dos tumores no intestino grosso, o tratamento cirúrgico realizado, se por via aberta ou videolaparoscópica, o tratamento clínico realizado, se neoadjuvante ou adjuvante

e a mortalidade operatória nos primeiros 30 dias. (apêndice E) Adicionalmente, foram revisados os laudos anatomopatológicos e obtidos os seguintes dados: classificação histológica quanto ao grau de diferenciação, invasão venosa, invasão linfática, invasão perineural, presença de componente mucinoso, número de linfonodos examinados, número de linfonodos com metástase. Foi calculada a razão linfonodal dividindo o número de linfonodos com metástase pelo número de linfonodos examinados.

### **4.3 Localização do tumor**

Os tumores foram considerados localizados no reto, no cólon esquerdo quando no cólon sigmóide, no cólon descendente e na flexura esquerda do cólon. No cólon direito, quando no ceco, cólon ascendente, na flexura direita do cólon e no cólon transversos.

### **4.4 Estadiamento TNM**

Foi utilizado o estadiamento patológico tumor-nódulo-metástase (pTNM) do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e os pacientes foram classificados com doença em estágios I, II, III ou IV. (apêndice A) Os tumores foram classificados em estágio patológico T (pT estágio), estágio patológico N (pN estágio) e estágio patológico final (p estágio I, II, III, IV).

### **4.5 Avaliação clínica e diagnóstica**

Todos pacientes, antes do tratamento, foram avaliados para estadiamento clínico e esta avaliação incluía: exame físico e toque retal, colonoscopia com biópsia, tomografia computadorizada de abdome, tomografia computadorizada ou radiografia do tórax. Para os pacientes com câncer de reto, foi realizada ressonância magnética da pelve e aqueles com evidência de metástase e que não foram operados, o diagnóstico foi confirmado com biópsia guiada por tomografia computadorizada e foram classificados com TxNxM1.

#### **4.6 Tratamento cirúrgico e clínico**

O tratamento cirúrgico foi realizado por via aberta ou laparoscópica. As formas de tratamento cirúrgico, independentemente da via de acesso, seguiram os princípios da cirurgia oncológica com ligadura dos vasos principais em suas origens e excisão do mesocólon para garantir adequada linfadenectomia. Nos casos de câncer do reto distal, foi realizada a excisão total de mesorreto seja com ressecção anterior ou amputação abdominoperineal.

O protocolo do Serviço de Oncologia Clínica do HUB seguidos para tratamento clínico adjuvante, nos casos de câncer de cólon, foram: esquemas Xelox (capecitabina e oxaliplatina), Folfox (5-fluorouracil e oxaliplatina) ou Flox (5-fluorouracil e oxaliplatina com outro tipo de infusão). Na neoadjuvância, para casos de câncer retal, as duas opções disponíveis foram: 5-fluorouracil e capecitabina e radioterapia de alta dose.

#### **4.7 Resultados oncológicos**

A avaliação dos resultados oncológicos foi realizada pelo cálculo da sobrevida global, da mortalidade durante o seguimento, da sobrevida livre de doença e da taxa de recidiva durante o seguimento.

A sobrevida global foi considerada como o período de tempo após o tratamento e a data da última avaliação clínica ou data de óbito.

A sobrevida livre de doença foi definida como período de tempo entre o tratamento cirúrgico e a data sem evidências da recidiva.

#### **4.8 Análise Estatística**

A população de estudo foi categorizada em dois grupos de acordo com a idade à época do diagnóstico: 50-64 anos e  $\geq 65$ anos. Os dois grupos foram comparados em relação às variáveis epidemiológicas, dados demográficos, fatores de risco para câncer colorretal, apresentação clínica, estadiamento anatomopatológico, tratamento e resultados oncológicos.

As comparações das variáveis quantitativas foram realizadas com o teste *t* de *Student* para aquelas que apresentaram distribuição gaussiana em ambos os grupos etários ou o teste não paramétrico de *Mann-Whitney*, para aquelas sem distribuição gaussiana. As variáveis qualitativas foram sumarizadas como números absolutos e percentagens e foram comparadas usando o teste de  $X^2$  ou teste exato de *Fisher*.

Após a análise univariada, empregou-se um modelo multivariado e razões de prevalência com intervalo de confiança 95% foram calculadas para se analisar a intensidade da associação entre cada variável independente no ITSD, no estágio patológico, na mortalidade operatória, na ocorrência de recidiva e óbito durante o seguimento.

Neste modelo, após a análise bruta inicial, as variáveis com associação  $p < 0.25$  com o ITSD, com o estágio patológico pT3/T4 ou pN1/N2 ou com estágio final pIII/IV foram incluídas com a covariável idade e na sequência ajustadas. (140) Adicionalmente, após análise bruta inicial, as variáveis com associação  $p < 0.25$  com a ocorrência de óbito durante o seguimento e a ocorrência de recidiva foram incluídas com a variável idade e na sequência ajustadas. (140) A análise multivariada foi conduzida empregando-se uma regressão de Poisson com variância robusta (log-linear). Usou-se a regressão de Poisson para fornecimento de melhor estimativa das razões de prevalência, que por sua vez representam de forma mais significativas as medidas de efeito para estudos transversais. (141)

Empregou-se outro modelo multivariado e razões de risco, com intervalo de 95%, foram calculadas para se analisar a intensidade da associação entre a idade, a sobrevida global e a sobrevida livre de doença, ajustadas por um conjunto de covariáveis clínicas. Neste modelo, após análise bruta inicial, as variáveis com associação  $p < 0.25$  com o tempo livre de doença foram incluídas com a variável idade e na sequência ajustadas. (140) A análise multivariada foi conduzida empregando-se um modelo de regressão de Cox. O nível de significância foi fixado em  $p\text{-valor} < 0,05$ .

As funções de sobrevida global e sobrevida livre de doença para pacientes com idade 50-64 anos e  $\geq 65$  anos foram estimadas por Kaplan-Meier e comparadas através do teste *log-rank*. (142) O nível de significância foi fixado em  $p\text{-valor} < 0,05$ .

O software de análise estatística utilizado foi SAS (Statistical Analysis System) versão 9,3.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Dados demográficos e epidemiológicos

Entre janeiro de 2006 e dezembro de 2012, 216 pacientes foram eleitos para o estudo. O grupo idoso ( $\geq 65$  anos) foi composto por 116 pacientes, com média de  $71,14 \pm 4,72$  anos e o grupo não idoso (50-64 anos), por 100 pacientes com média de idade de  $56,97 \pm 4,55$ . A distribuição por sexo foi semelhante nos dois grupos (idoso - masculino 54 (47%): feminino 62 (53%)) versus (não idoso -masculino 53 (53%): feminino 47 (47%)) ( $p=0.345$ ). Com exceção da idade, as características epidemiológicas e os dados demográficos tiveram distribuição semelhante nos dois grupos (tabela 1).

**Tabela 1:** Dados demográficos e características epidemiológicas para os dois grupos ( $\geq 65$  anos) e (50-64 anos)

Variável	N(%)	$\geq 65$ anos (n =116)	50-64 anos (n = 100)	p
Idade		$71,14 \pm 4,72$	$56,97 \pm 4,55$	0,000
Sexo				0.345
Masculino		54 (47)	53 (53)	
Feminino		62 (53)	47 (47)	
IMC* (kg/m <sup>2</sup> )		$21,9 \pm 7,1$	$23,42 \pm 6,02$	0.788
História pessoal de câncer				0.992
Não		109 (94)	94 (94)	
Sim		7 (6)	6 (6)	
História familiar de câncer				0.821
Não		99 (85)	85 (85)	
Sim		17 (15)	15 (15)	
Tabagismo				0.766
Não		76 (65,5)	68 (68)	
Sim		40 (34,5)	32 (32)	
Consumo de Álcool				0.248
Não		81 (70)	63 (63)	
Sim		35 (30)	37 (37)	

\*IMC=Índice de Massa Corpórea

## 5.2 Apresentação de sinais e sintomas

Os sinais e sintomas clínicos para os dois grupos de pacientes estão apresentados na tabela 2. Pacientes idosos e não idosos tiveram taxas de sangramento intestinal semelhantes (72 vs. 67%,  $p = 0.439$ ), mudança de hábito intestinal (72 vs. 68%,  $p = 0.538$ ), e perda de peso (55 vs. 53 %,  $p = 0.698$ ). O grupo de pacientes idosos teve menor frequência de dor abdominal (53 vs. 68 %,  $p = 0.003$ ). O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi similar nos dois grupos  $10,83 \pm 10,44$  vs.  $9,3 \pm 7,8$  ( $p = 0,252$ ).

**Tabela 2:** Frequência de sinais, sintomas e intervalo de tempo entre o início de sintomas e o diagnóstico (ITSD) para os dois grupos ( $\geq 65$  anos) e (50-64 anos)

Variável	N(%)	$\geq 65$ anos (n =116)	50-64 anos (n = 100)	<i>p</i>
ITSD* (Meses)		$10,83 \pm 10,44$	$9,3 \pm 7,8$	0,252
Sangramento intestinal				0.439
Não		33 (28)	33 (33)	
Sim		83 (72)	66 (67)	
Mudança do hábito intestinal				0.538
Não		33 (28)	32 (32)	
Sim		83 (72)	67 (68)	
Dor abdominal				0.003
Não		61 (47)	32 (32)	
Sim		55 (53)	67 (68)	
Perda de peso				0.698
Não		52 (45)	47 (47)	
Sim		64 (55)	52 (53)	

\*ITSD= intervalo de tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico

Após análise multivariada, a idade e as outras variáveis (sexo, história familiar de câncer, história pessoal de câncer, álcool, IMC, tabagismo, consumo de álcool, e os sintomas clínicos) não tiveram associação ao intervalo de sintomas superior a 6 meses de duração (tabela 3).

**Tabela 3:** Prevalência (%) e razões de prevalência bruta e ajustadas do intervalo de tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico (ITSD), por variáveis demográficas e clínicas selecionadas

	Razão de Prevalência (IC 95 %)				
	Prevalência (IC 95 %)	Bruta	p-valor	Ajustada	p-valor
Idade (anos)			0,8242		0,9918
< 65	55,67 (45,70 – 65,64)	1		1	
≥ 65	54,13 (44,70 – 63,56)	0,97 (0,76 – 1,25)		1,00 (0,77 – 1,29)	
Sexo			0,1596		0,1429
Masculino	50,00 (40,31 – 59,69)	0,84 (0,65 – 1,07)		0,82 (0,63 – 1,07)	
Feminino	59,80 (50,21 – 69,40)	1		1	
Hist Familiar de Câncer			0,9985		0,9444
Não	54,86 (47,42 – 62,29)	1,00 (0,71 – 1,41)		0,99 (0,70 – 1,40)	
Sim	54,84 (37,17 – 72,50)	1		1	
Hist Pessoal de Câncer			0,5497		0,5249
Não	55,44 (48,37 – 62,51)	1		1	
Sim	46,15 (18,83 – 73,48)	0,83 (0,46 – 1,52)		0,82 (0,44 – 1,51)	
ITDS*(meses)			0,4552		0,6103
1 a 6	57,78 (47,49 – 68,07)	1,10 (0,86 – 1,41)		1,07 (0,83 – 1,37)	
> 6	52,59 (43,42 – 61,75)	1		1	
IMC**			0,9296		0,8380
≤ 18,5	57,58 (40,57 – 74,58)	1,07 (0,75 – 1,55)		1,12 (0,76 – 1,64)	
18,6 a 24,9	54,81 (45,16 – 64,45)	1,02 (0,77 – 1,35)		1,05 (0,79 – 1,40)	
≥ 25	53,62 (41,76 – 65,49)	1		1	
Tabagismo			0,9409		0,4658
Não	54,68 (46,33 – 63,02)	1		1	
Sim	55,22 (43,22 – 67,23)	1,01 (0,78 – 1,31)		0,84 (0,53 – 1,34)	
Consumo do álcool			0,6082		0,3062
Não	53,62 (45,23 – 62,01)	1		1	
Sim	57,35 (45,50 – 69,21)	1,07 (0,83 – 1,38)		1,27 (0,80 – 2,01)	
Sangramento			0,4478		0,6197
Não	58,73 (46,47 – 71,00)	1		1	
Sim	53,15 (44,90 – 61,39)	0,90 (0,70 – 1,17)		0,93 (0,71 – 1,22)	
Dor Abdominal			0,5238		0,6560
Não	52,27 (41,75 – 62,80)	1		1	
Sim	56,78 (47,77 – 65,79)	1,09 (0,84 – 1,40)		1,06 (0,81 – 1,39)	
Perda de Peso			0,7812		0,4840
Não	55,91 (45,74 – 66,09)	1		1	
Sim	53,98 (44,72 – 63,25)	0,97 (0,75 – 1,24)		0,91 (0,70 – 1,18)	

\*ITSD= intervalo de tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico

\*\* IMC= Índice de Massa Corpórea

### 5.3 Localização Tumoral

A localização do tumor primário no reto ou no cólon foi semelhante nos dois grupos: reto, 63 (54,3%) vs. 45 (45%) ( $p = 0.113$ ), sendo 71,4% dos idosos e 64,5% dos não idosos com localização extraperitoneal ( $p=0,441$ ) ; cólon esquerdo, 29 (25%) vs. 35 (35%) ( $p = 0.066$ ) e cólon direito, 24 (20,7%) vs. 20 (20%) ( $p = 0.969$ ) (tabela 4).

