

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**



Isabele Avila Small

**Tendência temporal na letalidade do câncer colorretal e efeito do sítio do tumor na  
sobrevivência em um ano, 2000 a 2018**

Rio de Janeiro

2022

Isabele Avila Small

**Tendência temporal na letalidade do câncer colorretal e efeito do sítio do tumor na sobrevida em um ano, 2000 a 2018**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Yara Hahr Marques Hökerberg.

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira.

Rio de Janeiro

2022

Título do trabalho em inglês: Temporal trend in colorectal cancer case-fatality and effect of tumor site on one-year survival, 2000 to 2018.

S635t Small, Isabele Ávila.  
Tendência temporal na letalidade do câncer colorretal e efeito do sítio do tumor na sobrevida em um ano, 2000 a 2018 / Isabele Ávila Small. -- 2022.  
82 f. : il. color.

Orientadora: Yara Hahr Marques Hökerberg.  
Coorientadora: Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira.  
Tese (Doutorado em Epidemiologia em Saúde Pública), Rio de Janeiro, 2022.  
Bibliografia: f. 73-78.

1. Neoplasias Colorretais. 2. Registros Hospitalares. 3. Estudos de Séries Temporais. 4. Mortalidade. 5. Sobrevida. I. Título.

CDD 616.994

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Glauce de Oliveira Pereira - CRB-7-5642  
Biblioteca de Saúde Pública

Isabele Avila Small

**Tendência temporal na letalidade do câncer colorretal e efeito do sítio do tumor na  
sobrevida em um ano, 2000 a 2018**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral.

Aprovada em: 20 de junho de 2022.

Banca Examinadora

Prof.<sup>a</sup> Dra. Mirian Carvalho de Souza  
Instituto Nacional de Câncer

Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler  
Instituto Nacional de Câncer

Prof.<sup>a</sup> Dra. Inês Echenique Mattos  
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Cleber Nascimento do Carmo  
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.<sup>a</sup> Dra. Yara Hahr Marques Hökerberg (Orientadora)  
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2022

À minha linda e doce filha, Júlia.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha filha, Júlia, e aos meus pais, por tudo.

Às minhas orientadoras, Yara Hahr Marques Hökerberg e Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, por todos os ensinamentos, conversas, dedicação, compreensão, paciência e estímulo ao longo desses anos.

Aos membros da banca e suplentes pelas revisões detalhadas e contribuições valiosas.

Ao meu amigo e colega de trabalho João de Sellos Laclette pela paciência e apoios nesses anos de estudo e trabalho.

À minha chefe, Andreia Cristina de Melo pelas ideias e contribuições.

À Juliana Cunha e Silva Ominelli de Souza e Rodrigo Otavio de Castro Araújo por todos os esclarecimentos e contribuições.

A todos os meus amigos, por continuarem tão amigos apesar da minha distância nos últimos anos.

Aos meus professores, atletas e amigos da Tribus Adventure, pelo apoio e exemplo de disciplina, força e determinação.

## RESUMO

O câncer colorretal, excluindo câncer de pele não melanoma, é o terceiro tipo de câncer mais diagnosticado no mundo e a segunda maior causa de morte por câncer. Nas últimas décadas, estudos mostram aumento da mortalidade em países em desenvolvimento. A lateralidade do cólon vem sendo apontada como um fator de prognóstico para a sobrevida, apesar do tema ser controverso na literatura. O presente estudo avaliou, em dois artigos, a tendência temporal da letalidade em um ano após o diagnóstico do câncer colorretal e o efeito do sítio do tumor primário na sobrevida em um ano em pacientes de câncer colorretal matriculados em hospitais brasileiros entre 2000 e 2018, utilizando dados de domínio público do Registro Hospitalar de Câncer do Brasil (RHC). Para o primeiro artigo foi realizado um estudo de série temporal onde foi utilizada a regressão de *Joinpoint* para estimar os efeitos da tendência pela segmentação do período. Foram calculadas as mudanças percentuais anuais (APC) e a mudança percentual anual média (AAPC). Foi observada queda na letalidade na região Sudeste ao longo de todo período estudado entre os menores de 60 anos e a partir de 2004 entre os participantes com 60 anos ou mais. A incorporação de novos fármacos e novas modalidades de tratamento e o aprimoramento das políticas de saúde, ampliando o acesso a serviços oncológicos especializados, parecem ter contribuído para a queda na letalidade por câncer colorretal na região Sudeste do Brasil. Para o segundo artigo, foi realizado um estudo de coorte retrospectiva. Um modelo semiparamétrico de Cox foi utilizado para obter os Hazard Ratios (HR) e respectivos intervalos de confiança (IC95%) para cólon esquerdo e reto, ajustados por variáveis de confundimento definidas com uso de um gráfico acíclico direcionado (DAG). Em comparação aos tumores primários de cólon direito, os de tumores de cólon esquerdo apresentaram HR ajustado: 0,76 (IC 95% 0,73 - 0,81) e os tumores de reto, HR ajustado: 0,91 (IC 95% 0,87 - 0,95) para o desfecho óbito no primeiro ano, mostrando que a localização do tumor primário do câncer colorretal é um fator de prognóstico importante para sobrevida em um ano, com um efeito diferenciado, principalmente entre cólon direito e esquerdo, independente do estadiamento, idade, sexo, tipo histológico e tempo até o tratamento.

Palavras-chave: neoplasias colorretais; registros hospitalares; estudos de séries temporais; letalidade; sobrevida.

## ABSTRACT

Colorectal cancer, excluding non-melanoma skin cancer, is the third most diagnosed cancer in the world and the second leading cause of cancer death. In recent decades, studies show an increase in mortality in developing countries. Colon laterality has been identified as a prognostic factor for survival, despite the topic being controversial in the literature. The present study evaluated, in two articles, the temporal trend of case-fatality in one year after the diagnosis of colorectal cancer and the effect of the tumor site of the primary tumor on survival in patients with colorectal cancer enrolled in Brazilian hospitals between 2000 and 2018, using public domain data from the Brazilian hospital-based cancer registry (RHC). For the first article, a time series study was carried out, where Joinpoint regression was used to estimate the effects of the trend by segmentation of the period. Annual percentage changes (APC) and average annual percentage changes (AAPC) were calculated. A drop in case-fatality was observed in the Southeast region throughout the study period among those under 60 years of age and after 2004 among participants aged 60 years and over. The incorporation of new drugs and new treatment modalities and the improvement of health policies, expanding access to specialized oncological services, seem to have contributed to the drop in case-fatality from colorectal cancer in the Southeast region of Brazil. For the second article, a retrospective cohort study was performed. A semiparametric Cox model was used to obtain the Hazard Ratios (HR) and respective confidence intervals (95%CI) for the left colon and rectum, adjusted for confounding variables defined using a directed acyclic plot (DAG). Compared to primary right colon tumors, left colon tumors had an adjusted HR: 0.76 (95% CI 0.73 - 0.81) and rectal tumors had an adjusted HR: 0.91 (95% CI 0.73 - 0.81). 0.87 - 0.95) for the outcome death in the first year, showing that the location of the primary colorectal tumor is an important prognostic factor for one-year survival, with a differentiated effect, mainly between right and left colon, regardless of stage, age, sex, histological type and time to treatment.

Keywords: colorectal neoplasms; hospital records; time series studies; case fatality rate; survival analysis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Divisão anatômica do intestino grosso.....	15
Figura 2 -	Esquema representando corte transversal do intestino grosso indicando as estruturas da parede do cólon e estadios T do câncer colorretal.....	18
Figura 1 – (Artigo I)	Fluxograma de seleção de participantes.....	42
Figura 2 – (Artigo I)	Tendência temporal, Mudanças Percentuais Anuais (APC) e Mudança Percentual Anual Média (AAPC). Letalidade em um ano, câncer colorretal, região Sudeste (76.768 casos), Brasil, 2000-2018.....	45
Figura 1 – (Artigo II)	Gráfico Acíclico Direcionado (DAG) representando o modelo teórico.....	60
Figura 2 – (Artigo II)	Fluxograma de seleção de participantes.....	62

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Tumor primário (T).....	19
Quadro 2 -	Linfonodos regionais (N).....	19
Quadro 3 -	Metástases à distância (M).....	19
Quadro 4 -	Sistema TNM, grupamento em estadios.....	19
Quadro 5 -	Escalas de Performance Status de Karnofsky e ECOG e como se correlacionam.....	22

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – (Artigo I)	Características sociodemográficas dos casos elegíveis de câncer colorretal matriculados no Registro Hospitalar de Câncer, Região Sudeste, Brasil, 2000-2018(n=76.768).....	43
Tabela 2 – (Artigo I)	Características clínicas dos casos elegíveis de câncer colorretal matriculados no Registro Hospitalar de Câncer, Região Sudeste, Brasil, 2000-2018 (n=76.768).....	44
Tabela 3 – (Artigo I)	Tendência temporal, mudanças percentuais anuais (APC) e mudança percentual anual média (AAPC). Letalidade em um ano, câncer colorretal, Região Sudeste (76.768 casos), Brasil, 2000-2018.....	46
Tabela 1 – (Artigo II)	Características sociodemográficas e clínicas dos 76.397 casos elegíveis de câncer colorretal de uma coorte de base hospitalar, Sudeste do Brasil, 2000-2018.....	63
Tabela 2 – (Artigo II)	Modelo de riscos proporcionais de COX (HRs brutos e ajustados e respectivos IC 95%) em relação ao desfecho óbito em um ano após o diagnóstico de câncer colorretal em uma coorte de base hospitalar. Sudeste do Brasil, 2000-2018 (N=73.519).....	65

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>AAPC</i>	<i>Avarage Annual Percent Change</i>
<i>AJCC</i>	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
<i>APC</i>	<i>Annual Percent Change</i>
<i>BRAF</i>	<i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B</i>
CCHNP	Câncer Colorretal Hereditário Não Poliposo
CID	Classificação Internacional de Doenças
CID-O	Classificação Internacional de Doenças para Oncologia
<i>ECOG</i>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<i>EGFR</i>	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
GM/MS	Gabinete do Ministro / Ministério da Saúde
<i>HR</i>	<i>Hazard Ratio</i>
<i>IARC</i>	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IC	Intervalo de confiança
IBGE	Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
OMS	Organização mundial de saúde
PAF	Polipose Adenomatosa Familiar
<i>RAS</i>	<i>Rat sarcoma vírus</i>
RCBP	Registros de Câncer de Base Populacional
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
SAS/MS	Secretaria de Assistência à Saúde / Ministério da Saúde
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
TNM	Tumor, Node, Metastasis
<i>VEGF</i>	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	15
2.1	CÂNCER COLORRETAL.....	15
<b>2.1.1</b>	<b>Definição</b> .....	15
<b>2.1.2</b>	<b>Carcinogênese</b> .....	16
<b>2.1.3</b>	<b>Diagnóstico</b> .....	17
<b>2.1.4</b>	<b>Estadiamento clínico</b> .....	18
<b>2.1.5</b>	<b>Tratamento</b> .....	20
2.1.5.1	Breve histórico do tratamento.....	20
2.1.5.2	Fatores que influenciam a decisão terapêutica.....	21
2.1.5.2.1	<i>Performance Status</i> .....	22
2.1.5.2.2	<i>Idade</i> .....	25
2.1.5.2.3	<i>Sítio do tumor primário e lateralidade</i> .....	24
2.2	ORGANIZAÇÃO DA ASSISTÊNCIA AO CÂNCER NO BRASIL.....	25
2.3	REGISTROS DE CÂNCER BRASILEIROS.....	27
<b>2.3.1</b>	<b>Registro Hospitalar de Câncer (RHC)</b> .....	27
<b>2.3.2</b>	<b>Registro Hospitalar de Câncer de Base Populacional (RCBP)</b> .....	27
2.4	TENDÊNCIA TEMPORAL DE MORTALIDADE POR CÂNCER COLORRETAL NO BRASIL.....	28
2.5	ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA.....	29
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	31
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	32
4.1	OBJETIVO GERAL.....	32
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
<b>5</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	33
<b>6</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	34
<b>7</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	35
7.1	ARTIGO I – TENDÊNCIA TEMPORAL DA LETALIDADE EM UM ANO DO CÂNCER COLORRETAL NO SUDESTE DO BRASIL, 2000 A 2018....	35

7.2	ARTIGO II – LATERALIDADE DO CÂNCER COLORRETAL COMO FATOR PROGNÓSTICO PARA SOBREVIVÊNCIA EM UM ANO EM REGISTROS DE BASE HOSPITALAR DO SUDESTE BRASILEIRO.....	53
8	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	71
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	73
	<b>APÊNDICE A – ANÁLISES DE RESÍDUOS DE SCHOENFELD – ARTIGO II.....</b>	79
	<b>ANEXO A – FICHA DE REGISTRO DE TUMOR.....</b>	80
	<b>ANEXO B – DICIONÁRIO DE DADOS DO RHC.....</b>	82

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal, excluindo câncer de pele não melanoma, é o terceiro tipo de câncer mais diagnosticado no mundo após câncer de mama e pulmão e a segunda maior causa de morte por câncer após o câncer de pulmão, combinando os dois sexos. Entre as mulheres é o segundo mais diagnosticado e terceira causa de morte por câncer, após mama e pulmão. Entre homens é o terceiro mais diagnosticado, após pulmão e próstata, e terceira causa de morte por câncer no mundo, após pulmão e fígado. (SUNG et al., 2021). A incidência de câncer colorretal varia amplamente de acordo com a região, tendendo a aumentar com o crescimento do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) nos países em desenvolvimento, como os países Bálticos, Rússia, China e Brasil. Esse aumento da incidência pode ser influenciado pelo envelhecimento populacional, consumo de carne vermelha e processada, obesidade, tabagismo, consumo excessivo de álcool e sedentarismo (DEKKER et al., 2019). Mais de 60% dos casos de câncer colorretal ocorrem em pessoas com 65 anos ou mais nos Estados Unidos e na Europa (CHANDRASINGHE et al., 2017).

No Brasil, o câncer colorretal é o terceiro tipo de câncer mais incidente, depois de próstata e mama e o segundo tipo de câncer mais diagnosticado em ambos os sexos, tendo sido estimados 40.990 casos novos para cada ano entre 2020 e 2022 (INCA, 2019). No período entre 1980 e 1997, todas as regiões brasileiras apresentaram tendência de aumento das taxas de mortalidade padronizadas por câncer colorretal, apesar da grande variação entre as regiões (NEVES; MATTOS; KOIFMAN, 2005). Esse aumento da mortalidade se manteve entre 1996 e 2016 em todas as regiões, mas em menores proporções nas regiões Sul e Sudeste, as de melhor nível de desenvolvimento socioeconômico do país (BIGONI et al., 2019).

O câncer colorretal é comumente referido como uma doença única (SUNG et al., 2021), porém tumores de cólon e reto possuem diferenças em fatores de risco, tratamento e prognóstico (TAMAS et al., 2015). Por exemplo, no tratamento de tumores localmente avançados (estádios II e III), os tumores de reto têm indicação de quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes (anterior à cirurgia), enquanto os de cólon não se beneficiam da neoadjuvância e recebem tratamento adjuvante (após a cirurgia) (BOSSET et al., 2006) (GRAHAM; CASSIDY, 2012). LARSSON; WOLK, 2006, em uma metanálise, encontraram associação com consumo de carne mais forte para câncer de cólon que câncer de reto. BUCHWALD et al., 2018, sugerem identificaram melhor prognóstico dos tumores de reto em relação aos de cólon. VAN DER SIJP et al., 2016, mostraram que pacientes com tumores de cólon

apresentam mortalidade em curto prazo mais alta comparada aos pacientes com tumores de reto, devido a complicações mais graves.

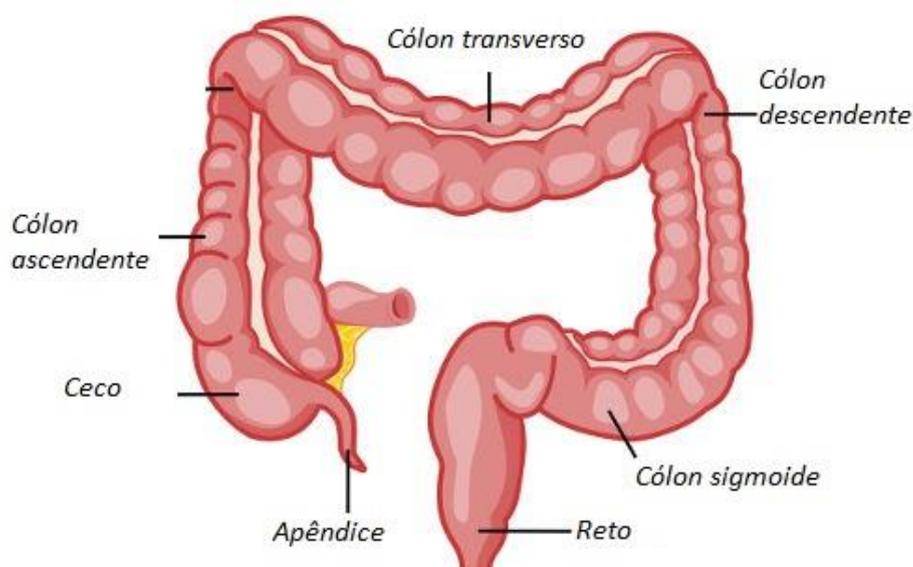
## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 CÂNCER COLORRETAL

#### 2.1.1 Definição

O câncer colorretal abrange tumores malignos, também denominados neoplasias malignas, do cólon, junção retossigmoide e reto (Figura 1).

Figura 1 – Divisão anatômica do intestino grosso



Fonte: Santos, V. S.

O cólon, que em um adulto normal mede entre 80 a 110 cm, é dividido de acordo com sua origem embriológica em cólon direito, ou cólon proximal e esquerdo, ou cólon distal. O cólon direito tem sua origem no intestino médio e o cólon esquerdo e reto, no intestino posterior. Dessa forma, tumores de cólon direito são os tumores originados entre o ceco e o cólon transverso, e tumores de cólon esquerdo são os tumores que se originam entre a flexura esplênica e a junção retossigmoide (ULANJA et al., 2019).

O reto, localizado entre a junção retossigmoide e o anel anorretal, mede, em um adulto normal, entre 10 e 15 cm. Tumores de reto podem ser divididos de acordo com sua posição

anatômica de origem em tumores de reto alto, médio e baixo. O reto alto, no terço proximal, é intraperitoneal, o reto médio, retroperitoneal, e o reto baixo, no terço inferior, é extraperitoneal (POULIN et al., 2017).

Embora alguns autores incluam tumores de ânus como tumores colorretais em seus estudos para fins didáticos e/ou de análises, esses tumores não são considerados colorretais (SUNG et al., 2021).

Os tumores colorretais se originam na mucosa, podendo se estender para as outras camadas, órgãos adjacentes e migrar para órgãos distantes. Cerca de 20% dos adenocarcinomas colorretais são hereditários (DE PALMA et al., 2019). Os tumores hereditários são classificados de acordo com a presença ou não de polipose. A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), caracterizada pela presença de numerosos pólipos adenomatosos, e o Câncer Colorretal Hereditário Não Poliposo (CCHNP), ou síndrome de Lynch, a forma hereditária mais frequente, causada por uma disfunção do sistema de reparo ao DNA, caracterizada pela expansão ou redução das regiões de microssatélites nos tumores, quando comparadas com o tecido normal (BOLAND; YURGELUN; BOLAND, 2018). Os tumores colorretais sem histórico familiar são denominados esporádicos e são os mais frequentes.

### **2.1.2 Carcinogênese**

O desenvolvimento do câncer colorretal acontece após um acúmulo gradual de alterações genéticas e epigenéticas (NGUYEN; GOEL; CHUNG, 2020). Essas alterações moleculares em genes supressores de tumor, oncogenes e genes de reparo ao DNA causam a transformação do epitélio colorretal normal em lesões adenomatosas precursoras e, posteriormente, tumores malignos. Essa sequência de eventos é denominada sequência adenoma-carcinoma (FEARON; VOGELSTEIN, 1990).

A maioria dos tumores colorretais surge de pólipos, que são massas de tecido que se elevam da parede intestinal para a luz. Pólipos podem ser adenomatosos ou não adenomatosos. Os pólipos não adenomatosos se desenvolvem a partir de células não glandulares e raramente evoluem para neoplasias. Os adenomas se desenvolvem quando mecanismos normais que regulam o reparo ao DNA e proliferação celular estão alterados. Os tumores colorretais estão entre os tumores de maior carga mutacional, com dezenas de mutações somáticas já identificadas, por isso podem ser categorizados em hipermutados e não-hipermutados. Podem ainda ser classificados em quatro grupos de acordo com o subtipo

molecular consensual (CMS) (GUINNEY et al., 2015).

