

# Sobrevida de pacientes com neoplasia maligna de colo conforme localização primária à direita ou esquerda

## *Survival of patients with malignant intestinal neoplasms according to right- or left-sided primary location*

Luana Gaino Bertolazzi<sup>1</sup> ; Verônica Gonçalves França<sup>1</sup> .

### RESUMO

**Introdução:** As neoplasias de colo possuem relevância epidemiológica mundial. Dada sua heterogeneidade molecular e clínica, o diagnóstico em estádios iniciais e tratamento precoce tornam-se essenciais para ganho de sobrevida. Outro fator determinante para a sobrevida e predição do desfecho dessas neoplasias diz respeito à localização primária da doença, destacando-se suas lateralidades. **Objetivos:** Investigar associação entre taxas de sobrevida e a localização à direita ou esquerda das neoplasias de colo. **Métodos:** Trata-se de estudo transversal com delineamento descritivo, abordagem quantitativa do tipo analítica, com correlação entre variáveis. Foram sujeitos do estudo pacientes atendidos em complexo hospitalar quaternário no interior de São Paulo entre 2010 e 2017. A coleta de dados aconteceu de forma retrospectiva e documental, a partir de fontes do Registro Hospitalar de Câncer e prontuários informatizados. Os dados sociodemográficos, clínico-patológicos e de sobrevida foram analisados pelo programa IBM SPSS Statistical Package v.25 (IBM Corporation) e apresentados em mediana, interquartil e curva de Kaplan Meier, conforme natureza dessas variáveis. **Resultados:** A amostra final de 691 pacientes teve maioria diagnosticada com neoplasias de colo esquerdo (n=392;56,7%), especialmente sigmoide (n=282;40,9%), com discreta predominância de homens (n=351;50,8%) e entre os estádios II (n=193;27,9%) e III (n=213;30,9%). Os adenocarcinomas tubulares foram o tipo morfológico mais frequente (n=477;69%). A idade variou de 14 a 97 (Mediana 63,7) anos. A maior parte dos pacientes se declararam brancos (n=623;90,2%) e proveniente das cidades do Departamento Regional de Saúde XV (n=408;59%). Ocorreram 296 (42,8%) óbitos no período, especialmente em portadores de neoplasia de colo à direita (n=149; 50,3%). O tempo de sobrevida global teve mediana de 807 dias (interquartil 25= 284; interquartil 75=1622), sendo de 866 dias para colo à esquerda e 675 dias para colo à direita. **Conclusão:** As neoplasias de colo direito podem ser vistas como possível preditor independente de óbito (sobrevida de 1,8 anos) quando comparadas com neoplasias de colo à esquerda (sobrevida de 2,4 anos).

**Palavras-Chave:** Doenças do Sistema Digestório; Neoplasias Intestinais; Neoplasias Colorretais; Enfermagem Oncológica; Taxa de sobrevida.

### ABSTRACT

**Introduction:** Colon neoplasms have a worldwide epidemiological relevance. Due to their molecular and clinical heterogeneity, early diagnoses and treatment are essential for survival gain. Survival and outcome prediction in colon neoplasms also are related to the primary location of the disease, especially the laterality of the neoplasms. **Objective:** To investigate the association between patients' survival rates with right- or left-sided colon neoplasms. **Methods:** This is a cross-sectional study with descriptive design, analytical quantitative approach with correlation among variables. Study sample was composed of patients attended at a hospital complex in the São Paulo State inland from 2010 to 2017. Data were acquired from the Cancer Hospital Records and computerized medical records. We used IBM SPSS Statistical Package V.25 (IBM Corporation) to analyze the sociodemographic, clinical-pathological, and survival data, presenting them as median, interquartile ranges, and Kaplan Meier curve, according to the nature of the variables. **Results:** The sample was composed of 691 patients. Most of them (n=392;56.7%) had a diagnosis of left-sided colon neoplasm (56.7%), especially sigmoid neoplasm (n=282; 40.9%). We observed a slight predominance of men (n=351;50.8%), between stages II (n=193;27.9%) and III (n=213;30.9%). Tubular adenocarcinomas were the most frequent morphological type (n= 477; 69%). Age ranged from 14 to 97 (Median 63.7) years. Most of patients were self-declared as white (n=623;90.2%) and lived in the cities of XV Regional Health Department (n=408;59%). There were 296 (42.8%) deaths in the study period, especially patients with right-sided colon neoplasia (n=149; 50.3%). The overall survival had a median of 807 days (interquartile range [25th percentile = 284]; [interquartile range] 75th percentile = 1622). For patients with left-sided colon, the median was 866 days, and 675 days for patients with right-sided colon neoplasm. **Conclusion:** Right-sided colon neoplasms can be a possible independent predictor of death (survival of 1.8 years) when compared to left-sided colon neoplasms (survival of 2.4 years).

**Keywords:** Digestive System Diseases; Intestinal Neoplasms; Colorectal Neoplasms; Oncology Nursing; Survival Rate

#### Contribuição dos autores:

LGB orientação do projeto, coleta, tabulação, delineamento do estudo, discussão dos achados e elaboração do manuscrito. VGF coleta, tabulação, delineamento do estudo, discussão dos achados, redação do manuscrito.

#### Contato para correspondência:

Luana Gaino Bertolazzi

#### E-mail:

lu.gaino@hotmail.com

**Conflito de interesses:** Não

**Financiamento:** Não há

**Recebido:** 04/07/2019

**Aprovado:** 12/12/2019



## INTRODUÇÃO

O câncer ocupa lugar de destaque entre as doenças crônicas e não transmissíveis<sup>1</sup>. Trata-se de uma doença secular, cuja incidência tem aumentado de forma a configurar-se, atualmente, como um importante problema de saúde pública no mundo. No Brasil, estimou-se para o biênio 2018-2019 a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer, para cada ano<sup>1-2</sup>.

As neoplasias colorretais, que abrangem tumores que acometem um segmento do intestino grosso (o colo) e o reto, são o terceiro tipo de neoplasias mais frequente em homens e o segundo entre as mulheres, com exceção do câncer de pele não melanoma, e apresentam elevada taxa de mortalidade<sup>2</sup>. Especificamente para os tumores de colo, as estimativas nacionais inferem a incidência de 17.380 casos para homens e 18.980 para mulheres, totalizando 36.360 novos casos para cada ano do biênio 2018/2019<sup>3</sup>.