**Tabela 4:** Localização do tumor primário no cólon ou no reto para os dois grupos ( $\geq 65$  anos) e (50-64 anos)

Variável	N(%)	Grupo idoso (n=116)	Grupo não idoso (n=100)	<i>p</i>
Reto	Sim	63 (54,3)	45 (45)	0,113
Intraperitoneal		18 (28,6)	16 (35,5)	0,441
Extraperitoneal		45 (71,4)	29 (64,5)	
Cólon esquerdo	Sim	29 (25)	35 (35)	0,066
Cólon direito	Sim	24 (20,7)	20 (20)	0,969

Quando considerado localização tumoral e sintomas ou sinais, foi observado que pacientes com tumor em cólon direito, apresentavam maiores taxas de dor abdominal, 66,7% dos idosos vs 80% dos não idosos, porém sem diferença estatística (tabela 5).

**Tabela 5:** Frequência de sinais e sintomas em pacientes com câncer de cólon direito para os dois grupos ( $\geq 65$  anos) e (50-64 anos)

Variável	N(%)	Grupo idoso n=24	Grupo não idoso n=20	<i>p</i>
Cólon direito				
Dor abdominal		16 (66,7)	16 (80)	0,320
Perda de peso		12 (50)	12 (60)	0,510
Sangramento intestinal		13 (54,2)	8 (40)	0,350
Mudança do ritmo intestinal		14 (58,3)	13 (65)	0,650

O sintoma mais frequente em pacientes idosos com tumor em cólon esquerdo foi mudança do ritmo intestinal, com 75,9% dos casos. Em não idosos, nessa mesma localização, a dor abdominal esteve presente em 74,3% dos casos. Após análise univariada, foi observado que idosos apresentam menor frequência de dor abdominal, comparados com não idoso, 44,8% vs 74,3%, respectivamente, sendo  $p=0,016$  (tabela 6).

**Tabela 6:** Frequência de sinais e sintomas em pacientes com câncer de cólon esquerdo para os dois grupos ( $\geq 65$  anos) e (50-64 anos)

Variável	N(%)	Grupo idoso n=29	Grupo não idoso n= 35	<i>p</i>
Cólon esquerdo				
Dor abdominal		13 (44,8)	26 (74,3)	0,016
Perda de peso		17 (58,6)	18 (51,4)	0,728
Sangramento intestinal		21 (72,4)	22 (62,9)	0,097
Mudança do ritmo intestinal		22 (75,9)	23 (65,7)	0,738

**Tabela 7:** Frequência de sinais e sintomas em pacientes com câncer de reto para os dois grupos ( $\geq 65$  anos) e (50-64 anos)

Variável	N(%)	Grupo idoso n=63	Grupo não idoso n= 45	<i>p</i>
Reto				
Dor abdominal		26 (41,3)	25 (55,5)	0,160
Perda de peso		35 (55,5)	22 (48,9)	0,449
Sangramento intestinal		48 (76,2)	36 (80)	0,754
Mudança do ritmo intestinal		46 (73)	31 (68,9)	0,553

O sintoma mais frequente em ambos os grupos foi sangramento intestinal, em 76,2% dos idosos vs 80% dos jovens, não mostrando significância. Os outros sintomas estudados, também foram similares em ambos os grupos (tabela 7).

#### 5.4 Classificação de ASA, tratamento cirúrgico e clínico

A classificação da ASA foi similar nos dois grupos, sendo mais frequente a categoria de ASA 2 (idosos 57% vs jovens 55%) ( $p=0,862$ ) (tabela 8). Com relação ao tratamento, a realização de cirurgias foi similar, sendo a maioria delas aberta (idosos com 87,1% vs jovens 97%) (tabela 8). O tratamento neoadjuvante foi semelhante em ambos os grupos ( $p=0,538$ ). (tabela 8) Observou-se diferença estatística quanto à quimioterapia adjuvante, que foi mais frequente no grupo não idoso (45% dos jovens vs 23,3% dos idosos) ( $p=0,002$ ) (tabela 8). Os níveis séricos de antígeno carcinoembrionário (CEA) foi de  $115,13 \pm 20,6$  ng /ml para o grupo idosos VS  $42,66 \pm 11,3$  ng/ml para o não idoso ( $p= 0,921$ ). A mortalidade operatória foi 11 (9,5%) vs 6 (6%), sendo maior no grupo idoso porém sem diferença estatisticamente significativa ( $p=0.087$ ) (tabela 8).

**Tabela 8:** Classificação da ASA, via de acesso para tratamento cirúrgico, mortalidade operatória e uso de quimioterapia adjuvante para os dois grupos idoso ( $\geq 65$  anos) e não idoso (50-64 anos)

Variável	N(%)	$\geq 65$ anos (n = 116)	50 -64 anos (n = 100)	p
ASA	1	18 (16)	20 (21)	0,862
	2	65 (57)	52 (55)	
	3	28 (24,4)	21 (22)	
	4	3 (2,6)	2 (2)	
Cirurgia Aberta				
Sim		101 (87,1)	97 (97)	0,876
Videolaparoscopia				
Sim		15 (13,5)	3 (3)	0,056
Mortalidade operatória				0,087
Sim		11 (9,5)	6 (6)	
Não		105 (90,5)	94 (94)	
Quimioterapia Adjuvante				
Sim		27 (23,3)	45 (45)	0,002
Não		89 (76,7)	55 (55)	
Neoadjuvância				0,441
Sim		45 (38,8 )	29 (29)	
Não		71 (61,2)	71 (71)	

### 5.5 Estadiamento patológico

O estadiamento patológico, TNM, está apresentado na tabela 9. A ocorrência de estágios III e IV foi de 54% no grupo idoso e 55% no não idoso. O grupo idoso teve 26% de estágio I e o grupo não idoso 19% (tabela 9).

**Tabela 9:** Estágio patológico (TNM) para os dois grupos de pacientes idosos ( $\geq 65$  anos) e jovens (50-64 anos)

Variável	N(%)	$\geq 65$ anos (n = 116)	50 -64 anos (n = 100)	p
pT estágio				0.343
pT1		8 (7)	5 (5)	
pT2		25 (22)	22 (22)	
pT3		43 (37)	49 (49)	
pT4		27(23)	18 (18)	
pTX		13(11)	6 (6)	
pN estágio				0.301
pN0		60 (52)	55 (55)	
pN1		26 (22)	17 (17)	
pN2		14 (12)	19 (19)	
pNX		16 (14)	9 (9)	
p estágio				0,541
I		30 (26)	19 (19)	
II		23 (20)	26 (26)	
III		22 (19)	21 (21)	
IV		41 (35)	34 (34)	

Na análise multivariada, as razões de prevalência bruta e ajustada para a idade e outras variáveis (sexo, história familiar de câncer colorretal, história pessoal de câncer, IMC, tabagismo, consumo de álcool, ITDS e tipo de sintomas clínicos) não tiveram associação com os estágios patológicos pT3/pT4 (tabela 10), com a doença metastática (tabela 12) e com os estágios patológicos finais mais avançados pIII/pIV (tabela 13). Os estágios patológicos pN1/pN2 (tabela 11), são 60% mais frequentes em pacientes que perderam peso.

**Tabela 10:** Prevalência (%) e razões de prevalência bruta e ajustadas ao estágio pT3/ pT4, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas

	Razão de Prevalência (IC 95%)				
	Prevalência (IC 95 %)	Bruta	p-valor	Ajustada	p-valor
Idade (anos)			0,7935		0,9934
< 65	71,43 (62,06 – 80,79)	1		1	
≥ 65	69,70 (60,56 – 78,83)	0,98 (0,81 – 1,17)		1,00 (0,83 – 1,21)	
Sexo			0,9253		0,7922
Masculino	70,83 (61,66 – 80,01)	1,01 (0,84 – 1,21)		1,03 (0,85 – 1,24)	
Feminino	70,21 (60,88 – 79,54)	1		1	
Hist Fam de Câncer			0,6312		0,6648
Não	71,25 (64,17 – 78,33)	1,07 (0,81 – 1,40)		1,06 (0,80 – 1,41)	
Sim	66,67 (49,64 – 83,69)	1		1	
Hist Pes de Câncer			0,4178		0,4638
Não	71,35 (64,65 – 78,05)	1		1	
Sim	58,33 (30,18 – 86,48)	0,82 (0,50 – 1,33)		0,83 (0,51 – 1,36)	
ITSD*(Meses)			0,3025		0,3710
1 a 6	74,39 (64,86 – 83,92)	1,10 (0,92 – 1,32)		1,09 (0,90 – 1,31)	
> 6	67,59 (58,68 – 76,50)	1		1	
IMC**			0,8118		0,7199
≤ 18,5	73,33 (57,36 – 89,30)	1,01 (0,78 – 1,32)		1,04 (0,80 – 1,35)	
18,6 a 24,9	68,42 (58,99 – 77,85)	0,95 (0,77 – 1,16)		0,94 (0,77 – 1,16)	
≥ 25	72,31 (61,33 – 83,28)	1		1	
Tabagismo			0,7350		0,8182
Não	69,77 (61,77 – 77,76)	1			
Sim	72,13 (60,78 – 83,48)	1,03 (0,85 – 1,25)		1,04 (0,73 – 1,48)	
Consumo de álcool			0,8129		0,8669
Não	70,00 (62,05 – 77,95)	1		1	
Sim	71,67 (60,16 – 83,17)	1,02 (0,84 – 1,24)		0,97 (0,67 – 1,40)	
Sangramento			0,4540		0,5458
Não	74,14 (62,77 – 85,51)	1		1	
Sim	68,94 (60,97 – 76,90)	0,93 (0,77 – 1,12)		0,94 (0,77 – 1,15)	
Dor Abdominal			0,3895		0,3547
Não	67,09 (56,63 – 77,54)	1		1	
Sim	72,97 (64,64 – 81,31)	1,09 (0,90 – 1,32)		1,10 (0,90 – 1,34)	
Perda de Peso			0,7353		0,7011
Não	71,76 (62,11 – 81,42)	1		1	
Sim	69,52 (60,64 – 78,41)	0,97 (0,81 – 1,16)		0,96 (0,79 – 1,17)	

\*ITSD= intervalo de tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico

\*\* IMC= Índice de Massa Corpórea

**Tabela 11:** Prevalência (%) e razões de prevalência bruta e ajustadas ao estágio pN1/pN2, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas

	Razão de Prevalência (IC 95%)				
	Prevalência (IC 95%)	Bruta	p-valor	Ajustada	p-valor
Idade (anos)			0,9897		0,7822
< 65	40,91 (30,54 – 51,28)	1		1	
≥ 65	40,82 (30,99 – 50,64)	1,00 (0,71 – 1,41)		1,05 (0,74 – 1,49)	
Sexo			0,4014		0,1068
Masculino	37,89 (28,05 – 47,74)	0,86 (0,61 – 1,22)		0,74 (0,51 – 1,07)	
Feminino	43,96 (33,66 – 54,25)	1		1	
Hist Fam de Câncer			0,6744		0,3840
Não	40,25 (32,56 – 47,94)	0,91 (0,57 – 1,44)		0,80 (0,49 – 1,32)	
Sim	44,44 (25,53 – 63,36)	1		1	
Hist Pes de Câncer			0,3958		0,2938
Não	41,71 (34,34 – 49,09)	1		1	
Sim	27,27 (0,71 – 53,84)	0,65 (0,24 – 1,74)		0,57 (0,20 – 1,63)	
ITSD* (Meses)			0,2500		0,1304
1 a 6	35,90 (25,15 – 46,64)	0,81 (0,56 – 1,16)		0,76 (0,54 – 1,08)	
> 6	44,44 (34,99 – 53,90)	1		1	
IMC**			0,8664		0,8867
≤ 18,5	37,04 (18,65 – 55,42)	0,93 (0,52 – 1,64)		0,99 (0,54 – 1,79)	
18,6 a 24,9	42,55 (32,46 – 52,64)	1,06 (0,73 – 1,55)		1,09 (0,74 – 1,59)	
≥ 25	40,00 (27,98 – 52,02)	1		1	
Tabagismo			0,7734		0,3918
Não	40,16 (31,55 – 48,76)	1			
Sim	42,37 (29,65 – 55,10)	1,05 (0,73 – 1,52)		0,76 (0,41 – 1,42)	
Consumo de álcool			0,4514		0,2757
Não	39,06 (30,53 – 47,59)	1		1	
Sim	44,83 (31,91 – 57,74)	1,15 (0,80 – 1,64)		1,40 (0,76 – 2,59)	
Sangramento			0,8229		0,8769
Não	39,65 (26,95 – 52,36)	1		1	
Sim	41,41 (32,79 – 50,02)	1,04 (0,71 – 1,52)		1,03 (0,69 – 1,53)	
Dor Abdominal			0,7734		0,9314
Não	42,10 (30,90 – 53,31)	1		1	
Sim	40,00 (30,76 – 49,24)	0,95 (0,67 – 1,35)		1,02 (0,69 – 1,49)	
Perda de Peso			0,0201		0,0065
Não	50,00 (39,33 – 60,67)	1		1	
Sim	33,00 (23,70 – 42,30)	0,66 (0,46 – 0,94)		0,60 (0,42 – 0,87)	