Esses tumores são geneticamente heterogêneos e se desenvolvem por diversas vias, que podem se sobrepor. Algumas vias já estão descritas na literatura, como as vias de instabilidade cromossômica (CIN), de instabilidade de microssatélites (MSI) e a via de neoplasia serrilhada. Por exemplo, adenomas surgem de mutações no gene *APC*, que codifica um gene supressor de tumor, enquanto pólipos serrilhados surgem por mutações no oncogene *BRAF*. Entretanto, nem todos os adenomas se tornam malignos, para isso é necessário um acúmulo de mutações específicas e em determinada ordem. O tempo para essa progressão depende da via, a via CIN pode demorar mais de dez anos para que um adenoma se transforme em um adenocarcinoma, enquanto a via de MSI pode levar poucos anos (NGUYEN; GOEL; CHUNG, 2020).

### 2.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico patológico do câncer colorretal é realizado por biópsia de fragmento retirado da lesão suspeita. Esse fragmento é coletado por colonoscopia ou retossigmoideoscopia.

O tipo histológico mais frequente é o adenocarcinoma, abrangendo mais de 90% dos casos de câncer colorretal. Os adenocarcinomas são definidos como mucinosos quando há presença de mucina extracelular em mais de 50% da área tumoral e são encontrados em 5 a 20% dos casos de câncer colorretal (SONG et al., 2019). Os adenocarcinomas que têm componentes de células em anel de sinete em mais de 50% da área tumoral são definidos como carcinomas em anel de sinete, são encontrados em cerca de 1% dos casos (ZHU et al., 2021). Os outros subtipos costumam ser agrupados em adenocarcinomas não mucinosos (ZHU et al., 2021).

Outros tipos histológicos, como linfomas, tumores neuroendócrinos, melanomas e tumores estromais gastrointestinais têm características específicas, não são carcinomas e não serão considerados neste texto.

O grau de diferenciação celular caracteriza o quanto as células tumorais predominantes se assemelham ao tecido normal de origem e é um fator de prognóstico para câncer colorretal. A graduação vai de 1 a 4, onde o grau 1 é denominado “bem diferenciado” e significa que as células tumorais são semelhantes ao tecido de origem e mantém a sua especialização, grau 2 ou “moderadamente diferenciado”, grau 3 ou “pouco diferenciado” e grau 4, “indiferenciado”,

as células já não se assemelham as células de origem e perderam as suas características (RESCH et al., 2016).

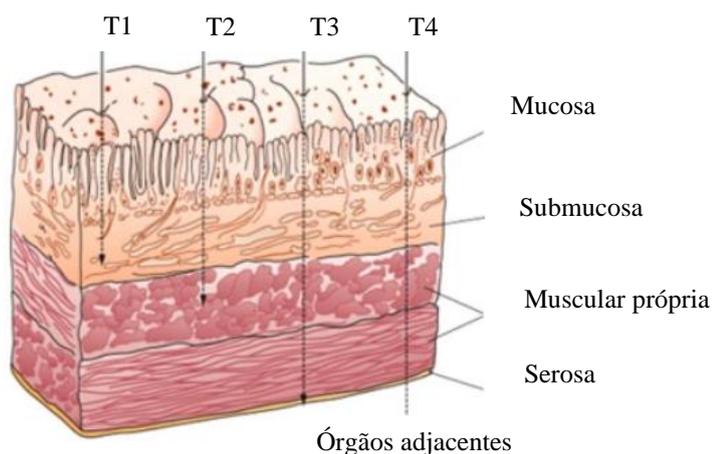
Exames de imagem complementares ao diagnóstico patológico são realizados para detectar lesões locorregionais e à distância e estadiar clinicamente o tumor.

### 2.1.4 Estadiamento clínico

O estadiamento é realizado por exames de imagens (tomografia de tórax, abdome e pelve e, nos tumores de reto médio ou baixo, com ressonância magnética da pelve). O método utilizado universalmente para estadiamento é o sistema TNM do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), principal sistema utilizado para tumores sólidos, que avalia a extensão do tumor primário (T) apresentada no quadro 1 e figura 2, o envolvimento nodal regional (N), quadro 2 e a presença de metástases à distância (M), quadro 3. Com estas informações, os tumores são estratificados em estágios, conforme esquematizado no quadro 4.

Essa classificação somente é aplicável para carcinomas e deve haver confirmação histológica da doença (COWLING et al., 2020) (SOBIN; WITTEKIND; INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER, 2002).

Figura 2 – esquema representando corte transversal do intestino grosso indicando as estruturas da parede do cólon e estádios T do câncer colorretal.



Fonte: Adaptado de INCA Rio Preto

Quadro 1 - Tumor primário (T)

T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade além da muscular própria, alcançado a subserosa ou os tecidos pericólicos ou perirretais, não peritonizados
T4	Tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfura o peritônio visceral

Fonte: Sistema TNM do AJCC 6ª edição

Quadro 2 - Linfonodos regionais (N)

Nx	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em 1 a 3 linfonodos regionais
N2	Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais

Fonte: Sistema TNM do AJCC 6ª edição

Quadro 3 - Metástases à distância (M)

Mx	Metástase à distância não pode ser evidenciada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

Fonte: Sistema TNM do AJCC 6ª edição

Quadro 4 - Sistema TNM, grupamento em estádios

Estádio	T	N	M
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1, T2	N0	M0
Estádio IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
Estádio IIIA	T1, T2	N1	M0
IIIB	T3, T4	N1	M0
IIIC	Qualquer T	N2	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Sistema TNM do AJCC 6ª edição

### 2.1.5 Tratamento

A escolha do tratamento do câncer colorretal depende principalmente do estadiamento realizado ao diagnóstico e da localização do tumor. As decisões terapêuticas necessitam ser individualizadas e devem ser decididas de forma multidisciplinar, envolvendo cirurgiões, oncologistas clínicos, radio-oncologistas, radiologistas e patologistas (BREUGOM et al., 2015).

Quando o câncer é detectado precocemente (estádios I e II), o paciente pode ser operado sem a necessidade de terapia adicional com quimioterapia e/ou radioterapia, com exceção para os estádios II de alto risco. São considerados características de alto risco: perfuração ou obstrução intestinal, invasão linfovascular ou perineural, invasão de órgãos adjacentes (T4), grau de diferenciação celular pouco diferenciado ou indiferenciado, amostragem de linfonodos abaixo do ideal. (KUMAR et al., 2015) (MOHAMED et al., 2021).

Quando a doença é diagnosticada localmente avançada (estádio III), o tratamento depende da localização da doença. Em tumores de reto médio e baixo, o tratamento oncológico é realizado previamente à cirurgia, chamado tratamento neoadjuvante, com quimioterapia geralmente combinada à radioterapia, seguida de cirurgia e, em casos selecionados, quimioterapia adjuvante. Os tumores localmente avançados de cólon e reto alto não se beneficiam da neoadjuvância e são tratados com cirurgia seguida de quimioterapia adjuvante. (DEKKER et al., 2019)

Quando há presença de metástases, o tratamento é paliativo, em geral sem fins curativos, visando principalmente melhora da qualidade de vida e aumento do tempo de sobrevida. O tratamento paliativo é feito com quimioterapia, mas também pode envolver radioterapia e cirurgias e, mais recentemente, anticorpos monoclonais (XIE; CHEN; FANG, 2020).

#### 2.1.5.1 Breve histórico do tratamento

Até meados da década de 1990, o tratamento era predominantemente cirúrgico e beneficiava somente os casos diagnosticados nos estádios iniciais. O quimioterápico disponível era o 5-Fluoracil (5-FU), uma flupirimidina de administração venosa inicialmente aplicada em bolus (HANSEN et al., 1996). No início dos anos 2000, a evolução da flupirimidina para infusional e formulações para uso oral (capecitabina) e a incorporação de novas drogas, como o irinotecano e a oxaliplatina, possibilitou o uso de esquemas

terapêuticos (ex: IFL, FOLFIRI, FOLFOX, XELOX) para indivíduos com doença metastática que aumentaram o tempo mediano de sobrevida de nove para 24 meses. A quimioterapia adjuvante à cirurgia com esses mesmos fármacos, exceto irinotecano, também mostrou eficácia nos tumores localmente avançados (estadio III) (MEYERHARDT; MAYER, 2005).

A radioterapia também passou a fazer parte do tratamento a partir de meados da década de noventa, principalmente nos casos de câncer de reto localmente avançado, atuando, combinada à quimioterapia, de forma neoadjuvante visando diminuir o estadio do tumor antes da cirurgia ou na adjuvância à cirurgia com intenção de reduzir o risco de recidiva, nos casos de reto alto e cólon (HÄFNER; DEBUS, 2016).

Mais recentemente, os anticorpos monoclonais contra o fator de crescimento epidérmico, os inibidores de EGFR Cetuximabe (CUNNINGHAM et al., 2004) e Panitumumabe (AMADO et al., 2008), e contra o fator de crescimento do endotélio vascular, o inibidor de VEGF, Bevacizumabe (ROSEN; JACOBS; BURKES, 2017), começaram a ser incorporados ao tratamento paliativo.

No Brasil, a incorporação de novos agentes quimioterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) ocorreu de forma heterogênea. O irinotecano foi incorporado em 2003 e a oxaliplatina em 2007 no Instituto Nacional de Câncer (INCA), órgão normatizador da política de assistência oncológica do país, conforme consta nos registros de padronização de medicamentos para câncer colorretal do INCA. Os anticorpos monoclonais ainda não foram amplamente incorporados ao SUS, sendo seu uso restrito aos participantes de ensaios clínicos e algumas exceções.

Cirurgias minimamente invasivas e o aprimoramento das técnicas cirúrgicas, como a excisão total do mesorreto em casos de câncer de reto médio e inferior (OMINELLI et al., 2021), têm sido associadas à redução do tempo de internação e complicações pós-operatórias, morbidade e aumento da sobrevida em curto e longo prazo (STORMARK et al., 2016); CERA; WEXNER, 2005; BAIK et al., 2009). ARCHAMPONG et al., 2012, mostraram, em uma metanálise, a experiência do cirurgião e a subespecialização como fatores de proteção para sobrevida e mortalidade cirúrgica.

#### 2.1.5.2 Fatores que influenciam a decisão terapêutica

Além do sítio e estadiamento, a idade, a história médica e a avaliação funcional do paciente, entre outros fatores, também são levadas em consideração na escolha do tratamento adequado.

### 2.1.5.2.1 Performance Status

Para avaliar funcionalmente os pacientes adultos com câncer, o método utilizado universalmente na rotina de assistência oncológica é o *Performance Status (PS)*. O PS pode ser avaliado pelo método de *Karnofsky* ou do *Easter Cooperative Oncology Group (ECOG)*. Conforme mostra o quadro 2, ambos são escores de aplicação simples e de um único item, e são usados para todos os pacientes com câncer, independentemente da idade. O método de Karnofsky, descrito em 1949, aloca os pacientes em uma escala que varia de 10, moribundo, a 100, totalmente ativo e sem evidência de doença, sumarizando a habilidade de realização de atividades de vida diária e o nível de assistência necessária para executá-las. O método do ECOG, de 1960, apresenta uma escala ainda mais simples, que varia de 0, totalmente ativo, a 4, restrito ao leito (KELLY; SHAHROKNI, 2016). Os dois métodos de avaliação de PS se correlacionam (quadro 5) (WEST; JIN, 2015)

Quadro 5 - Escalas de Performance Status de Karnofsky e ECOG e como se correlacionam

Performance Status Karnofsky		Performance Status ECOG	
100	Sem evidência de doença	0	Atividade normal
90	Atividade normal, sintomas leves		
80	Sintomas moderados	1	Sintomas de doença, mas deambula e realiza as suas atividades normalmente
70	Incapaz de realizar atividades normais ou trabalho ativo		
60	Requer assistência para poder realizar a maior parte de suas atividades	2	Fora do leito mais de 50% do tempo
50	Requer assistência e frequentes consultas médicas	3	No leito mais de 50% do tempo, carente de cuidados intensivos
40	Incapacitado, requer tratamento especial		
30	Internação		
20	Condições graves, requer internamento em UTI	4	Restrito ao leito
10	Progressão rápida da doença, moribundo		

Fonte: Adaptado de WEST; JIN, 2015.

#### 2.1.5.2.2 Idade

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define idosos como pessoas com idade igual ou maior que 65 anos para países desenvolvidos e com idade igual ou maior que 60 anos nos países em desenvolvimento (“WHO-Active-Ageing-Framework.pdf”, [s.d.]). No Brasil, o estatuto do idoso corrobora com a definição da OMS, classificando como idosos pessoas com 60 anos de idade ou mais (BRAZIL et al., 2008).

O envelhecimento é um processo heterogêneo e individualizado que não deveria ser avaliado somente pela idade cronológica. O envelhecimento envolve mudanças nos domínios funcional, emocional, nutricional, socioeconômico e cognitivo. Além disso, o envelhecimento está associado ao aumento da incidência de doenças crônicas e de síndromes geriátricas, como depressão, demência, quedas, osteoporose e imobilidade, o que implica em diminuição do tempo de vida, da qualidade de vida e aumento da vulnerabilidade (BALDUCCI; EXTERMANN, 2000a).

Com o envelhecimento populacional, o número de pacientes idosos com câncer está aumentando. A associação entre câncer e envelhecimento pode ser explicada por dois mecanismos. Em primeiro lugar, a carcinogênese, ou o processo de formação do câncer, ocorre lentamente, podendo demorar anos. Em segundo lugar, as mudanças moleculares relacionadas à idade tornam os tecidos mais velhos e mais suscetíveis aos carcinógenos ambientais (BALDUCCI; EXTERMANN, 2000b).

Os tratamentos oncológicos para câncer colorretal podem causar disfunção gastrointestinal, urinária e sexual, além de fadiga, perda de apetite, mudança na auto-imagem, restrições na vida social e perda da auto-confiança, levando os oncologistas a prescreverem tratamentos mais conservadores aos idosos (ASCHELE et al., 2011). Nesse contexto, tratar pacientes idosos frágeis com doses altas de quimioterápicos, visando um tratamento curativo, pode levar a piora da qualidade de vida e até ao óbito por complicações. Por outro lado, subtratar pacientes portadores de câncer colorretal pode originar complicações sérias e dolorosas como sangramento, obstrução e perfuração intestinal (OMMUNDSEN et al., 2014). Uma cirurgia de emergência para tratar uma obstrução, por exemplo, apresenta maior risco que uma cirurgia eletiva, especialmente em idosos (SIMMONDS et al., 2000).

Apesar dos avanços no tratamento, a sobrevida nos idosos ainda é baixa, provavelmente relacionada à indicação de tratamentos mais conservadores devido à idade avançada e a presença de comorbidades (KIM, 2015). Nos últimos anos, estudos mostram evolução no tratamento de idosos, que deve ser individualizado (TUCA et al., 2020). Em

2002, resultados de uma coorte de idosos com câncer de cólon estadio III mostraram que 5-FU adjuvante à cirurgia reduziu o risco de morte em 27%, comparado ao grupo tratado com cirurgia isolada (IWASHYNA; LAMONT, 2002). Uma análise combinada de 22 ensaios clínicos europeus não mostrou diferença na sobrevida global entre adultos jovens e idosos com câncer colorretal metastático tratados com 5-FU paliativo (FOLPRECHT et al., 2004).

#### 2.1.5.2.3 Sítio do tumor primário e lateralidade

Recentemente, a lateralidade do cólon vem sendo apontada como um fator de prognóstico, apesar do tema ser controverso na literatura. Em uma metanálise com 66 estudos, (PETRELLI et al., 2017), mostraram uma redução no risco de óbito em 5 anos para tumores localizados no cólon esquerdo (ângulo esplênico, cólon descendente e cólon sigmoide e junção retossigmóide) em comparação aos localizados no cólon direito (ceco, cólon ascendente, ângulo hepático e cólon transversal) (HR 0,82; IC 95% 0,79-0,84). Porém, outros estudos mostram resultados diferentes, (KLOSE et al., 2021) não encontraram diferença entre os lados, em uma coorte de tumores colorretais esporádicos, estágio I a III, após pareamento por escore de propensão, e ao analisar os estádios separadamente, verificaram que os tumores do lado direito apresentaram melhor sobrevida que os do lado esquerdo em pacientes estágio II.

Autores que analisaram a base de dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)*, coorte de base populacional americana, também encontraram resultados que não corroboram com a metanálise: (WARSCHKOW et al., 2016), avaliaram tumores ressecados estádios I a III, encontrando melhor sobrevida para tumores do cólon direito (HR: 0,92; IC 95% 0,89-0,94), ao separar por estágio, a proteção se manteve para os tumores de estádios I e II, mas não houve diferença entre os tumores de estágio III. (ULANJA et al., 2019), encontraram sobrevida superior para o cólon direito somente para o estágio II (HR: 1,06; IC 95% 1,02-1,11) e o oposto para os outros estádios (HR: 0,87; IC 95% 0,85-0,88). (ZHAO et al., 2020), em uma análise restrita a portadores de carcinoma de células em anel de sinete, verificaram melhor sobrevida em cinco anos para tumores do cólon direito em comparação aos do cólon esquerdo, independente do estágio (HR: 0,84; IC 95%: 0,75-0,97).

Os tumores do cólon direito tendem a ser diploides, ter tipo histológico mucinoso, alta instabilidade de microssatélites e mutação de *BRAF*, enquanto os tumores do lado esquerdo são aneuploides, têm alta instabilidade cromossômica, maior frequência de lesões infiltrantes, com presença de sintomas obstrutivos, e tendem a ser derivados de pólipos, podendo ser

diagnosticados mais precocemente (DEKKER et al., 2019; LEE; MENTER; KOPETZ, 2017). Essas distintas características podem ser explicadas pela embriologia, o cólon direito é derivado do intestino médio, enquanto o cólon esquerdo e reto, do intestino posterior (DEKKER et al., 2019; BARAN et al., 2018). Mas o motivo da diferença em relação ao prognóstico ainda não está esclarecido, a maior frequência de idosos e estádios mais avançados em tumores do lado direito parece contribuir para o pior prognóstico nesse sítio (BARAN et al., 2018; WEISS et al., 2011). O tipo histológico em anel de sinete, um subtipo raro e mais agressivo, está mais presente entre os tumores do cólon direito (ZHU et al., 2021). Por outro lado, estudos sugerem que as alterações moleculares são as principais causas das diferenças no prognóstico (SALEM et al., 2017; HUANG et al., 2021). O lado direito tem sido associado à resistência a inibidores de receptor de fator de crescimento epidérmico (anticorpos anti-EGFR) em tumores metastáticos sem mutações nos genes *RAS/BRAF* (PEETERS et al., 2018), limitando o seu uso para tumores metastáticos de cólon esquerdo (YIN et al., 2021). Já os tumores metastáticos do cólon direito respondem melhor ao uso de agentes antiangiogênicos (YOSHINO et al., 2019).

No Brasil, há poucos estudos, e com amostras pequenas, avaliando a localização do tumor primário no câncer colorretal como fator de prognóstico. (BUSTAMANTE-LOPEZ et al., 2019), em uma coorte de pacientes com tumores de cólon operados com intenção curativa, não encontraram diferença estatisticamente significativa para lateralidade na sobrevida em cinco anos quando ajustada pelo estadiamento. (ARAUJO et al., 2021) analisaram uma coorte hospitalar de pacientes com tumores colorretais estágio II e critérios de alto risco para recorrência e não encontraram diferença para lateralidade na sobrevida em cinco anos.

## 2.2 ORGANIZAÇÃO DA ASSISTÊNCIA AO CÂNCER NO BRASIL

A Constituição Federal, promulgada em 1988, estabeleceu diretrizes para a estruturação do Sistema Único de Saúde (SUS) e, em 1990, a Lei Orgânica da Saúde (8.080) estabeleceu os princípios estruturantes do SUS que permanecem até hoje.

A discussão sobre o controle do câncer no âmbito do SUS teve início em 1991, por meio do Instituto Nacional de Câncer (INCA), do Ministério da Saúde. Em 1993, as portarias SAS/MS nº 170 e 171 foram publicadas com normas específicas para assistência oncológica sobre sua organização, funcionamento e financiamento e instituindo a assistência de alta complexidade cirúrgica oncológica hospitalar e respectivos procedimentos. Em 1998, a partir da publicação de duas portarias, a GM/MS nº 3.535 que regulamentou a habilitação e

cadastro de hospitais como Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Cacon), definindo normas específicas para esse cadastramento e estruturando a rede de atenção, e a portaria GM/MS nº 3.536, sobre a criação e autorização de procedimentos radioterápicos e quimioterápicos hospitalares e ambulatoriais, os serviços existentes passaram a ser classificados como Cacon I, II ou III, de acordo com sua estrutura tecnológica (GADELHA, 2019).