Os tipos histológicos das neoplasias de colo estão divididos entre os de origem epitelial (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas) e os de origem não epitelial (linfomas, carcinóides, lipossarcomas, leiomiossarcomas). Entre eles, destaca-se o adenocarcinoma, tipo histológico que corresponde a 95% de todas as neoplasias de colo<sup>3</sup>.

O desenvolvimento deste tipo de neoplasia está relacionado a diversas condições e fatores<sup>3-4</sup>. Dentre eles, cita-se o estilo de vida sedentário, a idade avançada, uma dieta com baixa ingestão de fibras, a exposição a fatores ambientais e a pré-disposição genética<sup>4</sup>. Assim, considerando-se a elevada heterogeneidade das neoplasias de colo, tanto do ponto de vista molecular quanto clínico, e a sua relevância epidemiológica em nível mundial, o diagnóstico em estádios iniciais e o tratamento precoce tornam-se essenciais para o ganho de sobrevida<sup>4</sup>.

A taxa de sobrevida é uma variável utilizada como forma padrão para discutir o prognóstico de um paciente, utilizando a probabilidade de sobreviver no curso dos intervalos de tempo até um momento considerado (t), denominada probabilidade condicional. Assim, a taxa de sobrevida em 5 anos, por exemplo, se refere à porcentagem de pacientes que vivem pelo menos 5 anos após o diagnóstico de determinada doença<sup>5-7</sup>.

A exemplo disso, a taxa de sobrevida em 5 anos para pacientes com neoplasia de colo em estágio I é de cerca de 90%<sup>4</sup>. Já as neoplasias de colo metastáticas, ou estágio IV, a taxa de sobrevida relativa de 5 anos é de cerca de 14%<sup>4</sup>, pois os tumores em cenário metastático dificultam o tratamento e tendem a ter uma perspectiva pior<sup>3-4,7</sup>.

Além do diagnóstico precoce, outro fator determinante para a sobrevida e predição do desfecho das neoplasias de colo diz respeito à localização primária da doença<sup>8</sup>. O primeiro estudo correlacionando esta característica remete-se ao ano de 1967<sup>8</sup>. Desde então, pesquisadores evidenciaram características distintas, tanto do ponto de vista molecular, quanto clínico, das neoplasias de colo oriundas do lado direito e esquerdo<sup>9</sup>.

Um estudo recente concluiu que as neoplasias diagnosticadas à esquerda (colo descendente, flexura esplênica, sigmoide e reto) apresentam sobrevida global superior às neoplasias à direita (colo ascendente, apêndice cecal e ceco)<sup>10</sup>. De maneira semelhante, diversos estudos internacionais têm discorrido sobre a importância clínica da lateralidade de neoplasias de colo, pois as abordagens de tratamento podem não ser eficazes da mesma forma para esse tipo de neoplasias<sup>11-12</sup>.

Assim, no que diz respeito aos pacientes com neoplasia de colo, estudar o tempo de sobrevida e sua relação com a localização do tumor primário, é certamente relevante<sup>12</sup>. Apesar deste

reconhecimento, em âmbito nacional a literatura relacionada a esta temática ainda é escassa, de forma que condução deste estudo se justifica tanto para a complementação da literatura vigente, quanto para mapear e reconhecer a realidade de um centro oncológico nacional de referência para dois milhões de habitantes.

Portanto, este estudo teve como objetivo delinear a sobrevida dos pacientes com neoplasias malignas de colo conforme a localização primária, à direita e à esquerda. Além disso, o estudo se propôs a responder aos seguintes questionamentos: É possível associar a localização da doença com ganho ou perda de sobrevida? Qual o perfil sociodemográfico dos pacientes diagnosticados com neoplasias malignas de colo? Qual é o estadiamento das neoplasias intestinais no momento do diagnóstico?

## MÉTODOS

### Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo transversal, com delineamento descritivo, e abordagem quantitativa do tipo analítica com correlação entre variáveis, que buscou investigar a associação entre a localização primária do tumor e a taxa de sobrevida global em pacientes com neoplasias malignas de colo.

Os estudos descritivos têm por objetivo determinar a distribuição de doenças ou condições relacionadas à saúde, de acordo com o tempo, lugar ou características dos indivíduos. Com este tipo de investigação, é possível identificar grupos de alto risco para fins de prevenção, e também gerar hipóteses etiológicas para investigações futuras<sup>13</sup>.

A abordagem quantitativa possibilita medir relações ou proporções numéricas entre as variáveis identificadas. Desta maneira, há uma investigação minuciosa do tema e explora características complexas do problema em questão, através da identificação de fatores a ele relacionados e descrição da realidade encontrada<sup>13</sup>.

O estudo foi realizado em hospital geral de ensino, localizado na cidade de São José do Rio Preto, SP. Trata-se de um complexo hospitalar de abrangência quaternária, centro de referência para 102 municípios e mais de 2 milhões de habitantes, sob a administração do Departamento Regional de Saúde XV (DRS XV). É, ainda, integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS), e classificado como Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON 3).

Foram sujeitos do estudo os prontuários de pacientes atendidos na instituição entre o período de 2010 (ano de início dos registros em prontuários informatizados) e 2017, e que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: ter diagnóstico de neoplasia maligna de colo, de acordo com o sistema de Classificação Internacional de Doenças (CID C180 a CID C188), em regiões de colo ascendente, apêndice cecal, ceco, flexura hepática, flexura esplênica, colo descendente, sigmoide e reto; estar em seguimento ambulatorial atual ou ter desfecho clínico de óbito dentro do período estabelecido.

Em contrapartida, como critérios de exclusão, definiu-se: ter diagnóstico de neoplasia maligna em região de colo transversal (CID C184) ou região de colo indefinida (CID C189), perda de seguimento clínico por abandono de tratamento ou mudança de município com seguimento clínico em outro local, e falta de informações em prontuário por preenchimento inadequado e/ou incompleto.

### Instrumento e Procedimento para Coleta de Dados

A coleta de dados foi conduzida de forma retrospectiva e documental, considerando-se que as informações foram obtidas a partir de dados do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) e prontuários

eletrônicos de pacientes diagnosticados com neoplasias malignas de colo.