\*ITSD= intervalo de tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico

\*\* IMC= Índice de Massa Corpórea

**Tabela 12:** Prevalência (%) e razões de prevalência bruta e ajustadas à ocorrência de metástase (pM), por variáveis demográficas e clínicas selecionadas

	Razão de Prevalência (IC 95%)				
	Prevalência (IC 95%)	Bruta	p-valor	Ajustada	p-valor
Idade (anos)			0,6649		0,9243
< 65	42,53 (32,04 – 53,02)	1	1		
≥ 65	39,36 (29,39 – 49,33)	0,93 (0,65 – 1,31)		0,98 (0,69 – 1,41)	
Sexo			0,7676		0,9223
Masculino	41,94 (31,81 – 52,06)	1,05 (0,74 – 1,50)		0,98 (0,68 – 1,42)	
Feminino	39,77 (29,45 – 50,10)	1		1	
Hist Fam de Câncer			0,1323		0,1493
Não	43,31 (35,49 – 51,14)	1,73 (0,85 – 3,54)		1,71 (0,82 – 3,56)	
Sim	25,00 (7,51 – 42,49)	1		1	
Hist Pes de Câncer			0,7613		0,9421
Não	41,18 (33,71 – 48,64)	1		1	
Sim	36,36 (7,66 – 65,06)	0,88 (0,40 – 1,97)		1,03 (0,45 – 2,38)	
ITSD* (Meses)			0,6028		0,6768
1 a 6	43,04 (32,01 – 54,06)	1,10 (0,77 – 1,56)		1,08 (0,76 – 1,54)	
> 6	39,22 (29,65 – 48,78)	1		1	
IMC**			0,7937		0,5597
≤ 18,5	43,33 (25,43 – 61,23)	1,16 (0,69 – 1,94)		1,28 (0,75 – 2,19)	
18,6 a 24,9	42,53 (32,04 – 53,02)	1,13 (0,76 – 1,69)		1,22 (0,81 – 1,83)	
≥ 25	37,50 (25,53 – 49,47)	1		1	
Tabagismo			0,4516		0,4947
Não	39,02 (30,32 – 47,73)	1			
Sim	44,83 (31,91 – 57,75)	1,15 (0,80 – 1,65)		0,81 (0,43 – 1,50)	
Consumo de álcool			0,1540		0,1795
Não	37,40 (28,77 – 46,03)	1		1	
Sim	48,28 (35,29 – 61,26)	1,29 (0,91 – 1,83)		1,53 (0,82 – 2,84)	
Sangramento			0,8736		0,9993
Não	40,00 (26,93 – 53,07)	1		1	
Sim	41,27 (32,59 – 49,95)	1,03 (0,70 – 1,52)		1,00 (0,67 – 1,49)	
Dor Abdominal			0,7951		0,6004
Não	39,73 (28,39 – 51,06)	1		1	
Sim	41,67 (32,28 – 51,05)	1,05 (0,73 – 1,50)		1,11 (0,76 – 1,61)	
Perda de Peso			0,2904		0,3253
Não	45,12 (34,25 – 56,00)	1		1	
Sim	37,37 (27,75 – 46,99)	0,83 (0,58 – 1,17)		0,84 (0,58 – 1,19)	

\*ITSD= intervalo de tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico

\*\*IMC= Índice de Massa Corpórea

**Tabela 13:** Prevalência (%) e razões de prevalência bruta e ajustadas do estágio final pIII/pIV, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas

	Razão de Prevalência (IC 95%)			
	Prevalência (IC 95 %)	Bruta	p-valor Ajustada	p-valor
Idade (anos)			0,8242	0,9918
< 65	55,67 (45,70 – 65,64)	1	1	
≥ 65	54,13 (44,70 – 63,56)	0,97 (0,76 – 1,25)	1,00 (0,77 – 1,29)	
Sexo			0,1596	0,1429
Masculino	50,00 (40,31 – 59,69)	0,84 (0,65 – 1,07)	0,82 (0,63 – 1,07)	
Feminino	59,80 (50,21 – 69,40)	1	1	
Hist Fam de Câncer			0,9985	0,9444
Não	54,86 (47,42 – 62,29)	1,00 (0,71 – 1,41)	0,99 (0,70 – 1,40)	
Sim	54,84 (37,17 – 72,50)	1	1	
Hist Pes de Câncer			0,5497	0,5249
Não	55,44 (48,37 – 62,51)	1	1	
Sim	46,15 (18,83 – 73,48)	0,83 (0,46 – 1,52)	0,82 (0,44 – 1,51)	
ITSD (Meses)			0,4552	0,6103
1 a 6	57,78 (47,49 – 68,07)	1,10 (0,86 – 1,41)	1,07 (0,83 – 1,37)	
> 6	52,59 (43,42 – 61,75)	1	1	
IMC			0,9296	0,8380
≤ 18,5	57,58 (40,57 – 74,58)	1,07 (0,75 – 1,55)	1,12 (0,76 – 1,64)	
18,6 a 24,9	54,81 (45,16 – 64,45)	1,02 (0,77 – 1,35)	1,05 (0,79 – 1,40)	
≥ 25	53,62 (41,76 – 65,49)	1	1	
Tabagismo			0,9409	0,4658
Não	54,68 (46,33 – 63,02)	1		
Sim	55,22 (43,22 – 67,23)	1,01 (0,78 – 1,31)	0,84 (0,53 – 1,34)	
Alcoolismo			0,6082	0,3062
Não	53,62 (45,23 – 62,01)	1	1	
Sim	57,35 (45,50 – 69,21)	1,07 (0,83 – 1,38)	1,27 (0,80 – 2,01)	
Sangramento			0,4478	0,6197
Não	58,73 (46,47 – 71,00)	1	1	
Sim	53,15 (44,90 – 61,39)	0,90 (0,70 – 1,17)	0,93 (0,71 – 1,22)	
Dor Abdominal			0,5238	0,6560
Não	52,27 (41,75 – 62,80)	1	1	
Sim	56,78 (47,77 – 65,79)	1,09 (0,84 – 1,40)	1,06 (0,81 – 1,39)	
Perda de Peso			0,7812	0,4840
Não	55,91 (45,74 – 66,09)	1	1	
Sim	53,98 (44,72 – 63,25)	0,97 (0,75 – 1,24)	0,91 (0,70 – 1,18)	

\*ITSD= intervalo de tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico

\*\* IMC= Índice de Massa Corpórea

## 5.6 Dados anatomopatológicos

A média de linfonodos recuperados nas peças cirúrgicas foi de  $14,6 \pm 3,4$  linfonodos no grupo idoso e  $10,7 \pm 2,9$  no não idoso ( $p=0,487$ ). A razão linfonodal foi semelhante nos dois grupos, ( $0,35 \pm 0,27$ ) vs ( $0,39 \pm 0,31$ ) ( $p=0,641$ ) (tabela 14).

**Tabela 14:** Número de linfonodos recuperados nas peças cirúrgicas, número de linfonodos com metástases e razão linfonodal para os dois grupos idoso ( $\geq 65$  anos) e não idoso (50-64 anos)

Variável	N(%)	Grupo idoso (n=116)	Grupo não idoso (n=100)	p
Número de linfonodos ressecados		14,6 $\pm$ 3,4	10,7 $\pm$ 2,9	0,487
	Mediana	12	10	
Número de linfonodos metastáticos		2,8 $\pm$ 7,49	1,9 $\pm$ 3,36	0,618
	Mediana	0	0	
Razão linfonodal		0,35 $\pm$ 0,27	0,39 $\pm$ 0,31	0,641
	Mediana	0,27	0,30	

Dados relacionados à classificação histológica quanto ao grau de diferenciação histológica, invasão venosa, linfática e perineural e a presença de componente mucinoso foi similar nos dois grupos (tabela 15).

**Tabela 15:** Grau de diferenciação, componente mucinoso, invasão linfática, vascular e perineural de pacientes com câncer colorretal para os dois grupos idoso ( $\geq 65$  anos) e não idoso (50-64 anos)

Variável	N(%)	Grupo idoso n=112 (%)	Grupo não idoso n=96(%)	p
Não indiferenciados		108 (96)	92 (95,8)	0,820
Indiferenciados		4 (3,6)	4 (4,2)	1
Componente mucinoso		10 ( 8,9)	6 (6,2)	0,641
Invasão linfática	sim	19 (17 )	16 (16,7)	1
	não	93 ( 83)	80 (83,3)	
Invasão vascular	sim	20 (17,9)	16 (16,7)	0,970
	não	92 (82,1)	80 (83,3)	
Invasão perineural	sim	17 (15,2)	7 (7,3)	0,121
	não	95 (84,8)	87 (92,7)	

### 5.7 Tempo de seguimento e resultados oncológicos

O tempo médio de seguimento foi semelhante para os dois grupos (idoso =  $31 \pm 4,7$  vs não idoso =  $33 \pm 5,3$ ,  $p = 0,053$ ). Durante o seguimento ocorreram 34 (32,4%) óbitos no grupo idoso e 22 (23,4%) no grupo não idoso, sendo a sobrevida global 71 (67,6%) e 72 (76,6%) respectivamente ( $p = 0,462$ ). A frequência de recidiva foi estaticamente maior no grupo idoso 36 (34,3%) vs 21 (22,3%),  $p = 0,039$  (tabela 16).

**Tabela 16:** Tempo de seguimento e resultados oncológicos para os dois grupos idoso ( $\geq 65$  anos) e não idoso (50-64 anos)

Variável N(%)	Grupo idoso (n=105)	Grupo não idoso (n=94)	p
TS* (meses)	$31 \pm 4,7$	$33 \pm 5,3$	0,053
Mediana	30	31	
SG**	71 (67,6)	72 (76,6)	0,626
Óbitos	34 (32,4)	22 (23,4)	0,462
SLD***	52 (49,5)	71 (75,5)	0,035
Recidivas	36 (34,3)	21 (22,3)	0,039

\*TS= tempo de seguimento SG\*\*= sobrevida global SLD\*\*\*= sobrevida livre de doença

No modelo multivariado, empregando-se uma regressão de Poisson, na análise da razão de prevalência bruta, as seguintes variáveis não mostraram significância estatística e foram excluídas: sexo, ITSD, ASA, IMC, história pessoal de câncer prévio, história familiar de câncer colorretal, tabagismo, consumo de álcool, localização tumoral no reto e ressecção (dados não mostrados). Subsequentemente na análise multivariada, o primeiro ajustamento foi realizado para idade. As variáveis que se mostraram significativas a esse nível foi razão linfonodal ( $p = 0,0039$ ). Depois do ajustamento final, a frequência de óbitos durante o seguimento foi 3,61 vezes maior em pacientes não submetidos a videolaparoscopia (VLP), 2,41 vezes maior em pacientes com razão linfonodal igual ou superior a 0,20 e a idade não foi fator de risco significativo ( $p = 0,1470$ ) para a ocorrência de óbito durante o seguimento (tabela 17).

**Tabela 17:** Prevalência (%) e razões de prevalência bruta e ajustadas da ocorrência de óbito durante o seguimento, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas (regressão de Poisson)

	Prevalência (IC 95 %)	Bruta	Razão de Prevalência (IC 95 %)				
			p-valor	Ajustada <sup>a</sup>	p-valor	Ajustada <sup>b</sup>	p-valor
Idade (anos)			0,3047		0,3047		0,1470
< 65	20,69 (10,12-31,26)	1		1	-	1	-
≥ 65	28,78 (17,71-39,86)	1,39 (0,74-2,61)	0,3047	1,39 (0,74-2,61)	0,3047	1,55 (0,86-2,79)	-
VLP*			0,0850		0,0660		0,0420
Sim	8,70 (0,00-20,37)	1		1	-	1	-
Não	28,71 (19,77-37,66)	3,30 (0,85-12,86)	0,0850	3,49 (0,92-13,27)	0,0660	3,61 (1,05-12,44)	0,0420
Linfonodos Examinados			0,2499		0,2284	-	-
≥ 12	21,13 (11,50-30,75)	1		1	-	-	-
< 12	30,19 (17,66-42,72)	1,43 (0,78-2,62)		1,45 (0,79-2,65)	0,2284	-	-
CEA**			0,2083		0,2469	-	-
≤ 5	20,83 (11,32-30,35)	1		1	-	-	-
> 5	30,77 (18,05-43,49)	1,48 (0,80-2,71)	0,2083	1,43 (0,78-2,63)	0,2469	-	-
Razão Linfonodal			0,0037		0,0038		0,0027
< 0,20	18,48 (10,44-26,52)	1		1	-	1	-
≥ 0,20	43,75 (26,32-61,18)	2,37 (1,32-4,24)	0,0037	2,37 (1,32-4,24)	0,0038	2,41 (1,36-4,29)	0,0027

<sup>a</sup> Ajustada para idade.