Em 2001, a portaria GM/MS nº 2.309, instituiu a Central Nacional de Regulação de Alta Complexidade (CNRAC), que continua em funcionamento, com o objetivo de coordenar a referência interestadual de pacientes que necessitem de assistência hospitalar de alta complexidade. Em 2008, a portaria GM/MS nº 1.559 instituiu a Política nacional de Regulação do Sistema Único de Saúde – SUS, regulando os sistemas de saúde, a atenção à saúde e o acesso à assistência.

Em 2005, as portarias nº 3.535 e 3.536 foram atualizadas resultando na Política Nacional de Atenção Oncológica (portaria GM/MS nº 2.439/2005) e na reformulação dos critérios de alta complexidade pela portaria SAS nº 741/2005, com a criação de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Unacon) e classificação em diferentes categorias. Essa última portaria determinou a elaboração das Diretrizes Nacionais para a Atenção Oncológica, a serem seguidas pelos Cacons e Unacons.

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto foram aprovadas pela portaria SAS/MS nº. 601, de 26/6/2012 e abrangem diagnóstico e tratamento para adultos com adenocarcinoma de cólon ou reto ou carcinoma epidermóide de reto. Em 2014, a portaria de 2012 foi revogada pela portaria SAS/MS nº 958, mantendo as mesmas diretrizes.

A Lei nº 12.732, “Lei dos 60 dias”, de 22 de novembro de 2012, Artigos 1 e 2, determinou que o tratamento oncológico seja iniciado em no máximo 60 dias após o dia do diagnóstico (DA SILVA et al., 2019).

Em 2013, a portaria GM/MS nº 874 revogou a portaria 2.439/2005, e instituiu a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer.

Em 2014, a portaria SAS nº 741/2005 foi revogada pela portaria SAS/MS nº 140, atualizando os parâmetros para a organização da oncologia no SUS e habilitação de hospitais e serviços especializados. Em 2019, esses parâmetros foram novamente atualizados, sendo revogada a portaria SAS/MS nº 140/2014 pela portaria SAES/MS nº 1399, de 17 de setembro de 2019 (GADELHA, 2019; DA SILVA et al., 2019).

## 2.3 REGISTROS DE CÂNCER BRASILEIROS

### 2.3.1. Registro Hospitalar de Câncer (RHC)

O RHC, cuja principal função é o monitoramento da assistência clínica prestada ao paciente e sua evolução, foi implantado em 1983, inicialmente somente no Instituto Nacional de Câncer (INCA) no Rio de Janeiro, seguindo padronizações da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) e do Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER) do Departamento de Saúde dos Estados Unidos da América (INCA, 2010; GADELHA, 2019). Em 1999, os procedimentos do RHC foram padronizados e no ano 2000, publicados em um manual. Esse manual foi revisado e atualizado em uma segunda versão, publicada em 2010. Atualmente o RHC, já está sendo utilizado em todas as unidades de federação do país com base em portarias do Ministério da Saúde (Portaria nº171 de 1993; nº3535 de 1998, nº741 de 2005) que determinam a obrigatoriedade do registro em Cacons e Unacons (DOS-SANTOS-SILVA et al., 2019).

Os hospitais gerais ou especializados em oncologia, públicos ou privados, que aderem ao RHC, registram eletronicamente os dados dos casos matriculados e diagnosticados com câncer no sistema. Estes dados são enviados periodicamente ao INCA eletronicamente, por meio de um módulo integrador, que consolida e disponibiliza os dados após um controle de qualidade. A base de dados é de livre acesso no sítio eletrônico do Instituto Nacional do Câncer, disponível em <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/>. (INCA, 2010). Vale ressaltar que nem todos os campos que constam na Ficha de Registro de tumor do RHC (anexo A) são disponibilizados publicamente, somente os campos que estão descritos no dicionário de dados (anexo B) são de domínio público.

As informações sobre óbito ocorrido ao longo do primeiro ano de acompanhamento são preenchidas na Ficha de Registro de Tumor (anexo A), onde o preenchimento é obrigatório. Entretanto, após o primeiro ano de acompanhamento, a coleta de dados sobre seguimento é facultativa (INCA, 2010).

### 2.3.2 Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP)

O RCBP tem por objetivo conhecer o número de casos novos de câncer, sua distribuição e tendência temporal na população pertencente à área geográfica de sua cobertura. O RCBP foi implantando de acordo com normas e recomendações da Organização

Mundial da Saúde (OMS) e IARC. Segundo o manual do RCBP, há 27 registros implantados, distribuídos nas cinco regiões do país. Dados sobre óbito são de preenchimento opcional. A base de dados do RCBP é enviada mediante solicitação (INCA, 2012).

#### 2.4 TENDÊNCIA TEMPORAL DE MORTALIDADE POR CÂNCER COLORRETAL NO BRASIL

No Brasil, de maneira geral, a base de dados utilizada para estudos de mortalidade por câncer é o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) (SILVA et al., 2020). Mortalidade é definida como a razão entre o número de mortes causadas pelo evento de saúde em investigação e o número total daquela população sob risco deste evento em determinado período (HERNANDEZ; KIM, 2022), enquanto letalidade é a razão do número de mortes em relação aos casos acometidos por determinado agravo à saúde. Portanto, letalidade representa a gravidade da doença, podendo ser utilizado como um indicador de acesso ao serviço de saúde e de qualidade da assistência ofertada (GORDIS, 2004). Poucos estudos foram encontrados sobre tendência temporal de letalidade por câncer colorretal no mundo (AHMED; HOWEL; DEBRAH, 2014; BOS et al., 2019; GIESEN et al., 2019), nenhum no Brasil, o que poderia ser útil para avaliar a efetividade das novas intervenções terapêuticas.

SILVA et al. (2020), em uma série temporal entre 1978 e 2017, avaliaram mortalidade por câncer colorretal, entre outros tipos de câncer, nas cinco regiões do país, usando a base de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e como denominador a população censitária de acordo com o IBGE. Nesse estudo, encontraram uma tendência de aumento na mortalidade por câncer colorretal no Brasil, em homens entre 1990 e 2017, Mudança Percentual Anual (APC) de 2,111, com  $p < 0,001$ . E em mulheres houve queda entre 1980 e 1989 (APC: -0,831,  $p < 0,001$ ) e aumento entre 1989 e 2017 (APC: 1,293,  $p < 0,001$ ). Entretanto, houve alguns períodos de estabilidade nas regiões Sul, entre homens, e Sudeste e Centro-oeste, entre mulheres. Apenas nas capitais da região Sudeste, houve tendência de queda entre 2007 e 2017. DUTRA; PARREIRA; GUIMARÃES (2018) encontraram aumento da mortalidade em todas as regiões do Brasil para homens e mulheres entre 1996 e 2015, e não encontraram pontos de inflexão na análise por joinpoint em nenhuma região, mas encontraram maior APC para homens nas regiões Norte e Nordeste. GUERRA et al. (2017) avaliaram alterações na mortalidade entre 1990 e 2015 e encontraram taxas de mortalidade mais altas de câncer colorretal em homens e nos estados das regiões Sul e Sudeste, com aumento da mortalidade de 1990 para 2015 em homens no Brasil (+29,5%), sendo o maior

aumento verificado no Ceará. Em mulheres, houve estabilidade no Brasil e em todos os estados. OLIVEIRA; RÊGO (2016) avaliaram tendência temporal de mortalidade por câncer colorretal entre 1980 e 2013 e encontraram aumento da mortalidade nos últimos 15 anos em todas as faixas etárias estudadas e ambos os sexos. NEVES; MATTOS; KOIFMAN (2005) mostraram tendência de aumento da mortalidade câncer colorretal no período 1980 a 1997 apresentando diferenças regionais relevantes e entre as capitais brasileiras, com proporções mais elevadas nas regiões Sul e Sudeste. DOMINGUEZ; BIERRENBACH (2020) extraíram dados do Sistemas de Informações Hospitalares e do SIM entre 2012 e 2016 e encontraram tendência de aumento na morbidade e mortalidade por câncer colorretal em todas as regiões do Brasil, com mortalidade maior entre homens de 60 anos ou mais. As regiões Sul e Sudeste apresentaram maior tendência de aumento de hospitalizações.

## 2.5 ANÁLISE DE SOBREVIDA

Análise de sobrevida, ou análise de sobrevivência, é a estratégia analítica utilizada quando o desfecho de interesse é o tempo (t) até determinado evento, por exemplo, óbito. A análise de sobrevida tem a vantagem de considerar o tempo em risco de todos os indivíduos, mesmo dos que não atingem o desfecho ao fim do tempo de seguimento (CLARK et al., 2003), num mecanismo denominado censura.

O tempo é considerado um processo contínuo e considera o tempo em risco para ocorrência do evento em função das datas de entrada e saída de seguimento. Os tempos exatos de entrada e saída do estudo podem ser conhecidos ou aproximados, o que pode gerar truncamentos ou censuras. O caso mais utilizado nos estudos é o de dados incidentes, em que se conhece o tempo exato de início do risco (por exemplo, o início de tratamento) e a ocorrência de censura à direita, onde não se conhece a ocorrência do tempo final de seguimento em todos os indivíduos. No caso de ocorrência de evento, é utilizada a data do evento e, na censura (perda de seguimento ou sem ocorrência de evento ao fim do seguimento) é utilizada a data de último contato ou do fim de estudo (CARVALHO et al., 2005).

Existem diversas funções quando avaliamos a sobrevida, a mais avaliada é a função de sobrevivência, definida como: a probabilidade de um indivíduo sobreviver por mais do que um determinado tempo t (CARVALHO et al., 2005). Para o cálculo da função de sobrevivência, existem diversas abordagens, paramétricas ou não paramétricas.

Dentre as estratégias não paramétricas, o método de Kaplan-Meier é um dos métodos

utilizados para explorar a probabilidade de sobrevivência. Nesse método, as probabilidades de sobrevivência são calculadas em intervalos de tempo definidos pela ocorrência de eventos. O método ilustra as probabilidades de sobrevivência e o tempo de ocorrência em gráficos de curvas de sobrevida, em que se explora o comportamento da função de sobrevivência ao longo do tempo e obter medidas sumárias como a mediana. O método também permite construir as curvas estratificadas em categorias de variáveis qualitativas, o que permite comparar avaliar a tendência da sobrevida em diferentes grupos. Os estratos são comparados pelos testes de Log-rank ou Peto, este último dá maior peso às diferenças encontradas no início das curvas (CARVALHO et al., 2005).

Outro método comumente utilizado para a análise de sobrevivência é o modelo de regressão semi-paramétrico de Cox, que permite obter os *Hazard Ratios* (HR) brutos e ajustados e seus respectivos intervalos de confiança (CLARK et al., 2003). Esse modelo é formado por duas partes combinadas de forma multiplicativa, uma paramétrica (em função das variáveis,  $\beta_i$ ) e outra não-paramétrica (função do tempo,  $\lambda_0$ ). Por separar a parte paramétrica do tempo, o modelo supõe que os riscos ocorrem de forma proporcional no tempo  $t$  e, assim, as Razões de Risco ou HR são calculadas pela exponenciação dos coeficientes  $\beta_i$ , conforme a equação abaixo:

$$\lambda(t|\mathbf{x}) = \lambda_0(t)\exp(\mathbf{x}\beta)$$

O pressuposto de proporcionalidade é a avaliação mais importante de adequação de ajuste, avaliada pelos resíduos de Schoenfeld. Descritivamente, a proporcionalidade pode ser verificada pelo método de Kaplan-Meier. No ajuste do modelo de Cox é realizada por testes de hipóteses ( $p$ -valores  $< 0,05$  indicam fuga da proporcionalidade) e gráficos de dispersão, a fim de verificar a presença de correlação dos resíduos de Schoenfeld com o tempo (CARVALHO et al., 2005).

### 3 JUSTIFICATIVA

O câncer colorretal é o terceiro tipo de câncer mais incidente no Brasil e no mundo e o segundo mais letal. Sua incidência é crescente em países em desenvolvimento, assim como a mortalidade. Nos últimos anos houve avanços importantes no tratamento desses tumores e nas políticas de controle do câncer no Brasil. Avaliar a tendência temporal da letalidade por câncer colorretal é importante para a gestão de assistência em saúde pública. Nessa tese foram avaliados os casos da região Sudeste, região que detém a maior parte dos casos elegíveis (56%) do Registro Hospitalar de Câncer no período estudado e com maior incidência de câncer colorretal (28,62/100 mil para homens e 26,18/100 mil para mulheres) (INCA, 2019).

A literatura tem evidenciado que tumores que se situam no lado direito do cólon têm pior prognóstico em relação aos situados no lado esquerdo, mas ainda há controvérsias e resultados de estudos brasileiros não corroboram com esses dados. Como se trata de um estudo de uma grande coorte nacional, seus resultados poderão contribuir para elucidar essa questão.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a tendência temporal de letalidade e o efeito do sítio do tumor primário na sobrevida em um ano após o diagnóstico dos casos de adenocarcinoma colorretal matriculados em hospitais do Sudeste do Brasil, entre 2000 e 2018.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Descrever as características sociodemográficas e clínicas dos casos diagnosticados com adenocarcinoma colorretal matriculados em hospitais do Sudeste do Brasil, entre 2000 e 2018;
- Avaliar a tendência temporal de letalidade em um ano em portadores de adenocarcinoma colorretal matriculados em hospitais do Sudeste do Brasil, entre 2000 e 2018;
- Avaliar o efeito prognóstico do sítio do tumor primário na sobrevida em um ano de portadores de adenocarcinoma colorretal matriculados em hospitais do Sudeste do Brasil, entre 2000 e 2018.

## **5 MÉTODOS**

Essa tese foi desenvolvida em formato de dois artigos e os métodos estão descritos nos artigos na seção 7, Resultados.

## 6 ASPECTOS ÉTICOS

Esta tese analisou dados do Registro Hospitalar de Câncer, cuja base de dados é de domínio público, sem identificação nominal dos casos, disponível no *link* em <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/>.

Portanto, dispensa aprovação ética, conforme as resoluções do Conselho Nacional de Saúde, que regulamentam pesquisa com seres humanos no Brasil.

## 7 RESULTADOS

### 7.1 ARTIGO I – TENDÊNCIA TEMPORAL DA LETALIDADE EM UM ANO DO CÂNCER COLORRETAL NO SUDESTE DO BRASIL, 2000 A 2018

Esse artigo foi traduzido para o inglês e formatado para submissão à revista *Clinical colorectal cancer*

Isabele Avila Small<sup>1</sup>, Yara Hahr Marques Hökerberg<sup>2,3</sup>, Andreia Cristina de Melo<sup>1</sup>, Rodrigo Otavio de Castro Araujo<sup>1</sup>, Juliana Cunha e Silva Ominelli de Souza<sup>1</sup>, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Câncer

<sup>2</sup> Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz

<sup>3</sup> Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

Correspondência para: Isabele Avila Small. Rua André Cavalcanti, 37 - 5º andar anexo.

Centro, CEP: 20231-050, Rio de Janeiro, RJ. Telefone: (21)3207-6646.

E-mail: [isabelesmall@gmail.com](mailto:isabelesmall@gmail.com)

Financiamento: O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## RESUMO

**Introdução:** O câncer colorretal é o segundo tipo de câncer mais diagnosticado entre mulheres e terceiro entre os homens no mundo, excluindo câncer de pele não melanoma. Nas últimas décadas, estudos mostram queda na mortalidade em países desenvolvidos e aumento em países menos desenvolvidos. O presente estudo pretende avaliar a tendência temporal (2000-2018) da letalidade em um ano após o diagnóstico do câncer colorretal no Sudeste do Brasil, segundo estadiamento e idade, identificando possíveis mudanças na tendência.

**Métodos:** Estudo de série temporal para avaliação de tendência de letalidade após um ano do diagnóstico ou da primeira consulta oncológica, com base em uma coorte retrospectiva de casos diagnosticados com câncer colorretal notificados na base do Registro Hospitalar de Câncer do Brasil, de 2000 a 2018. Foi utilizada a regressão de *Joinpoint* para estimar os efeitos da tendência pela segmentação do período. Foram calculadas as mudanças percentuais anuais (APC) e a mudança percentual anual média (AAPC) para os grupos metastáticos idosos, metastáticos menores de 60 anos, não metastáticos idosos e não metastáticos menores de 60 anos.

**Resultados:** Houve uma redução na letalidade em 1 ano de 2000 a 2018 na região Sudeste do Brasil. Nos casos com 60 anos ou mais, foi observada uma redução média anual de 5,9%, entre 2004 e 2006, seguida de queda mais suave, estatisticamente significativa, de -2% (IC95% -2,5; -1,6) entre os casos com tumores metastáticos e de -8,9%, não significativa, entre 2004 e 2007, seguida de -2,3 (IC95% -3,5; -1,1) entre os não metastáticos. Nos menores de 60 anos, a tendência de queda nos casos metastáticos foi de -2,6 (IC95% -3,6; -1,6) até 2014 e de -4,1, não significativa, a partir de 2014 e nos casos não metastáticos, entre 2002 e 2018 APC de -3,9 (IC 95% -4,9; -2,8).

**Conclusão:** Em indivíduos que tiveram acesso a unidades de tratamento oncológico na região Sudeste do Brasil, houve uma redução na letalidade em 1 ano após o diagnóstico de câncer colorretal, entre 2000 e 2018. Essa redução ocorreu mais precocemente e com maior magnitude entre os menores de 60 anos.

**Palavras-chave:** Neoplasias colorretais, Registros hospitalares, Estudos de séries temporais, Letalidade, Idoso.

## **Introdução**

O câncer colorretal é um dos cânceres mais frequentes entre homens e mulheres no mundo devido ao consumo de carne vermelha e processada, obesidade, tabagismo, consumo excessivo de álcool e sedentarismo (BRAY et al., 2018; DEKKER et al., 2019). Nas últimas décadas, houve queda na mortalidade por câncer colorretal em países desenvolvidos, associada ao diagnóstico precoce e aos avanços no diagnóstico e tratamento. Em contrapartida, o aumento observado em países menos desenvolvidos na Ásia, África e América do Sul tem sido associado a falta de acesso ou limitação de recursos e infraestrutura para triagem e tratamento dos casos (ARAGHI et al., 2019; ALLEMANI et al., 2018).

Até meados da década de 1990, o tratamento era predominantemente cirúrgico e beneficiava somente os casos diagnosticados nos estádios iniciais. O único quimioterápico disponível para o tratamento de tumores localmente avançados e metastáticos era o fluorouracil, uma fluropirimidina (HANSEN et al., 1996). Nos anos 2000, a incorporação de novas drogas, como o irinotecano e a oxaliplatina além da evolução da fluropirimidina para uso oral e dos anticorpos monoclonais bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe, possibilitou o uso de esquemas terapêuticos que aumentaram o tempo mediano de sobrevida de nove para 24 meses para indivíduos com doença metastática (DOUILLARD et al., 2000; SALTZ et al., 2009). A quimioterapia neoadjuvante à cirurgia para tumores de reto e adjuvante para tumores de cólon também mostrou eficácia nos tumores localmente avançados (MEYERHARDT; MAYER, 2005). A partir da década de 1980, a radioterapia passou a fazer parte do tratamento do câncer colorretal localmente avançado, associada a quimioterapia, com vistas a reduzir o risco de recidiva (HÄFNER; DEBUS, 2016). Por outro lado, cirurgias minimamente invasivas e o aprimoramento das técnicas cirúrgicas têm sido associadas à redução do tempo de internação e complicações pós-operatórias, morbidade e aumento da sobrevida em curto e longo prazo (STORMARK et al., 2016; CERA; WEXNER, 2005; BAIK et al., 2009). ARCHAMPONG et al. (2012) mostraram, em uma metanálise, a experiência do cirurgião e a subespecialização como fatores de proteção para sobrevida e mortalidade cirúrgica.

Estudos mais recentes na Europa e Estados Unidos mostraram que a mortalidade precoce, em até um ano após o diagnóstico e/ou cirurgia, esteve diretamente associada ao estadiamento inicial, à idade avançada, à oferta e ao tipo de tratamento cirúrgico e/ou quimioterápico (AHMED; HOWEL; DEBRAH, 2014; BOS et al., 2019; GIESEN et al., 2019), com melhora importante nos últimos anos (KETELAERS et al., 2019; AHMED; HOWEL; DEBRAH, 2014; BOS et al., 2019). Bos et al. (2019) mostraram uma redução na mortalidade em um ano após a cirurgia, de 2008 a 2013, em pacientes diagnosticados com tumor localmente

avanzado, com valores mais elevados entre idosos. KETELAERS et al. (2019) mostraram uma melhora no prognóstico pós cirúrgico, particularmente em idosos. GIESEN et al. (2019) identificaram pior sobrevida em um ano nos pacientes diagnosticados com tumor localmente avanzado em hospitais com menor oferta de cirurgias, com prejuízo aos idosos, mas esta associação desapareceu após ajuste por idade, sexo, características e estágio do tumor e quimioterapia.