O RHC<sup>14</sup> é um centro de coleta, processamento e análise contínua de dados de pacientes portadores de câncer atendidos em determinado hospital, cujos resultados são encaminhados ao Instituto Nacional do Câncer (INCA). Através desta base de dados, é possível conhecer o número de casos de determinada neoplasia, morfologia, tratamentos realizados, e situação dos pacientes (sem evidência de doença, com doença, progressão de doença e óbito)<sup>14</sup>.

Os dados obtidos foram transpostos em instrumento elaborado pelo pesquisador, contendo as questões referentes aos aspectos sociodemográficos (idade, sexo, raça, procedência e comorbidades), clínico-patológicos (estadiamento clínico, graduação histopatológica pelo sistema de classificação TNM, localização tumoral, tratamentos realizados, intervalo entre diagnóstico e início de tratamento) e de sobrevida, para posterior análise dos dados.

O sistema de Classificação de Tumores Malignos TNM busca padronizar a análise do estadiamento das neoplasias. Baseia-se na descrição clínica da lesão (T), metástases regionais em linfonodos (N) e metástases à distância (M), conforme registrado nos prontuários dos pacientes, geralmente definido na primeira consulta.

Estabeleceu-se o período padrão de 5 anos (60 meses) como tempo final para análise dos dados de taxa de sobrevida global, além dos intervalos de 12, 24 e 36 meses. As informações necessárias para calcular a taxa de sobrevida foram obtidas através da data do diagnóstico histopatológico até a data da última consulta, para os pacientes que permaneciam em seguimento ambulatorial, ou data de óbito registrado em prontuário. Caso a realização da última consulta tivesse ocorrido em data superior há 3 meses, era realizado contato telefônico para saber o desfecho do caso (óbito por outras causas, perda de segmento, entre outros). O seguimento dos casos teve como data limite 15 de dezembro de 2018, período em que foi finalizada a coleta de dados<sup>15</sup>.

## Aspectos Éticos

O presente estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Base de São José do Rio Preto (Parecer nº: 2.934.089).

## Tratamento e Análise dos Dados

A análise estatística descritiva ocorreu através do programa IBM SPSS Statistics V25.0. Os resultados estão apresentados através de proporções, medianas, quartis e médias, conforme a natureza destas variáveis. Os dados referentes à sobrevida global da doença estão apresentados na curva de Kaplan-Meier e teste de regressão de log-rank<sup>6,15-16</sup>. Através deste método, é possível estimar a probabilidade de sobrevida em vários intervalos de tempo e ilustrar graficamente a sobrevida ao longo do tempo. O teste de log-rank é um teste não paramétrico utilizado na comparação de curvas de sobrevida entre dois ou mais grupos<sup>16</sup>.

## RESULTADOS

A amostra inicial foi composta por 790 participantes. Entretanto, excluindo-se os diagnósticos de neoplasia maligna de colo com ausência de especificação de localização, bem como os pacientes cujos prontuários tiveram preenchimento inadequado e/ou incompleto para responder aos objetivos deste estudo, a amostra final foi de 691 pacientes (12,5% de excluídos; n=99)

A maioria dos participantes foi diagnosticada com neoplasias de colo esquerdo (n=392; 56,7%), especialmente em sigmoide (n=282;

40,9%). Houve discreta predominância do sexo masculino (n=351; 50,8%) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Distribuição dos pacientes conforme lateralidade (direta ou esquerda) dos tumores de colo, topografia e sexo. São José do Rio Preto, 2018.

| Lateralidade  | Topografia do Tumor | Masculino  | Feminino   | TOTAL      |
|---------------|---------------------|------------|------------|------------|
|               |                     | N (%)      | N (%)      | N (%)      |
| Colo Direito  | Ceco                | 25 (3,6)   | 46 (6,7)   | 71 (10,3)  |
|               | Apêndice Cecal      | 10 (1,4)   | 10 (1,4)   | 20 (2,8)   |
|               | Colo Ascendente     | 70 (10,1)  | 68 (9,8)   | 138 (19,9) |
|               | Ângulo Hepático     | 21 (3,0)   | 17 (2,5)   | 38 (5,5)   |
|               | SOE*                | 23 (3,3)   | 9 (1,3)    | 32 (4,6)   |
|               | Subtotal            | 149 (21,6) | 150 (21,7) | 299 (43,3) |
| Colo Esquerdo | Ângulo Esplênico    | 11 (1,6)   | 8 (1,2)    | 19 (2,8)   |
|               | Colo Descendente    | 33 (4,8)   | 37 (5,4)   | 70 (10,2)  |
|               | Colo Sigmoide       | 151 (21,9) | 131 (19,0) | 282 (40,9) |
|               | SOE*                | 7 (1,0)    | 14 (2,0)   | 21 (3,0)   |
|               | Subtotal            | 202 (29,3) | 190 (27,4) | 392 (56,7) |
|               | TOTAL               | 351 (50,8) | 340 (49,2) | 691 (100)  |

\*SOE – Sem outras especificações topográficas.

Quanto às características sociodemográficas, a idade da população do estudo variou de 14 a 97 anos (Mediana 63,7anos). A faixa etária prevalente foi a de 60 a < 70 anos (n=191; 27,6%). A maioria se declarou branco (n = 623; 90,2%) e proveniente de São José do Rio preto e das cidades abrangidas pela DRS XV (n=517; 74,8%). Setenta e oito (11,3%) pacientes provieram de outros estados brasileiros.

No que diz respeito à presença de comorbidades, destaca-se a prevalência de portadores de hipertensão arterial sistêmica (n=320; 46,3%) e diabetes mellitus (n=103; 14,9%). Quarenta e dois (6,1%) pacientes tiveram outras neoplasias sincrônicas ou metacrônicas, enquanto que 32 (4,6%) tinham diagnóstico de outras doenças intestinais, especialmente os diagnosticados com neoplasia de colo à direita (n=17). Quanto aos hábitos de vida, verifica-se a presença de tabagistas (n=51; 7,4%) e etilistas (n=21; 3,0%) ativos.

Acerca da morfologia do tumor, predominou-se o diagnóstico de adenocarcinomas (n=653; 94,5%), especialmente o subtipo tubular (n=477; 69%), tanto para aqueles tumores localizados à direita (n=189; 27,3%) quanto à esquerda (n=288; 41,7%). Os tumores do tipo carcinoide foram diagnosticados apenas em colo à direita (n=8; 1,2%) (Tabela 2).