<sup>b</sup> Ajustada para idade, VLP e Razão Linfonodal

\* VLP=videolaparoscopia

\*\* CEA=antígeno Carciembrionário

Na análise da razão de prevalência bruta, as seguintes variáveis não mostraram significância estatística e foram excluídas: ITSD, ASA, IMC, história pessoal de câncer prévio, história familiar de câncer colorretal, tabagismo, consumo de álcool, localização tumoral no reto, CEA pré-operatório, videolaparoscopia (VLP), ressecção e número de linfonodos examinados (dados não mostrados). Subsequentemente na análise multivariada, o primeiro ajustamento foi realizado para idade. As variáveis que se mostraram significativas a esse nível foi razão linfonodal ( $p=0,0151$ ). Depois do ajustamento final, a frequência de recidivas foi 1,92 vezes maior em pacientes com idade igual o superior a 65 anos e 2,10 vezes maior em pacientes com razão linfonodal igual ou superior a 0,20 (tabela 18).

**Tabela 18:** Prevalência (%) e razões de prevalência bruta e ajustadas da ocorrência de recidiva, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas (regressão de Poisson)

	Prevalência (IC 95 %)	Razão de Prevalência (IC 95 %)		p-valor	Ajustada <sup>b</sup>	p-valor
		Bruta	p-valor			
Idade (anos)			0,0711		0,071	0,0437
< 65	17,24 (7,38-27,10)	1	-	1	1	-
≥ 65	31,82 (20,42-43,21)	1,84 (0,95-3,59)	0,0711	1,84 (0,95-3,59)	0,0711	1,92 (1,02-3,62) 0,0437
Sexo			0,0862		0,0727	0,0545
Feminino	18,03 (8,25-27,82)	1	-	1	-	1
Masculino	31,75 (20,09-43,40)	1,76 (0,92-3,36)	0,0862	1,78 (0,95-3,33)	0,0727	1,80 (0,99-3,28) 0,0545
Razão Linfonodal			0,0151		0,0128	0,0125
< 0,20	19,56 (11,34-27,78)	1	-	1	-	1
≥ 0,20	40,62 (23,37-57,88)	2,08 (1,15-3,74)	0,0151	2,08 (1,17-3,70)	0,0128	2,10 (1,17-3,76) 0,0125

<sup>a</sup> Ajustada para idade.

<sup>b</sup> Ajustada para idade, sexo e razão linfonodal.

Na análise multivariada, empregando-se um modelo de regressão de Cox, na análise da razão de risco bruta, as seguintes variáveis não mostraram significância estatística e foram excluídas: IMC, tabagismo, consumo de álcool, localização tumoral no reto e número de linfonodos examinados. Subsequentemente na análise multivariada, o primeiro ajustamento foi realizado para idade. As variáveis que se mostraram significativas a esse nível foi estágio (p=0,0041). Depois do ajustamento final, o risco de recidiva foi 2,69 vezes maior em pacientes com estágio final pIII quando comparados a pacientes com estágio final I/II e 2,00 vezes maior em pacientes com idade maior ou igual 65 anos (tabela 19).

**Tabela 19:** Razão de risco bruta e ajustadas da sobrevida livre de doença durante o seguimento, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas (regressão de Cox)

	Bruta	p-valor	Razão de Risco (IC 95 %)		Ajustada <sup>b</sup>	p-valor
			Ajustada <sup>a</sup>	p-valor		
Idade (anos)		0,0393		0,0393		0,0360
< 65	1	-	1	-	1	-
≥ 65	1,97 (1,03-3,77)	0,0393	1,97 (1,03-3,77)	0,0393	2,00 (1,05-3,82)	0,0360
Sexo		0,1960		0,2438	-	-
Feminino	1	-	1	-	-	-
Masculino	1,67 (0,81-2,87)	0,1960	1,46 (0,77-2,77)	0,2438	-	-
VLP*		0,2242		0,1896	-	-
Sim	1	-	1	-	-	-
Não	1,90 (0,68-5,32)	0,2242	2,00 (0,71- 5,61)	0,1896	-	-
Estágio		0,0044		0,0041		0,0041
I + II	1	-	1	-	1	-
III	2,67 (1,36-5,24)	0,0044	2,69 (1,37-5,29)	0,0041	2,69 (1,37-5,29)	0,0041

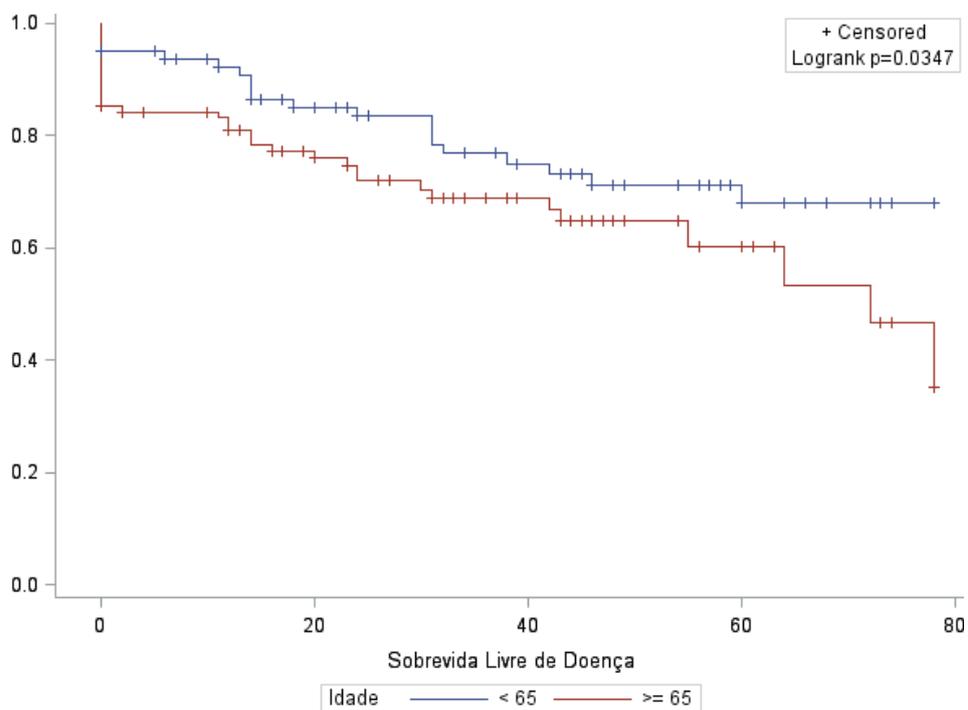
<sup>a</sup> Ajustada para idade.

<sup>b</sup> Ajustada para idade e Estágio.

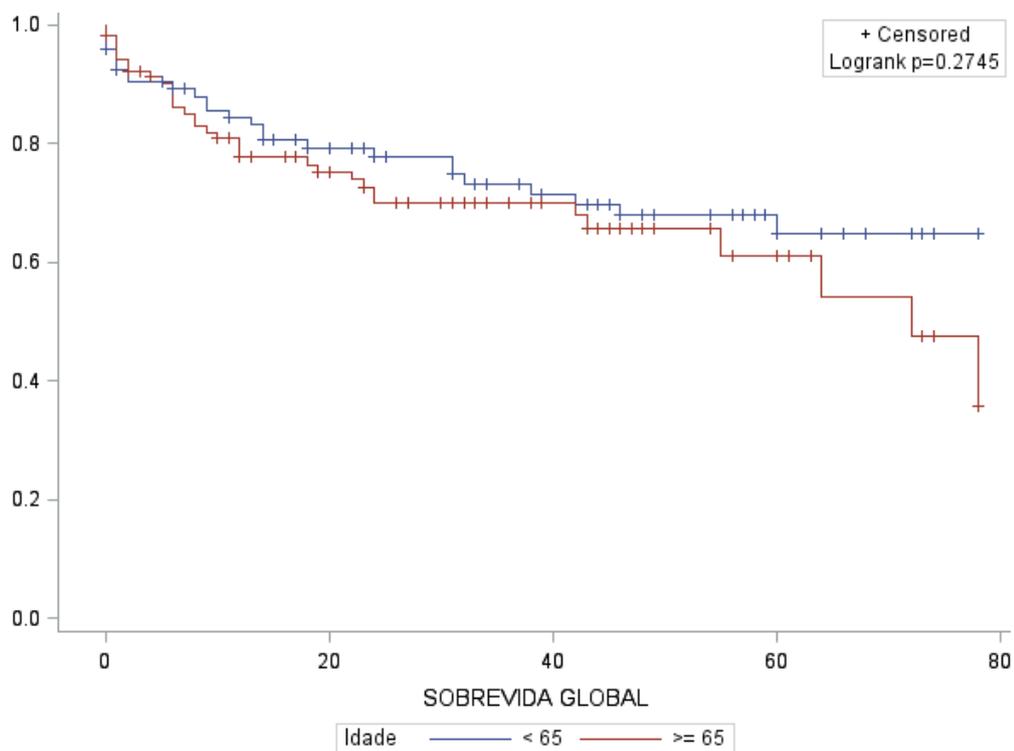
\* VLP=videolaparoscopia

Quanto ao resultado do teste *log-rank*, as duas curvas de sobrevivência livre de doença diferem significativamente entre si. Ou seja, pacientes com idade menor 65 anos apresentam maior probabilidade de sobrevivência do que os pacientes com 65 anos ou mais, ao longo do tempo de seguimento ( $p = 0,0347$ ), figura 2. Considerando o resultado do teste *log-rank*, as duas curvas de sobrevivência global não diferem significativamente entre si ( $p = 0,2745$ ), figura 3.

### 5.8 Curvas de sobrevida (Kaplan Meier)



**Figura 2:** Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença para os dois grupos estudados.



**Figura 3:** Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global para os dois grupos estudados.

## **5.9 Síntese de resultados**

### **5.9.1-Dados demográficos e epidemiológicos:**

- a) Média de idade dos dois grupos: 71,14± 4,72 anos vs 56,97 ± 4,55 (p= 0,000)
- b) Distribuição por sexo semelhante nos dois grupos;
- c) História familiar, pessoal, tabagismo e consumo de álcool, IMC e classificação da ASA com distribuição semelhante nos dois grupos.

### **5.9.2 Apresentação clínica**

- a) Sangramento, mudança de hábito intestinal e perda de peso sem diferenças nos dois grupos estudados.
- b) Menor frequência de dor abdominal nos pacientes com idade acima de 65 anos.
- c) O intervalo de tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico (ITSD) semelhante nos dois grupos.

### **5.9.3 Localização tumoral no intestino**

- a) Distribuição semelhante nos dois grupos;

### **5.9.4 Estágios patológicos e dados anatomopatológicos**

- a) pT semelhante nos dois grupos;
- b) pN semelhante nos dois grupos;
- c) pM semelhante nos dois grupos;
- d) pfinal (I,II,III E IV) semelhante nos dois grupos;
- e) Clasificação histológica quanto ao grau de diferenciação histológica, invasão venosa, linfática e perineural e a presença de componente mucinoso semelhante nos dois grupos.

### **5.9.5 Tratamento**

- a) Neoadjuvante: semelhante nos dois grupos.
- b) Cirúrgico: semelhante nos dois grupo

- c) Adjuvante: mais freqüente nos não idosos.
- d) Mortalidade operatória: semelhante nos dois grupos

#### **5.9.6 Resultados oncológicos**

- a) Óbitos durante o seguimento e sobrevida global: a mortalidade relacionada ao câncer foi semelhante nos dois grupos e a sobrevida global não foi influenciada pela idade;
- b) As variáveis independentemente associadas à mortalidade durante o seguimento foram o estadiamento final pIII e a razão linfonodal  $\geq 0,20$ ;
- c) As curvas de sobrevida global pelo do teste log-rank não diferem significativamente entre si ( $p = 0,275$ );
- d) O tratamento por acesso laparoscópico foi uma variável independente para a sobrevida global;
- e) A frequência de recidivas foi estatisticamente maior no grupo de pacientes idosos e o grupo jovem teve maior sobrevida livre de câncer;
- f) O estadiamento final pIII e a razão linfonodal  $\geq 0,20$  foram independentemente associadas à ocorrência de recidivas;
- g) O risco de recidiva foi duas vezes maior nos pacientes com idade  $\geq 65$  anos;
- h) As curvas de sobrevida livre de doença para os dois grupos diferem significativamente entre si tendo os pacientes com idade abaixo de 65 anos apresentado maior probabilidade de sobrevida livre de doença do que os pacientes com idade  $\geq 65$  anos ( $p = 0,0347$ ).

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo tem como objetivo avaliar pacientes brasileiros com câncer colorretal, de um serviço público, que não realizaram rastreamento, quanto à apresentação clínica, ao tempo de aparecimento de sintomas até diagnóstico, ao estadiamento patológico, à terapêutica cirúrgica e clínica, além dos resultados oncológicos.

Os pacientes com idade abaixo de 50 anos foram excluídos do estudo, pois mais de 90% dos casos de câncer colorretal são diagnosticados após esta idade e também porque as pessoas abaixo de 50 anos de idade não são incluídas em programas de rastreamento, exceto nos casos de história familiar de CCR ou de síndromes hereditárias. Assim, foi considerado relevante estudar uma população com idade  $\geq 50$  anos desprovida de qualquer forma de rastreamento e com diagnóstico de câncer colorretal esporádico, após o aparecimento de sintomas.

A incidência do câncer colorretal aumenta com a idade, alcançando a mediana na época do diagnóstico, 70 anos. (15) Embora, em países desenvolvidos haja discreta redução dessas taxas em idosos, esse problema tende a aumentar pelo envelhecimento populacional crescente.