No Brasil, o maior país da América Latina, com grandes heterogeneidades regionais no acesso ao diagnóstico e tratamento (DA SILVA; O'DWYER; OSORIO-DE-CASTRO, 2019; KALIKS et al., 2017), o câncer colorretal é o segundo de tipo câncer mais diagnosticado em ambos os sexos, a maioria dos casos residem na região Sudeste (INCA, 2019). De 1980 a 2016, houve um aumento das taxas de mortalidade por câncer colorretal, mas em menores proporções nas regiões Sul e Sudeste, regiões de melhor nível de desenvolvimento socioeconômico (NEVES; MATTOS; KOIFMAN, 2005; BIGONI et al., 2019; OLIVEIRA; RÊGO, 2016).

A incorporação de novos agentes quimioterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) ocorreu de forma heterogênea no Brasil. O irinotecano foi incorporado em 2003 e a oxaliplatina em 2007 no Instituto Nacional de Câncer (INCA), órgão normatizador da política de assistência oncológica do país, localizado no Rio de Janeiro, região sudeste do País. conforme consta nos registros de padronização de medicamentos para câncer colorretal no INCA. Os anticorpos monoclonais ainda não foram incorporados ao SUS, sendo seu uso restrito aos participantes de ensaios clínicos e algumas exceções. Por outro lado, a regulamentação de Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia em 1998 e a formulação da Política Nacional de Atenção Oncológica em 2005, ampliaram o acesso ao diagnóstico e tratamento do câncer (GADELHA, 2019; DA SILVA et al., 2019), com aumento nas taxas de internação e redução no tempo de internação entre 1996 e 2008, particularmente nos idosos (TORRES; ALMEIDA; NETINHO, 2010).

O Registro Hospitalar de Câncer (RHC), cuja principal função é o monitoramento da assistência clínica prestada ao paciente, foi implantado em 1983 no Rio de Janeiro, e desde 2005 tornou-se obrigatório nos hospitais credenciados para assistência oncológica no SUS (GADELHA, 2019; INCA, 2010). Este registro oferece uma oportunidade de análise da efetividade destas ações, particularmente em casos metastáticos, cuja sobrevida mediana não ultrapassava um ano de vida até os anos 2000 (DOUILLARD et al., 2000). Assim, o presente estudo pretende avaliar a tendência temporal entre os anos 2000 e 2018 da letalidade em um ano após o diagnóstico do câncer colorretal, segundo estadiamento e idade, no Sudeste do

Brasil, identificando possíveis mudanças na tendência, potencialmente correlacionadas à ampliação da oferta de serviços e incorporação de novas opções terapêuticas para esta doença.

### **Métodos**

Estudo de série temporal para avaliação de tendência de letalidade, com base em uma coorte retrospectiva de casos diagnosticados com câncer colorretal notificados na base do RHC do Brasil de 2000 a 2018. As instituições que aderem ao RHC registram eletronicamente os pacientes diagnosticados com câncer e estes dados são enviados periodicamente ao INCA, por meio de um módulo integrador, que consolida e disponibiliza estas informações após um controle de qualidade. A base de dados, de livre acesso no sítio eletrônico do Instituto Nacional do Câncer (INCA), foi acessada em março de 2021.

#### População do estudo e variáveis

Foram selecionados os casos analíticos, considerados válidos para análises, com diagnóstico de câncer de cólon, de junção retossigmoide ou de reto (respectivamente, códigos C18, C19 e C20 da 10ª revisão da classificação internacional de doença CID10), do tipo histológico adenocarcinoma invasor (códigos M8140/3, M8144/3, M8210/3, M8211/3, M8220/3, M8221/3, M8260/3, M8261/3, M8262/3, M8263/3, M8480/3, M8481/3, M8490/3 da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia CID-O-3ª edição), com idade ao diagnóstico entre 18 e 100 anos. Foram excluídos os casos para os quais não havia informação para sexo ou estadiamento e os que possuíam mais de um tumor primário.

A variável desfecho foi o óbito no primeiro ano após a data do diagnóstico ou, alternativamente, após a data da primeira consulta. Para criar essa variável foi calculado o intervalo de tempo entre a data do diagnóstico e a data do óbito. Os óbitos ocorridos dentro do intervalo de um ano foram considerados como óbitos e os ocorridos após um ano, assim como os casos cujas datas de óbito não foram preenchidas foram considerados vivos. A letalidade foi calculada pela razão entre o número de óbitos no primeiro ano e o número de casos registrados. As variáveis preditoras analisadas foram: Faixa etária (<60 anos *versus* ≥60 anos - idoso), sexo, escolaridade (até fundamental completo *versus* ensino médio ou mais), sítio do tumor primário (colon, reto ou junção retossigmoide), estadiamento (IV - metastático *versus* I a III - não metastático), primeiro tratamento (cirurgia; quimioterapia; radioterapia; quimioterapia e radioterapia; quimioterapia, radioterapia e cirurgia; e outros) e tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento (<60 dias *versus* ≥60 dias).

#### Análises estatísticas

Inicialmente, foram descritas as características sociodemográficas e clínicas de toda a amostra

região Sudeste do Brasil, em três períodos de tempo e no tempo total. Um gráfico de linhas (suavizadas) foi plotado para ilustrar a tendência temporal de letalidade para o Brasil e para cada região do Brasil.

Para avaliar a tendência temporal da letalidade no primeiro ano após o diagnóstico, a variável resposta foi o número de óbitos no primeiro ano de doença e foi calculada para cada ano (2000 a 2018). Para estimar as razões de letalidade em um ano (RL) e seus respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%), foi utilizado um modelo linear generalizado com distribuição de *quasipoisson* para cada grupo de estadiamento e faixa etária, utilizando como variável explicativa o ano do diagnóstico. O número de casos registrados foi incluído como *offset*, a fim de modelar a variável letalidade no 1º ano de doença. Com base nesses modelos, a regressão de *Joinpoint* estimou os efeitos da tendência pela segmentação do período, a fim de identificar períodos (anos) de mudança na tendência da letalidade em um ano. Os valores observados e preditos foram combinados em um gráfico de linha e as mudanças percentuais anuais (*annual percentage changes - APC*), obtidos nos segmentos estimados pelo modelo de *Joinpoint*, e respectivos IC 95% foram apresentados em uma tabela. O APC é interpretado como a mudança percentual na taxa anual considerado o segmento avaliado. Foi fornecida também a mudança percentual anual média (*average annual percentage changes - AAPC*), uma medida global de todo o período analisado, definido pela média ponderada dos APC (o peso considera a quantidade de anos de cada segmento). As análises foram realizadas no pacote '*segmented*' do *software R* versão 4.0.2 (R CORE TEAM, 2020).

## **Resultados**

Dentre os 256.983 casos cadastrados nos RHCs como câncer de cólon, reto ou junção retossigmóide, com data de primeira consulta entre 01 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2018, 170.907 foram elegíveis para o estudo, dos quais 123.024 (72%) tinham informação completa para estadiamento, sexo e com idade entre 18 e 100 anos. O risco de óbito nestes participantes foi semelhante ao dos casos sem estadiamento. Na amostra final, 76.768 (62.4%) foram registrados na região Sudeste, conforme fluxograma apresentado na figura 1. A média de idade ao diagnóstico no período total do estudo foi de 61,5 ( $\pm 13,2$ ) anos e com distribuição semelhante entre os sexos. A maioria dos casos foi registrada na última década, tinha baixa escolaridade (n=40.482, 52,7%, 71,5% dos casos válidos), era casada ou vivia em união estável (n=12.204, 15,9%, 61,4% dos casos válidos) (Tabela 1). No período analisado, 26,8% dos casos (n=20.562) tinham tumores metastáticos, variando de 25,3% entre 2000 e 2006 a 27,9% entre 2013 e 2018. O início do tratamento ocorreu em até 60 dias em 61,9% dos casos

(n=47.543), mas esta proporção vem diminuindo ao longo dos anos (Tabela 2).

Tendência temporal na região Sudeste (Figura 2 e Tabela 3).

Entre os casos diagnosticados com tumores metastáticos, a letalidade no início do período superava 45%, chegando a menos de 30% ao fim do período entre os menores de 60 anos. Nesse grupo foi observada uma redução anual de 2,6%, significativa, até 2014 (IC95%: -3,6; -1,6), após 2014, a redução foi de -4%, porém não estatisticamente significativa. Calculando a média ponderada dos APC (APCC) de todo o período, a redução foi de -3% (IC95%: -4,2 ; -1,7). Os idosos com tumores metastáticos apresentaram um aumento significativo da letalidade entre 2000 e 2004 de 5,3% (IC95%: 1,1; 9,7) seguido de redução de 5,9% na letalidade em um ano entre 2004 e 2006, porém não estatisticamente significativa, essa redução foi menor após 2006, 2% (IC95%: -2,5; -1,6), estatisticamente significativa. A APCC entre 2004 e 2018, período de queda, foi de - 2,8% (IC95%: -2,9 ; -2,7). APCC do período total foi de -0.6% (IC95% -2,1; 0,9).

Entre os casos com tumores não metastáticos, a letalidade inicial no grupo de menores de 60 anos era em torno de 10%. Entre 2000 e 2002 foi observado um aumento de 2,1%, não significativo, seguido de redução neste indicador de -3,9% (IC95%: -4,9; -2,8) até 2018, a AAPC do período total foi de -2,9% (IC95%: -5,6; -0,2). No grupo de idosos foi observado um aumento de 4,7%, não significativo, até 2004, seguido de uma queda alta (-8,9%), porém não significativa, até 2007. Entre 2007 e 2018 foi observada uma redução significativa, de 2,3% (IC95%: -3,5; -1,1). Para esse grupo, a AAPC do período de queda, 2004 a 2018, foi de -4% (IC95%: -4,4; -3,6) e do período total foi de 1,4% (IC95%: -4,9; 2,3).

Figura 1 – Fluxograma de seleção de participantes

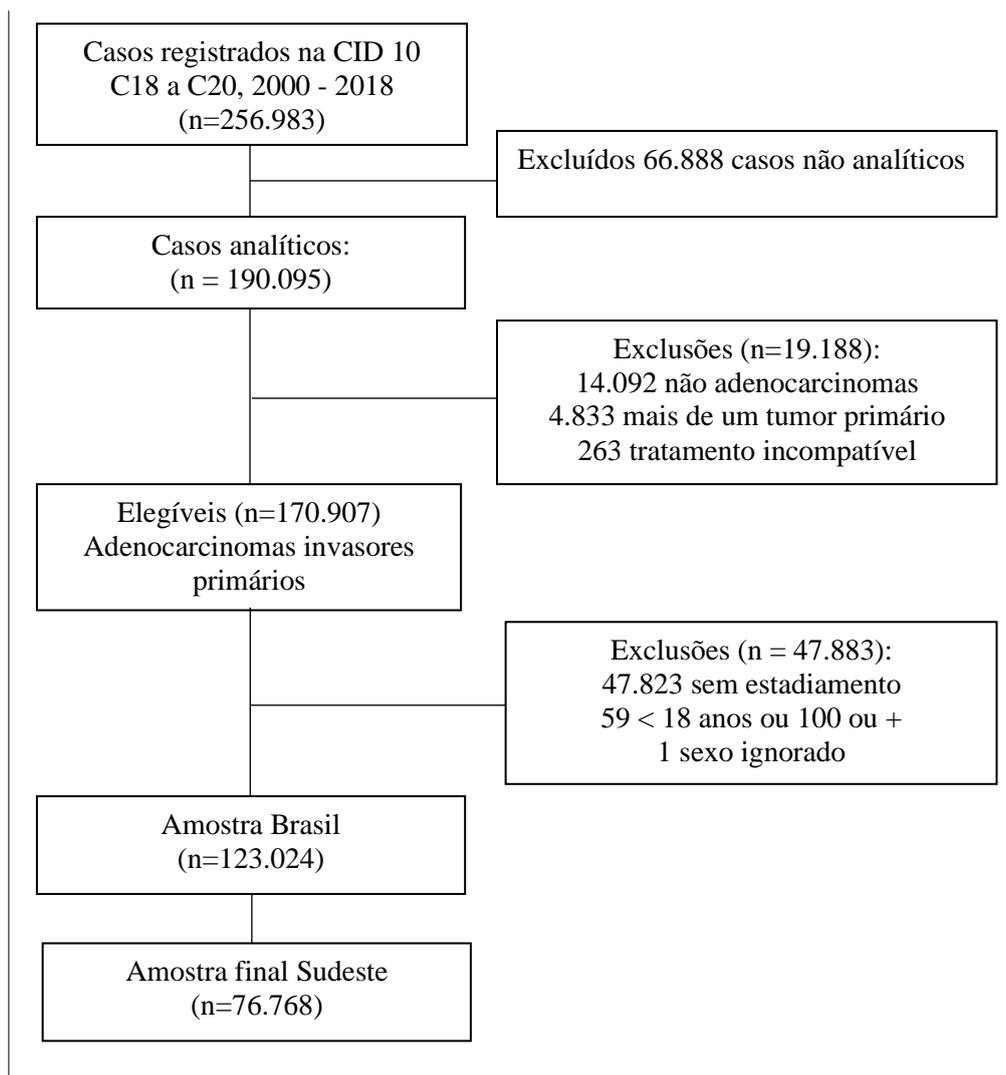


Tabela 1. Características sociodemográficas dos casos elegíveis de câncer colorretal matriculados no Registro Hospitalar de Câncer, Região Sudeste, Brasil, 2000-2018 (n=76.768)

Características	2000 - 2006 n (%)	2007 - 2012 n (%)	2013 - 2018 n (%)	Total n (%)
Amostra*	16648(21,7)	26652(34,7)	33468(43,6)	76768
Idade - Média (DP)	60,7(13,9)	61,3(13,3)	62,1(12,8)	61,5(13,2)
Faixas etárias				
<60 anos	7337(44,1)	11669(43,8)	13617(40,7)	32623(42,5)
≥60 anos	9311(55,9)	14983(56,2)	19851(59,3)	44145(57,5)
Sexo				
Masculino	8285(49,8)	13406(50,3)	17317(51,7)	39008(50,8)
Feminino	8363(50,2)	13246(49,7)	16151(48,3)	37760(49,2)
Raça/cor				
Branca	1900(11,4)	3653(13,7)	5186(15,5)	10739(14,0)
Parda	699(4,2)	2032(7,6)	4060(12,1)	6791(8,8)
Preto	212(1,3)	436(1,6)	622(1,9)	1270(1,7)
Amarelo	10(0,1)	86(0,3)	62(0,2)	158(0,2)
Indígena	4(0,0)	9(0,0)	8(0,0)	21(0,0)
Não relatado	13823(83,0)	20436(76,7)	23530(70,3)	57789(75,3)
Escolaridade				
Ensino médio ou mais	2627(15,8)	5189(19,5)	8320(24,9)	16136(21,0)
Fundamental ou menos	8366(50,3)	13454(50,5)	18662(55,8)	40482(52,7)
Não informado	5655(34,0)	8009(30,1)	6486(19,4)	20150(26,2)
Estado civil				
Casado/Acompanhado	1882(11,3)	4051(15,2)	6271(18,7)	12204(15,9)
Solteiro/Viúvo/Divorciado	1142(6,9)	2440(9,2)	4082(12,2)	7664(10,0)
Não informado	13624(81,8)	20161(75,6)	23115(69,1)	56900(74,1)

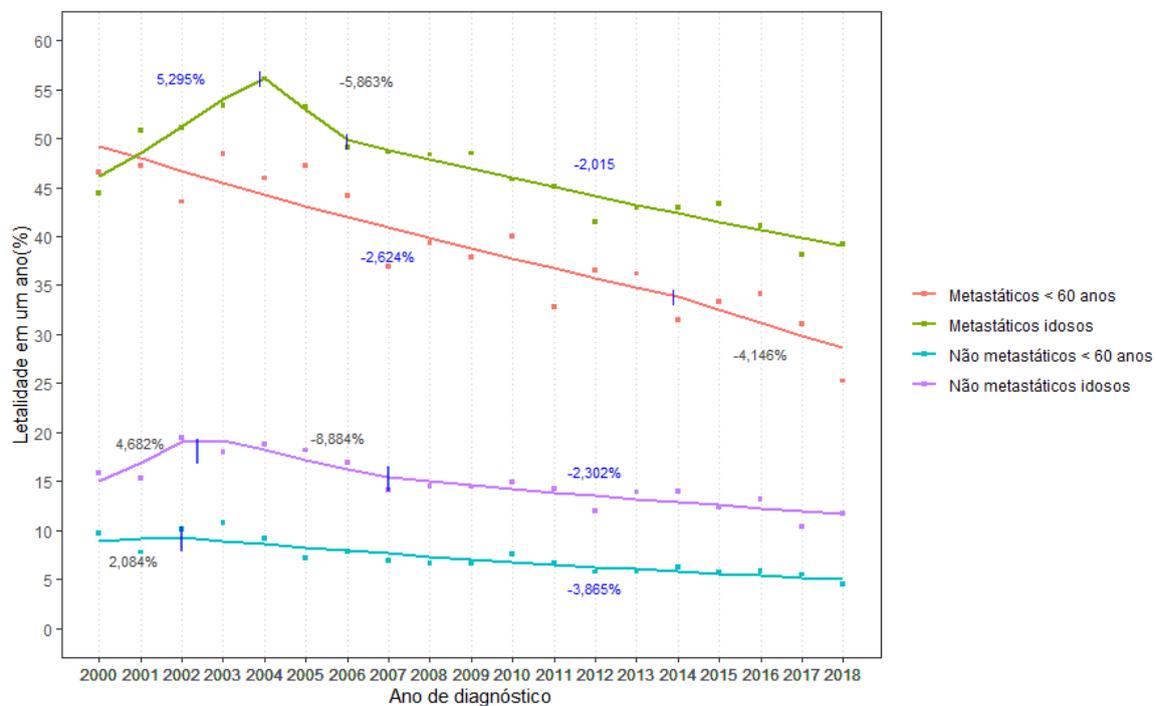
DP: Desvio padrão. \*Percentual na linha.

Tabela 2. Características clínicas dos casos elegíveis de câncer colorretal matriculados no Registro Hospitalar de Câncer, Região Sudeste, Brasil, 2000-2018 (n=76.768)

Características	2000 - 2006 N (%)	2007 - 2012 N (%)	2013 - 2018 N (%)	Total
Amostra*	16648(21,7)	26652(34,7)	33468(43,6)	76768
Estadio				
I	2071(12,4)	3257(12,2)	3712(11,1)	9040(11,8)
II	5136(30,9)	8034(30,1)	9418(28,1)	22588(29,4)
III	5224(31,4)	8364(31,4)	10990(32,8)	24578(32,0)
IV	4217(25,3)	6997(26,3)	9348(27,9)	20562(26,8)
Sítio do tumor				
Cólon	8713(52,3)	13798(51,8)	17863(53,4)	40374(52,6)
Junção retossigmoide	1086(6,5)	1888(7,1)	2816(8,4)	5790(7,5)
Reto	6849(41,1)	10966(41,1)	12789(38,2)	30604(39,9)
Tempo até o tratamento				
≤60 dias	12511(75,2)	16912(63,5)	18120(54,1)	47543(61,9)
>60 dias	3403(20,4)	8782(33,0)	14089(42,1)	26274(34,2)
Não informado	734(4,4)	958(3,6)	1259(3,8)	2951(3,8)
Tratamento inicial				
Cirurgia somente	4274(25,7)	6633(24,9)	8547(25,5)	19454(25,3)
Cirurgia + QT	4873(29,3)	8148(30,6)	9749(29,1)	22770(29,7)
Cirurgia + RT	364(2,2)	318(1,2)	284(0,8)	966(1,3)
Cirurgia + QT + RT	2527(15,2)	4012(15,1)	3923(11,7)	10462(13,6)
QT + RT	1291(7,8)	2254(8,5)	2746(8,2)	6291(8,2)
QT	2007(12,1)	3540(13,3)	5518(16,5)	11065(14,4)
RT	514(3,1)	606(2,3)	916(2,7)	2036(2,7)
Nenhum	717(4,3)	944(3,5)	1352(4,0)	3013(3,9)
Não informado	81(0,5)	197(0,7)	433(1,3)	711(0,9)
Óbito em um ano				
Não	12859(77,2)	21598(81,0)	27599(82,5)	62056(80,8)
Sim	3789(22,8)	5054(19,0)	5869(17,5)	14712(19,2)

QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia. \*Percentual na linha.