**Tabela 2.** Distribuição dos pacientes conforme lateralidade (direta ou esquerda) dos tumores de colo e morfologia. São José do Rio Preto, 2018.

| Morfologia do Tumor         | Todos os Pacientes | Colo Esquerdo  | Colo Direito   | Valor P |
|-----------------------------|--------------------|----------------|----------------|---------|
|                             | N = 691 (100%)     | N = 392(56,7%) | N = 299(43,3%) |         |
| *Adenoc. Tubular            | 477 (69,0)         | 288 (41,7)     | 189 (27,3)     | 0,004   |
| *Adenoc. Mucinoso           | 28 (4,1)           | 12 (1,7)       | 16 (2,4)       | 0,130   |
| Outros *Adenoc.             | 148 (21,4)         | 85 (12,3)      | 63 (9,1)       | 0,846   |
| Tumor Carcinóide            | 8 (1,2)            | 0 (0,0)        | 8 (1,2)        | 0,001   |
| Carcinoma Neuroendócrino    | 12 (1,7)           | 5 (0,7)        | 7 (1,0)        | 0,288   |
| <b>Carcinoma de células</b> |                    |                |                |         |
| em Anel de Cinete           | 3 (0,4)            | 1 (0,1)        | 2 (0,3)        | 0,581   |
| Linfomas                    | 6 (0,9)            | 1 (0,1)        | 5 (0,7)        | 0,090   |
| Outros Tumores              | 9 (1,3)            | 0 (0,0)        | 9 (1,3)        | 0,001   |

\*Adenoc – Adenocarcinoma.

No que se refere aos estadiamentos, a maior parte dos pacientes foi diagnosticada entre os estadiamentos II (n=193; 27,9%) e III (n=213;

30,9%). Dentre os pacientes diagnosticados em estadiamentos IV (n=154; 22,3%), destacam-se os oriundos da cidade do estudo e da DRS XV, tanto para os tumores de colo à direita (n=56; 8,1%), quanto à esquerda (n=67; 9,7%).

Os tipos de tratamento predominantes foram Cirurgia (n=273; 39,6%) e Cirurgia associada a Quimioterapia Adjuvante (n=201; 29,2%). O tempo entre o Diagnóstico e o Início do tratamento teve mediana de 6 dias, com variação de 0 a 38 dias.

De acordo com o teste de Regressão de Cox, os tumores de colo direito foram analisados como possível preditor independente de óbito. O Hazard Ratio (Taxa de risco) foi significativa em todos os períodos de tempo de seguimento analisados (12, 24, 36 e 60 meses), quando comparados ao grupo de pacientes com neoplasias de colo à esquerda (Tabela 3).

**Tabela 3.** Regressão de Cox ajustada para sexo (referência: masculino) e idade (anos) para análise do tumor de colo direito como preditor independente de óbito. São José do Rio Preto, 2018.

| Localização Colo Direito | *HR (†IC 95%)      | Valor P |
|--------------------------|--------------------|---------|
| Sobrevida 12 meses       | 1,42 (1,05 - 1,93) | 0,024   |
| Sobrevida 24 meses       | 1,40 (1,08 - 1,81) | 0,010   |
| Sobrevida 36 meses       | 1,44 (1,13 - 1,84) | 0,004   |
| Sobrevida 60 meses       | 1,37 (1,09 - 1,73) | 0,008   |
| Sobrevida Global         | 1,39 (1,11 - 1,75) | 0,005   |

\*HR – Hazard Ratio; † IC 95% - Intervalo de Confiança 95%

No que se refere ao tempo de seguimento e mortalidade, ocorreram 296 (42,8%) óbitos no período, sendo 235 destes por câncer (34%). Durante o período do estudo, 239 (34,6%) pacientes permaneceram vivos com a doença. O número de óbitos foi predominante em portadores de neoplasia de colo à direita (n=149; 50,3%). O tempo de seguimento global teve mediana de 807 dias (interquartil 25= 284; interquartil 75=1622), sendo mediana de 866 dias para neoplasias de colo à esquerda e 675 dias para neoplasias de colo à direita. (Tabela 4; Figura 1).

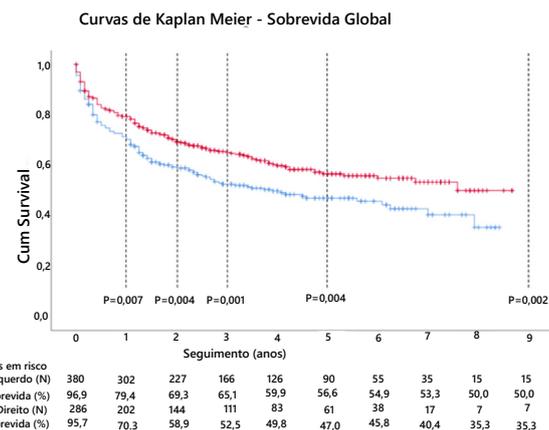
**Tabela 4.** Seguimento em longo prazo e mortalidade de acordo com a lateralidade da neoplasia de colo. São José do Rio Preto, 2018.