Nos países desenvolvidos, em que há política de rastreamento bem estabelecida para câncer colorretal, o diagnóstico é feito em estágios mais precoces com melhores chances de cura. Como no Brasil não há sistemas organizados de rastreamento para saúde pública, é provável que a população atendida apresente o câncer colorretal em estágios mais avançados.

Neste estudo a média de idade dos pacientes idosos foi de 71 anos. Como a esperança de vida ao nascer do brasileiro é 74,9 anos para ambos os sexos (143), podemos inferir que a população estudada é diagnosticada com CCR em faixa etária avançada.

O sexo influencia o CCR, principalmente com o envelhecimento. Lida et al estudaram mais de 1000 pacientes, segundo o sexo, e observaram maior localização de tumores em região proximal do cólon, em mulheres, além de baixas taxas relativas de metástases e adenocarcinomas pobremente diferenciados. Além disso, o CCR em cólon direito foi uma variável independente para aquelas pacientes acima de 70 anos. Embora tumores do cólon direito sejam mais frequentes com o

avanço da idade, isso não foi observado em análise multivariada para os homens. Também observaram que a presença de adenomas foi variável independente para o sexo masculino. (40) No estudo aqui apresentado, não houve diferenças para sexo, quando considerados os grupos etários. Quando são analisados os dados do INCA é possível observar que a frequência de CCR em mulheres é discretamente superior à dos homens, o que difere dos países desenvolvidos. Isso pode ser explicado pelo fato da população brasileira ser mais jovem e a carcinogênese assumir caminhos moleculares distintos, dependendo da idade e da localização do tumor. (144) Além disso, as mulheres, com o envelhecimento, apresentam queda de estrogênio, e seus receptores são mais frequentes em cólon direito. A diminuição do estrogênio aumenta a chance do CCR. Outro possível mecanismo é a mudança na produção da composição do ácido biliar. Os ácidos biliares desoxicólico e litocólico exercem efeitos tóxicos no epitélio, promovendo a carcinogênese por aumentar a proliferação das criptas e prostaglandinas. (144) É descrito que a instabilidade de microssatélites é mais freqüente em tumores do cólon direito, em mulheres acima de 70 anos de idade. (145,146) Já a maior presença de adenomas em homens aponta para outra via de carcinogênese, a sequência adenocarcinoma por instabilidade cromossomal. Ou seja, a via de carcinogênese é diversa, segundo o sexo.

Além dos dados demográficos, as características epidemiológicas, tais como IMC, história familiar e pessoal de câncer, tabagismo e consumo do álcool são bem descritos como fatores de risco no CCR. (48,147,148).

A população do estudo apresentou semelhante IMC, com média dos dois grupos dentro da normalidade. Tem-se discutido na literatura, se o índice de massa corpórea seria um bom marcador nutricional. (65) Foi escolhido o IMC pelo fato de ser facilmente aferido e não depender do examinador. A obesidade e desnutrição são amplamente discutidas no CCR. A obesidade visceral reflete um estado de hiperinsulinemia, hiperglicemia, dislipidemia, estresse oxidativo, baixo grau de inflamação intestinal e síndrome metabólica que são implicados no desenvolvimento e progressão do câncer colorretal. (149) O ganho de peso para cada quilograma adquirido, anualmente, dos 20 aos 50 anos, aumentou em 60% a chance do desenvolvimento do câncer de cólon, mas não de reto, em estudo prospectivo multicêntrico europeu, com o objetivo de acompanhar o peso de mais de 200 000 pessoas por 11,2 anos. (89)

Por outro lado, estar desnutrido ou sarcopênico influencia nos resultados cirúrgicos e clínicos, e já que o tratamento cirúrgico é a pedra fundamental para o CCR, essa questão é imprescindível. (150,151) Se não considerássemos a Organização Mundial de Saúde (abaixo de 18,5 kg/m<sup>2</sup> - baixo peso), mas a Organização de Saúde Panamericana (abaixo de 23 kg/m<sup>2</sup> - baixo peso), teríamos na população estudada uma frequência maior de pacientes idosos abaixo de peso, e com um risco maior de sarcopenia ou desnutrição, já que a média de IMC nos idosos foi de 21,9 kg/m<sup>2</sup>. (70) O conceito de sarcopenia no idoso é complexo, mas atinge a fraqueza muscular, perda de 10% de peso nos últimos meses, sensação de fadiga. A sarcopenia pode aumentar o estresse oxidativo piorando a caquexia da neoplasia, ou mesmo o contrário, a neoplasia levando a sarcopenia. (69) Além disso, a sarcopenia tem associação com o envelhecimento, inatividade física e doenças crônicas. Relaciona-se à toxicidade do tratamento quimioterápico, pobre *status* funcional e menor sobrevida. (151) Além das considerações acima, a presença de outras comorbidades pode contribuir com a perda de apetite. Outra explicação, seria o fato do diagnóstico dos pacientes acima de 65 anos ser tardio, o que acarreta complicações clínicas mais evidentes para perda de peso, como síndromes consuptivas ou disabsortivas.

De qualquer forma, após as análises multivariadas desta pesquisa, o IMC não mostrou ser variável independente para início do tempo de sintomas, para estadiamento, óbito, recidiva e sobrevida.

A observação nos prontuários da história pessoal e familiar dos pacientes foi semelhante nos dois grupos. Porém, muitos dos pacientes avaliados não lembravam ao certo do passado dos familiares, o que pode refletir na fragilidade dessa informação.

Quanto ao tabagismo e ao consumo de álcool, não houve diferenças significativas, muito provavelmente, pelo fato dos grupos serem semelhantes. As análises multivariadas não relacionaram álcool e tabagismo com apresentação clínica, estadiamento, tratamento e resultados oncológicos. Contudo, a frequência desses grupos foi alta, comparando-se à população geral. Os dados do prontuário não esclareceram o tempo de consumo dessas substâncias nem o tempo de abandono, caso houvesse. Também as comorbidades vinculadas a elas não estavam bem descritas, embora a avaliação anestésica, por meio da ASA, categorizou os pacientes conforme o risco cirúrgico, o que indiretamente, reflete a

cronicidade e gravidade das comorbidades. A frequência do tabagismo, segundo o IBGE, em população geral, é em torno de 15%, já em nossa pesquisa, foi de 34,5%, no grupo idoso e 32%, no não idoso. (152) Além de ser importante fator de risco, o tabagismo interfere nos resultados cirúrgicos por contribuir para a doença pulmonar obstrutiva crônica. E a presença desta, por sua vez, aumenta as taxas de reoperação para CCR e mortalidade pós operatória. (153)

Tratando-se do consumo de álcool, o percentual da população com 18 anos ou mais que consome bebida alcoólica uma vez ou mais por semana, no Brasil, é de 24%. (152) A frequência do consumo do álcool na população estudada, tanto idosa quanto adulta, foi de 30 e 37%, respectivamente. Embora o álcool seja carcinógeno, a quantidade do seu consumo apresenta relação com o CCR. Uma média de 2 a 4 doses por dia aumenta em 23% o risco em ter CCR. Os dados do atual estudo podem não ser representativos, já que a quantidade e continuidade não foram avaliadas. (78)

O estudo da apresentação clínica do câncer colorretal entre indivíduos não idosos e idosos visa a identificação de algum sinal ou sintoma que apontaria uma direção ao CCR. Há indícios de que a apresentação clínica no idoso seja mais insidiosa. (18)

Numa amostra de 178 idosos com média de 71 anos, a anemia foi o achado sintomatológico mais frequente. (19) Em um estudo epidemiológico recente, foi demonstrado que, usualmente, a população idosa tem pequenas diferenças na apresentação de sintomas, sendo sangramento intestinal mais comum em pacientes abaixo de 65 anos, além de buscar por auxílio médico, igualmente ao jovem. (25)

No presente estudo, não houve diferença na ocorrência de sangramento intestinal em pacientes acima e abaixo de 65 anos de idade. Também a idade não interferiu na ocorrência de mudança de hábito intestinal e perda de peso. Por outro lado, houve menor frequência de dor abdominal nos pacientes com idade acima de 65 anos e este achado tem sido relatado em outros estudos. Além desses resultados, foi demonstrado, por meio das análises multivariadas, que a apresentação de sintomas não interferiu no tempo do início dos sintomas até o diagnóstico. Quanto ao estadiamento, a perda de peso foi mais frequente em 60% dos pacientes com estadiamento N1 e N2, comparados ao N0. Isso sugere, que pacientes em estágios mais avançados apresentam maior risco de quadros consuptivos e perda de peso. Os outros sintomas, não interferiram no estadiamento

T, nem a presença de metástases. A apresentação dos sintomas não mostrou relação com o tratamento, nem resultados oncológicos.

Há um estudo brasileiro recente no qual os autores observaram que pacientes acima de 50 anos de idade apresentavam menos dor abdominal, do que aqueles abaixo de 50 anos. (154) Em outro estudo foi verificado que a dor abdominal foi mais freqüente em pacientes com idade abaixo de 75 anos. (155)

Há diferentes estudos em que a apresentação clínica do câncer colorretal foi avaliada em pacientes com idade abaixo de 50 anos e foi observado que além de esperarem em média 6 meses para procurarem atendimento médico, a maioria apresenta sintomas até o diagnóstico, tais como anemia, sangramento intestinal ou alteração do hábito intestinal. (156)

Um estudo com 236 pacientes, e idade mínima de 50 anos, não mostrou diferença na apresentação dos sintomas, mas sim na duração da queixa antes do diagnóstico. (14)

Poucos estudos avaliam a apresentação de sintomas em idosos acima de 65 anos. Na literatura pesquisada, não há artigos científicos analisando a população brasileira.

Quando se categoriza a faixa etária, fica claro que mais de 90% dos cânceres colorretais são acima de 50 anos, e 1% de 20 a 34 anos. Embora a incidência é menor em jovens, muito possivelmente, em decorrência da era do rastreamento, houve uma diminuição na incidência de idosos e aumento em jovens. (155) Portanto, pacientes entre 50 a 64 anos, são diferentes daqueles abaixo de 50 anos, assim como pacientes acima de 75 anos, os quais assumem características próprias da senescência, poderiam também diferir na apresentação clínica e estadiamento. (14,25)

A menor frequência de dor abdominal no idoso pode ser explicada por mudanças na senescência do sistema nervoso, no qual ocorre diminuição dos níveis de mediadores químicos tais como substância P, serotonina e prostaglandina associada com a inervação visceral por fibras aferentes nociceptivas. (154,155)

Na presente pesquisa, o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi semelhante entre pacientes acima e abaixo de 65 anos de idade com média de 9,28 e 10,52 meses respectivamente. Este tempo é relativamente alto considerando o relatado na literatura que é de 3 a 5 meses. (19,157) É importante ressaltar, que a

população aqui estudada foi diagnosticada com base em sintomas e nenhum paciente estava incluído em programas de rastreamento ou vigilância.

A presente pesquisa mostrou maior tempo de duração de sintomas, quando comparados a literatura. Isso nos faz pensar que o rastreamento nessa faixa etária faz parte de um bom acompanhamento clínico, visando à detecção de lesões polipóides ou ao diagnóstico do câncer colorretal em estágios mais precoces com melhores chance de cura, já que a apresentação clínica é frustra. Mesmo porque, o rastreamento se faz válido para indivíduos assintomáticos, o que também é incerto no envelhecimento, já que há várias alterações fisiológicas que podem motivar poliqueixas e ambiguidade. O rastreamento deveria ser iniciado aos 50 anos e mantido a cada 5 anos dependendo dos resultados encontrados. A maior complicação da videocolonosopia seria perfuração intestinal, constituindo um risco de morte baixo entre pacientes de 66 e 95 anos. Porém, os últimos *guidelines* revisados pela USPSTF em 2008, indica limite de idade até 75 anos, e desencorajam acima de 86 anos ou mais. Consideram o rastreamento para aqueles com expectativa de vida de até 10 anos, contudo é a idade cronológica avaliada e não a funcionalidade. (157)

A localização do tumor não foi representativa neste estudo, pois não foi evidenciado diferenças estatísticas nos dois grupos. A maior frequência foi câncer de reto, com 54,3% dos casos de idosos e 45% dos não idosos. Quanto aos casos de câncer de cólon, a maior frequência foi de cólon esquerdo com 25% dos idosos e 35% dos não idosos. É descrito que com o aumento da idade, a proporção de câncer proximal aumenta e diminui a de reto, gradualmente. (40) Isso não ocorreu nesta pesquisa, pois provavelmente, a população idosa estudada é jovem, comparando-se a de outros países desenvolvidos. Tais alterações em frequência de localização de CCR, são mais evidenciadas após os 70 anos. (25)

O estadiamento patológico foi similar nos dois grupos, no atual estudo. A ocorrência de estágios III e IV foi de 54% no grupo idoso e 55% no jovem. O grupo não idoso teve 26% de estágio I e o grupo jovem 19%. Na análise multivariada, as razões de prevalência bruta e ajustada para a idade e outras variáveis (sexo, história familiar de câncer colorretal, história pessoal de câncer, IMC, tabagismo, consumo de álcool, duração e tipo de sintomas clínicos) não tiveram associação com os estágios patológicos T3 e T4. Essas mesmas variáveis não tiveram associação com os estágios patológicos finais mais avançados III e IV . O longo período de tempo

entre início de sintomas até o diagnóstico pode explicar o achado de mais de 50% de pacientes em estágios patológicos III e IV, o que houve para os dois grupos comparados, na atual pesquisa.