Figura 2. Tendência temporal, mudanças percentuais anuais (APC). Letalidade em um ano, câncer colorretal, Região Sudeste (76.768 casos), Brasil, 2000-2018.



Linhas: valores estimados, pontos: valores observados

Números em azul: Tendência estatisticamente significativa; Traços azuis: Pontos de corte,

Idosos:  $\geq 60$  anos; Metastáticos = Estadio IV; Não metastáticos = Estádios I a III

Tabela 3. Tendência temporal, mudanças percentuais anuais (APC) e mudança percentual anual média (AAPC). Letalidade em um ano, câncer colorretal, Região Sudeste (76.768 cases), Brasil, 2000-2018

Estadio	Idade	Tendência	APC (IC95%)
		<b>2000-2004</b>	<b>5,295 (1,082; 9,684)</b>
Metastáticos	Idosos	2004-2006 <sup>1</sup>	-5,863 (-14,710; 3,901)
		<b>2006-2018<sup>1</sup></b>	<b>-2,015 (-2,458; -1,569)</b>
	< 60 anos	<b>2000-2014</b>	<b>-2,624 (-3,634; -1,604)</b>
		2014-2018	-4,146 (-8,304; 0,200)
Não metastáticos	Idosos	2000-2004	4,682 (-1,656; 11,43)
		2004-2007 <sup>2</sup>	-8,884 (-27,04; 13,79)
		<b>2007-2018<sup>2</sup></b>	<b>-2,302 (-3,519; -1,07)</b>
	< 60 anos	2000-2002	2,084 (-13,55; 20,55)
<b>2002-2018</b>		<b>-3,865 (-4,907; -2,811)</b>	

APC: Mudanças percentuais anuais, AAPC: Mudança percentual anual média, IC= Intervalo de confiança.

Idosos: ≥ 60 anos, Metastáticos = Estadio IV, Não metastáticos = Estádios I a III

Números em negrito: Tendência estatisticamente significativa

AAPC entre os períodos com tendência de queda:

<sup>1</sup>AAPC 2004 - 2018: -2,812 (95% IC: -2,937; -2,686)

<sup>2</sup>AAPC 2004 - 2018: -3,997 (95% IC: -4,358 ; -3,635)

## Discussão

Nesta amostra de pacientes registrados no RHC, entre 2000 e 2018, com adenocarcinoma primário de cólon, reto ou junção retossigmoide, foi observada uma tendência de redução na letalidade após um ano do diagnóstico ou da primeira consulta oncológica na região Sudeste do Brasil. As mudanças percentuais anuais (APC) foram de maior magnitude e mais precoces entre os menores de 60 anos (-2,6% nos casos metastáticos de 2000 a 2014 e -3,9 nos casos não metastáticos de 2002 a 2018).

A região Sudeste é a mais populosa, de maior densidade demográfica e a região com a maior incidência padronizada de câncer colorretal do país (INCA, 2019), detendo 62% dos casos de adenocarcinoma colorretal do RHC. Por ser a região mais desenvolvida, é a região com melhor acesso às instituições especializadas ao tratamento de câncer (DA SILVA; O'DWYER; OSORIO-DE-CASTRO, 2019). Essa tendência de queda da letalidade na região Sudeste ocorre apesar dos dados mostrarem que a proporção de casos com início do tratamento em até 60 dias está diminuindo ao longo dos anos. Entre 2013, quando a lei dos 60 dias entrou em vigor, e 2018, apenas 54% da amostra estudada teve seu tratamento iniciado em menos de 60 dias após o diagnóstico.

Entre os idosos, diagnosticados com tumores metastáticos ou não, foi observada uma tendência de crescimento da letalidade até 2004, seguida de queda acentuada por um curto período. Após 2006, a letalidade continuou caindo de forma mais suave para os dois grupos, em torno de 2%, estatisticamente significativa. Avaliando os AAPC de 2004 a 2018, foi observada uma queda estatisticamente significativa de 3% entre os idosos com tumores metastáticos e de 4% entre os idosos sem metástases ao diagnóstico. Como o tratamento oncológico é em geral tóxico podendo causar eventos adversos graves e até óbito, os especialistas podem ser mais conservadores na prescrição de tratamento oncológico para idosos, evitando quimioterapia ou reduzindo doses, reduzindo a exposição à radioterapia ou realizando cirurgias menos radicais do que o necessário para o tratamento (KIM, 2015). Entretanto, subtratar pacientes com diagnóstico de câncer colorretal pode originar complicações sérias e dolorosas como sangramento, obstrução e perfuração intestinal (OMMUNDSEN et al., 2014). Além disso, a escolha do tratamento do idoso deve ser feita por meio de uma avaliação geriátrica ampla e não com base na idade cronológica apenas. Essa avaliação possibilita a identificação dos idosos hígidos, que podem ser tratados com intenção curativa quando aplicável, enquanto os frágeis, paliativa (KRISTJANSSON et al., 2010). Estudos mostrando redução do risco de morte em idosos com uso de quimioterápicos (IWASHYNA; LAMONT, 2002) e a incorporação de novos fármacos no SUS podem ter

levado a tratamentos mais radicais corroborando para a queda da letalidade a partir de 2004. Entretanto, é possível que a presença de comorbidades ou a própria senescência tenham sido critérios adotados para a não realização de cirurgia em idosos nos estágios mais precoces da doença. No fim do período, apesar da redução da letalidade, as magnitudes continuam acima das observadas entre os casos menores de 60 anos.

Entre os menores de 60 anos, para os casos com tumores metastáticos o decréscimo na letalidade foi observado durante todo o período com APC de -3%, significativo. Para os casos não metastáticos ao diagnóstico, foi observada uma elevação não significativa até 2002, seguida de queda significativa de -4% até o fim do período, com APC do período total de -3%. A queda da letalidade nos menores de 60 anos (tanto para tumores metastáticos como não metastáticos) acontece alguns anos antes que a queda nos idosos, o que pode ser explicado, pela premissa de que os tratamentos novos são aplicados nos mais jovens e só depois que estão mais consolidados são utilizados em idosos (IWASHYNA; LAMONT, 2002).

No nosso estudo, houve uma perda grande de casos por ausência de dados de estadiamento, entretanto, em análise de consistência prévia, observamos que a letalidade entre os casos sem estadiamento foi semelhante à letalidade encontrada nos casos elegíveis. Optamos por limitar o estudo a um ano de seguimento, utilizando a variável óbito no primeiro ano, com vistas a minimizar a provável subnotificação de óbito após esse período e não há nada que nos faça crer que a subnotificação tenha aumentado ao longo do tempo para justificar a queda na letalidade. Pelo contrário, podemos observar que houve um aumento no registro de casos no período estudado, com queda no número de dados faltantes, o que sugere melhora da qualidade da informação. Embora o período de seguimento seja curto, o óbito é um desfecho concreto e nos permite avaliar a qualidade da assistência dos que tiveram acesso ao diagnóstico e tratamento.

As informações disponíveis no RHC não permitem avaliar detalhadamente a efetividade das novas modalidades terapêuticas oncológicas e sua implementação no Brasil, limitando este estudo a um desenho descritivo, portanto não foi possível estabelecer uma relação causa-efeito. Utilizamos a técnica de regressão de Joinpoint para obter os pontos de corte e mudanças percentuais anuais e não há nada que nos faça supor que a tendência observada possa ser fruto de viés de aferição ou de seleção, uma vez que a notificação de casos aumentou no período, os dados foram coletados de forma padronizada por registradores treinados para essa função e as perdas de informação não estão associadas ao desfecho. Utilizamos para o estudo uma grande amostra que nos permitiu agregar os dados, estratificando pelas variáveis de interesse.

**Conclusão**

Houve queda significativa da letalidade em câncer colorretal no Sudeste do Brasil nas duas últimas décadas, provavelmente devido à implementação de novos fármacos e novas modalidades de tratamento. Essa queda ocorreu mais precocemente e em maior magnitude entre os casos menores de 60 anos.

## Bibliografia

AHMED, S.; HOWEL, D.; DEBRAH, S. The influence of age on the outcome of treatment of elderly patients with colorectal cancer. **Journal of Geriatric Oncology**, v. 5, n. 2, p. 133–140, 1 abr. 2014.

ALLEMANI, C. et al. Global surveillance of trends in cancer survival: analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers during 2000–2014 from 322 population-based registries in 71 countries (CONCORD-3). **Lancet (London, England)**, v. 391, n. 10125, p. 1023–1075, 17 mar. 2018.

ARAGHI, M. et al. Global trends in colorectal cancer mortality: projections to the year 2035. **International Journal of Cancer**, v. 144, n. 12, p. 2992–3000, 2019.

ARCHAMPONG, D. et al. Workload and surgeon's specialty for outcome after colorectal cancer surgery. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2012.

BAIK, S. H. et al. Robotic Versus Laparoscopic Low Anterior Resection of Rectal Cancer: Short-Term Outcome of a Prospective Comparative Study. **Annals of Surgical Oncology**, v. 16, n. 6, p. 1480–1487, jun. 2009.

BIGONI, A. et al. Describing mortality trends for major cancer sites in 133 intermediate regions of Brazil and an ecological study of its causes. **BMC Cancer**, v. 19, 11 out. 2019.

BOS, A. C. R. K. et al. Postoperative mortality in elderly patients with colorectal cancer: The impact of age, time-trends and competing risks of dying. **European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology**, v. 45, n. 9, p. 1575–1583, set. 2019.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

CERA, S. M.; WEXNER, S. D. Minimally Invasive Treatment of Colon Cancer: **The Cancer Journal**, v. 11, n. 1, p. 26–35, jan. 2005.

DA SILVA, M. J. S.; O'DWYER, G.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Cancer care in Brazil: structure and geographical distribution. **BMC Cancer**, v. 19, n. 1, dez. 2019.

DEKKER, E. et al. Colorectal cancer. **The Lancet**, v. 394, n. 10207, p. 1467–1480, out. 2019.

DOUILLARD, J. Y. et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. **Lancet (London, England)**, v. 355, n. 9209, p. 1041–1047, 25 mar. 2000.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil** – Rio de Janeiro : INCA, 2019.

GADELHA, M. A Assistência Oncológica e os 30 Anos do Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, p. 237–245, 30 jan. 2019.

GIESEN, L. J. X. et al. Inter-hospital variation in resection rates of colon cancer in the Netherlands: A nationwide study. **European Journal of Surgical Oncology: The Journal of**

**the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology**, v. 45, n. 10, p. 1882–1886, out. 2019.

HÄFNER, M. F.; DEBUS, J. Radiotherapy for Colorectal Cancer: Current Standards and Future Perspectives. **Visceral Medicine**, v. 32, n. 3, p. 172–177, jun. 2016.

HANSEN, R. M. et al. Phase III study of bolus versus infusion fluorouracil with or without cisplatin in advanced colorectal cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 88, n. 10, p. 668–674, 15 maio 1996.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. **Registros hospitalares de câncer: planejamento e gestão**. - Rio de Janeiro: INCA, 2010.

IWASHYNA, T. J.; LAMONT, E. B. Effectiveness of Adjuvant Fluorouracil in Clinical Practice: A Population-Based Cohort Study of Elderly Patients With Stage III Colon Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 20, n. 19, p. 3992–3998, 1 out. 2002.

KALIKS, R. A. et al. Differences in systemic cancer treatment in Brazil: my Public Health System is different from your Public Health System. **Brazilian Journal of Oncology**, v. 13, n. 44, p. 1–12, 2017.

KETELAERS, S. H. J. et al. Significant improvement in postoperative and 1-year mortality after colorectal cancer surgery in recent years. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 45, n. 11, p. 2052–2058, 1 nov. 2019.

KIM, J. H. Chemotherapy for colorectal cancer in the elderly. **World Journal of Gastroenterology : WJG**, v. 21, n. 17, p. 5158–5166, 7 maio 2015.

KRISTJANSSON, S. R. et al. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: A prospective observational cohort study. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 76, n. 3, p. 208–217, dez. 2010.

MEYERHARDT, J. A.; MAYER, R. J. Systemic Therapy for Colorectal Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 5, p. 476–487, 3 fev. 2005.

NEVES, F. J. DAS; MATTOS, I. E.; KOIFMAN, R. J. Mortalidade por câncer de cólon e reto nas capitais brasileiras no período 1980-1997. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 42, n. 1, p. 63–70, mar. 2005.

OLIVEIRA, R. C.; RÊGO, M. A. V. Mortality risk of colorectal cancer on Brazil from 1980 to 2013. **Arquivos De Gastroenterologia**, v. 53, n. 2, p. 76–83, jun. 2016.

OMMUNDSEN, N. et al. Frailty is an independent predictor of survival in older patients with colorectal cancer. **The oncologist**, v. 19, n. 12, p. 1268–1275, 2014.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2020.

SALTZ, L. B. et al. **Irinotecan plus Fluorouracil and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer**. research-article. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200009283431302>>. Acesso em: 7 jun. 2021.

STORMARK, K. et al. Nationwide implementation of laparoscopic surgery for colon cancer: short-term outcomes and long-term survival in a population-based cohort. **Surgical Endoscopy**, v. 30, n. 11, p. 4853–4864, 1 nov. 2016.

TORRES, U. DOS S.; ALMEIDA, T. E. P. DE; NETINHO, J. G. Increasing hospital admission rates and economic burden for colorectal cancer in Brazil, 1996-2008. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 28, p. 244–248, out. 2010.

## 7.2 ARTIGO II – LATERALIDADE DO CÂNCER COLORRETAL COMO FATOR PROGNÓSTICO PARA SOBREVIVÊNCIA EM UM ANO EM REGISTROS DE BASE HOSPITALAR DO SUDESTE BRASILEIRO

O presente artigo foi traduzido para o inglês e o texto formatado para submissão à revista *Clinical colorectal cancer*

Isabele Avila Small<sup>1</sup>, Yara Hahr Marques Hökerberg<sup>2,3</sup>, Andreia Cristina de Melo<sup>1</sup>, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico, Instituto Nacional de Câncer

<sup>2</sup> Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz

<sup>3</sup> Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

Correspondência para: Isabele Avila Small. Rua André Cavalcanti, 37 - 5º andar anexo.

Centro, CEP: 20231-050, Rio de Janeiro, RJ. Telefone: (21)3207-6646.

E-mail: [isabelesmall@gmail.com](mailto:isabelesmall@gmail.com)

Financiamento: O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## RESUMO

**Introdução:** A lateralidade do cólon vem sendo apontada como um fator de prognóstico, apesar do tema ser controverso na literatura.

**Métodos:** Estudo de coorte retrospectiva de casos maiores de 18 anos diagnosticados com adenocarcinoma colorretal invasor notificados na base do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) da região Sudeste do Brasil de 2000 a 2018. Um modelo semiparamétrico de Cox para o desfecho óbito em um ano foi utilizado para estimar os Hazard Ratios (HR) e respectivos intervalos de confiança (IC95%) para cólon esquerdo e reto, ajustados por variáveis de confundimento definidas com auxílio de um gráfico acíclico direcionado (DAG).

**Resultados:** Foram considerados elegíveis para o estudo 76.397 casos. No primeiro ano após o diagnóstico, foram registrados 14.662 óbitos (19,2%). Em comparação aos tumores primários de cólon direito, os tumores de cólon esquerdo apresentaram HR ajustado: 0,76 (IC 95% 0,73 - 0,81) e os tumores de reto, HR ajustado: 0,91 (IC 95% 0,87 - 0,95).

**Conclusão:** Os resultados do presente estudo mostram que a localização do tumor primário do câncer colorretal é um fator de prognóstico importante para sobrevida em um ano, com um efeito diferenciado, principalmente entre cólon direito e esquerdo, independente do estadiamento, idade, sexo, tipo histológico e tempo até o tratamento.

**Palavras-chave:** Neoplasias colorretais, Registros hospitalares, Sobrevida, Neoplasias por localização.

## Introdução

O câncer colorretal, terceira neoplasia mais incidente no Brasil e no mundo, é comumente referido como uma doença única (SUNG et al., 2021), porém tumores de cólon e reto possuem diferenças em fatores de risco, tratamento e prognóstico (TAMAS et al., 2015). Por exemplo, no tratamento de tumores localmente avançados (estádio III), os tumores de reto têm indicação de quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes (anterior à cirurgia), enquanto os de cólon não se beneficiam da neoadjuvância e recebem tratamento adjuvante (após a cirurgia) (BOSSET et al., 2006) (GRAHAM; CASSIDY, 2012). LARSSON; WOLK (2006), em uma metanálise, encontraram associação com consumo de carne mais forte para câncer de cólon que câncer de reto. BUCHWALD et al. (2018) sugerem que tumores de reto têm melhor prognóstico que tumores de cólon. VAN DER SIJP et al. (2016) mostraram que pacientes com tumores de cólon tem mortalidade em curto prazo mais alta comparada aos pacientes com tumores de reto, devido a complicações mais graves.

Recentemente, a lateralidade do cólon vem sendo apontada como um fator de prognóstico, apesar do tema ser controverso na literatura. Em uma metanálise com 66 estudos, PETRELLI et al. (2017), mostraram uma redução no risco de óbito em 5 anos para tumores localizados no cólon esquerdo (ângulo esplênico, cólon descendente e cólon sigmoide e junção retossigmóide) em comparação aos localizados no cólon direito (ceco, cólon ascendente, ângulo hepático e cólon transversal) (HR 0,82; IC 95% 0,79-0,84). Porém, outros estudos mostram resultados diferentes, KLOSE et al. (2021) não encontraram diferença entre os lados, em uma coorte de tumores colorretais esporádicos, estágio I a III, após pareamento por escore de propensão, e ao analisar os estádios separadamente, verificaram que os tumores do lado direito apresentaram melhor prognóstico que os do lado esquerdo em pacientes estágio II. Autores que analisaram a base de dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)*, coorte de base populacional americana, também encontraram resultados que não corroboram com a metanálise: WARSCHKOW et al. (2016) avaliaram tumores ressecados estádios I a III, encontrando melhor sobrevida para tumores do cólon direito estádios I e II. ULANJA et al. (2019) encontraram sobrevida superior para o cólon direito somente para o estágio II e o oposto para os outros estádios. ZHAO et al. (2020), em uma análise restrita a portadores de carcinoma de células em anel de sinete, verificaram melhor sobrevida em cinco anos para tumores do cólon direito em comparação aos do cólon esquerdo, independente do estágio.

Os tumores do cólon direito tendem a ser diploides, ter tipo histológico mucinoso, alta instabilidade de microssatélites e mutação de *BRAF*, enquanto os tumores do lado esquerdo

são aneuploides, têm alta instabilidade cromossômica, maior frequência de lesões infiltrantes, com presença de sintomas obstrutivos, e tendem a ser derivados de pólipos, podendo ser diagnosticados mais precocemente (DEKKER et al., 2019; BARAN et al., 2018; LEE; MENTER; KOPETZ, 2017). Essas distintas características podem ser explicadas pela embriologia, o cólon direito é derivado do intestino médio, enquanto o cólon esquerdo e reto, do intestino posterior (DEKKER et al., 2019; BARAN et al., 2018). Mas o motivo da diferença em relação ao prognóstico ainda não está esclarecido, a maior frequência de idosos e estádios mais avançados em tumores do lado direito parece contribuir para o pior prognóstico nesse sítio (BARAN et al., 2018; WEISS et al., 2011). O tipo histológico em anel de sinete, um subtipo raro e mais agressivo, está mais presente entre os tumores do cólon direito (ZHU et al., 2021). Por outro lado, estudos sugerem que as alterações moleculares são as principais causas (SALEM et al., 2017; HUANG et al., 2021). O lado direito tem sido associado à resistência a inibidores de receptor de fator de crescimento epidérmico (anticorpos anti-EGFR) em tumores metastáticos sem mutações nos genes *RAS/BRAF* (PEETERS et al., 2018), limitando o seu uso para tumores metastáticos de cólon esquerdo (YIN et al., 2021). Já os tumores metastáticos do cólon direito respondem melhor ao uso de agentes antiangiogênicos (YOSHINO et al., 2019).

No Brasil, há poucos estudos, e com amostras pequenas, avaliando a localização do tumor primário no câncer colorretal como fator de prognóstico. BUSTAMANTE-LOPEZ et al. (2019), em uma coorte de pacientes com tumores de cólon operados com intenção curativa, não encontraram diferença estatisticamente significativa para lateralidade na sobrevida em cinco anos quando ajustada pelo estadiamento. ARAUJO et al. (2021), analisaram uma coorte hospitalar de pacientes com tumores colorretais estágio II e critérios de alto risco para recorrência e não encontraram diferença para lateralidade na sobrevida em cinco anos. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito da lateralidade do tumor primário de câncer colorretal na sobrevida em um ano em registros de base hospitalar no Brasil no período 2000 a 2018.