| Seguimento em Longo Prazo e Mortalidade | Todos os Pacientes | Colo Esquerdo    | Colo Direito     | Valor P |
|---|--------------------|------------------|------------------|---------|
|   | N = 691 (100%)     | N = 392 (56,7%)  | N = 299 (43,3%)  |         |
| <b>Situação do Último Seguimento</b>    |                    |                  |                  |         |
| Óbito por Câncer                        | 235 (34,0)         | 116 (16,8)       | 119 (17,2)       | 0,020   |
| Óbito *SOE                              | 61 (8,8)           | 31 (4,5)         | 30 (4,3)         | 0,329   |
| Vivo *SOE                               | 156 (22,6)         | 94 (13,6)        | 62 (9,0)         | 0,646   |
| Vivo com Câncer                         | 239 (34,6)         | 151 (21,9)       | 88 (12,7)        | 0,013   |
| <b>Mortalidade</b>                      |                    |                  |                  |         |
| Óbito até 12 meses                      | 167 (24,2)         | 80 (11,6)        | 87 (12,6)        | 0,008   |
| Óbito até 24 meses                      | 234 (33,9)         | 116 (16,8)       | 118 (17,1)       | 0,007   |
| Óbito até 36 meses                      | 260 (37,6)         | 131 (18,9)       | 129 (18,7)       | 0,002   |
| Óbito até 60 meses                      | 287 (41,5)         | 146 (21,1)       | 141 (20,4)       | 0,009   |
| Óbito Global                            | 296 (42,8)         | 147 (21,3)       | 149 (21,5)       | 0,005   |
| Seguimento Total (dias)                 | 807 (284 -1622) †  | 866 (407-1737) † | 675 (161 -1509)† | 0,006   |
| Seguimento Total (meses)                | 27 (9 - 53)†       | 29 (13 - 57)†    | 22 (5 - 50)†     | 0,005   |
| Seguimento Total (anos)                 | 2,3 (0,8 - 4,4)†   | 2,4 (1,1 - 4,8)† | 1,8(0,4 - 4,2)†  | 0,005   |

\*SOE - Sem Outras Especificações; †As variáveis contínuas são apresentadas em mediana e interquartis (percentil 25 e 75) e as variáveis categóricas em valores absolutos e porcentagens.

## DISCUSSÃO

As neoplasias de colo apresentam diferentes tendências no mundo no que diz respeito a sua taxa de incidência e mortalidade, variando consideravelmente entre os países<sup>17-19</sup>. Embora a literatura aponte



**Figura 1.** Curvas de Kaplan Meier para sobrevida, de acordo com a lateralidade da neoplasia de colo (à esquerda, linha vermelha; e à direita, linha azul), com destaques em 12, 24, 36, 60 meses e sobrevida global (mediana de 27 meses [9 - 53]). São José do Rio Preto, 2018.

para um aumento dos casos de tumores de colo direito nos últimos anos<sup>19</sup>, o presente estudo vai em consonância com três achados recentes, em que mantem-se a predominância dos tumores do lado esquerdo em mais de 60% dos pacientes<sup>20-22</sup>.

Os estudos inferem que tanto a prevalência das neoplasias de colo, quanto os estadiamentos já avançados ao diagnóstico parecem relacionar-se com os sintomas apresentados, que são distintos conforme a lateralidade da neoplasia<sup>20</sup>. Se estiver situado do lado direito do intestino, os principais sintomas são enfraquecimento, anemia e alteração da frequência da defecação. Tais sintomas, em geral inespecíficos e associados a outras causas, dificultam a detecção precoce da neoplasia à direita<sup>21</sup>. Entretanto, se estiver do lado esquerdo, há alteração do ritmo intestinal, com predominância de constipação, e sangramento, que usualmente chama a atenção e força os indivíduos a procurarem o serviço de saúde de forma mais rápida<sup>23-24</sup>.

Embora o sexo dos indivíduos não possa ser considerado uma variável isolada de valor prognóstico nas neoplasias de colo<sup>23</sup>, no Brasil<sup>2</sup> e no Japão<sup>25</sup>, estimou-se a prevalência de mulheres acometidas pelas neoplasias de colo. Entretanto, na população deste estudo, observou-se uma discreta predominância de homens diagnosticados (n=351, 50,8%), o que vai de encontro com a perspectiva de outros estudos realizados no país, talvez reconfigurando o atual cenário epidemiológico das neoplasias de colo<sup>23</sup>.

Apesar de serem raros, os diagnósticos em pacientes com menos de 40 anos, cuja incidência oscila entre 2,1 e 14,6%<sup>23</sup>, verifica-se maior agressividade destes tumores em pacientes jovens<sup>20,26</sup>. A literatura ainda questiona se este fato resulta de tumores mais agressivos, estadiamento desfavorável ou simples retardo no diagnóstico<sup>23</sup>. Neste sentido, um estudo nacional analisou os pacientes diagnosticados com menos de 40 anos e identificou que a maioria dos indivíduos apresentou estadiamento avançado ainda no diagnóstico<sup>20</sup>. Da mesma maneira, nesta atual casuística, os pacientes com idade até 39 anos somaram 43 (6,2%) indivíduos. O estadiamento avançado (III e IV) foi verificado em 24 (55,8%) deles.

Estima-se que 70-75% das neoplasias de colo sejam identificadas na população acima dos 60 anos<sup>20,24</sup>, fato corroborado com o presente estudo. Tanto na Europa como nos Estados Unidos, cerca 50% dos pacientes com câncer intestinal têm mais de 70 anos de idade e, nesse grupo etário, esta neoplasia é a segunda causa mais comum de morte<sup>26-27</sup>. Considerando que o crescimento da população idosa é um fenômeno mundial, e que no Brasil, o número de idosos aumentou de 9,1% em 1999 para 11,7% em 2015<sup>28</sup>, estima-se que as

doenças relacionadas à idade, como as neoplasias de colo, passarão a ter índices cada vez mais expressivos<sup>27,29</sup>.

Além disso, é notório que com o aumento da idade, o número de comorbidades também aumenta. Em um estudo com 7.600 pacientes oncológicos, aqueles com idade entre 55 e 64 anos tiveram, em média, 2,9 comorbidades, enquanto os pacientes com idade  $\geq$  75 anos tiveram, em média, 4,2 comorbidades<sup>29</sup>. Outro estudo coorte com 17.712 pacientes oncológicos sugeriu que a gravidade das comorbidades afetou a sobrevida global desses indivíduos, independente do estágio do câncer<sup>30</sup>. Acredita-se que o impacto prognóstico da comorbidade esteja relacionado à carga fisiológica da doença crônica e sua interação com o câncer, além de impactar na tolerância ao tratamento e, consequentemente, na tomada de decisão clínica<sup>30</sup>.

Destaca-se a prevalência de hipertensão arterial e diabetes mellitus na população do estudo: ambas somam 423 (61,2%) pacientes. Câncer e diabetes, isoladamente, já apresentam prognósticos perturbadores<sup>31</sup>. De forma preocupante, os estudos verificam a concomitância de ambas, com estimativas que mostram que até um em cada cinco pacientes com câncer também tem diabetes<sup>31</sup>. Além do discernimento de que o câncer de colo e essas comorbidades compartilham muitas causas comuns, como envelhecimento, obesidade e tabagismo<sup>31</sup>, alguns outros fatores que podem contribuir para a incidência e agravamento dessas doenças ao longo do tratamento oncológico.