Quando pacientes abaixo de 50 anos são analisados, há maior frequência no estágio III e IV, quando comparados a pacientes acima de 50 anos e mesma proporção de estágios I e II. (14,158) Uma revisão sistemática mais recente, com mais de 6000 pacientes, acima de 60 anos, não mostrou maior frequência de estadiamentos III ou IV nos diferentes grupos etários, além de não haver diferenças estatísticas para aqueles acima de 80 anos, o que concordou com nosso estudo quando analisamos pacientes acima de 65 anos. (25)

Neste estudo foi avaliado se o envelhecimento interfere no tratamento e resultados oncológicos de pacientes com câncer colorretal esporádico em uma população diagnosticada fora de programas de rastreamento. Os resultados desta pesquisa sustentam a hipótese de que os pacientes mais velhos recebem menos tratamento e conseqüentemente apresentam resultados oncológicos diferentes. Não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de óbitos entre pacientes mais idosos e não idosos, sendo a sobrevida global semelhante nos dois grupos. Entretanto a frequência de recidivas foi estatisticamente maior no grupo de pacientes idosos e o grupo não idoso teve maior sobrevida livre de câncer, o que poderia ser, em parte, explicado pelo fato de o grupo de pacientes mais velhos terem recebido menos tratamento adjuvante.

Embora, haja recomendação para indicação do tratamento complementar neoadjuvante ou adjuvante, é possível observar em alguns estudos que há subtratamentos para idosos. (159) Do mesmo modo, o tratamento cirúrgico está claramente indicado nos idosos, porém octagenários necessitam de mais cirurgias de emergência que jovens, e com o avanço da idade há decrescentes taxas de cirurgias curativa. (6,160) Os dados de uma revisão sistemática sobre resultados cirúrgicos e idosos sugeriram que idosos acima de 65 anos tem estágios mais avançados e menor chance de tratamento curativo quando comparados a jovens, além de manifestar com o envelhecimento, maior proporção de cânceres não estagiados. (161)

O subtratamento de idosos não parece relacionar-se apenas com a falta de viscidude financeira para a viabilidade do tratamento, mas trata-se de questão complexa e multifatorial. Em países desenvolvidos, mesmo idosos fazendo

rastreamento adequadamente são subtratados, quando comparados a jovens. Se o tratamento cirúrgico tem sido indicado de forma adequada, não é recebido da mesma forma, a terapia neoadjuvante ou a quimioterapia adjuvante. (128)

A idade não deve propulsionar o tratamento. As comorbidades são muito mais importantes que o câncer propriamente dito. (128) É tempo de redimensionar o tratamento com pacientes idosos, uma avaliação geriátrica criteriosa por meio de escalas e reconhecimento das síndromes geriátricas, controle das comorbidades e condição médica geral pode ser útil para eleger os candidatos a tratamentos curativos com mais segurança.

No atual estudo, todos os pacientes foram operados, sendo a maioria por acesso aberto e mais de 95% dos pacientes tiveram o tumor primário ressecado. Os pacientes mais idosos foram tratados com a mesma radicalidade oncológica, uma vez que nos dois grupos de pacientes estudados, não houve diferença estatisticamente significativa no número de linfonodos recuperados nas peças cirúrgicas. A média dos linfonodos recuperados foi 14,6 para idosos e 10,7 para não idosos, o preconizado seria 12 linfonodos, segundo AJCC. A obtenção do número de linfonodos adequados da peça cirúrgica dependem da técnica cirúrgica, habilidade técnica, exame anatomopatológico acurado, características inerentes ao paciente e ao sistema imunológico e linfático, comportamento biológico e topografia da doença. (110,111) Sugere-se que a idade interfere no número de linfonodos recuperados, tendo idosos, menor número de linfonodos ressecados que jovens. (162) A neoadjuvância pode interferir na recuperação dos linfonodos, diminuindo o seu número. (163,164) Neste estudo, não foi observada diferença do número de linfonodos ressecados, considerando a idade.

A mortalidade operatória foi maior nos idosos (9,9%), mas a diferença não foi estatisticamente significativa em relação aos não idosos (6%). Este dado confirma que a idade por si só não constitui contra-indicação para o tratamento cirúrgico. (159)

Esta taxa de mortalidade similar nos idosos pode ser explicada pelo fato de a classificação da ASA ter sido semelhante nos dois grupos, sendo mais frequente a categoria de ASA 2. Esse dado é importante, já que não houve diferenças na presença de doenças sistêmicas graves e funcionalidade nos dois grupos, principalmente no grupo de idosos, o que poderia justificar condições clínicas desfavoráveis a indicação do tratamento cirúrgico por maior risco de mortalidade.

Heriot et al (2006) relatam em estudo multicêntrico, com idosos acima de 80 anos e CCR, submetidos a intervenção cirúrgica, que a mortalidade pós operatória foi de 15,6%, com maiores riscos para aqueles com doença metastática, idade avançada, grau III e IV da classificação ASA e cirurgia de urgência. (26) Alguns autores também notaram piores resultados para idosos. (165,166) Waldron et al. (1986) mostraram taxas de 18% para cirurgias eletivas para idosos e o dobro para cirurgias de urgência. (167)

Um achado importante do presente estudo foi que o tratamento por acesso laparoscópico foi uma variável independente para a sobrevida global, pois na análise multivariada os pacientes tratados por acesso videolaparoscópico apresentam maior taxa de sobrevida global em relação aos tratados por acesso aberto ou laparotômico. Embora este achado deva ser analisado com cautela, é possível que o acesso minimamente invasivo por desencadear menor resposta metabólica, por atenuar a resposta inflamatória sistêmica e por preservar a imunidade dos pacientes tenha influenciado a taxa de sobrevida global dos pacientes. (2)

Nakamura et al. (2014) verificaram que a videolaparoscopia tem menor sangramento intraoperatório e menor tempo de permanência hospitalar, porém maior tempo operatório. (168) Hester et al. (2007) reportaram resultados a curto e médio prazo em idosos com média de 83 anos submetidos a videolaparoscopia por CCR e perceberam 25% de complicações pós operatórias, porém 3% de mortalidade e 51% de sobrevida global, em 5 anos. (123) Esses resultados sugerem que a videolaparoscopia poderia ser recomendada para todos os pacientes independentemente da idade. (168)

O principal esteio do tratamento para o CCR ainda é a ressecção cirúrgica. É importante chamar atenção para o fato de os pacientes da pesquisa terem todos sido operados eletivamente, pois os pacientes operados em regime de urgência foram excluídos da nossa população de estudo.

O uso da radioterapia no tratamento de pacientes com câncer do reto distal ou extraperitoneal reduz a taxa de recorrência local quando realizada de forma neoadjuvante, independentemente da faixa etária e esta modalidade de tratamento está indicada em tumores nos estágios cT3 e cT4 ou com cN positivo. (169) O tratamento neoadjuvante, nos pacientes do atual estudo, foi similar para os pacientes idosos e não idosos. Com relação ao uso de quimioterapia adjuvante, mesmo os dois grupos tendo estágios patológicos semelhantes, este foi

significativamente mais frequente no grupo não idoso estando este dado de acordo com os relatados por outros autores. Após a introdução da quimioterapia para pacientes com câncer de cólon em estágio III ao longo do tempo, houve comprovada efetividade para jovens e idosos, com similares benefícios. Porém, o que se observa é que quanto mais o paciente envelhece, menor proporção de quimioterapia e radioterapia lhe é oferecido, o que conclui-se em subtratamento. (128,166,170,171)

Quanto aos resultados oncológicos, a mortalidade relacionada ao câncer foi semelhante nos dois grupos e a sobrevida global não foi influenciada pela idade. Foi observado no atual estudo que quando considerado como desfecho oncológico o óbito, a idade não influenciou a mortalidade durante o seguimento e as variáveis independentemente associadas a este evento foram o estadiamento final pIII e a razão linfonodal  $\geq 0,20$ . Estes dados são concordantes com o estudo de Aryaie et al. (2004) que verificaram que o estadiamento foi a variável de maior interferência como preditor de sobrevida, não havendo diferenças entre as faixas etárias. Os resultados deste estudo foi obtido em pacientes com CCR que não estavam inseridos em programas de rastreamento para CCR. (172)

O estadiamento final pIII e a razão linfonodal  $\geq 0,20$  foram também independentemente associadas à ocorrência de recidivas. Um achado relevante é que a idade foi uma variável independente para a ocorrência de recidiva, ou seja, em pacientes com idade  $\geq 65$  anos o risco de recidiva foi 2,00 vezes maior em relação aos pacientes com idade abaixo 65 anos. Quando são analisadas as curvas de sobrevida livre de doença para os dois grupos elas diferem significativamente entre si com os pacientes com idade abaixo de 65 anos apresentando maior probabilidade de sobrevida livre de doença do que os pacientes com idade  $\geq 65$  anos, ao longo do tempo de seguimento ( $p=0,0347$ ). Considerando que os pacientes mais idosos tinham estágios patológicos semelhantes aos dos pacientes não idosos e, que os idosos foram menos tratados com quimioterapia adjuvante é razoável admitir que as diferenças na sobrevida livre de doença tenha sido influenciada por subtratamento.

Pode-se supor, que o sistema de saúde público brasileiro não consiga oferecer rastreamento para todos os indivíduos de risco, ou até mesmo, falta de informação por parte do paciente que negligencia os sintomas apresentados, mas em países desenvolvidos, mesmo idosos fazendo rastreamento adequadamente, são subtratados, quando comparados a jovens. Talvez, isso ocorra, pois não há ensaios clínicos representativos, sendo essa população subrepresentada,

prejudicando a tomada de decisões pelo médico e paciente.

Numa era de ageísmo, deve-se enfrentar as doenças mais habituais com o envelhecimento, considerando a funcionalidade do paciente, seu poder de decisão e discernimento, sendo fundamental o papel do médico como copartícipe desse processo. Nesse sentido, o câncer colorretal ocupa preponderante posição na faixa etária idosa.

Este estudo apresenta fraquezas relacionadas ao número de pacientes, à realização em instituição única, além dos vieses inerentes a estudos retrospectivos. Entretanto, os dados clínicos puderam ser obtidos em mais de 90% dos pacientes. Embora tenha sido conduzido em uma população referida para tratamento em um Hospital Universitário, podendo portanto não representar o que o que está ocorrendo na população em geral, é importante chamar a atenção para a necessidade de rastreamento do câncer colorretal na população idosa.

## 7 CONCLUSÃO

Considerando as condições em que este estudo foi realizado e com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que pacientes idosos apresentam menor frequência de dor abdominal. O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico assim como o estadiamento patológico foram semelhantes nos dois grupos. A idade não influenciou o tratamento cirúrgico do câncer colorretal. A videolaparoscopia foi variável independente da sobrevida global. Os pacientes idosos receberam menos terapia adjuvante e tiveram piores resultados oncológicos, apresentando maior taxa de recorrência e menor tempo de sobrevida livre de doença.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Doat S, Thiébaud A, Samson S, Ricordeau P, Guillemot D, Mitry E. Elderly patients with colorectal cancer: Treatment modalities and survival in France. National data from the ThInDiT cohort study. *Eur J Cancer* 2014 May;50(7):1276–83.
2. Devon KM, Vergara-Fernandez O, Victor JC, McLeod RS. Colorectal cancer surgery in elderly patients: presentation, treatment, and outcomes. *Dis Colon Rectum* 2009 Jul;52(7):1272–7.
3. INCA. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2014- Síntese de resultados. [Acesso: 20/09/2014]. Disponível: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>
4. DataSUS. Sistema de Informação de Mortalidade. [Acesso:20/10/2014]. Disponível:<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defctohtm.exe?sim/cnv/obt>
5. Ahmed S, Howel D, Debrah S. The influence of age on the outcome of treatment of elderly patients with colorectal cancer. *J Geriatr Oncol* 2014 Apr;5(2):133–40.
6. Manceau G, Karoui M, Werner A, Mortensen NJ, Hannoun L. Comparative outcomes of rectal cancer surgery between elderly and non-elderly patients: a systematic review. *Lancet Oncol* 2012 Dec;13(12):e525–36.
7. Kirkhus L, Kristjansson SR, Selbæk G, Hjermstad MJ, Aass N, Bye A, et al. Cancer in the elderly: prevalence and impact of age related symptoms on quality of life, treatment tolerance and survival. *J Geriatr Oncol* 2013 Oct;4:S74–5.
8. Janssen-Heijnen ML, Houterman S, Lemmens VE, Louwman MW, Maas HA, Coebergh JW. Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: a population-based approach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005 Sep;55(3):231–40.
9. Moreira M de M. O envelhecimento da população brasileira, feminização e dependência. *Rev Bras Estud Pop Brasília* 1998;15(1):79–93.
10. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. População. Brasil em números. 2002; 10:68-74. Disponível em: [http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/2/bn\\_2002\\_v10.pdf](http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/2/bn_2002_v10.pdf)

11. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 1980-2050 - Revisão 2008. [Acesso:20/10/2014] Disponível em : [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao\\_da\\_populacao/2008/projecao.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/projecao.pdf)
12. Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva. e a partir das informações do integrador rhc. Informativo Vigilância do Câncer, n.1, set/dez.2011.
13. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. Censo 2010. [Acesso:20/10/2014] Disponível em: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/>
14. Ben-Ishay O, Brauner E, Peled Z, Othman A, Person B, Kluger Y. Diagnosis of Colon Cancer Differs in Younger versus Older Patients despite Similar Complaints. *Isr Med Assoc J* 2013 Jun;15(6):284-7
15. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014 Apr; 26;383(9927):1490–502.
16. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer *Epidemiology.BMJ* 2000 Sep 30;321 (7264):805–8.
17. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361(25):2449–60.
18. Smith LK, Pope C, Botha JL. Patients' help-seeking experiences and delay in cancer presentation: A qualitative synthesis. *Lancet* 2005;366(9488):825–31.
19. Kempainen M, Rähä I, Rajala T, Sourander L. Delay in diagnosis of colorectal cancer in elderly patients. *Age Ageing* 1993;22(4):260–4.
20. Esteva M, Ruiz A, Ramos M, Casamitjana M, Sánchez-Calavera MA, González-Luján L, et al. Age differences in presentation, diagnosis pathway and management of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol* 2014 Aug;38(4):346–53.
21. Yang DX, Gross CP, Soulos PR, Yu JB. Estimating the magnitude of colorectal cancers prevented during the era of screening: 1976 to 2009. *Cancer* 2014 Sep 15;120(18):2893–901.