## **Métodos**

### Desenho do estudo

Estudo de coorte retrospectiva de casos maiores de 18 anos diagnosticados com adenocarcinoma colorretal invasor notificados na base do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) da região Sudeste do Brasil de 2000 a 2018.

### Fonte de dados e variáveis

As instituições que aderem ao RHC registram eletronicamente os pacientes diagnosticados com câncer e estes dados são enviados periodicamente ao INCA, por meio de um módulo integrador, que consolida e disponibiliza estas informações após um controle de qualidade. A base de dados, de livre acesso no sítio eletrônico do Instituto Nacional de Câncer (INCA) <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/>, foi acessada em março de 2021.

#### Critérios de inclusão e exclusão

Foram selecionados os casos analíticos, considerados válidos para análises, com diagnóstico de câncer de cólon, de junção retossigmoide ou de reto (respectivamente, códigos C18, C19 e C20 da 10ª revisão da classificação internacional de doença CID10), do tipo histológico adenocarcinoma invasor (códigos M8140/3, M8144/3, M8210/3, M8211/3, M8220/3, M8221/3, M8260/3, M8261/3, M8262/3, M8263/3, M8480/3, M8481/3, M8490/3 da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia CID-O-3ª edição). Foram selecionados os casos registrados na região Sudeste, região que detém a maior parte dos casos elegíveis (56%) e com maior incidência de câncer colorretal (28,62/100 mil para homens e 26,18/100 mil para mulheres) (INCA, 2019). Foram excluídos os casos sem informação para sexo ou estadiamento, casos acima de 100 anos, com sítio primário no apêndice vermifóide (CID 18.2), com mais de um tumor primário ou aqueles em que o registro do primeiro tratamento era inconsistente com o diagnóstico informado.

#### Variáveis

As variáveis explicativas estudadas foram: sítio do tumor primário (cólon direito – do ceco ao cólon transversal; cólon esquerdo – da flexura esplênica até a junção retossigmoide; cólon não especificado; e reto); faixa etária (<60 anos *versus* idosos ≥60 anos); sexo; escolaridade (até fundamental completo *versus* ensino médio ou mais); estadiamento clínico do tumor, agrupado de acordo com o sistema TNM 6ª edição (I; II; III, IV) (SCHMOLL, 2003); tipo histológico (mucinoso; anel de sinete *versus* outros); primeiro tratamento realizado (cirurgia; cirurgia + quimioterapia e radioterapia; quimioterapia e/ou radioterapia *versus* nenhum); tempo até o tratamento, isto é, tempo entre a data de diagnóstico e a data de início do tratamento oncológico (≤60 dias *versus* >60 dias), conforme portaria brasileira que determina o início do tratamento em até 60 dias após o diagnóstico (DA SILVA; O'DWYER; OSORIO-DE-CASTRO, 2019); e o ano de diagnóstico (2000 a 2004 *versus* 2005 a 2018), esse período foi dicotomizado de acordo com resultados de estudo prévio de tendência temporal de letalidade (dados ainda não publicados).

O desfecho “óbito no primeiro ano” foi determinado pelo intervalo de tempo em dias entre a data de diagnóstico, ou a data da primeira consulta se a primeira não estivesse disponível ou

válida, até a data do óbito por qualquer causa, ocorrido dentro de um ano. Os casos em que o óbito ocorreu após um ano e aqueles sem data de óbito informada foram censurados em 12 meses. Tumores de reto foram incluídos, mas analisados separadamente do cólon esquerdo. Os tumores de cólon sem localização especificada, não foram excluídos das análises, foram mantidos como uma categoria separada.

### Análises estatísticas

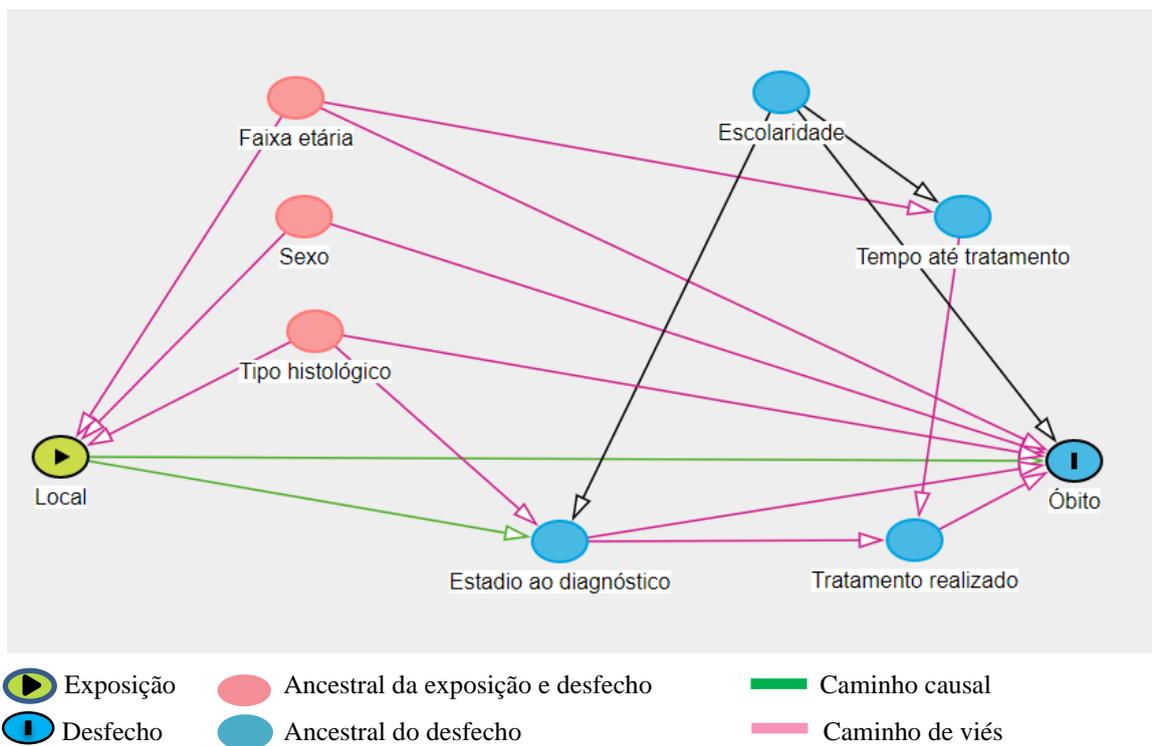
Inicialmente, foi realizada uma análise exploratória em que foram descritas as características sociodemográficas e clínicas de acordo com cada sítio do tumor primário. Para representar o modelo teórico foi criado um gráfico acíclico direcionado (DAG) (figura 1) (PORTA; VINEIS; BOLÚMAR, 2015). Conforme o DAG, as variáveis de confundimento foram 'faixa etária', 'sexo' e 'subtipo histológico'. 'Escolaridade' e 'tempo até o tratamento' foram consideradas covariáveis, sem relação com a variável de exposição. 'Estadio ao diagnóstico' e 'tratamento realizado' foram considerados mediadores. 'Estadio ao diagnóstico' foi incluído no modelo inicial como fator de estratificação. O 'tratamento realizado' não foi incluído no modelo por estar correlacionado com o estadiamento e o tempo até o tratamento. O 'tempo até o tratamento' apresentou distribuição desigual em relação à variável explicativa nas análises descritivas e, por esse motivo, foi inserido no modelo inicial como uma variável de confundimento.

Com base no DAG (figura 1) e nas análises exploratórias, um modelo múltiplo de riscos proporcionais de Cox foi construído para o desfecho 'óbito em um ano'. A variável de exposição 'sítio do tumor primário' foi ajustada pelas variáveis confundidoras selecionadas no DAG. Para avaliar o efeito mediador do 'estadio ao diagnóstico' no modelo inicial, o efeito direto, indireto, a proporção de mediação e os respectivos intervalos de confiança foram estimados por meio do método de ponderação de razão de chances inversa (*inverse odds ratio weighting - IORW*). Nessa avaliação, os efeitos direto e indireto foram comparados e, se os efeitos fossem díspares, apontariam a presença de mediação, se os efeitos fossem similares, apontariam ausência de mediação. A presença de mediação indicaria o reajuste do modelo com a variável "estadio" sendo tratada como variável de confusão. Além da avaliação de mediação, termos de interação entre a variável de exposição e cada variável de confusão foram testados. O pressuposto de proporcionalidade foi avaliado graficamente pelos resíduos de Schoenfeld no modelo múltiplo final (apêndice A). Como houve fuga de proporcionalidade, o risco basal do modelo foi estratificado pelas respectivas variáveis. Os *Hazard Ratios (HR)* brutos e ajustados e respectivos intervalos de confiança (IC 95%) foram

estimados para o modelo final.

O DAG foi criado no aplicativo “*dagitty*”, por meio do *site* <http://dagitty.net/>. As análises estatísticas foram realizadas no *software* R versão 4.0.3 (R CORE TEAM, 2020). A análise de mediação foi realizada com o pacote “*kyotil*”.no R (FONG; SEBESTYEN, 2021).

Figura 1 – Gráfico acíclico direcionado (DAG) representando o modelo teórico



## Resultados

No período de 2000 a 2018, 256.983 casos foram registrados no RHC brasileiro com CID topográfico 18, 19 ou 20. Entre esses, 76.397 foram considerados elegíveis (figura 2), dos quais, 30.604 (40,1%) eram tumores de reto e 45.793 (59,9%) eram tumores de cólon, sendo 12.991 (28,4%) de cólon direito, 21.736 (47,5%) de cólon esquerdo e 11.066 (24,2%) sem localização especificada. Houve predomínio de casos com baixa escolaridade, diagnosticados de 2005 a 2018, com estadios II ou III e tratados com quimioterapia isolada ou em combinação com cirurgia ou radioterapia. Os casos diagnosticados com câncer de cólon direito tinham idade mais avançada ( $\geq 60$  anos) e houve maior proporção de homens com câncer de reto (Tabela 1).

O modelo múltiplo inicial foi ajustado com quatro variáveis de confusão ('faixa etária', 'sexo', 'subtipo histológico' e 'tempo até tratamento') e a variável estadios como mediadora (Figura 1). O 'tratamento realizado' não foi incluído no modelo por estar correlacionado com o estadiamento e o tempo até o tratamento. O 'tempo até o tratamento' apresentou distribuição desigual em relação à variável explicativa nas análises descritivas e, por esse motivo, foi inserido no modelo inicial como uma variável confundimento.

A suposição de mediação da variável 'estadios ao diagnóstico' entre a variável explicativa e o desfecho não foi relevante, com efeito indireto de 0,997 (IC 95% 0,996 – 0,999) e uma proporção mediada de 0,016 (IC 95% 0,006 – 0,024). Na modelagem em que foi considerada uma variável de confundimento, houve quebra de proporcionalidade nas variáveis 'estadios ao diagnóstico' e 'tempo até o tratamento', por esse motivo, o modelo final foi estratificado por essas duas variáveis (Tabela 2). Não foram encontradas interações entre a variável de exposição e as variáveis confundidoras.

Comparados aos tumores cujo sítio primário é o cólon direito, os tumores de cólon esquerdo apresentaram 24% menos risco de óbito em um ano após o diagnóstico que os tumores de cólon direito (IC 95%: 27% - 19%), e os tumores de reto, 9% (IC 95%: 13%- 5%), ajustados por idade, sexo e tipo histológico e estratificados por estadios ao diagnóstico e tempo até o tratamento. A comparação entre os valores dos efeitos brutos e ajustados não mostrou diferenças importantes (tabela 2).

Figura 2 – Fluxograma de seleção de participantes

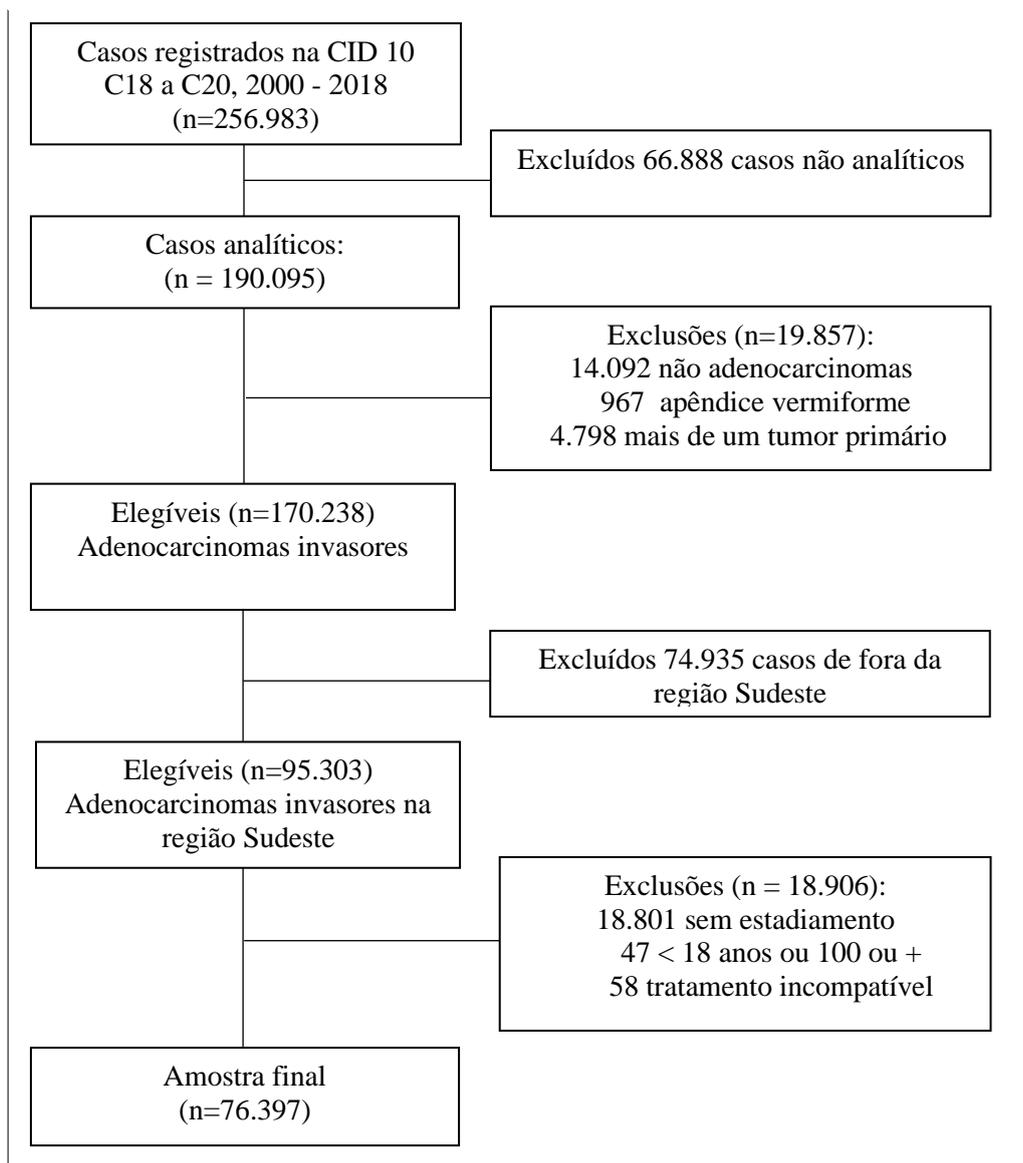


Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas dos 76.397 casos elegíveis de câncer colorretal de uma coorte de base hospitalar, Sudeste do Brasil, 2000-2018

Características	Cólon Direito N (%)	Cólon Esquerdo N (%)	Cólon NE N (%)	Reto N (%)
Idade – Média (DP)	63,3 (13,1)	60,9 (13,1)	61,4 (13,4)	61,2 (13,3)
Faixa etária				
<60 anos	4765 (36,7)	9674 (44,5)	4699 (42,5)	13275 (43,4)
≥60 anos	8226 (63,3)	12062 (55,5)	6367 (57,5)	17329 (56,6)
Sexo				
Masculino	6074 (46,8)	10720 (49,3)	5209 (47,1)	16885 (55,2)
Feminino	6917 (53,2)	11016 (50,7)	5857 (52,9)	13719 (44,8)
Raça / Cor				
Branças	1733 (13,3)	2980 (13,7)	1693 (15,3)	4285 (14,0)
Não brancas	1274 (9,8)	2226 (10,2)	1318 (11,9)	3381 (11,0)
Não relatado	9984 (76,9)	16530 (76,0)	8055 (72,8)	22938 (75,0)
Escolaridade				
Até fundamental	6931 (53,4)	11291 (51,9)	5293 (47,8)	16809 (54,9)
Médio ou mais	2786 (21,4)	5138 (23,6)	2129 (19,2)	5977 (19,5)
Não relatado	3274 (25,2)	5307 (24,4)	3644 (32,9)	7818 (25,5)
Estado conjugal				
Casado/União estável	1927 (14,8)	3287 (15,1)	1942 (17,5)	4987 (16,3)
Solteiro/Viúvo/Sep.	1255 (9,7)	2111 (9,7)	1230 (11,1)	3032 (9,9)
Não relatado	9809 (75,5)	16338 (75,2)	7894 (71,3)	22585 (73,8)
Estadiamento ao diagnóstico				
I	1242 (9,6)	2680 (12,3)	953 (8,6)	4103 (13,4)
II	4013 (30,9)	6420 (29,5)	3041 (27,5)	9031 (29,5)
III	4121 (31,7)	6674 (30,7)	3526 (31,9)	10220 (33,4)
IV	3615 (27,8)	5962 (27,4)	3546 (32,0)	7250 (23,7)
Tipo histológico				
Mucinoso	1244 (9,6)	899 (4,1)	631 (5,7)	910 (3,0)
Anel de sinete	180 (1,4)	112 (0,5)	72 (0,7)	188 (0,6)
Outros tipos	11567 (89,0)	20725 (95,3)	10363 (93,6)	29506 (96,4)
Tratamento realizado				
Cirurgia isolada	4854 (37,4)	7406 (34,1)	2730 (24,7)	4322 (14,1)
Cirurgia + QT/RT	5604 (43,1)	10035 (46,2)	4453 (40,2)	13946 (45,6)
QT ou QT + RT	1891 (14,6)	3255 (15,0)	3035 (27,4)	9124 (29,8)
RT	36 (0,3)	89 (0,4)	79 (0,7)	1831 (6,0)
Nenhum	510 (3,9)	813 (3,7)	556 (5,0)	1125 (3,7)
Não relatado	96 (0,7)	138 (0,6)	213 (1,9)	256 (0,8)

DP: Desvio padrão. NE: Não Especificado. Sep: Separado. QT: Quimioterapia. RT: Radioterapia.

*Tabela 1. Continuação*

Características	Cólon Direito N (%)	Cólon Esquerdo N (%)	Cólon NE N (%)	Reto N (%)
<b>Tempo até o tratamento</b>				
<=60 dias	9153 (70,5)	14598 (67,2)	7577 (68,5)	16005 (52,3)
>60 dias	3336 (25,7)	6366 (29,3)	2946 (26,6)	13538 (44,2)
Não relatado	502 (3,9)	772 (3,6)	543 (4,9)	1061 (3,5)
<b>Ano do Diagnóstico</b>				
2000 a 2004	1552 (11,9)	2485 (11,4)	2067 (18,7)	4322 (14,1)
2005 a 2018	11439 (88,1)	19251 (88,6)	8999 (81,3)	26282 (85,9)
<b>Óbito em 1 ano</b>				
Não	10080 (77,6)	17968 (82,7)	8663 (78,3)	25024 (81,8)
Sim	2911 (22,4)	3768 (17,3)	2403 (21,7)	5580 (18,2)

Tempo até o tratamento (Tempo entre o diagnóstico e tratamento oncológico)

DP: Desvio padrão. NE: Não Especificado. Sep: Separado. QT: Quimioterapia. RXT: Radioterapia. \*Percentual na linha

Tabela 2. Modelo de riscos proporcionais de COX (HRs brutos e ajustados e respectivos IC 95%) em relação ao desfecho óbito em um ano após o diagnóstico de câncer colorretal em uma coorte de base hospitalar. Sudeste do Brasil, 2000-2018 (N=73.519).