Quanto à hipertensão arterial, alguns quimioterápicos estão diretamente relacionados ao desenvolvimento ou piora da hipertensão pré-existente, por exemplo, os inibidores do fator angiogênico (anti-VEGF), como o Bevacizumabe<sup>32-33</sup>. Este anticorpo monoclonal é indicado, atualmente, como primeira linha do tratamento do câncer colorretal metastático<sup>32-33</sup> e as taxas de hipertensão associadas ao uso deste quimioterápico vão de 4% a 35% dos pacientes<sup>34</sup>. Dado o seu mecanismo de ação, ocorre vasoconstrição sistêmica, com consequente ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e desenvolvimento e/ou complicação da hipertensão arterial<sup>32,34</sup>.

Além disso, para o controle de êmese aguda dos pacientes em tratamento quimioterápico, recomenda-se o uso de antagonistas de receptores de serotonina (5-HT<sub>3</sub>), combinados com corticosteróides<sup>35</sup>. Apesar do seu efeito antiemético prolongado, identifica-se o aumento da pressão arterial, resistência insulínica e hiperglicemia<sup>31,35</sup>. Assim, independente da maneira pela qual o diabetes, a hipertensão, e o câncer de colo se desenvolvam, e da ordem de seus diagnósticos, a concomitância de ambas influi no prognóstico do paciente e merece ter uma análise de correlação mais detalhada<sup>31</sup>.

No atual estudo, no que diz respeito aos hábitos de vida, destaca-se a presença preocupante de tabagistas e estilistas ativos, mesmo após o diagnóstico. Uma revisão de literatura<sup>36</sup> identificou o aumento do risco de mortalidade específica para câncer de colo por uso de tabaco. Ademais, um estudo de base populacional forneceu resultados sobre a cessação do tabagismo e os desfechos de mortalidade em pacientes com câncer colorretal<sup>37</sup>, mostrando que os indivíduos que continuaram fumando após o diagnóstico tiveram de três vezes mais risco de mortalidade por todas as causas em comparação com as pessoas que pararam de fumar após o diagnóstico.

No que se refere à histologia do tumor, no presente estudo, predominou-se o diagnóstico de adenocarcinomas (n=653; 94,5%), especialmente o subtipo tubular (n=477; 69%), semelhante ao encontrado na literatura<sup>4</sup>. Tratam-se de neoplasias originárias nas

células que produzem muco para lubrificar o colo e o reto. Alguns subtipos de adenocarcinoma, como o anel de sinete e o mucinoso, podem ter um pior prognóstico<sup>38</sup>. Usualmente, os adenocarcinomas originam-se de pólipos adenomatosos, condições pré-neoplásicas em que há a transformação do epitélio<sup>4,38</sup>. A progressão para adenocarcinoma é lenta e dura em média dez anos, fazendo com que esse tipo de neoplasia seja o alvo ideal de programas de rastreamento e prevenção<sup>38</sup>. Neste estudo, 32 (4,6%) pacientes apresentaram doenças do trato intestinal, sobretudo a polipose, previamente ao diagnóstico oncológico.

Para discorrer sobre a gravidade do estadiamento já avançado ao das neoplasias de colo, estima-se<sup>39</sup>, apenas 40% destes tumores sejam diagnosticados em um estágio inicial (I e II), enquanto 36% são diagnosticados em estágio que envolve os linfonodos regionais (III), e 20% já são diagnosticados com presença de metástases (IV). Esses dados vão ao encontro do observado no presente estudo, visto que os estádios iniciais (I e II) e avançados (III e IV) representaram 40,8% (n=282) e 53,1% (n=367), respectivamente.

Destaca-se neste estudo, o grande número de pacientes em estágio IV pertencentes à DRS XV (n=123; 17,8%). Tal fato pode ser justificado pela falta de uma rede de atenção e fluxo de encaminhamento bem estabelecido no que diz respeito às neoplasias, desde a Atenção Básica. Um estudo da Organização Mundial da Saúde (OMS) demonstra que a elaboração de programas nacionais e regionais é essencial enquanto estratégia de controle do câncer, independentemente da situação econômica do país ou região<sup>38</sup>.

Ainda acerca do estadiamento, observou-se neste estudo maiores taxas de neoplasias à direita com estadiamento avançado (III e IV). De maneira semelhante, uma análise internacional inferiu que doença localizada (I e II) foi mais comum no colo esquerdo (73,2%) que no direito (55,9%)<sup>19</sup>. Conforme já discorrido, esses dados podem estar relacionados a inespecificidade dos sintomas das neoplasias de colo direito, que são diagnosticadas mais tardiamente.

Tais dados reforçam o conceito de que o câncer intestinal é uma doença heterogênea, e que os tumores primários que surgem de diferentes regiões do colo são clinicamente e molecularmente distintos. Estudos demonstraram que tumores do lado esquerdo derivam do intestino posterior embrionário; já os do lado direito derivam do intestino médio embrionário. Além disso, evidências biológicas sugerem que a lateralidade da neoplasia possui perfil único de expressão gênica, e seguem diferentes vias moleculares de carcinogênese<sup>38-39</sup>.

Tumores do lado direito são frequentemente caracterizados por fatores prognósticos adversos, incluindo positividade na mutação do gene *BRAF*, instabilidade de microssatélites, hipermutação, positividade da assinatura da via serrilhada e histologia mucinosa. Em contraste, os tumores do lado esquerdo são usualmente lesões infiltrantes, constrictivas, com um fenótipo que envolve instabilidade cromossômica e aneuploidia<sup>40</sup>. Logo, tem sido amplamente discutido no meio científico o impacto destes fatores moleculares, genéticos e clínicos das neoplasias intestinais. Eles influenciam, inclusive, na escolha assertiva do tratamento e no impacto da sobrevida dos pacientes acometidos por este tipo de neoplasia, a depender de sua localização primária.

Este estudo analisou, de acordo com o teste de Regressão de Cox, o tumor de colo direito como possível preditor independente de óbito. O Hazard Ratio foi significativo em todos os períodos de tempo de seguimento analisados (12, 24, 36 e 60 meses). Considera-se aqui, portanto, que portadores de neoplasias de colo à direita possuem maior risco de mortalidade.