22. Shanmugam C, Hines RB, Jhala NC, Katkooi VR, Zhang B, Posey JA Jr, et al. Evaluation of lymph node numbers for adequate staging of Stage II and III colon cancer. *J Hematol Oncol* 2011 May 28;4:25.
23. INCA. Instituto Nacional do Câncer. [Acesso:15/10/2014] Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/index.asp>
24. Jellema P, van der Windt DAWM, Bruinvels DJ, Mallen CD, van Weyenberg SJB, Mulder CJ, et al. Value of symptoms and additional diagnostic tests for colorectal cancer in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1269.
25. Esteva M, Ruiz A, Ramos M, Casamitjana M, Sánchez-Calavera MA, González-Luján L, et al. Age differences in presentation, diagnosis pathway and management of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol* 2014;38(4):346–53.
26. Heriot AG, Tekkis PP, Smith JJ, Cohen CR, Montgomery A, Audisio RA, et al. Prediction of postoperative mortality in elderly patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006 Jun;49(6):816–24.
27. Winkels RM, Heine-Bröring RC, van Zutphen M, van Harten-Gerritsen S, Kok DE, van Duijnhoven FJ, et al. The COLON study : Colorectal cancer : Longitudinal, Observational study on Nutritional and lifestyle factors that may influence colorectal tumour recurrence, survival and quality of life. *BMC Cancer* 2014 May 27;14:374.
28. World Health Organization. Globocan 2012. [Accessed 10/16, 2014]. Available at: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
29. Kumagai Y, Chou W-T, Tomata Y, Sugawara Y, Kakizaki M, Nishino Y, et al. Dietary patterns and colorectal cancer risk in Japan: the Ohsaki Cohort Study. *Cancer Causes Control* 2014 Jun;25(6):727–36.
30. INCA. Instituto Nacional do Câncer de Cólón e Reto. 2014. [Acesso:23/10/2014] Disponível em: <http://www.inca.gov.br>
31. Instituto Nacional do Câncer. Estatísticas do Câncer. Mortalidade. 2014 [Acesso:23/10/2014] Disponível em <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/mortalidade.asp>

32. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJC. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* 2002 Jul;89(7):845–60.
33. Kiedrowski M, Mroz A, Kaminski MF, Kraszewska E, Orlowska J, Regula J. Predictive factors of proximal advanced neoplasia in the large bowel. *Arch Med Sci* 2014 Jun 29;10(3):484–9.
34. Rasool S, Kadla SA, Rasool V, Ganai BA. A comparative overview of general risk factors associated with the incidence of colorectal cancer. *Tumour Biol* 2013 Oct;34(5):2469–76.
35. National Cancer Institute, 2014 Accessed 10/23, 2014. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/colorectal/HealthProfessional>
36. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Colon and Rectum Cancer. 2011.[ Accessed 10/23,2014]. Available: [at:seer.cance.gov/staffacts/html/colorect.html](http://seer.cancer.gov/staffacts/html/colorect.html)
37. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, et al. Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. *Am Surg* 2003;(69):866–72.
38. O'Connell JB, Maggard MA, Livingston EH, Yo CK. Colorectal cancer in the young. *Am J Surg* 2004 Mar;187(3): 343–8.
39. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(2):104–17.
40. Iida Y, Kawai K, Tsuno NH, Ishihara S, Yamaguchi H, Sunami E, et al. Proximal Shift of Colorectal Cancer Along With Aging. *Clin Colorectal Cancer* 2014 Dec;13(4):213–8.
41. Ouakrim D a, Boussioutas A, Lockett T, Hopper JL, Jenkins MA. Cost-effectiveness of family history-based colorectal cancer screening in Australia. *BMC Cancer* 2014 Jan;14(1):261.
42. Lennard-Jones JE, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB. Cancer surveillance in ulcerative colitis. Experience over 15 years. *Lancet* 1983;2(8342):149–52.

43. Mattar MC, Lough D, Pishvaian MJ, Charabaty A. Current Management of Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2011 Mar;4(2):53–61.
44. Laiyemo AO, Murphy G, Albert PS, Sansbury LB, Wang Z, Cross AJ, et al. Postpolypectomy colonoscopy surveillance guidelines: Predictive accuracy for advanced adenoma at 4 years. *Ann Intern Med* 2008;148(6):419–26.
45. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, et al. Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006 May;130(6):1872–85.
46. Fung TT, Brown LS. Dietary Patterns and the Risk of Colorectal Cancer. *Curr Nutr Rep* 2013 Mar 1;2(1):48–55.
47. Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2011 Jan;6(6):e20456.
48. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22(4):191–7.
49. Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2006;119:2657–64.
50. Sinha R, Chow WH, Kulldorff M, Denobile J, Butler J, Garcia-Closas M, et al. Well-done, grilled red meat increases the risk of colorectal adenomas. *Cancer Res* 1999;59(17):4320–4.
51. Agnoli C, Grioni S, Sieri S, Palli D, Masala G, Sacerdote C, et al. Italian mediterranean index and risk of colorectal cancer in the Italian section of the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2013;132(6):1404–11.
52. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Cancer Research. 2007. Available at:  
[http://www.dietandcancerreport.org/cancer\\_resource\\_center/downloads/Second\\_Expert\\_Report\\_full.pdf](http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/Second_Expert_Report_full.pdf)

53. Wang Z, Uchida K, Ohnaka K, Morita M, Toyomura K, Kono S, et al. Sugars, sucrose and colorectal cancer risk: the Fukuoka colorectal cancer study. *Scand J Gastroenterol* 2014 May;49(5):581–8.
54. Durko L, Malecka-Panas E. Lifestyle Modifications and Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2014 Jan;10:45–54.
55. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJB, Norat T, Pischon T, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:b5500.
56. Stone WL, Krishnan K, Campbell SE. The role of antioxidants and pro-oxidants in colon cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2014 Mar 15;6(3):55–66.
57. Borek C. Dietary antioxidants and human cancer. *Integr Cancer Ther* 2004;3(4):333–41.
58. Kovacic P, Jacintho JD. Mechanisms of carcinogenesis: focus on oxidative stress and electron transfer. *Curr Med Chem* 2001;8(7):773–96.
59. Feinberg AP, Vogelstein B. Alterations in DNA methylation in human colon neoplasia. *Semin Surg Oncol* 1987;3(3):149–51.
60. Timbo BB, Ross MP, McCarthy PV, Lin CTJ. Dietary Supplements in a National Survey: Prevalence of Use and Reports of Adverse Events. *J Am Diet Assoc* 2006;106(12):1966–74.
61. Kennedy DA, Stern SJ, Moretti M, Matok I, Sarkar M, Nickel C, et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2011 Feb;35(1):2–10.
62. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc* 2008;67(3):253–6.
63. Lee K-J, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Physical activity and risk of colorectal cancer in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer Causes Control* 2007 Mar;18(2):199–209.

64. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 Dec;16(12):2533–47.
65. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371(9612):569–78.
66. Wong MC, Lam TY, Tsoi KK, Chan VC, Hirai HW, Ching JY, et al. Predictors of advanced colorectal neoplasia for colorectal cancer screening. *Am J Prev Med* 2014 May;46(5):433–9.
67. Kim EH, Kim HK, Bae SJ, Chang HS, Park HW, Do MY, et al. Fasting serum insulin levels and insulin resistance are associated with colorectal adenoma in Koreans. *J Diabetes Investig* 2014 May 4;5(3):297–304.
68. Jarosz M, Sekuta W, Rychlik E. Trends in Dietary Patterns, Alcohol Intake , Tobacco Smoking , and Colorectal Cancer in Polish Population in 1960 – 2008. *Biomed Res Int* 2013 28;2013:183204.
69. Barret M, Berthaud C, Taïeb J. Sarcopenia: a concept of growing importance in the management of colorectal cancer. *Presse Med* 2014 Jun; 43(6):628–32.
70. Barao K, Forones NM. Body mass index: different nutritional status according to WHO, OPAS and Lipschitz classifications in gastrointestinal cancer patients. *Arq Gastroenterol.* 2012;49(2):169–71.
71. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens-Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet oncology* 2009 Nov;10(11):1033–4.
72. Paskett ED, Reeves KW, Rohan TE, Allison MA, Williams CD, Messina CR, et al. Association between cigarette smoking and colorectal cancer in the Women’s Health Initiative. *J Nati Cancer Inst* 2007 Nov;99(22):1729–35.
73. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124(10):2406–15.

74. Parajuli R, Bjerkaas E, Tverdal A, Le Marchand L, Weiderpass E, Gram IT. Cigarette smoking and colorectal cancer mortality among 602,242 Norwegian males and females. *Clin epidemiol* 2014 Apr 7;6:137–45.
75. Rasool S, Kadla SA, Rasool V, Ganai BA. A comparative overview of general risk factors associated with the incidence of colorectal cancer. *Tumour Biol* 2013 Oct; 34(5):2469–76.
76. Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Brenner H. Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014 Aug;25(8):1517–25.
77. Liu D, Li Q, Yang Z, Hu X, Qian W, Du Y, et al. Association of body mass index and smoking on outcome of Chinese patients with colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2013 Jan;11(1):271.
78. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer : A quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer* 2009 Jul 1;125(1):171–80.
79. Hou R, Liu Y, Feng Y, Sun L, Shu Z, Zhao J, et al. Association of single nucleotide polymorphisms of ERCC1 and XPF with colorectal cancer risk and interaction with tobacco use. *Gene* 2014 Sep 10;548(1):1–5.
80. Moon JW, Lee SK, Lee YW, Lee JO, Kim N, Lee HJ, et al. Alcohol induces cell proliferation via hypermethylation of ADHFE1 in colorectal cancer cells. *BMC Cancer* 2014 Jan;14:377.
81. Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar ML, Mato JM, Lu SC. Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol Res* 2013;35(1):25–35.
82. Zampino MG, Labianca R, Beretta GD, Magni E, Gatta G, Leonardi MC, et al. Rectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 May;70(2):160–82.
83. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: A targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008 Nov 4;149(9):638–58.

84. Rex DK, Lieberman DA. Feasibility of colonoscopy screening: discussion of issues and recommendations regarding implementation. *Gastrointest Endosc* 2001 Nov;54(5):662–7.
85. Zheng CX, Zhan WH, Zhao JZ, Zheng D, Wang DP, He YL, Zheng ZQ. The prognostic value of preoperative serum levels of CEA, CA19-9 and CA72-4 in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2001 Jun;7(3):431–4.
86. Swiderska M, Choromańska B, Dąbrowska E, Konarzewska-Duchnowska E, Choromańska K, Szczurko G, et al. The diagnostics of colorectal cancer. *Contemp Oncol* 2014 Jan;18(1):1–6.
87. Yee J, Kim DH, Rosen MP, Lalani T, Carucci LR, Cash BD, et al. ACR Appropriateness Criteria colorectal cancer screening. *J Am Coll Radiol* 2014 Jun;11(6):543–51.
88. Omran S, Barakat H, Muliira JK, Aljadaa N. Knowledge, Experiences, and Barriers to Colorectal Cancer Screening: A Survey of Health Care Providers Working in Primary Care Settings. *J Cancer Educ* 2014 Jun;3.
89. 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.
90. Saini SD, Vijan S, Schoenfeld P, Powell AA, Moser S, Kerr EA. Role of quality measurement in inappropriate use of screening for colorectal cancer: retrospective cohort study. *BMJ* 2014 Feb;348:g1247.
91. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2000 May;118(5):829–34.
92. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, Oddoux C, Ostrer H, Giardiello FM, et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat Genet* 1997 Sep;17(1):79–83.
93. Kastrinos F, Syngal S. Recently Identified Colon Cancer Predispositions: MYH and MSH6 Mutations. *Semin Oncol* 2007;34(5):418–24.