Características	HR bruto (IC 95%)	HR ajustado* (IC 95%)
Sítio do tumor primário		
Cólon Direito	Referência	Referência
Cólon Esquerdo	0,73 (0,70 - 0,77)	0,76 (0,73 - 0,81)
Cólon NE	0,95 (0,90 - 1,01)	0,91 (0,86 - 0,96)
Reto	0,78 (0,74 - 0,81)	0,91 (0,87 - 0,95)

NE: Não Especificado

Modelo ajustado por 'faixa etária', 'sexo' e 'tipo histológico' e estratificado por 'Estadio ao diagnóstico' e 'Tempo até o tratamento'

## Discussão

Nesta grande coorte brasileira, os tumores primários do cólon esquerdo e reto se comportaram como fatores de proteção para sobrevida em um ano em relação aos tumores primários do cólon direito, em modelo múltiplo de Cox ajustado por idade, sexo e tipo histológico e estratificado por estadio e tempo entre diagnóstico e tratamento. Estádios mais avançados ao diagnóstico, sexo feminino, idosos, tumores mucinosos e em anel de sinete, foram predominantes no cólon direito, conforme descrito em estudos prévios (BARAN et al., 2018; ZHU et al., 2021).

Tumores de todos os estádios foram incluídos neste estudo, mas os casos que não foram submetidos a nenhum tratamento ou os que não tinham data de início de tratamento foram excluídos no modelo de Cox, porque o modelo foi ajustado pelo tempo entre diagnóstico e início do tratamento. Casos com sítio primário no apêndice vermifóide foram excluídos da amostra. Tumores de cólon transversal foram considerados como tumores de cólon direito. Alguns autores optaram por excluí-los de seus estudos (ARAUJO et al., 2021; YIN et al., 2021), pois o 1/3 distal do cólon transversal é derivado do intestino grosso e anatomicamente considerado como cólon esquerdo (BARAN et al., 2018). A maioria dos estudos com tumores estádios I a III, incluiu somente os casos operados, alguns restringindo a inclusão à ressecção completa (KLOSE et al., 2021). No presente estudo, o tipo e status de tratamento não foi utilizado como critério de elegibilidade. Dessa forma, não foram excluídos do estudo os casos em que o tratamento foi mal sucedido ou que não está bem documentado na base de dados e casos de todos os estádios foram incluídos e analisados.

Assim como os estudos com grandes amostras do SEER (WARSCHKOW et al., 2016; WEISS et al., 2011; ULANJA et al., 2019), esse estudo utilizou uma base de dados secundária, o que pode ser um ponto fraco em relação a qualidade dos dados registrados. Entretanto, os dados do RHC foram coletados de forma padronizada por registradores treinados para essa função. Nessa base não foram registrados dados como grau de diferenciação celular, invasão perineural e angiolinfática, status de mutação de KRAS/BRAF, status de microssatélites, variáveis que atuam como fatores de prognóstico e que têm distribuições desbalanceadas de acordo com a localização do sítio primário, o que limitou os ajustes do modelo múltiplo desse estudo.

Para o presente estudo foi utilizado o tempo de seguimento de um ano, o que pode dificultar a comparação com os outros estudos, mas essa limitação não causa impacto nos resultados encontrados. Como na base de dados do RHC de domínio público a data de último contato não estava disponível, somente pudemos trabalhar com a data de óbito. Dessa forma,

assumimos que os casos que não tinham a data de óbito reportada estavam vivos no primeiro ano e censuramos esses casos em 12 meses para as análises de sobrevida. Podemos considerar esse um ponto fraco, pois provavelmente há subnotificação de óbitos no RHC, porém não há nada que nos faça crer que a subnotificação de óbitos tenha ocorrido de forma seletiva.

Esse é o maior estudo que avalia o papel prognóstico da localização do tumor primário do câncer colorretal no Brasil, corrobora com a revisão de PETRELLI et al. (2017), e a maior parte dos estudos publicados sobre o tema, trazendo informações extraídas de uma grande base de dados brasileira com casos matriculados em hospitais de todos os estados da região Sudeste do Brasil. Para esse estudo foi criado um DAG, representando o modelo teórico. O DAG foi um importante instrumento para apoiar a decisão, juntamente com as análises descritivas, sobre quais variáveis seriam incluídas no modelo múltiplo e de que forma, como confundimento, mediação e estratificação. O uso de um DAG permitiu minimizar associações espúrias, evitando a inclusão de variáveis em excesso (TENNANT et al., 2020). Em nenhum dos estudos revisados sobre esse tema foi relatada a elaboração de um DAG. Além do DAG, a análise de mediação, verificação de interação entre fatores de confusão e desfecho e a avaliação da proporcionalidade pelos resíduos de *Schoenfeld* foram métodos utilizados para o ajuste do modelo final.

Os resultados do presente estudo mostram que a localização do tumor primário do câncer colorretal é um fator de prognóstico importante para sobrevida em um ano, com um efeito diferenciado, principalmente entre cólon direito e esquerdo, independente do estadiamento, idade, sexo, tipo histológico e tempo até o tratamento. Esse resultado é relevante para a gestão da assistência oncológica, mostrando que o sítio do tumor deve ser considerado na elaboração dos protocolos de tratamento. Além disso, no desenho de novos estudos clínicos, o sítio do tumor primário deveria ser considerado como um fator de estratificação ou ajuste. Estudos prospectivos com avaliação de alterações moleculares precisam ser realizados para esclarecer a relação de causalidade.

## Bibliografia

ARAUJO, C. S. et al. Real-world Data for High-risk Stage II Colorectal Cancer – The Role of Tumor Side in the Adjuvant Setting. **Clinical Colorectal Cancer**, v. 20, n. 2, p. e100–e108, 1 jun. 2021.

BARAN, B. et al. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. **Gastroenterology Research**, v. 11, n. 4, p. 264–273, ago. 2018.

BOSSET, J.-F. et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 11, p. 1114–1123, 14 set. 2006.

BUCHWALD, P. et al. Improved survival for rectal cancer compared to colon cancer: the four cohort study. **ANZ Journal of Surgery**, v. 88, n. 3, p. E114–E117, 2018.

BUSTAMANTE-LOPEZ, L. A. et al. IS THERE A DIFFERENCE BETWEEN RIGHT-VERSUS LEFT-SIDED COLON CANCERS? DOES SIDE MAKE ANY DIFFERENCE IN LONG-TERM FOLLOW-UP? **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 32, n. 4, p. e1479, 2019.

DA SILVA, M. J. S.; O'DWYER, G.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Cancer care in Brazil: structure and geographical distribution. **BMC Cancer**, v. 19, n. 1, dez. 2019.

DEKKER, E. et al. Colorectal cancer. **The Lancet**, v. 394, n. 10207, p. 1467–1480, out. 2019.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil** – Rio de Janeiro : INCA, 2019.

FONG, Y.; SEBESTYEN, K. **kyotil: Utility Functions for Statistical Analysis Report Generation and Monte Carlo Studies**. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/package=kyotil>>. Acesso em: 22 mar. 2022.

GRAHAM, J. S.; CASSIDY, J. Adjuvant therapy in colon cancer. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 12, n. 1, p. 99–109, jan. 2012.

HUANG, Y. et al. Analysis of multi-omics differences in left-side and right-side colon cancer. **PeerJ**, v. 9, p. e11433, 2021.

KLOSE, J. et al. Does Side Really Matter? Survival Analysis among Patients with Right-Versus Left-Sided Colon Cancer: A Propensity Score-Adjusted Analysis. **Annals of Surgical Oncology**, v. 28, n. 5, p. 2768–2778, maio 2021.

LARSSON, S. C.; WOLK, A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of prospective studies. **International Journal of Cancer**, v. 119, n. 11, p. 2657–2664, 2006.

LEE, M. S.; MENTER, D. G.; KOPETZ, S. Right Versus Left Colon Cancer Biology: Integrating the Consensus Molecular Subtypes. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN**, v. 15, n. 3, p. 411–419, mar. 2017.

PEETERS, M. et al. Relationships between tumour response and primary tumour location, and predictors of long-term survival, in patients with RAS wild-type metastatic colorectal

cancer receiving first-line panitumumab therapy: retrospective analyses of the PRIME and PEAK clinical trials. **British Journal of Cancer**, v. 119, n. 3, p. 303–312, 1 ago. 2018.

PETRELLI, F. et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA oncology**, v. 3, n. 2, p. 211–219, 1 fev. 2017.

PORTA, M.; VINEIS, P.; BOLÚMAR, F. The current deconstruction of paradoxes: one sign of the ongoing methodological “revolution”. **European Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 10, p. 1079–1087, out. 2015.

SALEM, M. E. et al. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. **Oncotarget**, v. 8, n. 49, p. 86356–86368, 21 set. 2017.

SCHMOLL, H.-J. AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition. **Annals of Oncology**, v. 14, n. 2, p. 345, 1 fev. 2003.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, maio 2021.

TAMAS, K. et al. Rectal and colon cancer: Not just a different anatomic site. **Cancer Treatment Reviews**, v. 41, n. 8, p. 671–679, set. 2015.

TENNANT, P. W. G. et al. Use of directed acyclic graphs (DAGs) to identify confounders in applied health research: review and recommendations. **International Journal of Epidemiology**, v. 50, n. 2, p. 620–632, 17 dez. 2020.

ULANJA, M. B. et al. Colon Cancer Sidedness, Presentation, and Survival at Different Stages. **Journal of Oncology**, v. 2019, p. 4315032, 2019.

VAN DER SIJP, M. P. L. et al. Differences between colon and rectal cancer in complications, short-term survival and recurrences. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 31, n. 10, p. 1683–1691, out. 2016.

WARSKHAW, R. et al. Better survival in right-sided versus left-sided stage I - III colon cancer patients. **BMC cancer**, v. 16, p. 554, 28 jul. 2016.

WEISS, J. M. et al. Mortality by Stage for Right- Versus Left-Sided Colon Cancer: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results–Medicare Data. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 33, p. 4401–4409, 20 nov. 2011.

YIN, J. et al. Prognostic and Predictive Impact of Primary Tumor Sidedness for Previously Untreated Advanced Colorectal Cancer. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 113, n. 12, p. 1705–1713, 29 nov. 2021.

YOSHINO, T. et al. Biomarker analysis beyond angiogenesis: RAS/RAF mutation status, tumour sidedness, and second-line ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal carcinoma from RAISE-a global phase III study. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 30, n. 1, p. 124–131, 1 jan. 2019.

ZHAO, Z. et al. Superior survival in right-sided versus left-sided colon signet ring cell

carcinoma. **Scientific Reports**, v. 10, p. 17900, 21 out. 2020.

ZHU, L. et al. Clinicopathological Features and Survival of Signet-Ring Cell Carcinoma and Mucinous Adenocarcinoma of Right Colon, Left Colon, and Rectum. **Pathology and Oncology Research**, v. 27, p. 1609800, 2 jul. 2021.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incidência de câncer colorretal vem aumentando em países em desenvolvimento, conforme apontam estudos mundiais, por fatores como o envelhecimento populacional, mudança de padrões alimentares, sedentarismo, obesidade, entre outros. A mortalidade por câncer colorretal na população acompanha esse aumento na incidência. Atualmente, o câncer colorretal é o segundo mais letal no mundo entre todos os tipos de câncer, somente perdendo para o câncer de pulmão.

Novos tratamentos para câncer colorretal vêm sendo incorporados ao arsenal terapêutico nos últimos 20 anos com novos quimioterápicos propiciando novas combinações de tratamento sistêmico, além do aprimoramento da radioterapia e das novas técnicas cirúrgicas. Anticorpos monoclonais, inibidores de crescimento epitelial e vascular, vêm sendo utilizados no tratamento de tumores metastáticos e, aos poucos, sendo incorporados ao SUS. Por outro lado, apesar das crescentes melhorias nas políticas de controle do câncer do país, foi observado um aumento do tempo entre o diagnóstico de câncer e o início do tratamento oncológico, que deveria ser de até 60 dias com base na lei federal “Lei dos 60 dias”, em vigor desde 2013. Entre 2013 e 2018, apenas 54% dos casos elegíveis para esse estudo foram tratados até 60 dias.

No primeiro artigo dessa tese, foi avaliada a tendência temporal de letalidade e estimados os pontos de inflexão e segmentos para grupos de menores de 60 anos e com 60 anos de idade ou mais, metastáticos e não metastáticos. Para essa análise foi utilizada a regressão de *Joinpoint*, modelada com base em uma regressão de Poisson. Foi observada uma tendência temporal de queda na letalidade entre os casos diagnosticados com câncer colorretal e matriculados em hospitais gerais ou especializados, entre 2000 e 2018, na região Sudeste do Brasil. Essa tendência de queda ocorreu mais precocemente e em maior magnitude entre os casos menores de 60 anos e pode ser explicada principalmente pela introdução de novos tratamentos para câncer colorretal, que ao longo dos últimos 20 anos evoluíram consideravelmente, porém os novos tratamentos são, geralmente, aplicados inicialmente nos casos mais jovens e, após consolidados, nos idosos.

O segundo resultado dessa tese, tema recente e controverso sobre o efeito do sítio do tumor primário do câncer colorretal na sobrevida em um ano, apontam o cólon esquerdo e reto como fatores de proteção em relação ao cólon direito, corroborando com a maior parte dos estudos internacionais. Esse é o maior estudo brasileiro avaliando o tema. Para esse artigo, foi criado um modelo de riscos proporcionais de Cox. Os dados do Registro Hospitalar

de Câncer foram utilizados como uma coorte, o tempo de sobrevida foi calculado entre a data de diagnóstico e a data de óbito até o primeiro ano. Os casos sem relato de óbito nesse período foram censurados, assumindo-se que estavam vivos ao final do seguimento. As variáveis foram selecionadas para o modelo múltiplo com o uso de um DAG. Essa ferramenta foi importante para minimizar associações e conclusões espúrias, incluindo apenas variáveis de confundimento no modelo, evitando a inclusão de variáveis em excesso.

Ambos os temas dessa tese e seus resultados são relevantes para a gestão de assistência e políticas de controle do câncer no Brasil.

## REFERÊNCIAS

- AMADO, R. G. et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 26, n. 10, p. 1626–1634, 1 abr. 2008.
- ARAÚJO, C. S. et al. Real-world Data for High-risk Stage II Colorectal Cancer – The Role of Tumor Side in the Adjuvant Setting. **Clinical Colorectal Cancer**, v. 20, n. 2, p. e100–e108, 1 jun. 2021.
- ARCHAMPONG, D. et al. Workload and surgeon’s specialty for outcome after colorectal cancer surgery. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2012.
- ASCHELE, C. et al. Primary Tumor Response to Preoperative Chemoradiation With or Without Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: Pathologic Results of the STAR-01 Randomized Phase III Trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 20, p. 2773–2780, 10 jul. 2011.
- BAIK, S. H. et al. Robotic Versus Laparoscopic Low Anterior Resection of Rectal Cancer: Short-Term Outcome of a Prospective Comparative Study. **Annals of Surgical Oncology**, v. 16, n. 6, p. 1480–1487, jun. 2009.
- BALDUCCI, L.; EXTERMANN, M. Cancer and aging: an evolving panorama. **Hematology/oncology clinics of North America**, v. 14, n. 1, p. 1–16, 2000a.
- BALDUCCI, L.; EXTERMANN, M. Management of cancer in the older person: a practical approach. **The oncologist**, v. 5, n. 3, p. 224–237, 2000b.
- BIGONI, A. et al. Describing mortality trends for major cancer sites in 133 intermediate regions of Brazil and an ecological study of its causes. **BMC Cancer**, v. 19, 11 out. 2019.
- BOLAND, P. M.; YURGELUN, M. B.; BOLAND, C. R. Recent Progress in Lynch Syndrome and Other Familial Colorectal Cancer Syndromes. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 3, p. 217–231, maio 2018.
- BRASIL. **Estatuto do idoso: Lei no 10.741, de 1o de outubro de 2003, e legislação correlata**. Brasília: Câmara dos Deputados, Centro de Documentação e Informação, Edições Câmara, 2008.
- BREUGOM, A. J. et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo) radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. **The lancet oncology**, v. 16, n. 2, p. 200–207, 2015.
- BUCHWALD, P. et al. Improved survival for rectal cancer compared to colon cancer: the four cohort study. **ANZ Journal of Surgery**, v. 88, n. 3, p. E114–E117, 2018.
- BUSTAMANTE-LOPEZ, L. A. et al. IS THERE A DIFFERENCE BETWEEN RIGHT-VERSUS LEFT-SIDED COLON CANCERS? DOES SIDE MAKE ANY DIFFERENCE IN LONG-TERM FOLLOW-UP? **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 32, n. 4, p. e1479, 2019.

- CARVALHO, M. S. et al. **Análise de Sobrevivência: teoria e aplicações em saúde**. Rio de Janeiro, RJ: Fiocruz, 2005.
- CERA, S. M.; WEXNER, S. D. Minimally Invasive Treatment of Colon Cancer: **The Cancer Journal**, v. 11, n. 1, p. 26–35, jan. 2005.
- CHANDRASINGHE, P. C. et al. Overall Survival of Elderly Patients Having Surgery for Colorectal Cancer Is Comparable to Younger Patients: Results from a South Asian Population. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2017, p. 1–6, 2017.
- CLARK, T. G. et al. Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses. **British Journal of Cancer**, v. 89, n. 2, p. 232–238, 21 jul. 2003.
- COWLING, T. E. et al. One-year mortality of colorectal cancer patients: development and validation of a prediction model using linked national electronic data. **British Journal of Cancer**, v. 123, n. 10, p. 1474–1480, nov. 2020.
- CUNNINGHAM, D. et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 4, p. 337–345, 22 jul. 2004.
- DE PALMA, F. D. E. et al. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. **Cancers**, v. 11, n. 7, 20 jul. 2019.
- DEKKER, E. et al. Colorectal cancer. **The Lancet**, v. 394, n. 10207, p. 1467–1480, out. 2019.
- DOMINGUEZ, R. G. S.; BIERRENBACH, A. L. HOSPITAL MORBIDITY AND COLORECTAL CANCER MORTALITY: IMPLICATIONS FOR PUBLIC HEALTH IN BRAZIL. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 57, p. 182–187, 24 jun. 2020.
- DOS-SANTOS-SILVA, I. et al. Ethnoracial and social trends in breast cancer staging at diagnosis in Brazil, 2001–14: a case only analysis. **The Lancet. Global Health**, v. 7, n. 6, p. e784–e797, 13 maio 2019.
- DUTRA, V. G. P.; PARREIRA, V. A. G.; GUIMARÃES, R. M. EVOLUTION OF MORTALITY FOR COLORECTAL CANCER IN BRAZIL AND REGIONS, BY SEX, 1996-2015. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 55, p. 61–65, mar. 2018.
- FEARON, E. R.; VOGELSTEIN, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. **Cell**, v. 61, n. 5, p. 759–767, 1 jun. 1990.
- FOLPRECHT, G. et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. **Annals of Oncology**, v. 15, n. 9, p. 1330–1338, set. 2004.
- GADELHA, M. A Assistência Oncológica e os 30 Anos do Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, p. 237–245, 30 jan. 2019.
- GORDIS, Leon. **Epidemiology**. Baltimore, Maryland: Elsevier Saunders, 2004.
- GUERRA, M. R. et al. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, p. 102–

115, maio 2017.

GUINNEY, J. et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. **Nature Medicine**, v. 21, n. 11, p. 1350–1356, nov. 2015.

HÄFNER, M. F.; DEBUS, J. Radiotherapy for Colorectal Cancer: Current Standards and Future Perspectives. **Visceral Medicine**, v. 32, n. 3, p. 172–177, jun. 2016.

HANSEN, R. M. et al. Phase III Study of Bolus Versus Infusion Fluorouracil With or Without Cisplatin in Advanced Colorectal Cancer. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 88, n. 10, p. 668–674, 15 maio 1996.

HERNANDEZ, J. B. R.; KIM, P. Y. Epidemiology Morbidity And Mortality. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

HUANG, Y. et al. Analysis of multi-omics differences in left-side and right-side colon cancer. **PeerJ**, v. 9, p. e11433, 2021.

INCA Rio Preto - Instituto do Câncer Rio Preto. Introdução ao câncer colorretal. Disponível em: <https://incariopreto.com.br/cancer-colorretal-2/>. Acesso em: 13 dez. 2022.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. **Registros hospitalares de câncer: planejamento e gestão** – Rio de Janeiro: INCA, 2010.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. **Manual de rotinas e procedimentos para registros de câncer de base populacional**. INCA, 2012. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/manuais/manual-de-rotinas-e-procedimentos-para-registros-de-cancer-de-base-populacional>. Acesso em: 19 maio. 2022

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil** – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

IWASHYNA, T. J.; LAMONT, E. B. Effectiveness of Adjuvant Fluorouracil in Clinical Practice: A Population-Based Cohort Study of Elderly Patients With Stage III Colon Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 20, n. 19, p. 3992–3998, 1 out. 2002.

KELLY, C. M.; SHAHROKNI, A. Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status Assessments with New Technologies. **Journal of Oncology**, v. 2016, p. 1–13, 2016.

KIM, J. H. Chemotherapy for colorectal cancer in the elderly. **World Journal of Gastroenterology : WJG**, v. 21, n. 17, p. 5158–5166, 7 maio 2015.