O número de óbitos foi predominante nas neoplasias de colo à direita e tempo de seguimento global teve mediana de 866 dias para neoplasias de colo à esquerda e 675 dias para neoplasias de colo à direita. Esses dados são consistentes com as crescentes evidências de grandes estudos que mostraram perfis biomoleculares distintos e específicos pela localização do tumor primário, com um impacto potencial também no prognóstico<sup>11,18,39</sup>. De maneira semelhante, entre os indivíduos avaliados em um estudo que analisou três coortes independentes, identificou-se maior sobrevida global e sobrevida livre de progressão de doença nos tumores à esquerda quando comparados à direita<sup>19</sup>.

Em uma meta-análise recente, demonstrou-se também que a localização do tumor primário tem um papel crítico no prognóstico e na sobrevida global. A localização à direita ou à esquerda foi considerada um fator prognóstico independente, tanto na doença precoce quanto na avançada. Especificamente, ter um tumor originado no lado esquerdo do colo foi significativamente associado a um risco absoluto de morte reduzido em 19%<sup>40</sup>.

Na mesma direção, a literatura aponta que câncer de colo direito teve uma maior incidência de recorrência do que a doença do lado esquerdo, e que pacientes com câncer de colo à direita, em estágio III, tiveram pior prognóstico em comparação com aqueles com câncer de colo esquerdo do estágio II<sup>40</sup>. Assim, conforme aqui demonstrado, e corroborado em outros diversos estudos<sup>18-19</sup> é factível salientar as evidências que confirmam o impacto da localização do tumor de colo no prognóstico e sobrevida.

## CONCLUSÃO

A partir da análise das variáveis presentes no estudo, demonstrou-se que as neoplasias de colo direito podem ser vistas como possível preditor independente de óbito (sobrevida de 1,8 anos), quando comparadas com as neoplasias de colo esquerdo (sobrevida de 2,4 anos). Torna-se, portanto, evidente a que os tumores primários que surgem de diferentes regiões do colo são distintos nas análises clínicas e fisiopatológicas. Dessa forma, além de ressaltar a configuração do câncer intestinal como importante problema de saúde mundial, destaca-se a importância de considerar a sua lateralidade na tomada de decisão clínica.

Assim, o presente estudo enfatiza o desafio de elucidar as bases biológicas e moleculares da influência da localização primária no resultado clínico e melhorar a compreensão da biologia do tumor, como por exemplo, através da assinatura de biomarcadores, e considerar a localização primária das neoplasias de colo como um importante fator de estratificação para ensaios randomizados futuros.

## REFERÊNCIAS

- Murray CJL, Phil D, Lopez AD. Measuring the Global Burden of disease. *N Engl J Med* 2013; 369(5):448-57. DOI: 10.1056/NEJMra1201534
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA [homepage na Internet]. [acesso em 2018 Jun 19]. Incidência de Câncer no Brasil: Estimativa 2018; [aproximadamente 1 tela]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/index.asp>
- Reis JQ, Silva MRS, Costa GS. Prevenção do câncer colorretal em pacientes assintomáticos. *Rev Uningá Review* [periódico na Internet] 2017 [acesso em 2019 Mar 18]; 29(3):118-22. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1985>
- American Cancer Society [homepage na Internet]. American Cancer Society; 2019 [acesso em 2019 Jun 19]. American Cancer Society Guideline for Colorectal Cancer Screening; [aproximadamente 4 telas]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/acs-recommendations.html>
- Ferreira JC, Patino CM. What is survival analysis, and when should I use it?. *J Bras Pneumol*. 2016;42(1):77. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000013>
- Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevida. *Cad Saúde Pública*. 2002;18(3):579-94. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2002000300003>

- Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(2):79-92. doi: 10.1038/nrc.2016.126
- Santo GFE, Aguilar-Nascimento JE, Kishima MO, Takiuchi A. Correlação de fatores anatomopatológicos com a sobrevida de pacientes operados por adenocarcinoma colorretal. *Rev Col Bras Cir*. 2008;35(3):182-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912008000300009>
- Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1713-29. doi: 10.1093/annonc/mdx175
- Schrag D, Weng S, Brooks G, Meyerhardt JA, Venook AP, et al. The relationship between primary tumor sidedness and prognosis in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:15(Suppl):3505. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.3505
- Venook AP, Kimmie NG. Left vs. Right: anatomic location matters for clinical outcomes in advanced colorectal cancer. In: ASCO Annual Meeting, Abstract 3504, 2016. Disponível em: [https://am.asco.org/left-vs-right-anatomic-location-matters-clinical-outcomes-advanced-colorectal-cancer?utm\\_source=TrendMD&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=ASCO\\_Daily\\_News\\_TrendMD\\_0](https://am.asco.org/left-vs-right-anatomic-location-matters-clinical-outcomes-advanced-colorectal-cancer?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=ASCO_Daily_News_TrendMD_0) [acesso em 04 Junho 2019]
- Venook AP. Tumor 'Sidedness' in Colon Cancer: studies look for explanations. In: ASCO Annual Meeting; 2017 [acesso em 2019 Jun 4]. Disponível em: [http://www.ascopost.com/issues/july-25-2017/tumor-sidedness-in-colon-cancer-studies-look-for-explanations/?utm\\_source=TrendMD&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=The\\_ASCO\\_Post\\_TrendMD\\_0](http://www.ascopost.com/issues/july-25-2017/tumor-sidedness-in-colon-cancer-studies-look-for-explanations/?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=The_ASCO_Post_TrendMD_0)
- Dalfovo MS, Lana DA, Silveira A. Métodos quantitativos e qualitativos: um reagete teórico. *Rev Interdiscip Cient Apl* [periódico na Internet], 2008 [acesso em 2019 Maio 7]; 2(4):1-13. Disponível em: [rica.unibes.com.br/index.php/rica/article/download/243/234](http://www.rica.unibes.com.br/index.php/rica/article/download/243/234)
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Informação dos registros hospitalares de câncer como estratégia de transformação: perfil do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva em 25 anos. Rio de Janeiro: INCA; 2012.
- Marotti M. Quais são os objetivos clínicos que determinam a eficácia dos tratamentos em oncologia? *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(6): 477-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302007000600007>
- Ferreira JC, Patino CM. What is survival analysis, and when should I use it?. *J Bras. Pneumol*. [Internet], 2016; 42(1):77-77. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000013>
- Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-91. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>
- Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. [Internet], 2017;67(3):177-93. <https://doi.org/10.3322/caac.21395>
- Loupakis F, Yang D, Yau L, Feng S, Cremolini C, Zhang W, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Nat Cancer Inst*. 2015;107(3):1-9. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju427>
- Carneiro Neto JD, Barreto JBP, Freitas NS, Queiroz MA. Câncer colorretal: características clínicas e anatomopatológicas em pacientes com idade inferior a 40 anos. *Rev Bras Colo-Proctol*. 2006;26(4):430-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-98802006000400009>
- Price TJ, Beeke C, Ullah S, Padbury R, Maddern G, Roder D, et al. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer*. 2015;121(6):830-5. doi: 10.1002/cncr.29129
- Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer*. 2011;105(1):58-64. doi: 10.1038/bjc.2011.201
- Lupinacci RM, Campos FG, Araujo SEA, Imperiale AR, Seid VE, Habr-Gama A, et al. Análise comparativa das características clínicas, anatomo-patológicas e sobrevida entre pacientes com câncer colo-retal abaixo e acima de 40 anos de idade. *Rev Bras Coloproct* [periódico na Internet]. 2003 [acesso em 2019 Dez 19];23(3):155-62. Disponível em: [file:///C:/Users/30062/Downloads/ANALISE\\_COMPARATIVA\\_DAS\\_CARACTERISTICAS\\_CLINICAS\\_A.pdf](file:///C:/Users/30062/Downloads/ANALISE_COMPARATIVA_DAS_CARACTERISTICAS_CLINICAS_A.pdf)
- Biondi A, Vacante M, Ambrosino I, Cristaldi E, Pietrapertosa G, Basile F. Role of surgery for colorectal cancer in the elderly. *World J Gastrointest Surg*. 2016; 8:606-13. doi: 10.4240/wjgs.v8.i9.606
- Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2008: a study of 25 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44(4):388-96. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyu003>
- Grosso G, Biondi A, F Galvano, Mistretta A, S Marventano, Buscemi S, et al. Factors associated with colorectal cancer in the context of the Mediterranean diet: a case-control study. *Câncer Nutr*. 2014;66(4):558-65. doi: 10.1080/01635581.2014.902975
- Folprecht G, Cunningham D, Ross P, Glimelius B, Di Costanzo F, Wils J, et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. *Ann Oncol*. 2004;15(9):1330-8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh344>
- Viana ALA, Silva HP, Ferreira MP. Demografia das regiões de saúde brasileiras [Internet]. São Paulo: RESBR; 2015. (Nota técnica, nº 6). Disponível em: <http://www.resbr.net.br/wp-content/uploads/2015/11/Novos-Caminhos-6.pdf> [acesso em 03 Dezembro 2018]
- Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Haug U. Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. *Br J Cancer*. 2007;96(5):828-31. doi: 10.1038/sj.bjc.6603628

30. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel Junior EL. Prognostic importance of comorbidity in a Hospital-based cancer registry. *JAMA*. 2004;291(2):2441-7. doi:10.1001/jama.291.20.2441
31. Bertolazzi LG, Domingues Junior JL, Carmo VCMFO, Fernandez FLC. Prevalência de diabetes em pacientes com neoplasias malignas de trato intestinal em um hospital de ensino. *Rev Bras Oncol Clín [periódico na Internet]*. 2015 [acesso em 2019 Jun 22];11(40):71-7. Disponível em: <https://www.sbec.org.br/sbec-site/revista-sbec/pdfs/40/artigo3.pdf> [acesso em 22 Junho 2019]
32. Frey MK, Dao F, Olvera N, Konner JA, Dickler MN, Levine DA. Genetic predisposition to bevacizumab-induced hypertension. *Gynecol Oncol*. 2017;147(3):621-5. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.09>
33. Souza VB, Silva EN, Ribeiro ML, Martins WA. Hipertensão arterial no paciente com câncer. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(3):246-52. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150011>
34. Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-induced hypertension: clinical presentation and molecular understanding. *Pharmacol Ther*. 2018;182:152-60. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.08.012>
35. Almeida RGL, Pontes ACAA, Cardoso DA, Carrera JS, Sousa MS, Maia CSF. O manejo da êmese em uma unidade oncológica: a necessidade da intervenção farmacêutica em tempo real. *Rev Bras Cancerol [periódico na Internet]*. 2015 [acesso em 2018 Dez 13];61(2):115-21. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/rbc/n\\_61/v02/pdf/05-artigo-o-manejo-da-emese-em-uma-unidade-oncologica-a-necessidade-da-intervencao-farmaceutica-em-tempo-real.pdf](http://www1.inca.gov.br/rbc/n_61/v02/pdf/05-artigo-o-manejo-da-emese-em-uma-unidade-oncologica-a-necessidade-da-intervencao-farmaceutica-em-tempo-real.pdf)
36. Van Zutphen M, Kampman E, Giovannucci EL, Van Duijnhoven FJB. Lifestyle after colorectal cancer diagnosis in relation to survival and recurrence: a review of the literature. *Curr Colorectal Cancer Rep [Internet]*, 2017;13(5):370-401. DOI 10.1007/s11888-017-0386-1
37. Sharp L, McDevitt J, Brown C, Carsin AE, Comber H. Association between smoking at diagnosis and cause-specific survival in patients with rectal cancer: results from a population-based analysis of 10,794 cases. *Cancer*. 2017;123(13):2543-50. doi: 10.1002/cncr.30583
38. Menezes CCS, Ferreira DBB, Almeida FBF, Bomfim MS, Trindade LMDF. Câncer Colorretal Na População Brasileira: Taxa De Mortalidade No Período De 2005-2015. *Rev. Bras Promoç Saúde [periódico na Internet]*. 2016 [acesso em 2019 Maio 19];29(2):172-9 Disponível <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=40848190004>
39. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med [Internet]*, 2015;21(11):1350-6. doi:10.1038/nm.3967
40. Petrelli F, Tomasello G, Borronovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer - a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):211-9. doi:10.1001/jamaoncol.2016.4227