94. Tahara T, Yamamoto E, Madireddi P, Suzuki H, Maruyama R, Chung W, et al. Colorectal carcinomas with CpG island methylator phenotype 1 frequently contain mutations in chromatin regulators. *Gastroenterology* 2014 Feb;146(2):530–8.
95. Lynch HT. Hereditary Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 200 Mar 6; 348(10):919–32.
96. Ferreri, DM. and Vincent P. Signaling To and Through The Endothelial Adherens Junction. In: Wiley-VCH, editor. *AP Cell Junctions: Adhesion, Development, and Disease*. Germany (Weinheim); 2008.
97. Faber C, Kirchner T, Hlubek F. The impact of microRNAs on colorectal cancer. *Virchows Arch* 2009 Apr; 454(4):359–67.
98. Markowitz S, Wang J, Myeroff L, Parsons R, Sun L, Lutterbaugh J, et al. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science* 1995 Jun 2;268(5215):1336–8.
99. Kranenburg O. The KRAS oncogene: past, present, and future. *Biochim Biophys Acta* 2005 Nov 25; 1756(2):81–2.
100. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319(9):525–32.
101. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995;46:371–9.
102. American Cancer Society, 2012. [Accessed 2/11,2014]. Available at: <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/moreinformation/colonandrectumcancerearlydetection/colorectal-cancer-early-detection-risk-factors-for-crc>
103. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005;293(16):1979–85.
104. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on HNPCC. *Anticancer Res* 1994;14:1661–4.

105. American cancer Society, 2011. [Accessed 03/11,2014] Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/documents/document/acspc-024469.pdf>
106. Qizilbash AH. Pathologic studies in colorectal cancer. A guide to the surgical pathology examination of colorectal specimens and review of features of prognostic significance. *Pathol Annu* 1982;17 (Pt 1):1–46.
107. Hari DM, Leung AM, Lee JH, Sim MS, Vuong B, Chiu CG, et al. AJCC cancer staging manual 7th edition criteria for colon cancer: Do the complex modifications improve prognostic assessment? *J Am Coll Surg* 2013;217(2):181–90.
108. Namm J, Ng M, Roy-Chowdhury S, Morgan JW, Lum SS, Wong JH. Quantitating the Impact of Stage Migration on Staging Accuracy in Colorectal Cancer. *J Am Coll Surg* 2008;207(6):882–7.
109. Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Gertler R, Maak M, Becker K, et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period. *Ann Surg* 2008 Dec;248(6):968–78.
110. Scott KW, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76(11):1165–7.
111. Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002;26(2):179–89.
112. Compton CC. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ampulla of vater: A basis for checklists. *Arch Pathol LabMed* 1997 Jul;121(7): 673–7.
113. Cserni G. The influence of nodal size on the staging of colorectal carcinomas. *J Clin Pathol* 2002;55(5):386–90.
114. Kang J, Hur H, Min BS, Kim NK, Lee KY. Prognostic impact of inferior mesenteric artery lymph node metastasis in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18(3):704–10.

115. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3408–19.
116. Sobrero A. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? For the proposal. *Lancet Oncol* 2006;7(6):515–6.
117. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004;22(10):1797–806.
118. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2010;17(11):2847–55.
119. Coimbra F, Pires TC, Luiz W, Diniz AL, Ribeiro HS. Avanços no tratamento cirúrgico das metástases hepáticas colorretais. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57 (2 ).
120. Simmonds PC. Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2000 Sep;321(7260):531–5.
121. Tanaka K, Ichikawa Y, Endo I. Liver resection for advanced or aggressive colorectal cancer metastases in the era of effective chemotherapy: A review. *Int J Clin Oncol* 2011 Oct;16(5):452-63
122. Iroatulam AJN, Chen HH, Potenti FM, Parameswaran S, Wexner SD. Laparoscopic colectomy yields similar morbidity and disability regardless of patient age. *Int J Colorectal Dis* 1999;14(3):155–7.
123. Cheung HY, Chung CC, Fung JT, Wong JC, Yau KK, Li MK. Laparoscopic resection for colorectal cancer in octogenarians: Results in a decade. *Dis Colon Rectum* 2007;50(11):1905–10.
124. van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011 Jun;12(6):575–82.

125. Santos Jr. JCM. Câncer ano-reto-cólico: aspectos atuais III - câncer de reto-terapêutica neoadjuvante. *Revista Brasileira de Coloproctologia. Rev bras coloproctol* 2008;28(1).
126. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol* 2012;23:1190–7.
127. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009 Jul;27(19):3109–16.
128. Quipourt V, Jooste V, Cottet V, Faivre J, Bouvier A-M. Comorbidities alone do not explain the undertreatment of colorectal cancer in older adults: a French population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2011 Apr;59(4):694–8.
129. Machado KK, Katz A, Buyse M, Saad ED. Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama : situação atual e controvérsias. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56(5): 493-516
130. National Cancer Institute. [Accessed 20/01, 2015]. Available from: <http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=44023>
131. Sargent DJ, Hayes DF. Assessing the measure of a new drug: is survival the only thing that matters? *J Clin Oncol* 2008 Apr 20;26(12):1922–3.
132. Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, Stintzing S, Modest DP, Mansmann U, et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. *Clin Cancer Res* 2013 Jan 1;19(1):225–35.
133. Katz A, Saad ED. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol* 2009;20:460–4.
134. Manilich EA, Kiran RP, Radivoyevitch T, Lavery I, Fazio VW, Remzi FH. A novel data-driven prognostic model for staging of colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2011;213(5):579–88.

135. Egner JR. AJCC Cancer Staging Manual. JAMA 2010; 304(15):1726-1727
136. Choi HK, Law WL, Poon JTC. The optimal number of lymph nodes examined in stage II colorectal cancer and its impact of on outcomes. BMC Cancer 2010;10:267.
137. Klos CL, Bordeianou LG, Sylla P, Chang Y, Berger DL. The prognostic value of lymph node ratio after neoadjuvant chemoradiation and rectal cancer surgery. Dis Colon and Rectum 2011 Feb;54(2):171-5.
138. Zeng WG, Zhou ZX, Wang Z, Liang JW, Hou HR, Zhou HT, et al. Lymph Node Ratio is an Independent Prognostic Factor in Node Positive Rectal Cancer Patients Treated with Preoperative Chemoradiotherapy Followed by Curative Resection. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15(13):5365–9.
139. Gross CP, Guo Z, McAvay GJ, Allore HG, Young M, Tinetti ME. Multimorbidity and survival in older persons with colorectal cancer. J Am Geriatr Soc 2006 Dec;54(12):1898–904.
140. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. Wiley Series in Probability and Statistics. 2000.
141. Barros AJD, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. BMC Med Res Methodol. 2003;3:21.
142. Collett D. Modelling survival data in medical research. Chatfield C, Tanner M, Zidek J, editors. Texts in statistical science. Chapman & Hall; 2003.
143. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Expectativa de vida do brasileiro, 2013. [Acesso:15/10/2014] Disponível em: <http://saladeimprensa.ibge.gov.br/noticias?view=noticia&id=1&busca=1&idnoticia=2773>
144. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer ? A systematic review. Eur J Surg Oncol 2014;1–9.
145. Arai T, Takubo K. Clinicopathological and molecular characteristics of gastric and colorectal carcinomas in the elderly. Pathol Int 2007 Jun;57(6):303-14.

146. Arai T, Takubo K, Sawabe M, Esaki Y. Pathologic characteristics of colorectal cancer in the elderly: a retrospective study of 947 surgical cases. *J Clin Gastroenterol* 2000 Jul;31(1):67–72.
147. Tarr GP, Crowley A, John R, Kok JB, Lee HN, Mustafa H, et al. Do high risk patients alter their lifestyle to reduce risk of colorectal cancer? *BMC Gastroenterol* 2014 Feb 7;14:22
148. Otani T, Iwasaki M, Yamamoto S, Sobue T, Hanaoka T, Inoue M et al. Alcohol Consumption, Smoking, and Subsequent Risk of Colorectal Cancer in Middle-Aged and Elderly Japanese Men and Women : Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 Dec;12(12):1492-500.
149. Choe EK, Kim D, Kim HJ, Park KJ. Association of visceral obesity and early colorectal neoplasia. *World J Gastroenterol* 2013 Dec 7;19(45):8349–56.
150. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, Mackey JR, Koski S, Pituskin E SM. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* 2009;15(8):2920–6.
151. Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer* 2012 Sep 4;107(6):931–6.
152. IBGE.Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.Pesquisa Nacional de saúde.2013. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>
153. Platon AM, Erichsen R, Christiansen CF, Andersen LK, Sørensen HT, Montomoli J. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on intensive care unit admission and 30-day mortality in patients undergoing colorectal cancer surgery: a Danish population-based cohort study. *BMJ Open Respir Res* 2014;1(1):e000036.
154. 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 Apr;29(4):519–27.
155. Bouassida M, Chtourou MF, Hamzaoui L, Sassi S, Mighri MM, Azzouz MM, et al. Clinico-Pathological Characteristics, Therapeutic Features and Post-operative

Course of Colorectal Cancer in Elderly Patients. *J Clin Diagn Res* 2014 Jan;8(1):77–9.

156. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri R, Silveiras JM, Greenamyre J, et al. The Increasing Incidence of Young-Onset Colorectal Cancer: A Call to Action. *Mayo Clin Proc* 2014;89(2):216–24.

157. Alibhai SMH, Horgan AM. Cancer screening in older adults: What to do when we don't know. *J Geriatr Oncol* 2011 Jul;2(3):149–60.

158. Steele SR, Park GE, Johnson EK, Martin MJ, Stojadinovic A, Maykel J a, et al. The impact of age on colorectal cancer incidence, treatment, and outcomes in an equal-access health care system. *Dis Colon Rectum* 2014 Mar;57(3):303–10.

159. Pedrazzani C, Cerullo G, De Marco G, Marrelli D, Neri A, De Stefano A, et al. Impact of age-related comorbidity on results of colorectal cancer surgery. *World J Gastroenterol* 2009;15(45):5706–11.

160. Guo M, Feng Y, Liu J, Zheng Q, Di J, Wang Y, et al. Factors associated with mortality risk for malignant colonic obstruction in elderly patients. *BMC Gastroenterol* 2014 Jan;14(1):76.

161. Simmonds PD, Best L, George S, Baughan C, R Buchanan, Davis C et al. Surgery for colorectal cancer in elderly patients : a systematic review. *Lancet* 2000;356:968–74.

162. Shen SS, Haupt BX, Ro JY, Zhu J, Bailey HR, Schwartz MR. Number of lymph nodes examined and associated clinicopathologic factors in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(5):781–6.

163. Mignanelli ED, Campos-Lobato LF, Stocchi L, Lavery IC, Dietz DW. Downstaging After Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Is There More (Tumor) Than Meets the Eye? *Dis Colon Rectum* 2010 Mar; 53(3): 251–6.

164. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Rawet V, Pereira DD, Sousa AHS, et al. Absence of lymph nodes in the resected specimen after radical surgery for distal rectal cancer and neoadjuvant chemoradiation therapy: What does it mean? *Dis Colon Rectum* 2008;51(3):277–83.

165. Jafari MD, Jafari F, Halabi WJ, Nguyen VQ, Pigazzi A, Carmichael JC, et al. Colorectal Cancer Resections in the Aging US Population: A Trend Toward Decreasing Rates and Improved Outcomes. *JAMA Surg* 2014 Apr 9;92868(6):557–64.
166. O’Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Are survival rates different for young and older patients with rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2004;47(12):2064–9.
167. Waldron RP, Donovan IA, Drumm J, Mottram SN, Tedman S. Emergency presentation and mortality from colorectal cancer in the elderly. *Br J Surg* 1986;73(3):214–6.
168. Nakamura T, Sato T, Miura H, Ikeda A, Tsutsui A, Naito M, et al. Feasibility and outcomes of surgical therapy in very elderly patients with colorectal cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014 Feb;24(1):85–8.
169. Zampino MG, Labianca R, Beretta GD, Magni E, Gatta G, Leonardi MC, et al. Rectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 May; 70(2):60–82.
170. Hong JSY, Young CJ, Solomon MJ. Observational study of decision making concerning radiotherapy in rectal cancer. *Int J Surg* 2014 Jan;12(5):390–3.
171. Stornes T, Wibe A, Romundstad PR, Endreseth BH. Outcomes of rectal cancer treatment--influence of age? *Int J Colorectal Dis* 2014 Jul;29(7):825–34.
172. Aryaie M, Roshandel G, Semnani S, Asadi-lari M, Aarabi M, Vakili MA, et al. Predictors of Colorectal Cancer Survival in Golestan , Iran : A Population-based Study. *Epidemiol Health* 2013 Jun 20;35:e2013004.

## APÊNDICES

### Apêndice A Estadiamento TNM (tumor/linfonodo/metástase)

(6ª Edição do Manual de Estadiamento da AJCC- *American Joint Committee on Cancer*)

Estágio 0	TisN0M0
Estágio I	T1 ou T2 N0M0
Estágio II a	T3N0M0
Estágio IIb	T4N0M0
Estágio III a	T1 ou T2N1M0
Estágio III b	T3 ou T4 N1M0
Estágio III c	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.

### Apêndice B Classificação do tumor primário

TX	o tumor primário não pode ser avaliado
T0	sem evidência de tumor primário
Tis	carcinoma <i>in situ</i> ( 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

**Apêndice 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

**Apêndice D Classificação de metástases a distância**

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

**Apêndice 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.