KLOSE, J. et al. Does Side Really Matter? Survival Analysis among Patients with Right-Versus Left-Sided Colon Cancer: A Propensity Score-Adjusted Analysis. **Annals of Surgical Oncology**, v. 28, n. 5, p. 2768–2778, maio 2021.

KUMAR, A. et al. Adjuvant chemotherapy use and outcomes of patients with high-risk versus low-risk stage II colon cancer. **Cancer**, v. 121, n. 4, p. 527–534, 2015.

LARSSON, S. C.; WOLK, A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of prospective studies. **International Journal of Cancer**, v. 119, n. 11, p. 2657–2664, 2006.

LEE, M. S.; MENTER, D. G.; KOPETZ, S. Right Versus Left Colon Cancer Biology: Integrating the Consensus Molecular Subtypes. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN**, v. 15, n. 3, p. 411–419, mar. 2017.

MEYERHARDT, J. A.; MAYER, R. J. Systemic Therapy for Colorectal Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 5, p. 476–487, 3 fev. 2005.

MOHAMED, A. et al. High-Risk Features Are Prognostic in dMMR/MSI-H Stage II Colon Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 11, p. 755113, 25 out. 2021.

NEVES, F. J. DAS; MATTOS, I. E.; KOIFMAN, R. J. Mortalidade por câncer de cólon e reto nas capitais brasileiras no período 1980-1997. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 42, n. 1, p. 63–70, mar. 2005.

NGUYEN, L. H.; GOEL, A.; CHUNG, D. C. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. **Gastroenterology**, v. 158, n. 2, p. 291–302, jan. 2020.

OLIVEIRA, R. C.; RÊGO, M. A. V. MORTALITY RISK OF COLORECTAL CANCER IN BRAZIL FROM 1980 TO 2013. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 53, p. 76–83, jun. 2016.

OMINELLI, J. et al. The Evolving Field of Neoadjuvant Therapy in Locally-advanced Rectal Cancer: Evidence and Prospects. **Clinical Colorectal Cancer**, v. 20, n. 4, p. 288–298, 1 dez. 2021.

OMMUNDSEN, N. et al. Frailty is an independent predictor of survival in older patients with colorectal cancer. **The oncologist**, v. 19, n. 12, p. 1268–1275, 2014.

PEETERS, M. et al. Relationships between tumour response and primary tumour location, and predictors of long-term survival, in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer receiving first-line panitumumab therapy: retrospective analyses of the PRIME and PEAK clinical trials. **British Journal of Cancer**, v. 119, n. 3, p. 303–312, 1 ago. 2018.

PETRELLI, F. et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA oncology**, v. 3, n. 2, p. 211–219, 1 fev. 2017.

POULIN, E. J. et al. Pathology and Molecular Pathology of Colorectal Cancer. Em: LODA, M. et al. (Eds.). **Pathology and Epidemiology of Cancer**. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 409–446.

RESCH, A. et al. Inclusion of cytological features in tumor grading improves prognostic stratification of patients with colorectal cancer. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 31, n. 3, p. 535–541, mar. 2016.

ROSEN, L. S.; JACOBS, I. A.; BURKES, R. L. Bevacizumab in Colorectal Cancer: Current Role in Treatment and the Potential of Biosimilars. **Targeted Oncology**, v. 12, n. 5, p. 599–610, out. 2017.

SALEM, M. E. et al. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. **Oncotarget**, v. 8, n. 49, p. 86356–86368, 21 set. 2017.

SANTOS, V. S. Intestino grosso. **Brasil Escola**. Disponível em:

<https://brasilecola.uol.com.br/biologia/intestino-grosso.htm>. Acesso em 13 de dez. 2022.

SILVA, G. A. E. et al. Cancer mortality in the Capitals and in the interior of Brazil: a four-decade analysis. **Revista De Saude Publica**, v. 54, p. 126, 2020.

SIMMONDS, P. D. et al. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. **The Lancet**, v. 356, n. 9234, p. 968–974, 16 set. 2000.

SOBIN, L. H.; WITTEKIND, C.; INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER (EDS.). **TNM classification of malignant tumours**. 6. ed ed. New York: Wiley-Liss, 2002.

SONG, I. H. et al. Signet ring cell component predicts aggressive behaviour in colorectal mucinous adenocarcinoma. **Pathology**, v. 51, n. 4, p. 384–391, jun. 2019.

STORMARK, K. et al. Nationwide implementation of laparoscopic surgery for colon cancer: short-term outcomes and long-term survival in a population-based cohort. **Surgical Endoscopy**, v. 30, n. 11, p. 4853–4864, 1 nov. 2016.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, maio 2021.

TUCA, A. et al. Chemotherapy and Targeted Agents in the Treatment of Elderly Patients with Metastatic Colorectal Cancer. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 12, p. 4015, 11 dez. 2020.

ULANJA, M. B. et al. Colon Cancer Sidedness, Presentation, and Survival at Different Stages. **Journal of Oncology**, v. 2019, p. 4315032, 2019.

VAN DER SIJP, M. P. L. et al. Differences between colon and rectal cancer in complications, short-term survival and recurrences. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 31, n. 10, p. 1683–1691, out. 2016.

WARSCHKOW, R. et al. Better survival in right-sided versus left-sided stage I - III colon cancer patients. **BMC cancer**, v. 16, p. 554, 28 jul. 2016.

WEISS, J. M. et al. Mortality by Stage for Right- Versus Left-Sided Colon Cancer: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results–Medicare Data. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 33, p. 4401–4409, 20 nov. 2011.

WEST, H. (JACK); JIN, J. O. Performance Status in Patients With Cancer. **JAMA Oncology**, v. 1, n. 7, p. 998–998, 1 out. 2015.

**WHO-Active-Ageing-Framework.pdf**. , [s.d.]. Disponível em:

<<https://extranet.who.int/agefriendlyworld/wp-content/uploads/2014/06/WHO-Active-Ageing-Framework.pdf>>. Acesso em: 16 maio. 2022

XIE, Y.-H.; CHEN, Y.-X.; FANG, J.-Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 5, p. 22, 20 mar. 2020.

YIN, J. et al. Prognostic and Predictive Impact of Primary Tumor Sidedness for Previously Untreated Advanced Colorectal Cancer. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v.

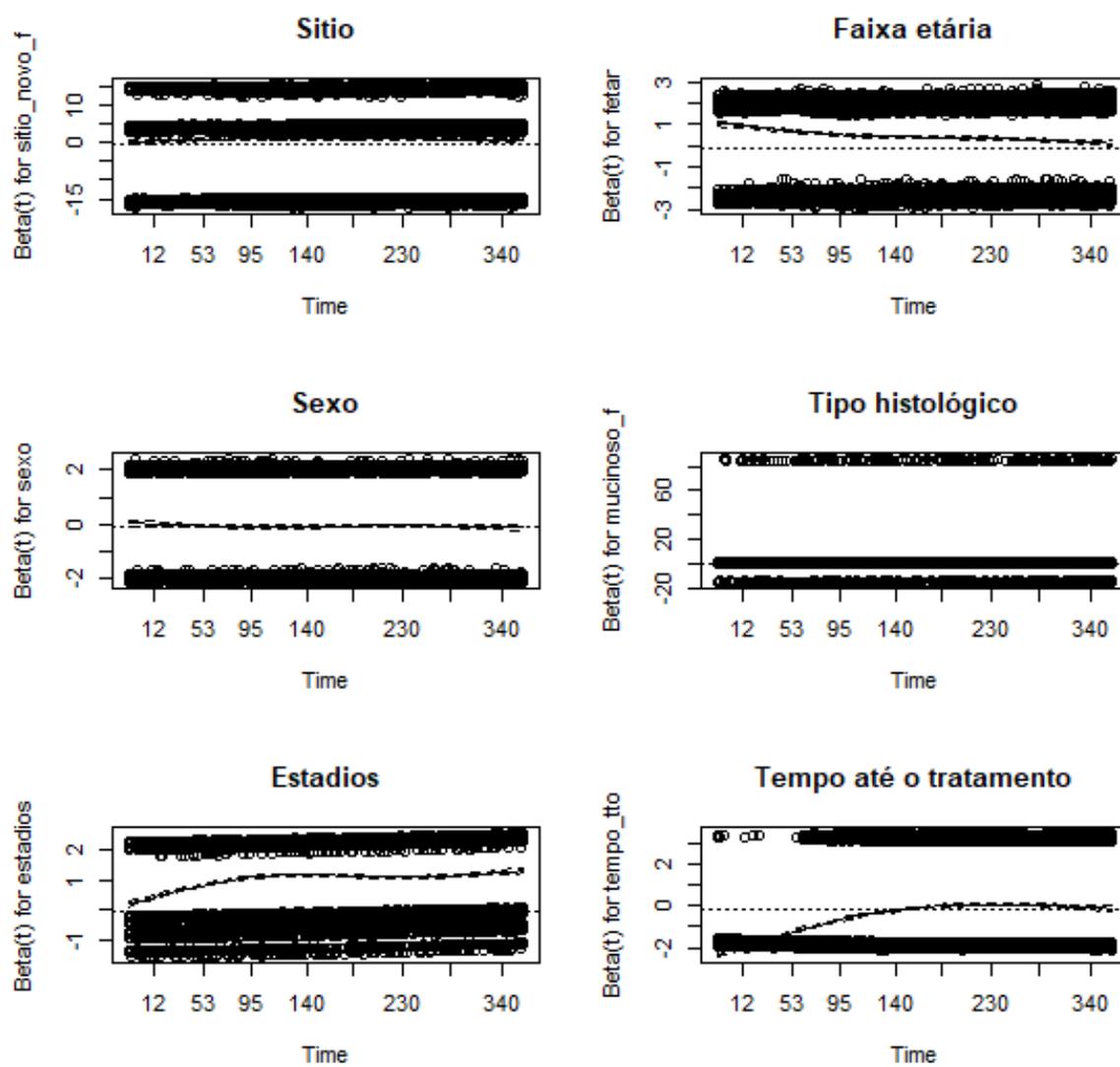
113, n. 12, p. 1705–1713, 29 nov. 2021.

YOSHINO, T. et al. Biomarker analysis beyond angiogenesis: RAS/RAF mutation status, tumour sidedness, and second-line ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal carcinoma from RAISE-a global phase III study. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 30, n. 1, p. 124–131, 1 jan. 2019.

ZHAO, Z. et al. Superior survival in right-sided versus left-sided colon signet ring cell carcinoma. **Scientific Reports**, v. 10, p. 17900, 21 out. 2020.

ZHU, L. et al. Clinicopathological Features and Survival of Signet-Ring Cell Carcinoma and Mucinous Adenocarcinoma of Right Colon, Left Colon, and Rectum. **Pathology and Oncology Research**, v. 27, p. 1609800, 2 jul. 2021.

## APÊNDICE A - ANÁLISES DE RESÍDUOS DE SCHOENFELD- ARTIGO II



## ANEXO A – FICHA DE REGISTRO DE TUMOR DO RHC

NOME DA INSTITUIÇÃO

FICHA DE REGISTRO DE TUMOR

## IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

01 - NÚMERO DO PRONTUÁRIO HOSPITALAR

03 - TIPO DE DOCUMENTO

- 1- Cartão SUS  
 2- CPF  
 3- Identidade (RG)  
 4- Título de eleitor  
 5- PIS/PASEP  
 6- Certidão de nascimento  
 7- Outro  
 9- Sem informação

02 - NÚMERO DO DOCUMENTO DE IDENTIFICAÇÃO CIVIL

04 - NOME COMPLETO DO PACIENTE

05 - NOME COMPLETO DA MÃE

06 - SEXO

- 1- Masculino     2- Feminino

09 - LOCAL DE NASCIMENTO

11 - ESCOLARIDADE NA ÉPOCA DA MATRÍCULA

- 1- Nenhuma  
 2- Fundamental incompleto  
 3- Fundamental completo  
 4- Nível médio  
 5- Nível superior incompleto  
 6- Nível superior completo  
 9- Sem informação

12 - OCUPAÇÃO PRINCIPAL

07 - DATA DO NASCIMENTO

10 - RAÇA / COR DA PELE

- 1- Branca  
 2- Preta  
 3- Amarela  
 4- Parda  
 5- Indígena  
 9- Sem informação

13 - PROCEDÊNCIA (CÓDIGO DO IBGE)

08 - IDADE NA DATA DA PRIMEIRA CONSULTA

## ITENS DE LOCALIZAÇÃO DO PACIENTE

14 - ENDEREÇO PERMANENTE

15 - BAIRRO DA RESIDÊNCIA

16 - CIDADE DA RESIDÊNCIA

18 - TELEFONE DE REFERÊNCIA

20 - CORREIO ELETRÔNICO PARA CONTATO

17 - UNIDADE DA FEDERAÇÃO DA RESIDÊNCIA

19 - CEP DA RESIDÊNCIA

## ITENS DE CARACTERIZAÇÃO DO DIAGNÓSTICO

21 - DATA DA 1ª CONSULTA NO HOSPITAL

23 - DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO ANTERIORES

- 1- Sem diag./Sem trat.  
 2- Com diag./Sem trat.  
 3- Com diag./Com trat.  
 4- Outros  
 9- Sem informação

24 - BASE MAIS IMPORTANTE PARA O DIAGNÓSTICO DO TUMOR

- 1- Clínica  
 2- Pesquisa clínica  
 3- Exame por imagem  
 4- Marcadores tumorais  
 5- Citologia  
 6- Histologia da metástase  
 7- Histologia do tumor primário  
 9- Sem informação

22 - DATA DO PRIMEIRO DIAGNÓSTICO DO TUMOR

## ITENS DE CARACTERIZAÇÃO DO TUMOR

25 - LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO

28.a - ESTADIAMENTO CLÍNICO DO TUMOR (TNM)

29 - pTNM

26 - TIPO HISTOLÓGICO DO TUMOR PRIMÁRIO

28.b - OUTRO ESTADIAMENTO (DIFERENTE DO TNM E IDADE ATÉ 18 ANOS)

30 - LOCALIZAÇÃO DE METÁSTASE A DISTÂNCIA

27 - TNM



## ANEXO B – DICIONÁRIO DE DADOS DO RHC

**Dicionário das variáveis da base de dados do SisRHC disponível para download no IRHC**

do campo ficha de adastro	Variável	Descrição	Domínio
44	ALCOOLUS	Histórico de consumo de bebida alcoólica	1.Nunca; 2.Ex-consumidor; 3.Sim; 4.Não avaliado; 8.Não se aplica; 9.Sem informação
22	ANOPRIDI	Ano do diagnóstico	aaaa
42	ANTRI	Ano da triagem	dd/mm/aaaa
de dados SP	BASDIAGSP	Base mais importante para o diagnóstico do tumor	1.Exame clínico 2.Recursos auxiliares não microscópicos 3.Confirmação microscópica 4.Sem informação
24	BASMAIMP	Base mais importante para o diagnóstico do tumor	1.Clinica; 2.Pesquisa clínica; 3.Exame por imagem; 4.Marcadores tumorais; 5.Citologia; 6.Histologia da metástase; 7.Histologia do tumor primário; 9. Sem informação
47	CLIATEN	Clinicas do primeiro atendimento - entrada do paciente	Codificação segundo Tabela de Clinicas do SisRHC
31	CLTRAT	Clinica de início do tratamento	Codificação segundo Tabela de Clinicas do SisRHC
SIS	CNES	Número do CNES do Hospital	Codificação segundo tabela do Cadastro Nacional de Estab. de Saúde
32	DATAINTRT	Data do início do primeiro tratamento específico para o tumor, no hospital	dd/mm/aaaa
36	DATAOBITO	Data do óbito	dd/mm/aaaa
21	DATAPRICON	Data da 1ª consulta	dd/mm/aaaa
23	DIAGANT	Diagnóstico e tratamento anteriores	1.Sem diag./Sem trat.; 2.Com diag./Sem trat.; 3.Com diag./Com trat.; 4.Outros; 9. Sem informação
22	DTDIAGNO	Data do primeiro diagnóstico	dd/mm/aaaa
32	DTINTRT	Ano do início do primeiro tratamento específico para o tumor, no hospital	aaaa
21	DTPRICON	Ano da 1ª consulta	aaaa
42	DTTRIAGE	Data da triagem	dd/mm/aaaa
28a	ESTADIAG	Estadiamento clínico do tumor (TNM) - Grupo	Codificação do grupamento do estágio clínico segundo classificação TNM
28a	ESTADIAM	Estadiamento clínico do tumor (TNM)	Codificação do grupamento do estágio clínico segundo classificação TNM
17	ESTADRES	UF de procedência (residência)	Sigla da UF de procedência
41	ESTCONJ	Estado conjugal atual	1.Solteiro; 2.Casado; 3.Viúvo; 4.Separado judicialmente; 5.União consensual; 9.Sem informação
35	ESTDFIMT	Estado da doença ao final do primeiro tratamento no hospital	1.Sem evidência da doença (remissão completa); 2.Remissão parcial; 3.Doença estável; 4.Doença em progresso; 5.Suporte terapêutico oncológico; 6. Óbito; 8. Não se aplica; 9. Sem informação
48	EXDIAG	Exames relevantes para o diagnóstico e planejamento da terapêutica do tumor	1.Exame clínico e patologia clínica; 2.Exames por imagem; 3.Endoscopia e cirurgia exploradora; 4.Anatomia patológica; 5.Marcadores tumorais; 8.Não se aplica; 9. Sem informação
43	HISTFAMC	Histórico familiar de câncer	1.Sim; 2.Não; 9.Sem informação
SIS	IDADE	Idade na 1ª consulta (calculada pela diferença entre a data da 1ª consulta e a data do nascimento)	Idade, em anos; valor igual a zero para crianças menores de 1 ano
11	INSTRUC	Escolaridade	1.Nenhuma; 2.Fundamental incompleto; 3.Fundamental completo; 4.Nível médio; 5.Nível superior incompleto; 6.Nível superior completo; 9.Sem informação
50	LATERALI	Lateralidade do tumor	1.Direita; 2. Esquerda; 3.Bilateral; 8.Não se aplica; 9.Sem informação
9	LOCALNAS	Local de nascimento	Sigla da UF de nascimento
25	LOCTUDET	Localização primária (Categoria 3d)	Código da CID-O, 3 dígitos
25	LOCTUPRI	Localização primária detalhada (Subcategoria 4d)	Código da CID-O, 4 dígitos
49	LOCTUPRO	Localização provável do tumor primário (somente para os casos em que a localização primária do tumor é desconhecida)	CID-O, 4 dígitos
51	MAISUMTU	Ocorrência de mais um tumor primário	1.Sim; 2.Não; 3.Duvidoso
	MUJH	Município da unidade hospitalar	Tabela de municípios do IBGE
12	OCUPACAO	Ocupação principal	Codificação pela Tabela da Código Brasileiro de Ocupações; mais de três 9 representa Ocupação ignorada
46	ORIENC	Origem do encaminhamento	1.SUS; 2.Não SUS; 3.Veio por conta própria; 8.Não se aplica; 9. Sem informação
28b	OUTROESTA	Outros estadiamentos clínicos do tumor	Codificação do grupamento do estágio clínico segundo outras classificações que não a TNM
34	PRITRATH	Primeiro tratamento recebido no hospital	1.Nenhum; 2. Cirurgia; 3.Radioterapia; 4.Quimioterapia; 5.Hormonioterapia; 6.Transplante de medula óssea; 7.Imunoterapia; 8.Outras; 9.Sem informação
13	PROCEDEN	Código do Município de procedência (residência)	Tabela de municípios do IBGE
10	RACACOR	Raça/cor	1.Branca; 2.Preta; 3.Amarela; 4.Parda; 5.Indígena; 9.Sem informação
33	RZNTR	Principal razão para a não realização do tratamento antineoplásico no hospital	1.Recusa do tratamento; 2.Tratamento realizado fora; 3.Doença avançada, falta de condições clínicas ou outras doenças associadas; 4.Abandono do tratamento; 5.Complicações de tratamento; 6.Óbito; 7.Outras razões; 8.Não se aplica; 9. Sem informação
6	SEXO	Sexo	1. Masculino; 2. Feminino
45	TABAGISM	Histórico de consumo de tabaco	1.Nunca; 2.Ex-consumidor; 3.Sim; 4.Não avaliado; 8.Não se aplica; 9.Sem informação
26	TIPOHIST	Tipo histológico do tumor primário	Codificação da morfologia do tumor pela CID-O
27	TNM	TNM	Codificação do estágio clínico segundo classificação TNM
38	TPCASO	Tipo de caso	1. Sim (Analtico); 2. Não (Não analítico)
SIS	UFUH	UF da unidade hospitalar	Sigla da Unidade da Federação da unidade hospitalar (IBGE)